

УДК 616.72-002.77-053-071-074/078

<https://doi.org/10.33619/2414-2948/48/17>

ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КАК МАРКЕРЫ АГРЕССИВНОГО ТЕЧЕНИЯ И ЭФФЕКТИВНОСТИ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ У ДЕТЕЙ

©Саатова Г. М., д-р мед. наук, Национальный центр охраны материнства и детства,
г. Бишкек, Кыргызстан

©Маймерова Г. Ш., д-р мед. наук, Национальный центр охраны материнства и детства,
г. Бишкек, Кыргызстан

©Ганиева А., Национальный центр охраны материнства и детства,
г. Бишкек, Кыргызстан

IMMUNOGENETIC INDICATORS AS MARKERS OF AGGRESSIVE FLOW AND EFFICIENCY OF BASIC THERAPY IN RHEUMATOID ARTHRITIS IN CHILDREN

©Saatova G., Dr. habil., National Center for Maternal and Child health, Bishkek, Kyrgyzstan

©Maimerova G., DSc (med), National Center for Maternal and Child health, Bishkek, Kyrgyzstan

©Ganieva A., Dr. habil., National Center for Maternal and Child health, Bishkek, Kyrgyzstan

Аннотация. Впервые изучены иммунологические и иммуногенетические особенности ювенильного ревматоидного артрита в кыргызской популяции. Обследование проводилось у 30 здоровых детей и 67 больных в возрасте от 3 до 16 лет. Применялся метод розеткообразования. Установлены ассоциативные связи при системной форме ювенильного ревматоидного артрита с антигенами гистосовместимости по системе HLA Cw5, B12, и антигенов B15, A2, A9 — с высокой активностью процесса, ранним развитием костно-хрящевой деструкции и функциональными нарушениями. В первые 6 месяцев болезни рекомендуется назначение агрессивной базисной терапии.

Abstract. The immunological and immunogenetic features of juvenile rheumatoid arthritis in the Kyrgyz population are studied for the first time. The study was conducted in 30 healthy children and 67 patients aged 3 to 16 years. The method of rosette formation was used. Associative links were established in the systemic form of juvenile rheumatoid arthritis with histocompatibility antigens in the HLA Cw5, B12 system, and the B15, A2, A9 antigens with high activity of the process, early development of bone and cartilage destruction and functional impairments. In the first 6 months of disease, it recommended the appointment of an aggressive baseline therapy.

Ключевые слова: ювенильный ревматоидный артрит, антигены гистосовместимости, HLA антиген, иммунитет.

Keywords: juvenile rheumatoid arthritis, histocompatibility antigens, HLA antigen, immunity.

В последние годы большое внимание уделяется изучению клеточноопосредованных реакций и их роли в становлении и прогрессировании ювенильного ревматоидного артрита (ЮРА) [1, 2]. На сегодня установлено, что эффективность Т-клеточной активации зависит от специфичности HLA-аллелей.

В связи с этим нам представляется актуальным изучение состава Т-клеточного иммунитета и характера распределения антигенов гистосовместимости Т-лимфоцитов у больных ЮРА, т. к. выявление генетических маркеров различных форм и вариантов течения позволит прогнозировать исход ЮРА, решить вопросы профилактики и лечения [3, 4].

Цель исследования: определить иммунологическую и иммуногенетическую характеристику ЮРА в кыргызской популяции с учётом прогностической ценности иммуногенетических маркеров.

Материалы и методы исследования

Иммунологическое обследование проводилось у 30 здоровых детей и 67 больных ЮРА в возрасте от 3 до 16 лет. Среди больных детей 51 ребёнок страдал суставной и 16 суставно-висцеральной формой заболевания. Диагноз ЮРА верифицирован на основании клинко-лабораторных и рентгенологических данных в соответствии с общепринятыми критериями диагностики. Для изучения иммунного статуса применялся метод розеткообразования.

Иммуногенетическое обследование проводилось методом тканевого типирования антигенов гистосовместимости HLA A, В и С локусов у 149 здоровых детей Кыргызской популяции и 67 больным ЮРА.

Результаты исследования

При ревматоидном артрите (РА) у детей выявлено снижение общего количества Т-лимфоцитов в периферической крови [5]. Выявлен дисбаланс в системе иммунорегуляторных клеток, который заключается в количественном дефиците Т-хелперов и предшественников супрессорных клеток. Снижение числа Т-хелперов отмечалось во всех группах больных и мало зависело от формы заболевания и активности процесса. Значительное снижение содержания Т-супрессоров выявлено у наиболее тяжелого контингента больных: при суставно-висцеральной и суставной формах с генерализованным поражением суставов и высокой степенью активности процесса. Снижение содержания Т-супрессоров, возможно, обусловлено не только дефицитом клеток — предшественников, но и дефицитом индуцирующего влияния со стороны Т-хелперов, а также блокирующим влиянием ЦИК [6].

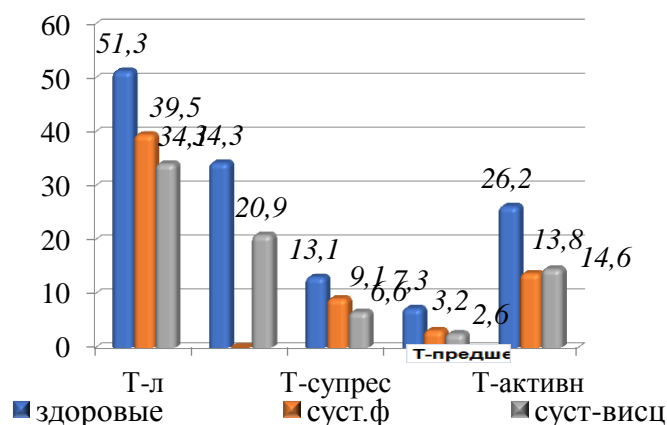


Рисунок 1. Относительное содержание основных субпопуляций Т-лимфоцитов у больных ЮРА в зависимости от формы болезни

При ЮРА установлена достоверно более высокая частота обнаружения антигенов гистосовместимости HLA Cw5, B12, B16, чем в популяции. Величина относительного риска (RR) отражающая силу ассоциации составила 19,5; 2,9; 2,8 соответственно, при высоком атрибутивном (непосредственном риске) (s) для Cw5 (+56,15). Обнаружение антигенов Cw5, B12, B16 у больных ЮРА коррелировало с высоким СОЭ, СРБ, серопозитивностью. Была выявлена коррелятивная связь системной формы ЮРА с антигенами Cw5, B12, и

коррелятивная связь антигенов В15, А2, А9 с активностью процесса, ранним развитием костно-хрящевой деструкции и функциональными нарушениями.

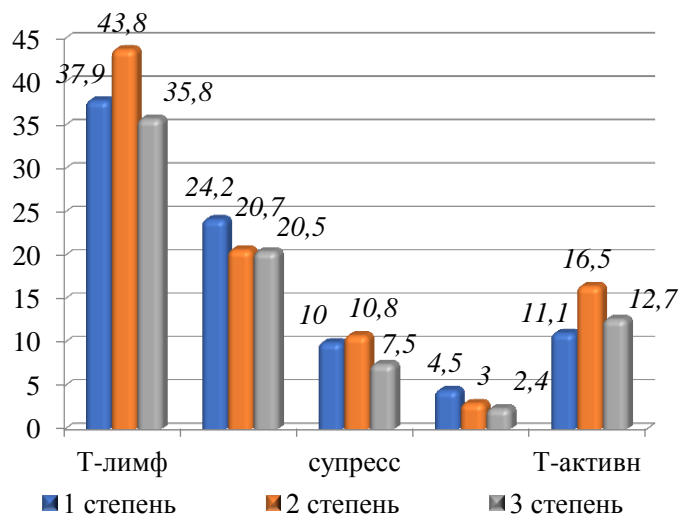


Рисунок 2. Относительное содержание основных субпопуляций Т-лимфоцитов у больных ЮРА в зависимости от активности процесса

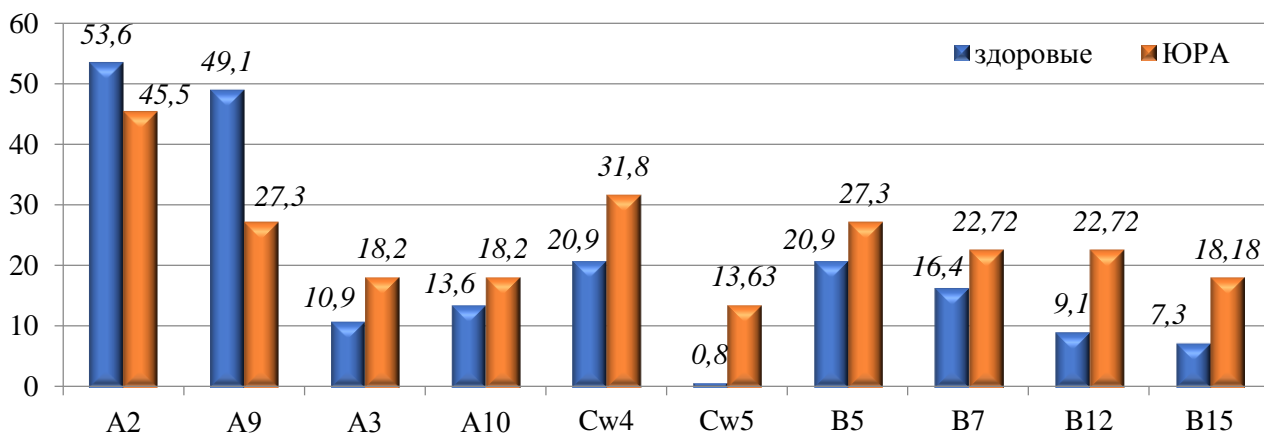


Рисунок 3. Частота обнаружения HLA антигенов у больных ЮРА в сравнении с здоровой кыргызской популяцией

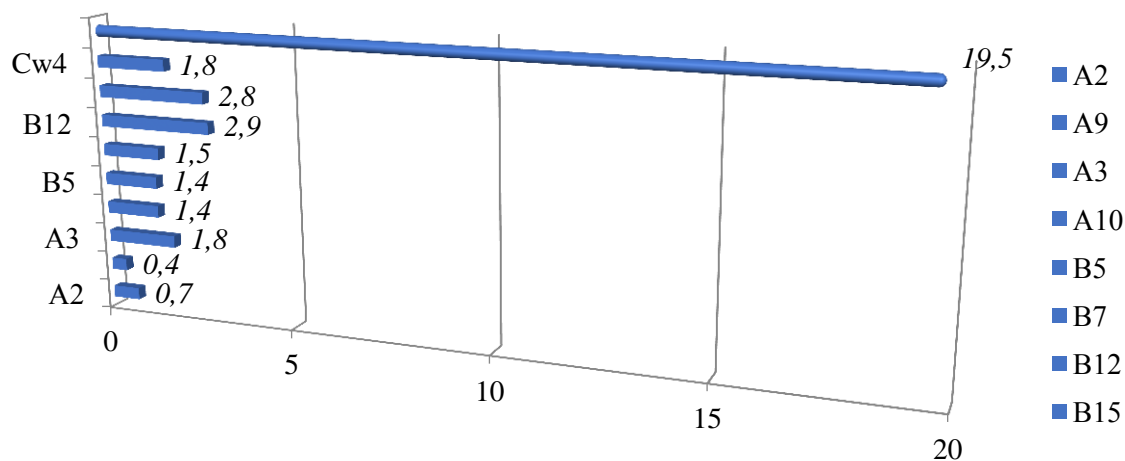


Рисунок 4. Сила ассоциации HLA антигенов у больных ЮРА (OR)

Перечисленные сдвиги служат основанием для назначения болезнь-контролирующих препаратов в ранней стадии ЮРА [7, 8].

Стратегия последовательной активной терапии с регулярной сменой базисных препаратов и применением цитостатиков (метотрексат, циклоспорин А) положительно отразилась на восстановлении дисбаланса иммунорегуляторных клеток (восстановлении супрессорной и хелперной активности Т-лимфоцитов), на качестве жизни больных РА и является оптимальной при этом заболевании.

Выводы

Низкие уровни супрессорной и хелперной активности Т-лимфоцитов при высоком уровне ЦИК являются иммунологическими маркерами тяжести ЮРА.

Обнаружение у больных системной формой ЮРА Кыргызской популяции ассоциативных связей с антигенами гистосовместимости по системе HLA Cw5, B12, и коррелятивная связь антигенов B15, A2, A9 с высокой активностью процесса, ранним развитием костно-хрящевой деструкции и функциональными нарушениями позволяют использовать их как иммуно-генетические маркеры неблагоприятного прогноза.

Обнаружение клинических, иммунологических и иммуно-генетических маркеров неблагоприятного течения ЮРА в первые 6 месяцев болезни служат основанием для назначения агрессивной базисной терапии.

Список литературы:

1. Золобова Е. С., Ясдовский В. В., Воронин А. В., Болдырева М. П. Иммуногенетические особенности ювенильного ревматоидного артрита // Научно-практическая ревматология. 2007. Т. 45. №5. С. 66-73. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2007-24>
2. Лазарчик И. В. Особенности клиники ювенильного ревматоидного артрита и характеристика комплекса цитобиохимических показателей как прогностических критериев заболевания: автореферат дис. ... канд. мед. наук, Минск. 1997. 25 с.
3. Date Y., Seki N., Kamizono S., Higuchi T., Hirata T., Miyata K., Ueda K. Identification of a genetic risk factor for systemic juvenile rheumatoid arthritis in the 5'-flanking region of the TNF α gene and HLA genes // *Arthritis & Rheumatism*. 1999. V. 42. №12. P. 2577-2582. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(199912\)42:12<2577::AID-ANR10>3.0.CO;2-O](https://doi.org/10.1002/1529-0131(199912)42:12<2577::AID-ANR10>3.0.CO;2-O)
4. Vehe R. K., Begovich A. B., Nepom B. S. HLA susceptibility genes in rheumatoid factor positive juvenile rheumatoid arthritis // *The Journal of rheumatology*. Supplement. 1990. V. 26. P. 11-15. PMID:2082016
5. Sundel R. P. Rheumatic Diseases of Childhood: Therapeutic Principles // *Pediatric Allergy: Principles and Practice E-Book*. 2015. P. 112.
6. Sen E. S., Ramanan A. V. New age of biological therapies in paediatric rheumatology // *Archives of disease in childhood*. 2014. V. 99. №7. P. 679-685. <http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2013-304397>
7. Midgley A., Watson L., Beresford M. W. New insights into the pathogenesis and management of lupus in children // *Archives of disease in childhood*. 2014. V. 99. №6. P. 563-567. <http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2013-304396>
8. Miyagawa-Hayashino A. et al. Increase of MZB1 in B cells in systemic lupus erythematosus: proteomic analysis of biopsied lymph nodes // *Arthritis research & therapy*. 2018. V. 20. №1. P. 13. <https://doi.org/10.1186/s13075-018-1511-5>

References:

1. Zolobova, E. S., Yasdovsky, V. V., Voronin, A. V., & Boldyreva, M. P. (2007). Immunogenetic features of juvenile rheumatoid arthritis. *Rheumatology Science and Practice*, 45(5), 66-73. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2007-24> (in Russian).
2. Lazarchik, I. V. (1997). Osobennosti kliniki yuvenil'nogo revmatoidnogo artrita i kharakteristika kompleksa tsitobiokhimicheskikh pokazatelei kak prognosticheskikh kriteriev zabolevaniya: avtoreferat dis. ...kand.mend.nauk. Minsk. (in Russian).
3. Date, Y., Seki, N., Kamizono, S., Higuchi, T., Hirata, T., Miyata, K., ... & Kato, H. (1999). Identification of a genetic risk factor for systemic juvenile rheumatoid arthritis in the 5'-flanking region of the TNF α gene and HLA genes. *Arthritis and rheumatism*, 42(12), 2577-2582. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(199912\)42:12<2577::AID-ANR10>3.0.CO;2-O](https://doi.org/10.1002/1529-0131(199912)42:12<2577::AID-ANR10>3.0.CO;2-O)
4. Vehe, R. K., Begovich, A. B., & Nepom, B. S. (1990). HLA susceptibility genes in rheumatoid factor positive juvenile rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology. Supplement*, 26, 11-15. PMID:2082016
5. Sundel, R. P. (2015). Rheumatic Diseases of Childhood: Therapeutic Principles. *Pediatric Allergy: Principles and Practice E-Book*, 112.
6. Sen, E. S., & Ramanan, A. V. (2014). New age of biological therapies in paediatric rheumatology. *Archives of disease in childhood*, 99(7), 679-685. <http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2013-304397>
7. Midgley, A., Watson, L., & Beresford, M. W. (2014). New insights into the pathogenesis and management of lupus in children. *Archives of disease in childhood*, 99(6), 563-567. <http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2013-304396>
8. Miyagawa-Hayashino, A., Yoshifuji, H., Kitagori, K., Ito, S., Oku, T., Hirayama, Y., ... & Haga, H. (2018). Increase of MZB1 in B cells in systemic lupus erythematosus: proteomic analysis of biopsied lymph nodes. *Arthritis research & therapy*, 20(1), 13. <https://doi.org/10.1186/s13075-018-1511-5>

Работа поступила
в редакцию 19.10.2019 г.

Принята к публикации
24.10.2019 г.

Ссылка для цитирования:

Саатова Г. М., Маймерова Г. Ш., Ганиева А. Иммуногенетические показатели как маркеры агрессивного течения и эффективности базисной терапии при ревматоидном артрите у детей // Бюллетень науки и практики. 2019. Т. 5. №11. С. 131-135. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/48/17>

Cite as (APA):

Saatova, G., Maimerova, G., & Ganieva, A. (2019). Immunogenetic Indicators as Markers of Aggressive Flow and Efficiency of Basic Therapy in Rheumatoid Arthritis in Children. *Bulletin of Science and Practice*, 5(11), 131-135. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/48/17> (in Russian).