

На правах рукописи

КАЙЛИНА

Анна Николаевна

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

14.01.08 – педиатрия

14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Томск 2013

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАМН,
заслуженный деятель науки РФ

Огородова Людмила Михайловна

доктор медицинских наук, профессор

Завадовская Вера Дмитриевна

Официальные оппоненты:

заведующий отделением детской кардиологии
ФГБУ «Научно-исследовательский институт
кардиологии» СО РАМН,
доктор медицинских наук, профессор

Ковалев Игорь Александрович

заведующий отделением лучевой диагностики
ФГБУ «Научно-исследовательский институт
онкологии» СО РАМН,
доктор медицинских наук, профессор

Фролова Ирина Георгиевна

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр здоровья детей» Российской академии медицинских наук (г. Москва)

Защита состоится «__» _____ 2013г. в ____00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.096.02 при Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

Автореферат разослан «__» _____ 2013г.

Ученый секретарь диссертационного совета

Агеева Т.С.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) – хроническое многофакторное заболевание с иммуноагрессивным патогенезом, воспалением синовиальной оболочки суставов, деструкцией хрящевой и костной ткани и развитием широкого спектра внесуставных проявлений, имеющее прогрессирующее течение. Диагноз ЮИА устанавливается в случае развития артрита до 16-летнего возраста [Cassidy J.T., Petty R.E., 2005; Баранов А.А., Алексеева Е.И., 2006]. 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].

В течение последних лет продолжается неуклонный рост ревматических заболеваний, как у взрослых, так и у детей [Насонова В.А. с соавт., 2010; Кузьмина Н.Н. 2006; Баранов А.А., Алексеева Е.И., 2010; Малиевский В.А.; 2006]. 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]. В настоящее время ЮИА имеет лидирующие позиции в структуре ревматических заболеваний. 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]. 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 [Шайков А.В., 1997].

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]

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 [Murphy G. et al., 2005, Peak N.J. et al., 2005, Kim K.S. et al., 2011]. Формирование паннуса при ревматоидном артрите происходит при непосредственном участии ММП-2, ММП-9 и тканевого ингибитора металлопротеиназ ТИМП-1 [Турна А.А., 2011]. 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; Burrage P.S. et al., 2006].

Исследования, касающиеся сопоставления уровней ММП-2, ММП-9 и ТИМП-1 в сыворотке крови и синовиальной жидкости с морфологическими изменениями суставных тканей по данным магнитно-резонансной томографии 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: установить клиничко-морфологические особенности течения ювенильных артритов у детей и определить вклад системы матриксных 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:

1. Установить клиничко-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 матриксных металлопротеиназ (ММП-2, ММП-9 и ТИМП-1) у детей, больных ювенильным артритом и сопоставление полученных результатов с морфологической картиной суставных структур по данным магнитно-резонансной томографии.

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 картина магнитно-резонансной томографии 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 магнитно-резонансной томографии, а также ассоциация низких показателей ТИМП-1 в сыворотке крови с развитием картины пролиферации синовия в пораженных суставах.

Впервые показано, что при олиго- и полиартрите, позитивных по антителам к модифицированному цитруллинированному виментину, 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 магнитно-резонансной томографии 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 ювенильным идиопатическим артритом в динамике наблюдения через 6 месяцев является критерием эффективности базисной терапии и сопровождается уменьшением проявлений артрита по данным магнитно-резонансной томографии. Низкий уровень ТИМП-1 в сыворотке крови ассоциирован с поражением глаз при ювенильном идиопатическом артрите.
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 матричных 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.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

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 СибГМУ 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).

Проведено сравнительное проспективное исследование в открытых группах (рис. 1). Наблюдение за больными длилось 6 месяцев. В исследовании приняли участие больные ЮИА (n=82) и больные реактивным артритом (ReA; n=22). Группу контроля составили 20 условно здоровых детей.

В группе пациентов с ЮИА 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.). Дети, больные ЮИА, разделены в соответствии с диагностическими критериями ILAR (International League of Associations for Rheumatology, Дюрбан, 1997, Эдмонтон, 2001) на 3 подгруппы: олигоартрит (n=43), полиартрит (n=24), артрит, ассоциированный с энтезитом (n=15).



Рисунок 1. Схема исследования

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, Эдмонтон, 2001); артрит, развившийся до 16 лет; длительность суставного синдрома более 6 недель; отсутствие других ревматических заболеваний; отсутствие неопластического процесса, отсутствие септического артрита, туберкулеза.

Критерии включения в группу больных РеА: возраст до 18 лет; 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 включения в группу здоровых детей: возраст до 18 лет; отсутствие в анамнезе заболеваний суставов; отсутствие глюкокортикоидной и цитостатической терапии в течение 1 года, применения нестероидных противовоспалительных препаратов в течение 6 месяцев.

Методы исследования

Клинико-anamнестический метод. С целью выяснения анамнеза проводили опрос пациента и его родителей, изучали медицинскую документацию. Клинический осмотр проводили согласно общепринятым методикам с исследованием всех групп суставов. Оценка активности заболевания при олиго- и полиартрите проводилась с помощью интегрального индекса DAS28 (Disease Activity Score), рекомендованного Европейской лигой против ревматизма (EULAR - European League Against Rheumatism) для клинических исследований у больных ревматоидным артритом. Основные компоненты индекса DAS28: число болезненных суставов, число припухших суставов, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), общая оценка активности болезни по визуальной аналоговой шкале. Активность заболевания в подгруппе артрита, ассоциированного с энтезитом, оценивалась по индексу BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, 1994 г.). Активность оценивалась как высокая при величии индекса BASDAI ≥ 4 , низкая - при BASDAI < 4 . Оценка функциональной способности больного определялась в соответствии с классификацией O. Steinbrocker (1988 г.). Оценку эффективности базисной терапии проводили с использованием критериев Американской Коллегии ревматологов-педиатров ACRpedi (American College of Rheumatology Pediatric, 1997 г.).

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/м²/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.

Лабораторный метод. Проводили исследование периферической крови, биохимическое исследование крови с определением стандартных показателей. Определение иммунологических показателей крови таких, как ревматоидного фактора (РФ), определение уровня антител к модифицированному цитруллинированному виментину (АЦМВ) в сыворотке крови проведено методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческих наборов.

Инструментальный метод. Рентгенография суставов с использованием рентген-диагностической панели «Apollo DRF» проведена всем пациентам,

включенным в исследование, с определением рентгенологической стадии по O. Steinbrocker (1949 г.). У пациентов с артритом, ассоциированным с энтезитом, рентгенологическая стадия сакроилиита оценивалась по классификации Kellgren (1982 г.).

МРТ с использованием магнитно-резонансного томографа Toshiba ExcelArt Vantage, 1,5 Т (AGV) проведена 55 пациентам ЮИА (27 больных олигоартритом, 17 больных полиартритом, 11 - артритом, ассоциированным с энтезитом). Средний возраст пациентов ЮИА составил $10,7 \pm 0,5$ лет. Также обследованы 11 больных РеА (средний возраст - $10,2 \pm 1,1$ лет). МРТ с контрастированием проведено 39 пациентам.

Специальные методы исследования. Уровень ММП-2 (human MMP-2 Quantikine ELISA, R&D Systems, США) и ММП-9, ТИМП-1 (human platinum ELISA eBioscience, Австрия) в сыворотке крови и синовиальной жидкости стандартным определяли методом ИФА согласно инструкции производителя, на анализаторе иммуноферментном «Hydro Flex», TECAN.

Статистическая обработка полученных результатов.

Использовали пакет программ «Statistica for Windows 6.0». Данные представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое, m – ошибка среднего. 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 χ^2 Пирсона и критерий Фишера. Для оценки вероятности развития события использован метод отношения шансов (OR) посредством программного продукта «Statcalc».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая характеристика групп

Клиническая характеристика включенных в исследование детей представлена в табл. 1. В состав подгруппы больных олигоартикулярным вариантом ЮИА вошли 43 больных (средний возраст $8,4 \pm 0,5$ лет); преобладали мальчики - 55,8% ($n=24$). Возраст дебюта заболевания составил $5,7 \pm 0,5$ лет, длительность заболевания - $23,9 \pm 4,2$ мес. Среднее число пораженных суставов составило $2,2 \pm 0,1$, преимущественно вовлекались коленные (95,3%) и голеностопные суставы (23,3%).

В подгруппу полиартикулярной формы ЮИА включены 24 пациента (средний возраст $10,5 \pm 0,9$ лет), преобладали девочки (66,6%). Средний возраст начала заболевания составил $6,2 \pm 0,85$ лет, стаж болезни - $47,1 \pm 8,9$ мес. Количество пораженных суставов составило $12,0 \pm 1,9$; чаще вовлекались коленные суставы (87,5%), лучезапястные (75,0%) и суставы кистей (75,0%), более чем у половины пациентов - голеностопные суставы.

В исследование включены 15 больных артритом, ассоциированным с энтезитом (средний возраст - $14,9 \pm 0,5$ лет); среди них преобладали мальчики –

56,2%. Возраст дебюта заболевания - $12,7 \pm 0,6$ лет, стаж болезни - $26,4 \pm 6,5$ мес. Среднее число пораженных суставов составило $4,0 \pm 2,9$, при этом поражение крестцово-подвздошных сочленений отмечалось у 93,3% пациентов. Вовлечение периферических суставов представлено в основном коленными, реже тазобедренными суставами.

Таблица 1

Группы		ЮИА (n=82)			РеА (n=22)	Контроль (n=20)
		Олигоартрит (n=43)	Полиартрит (n=24)	Артрит с энтезитом (n=15)		
Показатель						
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 активность	37,2	12,5	46,6	63,6	-
	Умеренная активность	34,8	45,8	-	27,3	-
	Высокая активность	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.

Группу сравнения (РеА) составили 22 пациента (средний возраст $8,9 \pm 0,9$ лет). Артрит развивался через 2-4 недели после перенесенной инфекции (*Chlamidia trachomatis*, *Chlamidia pneumonia*, *Mycoplasma pneumonia*, *Ureaplasma urealyticum*, *Yersinia enterocolitica*). На момент включения в исследование длительность заболевания в среднем составила $2,5 \pm 0,3$ мес. и варьировала от 2 недель до 6 мес. При данном типе артрита преимущественно поражались коленные суставы (90,9%).

Основные лабораторные параметры периферической крови больных ЮИА и РеА представлены в табл. 2.

Наиболее выраженные изменения отмечались в подгруппах полиартрита и олигоартрита, менее выраженная гуморальная активность была характерна для больных артритом, ассоциированным с энтезитом.

Высокие значения РФ зарегистрированы у пациентов с полиартритом (табл. 3).

Таблица 2

Лабораторные параметры периферической крови больных ЮИА и РеА

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

Примечание: Нб-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.

Таблица 3

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

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

Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении с подгруппой полиартрита; ** - $p = 0,05$ при сравнении с подгруппой олигоартрита; [§] - $p < 0,05$ при сравнении с подгруппой полиартрита; ¹ - средние уровни у пациентов позитивных по данному показателю, n-количество пациентов с повышенным уровнем показателя.

Показатели АМЦВ были выше у пациентов подгруппы олигоартрита в сравнении с больными артритом, ассоциированным с энтезитом ($p < 0,05$). При РеА повышенные значения АМЦВ отмечались у 22,7% пациентов.

Оценка уровня ММП-2, ММП-9 и ТИМП-1 в сыворотке крови и синовиальной жидкости в группах больных ЮИА и РеА

Результаты исследования свидетельствуют, что уровень ММП-2 в сыворотке крови достоверно выше в группах больных ювенильными артритами (РеА, ЮИА) в сравнении с группой контроля ($p < 0,001$; табл. 4). В подгруппе ЮИА, ассоциированного с энтезитом, показатели близки к контрольным. Установлены значительно более высокие уровни ММП-2 в синовиальной жидкости, по сравнению с данным показателем в сыворотке крови у всех пациентов.

Таблица 4

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; ** - $p < 0,001$ в сравнении с показателем в сыворотке крови.

Содержание ММП-9 в сыворотке крови также статистически значимо выше в сыворотке крови больных РеА и ЮИА, чем аналогичные показатели в группе контроля ($p < 0,001$), и не различалось в подгруппах ЮИА (табл. 5). Содержание ММП-9 в синовиальной жидкости при ЮИА было в целом в 7,8 раза выше, чем в сыворотке крови ($p < 0,001$).

Уровень ТИМП-1 в сыворотке крови был достоверно выше при любом варианте артрита (ЮИА, РеА), чем в контрольной группе ($p < 0,001$; табл. 6). В подгруппах ЮИА и РеА различий в показателях уровня ТИМП-1 не получено. Уровень ТИМП-1 в синовиальной жидкости в сотни раз превышал средние значения данного показателя в сыворотке крови.

Таблица 5

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

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

Примечание: n - количество исследованных образцов; * - $p < 0,001$ в сравнении с другими группами; #- $p < 0,05$ в сравнении с группой РеА; ** - $p < 0,001$ в сравнении с показателем в сыворотке крови.

Таблица 6

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

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

Примечание: n - количество исследованных образцов; ** - $p < 0,001$ в сравнении с группой контроля; &- данные из исследования I. Tchvetverikov et al. MMP profile in paired serum and synovial fluid samples of patients with rheumatoid arthritis. Ann. Rheum. Dis. 2004; 63: 881- 883.

При оценке уровня ММП-9 в сыворотке крови через 6 месяцев базисной терапии зарегистрировано статистически значимое снижение в сравнении с исходным уровнем в подгруппе больных ЮИА, имеющих удовлетворительный эффект терапии по критериям АСРpedi ($289,3 \pm 48,27$ нг/мл, $420,7 \pm 55,3$ нг/мл, соответственно, $p < 0,05$; диагностическая чувствительность теста - 60%, специфичность - 22,2%.

При ЮИА, протекающем с увеитом, уровень ТИМП-1 в сыворотке крови оказался достоверно ниже в сравнении с больными без поражения глаз ($309,6 \pm 102,3$ и $630,5 \pm 55,8$ пг/мл, соответственно, $p = 0,013$). Установлено, что снижение уровня ТИМП-1 менее 500 пг/мл ассоциировано с развитием увеита (OR=11,6; 95% CI 1,2 -27,8, $p = 0,012$).

В подгруппе полиартикулярного варианта ЮИА значения индекса 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 ($DAS28 < 2,6$) и высокой степени активности ($DAS28 > 5,1$): $763,0 \pm 77,6$ пг/мл и $249,0 \pm 78,5$ пг/мл ($p < 0,05$), соответственно.

Корреляционный анализ продемонстрировал отрицательную зависимость между содержанием ММП-9 и уровнем ТИМП-1 в сыворотке крови ($R = -0,41$; $p < 0,05$) у больных олиго- и полиартритом. Сывороточные уровни ММП-9 и ММП-2 позитивно коррелировали между собой ($R = 0,31$; $p < 0,05$). В подгруппе полиартикулярного варианта ЮИА уровень ТИМП-1 в сыворотке крови отрицательно коррелировал со значениями DAS28 ($R = -0,75$; $p < 0,05$).

Статистически значимые корреляции лабораторных параметров и изучаемых показателей были установлены для подгруппы полиартрита, где

уровень ТИМП-1 в сыворотке крови отрицательно коррелировал со значениями СОЭ (мм/ч) ($R=-0,6$; $p<0,05$).

Проведенный корреляционный анализ в группе РеА выявил ряд статистически значимых взаимодействий для показателей периферической крови и ММП-9, ТИМП-1 в сыворотке крови. Определена положительная корреляционная связь между уровнем ММП-9 и значениями СОЭ (мм/ч) ($R=0,62$; $p<0,05$), тогда как уровень его ингибитора - ТИМП-1 отрицательно коррелировал с данным лабораторным показателем ($R=-0,75$; $p<0,05$).

В подгруппе артрита, ассоциированного с энтезитом, корреляционной связи уровней ММП-2, ММП-9 и ТИМП-1 в сыворотке крови с клиническими и лабораторными показателями не получено.

Результаты лучевого обследования пациентов групп ЮИА и РеА

Результаты рентгенологического обследования пациентов группы ЮИА представлены в табл. 7.

При анализе данных установлено, что околоуставной остеопороз чаще отмечался у пациентов с полиартритом и значительно реже при артрите, ассоциированном с энтезитом ($p<0,001$). Частота выявления сужения суставной щели на рентгенограммах достоверно не различалась среди подгрупп ЮИА. Анкилозирование периферических суставов происходило достаточно редко: данный признак выявлен у 8,3% пациентов с полиартикулярной формой ЮИА в суставах кистей 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% пациентов.

Таблица 7

Распределение рентгенологических симптомов группах больных ЮИА и РеА

Рентгенологические симптомы	Подгруппы ЮИА			Группа РеА (n=22)
	Олигоартрит (n=43)	Полиартрит (n=24)	Артрит с энтезитом (n=15)	
Остеопороз	69,7*#	87,5**#	33,3	36,3
Сужение суставной щели	41,8#	58,3#	60,0#	4,5
Эрозии	6,9	50,0***	26,6***	-
Анкилозирование	-	8,3	13,3	-

Примечание: *- $p<0,05$ – 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; # - $p<0,001$ – в сравнении с больными РеА.

Признаки эрозирования по данным рентгенографии имели до половины 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, признаки эрозирования выявлялись в крестцово-подвздошных сочленениях со стороны подвздошных костей у 26,6% больных. Статистически значимо реже эрозии отмечены при олигоартикулярном течении ЮИА (p<0,001).

При РеА рентгенологические изменения были менее выраженными и ограничивались признаками околосуставного остеопороза и сужения суставной щели.

При анализе МРТ-симптомов (табл. 8) установлено, что для больных олигоартритом были характерны наличие жидкости более 1,0 мм и утолщение синовиальной оболочки (>1,0мм).

В подгруппе полиартрита основные проявления со стороны периферических суставов представлены более широким спектром: жидкостью в полости сустава >1,0 мм (88,2%), пролиферативными изменениями синовии (70,5%), эрозивными изменениями суставных поверхностей (58,8%). Пациенты данной подгруппы характеризовались проявлениями теносиновита сухожилий кистей в 41,1% случаев.

Таблица 8

Распределение МРТ-симптомов в подгруппах ЮИА и группе РеА

МРТ-симптомы	Группа ЮИА			Группа РеА, % (n=11)
	Олигоартрит, % (n=27)	Полиартрит, % (n=17)	Артрит с энтезитом, % (n=11)	
Наличие жидкости (>1,0 мм)	77,7	88,2	-	100,0
Утолщение синовия (>1,0 мм)	51,8	70,5*	-	54,5
Теносиновит	3,7	41,1	-	0
Отек костного мозга	22,2	23,5	27,2	27,2
Эрозии	22,2	58,8	81,8**	0
Сужение суставной щели	3,7	11,7	54,5	0
Субхондральный склероз	-	-	72,7	-
Жировая инфильтрация костного мозга	-	-	63,6	-

Примечание: * - p=0,027 при сравнении с группой РеА; **-p=0,003 при сравнении с подгруппой олигоартрита.

Пациентам подгруппы артрита, ассоциированного с энтезитом, проведено МР-исследование крестцово-подвздошных суставов (n=11). Лидировал по частоте выявления на МРТ эрозивный процесс со стороны суставных

поверхностей (81,8%), несколько реже определялись субхондральный склероз (72,7%) и жировая инфильтрация костного мозга (63,6%). Данные симптомы свидетельствуют о хронизации воспалительного процесса в тканях крестцово-подвздошных сочленений. Отек костного мозга на МРТ, как признак острого воспаления, отмечался в 27,2% случаев.

Наиболее частым МРТ-симптомом среди пациентов в группе РеА, явилось наличие жидкости в суставе более 1,0 мм (100,0%). Утолщение синовиальной оболочки определялось реже, чем в подгруппе полиартрита ($p=0,027$).

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 (диагностическая чувствительность 93,3%, диагностическая специфичность 61,5%).

Анализ связи лабораторных параметров с данными рентгенографии и МРТ в исследуемых группах

При олигоартрите, позитивном по АМЦВ, выявлена положительная корреляция рентгенологической стадии по Штейнброккеру 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 ($R=0,73$; $p<0,05$).

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 матричной 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 матричной металлопротеиназы 9 в сыворотке крови достоверно коррелирует с более выраженной рентгенологической стадией патологического процесса.
6. Высокие показатели матричной 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 матричной 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 матричной металлопротеиназы 9 в сыворотке крови.
2. С целью своевременного выявления морфологических изменений суставных структур при ювенильном идиопатическом артритe 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Кайлина А.Н. Сравнительный анализ содержания ревматоидного фактора и антител к модифицированному цитруллинированному виментину при артритах у детей [Текст] / Исмаилова А.З., Кайлина А.Н. // Сборник научных трудов VIII Межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых-педиатров «Здоровье детей – наше будущее», Томск. – 2011. – С.28 – 29.
2. Диагностика синовитов у больных ювенильными артритами по данным магнитно-резонансной томографии [Текст] / И.С. Ремзанцева, В.Д. Завадовская, Т. И. Жогина, Л.М. Огородова, Ю.П. Часовских, А.Н. Кайлина, О.Ю. Бородин, А.М. Бессонов // **Радиология-практика**. – 2011.- № 4.- С.90-92.
3. Возможности магнитно-резонансной томографии в оценке состояния кистей у больных ювенильным идиопатическим артритом у детей [Текст] / А.К. Траудт, В.Д. Завадовская,

- Л.М. Огородова, З.А. Маевская, Ю.П. Часовских, Т.В. Жогина, А.Н. Кайлина // **Бюллетень сибирской медицины**. - 2012.- № 5. – С.72-79.
4. Кайлина А.Н. Магнитно-резонансная томография в диагностике изменений крестцово-подвздошных сочленений у пациентов ревматологического профиля [Текст] / Е.И. Федорова, А.Н. Кайлина, Ю.П. Часовских, В.Д. Завадовская, Т.В. Жогина, А.К. Траудт // **Материалы II съезда врачей лучевой диагностики Сибирского федерального округа, Томск.** – 2012.- С.135-136.
 5. Кайлина А.Н. Клинико-лабораторная характеристика детей с ювенильным артритом [Текст] / Исмаилова А.З., Кайлина А.Н. // **Сборник научных трудов IX Межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых-педиатров «Здоровье детей – наше будущее»**, Томск. – 2013. – С.36 – 39.
 6. Кайлина А.Н. Уровень матриксных металлопротеиназ в сыворотке крови при ювенильных артритах у детей [Текст] / Кайлина А.Н., Часовских Ю.П., Исмаилова А.З. // **Сборник материалов VII конференции ревматологов России.** - Владимир. – 2012.- С24.
 7. Кайлина А.Н. Клинико-лабораторная характеристика детей с ювенильным артритом [Текст] / Исмаилова А.З., Кайлина А.Н. // **Сборник научных трудов IX Межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых-педиатров «Здоровье детей – наше будущее»**, Томск.- 2013. – С.36 – 39.
 8. Кайлина А.Н. Концентрация матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9) и тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-1 (ТИМП-1) в сыворотке крови и синовиальной жидкости при ювенильном идиопатическом артрите (ЮИА) и реактивном артрите (РеА) у детей [Текст] / Кайлина А.Н., Часовских Ю.П., Кремер Е.Э. // **Материалы VI Всероссийского съезда ревматологов «Ревматологи XXI века»**, Москва.- 2013. – С.68.
 9. Показатели системы матриксных металлопротеиназ (ММП-2, ММП-9, ТИМП-1) при ювенильных артритах у детей [Текст] / А.Н. Кайлина, Л.М. Огородова, Ю.П. Часовских, Е.Э. Кремер // **Вестник Российской академии медицинских наук.** – 2013. - № 7. – С.36-41.
 10. Оценка состояния коленных суставов у больных ювенильным идиопатическим артритом по данным магнитно-резонансной томографии [Текст] / А.К. Траудт, А.Н. Кайлина, В.О. Рощина // **Медицинская визуализация.** – 2013. - № 3.- С.86- 92.

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ

АМЦВ - антитела к модифицированному цитруллинированному виментину

ГКС - глюкокортикостероиды

ИФА - иммуноферментный анализ

ММП - матриксные металлопротеиназы

МРТ - магнитно-резонансная томография

НПВС - нестероидные противовоспалительные средства

РеА - реактивный артрит

РФ - ревматоидный фактор

СОЭ - скорость оседания эритроцитов

ТИМП - тканевый ингибитор металлопротеиназ

ЮИА - ювенильный идиопатический артрит

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

OR - отношение шансов