

На правах рукописи

ЖОЛОВА ЕЛЕНА СПАРТАКОВНА

**РОЛЬ НАСЛЕДСТВЕННЫХ (ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИХ) И СРЕДОВЫХ
(ИНФЕКЦИОННЫХ) ФАКТОРОВ В РАЗВИТИИ ЮВЕНИЛЬНЫХ АРТРИТОВ**

14.00.09-Педиатрия

**АВТОРЕФЕРАТ
диссертации
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук**

Москва 2005

Работа выполнена в Московской медицинской академии им И. М. Сеченова

НАУЧНЫЙ КОНСУЛЬТАНТ

доктор медицинских наук, профессор Инесса Евгеньевна Шахбазян

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ

Доктор медицинских наук, профессор Нина Николаевна Кузьмина

Доктор медицинских наук, профессор Марина Юрьевна Щербакова

Доктор медицинских наук, профессор Олег Константинович Ботвиньев

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ:

Российский Университет Дружбы Народов

Защита состоится 21 февраля 2005 года в 13 часов на заседании Диссертационного совета Д 208 040 10 в Московской медицинской академии им И М Сеченова по адресу 119992, г Москва, ул Малая Трубецкая, д8, стр 2

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Московской Медицинской Академии им И М Сеченова (117998, г Москва, Нахимовский проспект, 49)

Автореферат разослан «___»_____2005

Ученый секретарь Диссертационного совета

Доктор медицинских наук, профессор

ЭРДЕС Светлана Ильинична

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Ювенильными артритами (ЮА) страдает около 0,1% детского населения В настоящее время в Российской Федерации, как и во всем мире, наблюдается тенденция к неуклонному росту распространенности ревматических болезней, в том числе хронических артритов у детей В 2003 году распространенность ревматических заболеваний составила 170,7 на 100 000 детей до 18 лет (Баранов А А, Алексеева Е И и др 2003, Кузьмина Н Н, 2003) В структуре заболеваемости на первом месте стоят реактивные артриты (РеА), на втором ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА)

Несмотря на значительные достижения в диагностике и лечении ЮА, этиология и патогенез их во многом остаются неясными (Glass D N 1999, Albani S 1994, Lang B A 1998, Алексеева Е И, Шахбазян ИЕ 2004, T Cassidi, R T Petty 2002) В развитии ювенильных артритов предполагается участие и взаимодействие большого числа различных факторов - средовых и наследственных (Cassidi J T, Petty R E 2002, Glass D N, Gianini E H 1999, Southwood T R, Gaston J S 1993, Lang B A, Shore A 1990, Prier A M 2001) Для ювенильного ревматоидного артрита этиологическое значение инфекции предполагается, однако оно до сих пор не доказано Отсутствие окончательного представления об этиологии ЮА, гетерогенность клинической картины создает ряд проблем в вопросах классификации ювенильных артритов, их профилактики и лечения Нет единства в современных классификациях ювенильных артритов (Prier A M 1996, Cassidy J T, Levmsom J E, Bass J C 1996, Fink C W 1995, Petty R E, Southwood T R, Braun J 1998, Кузьмина Н Н 2003) Только выявление конкретных причин развития ювенильного артрита (в совокупности и взаимодействии) для всех вариантов заболевания позволит окончательно оформить классификацию этой патологии

Ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) - одно из наиболее часто встречающихся заболеваний из группы хронических артритов ЮРА так же, как и ювенильные артриты в целом, представляет гетерогенную группу, в которой выделяют различные формы и варианты течения Традиционно принято выделение системных (суставно-висцеральных) и суставных форм

По особенностям клинической картины выделяют аллергосептический вариант системной формы ЮРА и вариант Стилла (Шахбазян И Е 1979,1983,2002, Яковлева А А 1987, Улыбина О В 1982, Алексеева Е И 2000, 2002) Несмотря на четкое клиническое отличие аллергосептического варианта от варианта Стилла, - разделение их признается

далеко не всеми ревматологами. Выявление иммуногенетических маркеров этих вариантов является важной задачей детской ревматологии.

Выделение аллергосепсиса Висслера-Фанкони, как отдельной нозологической формы дискутируется до настоящего времени. Ряд ведущих ревматологов рассматривает это заболевание как вариант системной формы ЮРА с отсроченным суставным синдромом (Cassidi JT, Petty RE 2002), как ревматоидоподобное заболевание или моноциклическое течение системной формы ЮРА (Shneider R, Laxer R M 1998, Uziel Y, Pomeranz A 1999, Lomater C, Gerloni V 2000). Отличием аллергосепсиса Висслера-Фанкони является возможность выхода в длительную, стойкую клинико-лабораторную ремиссию. Не решен вопрос о роли инфекции в возникновении этого варианта ЮРА. До настоящего времени проведение диагностики этой патологии в дебюте чрезвычайно сложно, нет маркеров, позволяющих прогнозировать течение аллергосепсиса Висслера-Фанкони и аллергосептического варианта ЮРА. Выявление иммуногенетических ассоциаций с этими заболеваниями позволило бы подтвердить или отвергнуть единство аллергосепсиса Висслера-Фанкони и ЮРА, прогнозировать течение патологического процесса, более адекватно проводить терапию этих заболеваний.

Имуногенетические особенности ЮРА и его отдельных вариантов суставной формы довольно хорошо известны (Oep K, Petty R E 1982, Prieur A M 1987, Moore T L, Oldfather J W, Osborn T G 1984, Vehe R K, Begovich A B, Nepom B S 1990, Murray K J, Moroldo M B 1999). Иммуногенетические маркеры системных форм ЮРА выявляются не столь четко. Несмотря на обилие иммуногенетических исследований, проведенных у больных ЮРА в мире, в России такие обследования единичны. В то же время известно, что различные расы и национальности имеют отличия в распределении HLA антигенов, и у различных этнических групп определяются собственные ассоциации некоторых заболеваний с антигенами гистосовместимости.

Роль инфекции в развитии различных нозологических форм ЮА изучена недостаточно, особенно в отношении ЮРА, несмотря на предположение о провоцирующем и даже этиологическом значении инфекционных факторов. До настоящего времени недостаточно изучена даже связь ЮРА с так называемыми «артритогенными инфекциями» - хламидиозом, кишечными инфекциями (сальмонеллезом, дизентерией, иерсиниозом и др). Связь ЮРА с вирусными инфекциями изучалась выборочно (Pntchard M N, Mattheews N, Munro J 1989, Norton J J, Miller L S, Tucher L B 1993, Ohvera S A, Brando A B 1996, Лозовская ЕС 1996). Теоретически можно предположить, что инфекция может играть не только триггерную роль в развитии артритов, но и поддерживать аутоиммунный процесс, лежащий в основе развития ЮРА. В

последние годы некоторые известные ревматологи вновь возвращаются к поиску инфекционной причины развития ревматоидного артрита (Postepski J, Opoka-Winarska V 2003, Toivanen P 2003, Carty S M, Snowden N, Silman A 2004)

Нет четкого представления о необходимости лечения так называемых «артритогенных» инфекций у больных ЮРА, в случае их выявления. Антибактериальная терапия в лечении ювенильных артритов является непопулярной. Перспективным препаратом в лечении системных форм ЮРА является внутривенный иммуноглобулин, так как он обладает заместительным и иммуносупрессивным действием. Однако оценка этого препарата в терапии ювенильного ревматоидного артрита неоднозначна (Silverman ED 1994, Pyne D, Gianini E 1996, Uziel Y, Laxer RM 1996, Шайков А В 1998, Исаева К Б, Алексеева Е И 2000, Ehrenstem M 2002)

Реактивные артриты, и в том числе болезнь Рейтера - становятся все более частой патологией в детском возрасте. Только у части больных РеА заканчивается выздоровлением. У большинства больных происходит рецидивирование артрита, трансформация в хронические формы РеА, ювенильный спондилоартрит (ЮСА), псориатический артрит (ПсА) (Kanakodi-Tsakalidou F, Pratsidou-Gertsis P, Perdalos G 1998). Хорошо известна связь кишечных и урогенитальных инфекций с развитием реактивных артритов, особенно у взрослых пациентов (Tacciti G, Trapani S 1994, Samuel M P, Zwillsh S H 1994, Davies NE, Haverty JR 1969, Johnsen K 1983). До середины XX века в структуре реактивных артритов преобладали постэнтероколитические реактивные артриты. В последнее время, в условиях эпидемии, вызванной хламидийной инфекцией, в структуре реактивного артрита все большую долю стали составлять артриты, ассоциированные с хламидийной инфекцией (Braun J, Laiko S, Treharne J 1994, Taylor-Robinson D, Thomas B, Rooney M 1998, Чистякова Е Г 1998, Schumacher H R 2002). В этиопатогенезе реактивных артритов основное значение придается не только инфекции, но и наследственной предрасположенности, но истинный характер взаимоотношений макро- и микроорганизма все еще не решен. Антиген гистосовместимости HLA-B27 выявляется у 60-90% больных реактивным артритом и болезнью Рейтера, связанным с кишечными инфекциями и *Chlamydia Trachomatis*. Иммуногенетические особенности реактивного артрита, ассоциированного с *Chlamydothla Pneumoniae*, ранее не изучались. Лечение РеА, ассоциированного с хламидийной инфекцией, представляет значительные трудности. Хламидии способны длительно персистировать в клетках эпителиальных тканей, в том числе и синовиальной оболочке суставов (Панасюк А Ф, Солдатова С И, Шубин С В 1998, Beutler A M, Whittum-Hudson JA 1994, Schumacher H R 2000).

Предлагаемые схемы лечения реактивных артритов, ассоциированных с хламидийной инфекцией, варьируют от нескольких дней антибактериальной терапии до многомесячного лечения антибиотиками (Handsfield H, Ronald A 1992, Yi-Kerttula T, Luukkainen F 2001, Коровина Н А 1997) Терапия антибиотиками в случае хронического течения РеА оказывается недостаточно эффективной Возможность использования иммуномодуляторов при хроническом реактивном артрите у детей не изучена

Разработке указанных проблем и посвящена настоящая работа

Цель исследования Оценить роль наследственных (иммуногенетических) и средовых (инфекционных) факторов в развитии и поддержании ювенильных артритов Разработать принципы терапии ювенильных артритов с учетом выявленных инфекций

Для достижения указанной цели было необходимо решить следующие задачи

- 1 Выявить иммуногенетические маркеры различных форм и вариантов ювенильного артрита (ювенильного ревматоидного артрита, реактивного артрита, ювенильного спондилоартрита) у детей в российской популяции Предложить клинико-иммуногенетическую группировку ювенильных артритов
- 2 Определить частоту хламидийной, кишечной, геликобактерной инфекции у больных с различными формами и вариантами ювенильного артрита
- 3 Определить частоту и активность вирусной инфекции у больных с различными вариантами ювенильного артрита
- 4 Оценить возможную роль инфекционных факторов в развитии и поддержании ювенильных артритов
- 5 Дать теоретическое обоснование необходимости проведения этиотропного и патогенетического лечения инфекций в комплексной терапии ювенильного ревматоидного артрита
- 6 Разработать тактику лечения реактивного артрита в зависимости от стадии инфекционного процесса выявленной инфекции

Научная новизна

Впервые на большой группе больных ювенильным артритом (230 пациентов) выявлены иммуногенетические маркеры ювенильного артрита HLA-B27, DR-5(DRB1-11) в российской популяции Определены иммуногенетические ассоциации с отдельными формами и вариантами течения ювенильного артрита

Впервые выявлены клинико-иммуногенетические особенности аллергосепсиса Висслера-Фанкони, нозологическая обособленность которого дискутируется до настоящего времени Было обнаружено, что аллергосептический вариант ЮРА и аллергосепсис Висслера-Фанкони имеют некоторые общие маркеры среди антигенов

гистосовместимости I класса - HLA-A10, -B14, -B16, -B27. Среди антигенов гистосовместимости II класса общим маркером для аллергосепсиса Висслера-Фанкони и в меньшей степени для аллергосептического варианта ЮРА был только DRB1-11. Ассоциации с DRB1-08 и DRB1-09 характерные для аллергосептического варианта ЮРА, не выявлялись при аллергосепсисе Висслера-Фанкони. У больных с аллергосепсисом Висслера-Фанкони выявлена высокая частота монозиготности по DR антигенам (50%), являющаяся уникальной особенностью этого варианта заболевания. Полученные данные подтверждают родственность, но не тождественность аллергосепсиса Висслера-Фанкони и аллергосептический вариант ЮРА.

Подтверждены иммуногенетические ассоциации олигоартрита маленьких девочек с HLA-A2; серопозитивного полиартрита - с DR4(DRB1-O4), ювенильного спондилоартрита - с HLA-B27 у больных российской популяции

Впервые проведено иммуногенетическое обследование группы детей с реактивным артритом, ассоциированным с хламидийной инфекцией, вызванной преимущественно *Chlamydomphla Pneumoniae*. Выявлена слабая связь реактивного артрита, ассоциированного с инфекцией, вызванной *Chlamydomphla Pneumoniae* с HLA-B27.-

Впервые показана высокая частота инфицированности больных различными формами ювенильного артрита. Хламидийная инфекция при комплексном обследовании выявлялась у 74% детей с ювенильным артритом. У больных с системным ювенильным ревматоидным артритом хламидийная инфекция определялась в 55% случаев, у больных с суставной формой ЮРА - в 83% случаев. Частота выявления хламидийной инфекции у детей с реактивным артритом составляла 88-89%.

Впервые была показана высокая частота инфекции, вызванной *Chlamydomphla Pneumoniae* у больных с ювенильным артритом. При серологическом обследовании крови антитела к хламидиям выявлялись у 41% обследованных больных. Антитела к *Chlamydia Trachomatis* определялись только у 12% детей, в то время как антитела к *Chlamydomphla Pneumoniae* определялись у 34% обследованных. Одновременное выявление антител к *Chlamydomphla Pneumoniae* в крови и антигенов хламидий в синовиальной жидкости свидетельствует о возможной роли этого вида хламидий в развитии и поддержании воспалительного процесса в суставах.

Установлено, что инфицированность бактериями кишечной группы является характерной не только для больных с реактивным артритом, но и для детей с ювенильным ревматоидным артритом. Частота выявления антител к бактериям кишечной группы составила от 33% при реактивном артрите до 70% - при аллергосептическом варианте ЮРА.

Впервые у 97% больных с ювенильными артритами обнаружена высокая степень инфицированности вирусами по результатам вирусологического обследования методом РНИФ клеток осадка мочи. Выявлены некоторые различия в структуре инфицированности вирусами в зависимости от формы заболевания.

Установлено, что 81% детей с ювенильными артритами инфицированы *Helicobacter pylori* (HP), что объясняет высокую частоту (29%) эрозивных и язвенных поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

Установлено что использование ВВИГ в дозе 0,5-1 г/кг на курс подавляет активность бактериальной и вирусной инфекции, о чем свидетельствует купирование клинически выраженных проявлений инфекции, снижение активности вирусной инфекции, нормализация показателей лейкоцитов крови и лейкоцитарной формулы.

Выявлено, что терапия антибиотиками является эффективной у больных лишь с острым реактивным артритом, ассоциированным с хламидийной инфекцией и мало эффективной у больных с хроническим течением реактивного артрита на фоне персистирующей хламидийной инфекции.

Показано, что использование иммуномодуляторов в комплексе терапии хронического реактивного артрита, ассоциированного с персистирующей хламидийной инфекцией, является патогенетически оправданной и в 2,5-3 раза эффективнее, чем монотерапия антибиотиками.

Теоретическая значимость

Фактические данные и сделанные на их основе заключения позволили оценить вклад иммуногенетических и инфекционных факторов в развитии и поддержании ювенильного артрита, сформулировать и обосновать принципы терапии ювенильных артритов с учетом имеющейся инфицированности.

Выявленные ассоциации с антигенами гистосовместимости позволили предложить использование HLA-антигенов в качестве дополнительных диагностических критериев отдельных форм и вариантов течения ювенильного артрита. Иммуногенетические маркеры дополняют классификацию ювенильных артритов, и могут использоваться как дополнительные прогностические критерии заболевания.

Данные, полученные в результате проведенного иммуногенетического исследования, позволяют рассматривать ювенильный артрит как непрерывный спектр патологии, а не отдельные, четко очерченные варианты заболеваний. Предложена клинико-иммуногенетическая группировка ювенильного артрита.

На основании выявленных клинико-иммуногенетических особенностей аллергосепсис Висслера-Фанкони может рассматриваться как отдельное заболевание или

как отдельный вариант ювенильного артрита, имеющий как общие факторы этиопатогенеза, так и отличия, что объясняет различие прогноза при этих патологиях и возможность длительной ремиссии у больных с аллергосепсисом Висслера-Фанкони

Высокая частота инфицирования так называемыми «артритогенными» бактериями, а также наличие смешанной вирусной инфекции у больных с разными формами ювенильных артритов указывает на возможную роль этих возбудителей инфекции если не в развитии, то в поддержании хронического воспалительного процесса в суставах

Наличие у больных ЮА смешанной персистирующей бактериально-вирусной инфекции, продемонстрированная в настоящем исследовании свидетельствует об особенностях иммунного ответа у детей с ювенильным артритом

К принципам терапии ювенильных артритов, ассоциированных с бактериальной и вирусной инфекцией, относятся

- 1 Разработка дифференцированной терапии с учетом выявленных инфекций, а также формы, варианта и степени активности ювенильного артрита
- 2 Проведение антибактериальной терапии с учетом выявленных инфекций, чувствительности флоры и стадии инфекционного процесса до назначения иммуносупрессивных препаратов
- 3 Использование ВВИГ в дозах 0,5-1 г/кг на курс в комплексе терапии аллергосептического варианта ЮРА и аллергосепсиса Висслера-Фанкони с заместительной целью Преобладание заместительного эффекта ВВИГ над иммуносупрессивным делает обоснованным его назначение только при системных проявлениях заболевания и не обоснованным при активном суставном поражении, где требуется истинная иммуносупрессивная терапия Использование ВВИГ при варианте Стилла показано лишь при наличии активной смешанной интеркуррентной инфекции
- 4 Эрадикационная противохламидийная терапия у больных ЮРА должна проводиться антибактериальными препаратами Использование иммуномодуляторов у больных ЮРА приводит к трудно контролируемому обострению основного заболевания
- 5 Острый реактивный артрит, ассоциированный с хламидийной инфекцией, является показанием для проведения терапии антибиотиками - макролидами и тетрациклинами (у детей старше 10 лет)
- 6 Хроническое течение реактивного артрита на фоне персистирующей хламидийной инфекции является показанием для назначения сочетанной терапии иммуномодуляторами (Тактивин, Ликопид) и антибиотиками - макролидами, тетрациклинами (у детей старше 10 лет)

- У больных с любыми формами и вариантами ЮА и наличием серологических маркеров кишечных инфекций показано назначение антибиотиков (аминогликозидов)

Проведение антибактериальной терапии должно предшествовать назначению иммуносупрессивных препаратов. В случае, если ребенок уже получает иммуносупрессивную терапию, на время проведения антибактериального лечения проводится временная отмена базисных препаратов.

Практическая значимость

Сформулировано и обосновано использование иммуногенетических маркеров в качестве дополнительных диагностических критериев отдельных вариантов и форм ювенильного артрита, аллергосепсиса Висслера-Фанкони.

Показано значение инфекционных факторов, имеющих возможную триггерную и поддерживающую роль в развитии артритов у детей. Предложен и апробирован комплекс обследований, позволяющий выявить инфицирование хламидиями, бактериями кишечной группы у больных ювенильным артритом.

Обосновано и апробировано применение внутривенного иммуноглобулина при системных формах заболевания, с учетом заместительного и иммуносупрессивного эффектов препарата с целью оптимизации лечения торпидных к традиционной терапии, форм системного ЮРА. Использование данного метода терапии позволяет купировать инфекционные и системные проявления аллергосептического синдрома, без использования высоких доз преднизолона, предотвращает риск развития инфекционных осложнений на фоне лечения иммуносупрессивными препаратами.

Разработано и апробировано дифференцированное использование различных схем терапии хронической хламидийной инфекцией у детей, в зависимости от формы и варианта ювенильного артрита.

В целом разработана программа обследования и лечения, больных ювенильными артритами, направленная на выявление и эрадикацию инфекций, способных провоцировать и поддерживать иммунопатологические процессы, лежащие в основе заболевания.

Положения, выносимые на защиту

- Имуногенетические исследования подтверждают наследственную предрасположенность к ЮА, отдельным нозологическим формам и вариантам течения ювенильного ревматоидного артрита. С иммуногенетической точки зрения нет отдельных, четко очерченных, вариантов заболевания; существует непрерывный ряд патологии, называемой ювенильным артритом.

2. Иммуногенетические особенности подтверждают близость, но не тождественность аллелогосепсиса Висслера-Фанкони и аллелогосептического варианта ЮРА, что подтверждает различие в течении и прогнозе этих патологий.
3. Реактивный артрит, ассоциированный с хламидийной инфекцией (особенно с *Chlamydoiphila Pneumoniae*), имеет более слабую связь с HLA-B27, чем постэнтероколитические реактивные артриты.
4. У больных ювенильными артритами выявляется высокая степень инфицированности смешанной вирусной инфекцией - у 98%, хламидийной инфекцией - у 74%, *HP* - у 75%. Антитела к бактериям кишечной группы выявляются у 45% детей с ювенильными артритами.
5. Наличие иммуногенетической предрасположенности и высокая частота инфицированности свидетельствует о вероятной триггерной и поддерживающей роли хламидийной, кишечной и, возможно, вирусной инфекции при ювенильном артрите. Неадекватный иммунный ответ, постоянная антигенная стимуляция хронической персистирующей инфекцией создает условия для поддержания и углубления иммунопатологических реакций, лежащих в основе ювенильного артрита, способствует прогрессированию заболевания.
6. Раннее выявление инфекционных факторов с использованием комплекса диагностических тестов, позволяет провести своевременную адекватную эрадикационную терапию, что предотвращает дальнейшее развитие и хронизацию реактивного артрита. При ювенильном ревматоидном артрите выявление инфицированности и проведение антибактериальной терапии, обеспечивает безопасное назначение адекватного иммуносупрессивного лечения.
7. Использование ВВИГ в дозе 0,5-1 г/кг на курс в комплексной терапии системных форм ювенильного ревматоидного артрита подавляет активность бактериальной и вирусной инфекции, о чем свидетельствует купирование клинически выраженных проявлений инфекции, снижает клиническую активность самого заболевания.
8. Проведение терапии антибиотиками острого реактивного артрита, ассоциированного с хламидийной инфекцией, является эффективным у 65% детей. При хроническом течении реактивного артрита, на фоне персистирующей хламидийной инфекции, терапия антибиотиками является эффективной только у 23% больных. При этом варианте заболевания патогенетически оправдано и клинически в 2,5-3 раза более эффективно использование сочетанной терапии иммуномодуляторами (Тактивина, Ликопада) и антибиотиками.

Внедрение

Основные научные положения, выводы и рекомендации настоящего исследования используются в научной и практической деятельности специализированного отделения по изучению ювенильных хронических артритов у детей клиники детских болезней ММА им ИМ Сеченова. Результаты работы используются в педагогической работе курса детской ревматологии кафедры ревматологии ФППО(в) ММА им И М Сеченова.

Результаты работы используются также в педагогической работе кафедры детских болезней и включены в курс преподавания педиатрии для студентов, интернов, клинических ординаторов, слушателей ФПК.

Апробация работы

Материалы работы были доложены на III Международном симпозиуме по детской ревматологии (Прага 1988), III Болгарском национальном конгрессе по ревматологии (София 1989), Всесоюзном симпозиуме «Иммуногенетические аспекты аутоиммунных заболеваний и вторичных иммунодефицитов» (Новосибирск 1989), Международном симпозиуме по детской ревматологии (Париж 1989), IV Всесоюзном Съезде ревматологов (Минск 1990), Конгрессе педиатров России (Москва 1995), XIII Европейском Конгрессе ревматологов (Амстердам 1995), III Российском национальном Конгрессе «Человек и лекарство» (Москва 1996), на IX Европейском Конгрессе ревматологов (Мадрид 1996), на X Симпозиуме Европейской антиревматической лиги (Вена 1997), на II Всероссийском съезде ревматологов (Тула 1997), VIII съезде педиатров России (Москва 1998), на V Национальном Конгрессе «Человек и лекарство» (Москва 1998), XI симпозиуме Европейской противоревматической лиги (Женева 1998), Всероссийском конгрессе «Детская кардиология» (Москва, 2002), VIII Конгрессе педиатров России (Москва 2003), X Национальном Конгрессе «Человек и лекарство» (Москва 2003), Научно-практической конференции педиатров России «Фармакотерапия в педиатрии» (Москва 2003), на заседаниях Московского общества детских врачей 2003, 2004г г.

Апробация работы проведена 30 июня 2003 года на совместном заседании кафедры детских болезней и лаборатории по иммунопатологии и диффузным болезням соединительной ткани у детей ММА им И М Сеченова.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 58 печатных работ, в том числе главы в руководстве и справочнике для врачей, статьи в центральной отечественной печати, сборниках научных трудов, тезисах и материалах международных и отечественных конгрессов, съездов, симпозиумов, методических рекомендациях.

Структура и объем работы

Диссертация изложена на 260 страницах, состоит из введения, обзора литературы, главы, отражающей материалы и методы исследования, 4 собственных глав, обсуждения, выводов и практических рекомендаций Библиографический указатель литературы включает 87 отечественных и 215 зарубежных научных работ. Диссертация иллюстрирована 63 таблицами, 12 рисунками и содержит клинические примеры.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа проведена на базе отделения по изучению хронических ювенильных артритов Клиники детских болезней ММА им И М Сеченова (руководитель отделения д м н проф Шахбазян И Е, директор клиники- академик РАМН, профессор А А.Баранов). В соответствии с поставленными задачами в работе представлен анализ результатов обследования и лечения 427 детей с ювенильным артритом от 4 до 15 лет. Девочек было - 288, мальчиков - 199. Общая характеристика больных, включенных в обследование, представлена в таблице 1.

Таблица 1

Общая характеристика больных, включенных в обследование

Форма заболевания	Количество больных	Пол Девочки: Мальчики	Возраст начала заболевания (в годах) (M±m)	Длительность заболевания (в годах)(M±m)
Аллергосепсис Висслера-Фанкони	28	13 15 (1,15 1)	7,5±0,69	2,8±0,43
ЮРА, системная форма, аллергосептический вариант	84	40 42 (1 1,05)	5,2±0,95	4,8±0,62
ЮРА, системная форма, вариант Стилла	38	34 4 (8,5 1)	4,1±0,45	4,8±0,62
ЮРА, суставная форма, олигоартрит	52	36 16 (2,3 1)	4,0±0,72	5,9±0,4
ЮРА, суставная форма, полиартрит	67	38 31 (1,2 1)	5,7±0,68	3,8±0,52
ЮСА	23	3 20 (6,7 1)	8,9±0,34	4,2±0,48
АСА (болезнь Бехтерева)	7	1 6	8,6±0,40	3,8±0,65
ХРеА	68	34 34 (1 1)	7,8±0,82	2,8±0,45
РеА	60	29 31 (1 1,06)	6,8±0,67	0,4±0,15
Всего	427	228 199		

Диагноз аллергосепсиса Висслера-Фанкони ставился после исключения инфекционной природы аллергосептического синдрома, диффузных болезней соединительной ткани, лимфопролиферативных процессов, при необходимости -

периодической болезни и хронических воспалительных заболеваний кишечника (Болезнь Крона, неспецифический язвенный колит)

Диагноз ювенильного ревматоидного артрита устанавливался на основании критериев американской ассоциации ревматологов и Восточно-европейских диагностических критериев

Диагноз реактивного артрита устанавливался на основании Берлинских диагностических критериев

Методы обследования

В работе в соответствии с целью и поставленными задачами проводилось изучение иммуногенетических особенностей ювенильных артритов, частоты и значения некоторых инфекций в развитии и поддержании воспалительного процесса в суставах у детей, а также разработка принципов терапии, с учетом выявленной инфицированности

Всем больным проводилось традиционное клиничко-инструментальное обследование, а также ряд специальных методов исследований

Методы традиционного обследования включали

1 Анализ предшествующего и семейного анамнеза, с уточнением наличия среди родственников первой и второй степени родства ревматологической патологии, изучение провоцирующих факторов развития заболевания

2 Оценка клинических данных за весь период наблюдения

2.1 Оценка суставного синдрома включала уточнение времени появления и характера суставного синдрома в дебюте, оценку активности суставного синдрома в период обострения заболевания до начала терапии и затем в течение 1-3-6 месяцев. Активность суставного синдрома оценивалась по а) количеству суставов с экссудацией и выраженности экссудации (0-3 балла), б) распространенности суставного поражения, в) количеству болезненных суставов, г) выраженности боли в баллах (от 0 до 3 баллов), д) количеству суставов с ограничением подвижности, е) количеству активных суставов. Локальная активность оценивалась согласно критериям, разработанным В.П. Павловым, В.А. Дуляпиной, М.Г. Астапенко (1972)

2.2 Наличие и выраженность системных проявлений заболевания оценивалась на основании жалоб больных, данных физикального обследования, а также данных инструментального обследования (ЭКГ, ЭХО - кардиографии и доплерографии, УЗИ органов брюшной полости, рентгенологического обследования органов грудной клетки). Выраженность системных проявлений оценивалась перед началом лечения и спустя 1,3,6 месяцев от начала лечения. Ультразвуковое исследование проводилось к.м.н. А.Д. Пилых, рентгенологическое обследование - врачом рентгенологом Г.В. Михалевой

3. Лабораторные показатели активности; гемоглобин, содержание эритроцитов, цветовой показатель, содержание тромбоцитов, лейкоцитов, лейкоцитарная формула, СОЭ - определялись 1 раз в две недели. Тест на С-реактивный белок, концентрация иммуноглобулинов (Ig) А, М, G по методу Манчини, ревматоидного фактора в сыворотке крови - 1 раз в месяц. Клинические и биохимические исследования проводились на базе клинической педиатрической лаборатории ММА им. И.М.Сеченова (зав. Г.В. Тугаринова). Иммунологические исследования осуществлялись на базе межклинической иммунологической лаборатории ММА (зав. Н.М. Кудряшова). Степень активности заболевания оценивалась в соответствии с рекомендациями Насоновой В.А., Астапенко М.Г., Бунчук Н.В (1997) до начала лечения и далее каждый месяц.

6. Структурные изменения в хрящевой и костной ткани суставов оценивались до начала лечения и далее каждые 6 месяцев. Стадия анатомических изменений оценивалась по Штейнбрюккеру (1988г).

Специальные методы обследования

1. *Иммуногенетическое обследование* включало типирование по антигенам гистосовместимости I и II класса Иммуногенетическое обследование больных с ювенильным артритом проводилось нами в два этапа:

На первом этапе - в 1985-88 годах было проведено иммуногенетическое обследование 98 больных с ювенильным ревматоидным артритом в лаборатории иммуногенетики Института Трансплантологии и искусственных органов (зав. лаб. проф. Ю. М. Зарецкая). Каждый больной был обследован по 10-ти А, 20-ти В антигенам с использованием отечественной панели типизирующих сывороток, а 64 ребенка с ЮРА были также типированы по 7 DR антигенам с использованием панели Интертрансплант СЭВ. Контролем служили данные популяционного иммуногенетического обследования 350 здоровых доноров по А и В - антигенам, и 225 доноров по DR-антигенам.

На втором этапе - в 1998-2003 годах нами была обследована вторая группа, состоящая из 132 больных с ювенильными артритами. В эту группу, помимо детей с классической картиной ЮРА, были включены пациенты с аллергосепсисом Висслера-Фанкони а также больные с хроническим и острым реактивным артритом, ювенильным спондилоартритом. Иммуногенетическое обследование по антигенам гистосовместимости - А и В локусов проводилось в Институте иммунологии в лаборатории тканевого типирования (зав. лаб. проф. В. В. Яздовский, исполнитель к.м.н. А.В.Воронин). В работе использовали типизирующие сыворотки Межрегионального Центра типирования тканей «Гисонс» (Санкт - Петербург) а также коммерческие сыворотки «Behring» и «Pel Freez». С помощью этих наборов типизирующих сывороток выявлялись 54 антигена локусов А и В.

Выявление ассоциаций хронических артритов с HLA антигенами I класса осуществлялось при сравнении частоты антигенов гистосовместимости у больных ЮРА с частотой HLA у 150 здоровых людей, обследованных в этой же лаборатории.

У 118 больных проведено HLA-генотипирование при помощи сиквенс-специфических праймеров методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) для выявления антигенов гистосовместимости II класса. Эти исследования проводились в отделе иммуногенетики Института Иммунологии (зав. проф. Л. П. Алексеев, исполнитель - к.м.н. М. П. Болдырева). Контролем служило популяционное обследование 300 здоровых лиц русской национальности, проведенное в этой же лаборатории.

Так как метод типирования по антигенам гистосовместимости II класса изменился, при оценке выявленных ассоциаций и сравнении с известными данными учитывалось соответствие HLA DRB1, определенных ПЦР - методом и DR антигенов, выявленных серологическим способом. В таблице 2 приведены соответствующие данные.

Таблица 2

Соответствие антигенов гистосовместимости II класса
при различных методах диагностики

Серологическое определение HLA DR	Определение методом полимеразной цепной реакцией- HLA DRB1
DR1	HLA DRB1 – 01
DR2	HLA DRB1 - 15, HLA DRB1 – 16
DR3	HLA DRB1 – 17
DR4	HLA DRB1 – 04
DR5	HLA DRB1 – 11 HLA DRB1 – 12
DR6	HLA DRB1 – 13 HLA DRB1 – 14
DR7	HLA DRB1 – 07
DR8	HLA DRB1 – 08
DR9	HLA DRB1 – 09
DR10	HLA DRB1 – 10

Для оценки выявленных ассоциаций HLA- антигенов с развитием ЮА или его отдельных форм и вариантов вычислялся критерий Пирсона (χ^2), критерий относительного риска (RR). Достоверность показателя χ^2 рассчитывалась по одностороннему точному методу Фишера для четырехпольных таблиц.

2. *Обследование на наличие хламидийной инфекции* проведено у 275 детей с различными формами ювенильного артрита. Комплекс исследований для выявления хламидийной инфекции включал: - микроскопию соскобов эпителия уретры, конъюнктивы, клеток синовиальной жидкости с использованием метода прямой иммунофлуоресценции; - серологическое исследование крови и синовиальной жидкости для определения титра антител к *Chlamydomphila Pneumoniae*, *Chlamydia Trachomatis*,

Chlamydia Psittaci Все исследования проводились в лаборатории хламидиозов НИИЭМ им Н Ф Гамалеи под руководством В Р. Мартыновой

3 *Выявление маркеров кишечной инфекции* проведено у 200 детей с различными формами и вариантами ЮА. Обследование включало определение антител (иммуноглобулинов класса М) в реакции агглютинации с эритроцитарными диагностикумами к бактериям - *Shigella Flexnera*, *Shigella Zonne*, *Shigella Newcastle*, *Salmonella*, *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pseudotuberculosis*. Обследование проводилось в лаборатории детской инфекционной больницы № 5 (зав лаб СИ Цешковский)

4 *Вирусологическое обследование* было проведено 120-ти детям с различными вариантами ювенильного ревматоидного артрита. Исследование проводилось у 90 больных однократно, и у 30-ти больных с системным ЮРА до и после лечения внутривенным иммуноглобулином (ВВИГ). Использовался метод реакции непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ) эпителиальных клеток мочи для выявления антигенов вирусов Коксаки А, Коксаки В, краснухи, кори энтеровирусов 69-71, цитомегаловируса, полиомиелита, вируса простого герпеса I и II типа. Вычислялся морфометрический показатель активности вирусной инфекции, который рассчитывался по количеству клеток содержащих вирусный антиген и по интенсивности свечения в реакции иммунофлюоресценции. Морфометрический показатель активности оценивался по 4-х бальной системе (от 0 до 3 баллов) для каждого из определяемых вирусов. Общий показатель вирусной активности для каждого больного вычислялся как сумма морфометрической активности всех вирусов. Вирусологическое исследование осадка мочи проводилось в вирусологической лаборатории НИИ Педиатрии РАМН (зав лаб проф Л С Лозовская)

5 *Эзофагогастродуоденоскопия с проведением биопсии* и морфологическим определением наличия и выраженности инфицирования *Helicobacter pylori* проведено у 90 детей с различными формами ЮА. Исследование проводилось в отделении эндоскопии клиники детских болезней врачом-эндоскопистом - Таберовской Е М, морфологическое обследование биоптатов - д м н Новиковой А В

Методы лечения ювенильных артритов, с учетом выявленной инфицированности

При выявлении инфицированности, больные с разными формами ювенильных артритов в комплексной противоревматической терапии получали антибактериальные препараты, а больные с системной формой ЮРА и аллергосепсисом Висслера-Фанкони получали также внутривенный иммуноглобулин

Оценка эффективности внутривенного иммуноглобулина в комплексной терапии системной формы ЮРА и аллергосепсиса Висслера-Фанкони проводилась у 100 детей в открытом неконтролируемом исследовании. Оценивалась динамика клинической картины, лабораторной активности, выраженности проявлений инфицированности. У 30-ти больных также проводилось повторное вирусологическое обследование.

Из препаратов внутривенного иммуноглобулина нами использовались: Пентаглобин, Интраглобин Ф (Биотест-Фарма), Сандоглобулин (Сандоз-Фарма), Октагам (Октафарма) в дозе 0,3-1,0 грамм на килограмм на курс. Препараты вводились через день или каждый день по 2,5-10 грамм на введение. Использовался также Внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ) «ИмБио» отечественного производства (Нижний Новгород). Этот препарат вводился в дозе 1,0 - 1,2 грамма на килограмм массы тела на курс. Препарат вводился по 2,5-5 грамм на введение.

Оценка эффективности различных комплексов противохламидийной терапии проводилась в 2 этапа. На первом этапе проводилась оценка эффективности антибактериальной терапии у 25-ти пациентов с острым течением реактивного артрита и у 50-ти пациентов с хроническим реактивным артритом.

На втором этапе проведена сравнительная оценка эффективности сочетанной терапии (иммуномодулятором и антибиотиком) у больных с хроническим течением реактивного артрита на фоне хламидийной инфекции. Исследование - открытое, контролируемое, рандомизированное. В 1-ой группе - 20 больных с хроническим течением РеА получали Тактивин в сочетании с антибиотиками, во 2-ой группе - 20 больных получали Ликопид в сочетании с антибиотиками. Эффективность сочетанной терапии (иммуномодулятором и антибиотиком) сравнивалась с эффективностью антибактериальной терапии (без иммуномодулятора) в комплексном лечении хронического реактивного артрита.

Оценка эффективности противохламидийной терапии проводилась по клинической картине, характеру и частоте рецидивов суставного синдрома, по данным серологического и культурального методов обследования на хламидии через 3 месяца после окончания терапии.

У 15-ти больных с ювенильным ревматоидным артритом и хронической хламидийной инфекцией проведена сочетанная терапия Тактивинином и антибиотиками с оценкой эффективности и безопасности этого метода лечения.

У 50-ти больных с различными формами ювенильного ревматоидного артрита, ассоциированного с кишечной инфекцией, проведена антибактериальная терапия аминогликозидами (амикацин, амикин). Повторное серологическое обследование с целью

выявления антител к бактериям кишечной группы проводилось спустя 3 месяца после проведенной антибактериальной терапии.

Лечение, направленное против выявленных инфекций, проводилось на фоне стандартной терапии, в соответствии с формой и вариантом ювенильного артрита.

Статистическая обработка данных проводилась параметрическим методом с расчетом средних величин (M), средней ошибки (m) и критерия достоверности разницы средних величин (t) и χ^2 . Результаты считались достоверными при значении $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

РОЛЬ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ФАКТОРОВ В ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К ЮВЕНИЛЬНЫМ АРТРИТАМ

Проведенный нами анализ семейного анамнеза у 470-ти детей с ювенильными артритами показал, что в 42% случаев у родственников 1-2 степени родства имелись какие-либо ревматологические заболевания. Частота острой ревматической лихорадки в семьях пациентов с ЮА составила 14%.

Иммуногенетическое обследование 98-ми больных с ювенильным ревматоидным артритом (в 1985-1988 годах) показало, что частота антигенов гистосовместимости у больных ювенильным ревматоидным артритом отличалась от популяционного контроля. По результатам этого иммуногенетического обследования было выявлено, что ювенильный ревматоидный артрит высоко ассоциирован с HLA-A1, A28, B27, B40, DR-5 антигенами, в то время как частота DR-2 была достоверно ниже, чем в популяции.

В результате анализа иммуногенетических данных в соответствии с клиническими вариантами заболевания удалось выявить их ассоциации с отдельными HLA-антигенами.

Основные ассоциации HLA-антигенов с ювенильным ревматоидным артритом и его отдельными формами приведены в таблице 3.

Как видно из таблицы 3, суставная форма заболевания была, как и ЮРА в целом, ассоциирована с A1, B27, DR-5 антигенами гистосовместимости, причем показатели достоверности при этой форме заболевания были выше, чем в общей группе ЮРА.

Были выявлены маркеры аллергосептического варианта ЮРА - A1, A10, A28, B8, B27, в то время как для варианта Стилла иммуногенетическими маркерами явились A28 и B40.

Сильная связь была выявлена между олигоартикулярным вариантом ЮРА с увеитом и HLA-A2, A10, A28, B27, DR-5 антигенами.

Таблица 3

Основные ассоциации HLA антигенов с предрасположенностью к ювенильному ревматоидному артриту и его отдельным вариантам (по результатам иммуногенетического обследования 1985-1988гг)

ЮРА, вариант	Количество больных	HLA	χ^2	$p <$	RR
ЮРА в целом	98	A1	8,1	$p < 0,005$	2,05
		A28	10,5	$p < 0,001$	2,8
		B27	19,1	$p < 0,0001$	3,3
		B40	8,6	$p < 0,005$	2,2
		DR-5	14,6	$p < 0,0002$	3,0
Суставная форма ЮРА	31	A1	3,0	$p < 0,1$	2,0
		B27	23,7	$p < 0,0001$	5,0
		DR-5	9,7	$p < 0,002$	3,7
Аллергосептический вариант ЮРА (системная форма с олигоартритом)	32	A1	9,8	$p < 0,002$	3,7
		A10	11,4	$p < 0,001$	2,6
		A28	6,8	$p < 0,01$	3,2
		B8	5,3	$p < 0,02$	2,6
		B27	11,1	$p < 0,001$	3,7
Вариант Стилла (системная форма с полиартритом)	14	A28	3,1	$p < 0,1$	3,1
		B40	32,7	$p < 0,0001$	15,3
Ревматоидный увеит (олигоартрит с поражением глаз)	16	A2	6,5	$p < 0,01$	4,6
		A10	2,7	$p < 0,1$	2,6
		A28	14,4	$p < 0,0002$	5,2
		B27	6,0	$p < 0,01$	3,7
		DR-5	7,3	$p < 0,005$	5,8

В 1998-2003 годах нами была обследована иммуногенетическими методами вторая группа - из 132-х больных с ювенильным артритом. В эту группу, помимо детей с классической картиной ЮРА, были включены пациенты с аллергосепсисом Висслера-Фанкони (ревматоидоподобное заболевание или системный вариант ЮРА с отсроченным суставным синдромом), дети с ювенильным спондилоартритом, а также больные с хроническим и острым реактивным артритом.

Частота антигенов гистосовместимости I класса у больных с ювенильным артритом, в сравнении с популяционными данными представлена в таблице 4. Как видно из таблицы 4 распределение HLA антигенов I класса в группе больных с ювенильным артритом отличалось от популяционного контроля. Достоверно более высокой, чем в контроле была частота следующих антигенов гистосовместимости - A10, A23, B16, B27, B38, B39, а также B45, B56, B63 которые являются подтипами (сплитами) более частых аллелей антигенов HLA.

Достоверно реже, чем в популяции, в группе больных ЮА встречались HLA-A11, A19, A29, B8, B18. Некоторые антигены гистосовместимости не были выявлены ни у одного больного с ЮА.

Таблица 4

Частота антигенов гистосовместимости I класса у больных ЮРА (N=132) в сравнении с популяционной частотой HLA (N=150)

HLA	ЮА (n=132)	%	Контроль (n=150)	%	χ^2	p=	RR
A1	42	31,8	35	23,4		Недостаточно	
A2	65	49,2	74	49,3		Недостаточно	
A3	45	34,1	36	24,0		Недостаточно	
A9	46	34,8	33	22,0		Недостаточно	
A10	42	31,8	27	18,0	7,3	0,0052	2,1
A11	5	3,8	17	11,3	5,6	0,014	0,3
A19	3	2,3	34	22,7	25,6	0,00000082	0,08
A23	24	18,2	6	4,0	14,9	0,000096	5,3
A24	22	16,7	27	18,0		Недостаточно	
A25	16	12,1	11	7,3		Недостаточно	
A26	22	16,7	15	10,0		Недостаточно	
A28	5	3,8	12	8,0		Недостаточно	
A29	1	0,8	7	4,7	5,9	0,049	0,2
A30	2	1,5	8	5,3		Недостаточно	
A31	0	0	7	4,7			
A32	0	0	9	6,0			
B5	24	18,2	23	15,3		Недостаточно	
B7	27	20,5	32	21,3		Недостаточно	
B8	9	6,8	20	13,3	3,2	0,05	0,47
B12	22	16,7	24	16,0		Недостаточно	
B13	14	10,6	15	10,0		Недостаточно	
B14	15	11,4	10	6,7		Недостаточно	
B15	23	17,4	18	12,0		Недостаточно	
B16	31	23,5	13	8,7	11,7	0,00052	3,2
B17	18	13,6	12	8,0		Недостаточно	
B18	5	3,8	15	10,0	4,1	0,034	0,4
B21	14	10,6	8	5,3		Недостаточно	
B22	16	12,1	7	4,7	5,2	0,019	2,8
B27	25	18,9	11	7,3	8,5	0,0030	3,0
B35	19	14,4	30	20,0		Недостаточно	
B37	0	0	4	2,7			
B38	18	13,6	7	4,7	6,9	0,0149	2,8
B39	13	9,8	6	4,0	3,8	0,043	2,6
B40	0	0	18	12,0			
B41	0	0	3	2,0			
B42	0	0	1	0,7			
B44	12	9,1	22	14,7		Недостаточно	
B45	10	7,6	2	1,3	6,7	0,0097	6,1
B46	0	0	1	0,7			
B47	0	0	1	0,7			
B49	6	4,5	5	3,3		Недостаточно	
B50	8	6,1	3	2,0		Недостаточно	
B51	22	16,6	18	12,0		Недостаточно	
B52	2	1,5		3,3		Недостаточно	
B53	0	0	2	1,3			
B54	3	2,3	1	0,7		Недостаточно	
B55	3	2,3	4	2,7		Недостаточно	
B56	10	7,6	2	1,3	6,7	0,009	6,06
B60	0	0	11	7,3			
B61	0	0	7	4,7			
B62	6	4,6	14	9,3		Недостаточно	
B63	17	12,9	2	1,3	14,9	0,000083	10,9
B64	13	9,8					
B65	2	1,5					

Распределение антигенов гистосовместимости II класса у больных с ювенильным артритом, в сравнении с популяционным контролем приведено в таблице 5.

Таблица 5

Распределение антигенов гистосовместимости II класса у больных ювенильным артритом (n=118), в сравнении с контролем (N=300)

HLA DRB1	ЮА (n=118)	%	Контроль (n=300)	%	χ^2	p=	RR
01	31	27,5	56	18,7	3,0	0,057	1,6
04	26	22,0	57	19,0		Недостаточно	
07	13	11,0	78	26,0	11,2	0,00022	0,3
08	19	16,1	11	3,7	19,7	0,000033	5,0
09	5	4,0	3	1,0		Недостаточно	
10	3	2,5	8	2,7		Недостаточно	
11	38	32,2	75	25,0		Недостаточно	
12	5	4,2	15	5,0		Недостаточно	
13	32	27,1	80	26,7		Недостаточно	
14	5	4,2	12	4,0		Недостаточно	
15	16	13,6	75	25,0	6,5	0,0064	0,5
16	7	5,9	38	12,7	3,9	0,0067	0,4
17	17	14,4	42	14,0		Недостаточно	

Как видно из таблицы 5 частота HLA DRB1-01 оказалась у больных с ювенильным артритом несколько выше, а частота 08 с высокой степенью достоверности выше, чем в популяции. В тоже время антигены HLA DRB1-07, 15 и 16 встречались у больных ЮА достоверно реже, чем в контроле. При сопоставлении совокупной частоты HLA DR2 у больных ЮА с популяционной частотой выявляется достоверная разница. Частота HLA DR2 (HLA DRB1-15 + HLA DRB1-16) составляет в группе больных ЮА- 19,5%, в то время как в популяции частота HLA DR2 - 37,7%. (χ^2 -12,7, RR-0,3, p=0,00055).

Анализ иммуногенетических данных в двух группах показал повторяемость наиболее сильных ассоциаций HLA с ЮА и его отдельными формами и вариантами, гетерогенность ювенильного артрита. Были выявлены некоторые общие ассоциации отдельных HLA-антигенов с различными вариантами ювенильного ревматоидного артрита и даже с разными нозологическими формами ЮА. Наиболее сильные ассоциации предрасположенности к ювенильному артриту, отдельным формам и вариантам заболевания приведены в таблице 6.

Как видно из таблицы 6, среди представленных ассоциаций, выявляются характерные для большинства вариантов ЮА, ассоциации с антигенами HLA-A3, B27, DRB1-11 (DR5), HLA-DRB1-08. Антиген гистосовместимости DRB1-11(DR-5) выявлялся как маркер ювенильного ревматоидного артрита, так как его частота была достоверно выше, чем в популяции при всех формах и вариантах ЮА. Антиген HLA A3 оказался маркером суставной формы ЮА, острого и хронического реактивного артрита, но не был ассоциирован с системными формами ЮА.

Антиген HLA-B27 оказался маркером аллергосепсиса Висслера-Фанкони, аллергосептического варианта ЮА, ювенильного спондилоартрита, хронического реактивного артрита. Антиген гистосовместимости II класса HLA DRB1-08 ассоциирован

с аллергосептическим вариантом, суставной формой ЮРА, хроническим и острым реактивным артритом, но не с аллергосепсисом Висслера-Фанкони

Таблица 6
Основные ассоциации HLA антигенов с ювенильным артритом (1998-2003)

Форма и вариант ЮРА	HLA	χ^2	p=	RR
Ювенильный артрит	A10	7,3	0,0052	2,1
	A23	14,9	0,000096	5,3
	B16	11,7	0,00052	3,2
	B22	5,2	0,019	2,8
	B27	8,5	0,003	3,0
	B38	6,9	0,019	2,8
	B39	3,8	0,043	2,6
	DRB1-08	19,7	0,000033	5,0
Аллергосепсис Висслера-Фанкони	A10	7,9	0,01	4,5
	B14	3,8	0,085	3,8
	B16	9,6	0,0097	5,8
	B27	7,0	0,026	5,1
	DRB1-11	4,3	0,043	3,0
ЮРА аллергосептический вариант	A10	7,7	0,0095	3,7
	B14	11,3	0,0046	6,0
	B16	8,1	0,013	4,5
	B27	6,5	0,025	4,2
	DRB1-08	11,2	0,0097	6,6
	DRB1-09	8,7	0,033	11,0
DRB1-11	4,3	0,11	2,0	
ЮРА вариант Стилла	Нет			
Суставная форма ЮРА	A3	6,2	0,013	2,6
	B15	3,3	0,066	2,4
	B22	4,9	0,043	3,6
	DRB1-08	14,9	0,002	6,6
	DRB1-11	8,6	0,0046	3,0
Олигоартрит маленьких девочек	A2	4,3	0,035	4,6
	A3	5,0	0,036	3,8
	B12	2,9	0,1	3,0
	DRB1-08	11,6	0,045	5,4
	DRB1-11	6,1	0,022	4,5
	DRB1-13	2,7	0,1	2,7
Ювенильный спондилоартрит	B27	16,6	0,00034	12,6
	DRB1-01	6,0	0,012	4,3
	DRB1-04	9,5	0,0072	6,4
Хронический реактивный артрит	A2	3,6	0,047	2,6
	A3	3,4	0,061	2,4
	B16	7,4	0,016	4,2
	B22	3,1	0,011	3,4
	B27	3,2	0,093	3,0
	DRB1-08	5,7	0,049	4,6
	DRB1-14	5,1	0,051	4,2
Реактивный артрит	A3	6,0	0,017	3,2
	B17	3,0	0,09	2,8
	B22	6,0	0,027	5,1
	DRB1-08	12,0	0,0081	7,0
	DRB1-09	10,0	0,032	11,3
	DRB1-10	3,4	0,12	4,1

Ряд антигенов оказался специфичен только для одного варианта заболевания.

Ассоциации с антигенами гистосовместимости позволили выявить иммуногенетические родственные варианты заболевания. Было обнаружено, что

аллергосептический вариант ЮРА и аллергосепсис Висслера-Фанкони, имеют некоторые общие маркеры - HLA-A10, -B 14, -B 16, однако разные ассоциации с антигенами гистосовместимости II класса, что исключает тождественность этих патологий.

Общие ассоциации были выявлены у таких разных вариантов ЮА как реактивный артрит, системная форма ЮРА и ювенильный спондилоартрит.

Маркерами «защиты» или протективными маркерами среди HLA-антигенов, достоверно реже встречающихся у больных с ЮА, чем в популяции, были HLA -AH, -A19, -A29, -A30, -B8, -B18, а также - HLA DRB1-07, -015, -016. Среди них можно было выделить маркеры, которые достоверно реже встречались, чем в популяции, у больных с разными формами ювенильного артрита. Антиген гистосовместимости II класса HLA DRB1-07 достоверно реже, чем в популяции выявлялся в группе аллергосепсиса Висслера-Фанкони и полностью отсутствовал у больных с суставной формой ЮРА. Другой антиген гистосовместимости HLA DRB1-15 встречался достоверно реже, чем в популяции у больных с аллергосепсисом Висслера-Фанкони и суставной формой ЮРА, HLA DRB1-16 отсутствовал у больных с системными формами ЮРА, у детей с хроническими реактивными артритами и у больных с ювенильным спондилоартритом. Из антигенов гистосовместимости I класса к протективным маркерам можно отнести HLA-A19, который встречался достоверно реже, чем в популяции, у больных с системной и суставной формой ЮРА, и отсутствовал у больных с острым и хроническим течением реактивного артрита.

Анализ связей ювенильного артрита с антигенами гистосовместимости позволяет высказать предположение, что нет отдельных, четко очерченных вариантов ювенильного артрита. Существует непрерывный ряд патологии, называемой ювенильным артритом. Выделение отдельных вариантов в достаточной степени условно. Была выявлена иммуногенетическая близость отдельных нозологических форм ЮА. Иммуногенетические маркеры могут использоваться как дополнительные критерии диагноза и прогноза ювенильного артрита.

Выявлены общие и специфичные маркеры аллергосептического варианта ЮРА и аллергосепсиса Висслера-Фанкони, позволяющие говорить о родственности, но не тождественности данных патологий.

Высокая степень гетерогенности группы ювенильных артритов объясняет сложности классификации и группировки заболеваний, сопровождающихся хроническим артритом, а также убеждает в необходимости индивидуального подхода к терапии больных с ювенильными артритами.

РОЛЬ ИНФЕКЦИОННЫХ ФАКТОРОВ В РАЗВИТИИ ЮВЕНИЛЬНЫХ АРТРИТОВ

Распространенность и значение хламидийной инфекции при ювенильном артрите

Частота и влияние хламидийной инфекции на течение ювенильного артрита изучались на группе, состоящей из 275 больных.

Частота выявления хламидийной инфекции у больных с разными формами и вариантами ювенильного артрита значительно отличалась. В таблице 7 представлена частота выявления маркеров хламидийной инфекции у больных с разными вариантами ювенильного артрита.

Таблица 7

Частота выявления хламидийной инфекции у больных с разными формами ювенильного артрита

Форма ювенильного артрита	Количество обследованных больных (n)	Частота выявления хламидийной инфекции n (%)
Аллергосепсис Висслера-Фанкони	17	4 (23,5%)***
ЮРА аллергосептический вариант	45	25 (55,6%)***
ЮРА вариант Стилла	19	10 (52,6%)***
ЮРА суставная форма	63	52 (82,5%)
Ювенильный спондилоартрит	19	14 (73,7%)
Реактивный артрит	62	55 (88,7%)
Хронический РеА	50	44 (88,0%)
Всего	275	204 (74,2%)

***p<0,001

Наиболее часто хламидийная инфекция выявлялась при реактивных артритах. При системных формах ЮРА и аллергосепсисе Висслера-Фанкони хламидийная инфекция выявлялась достоверно реже, чем при РеА и ХРеА, а также в целой группе ЮА.

Был проведен анализ частоты выявления хламидий и антител к ним в группе больных с ювенильным артритом, ассоциированным с хламидийной инфекцией. Он выявил чувствительность различных методов диагностики, особенности локализации инфекционного агента в зависимости от нозологической принадлежности, формы и варианта течения ювенильного артрита. Сравнительная частота выявления маркеров хламидийной инфекции при различных вариантах ювенильного артрита приведена в таблице 8.

Как видно из таблицы 8 наиболее высокая частота выявления маркеров хламидийной инфекции была при использовании метода ПИФ клеток синовиальной жидкости. Этим методом антигены хламидий в синовиальной жидкости определялись у 78,3% инфицированных больных. Только у больных с ЮСА антигены хламидий в синовиальной жидкости выявлялись достоверно реже, чем в целой группе ЮА. К сожалению, этот метод не дает видовой диагностики, то есть, при его использовании

невозможно определить какой из видов хламидий персистирует в клетках синовиальной жидкости. Кроме того, проведение этой методики требует наличия активного экссудативного артрита коленных суставов, так как забор синовиальной жидкости из сустава у ребенка возможен только при этих условиях.

Таблица 8

Частота выявления маркеров хламидий у больных с разными вариантами ювенильного артрита, ассоциированного с хламидийной инфекцией

Форма ювенильного Артрита	Частота выявления АТ к хламидиям в крови	Частота выявления АГ хламидии в синовиальной жидкости	Частота выявления АГ хламидий в уретре	Частота выявления АГ хламидий в конъюнктиве
ЮРА, аллергосептический вариант (N=29)	31,5%*	86,7%	46,2%	38,9%
ЮРА вариант Стилла (n=10)	20,0%*	75,0%	16,5%**	33,3%
ЮРА суставная форма (n=52)	25,0%***	67,3%	30,0%**	32,0%
Ювенильный спондилоартрит (n=14)	50,0%	40,0%**	20,0%**	30,0%
Хронический реактивный артрит (n=44)	60,5%	82,9%	53,7%	36,4%
Реактивный артрит (n=55)	56,8%	71,4%	66,6%	38,0%
Всего (n=204)	44,0%	78,3%***	49,0%	36,1%

***p<0,001

**p<0,01

*p<0,1

Как видно из таблицы 8 наибольшая частота выявления хламидий в соскобах с уретры была у больных с острым и хроническим реактивным артритом и составляла 67% и 54% соответственно. Достоверно реже антигены хламидий выделялись в соскобах с уретры у больных с вариантом Стилла, суставной формой ЮРА и ЮСА.

Антитела к хламидиям в крови (в диагностическом титре) выявлялись у 85-ти из 193-х (44,0%) обследованных детей с ювенильным артритом. Наиболее высокой частота выявления антител к хламидиям в сыворотке крови была у больных с реактивным артритом и хроническим реактивным артритом. Частота выявления антител к хламидиям в крови у больных с системной формой ЮРА была несколько ниже, а при суставной форме - достоверно ниже, чем при реактивных артритах. Этот анализ позволял выявить конкретную инфекцию, вызванную определенным видом хламидий, представить соотношение разных видов хламидий, ассоциированных с развитием артрита у детей. Результаты серологического обследования крови на антитела к хламидиям представлены в таблице 9.

Частота и структура выявления в крови антител к различным видам хламидий у больных с ювенильным артритом и хламидийной инфекцией

Форма и вариант ювенильного артрита (N-число обследованных больных)	Количество серопозитивных больных (n)	АТ <i>Chlamydo-phila Pneumoniae</i> n (%)	АТ <i>Chlamydia Trachomatis</i> n (%)	АТ <i>Chlamydia Psittaci</i> n (%)
ЮРА, системная форма (n=46)	10	10 (21,7%)	4 (8,7%)	1 (2,2%)
ЮРА суставная форма (n=52)	13	12 (23,1%)	1(1,9%)	-
Реактивный артрит (n=51)	29	21 (41,2%)	12 (23,5%)*	2 (3,9%)
Хронический реактивный артрит (n=43)	26	21 (48,8%)	6 (14,0%)	1 (2,3%)
Ювенильный спондилоартрит (n=14)	7	6 (42,9%)	1 (7,1%)	1 (7,1%)
Всего: 206	85 (41,0%)	70 (34%)*	24 (12,0%)	4 (1,9%)

*** p<0,001 **p<0,01

Как видно из таблицы 9 антитела к *Chlamydo-phila Pneumoniae* выявлялись достоверно чаще (в 34,0%), чем антитела к *Chlamydia Trachomatis* (в 12,0%) Антитела к *Chlamydia Trachomatis* чаще выявлялись в сочетании с *Chlamydo-phila Pneumoniae*. У 4 детей (1,9%) определялись и антитела к *Chlamydia Psittaci*. При всех формах ювенильного артрита более частой являлась инфицированность *Chlamydo-phila Pneumoniae*. При реактивном артрите достоверно чаще, чем при суставной форме ЮРА и ЮСА, выявлялись антитела к *Chlamydia Trachomatis*.

Таким образом, проведенное обследование больных с разными формами ювенильного артрита показало, что хламидийная инфекция является частой у больных всеми формами ювенильного артрита. Наиболее часто хламидийная инфекция выявлялась при реактивном артрите, хроническом реактивном артрите, суставной форме ювенильного ревматоидного артрита. Хламидийная инфекция выявлялась достоверно реже при системных формах ЮРА, чем при реактивном артрите и суставной форме ЮРА.

Использование комплекса диагностических методов позволяет с высокой степенью достоверности выявить маркеры хламидийной инфекции, в то время как ни один из существующих методов не может заменить всего комплекса исследований. Сложность выявления маркеров хламидий связана с особенностью жизненного цикла хламидий, возможностью их существования в виде разных форм (элементарных и ретикулярных телец), особенностью иммунного ответа макроорганизма, в условиях хронического персистирования хламидийной инфекции.

В нашем исследовании было показано, что наиболее чувствительным является метод ПИФ клеток синовиальной жидкости, который позволяет выявить хламидийную инфекцию у 40-86% инфицированных больных. Выявление антител к *Chlamydo-phila*

Pneumoniae в крови и синовиальной жидкости позволяет предполагать, что этот микроорганизм, также как и *Chlamydia Trachomatis* имеет артритогенное значение. Вероятно, *Chlamydophila Pneumoniae* является не только триггерным агентом, но является фактором, поддерживающим воспалительные изменения в суставах.

Выявлена отчетливая связь между инфицированностью хламидиями и наличием характерного хронического воспаления в суставах. Выявление высокой частоты хламидийной инфекции у больных с ювенильным артритом, определение связи между активностью хламидийной инфекцией и поддержанием воспалительного процесса в суставах делает актуальным вопрос о терапии хламидиоза у больных с ювенильным артритом, ассоциированным с этой инфекцией.

Распространенность и значение инфицированности бактериями кишечной группы у больных ювенильными артритами

Серологическое обследование крови с целью выявления антител к бактериям кишечной группы было проведено у 200 детей с различными формами и вариантами ювенильного артрита. В таблице 10 представлена частота выявления диагностического титра антител к бактериям кишечной группы у детей с ювенильными артритами.

Таблица 10

Частота выявления антител к бактериям кишечной группы у детей с ювенильными артритами.

Форма ювенильного артрита	Число обследованных больных	Число серопозитивных больных
Аллергосепсис Висслера-Фанкони	20	11(65%)
ЮРА, аллергосептический вариант	30	21(70%)**
ЮРА, вариант Стилла	8	4(50%)
ЮРА, суставная форма	36	15(42%)
Ювенильный спондилоартрит	14	6(43%)
Реактивный артрит	34	11(33%)
Хронический реактивный артрит	58	22(38%)
Всего	200	90(45%)

** p<0,01

В результате проведенного обследования было выявлено, что 90 (45%) обследованных детей с ювенильными артритами имели в диагностическом титре антитела к бактериям кишечной группы, из них у 76 (38%) выявлялась смешанная кишечная инфекция. В течение предшествующих 3-х месяцев клинические признаки перенесенной кишечной инфекции отмечались у 25 (28%) от числа серопозитивных больных.

У больных с аллергосептическим вариантом ЮРА маркеры кишечной инфекции выявлялись достоверно чаще, чем при реактивном артрите и в целой группе ЮА.

Структура инфицированности бактериями кишечной группы представлена в таблице 11. Достоверно чаще у больных с ювенильным артритом выявлялись антитела к *Shigella Flexnera* - у 55-ти из 90 серопозитивных больных (62%). Антитела к *Salmonella*

были выявлены у 29 детей (33%), антитела к *Shigella Newcastle* - у 24(27%), к *Shigella Zonne* - у 23 (27%) В структуре инфицированности бактериями кишечной группы доля *Yersinia pseudotuberculosis* составила 14%, а доля *Yersinia enterocolitica* - 6%

Таблица 11

Структура инфицированности бактериями кишечной группы у больных с ювенильным

Возбудитель	Число больных (n-90)
<i>Shigella Flexnera</i>	55(62%)***
<i>Shigella Zonne</i>	23(27%)
<i>Shigella Newcastle</i>	23(27%)
<i>Salmonella</i>	29(33%)
<i>Yersinia enterocolitica</i>	5(6%)
<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>	13(14%)

*** p<0,001

Таким образом, 45% детей с ювенильными артритами имели антитела к бактериям кишечной группы, причем частота выявления инфицированности оказалась различной при разных формах и вариантах течения ювенильного артрита. Было выявлено, что достоверно чаще инфицированы бактериями кишечной группы больные аллергосептическим вариантом ЮРА. Частота выявления маркеров кишечных инфекций у больных с реактивными артритами оказалась достоверно более низкой.

Оценить вклад кишечной инфекции в развитие и поддержание аутоиммунного процесса, лежащего в основе ювенильного артрита довольно сложно. Высокая частота инфицирования так называемыми «артритогенными» бактериями больных с разными формами ювенильных артритов позволяет предполагать вклад этих возбудителей инфекции если не в развитие, то в поддержании хронического воспалительного процесса в суставах. Полученные данные позволяют считать актуальным вопрос о необходимости проведения антибактериальной терапии у больных с ювенильным артритом, серопозитивным к бактериям кишечной группы.

Инфицированность вирусами больных с ювенильными артритами

Вирусологическое обследование было проведено у 110-та пациентов с различными вариантами ювенильного артрита (таблица 12)

Таблица 12

Характеристика больных ювенильным артритом, обследованных на наличие

Форма ювенильного артрита	Количество обследованных больных
Аллергосепсис Висслера-Фанкони	3(2,7%)
ЮРА, аллергосептический вариант	29(26,4%)
ЮРА, вариант Стилла	17(15,5%)
ЮРА, суставная форма	30(27,3%)
Реактивный артрит	16(14,5%)
Хронический реактивный артрит	15(13,6%)
Всего	110

Исследование проводилось однократно, а у 30-ти больных с системным ЮРА - дважды до и после лечения внутривенным иммуноглобулином (ВВИГ) Использовался метод реакции непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ) эпителиальных клеток мочи для выявления антигенов вирусов Коксаки А 1-5, Коксаки В, краснухи, кори энтеровирусов 69-71, цитомегаловируса, полиомиелита, гриппа С, вирусов простого герпеса I и II типа

В результате проведенного обследования отмечено, что смешанная вирусная инфекция определялась у 107 больных с ювенильным артритом (97,3%) Частота выявления вирусов у больных ювенильным артритом представлена в таблице 13

Таблица 13

Частота выявления антигенов вирусов в клетках осадка мочи методом РНИФ у больных с ювенильным артритом (N-110)

Вирусы	Частота выявления п (%)
Коксаки А общ.	103(93,6%)
Коксаки А1	47(42,7%)
Коксаки А2	52(47,3%)
Коксаки А3	58(52,7%)
Коксаки А4	52(47,3%)
Коксаки А5	42(38,2%)
Коксаки В	44(40,0%)
Энтеровирусы 69-71	45(40,9%)
Краснуха	50(45,5%)
Корь	53(48,2%)
ЦМВ	54(49,1%)
Полиомиелит	54(46,4%)
Грипп С	51(46,4%)
Герпес, в том числе	90(81,2%)
Герпес I типа	61 (55,5%)
Герпес II типа	54(49,1%)

Как видно из таблицы все вирусы определялись примерно с одинаковой частотой, самым частым была инфицированность вирусом герпеса I типа, антигены которого выявлялись у 55,5% обследованных больных, у 52,7% детей выявлялись вирусы Коксаки А3 Антигены других вирусов определялись менее чем у половины обследованных больных

Морфометрический показатель активности вирусов в среднем соответствовал $12,4 \pm 0,59$ баллам и достоверно не различался у больных с разными формами и вариантами ЮА Самым низким он был у больных с аллергосепсисом Висслера-Фанкони ($9,7 \pm 1,4$ балла) Однако оценить достоверность этого показателя трудно, поскольку с этим вариантом ЮА было обследовано только трое больных У детей с аллергосептическим вариантом ЮРА морфометрический показатель активности вирусной инфекции составил в среднем $10,3 \pm 0,5$ балла, с вариантом Стилла - $14,4 \pm 0,7$ балла, с суставной формой ЮРА - $12,3 \pm 0,6$ балла, при остром и хроническом течении реактивного артрита $13,2 \pm 1,1$ и балла $13,1 \pm 1,1$ балла соответственно

Таким образом, у больных с ювенильными артритами была обнаружена высокая степень инфицированности вирусами по результатам вирусологического обследования методом ПИФ клеток осадка мочи. Выявлены некоторые различия в структуре инфицированности вирусами. Однако оценить связь инфицированности вирусами с развитием ювенильного артрита трудно, в связи с отсутствием популяционных данных о частоте выявления вирусов аналогичным методом у здоровых детей.

Косвенно можно оценить влияние вирусов на течение заболевания у больных с системными формами ЮРА, пролеченных ВВИГ. Снижение клинико-лабораторной активности на фоне лечения ВВИГ у этих больных сопровождалось достоверным снижением частоты выявления антигенов вирусов и достоверным снижением морфометрической активности вирусов.

Частота и значение геликобактерной инфекции у больных с ювенильными артритами

Обследовано 90 больных - из них 19 (21%) с системной формой ювенильного ревматоидного артрита (преимущественно дети с аллергосептическим вариантом ЮРА), 21 (23%) ребенок с суставной формой ЮРА, 14 (16%) детей с ювенильным спондилоартритом. С хроническим реактивным артритом обследовано 36 (40%) детей, из них у 5 имелся симптомокомплекс болезни Рейтера. Всем детям была проведена эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) с биопсией слизистой оболочки, морфологическим обследованием биоптата слизистой и определением степени обсемененности *Helicobacter pylori*.

При эндоскопическом обследовании у 73 (81%) больных был обнаружен гастродуоденит в стадии обострения, эрозивные и язвенные изменения выявлены у 29% обследованных. Среди эрозивных и язвенных поражений: эрозии антрума определялись у 50%, эрозии кардии и большой кривизны желудка у 19%, эрозии 12-перстной кишки у 19%, язвы желудка или 12-перстной кишки имели 12% детей, и у 5% определялись рубцовые изменения слизистой оболочки желудка или 12-перстной кишки. *Helicobacter pylori* был обнаружен у 81% детей.

Для уточнения причин развития патологии слизистых оболочек ЖКТ нами было проведено сравнение групп с минимальными и наиболее выраженными изменениями слизистой по данным ЭГДС. В группу с минимальными изменениями вошло 17 детей с эндоскопической картиной нормальной слизистой оболочки или с признаками ремиссии гастродуоденита. В группу с выраженными изменениями вошло 26 детей с эрозивными и или язвенными изменениями желудка и 12-перстной кишки. Результаты сопоставления

некоторых демографических, клинических данных, наличия *HP* - инфекции, а также сведения о терапии НПВП и ГК в двух группах представлены в таблице 14.

Таблица 14

Сравнение некоторых причин гастропатий у больных с ювенильными артритами и поражением слизистых оболочек верхних отделов желудочно-кишечного тракта

	Минимальные изменения (n = 17)	Выраженные изменения (n = 26)
Мальчики - девочки	8/9	17/9
Возраст (М±СД)	9,4±3,3	11,1±2,3
Длительность заболевания (М±СД)	3,9±2,72	4,4±3,51
Формы заболевания		
ЮРА системная	35%	15%
ЮРА суставная	30%	20%
ХреА и ЮСА	35%	65%**
Лечение		
НПВП	94%	85%
Глюкокортикоиды	24%	23%
<i>Helicobacter pylori</i>	53% (<10 в п/зр)	89% (10-20 в п/зр)**

**p<0,01

Анализ представленных в таблице данных выявил, что наиболее выраженные изменения со стороны желудочно-кишечного тракта отмечались у детей преимущественно с реактивным артритом, чаще мальчиков старшего возраста. Отмечалась достоверная связь эрозивных изменений с *HP*-инфекцией.

Преобладание минимальных изменений слизистой оболочки ЖКТ, выявляемых у детей с системной формой ЮРА (аллергосептическим вариантом), по-видимому, связано с частым использованием антибиотиков в лечении этих пациентов и, вследствие этого, более редкой и/или менее выраженной инфицированностью *Helicobacter pylori*.

В результате проведенного обследования было выявлено, что больные с ювенильными артритами в 74% случаев инфицированы хламидиями, в 45% случаев имеют диагностические титры антител к бактериям кишечной группы, у 97% выявляется смешанная вирусная инфекция, у 81% определяется *HP*-инфекция.

ТАКТИКА ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ЮВЕНИЛЬНЫМ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ С УЧЕТОМ ВЫЯВЛЕННОЙ ИНФИЦИРОВАННОСТИ

До настоящего времени для большинства ревматических заболеваний возможно только патогенетическое и симптоматическое, но не этиотропное лечение. Отсутствие этиологически обоснованной терапии ювенильного ревматоидного артрита обуславливает недостаточную эффективность лечения этого заболевания, невозможность у большинства больных полного выздоровления.

Наиболее вероятной причиной развития ЮРА, как и других ювенильных артритов, является инфекция, которая способна запустить каскад патологических иммунных

реакций у предрасположенных лиц. Большинство ревматологов считает, что вероятная инфекция, лежащая в основе развития патологических иммунных реакций ко времени манифестации ювенильного артрита уже купирована и не требует лечения.

Однако, при обследовании детей с различными формами ювенильных артритов, нами было выявлено, что 74% больных ювенильными артритами инфицированы хламидиями, 45% - имеют в диагностическом титре антитела к бактериям кишечной группы, у 97% определяется смешанная вирусная инфекция, 81% детей инфицированы *Helicobacterpylori*.

Необходимость элиминации инфекционных факторов у больных с ювенильными артритами может быть обоснована рядом причин:

1. Хроническая персистирующая инфекция, вызванная "артритогенными" микроорганизмами, является основой постоянной антигенной стимуляции, что может способствовать поддержанию аутоиммунных процессов.
2. Необходимость использования иммуносупрессивных средств у больных с ЮРА, ЮСА, а также при хроническом течении реактивного артрита может привести к оживлению хронической персистирующей инфекции, борьба с которой будет затруднена.
3. Можно предположить, что элиминация инфекции на раннем этапе развития заболевания (при реактивном артрите, аллергосепсисе Висслера-Фанкони) позволит прервать дальнейшее развитие патологических иммунных реакций, избежать развития хронической патологии. Это положение подтверждается возможностью достижения стойкой клинико-лабораторной ремиссии и полного выздоровления у части больных с этими формами ЮА.

Все вышеперечисленное делает актуальным проведение терапии ювенильных артритов, с учетом выявленной инфицированности, и служит основанием для включения в комплекс лечения больных с ювенильными артритами, ассоциированными с инфекцией, антибактериальной терапии.

В комплекс терапии системных форм ЮРА и аллергосепсиса Висслера-Фанкони было предложено включить внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ).

Внутривенный иммуноглобулин в комплексной терапии системных форм ювенильного ревматоидного артрита

Основанием для включения ВВИГ в комплекс терапии системных форм ЮРА в нашей работе послужил ряд факторов:

1. Клинические и лабораторные характеристики аллергосептического синдрома позволяют предполагать вклад инфекции в развитии этого состояния (гектическая

лихорадка, пятнисто-папулезные высыпания на коже, гиперлейкоцитоз до 30-40 тысяч, нейтрофилия со сдвигом влево до 40% палочкоядерных форм)

2 Высокая частота инфицированности хламидиями, бактериями кишечной группы, наличие смешанной вирусной инфекции у больных с системными формами ЮРА

3 Недостаточная эффективность традиционной терапии для лечения системных форм ЮРА

4 Наличие побочных эффектов традиционной терапии системных форм ЮРА, связанных с пероральным приемом глюкокортикоидов (ГС)

Внутриривенный иммуноглобулин использовался нами в комплексной терапии у 100 больных с системными формами ЮРА и аллергосепсисом Висслера-Фанкони (системной форме ЮРА с отсроченным суставным синдромом) Характеристика группы приведена в таблице 15

Таблица 15

Характеристика группы больных с системными формами ЮРА и аллергосепсисом Висслера-Фанкони, получавших лечение ВВИГ (n=100)

Форма заболевания	Число больных	Возраст (годы) (M±m)
Аллергосепсис Висслера Фанкони	26	7 5±0 69
ЮРА аллергосептический вариант	54	8 3±0 52
ЮРА вариант Стилла	20	6 8±0 69

Внутриривенный иммуноглобулин использовался в дебюте или в период клинической манифестации системной формы ЮРА и аллергосепсиса Висслера-Фанкони В комплексе терапии системных форм ЮРА и аллергосепсиса Висслера-Фанкони, помимо внутривенного иммуноглобулина, использовались антибиотики широкого спектра действия у 86 детей, пульс-терапия метилпреднизолоном у 72 больных, дезинтоксикационная, симптоматическая, патогенетическая терапия К началу терапии ВВИГ, 80 детей продолжали получать ГК, назначенные ранее, которые, однако, не купировали обострение заболевания Оценка эффективности проводилась на 14 - 30 день, а также через 3 месяца от начала терапии ВВИГ Оценка проводилась по клиническим данным, лабораторным показателям, методами инструментального обследования

Динамика экстраартикулярных проявлений у больных с системными формами ЮРА на фоне лечения ВВИГ

Динамика системных проявлений на фоне использования ВВИГ в дозе 0,5-1 г/кг веса оценивалась за период проведения терапии и через 30 дней от начала терапии

На фоне введения ВВИГ лихорадка постепенно меняла свой характер, переставала сопровождаться ознобом, принимала субфебрильный характер уже на фоне первых сеансов переливания препарата Полностью купирована лихорадка была у 73 из 78

больных в среднем через 12 дней (минимально через 1, максимально через 14 дней) В такие же сроки купирована и сыпь у 65 из 68 пациентов У большинства больных на фоне применения ВВИГ постепенно купировались признаки мио- перикардита, плеврита, полисерозита Через месяц от начала терапии, включающей ВВИГ, нормализовались размеры органов ретикуло-эндотелиальной системы только у больных с аллергосепсисом Виссера-Фанкони и у 40% детей с аллергосептическим вариантом ЮРА, и практически отсутствовала динамика в выраженности этих симптомов у больных с синдромом Стилла Динамика экстраартикулярных проявлений на фоне лечения ВВИГ представлена в таблице 16

Таблица 16

Динамика экстраартикулярных проявлений на фоне лечения ВВИГ

Системные проявления	Аллергосепсис Виссера-Фанкони (n=26)		ЮРА аллергосептический вариант (n=54)		ЮРА вариант Стилла (n=20)	
	Фон	1 мес	Фон	1 мес	Фон	1 мес
Лихорадка	26 (100%)	2 (7,7%) ***	46 (85,1%)	3 (5,6%) ***	6 (30%)	0
Сыпь	22 (84,6%)	1 (3,8%) ***	46 (85,1%)	2 (3,7%) ***	0	0
Мио-, перикардит.	20 (76,9%)	1 (3,8%) ***	23 (42,6%)	0	6 (30,0%)	0
Плеврит	13 (50%)	1 (3,8%) ***	11 (20,3%)	0	1 (5,0%)	0
Лимфаденопатия	26 (100%)	1 (3,8%)	42 (77,8%)	19 (35,2%) **	20 (100%)	20 (100%)
Гепатомегалия	22 (84,6%)	0	44 (81,5%)	21 (38,9%) **	18 (90,0%)	18 (90%)
Спленомегалия	10 (38,5%)	0	22 (40,7%)	10 (18,5%) **	14 (70,%)	9 (45%)

*p<0,05

**p<0,01

***p<0,001

Только у 3 больных с аллергосепсисом Виссера-Фанкони и у 2 больных с аллергосептическим вариантом ЮРА эффект ВВИГ был неполным У них сохранялись лихорадка, сыпь, лимфаденопатия, у 1-го больного с аллергосептическим вариантом ЮРА - активный суставной синдром, высокая степень лабораторной активности у всех этих больных Недостаточный эффект проведенной терапии привел к необходимости повышения дозы глюкокортикоидов 2-м больным и назначения пероральных ГК 3-м детям, ранее их не получавшим Однако, удалось ограничиться назначением низких доз преднизолона 5-10 мг в сутки и увеличить дозу принимаемых ГК на 5 мг в сутки (до 15 мг/сутки)

Динамика суставного синдрома на фоне использования ВВИГ

Влияние терапии ВВИГ на суставной синдром было неоднозначным при разных вариантах системной формы ЮРА и аллергосепсисе Виссера-Фанкони В то время, как у больных с аллергосепсисом Виссера-Фанкони суставной синдром полностью

купировался, у больных с системными формами ЮРА, после кратковременного улучшения, вновь наступало обострение суставного синдрома. Динамика суставного синдрома на фоне использования ВВИГ у больных с разными формами заболевания приведена в таблице 17.

Таблица 17

Динамика активности суставного синдрома на фоне лечения ВВИГ

Показатель	Аллергосепсис Висслера-Фанкони (n=26)		ЮРА аллергосептический вариант (n=54)		ЮРА вариант Стилла (n=20)	
	Фон	3мес	Фон	3мес	Фон	3мес
Количество активных суставов	3,5±0,42	0	12,5±0,57	14,0±0,95	18,9±0,75	19,5±0,64
Функциональный класс	1,75±0,13	1,0***	2,5±0,11	2,5±0,11	3,1±0,17	3,1±0,17

*** p<0,001

Динамика лабораторных показателей

Динамика некоторых лабораторных показателей у больных с разными вариантами системной формы ЮРА и с аллергосепсисом Висслера-Фанкони на фоне терапии ВВИГ приведена в таблице 18.

Наиболее выраженные изменения лабораторных показателей отмечались в группе больных с аллергосепсисом Висслера-Фанкони. В этой группе происходило достоверное снижение показателей СОЭ, числа лейкоцитов крови, уменьшение нейтрофильного сдвига влево, а также повышение уровня гемоглобина. В группе больных с аллергосептическим вариантом ЮРА также было отмечено достоверное снижение этих показателей, в то время как у больных с вариантом Стилла отмечалось лишь кратковременное снижение показателей СОЭ, некоторая тенденция к снижению количества лейкоцитов.

Таблица 18

Динамика лабораторных показателей на фоне лечения ВВИГ

Показатель	Аллергосепсис Висслера-Фанкони (n=26)		ЮРА аллергосептический вариант (n=54)		ЮРА вариант Стилла (n=20)	
	Фон	1мес	Фон	1мес	Фон	1мес
СОЭ (мм/час)	54,6±4,6	8,1±1,7***	51,5±2,6	18,2±2,3***	41,5±4,4	21,3±3,8**
Лейкоциты (10 ⁹ /л)	17,2±2,0	9,0±0,7**	16,8±2,0	9,6±0,5**	11,1±1,0	10,0±0,9
Нейтрофилы (%)	81±3,1	60,0±7,3*	80,0±3,1	67,0±2,5*	53,0±3,7	47,0±4,2
Гемоглобин (г/л)	97,5±0,05	115±0,03***	96,2±0,1	97,8±0,4	98,6±0,35	97,5±0,6
ЦП	0,67±0,008	0,83±0,008**	0,63±0,008	0,69±0,008	0,74±0,009	0,71±0,009
IgG (mg%)	2150±106,5	1370±112,3**	2060±118,5	2112±112,3	2069±105,3	2150±114,5

*p<0,05

† p<0,01

***p<0,001

*Динамика инфекционных проявлений у больных системной формой ЮРА и больных
аллергосепсисом Висслера-Фанкони на фоне лечения ВВИГ*

До начала лечения с использованием ВВИГ у 35% больных отмечались признаки мочевого инфекции (несколько реже при аллергосепсисе Висслера-Фанкони) У 30% детей выявлялась хроническая стрептококковая и/или стафилококковая инфекция в виде рецидивирующего фурункулеза, панарициев и паронихий, стрепто- и стафилодермии, хронического отита, синуситов, хронического декомпенсированного тонзиллита, парапроктита. Признаки стрептококковой и стафилококковой инфекции несколько чаще выявлялись у больных с вариантом Стилла (45%) У 5-ти больных на момент включения в исследование, был диагностирован сепсис на стадии инфекционно-токсического шока. Кроме того, у большинства больных выявлялись маркеры кишечной, хламидийной инфекций, 96% детей имели смешанную вирусную инфекцию.

Внутривенный иммуноглобулин оказал очевидное воздействие на ликвидацию признаков острых и хронических бактериальных и вирусных инфекций. Через месяц от начала лечения было отмечено купирование и дальнейшее отсутствие хронических стрептококковых и стафилококковых заболеваний - фурункулеза, панарициев и паронихий, стрепто- и стафилодермии, парапроктита, до этого не поддающихся терапии и рецидивирующих почти постоянно. Пятерым детям переливание ВВИГ позволило купировать сепсис на стадии инфекционно-токсического шока.

Динамика активности вирусной инфекции на фоне лечения ВВИГ представлена в таблице 19.

Таблица 19

Динамика активности вирусной инфекции на фоне лечения ВВИГ

Вирусы	Активность вирусной инфекции (M±m)	
	До лечения	После лечения
<i>Коксаки А</i>	5,56±0,36	2,19±0,26**
<i>Коксаки В</i>	1,13±0,1	0,46±0,1**
<i>Энтеровирусы 69-71</i>	1,06±0,1	0,6±0,1*
<i>Краснухи</i>	0,96±0,1	0,5±0,1*
<i>Кори</i>	1,06±0,1	0,6±0,1**
<i>Цитомегалии</i>	0,52±0,1	0,06±0,03**
<i>Полиомиелита</i>	0,8±0,1	0,1±0,1*
<i>Гриппа С</i>	0,52±0,1	0,23±0,06*
<i>Герпеса</i>	2,21±0,1	0,85±0,06***
Всего	13,96±0,59	5,72±0,50***

*p<0,05

**p<0,01

***p<0,001

На частоту и активность хламидийной инфекции достоверного влияния лечение ВВИГ не оказывало. Вирусологическое обследование, проведенное до начала лечения выявило, что 96% обследованных больных с системными формами ЮРА и

аллергосепсисом Висслера-Фанкони имели смешенную вирусную инфекцию. При контрольном обследовании 30-ти пациентов отмечено достоверное снижение общего показателя морфометрической активности вирусов с $13,96 \pm 0,59$ до среднего уровня $5,72 \pm 0,5$ ($0 \times 0,001$).

Таким образом, терапия ВВИГ в дозах 0,5-1,0 г/кг на курс подавляла активность бактериально-вирусной инфекции у больных с системными формами ЮРА и аллергосепсисом Висслера-Фанкони.

Влияние внутривенного иммуноглобулина на терапию пероральными глюкокортикоидами

Использование ВВИГ в комплексной терапии больных с системными формами ЮРА и аллергосепсисом Висслера-Фанкони имело различный эффект в разных группах, что сказалось на характере глюкокортикоидной терапии.

У больных с аллергосепсисом Висслера-Фанкони купирование клинико-лабораторной активности на фоне комплекса терапии, включавшей ВВИГ, позволило начать снижение ГК у 21 (75%) больных. У 5 детей (18%), не получавших ранее ГК перорально, воздержаться от их назначения и только 2 больным (7%) назначить ГК в низких дозах. В течение 6-12 месяцев после терапии ВВИГ преднизолон для перорального приема был отменен у 50% детей с аллергосепсисом Висслера-Фанкони. Снижение дозы преднизолона в этой группе не сопровождалось обострением заболевания или развитием синдрома отмены.

У больных с аллергосептическим вариантом ЮРА доза преднизолона была снижена у 40 (74%) детей. У 11 (20%) пациентов, не получавших ранее пероральные ГК, удалось избежать назначения преднизолона. Однако у 3 (6%) больных неполный эффект комплексной терапии, включающий ВВИГ, привел к необходимости назначения преднизолона в низких дозах 1 больному или сохранении первоначальной дозы у 2-х детей. В группе больных с вариантом Стилла наблюдалась некоторая тенденция к повышению дозы пероральных ГК, в связи с активностью суставного синдрома. Динамика средних доз пероральных ГК у больных с системной формой ЮРА и аллергосепсисом Висслера-Фанкони до и после лечения ВВИГ представлена в таблице 20.

Таблица 20

Динамика характера глюкокортикоидной терапии для орального приема у больных с системными вариантами ЮРА на фоне лечения ВВИГ

Показатель	Аллергосепсис Висслера-Фанкони (n=26)		ЮРА аллергосептический вариант (n=54)		ЮРА вариант Стилла (n=20)	
	Фон	6-12 мес	Фон	1-3мес	Фон	1-3мес
Средняя доза преднизолона мг/сутки (M±m)	20,0±8,0	5,0±1,25 ***	9,8±1,3	6,7±1,7 *	5,8±3,1	7,8±2,2
Средняя доза преднизолона мг/кг (M±m)	0,8±0,14	0,25±0,05 ***	0,4±0,02	0,26±0,02 *	0,4±0,19	0,5±0,16

*p<0,05

**p<0,001

Таким образом, лечение аллергосепсиса Висслера-Фанкони с использованием ВВИГ оказывает быстрый и отчетливый эффект, который позволяет не только купировать активность заболевания, но и отменить прием пероральных ГК или избежать назначения их у большинства больных

Лечение больных с аллергосептическим вариантом ЮРА с использованием ВВИГ надо также признать эффективным, так как оно позволяет купировать активность заболевания и начать снижение ГК, однако непродолжительность эффекта требует своевременного и адекватного назначения этим больным иммуносупрессивной терапии

У больных с вариантом Стилла эффективность ВВИГ невелика и показанием для назначения препарата при этом варианте заболевания может служить наличие персистирующей, смешанной бактериально-вирусной инфекции

Применение внутривенного иммуноглобулина подавляет активность бактериальной и вирусной инфекции, о чем свидетельствует купирование клинически выраженных проявлений инфекции, снижение активности вирусной инфекции, нормализация показателей лейкоцитов крови и лейкоцитарной формулы

Полученные результаты позволяют считать ВВИГ эффективным средством лечения системных форм ЮРА в период обострения и особенно аллергосепсиса Висслера-Фанкони

Преобладание заместительного эффекта ВВИГ над иммуносупрессивным делает обоснованным его назначение только при системных проявлениях заболевания и не обоснованным при активном суставном поражении, где требуется истинная иммуносупрессивная терапия

Лечение ювенильного ревматоидного артрита, ассоциированного с хламидийной инфекцией

Ювенильный ревматоидный артрит, как показало проведенное обследование, часто ассоциирован с хронической хламидийной инфекцией. Хроническая хламидийная инфекция может быть источником постоянной антигенной стимуляции, тем самым поддерживать аутоиммунные процессы, лежащие в основе ЮРА. Все это свидетельствует о необходимости эрадикации хламидий. Однако использование антибактериальной терапии оказалось эффективным только у 25% детей с ювенильным ревматоидным артритом, ассоциированным с хронической хламидийной инфекцией. Попытка использования сочетанной терапии (Тактивином с антибиотиками) проводилась у 15 больных ювенильным ревматоидным артритом (у 6 детей с аллергосептическим вариантом ЮРА, 5 больных с вариантом Стилла и 4 больных с суставной формой ЮРА)

На фоне проведения сочетанной терапии Тактивиним и антибиотиками у 12-ти из 15-ти детей (80%) отмечалось ухудшение состояния, сопровождающееся обострением суставного синдрома и повышением гуморальной активности. Эрадикация хламидийной инфекции была получена у 53% больных. Однако, несмотря на хороший эффект в отношении эрадикации хламидийной инфекции, влияние на иммунную систему оказало неблагоприятное воздействие на течение основного заболевания. У 8-ми детей (53%) отмечалось стойкое обострение основного заболевания, сопровождающееся повышением клинической и гуморальной активности. У 4-х детей обострение удалось купировать после возобновления иммуносупрессивной терапии.

Полученные результаты позволяют сделать заключение о том, что использование иммуномодуляторов при лечении ювенильного ревматоидного артрита может привести к обострению основного заболевания. Рекомендуется ограничиваться антибактериальной терапией для лечения ювенильного ревматоидного артрита, ассоциированного с хламидийной инфекцией.

Лечение ювенильного ревматоидного артрита, ассоциированного с кишечной инфекцией

Как показало обследование детей с ювенильным ревматоидным артритом, антитела к бактериям кишечной группы в диагностических титрах определяются у 51 из 94(54%) обследованных детей с различными формами и вариантами ЮРА.

У 50-ти детей с ЮРА, у которых выявлялись антитела к бактериям кишечной группы в диагностических титрах проводилась антибактериальная терапия. В качестве антибиотика использовался амикацин (амикин), роцефин. В результате проведенной терапии у всех больных произошла сероконверсия - антител к бактериям кишечной группы в контрольных анализах (через месяц от окончания курса терапии) не выявлялись. Однако у 28% детей с суставной формой ЮРА и у 78% детей с системными формами ЮРА при обследовании в период очередного обострения (через 3-6 месяцев после проведения антибактериальной терапии) вновь были выявлены маркеры кишечной инфекции, свидетельствующие о реинфицировании.

Оценить вклад данного компонента терапии в комплексе лечения ювенильного ревматоидного артрита не представляется возможным в настоящее время и требуется отдельное исследование с целью оценки влияния антибактериальной терапии на характер суставных и внесуставных проявлений ювенильного ревматоидного артрита.

ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ РЕАКТИВНЫХ АРТРИТОВ

Принципы терапии реактивных артритов у детей, ассоциированных с хламидийной инфекцией

В настоящее время отсутствуют принципы дифференцированной терапии артритов, ассоциированных с острой и хронической хламидийной инфекцией. Как правило, лечение ограничивается курсами антибиотиков, длительность которых варьирует от трех дней до трех месяцев. Не принимается во внимание, что хламидийная инфекция в стадии персистенции и хронизации процесса не чувствительна к монотерапии антибиотиками.

Иммуномодуляторы, использование которых является патогенетически оправданным, для лечения хронической персистирующей хламидийной инфекции, в детской ревматологии практически не используются.

Все вышеизложенное послужило основанием для разработки принципов дифференцированной терапии реактивных артритов, ассоциированных с хламидийной инфекцией. На этом этапе исследования решались задачи - Оценить влияние терапии антибиотиками на активность суставного синдрома и острофазовые показатели воспаления у больных с острым и хроническим реактивными артритами, ассоциированными с хламидийной инфекцией, - Оценить влияние сочетанной терапии иммуномодуляторами и антибиотиками на показатели клинической и лабораторной активности у больных с хроническим течением реактивных артритов, ассоциированными с хронической хламидийной инфекцией, Изучить влияние терапии антибиотиками и сочетанной терапии антибиотиками и иммуномодуляторами на активность хламидийной инфекции.

В это исследование было включено 80 больных. Из них 30 пациентов с острым реактивным артритом, 50 - с хроническим реактивным артритом, ассоциированным с хламидийной инфекцией. Средний возраст больных составил $11 \pm 0,6$ лет, средняя продолжительность заболевания - $3,8 \pm 0,41$ лет. У больных с острым течением реактивного артритом продолжительность заболевания не превышала 6 месяцев (Таблица 21).

Таблица 21

Клиническая и демографическая характеристика больных	
Показатель	Количество больных (n=80)
Диагноз	
Острый реактивный артрит	30
Хронический реактивный артрит	50
Пол	
Мальчики	31
Девочки	48
Возраст (годы) (M±m)	11±0,6
Длительность заболевания (годы) (M±m)	3,8±0,41

Диагноз реактивного артрита выставлялся на основании Берлинских диагностических критериев от 1996 года. Хронический реактивный артрит верифицировался при продолжительности артрита свыше 6 месяцев, отсутствии клинико-рентгенологических признаков ювенильного ревматоидного артрита. Маркеры хламидийной инфекции определялись до начала лечения и спустя 3-6 месяцев после окончания курса противохламидийной терапии. Все дети получали стандартную терапию нестероидными противовоспалительными препаратами, а также внутрисуставные пункции с введением ГК (по необходимости).

На первом этапе всем больным, включенным в исследование, проводилась противохламидийная терапия антибиотиками из группы макролидов. Оценка эффективности монотерапии антибиотиками осуществлялась у 30 детей с острым течением реактивного артрита (1 группа) и у 50 пациентов с хроническим течением реактивного артрита (2 группа). Динамика клинических и лабораторных данных представлена в таблице 22.

У больных с острым течением реактивного артрита до начала лечения антигены хламидий обнаруживались в соскобах с конъюнктивы у 53% больных, в соскобах с уретры - у 60%, в синовиальной жидкости - у 30% пациентов. После лечения частота выявления антигенов хламидий в конъюнктиве и уретре уменьшилась в 3 раза и составила 16% и 20% соответственно. В 2 раза снизилась частота обнаружения антигенов хламидий в синовиальной жидкости (16%).

Таблица 22

Сравнительная оценка эффективности монотерапии антибиотиками при остром и хроническом течении реактивного артрита.

Показатель (M±m)	Группы больных (n=80)			
	Острый РеА (n=30)		Хронический РеА (n=50)	
	До лечения	6 месяцев	До лечения	6 месяцев
Количество опухших суставов	2,5±0,18	0,93±0,13**	3,5±0,31	2,9±0,3
Индекс экссудации (баллы)	2,3±0,13	0,6±0,1**	2,8±0,22	2,63±0,12
СОЭ (мм/ч)	27,9±2,4	11±1,07***	24,3±1,9	22,5±1,46
Лейкоциты (10 ⁹ /л)	8,8±0,33	6,27±0,27	7,2±0,54	6,4±0,29
СРБ				
отрицательный	10	25	22	25
+	9	3	10	12
++	9	2	12	9
+++	2	0	6	4
IgG (мг%)	1320±129,9	1031±42,5	1321±130,1	1203±121,3
АТ к хламидиям в крови (%)	63	40	45	37
АТ к хламидиям в СЖ (%)	20	10*	35	25
АГ хламидий в СЖ (%)	30	16**	70	58
АГ хламидий в уретре (%)	60	20***	35	15**
АГ хламидий в конъюнктиве (%)	53	16***	25	10**
Количество в/с пункций	2,5±0,22	0,76±0,13**	4,2±0,44	3,8±0,29

*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001

Через 3-6 месяцев после проведенного лечения отмечалось снижение активности суставного синдрома. Об этом свидетельствует статистически достоверное уменьшение количества опухших суставов, индекс экссудации. Снижение воспалительной активности процесса позволило значительно уменьшить количество внутрисуставных инъекций ГК. Наряду с купированием суставного синдрома у больных наблюдалось снижение общей воспалительной активности, о чем свидетельствует статистически достоверное снижение СОЭ и уровня СРБ (Таблица 22). У 65% больных с острым реактивным артритом на фоне терапии антибиотиками была достигнута клинико-лабораторная ремиссия.

У детей с хроническим течением реактивного артрита, эффективность терапии антибиотиками была значительно ниже. После проведенного лечения достоверно снизилась лишь частота выявления антигенов хламидий в конъюнктиве. Динамика изменения титра антител к хламидиям в крови, а также выявления антигенов хламидий в синовиальной жидкости и в конъюнктиве была незначительной и характеризовалась лишь тенденцией к снижению частоты их выявления. Суставной синдром был купирован лишь у 23% наблюдаемых больных. Проведенная терапия антибиотиками при хроническом течении реактивного артрита практически не повлияла на показатели лабораторной активности. Таким образом, терапия антибиотиками являлась достоверно эффективней при остром течении реактивного артрита, в то время как при хроническом течении она была эффективна лишь в 23% случаев.

Неэффективность терапии антибиотиками при хроническом течении РеА послужила основанием для проведения сочетанной терапии с использованием иммуномодулятора и антибиотика. Анализ эффективности сочетанной терапии иммуномодуляторами с антибиотиками проводился у 40 больных в контролируемом рандомизированном открытом исследовании. В первой группе двадцать детей получали лечение Тактивином в сочетании с антибиотиками. Тактивин применялся в виде подкожных инъекций, которые проводились через день. Курс лечения составил 10 инъекций препарата. Антибиотик назначался перед 5-ой инъекцией Тактивина. Длительность лечения антибиотиком была не менее 10 дней.

Больным второй группы (n=20) проводилось лечение Ликопидом в сочетании с антибиотиками. Дети младше 5 лет получали Ликопид в дозе 1 мг на прием 3 раза в сутки, дети старше 5 лет - в дозе 2 мг на прием 3 раза в сутки. Длительность лечения Ликопидом составляла 21 день: 7 дней приема Ликопида без антибиотиков, 10 дней приема Ликопида в сочетании с антибиотиком, 7 дней Ликопид без антибиотиков.

У больных, получавших Тактивин с антибиотиками, через 6 месяцев после проведенного лечения достоверно снизилась частота выявления антител к хламидиям в

крови, а также антигенов хламидий в синовиальной жидкости и в конъюнктиве. Отмечалось снижение активности суставного синдрома, об этом свидетельствует достоверное уменьшение количества опухших суставов, индекса экссудации.

Наряду с клиническим улучшением, наблюдалось снижение общей воспалительной активности заболевания, что отражает статистически значимое уменьшение СОЭ и СРБ (Таблица 23)

Таблица 23

Оценка эффективности терапии с использованием Тактивина и Ликопада в сочетании с антибиотиками

Показатель (M±ш)	Группы больных			
	Тактивин+антибиотики n=20		Ликопад+антибиотики n=20	
	До лечения	6 месяцев	До лечения	6 месяцев
Количество опухших суставов	2,65±0,24	0,93±0,13**	2,75±0,36	0,8±0,24**
Индекс экссудации (баллы)	2,15±0,12	1,09±0,1**	2,9±0,25	0,65±0,12***
СОЭ (мм/ч)	31,9±3,8	14±2,7**	22±2,4	12,5±1,94*
Лейкоциты (10 ⁹ /л)	7,4±0,51	6,3±0,29	6,9±1,2	6,0±0,42
СРБ				
отрицательный	7	13	8	15
+	4	3	3	1
++	6	2	5	3
+++	3	2	3	1
IgG (мг%)	1152±54,7	1162±88,1	1346±97,5	1050±42,1
АТ к хламидиям в крови (%)	50	25**	45	20*
АТ к хламидиям в СЖ (%)	25	20	30	5**
АГ хламидий в СЖ (%)	55	30*	65	25*
АГ хламидий в уретре (%)	35	20	40	10***
АГ хламидий в конъюнктиве (%)	40	15***	42	10**
Количество в/с пункций (%)	3,0±0,36	1,05±0,24**	3,35±0,36	0,55±0,1**

*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001

У 55% больных с хроническим реактивным артритом на фоне сочетанной терапии Тактивиним и антибиотиками была достигнута стойкая клинико-лабораторная ремиссия.

Наиболее эффективной схемой терапии по результатам нашего исследования явилось сочетание Ликопада с антибиотиками. Использование именно этого препарата в качестве иммуномодулятора позволило достичь клинико-лабораторную ремиссию у 78% больных с длительно текущим торпидным к проводимой терапии хроническим реактивным артритом.

В результате проведенного обследования было выявлено, что терапия антибиотиками является эффективной только у больных с острым реактивным артритом, ассоциированным с хламидийной инфекцией. Элиминация микроорганизма, сопровождающаяся купированием суставного синдрома, достигается у 65% больных с острым реактивным артритом на фоне терапии антибиотиками.

При хроническом течении реактивного артрита терапия антибиотиками являлась недостаточно эффективной и приводила к прекращению рецидивирования суставного

синдрома лишь у 23% больных. Включение в комплекс терапии иммуномодуляторов позволяет активизировать иммунный ответ как клеточного, так и гуморального звена, добиться повышения эффективности фагоцитоза. Использование иммуномодуляторов в комплексной терапии реактивного артрита, ассоциированного с хронической хламидийной инфекцией, является патогенетически оправданным. Результаты проведенных обследований подтверждают это предположение. Так, применение Тактивина в сочетании с антибиотиками приводит к повышению эффективности терапии хронического реактивного артрита, ассоциированного с хламидийной инфекцией, и позволяет добиться элиминации хламидий и стойкого купирования суставного синдрома у 55% больных. Применение в комплексе терапии иммуномодулятора Ликопида в сочетании с антибиотиками оказывается еще более эффективным, вызывая стойкую клинико-лабораторную ремиссию у 78% больных с хроническим реактивным артритом, ассоциированным с хламидийной инфекцией.

В целом анализ результатов, полученных в ходе настоящей работы, позволяет подтвердить роль наследственных и инфекционных факторов в развитии и поддержании иммунопатологических процессов, лежащих в основе ювенильного артрита и сделать следующие выводы:

ВЫВОДЫ

1 Ювенильный ревматоидный артрит является заболеванием с наследственной предрасположенностью. Об этом свидетельствуют сильные повторяемые ассоциации антигенов гистосовместимости HLA-B27, HLA-DR5 (DRB1-11), HLA-DR8 (DRB1-08) с риском развития ЮРА, а также выявление «протективных» маркеров HLA-DR7 (DRB1-07) и HLA-DR2 (DRB1-15), уменьшающих риск развития этого заболевания.

2 Ювенильный артрит представляет собой с иммуногенетической точки зрения непрерывный спектр патологии, а не отдельные, четко очерченные заболевания. Об этом свидетельствует наличие общих маркеров предрасположенности к разным формам ЮА. Антиген HLA-B27 встречается при разных формах ЮА от 16 до 67%, при популяционной частоте 7%, HLA-DR8 (DRB1-08), встречается достоверно чаще у больных с ЮА (от 15 до 20%), чем в популяции (3,7%). Выделение отдельных форм и вариантов заболевания оправдано наличием специфических иммуногенетических маркеров аллергосептического варианта ЮРА - HLA-DRB1-09, олигоартрита маленьких девочек - HLA-A2, серопозитивного полиартрита - HLA-DR4 (DRB1-04), ювенильного спондилоартрита - HLA-B27.

3. Аллергосептический вариант ЮРА и аллергосепсис Висслера-Фанкони являются родственными, но не тождественными заболеваниями. Они имеют общие маркеры среди антигенов гистосовместимости I класса - HLA-A10, -B14, -B16, -B27 и различаются по ассоциациям с антигенами гистосовместимости II класса. Маркеры аллергосептического варианта ЮРА HLA DRB1-08 и DRB1-09 не ассоциированы с аллергосепсисом Висслера-Фанкони. Монозиготность по DR антигенам, выявленная у 50% больных с аллергосепсисом Висслера-Фанкони является уникальной особенностью этого варианта заболевания.

4. Реактивный артрит, ассоциированный с хламидийной инфекцией (преимущественно с *Chlamydia pneumoniae*), имеет слабую связь с HLA-B27. Частота этого антигена гистосовместимости составляет 19% при хроническом течении реактивного артрита и 16% при остром течении этого заболевания, ассоциированного с хламидийной инфекцией, что в 2-2,5 раза выше, чем в популяции. Наличие HLA-B27 повышает риск трансформации реактивного артрита в тяжелое аутоиммунное заболевание - ювенильный спондилоартрит, при котором частота HLA-B27 составляет, по нашим данным - 55%.

5. Наличие иммуногенетической предрасположенности и высокая степень инфицированности свидетельствует о возможной триггерной и поддерживающей роли инфекции в развитии ювенильного артрита. Смешанная вирусная инфекция выявляется у 98% детей с ювенильным артритом, хламидийная инфекция - у 74%, *HP* у 75% обследованных. Антитела к бактериям кишечной группы в диагностическом титре выявляются у 45% детей с ювенильными артритами. Неадекватный иммунный ответ, постоянная антигенная стимуляция хронической персистирующей инфекцией создает условия для поддержания и углубления иммунопатологических реакций, лежащих в основе ювенильного артрита, способствует прогрессированию заболевания.

6. При ювенильном ревматоидном артрите своевременное выявление инфицированности и проведение антибактериальной терапии, обеспечивает безопасное назначение адекватного иммуносупрессивного лечения. При реактивном артрите раннее выявление инфекционных факторов с использованием комплекса диагностических тестов, позволяет провести своевременную адекватную эрадикационную терапию, что может предотвратить дальнейшее развитие и хронизацию заболевания.

7. Использование ВВИГ в дозе 0,5-1 грамм/кг на курс в комплексной терапии системных форм ювенильного ревматоидного артрита подавляет активность бактериально-вирусной инфекции. Благодаря своему заместительному и

иммуносупрессивному эффектам применение ВВИГ позволяет купировать опасные для жизни системные проявления заболевания, снизить активность процесса

8 Использование антибиотиков обеспечивает эрадикацию хламидийной инфекции только у больных с острым реактивным артритом, ассоциированным с хламидийной инфекцией Антибактериальная терапия у этого контингента больных индуцирует клиничко-лабораторную ремиссию у 65% больных

9 Хроническое течение реактивного артрита, на фоне персистирующей хламидийной инфекции является показанием для назначения сочетанной терапии иммуномодуляторами с антибиотиками Применение Тактивина в сочетании с антибиотиками, позволяет добиться элиминации хламидий и стойкого купирования суставного синдрома у 55% больных Иммуномодулятор Ликопид, в сочетании с антибиотиками, вызывает стойкую клиничко-лабораторную ремиссию у 78% больных с хроническим течением реактивного артрита, ассоциированного с хламидийной инфекцией

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Обследование детей с ювенильным артритом рекомендуется проводить с использованием иммуногенетических методов Выявление иммуногенетических маркеров позволяет уточнить диагноз и прогноз заболевания

В план обследования детей с воспалительными заболеваниями суставов целесообразно включать комплексное исследование на наличие маркеров хламидийной, кишечной, *HP*- инфекций

Для диагностики хламидийной инфекции необходимо использование комплекса диагностических методов Он должен включать серологическое исследование крови и синовиальной жидкости, микроскопию клеток синовиальной жидкости, соскобов эпителия уретры и конъюнктивы с использованием метода прямой иммунофлуоресценции Наиболее информативным методом выявления хламидийной инфекции является метод ПИФ клеток синовиальной жидкости, который позволяет выявить хламидиоз у 40-86% инфицированных больных Вместе с тем, использование этого метода не позволяет произвести видовую диагностику хламидий Кроме того, использование этого метода возможно только при наличии экссудативного гонита у ребенка

Серологическое исследование сыворотки крови с определением антител к хламидиям позволяет провести видовую диагностику, однако этот метод выявляет хламидийную инфекцию только у 44% инфицированных больных Комплексное исследование позволяет с высокой степенью достоверности выявить маркеры

хламидийной инфекции, определить стадию инфекционного процесса, активность хламидийной инфекции

Учитывая возможную связь системных проявлений ЮРА и аллергосепсиса Висслера-Фанкони со смешанной бактериально-вирусной инфекцией, для обеспечения заместительного и иммуносупрессивного эффекта рекомендуется использование внутривенного иммуноглобулина в дозе 0,5-1 грамм/кг на курс в сочетании с антибиотиками широкого спектра действия

При остром реактивном артрите длительностью не более 6 месяцев, ассоциированном с хламидийной инфекцией, целесообразно проведение лечения антибиотиками (макролидами, тетрациклинами) в течение 10-14 дней

При хроническом течении реактивного артрита, длительностью более 6 месяцев рекомендуется назначение сочетанной терапии иммуномодулятором в сочетании с антибиотиками

Схематерапии, включающая использование Тактивина

I этап - Тактивин по 1мг через день в/к № 5 (10 дней)

II этап - Тактивин по 1мг через день в/к №5 + антибиотик (10 дней)

Схематерапии, включающая использование Ликопида

I этап - Для детей с массой менее 30 кг Ликопид по 1мгх3 раза в день сублингвально (7 дней) - Для детей с массой тела более 30 кг Ликопид по 2мгх3 раза в день сублингвально (7дней)

II этап - Ликопид в той же дозе + антибиотик (Юдней)

III этап - Ликопид в той же дозе (7дней)

Использование антибактериальной терапии или сочетанной (иммуномодуляторами и антибиотиками) должно проводиться до назначения иммуносупрессивной терапии, в случае, если иммуноподавляющие препараты были назначены ранее - необходима временная отмена этой терапии

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

- 1 Ельяшевич В Я, **Жолобова Е.С.**, Шахбазян И Е, Улыбина О В, Комаркова Н Н //Два случая ювенильного анкилозирующего спондиллоартрита у девочек - Педиатрия -1986 -№1 -с 4547
- 2 Шахбазян И Е, Улыбина О В **Жолобова Е.С.** //Болезнь Бехтерева у девочек - Педиатрия - 1986 -№2,-с73
- 3 Шахбазян И Е, **Жолобова Е.С.**, Зарецкая Ю М, Войлокова Р Я //Распределение антигенов гистосовместимости у больных ЮРА - Сб Материалы республиканской научно-практической конференции педиатров Литвы "Профилактика неинфекционных заболеваний", Вильнюс 1987, с 101-102
- 4 **Жолобова Е.С.**, Шахбазян И Е, Зарецкая Ю М, Войлокова Р Я //Распределение HLA-антигенов у больных с системной формой ЮРА- В сб Материалы III Международного симпозиума по детской ревматологии -Прага -1988 -с 135-136
- 5 **Жолобова Е.С.**, Шахбазян И Е, Зарецкая Ю М, Войлокова Р Я, Улыбина О В //HLA - ассоциации в клинике ювенильного ревматоидного артрита- В сб Материалы Весоюзного симпозиума "Иммуногенетические аспекты аутоиммунных заболеваний и вторичных иммунодефицитов" -Новосибирск -1989 -23-24
- 6 **Жолобова Е.С.**, Шахбазян И Е, Зарецкая Ю М, Улыбина О В, Войлокова Р Я //HLA - антигены у больных ЮРА и вторичным амилоидозом - Журнал «Клинической и экспериментальной медицины»-1988 -№4 - с 362-366, Ереван
- 7 **Жолобова Е.С.**, Шахбазян И Е, Зарецкая Ю М, Войлокова Р Я, Улыбина О В //Прогностическое значение HLA антигенов при ЮРА "Клиническая и экспериментальная ревматология" Италия, Пиза - τ 7, №4 - с 453
- 8 Шахбазян И Е, **Жолобова Е.С.**, Зарецкая Ю М, Войлокова Р Я //Иммуногенетические и некоторые средовые факторы риска развития ЮРА В сб Материалы III национального конгресса по ревматологии - София -1989 - с 209
- 9 **Жолобова Е.С.**, Шахбазян И Е, Зарецкая Ю М, Войлокова Р Я, Улыбина О В //Прогностическое значение HLA антигенов при ювенильном ревматоидном артрите В сб Тезисы I Международного симпозиума по детской ревматологии - Париж - 1989 - с 71
- 10 Шахбазян И Е, Улыбина О В, Розвадовская О С, **Жолобова Е.С.**, Комаркова Н Н, Сушкова Н И, Поражение крупных суставов при системных формах ЮРА -"Педиатрия" -1990-№11 - С62-69
- 11 **Жолобова Е.С.**, Шахбазян И Е //Иммуногенетические и социальные факторы предрасположенности к ревматоидному артриту у детей - В сб Материалы научно-практической конференции Московского общества детских врачей" - Педиатрия" - 1990 - №3 - с 100
- 12 Шахбазян И Е, **Жолобова Е.С.**, Улыбина О В //Клинико-иммуногенетическая структура ЮРА- В сб Материалы IV Весоюзного съезда ревматологов, - Минск - 1991 - с 151-152
- 13 **Жолобова Е.С.**, Баяндина Г Н, Утюшева М Г, Котова Л И //Ревматические заболевания в раннем детском возрасте - В сб Материалы Конференции "Современные аспекты ДБСТ у детей" - Москва -1991 -с 9-10
- 14 **Жолобова Е.С.**, Шахбазян И Е //Иммуногенетические аспекты ювенильного ревматоидного артрита.-Веб Ревматические заболевания у детей -Москва-1994 -с 3-13
- 15 Шахбазян И Е, **Жолобова Е.С.**, Улыбина О В Ювенильный хронический артрит, ассоциированный с хламидийной инфекцией - В сб Ревматические заболевания у детей Москва.-1994 -с 22-29
- 16 Шахбазян И Е, Улыбина О В, **Жолобова Е.С.**, Ельяшевич В Я, Шишов А Я, Розвадовская О С, Сушкова Н И //К проблеме инвалидности при ЮРА - В сб Материалы конгресса педиатров России "Новые технологии в педиатрии" - 1995 - с 251
- 17 **Жолобова Е.С.**, Шахбазян И Е Улыбина О В// Ювенильный ревматоидный артрит при хламидийной инфекции - В сб Материалы XIII европейского конгресса по ревматологии - Амстердам - 1995 -с 342
- 18 **Жолобова Е.С.**, Шахбазян И Е, Улыбина О В, Чистякова Е Г //Роль хламидийной инфекции в развитии ювенильного хронического артрита - Детская ревматология -1995 - №1 - с 59-62
- 19 **Жолобова Е.С.**, Шахбазян И Е, Зеленская И П, Лозовская Е С //Хроническая персистирующая вирусная инфекция у детей с ЮХА - В сб Материалы юбилейной научной конференции, посвященной 100-летию А И Нестерова. - Москва - 1995 - с 89

- 20 Жолобова Е.С., Шахбазян И Е //Структура ювенильного ревматоидного артрита - Детская ревматология -1996 -№1 -с9-13
- 21 Жолобова Е.С., Алексеева Е И, Шахбазян ИЕ, Лозовская Л С, Исаева КБ //Опыт применения внутривенного иммуноглобулина в комплексном лечении системных форм ювенильного ревматоидного артрита - В сб Тезисы научно-практической конференции "Актуальные вопросы диагностики и лечения системных заболеваний соединительной ткани" - Москва-1996 -с 114-115
- 22 Жолобова Е.С., Алексеева Е И, Шахбазян И Е //Имуноглобулин в лечении системных форм ювенильного ревматоидного артрита - В сб Тезисы III Российского национального конгресса «Человек и лекарство» - Москва -1996 -с 237
- 23 Жолобова Е.С., Е С Шахбазян И Е, Алексеева Е И. //Имуноглобулин в лечении системных форм ювенильного ревматоидного артрита - В сб Тезисы IX Европейского конгресса ревматологов - Мадрид -1996 - с 57
- 24 Жолобова Е.С, Шахбазян И Е, Исаева К Б, Худолева Е Ю //Внутриуставное применение дипроспана у больных с ювенильным хроническим артритом - Детская ревматология - 1996 - №3 -с7-10
- 25 Жолобова Е.С, Лозовская Е С, Косидеева С Г //Противовирусная эффективность внутривенного иммуноглобулина в лечении системных форм ювенильного ревматоидного артрита В сб Тезисы IV Российского национального конгресса «Человек и лекарство» - Москва -1997 - с 47
- 26 Жолобова Е.С., Шахбазян ИЕ, Алексеева Е И//Противовирусная эффективность внутривенного иммуноглобулина в лечении системных форм ювенильного ревматоидного артрита - В сб Тезисы X симпозиума Европейской Антиревматической Лиги - Вена. - 1997 - с 87
- 27 Шахбазян И Е, Жолобова Е.С, Худолева Е Ю //Эффективность внутрисуставного введения бетаметазона при ювенильном ревматоидном артрите - В сб Тезисы X симпозиума Европейской Антиревматической Лиги - Вена - 1997 - с 86
- 28 Шахбазян И Е, Жолобова Е.С., Исаева К Б //Частота и структура персистирующей вирусной инфекции при ювенильном ревматоидном артрите - В сб Тезисы II Всероссийского съезда ревматологов - Тула, 1997 -с 77
- 29 Алексеева Е И, Шахбазян И Е, Жолобова Е.С. //Эффективность внутривенного иммуноглобулина при системных формах ювенильного ревматоидного артрита - "Российский педиатрический журнал" -1998 -№4 -с 21-25
- 30 Шахбазян И Е, Жолобова Е.С., Худолева Е Ю //Опыт лечения дипроспаном (бетаметазоном) при ЮХА и ЮРА - В сб Материалы VIII съезда педиатров России - Москва - 1998 - с 226
- 31 Жолобова Е.С, Исаева К Б, Лозовская Л С //Роль персистирующей вирусной инфекции в развитии ЮХА (тезисы доклада) - В сб Материалы VIII съезда педиатров России - Москва - 1998 -с226
- 32 Шахбазян И Е, Жолобова Е.С, Исаева К Б //Имуноглобулин Октагам в комплексном лечении ЮРА - В сб Тезисы V Российского национального конгресса «Человек и лекарства» - Москва.-1998 -с326
- 33 Шахбазян И Е, Жолобова Е.С, Худолева Е Ю //Влияние внутрисуставного введения дипроспана на воспалительную активность при ЮРА и ЮХА - В сб Тезисы V Российского национального конгресса «Человек и лекарства» -Москва. - 1998 -с 322
- 34 Шахбазян ИЕ, Жолобова Е.С, Исаева КБ //Внутривенный иммуноглобулин Октагам в лечении ЮРА - В сб Материалы XI симпозиума EULAR. - Женева - 1998
- 35 Шахбазян ИЕ, Жолобова Е.С, Исаева КБ //Использование внутривенного иммуноглобулина (Октагам) при тяжелых формах ювенильного ревматоидного артрита - В сб Тезисы докладов Юбилейной конференции, посвященной 70-летию ассоциации ревматологов России и 40-летию института ревматологии РАМН - Москва - 1998 - с 68
- 36 Шахбазян ИЕ, Жолобова Е.С, Исаева КБ //Имуноглобулин в сочетанной терапии ювенильного ревматоидного артрита - В сб Материалы симпозиума, организованного ГУЗМ и международным фондом Охраны здоровья матери и ребенка - Москва - 1999 - с 30
- 37 Шахбазян ИЕ, Жолобова Е.С, Чистякова Е Г //Частота встречаемости хламидийной инфекции у детей с ювенильным хроническим артритом - В сб Тезисы II Всероссийского съезда ревматологов - Тула - 1997 -с 190

- 38 Шахбазян И Е, **Жолобова** Е.С., Чистякова Е Г //Особенности клинической картины у детей с ЮХА, ассоциированного с хламидийной инфекцией- В сб Тезисы УП съезда педиатров России -Москва -1998 -с.327
- 39 Чистякова Е Г, Шахбазян И Е, **Жолобова** Е.С. //Роль хламидийной инфекции в этиологии ЮХА - В сб Материалы конференции молодых ученых России - Москва -1998 - с 285
- 40 Чистякова Е Г, Шахбазян И Е, **Жолобова** Е.С. //Оценка эффективности различных курсов сумамеда у детей с ЮХА, ассоциированного с хламидийной инфекцией- В сб Тезисы У Национального конгресса «Человек и лекарство» - Москва. -1998 - с 324
- 41 **Жолобова** Е.С, Чистякова Е Г, Исаева КБ //Наследственные и инфекционные факторы в развитии ювенильного хронического артрита. - В сб Тезисы Всероссийского Конгресса «Детская кардиология» - Москва - 2002 - с.227
- 42 **Жолобова** Е.С, Шахбазян И Е, Чистякова Е Г, Валиева С И //Распространенность хламидийной инфекции при ювенильных артритах - В сб Тезисы VIII Конгресса педиатров России - Москва - 2003 - с 117
- 43 **Жолобова** Е.С, Шахбазян И Е, Чистякова Е Г, Мелешкина А В, Таберовская Е М //Частота поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта у больных с системными формами ювенильного ревматоидного артрита на различных режимах терапии- В сб Тезисы VIII Конгресса педиатров России -Москва -2003 -с 412
- 44 Алексеева Е И, **Жолобова** Е.С. //Реактивные артриты у детей - Вопросы современной педиатрии 2003 г - т 2 - № 1 - с 51-56
- 45 **Жолобова** Е.С., Шахбазян И Е, Чистякова Е Г, Валиева С И // Оценка эффективности монотерапии макролидами различных форм ювенильных артритов, ассоциированных с хламидийной инфекцией - В сб Тезисы X Национального конгресса «Человек и лекарство» - Москва,-2003 -с 185
- 46 Алексеева Е И, **Жолобова** Е.С, Чистякова Е Г, Валиева С И, Афонина Е Ю, Исаева К Б //Эффективность монотерапии антибиотиками и их сочетания с ликолипидом при ювенильных артритах, ассоциированных с хронической хламидийной инфекцией- В сб Тезисы X Национального конгресса «Человек и лекарство» - Москва - 2003 - с 475
- 47 **Жолобова** Е.С, Шахбазян И Е, Климанская Е В, Чистякова Е Г, Мелешкина А В, Таберовская Е М, Новикова АВ //Роль различных факторов в развитии патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта при хронических артритах у детей - Российский педиатрический журнал - 2003 - №3 - с37-40
- 48 **Жолобова** Е.С, Алексеева Е Ё, Шахбазян И Е //Имуноглобулин для внутривенного введения - необходимый компонент лечения тяжелого системного ювенильного артрита- Педиатрическая фармакология -2003 -т1-№3 -с 3541
- 49 Шахбазян И Е, **Жолобова** Е.С, Чистякова Е Г, Мелешкина А В, Таберовская Е М, Новикова АВ //Частота поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта у больных с системными формами ювенильного ревматоидного артрита в зависимости от проводимой терапии - В сб Материалы Научно-практической конференции педиатров России «Фармакотерапия в педиатрии», Москва - 2003г - с 91
- 50 Алексеева Е И, Шахбазян И Е, **Жолобова** Е.С //Факторы неблагоприятного прогноза ювенильного ревматоидного артрита и возможности его изменения средствами лекарственной терапии - «Российский педиатрический журнал» - 2003 - №4 - с 48-52
- 51 **Жолобова** Е.С //Имуногенетические аспекты ювенильных хронических артритов - «Педиатрия» Приложение №3 «Современные проблемы профилактической педиатрии» - 2003 с 25-30
- 52 Чистякова Е Г, **Жолобова** Е.С //Роль хламидийной инфекции в развитии артритов у детей - «Педиатрия» Приложение №3 «Современные проблемы профилактической педиатрии» - 2003 - с 30-34
- 53 Алексеева Е Ё, Шахбазян И Е, **Жолобова** Е.С //Принципы патогенетической терапии тяжелого ювенильного ревматоидного артрита- «Педиатрия» Приложение №3 «Современные проблемы профилактической педиатрии» - 2003 - с 52-58
- 54 Шахбазян И Е, **Жолобова** Е.С //Аллергосептический синдром в практике ревматолога-педиатра (Дифференциальный диагноз, клиника, принципы терапии) Российский педиатрический журнал -2003-№5 -с 25-29
- 55 **Жолобова** Е.С, Шахбазян И Е, Валиева С И. //Распространенность и структура инфицированности бактериями кишечной группы детей с различными формами ювенильных

- артритов В сб Материалы IX Конгресса Педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» - Москва - 2004 - с 464
- 56 Жолобова Е.С. //Реактивный артрит - Кардиология и ревматология детского возраста. - Под редакцией Г А Самсыгиной - Москва - Мед практикам -2004 -с 601-621
- 57 Алексеева Е И, **Жолобова Е.С.**, Чистякова Е Г, Валиева С И //Принципы терапии реактивных артритов, ассоциированных с хламидийной инфекцией, у детей - Вопросы современной педиатрии - 2004 - т3 - №4 - с 28-34
- 58 Мартынова В Р, Колкова Н И, Зигангирова Н А, **Жолобова Е. С.**, Чистякова Е Г, Валиева С И // Ассоциация *Chlamydomphila pneumoniae* с развитием ювенильного артрита -V Европейское Совещание Общества по изучению хламидиоза - 2004 - Будапешт - р 202

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ЮА - ювенильный артрит
- ЮРА - ювенильный ревматоидный артрит
- РеА - реактивный артрит
- ХРеА - хронический реактивный артрит
- ЮСА - ювенильный спондилоартрит
- СОЭ - скорость оседания эритроцитов
- СРБ - С-реактивный белок
- РФ - ревматоидный фактор
- IgG - иммуноглобулин G
- ФНО - фактор некроза опухоли
- HP· Helicobacter Pylory*
- ВВИГ - внутривенный иммуноглобулин
- НПВП - нестероидные противовоспалительные препараты
- ГК - глюкокортикоиды
- ПИФ - реакция прямой иммунофлуоресценции
- РНИФ - реакция непрямой иммунофлуоресценции
- ПЦР - полимеразная цепная реакция
- ЭГДС - эзофагогастродуоденоскопия

Для заметок

Для заметок

1019
10

Заказ № 613 Подписано в печать 21.10.04 Тираж 100 экз Усл. п. л. 2,9

ООО "Цифровичок", тел. 741-18-71, 505-28-72
www.cfr.ru

16 ФЕВ 2005

1503