

УДК 616.72-002.772

НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ МЕТАБОЛИЗМА СОЕДИНИТЕЛЬНОТКАННЫХ СТРУКТУР У ДЕТЕЙ С ЮВЕНИЛЬНЫМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ

Локтионова А.А., Матвиенко Е.В., Кривдина Н.Д., Хмелевская И.Г., Разинькова Н.С.

Курский государственный медицинский университет (305041 К.Маркса,3, г.Курск)

kurskmed@mail.ru

Резюме

Обследовано 79 больных с ювенильным идеопатическим артритом. Установлено, что, характерной особенностью соединительной ткани при данной патологии являются метаболические изменения структуры органической основы хряща, сопровождающиеся прогрессирующей потерей основных функционально значимых ее компонентов, а также достоверным увеличением содержания протеогликанов и оксипролина. Определено, что основным отражением развития дегенеративных изменений остается дефицитное состояние гликозаминогликанов, преимущественно за счет их второй и третьей фракций. При исследовании степени выраженности протеолиза коллагена в зависимости от гендерных различий выявлено, что колагенолитическая активность плазмы крови у девочек была в 1,5 раза выше нежели у мальчиков, что свидетельствует о значимости данного фактора риска для детского и подросткового возраста. Следует отметить, что установленная закономерность четко зависела от степени активности патологического процесса. Рассматривая изменения соединительнотканного матрикса со стороны рентгенологической стадии патологического процесса установлено, что дети с ювенильным идеопатическим артритом со II рентгенологической стадией болезни имели более выраженные изменения в обмене протеогликанов. Неотъемлемой характерной особенностью соединительной ткани при ревматоидном идеопатическом артрите являются метаболические изменения компонентов органической основы хряща, сопровождающиеся прогрессирующей потерей основных функционально значимых компонентов экстрацеллюлярного матрикса и проявляющееся достоверным увеличением содержания протеогликанов и оксипролина.

Ключевые слова: ювенильный идеопатический артрит, метаболизм, протеогликаны, экстрацеллюлярный матрикс, ревматические заболевания

Summary.

79 patients with juvenile ideopathic arthritis were examined. It has been established that a characteristic feature of connective tissue in this pathology is metabolic changes in the structure of the organic basis of cartilage, accompanied by a progressive loss of the main functionally significant components thereof, as well as a significant increase in the content of proteoglikans and hydroxyproline. It is determined that the main reflection of the development of degenerative changes remains the scarcity state of glycosaminoglycans, mainly due to their second and third fractions. When studying the extent of collagen proteolysis depending on gender differences, it was found that the collagenolytic activity of blood plasma in girls was 1.5 times higher than that of boys, which indicates the significance of this risk factor for children and adolescents. It should be noted that the established regularity clearly depended on the degree of activity of the pathological process. Considering changes in the connective tissue matrix from the side of the x-ray stage of the pathological process, it was established that children with juvenile ideopathic arthritis with the

second X-ray stage of the disease had more pronounced changes in the exchange of proteoglycans. An inherent characteristic feature of connective tissue in rheumatoid idiopathic arthritis is metabolic changes in the components of the organic basis of cartilage, accompanied by a progressive loss of the main functionally significant components of the extracellular matrix and manifested by a significant increase in the content of proteoglycans and hydroxyproline.

Keyword: juvenile idiopathic arthritis, metabolism, proteoglycans, extracellular matrix, rheumatic diseases

Наиболее значимой в ревматологии остается патология костно-суставного аппарата, которая оказывает воздействие не только на экономику общества, его здоровье, но и на качество жизни отдельных лиц и их семей [1].

Одной из социально значимых заболеваний детского возраста является ювенильный идиопатический артрит (ЮИА), при котором, в результате влияния разнообразных механизмов воспаления, в том числе и цитокиновой активации, происходят ранние выраженные нарушения обмена структурных протеогликанов, коллагена и резорбционные изменения в кости, что клинически проявляется хроническим прогрессирующим эрозивно-деструктивным процессом [2].

По данным большинства авторов, распространенность ЮИА составляет от 2 до 19 случаев в год на 100 000 населения, с тенденцией к нарастанию в последние десятилетия [4]. Причины развития ЮИА остаются до сих пор неизвестными. В этиологии данной патологии предполагается генетическая предрасположенность, а также влияние окружающих факторов, таких как климатические и географические условия. Некоторые исследователи рассматривают в качестве возможной причины развития заболевания вирусную инфекцию [3,5,6]. На современном этапе развития ревматологии, много внимания уделяется изучению патогенетических механизмов развития заболевания, в том числе роли цитокиновому дисбалансу [7-9].

Болезнь может начаться в любом возрасте, в том числе - у детей первых лет жизни. В этом случае особенно трудна ранняя диагностика ЮИА в силу вариабельности клинической картины, сложности использования общепринятых диагностических критериев и недостаточной осведомленности педиатров в отношении заболевания в раннем возрасте [1].

Высокая частота встречаемости по сравнению с другими ревматическими заболеваниями детского возраста, тенденция к ранней инвалидизации и возможность системных проявлений с вовлечением в патологический процесс внутренних органов требуют более тщательного и комплексного обследования и подбора адекватной терапии.

Иммунопатологические процессы, являющиеся основой ревматического воспаления, сопровождающиеся дисбалансом провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, отражаются на метаболических процессах как в костной так и хрящевой тканях.

Необходимо отметить, что при развитии ревматоидного процесса компоненты деградации соединительнотканых структур, обладающие и антигенными свойствами, могут участвовать в поддержании и дальнейшем прогрессировании иммунологического воспаления.

Цель исследования: изучить состояние метаболизма соединительнотканых структур у детей с ювенильным идиопатическим артритом.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В клинике находилось под наблюдением 79 больных 2-17 лет с установленным диагнозом ЮИА согласно рабочим классификационным Восточноевропейским критериям, критериям ACR и EULAR.. Уточняли уровень активности заболевания, степень выраженности воспалительного процесса, показатели метаболизма соединительнотканых структур (суммарные гликозаминогликаны (ГАГ) и их фракции, хондроитинсульфаты (ХС), оксипролин (ОП), уроновые кислоты (УК), характер изменений в суставах и степень его рентгенологических изменений согласно «Федеральным клиническим рекомендациям по оказанию медицинской помощи детям с ювенильным артритом».

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета программ Microsoft Office, Statgraphics Plus 5.0. Достоверность полученных данных оценивали с помощью непараметрических критериев Вилкоксона — Манна — Уитни (u) и углового преобразования Фишера (φ). Для всех видов анализа статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЯ

В ходе проведения работы установлено, что преобладали пациенты до 10 лет и лица женского пола ($p < 0,01$). Средний возраст детей составил $(7,21 \pm 0,32)$ лет и не зависел от пола и нозологической формы.

В исследуемой группе больных наибольший процент встречаемости заболевания приходился на полиартикулярный вариант течения (85,3%, $p < 0,01$).

У 23,07% пациентов длительность болезни составила до 12 мес, у 76,92%- свыше 3-х лет. Минимальная степень активности заболевания диагностирована у 63,41% больных, умеренная – у 33,28%. Все дети получали базисную терапию – метотрексат в возрастной дозировке, 91,3% принимали нестероидные противовоспалительные средства.

При изучении жалоб и данных объективного обследования детей с ЮИА, было выявлено, что ограничение двигательной функции суставов, и следовательно затруднения в ходьбе имели 85% пациентов. Утреннюю скованность в суставах в течение 30-60 минут

отмечали 34,5% пациентов, 5-20 минут – 15,7%. Реже встречалась утренняя скованность в суставах от 1,5 до 2 часов (12,7%) и до полудня (13,3%). Боль в суставах в течение всего дня наблюдалась у половины детей с ЮИА (47,3%), артралгии в утренние часы имели место у 42,4% пациентов, в вечерние - у 4%. Болевой синдром продолжительностью более 30 минут встречался у 73,2% детей, до 30 минут – у 22,1%.

Оценивая степень выраженности боли согласно визуально-аналоговой шкалы Хаскинсона определены четкие возрастные особенности. Так, девушки имели вероятно высшие показатели интенсивности алгий, в то время как у юношей – болевой синдром в суставах был слабым или умеренно выраженным ($p < 0,001$). Полученные данные, по-видимому, свидетельствуют о различном болевом пороге чувствительности у лиц разного пола, либо интенсивность боли связана с более выраженной тяжестью патологических изменений у лиц женского пола.

Согласно полученным данным, наиболее часто в патологический процесс вовлекались коленные и голеностопные суставы – 81,5% случаев ($p < 0,05$), реже лучезапястные (64,2%), мелкие суставы кистей (62,3%), мелкие суставы стоп (31,4%), локтевые (22,1%) и тазобедренные (21,5%). Поражение суставов шейного отдела позвоночника было выявлено в 42,3% случаев.

У 92,3% исследуемых суставной синдром сопровождался болью при пальпации различной интенсивности. Умеренный отек периартикулярных тканей наблюдался у 81,1% обследуемых, незначительный и выраженный – у 11,3% и 5,6% соответственно. Болезненность при совершении активных и пассивных движений в суставах имели 74,7% детей, только при пассивных движениях – 22,3%. Местные изменения в пораженных суставах также проявлялись деформацией, дефигурацией и локальной гипертермией над суставом.

Развитие контрактуры наблюдалось в 21,1% случаев при поражении коленных диартрозов, в 14,4% и 23,3% при вовлечении в патологический процесс лучезапястных и локтевых суставов соответственно, в 15,7% - суставов кистей и стоп. Формирование данного осложнения является необратимым, и может быть обусловлено недостаточной диагностикой и несвоевременно начатым лечением.

Рентгенологические изменения в диартрозах выявлены у всех исследуемых пациентов. Они были важными диагностическими признаками наряду с клиническими.

Наиболее частым рентгенологическим симптомом у детей и подростков с ЮИА был умеренно выраженный эпифизарный остеопороз (41,3%, $p < 0,05$). У 24,6% пациентов данное проявление сочеталось с разволокнением хряща, небольшим сужением суставной щели и наличием единичных эрозий костей, что соответствовало II рентгенологической стадии по

Штейнброккеру. Изменения в суставах, относящиеся к III стадии (значительные разрушения хряща и кости, выраженное сужение суставной щели, множественные эрозии, подвывихи) были обнаружены в 11,5% случаев.

При ультразвуковом исследовании суставов у всех детей были обнаружены признаки синовита. У 22,6% пациентов выявлялось разрастания синовиальной оболочки в пораженном суставе.

Исследования биохимических параметров обмена соединительной ткани показало, что у детей и подростков, больных ЮИА, имеют место глубокие нарушения в метаболизме как основного ее вещества, так и волокнистых структур. Определено, что основным отражением развития дегенеративных изменений остается дефицитное состояние гликозаминогликанов, преимущественно за счет их второй и третьей фракций ($p < 0,01$). Следует отметить, что установленная закономерность четко зависела от степени активности патологического процесса ($p < 0,001$).

Рассматривая изменения соединительнотканного матрикса со стороны рентгенологической стадии патологического процесса установлено, что дети с ЮИА со II рентгенологической стадией болезни имели место более выраженные изменения в обмене протеогликанов, а именно: уменьшение общих ГАГ ($8,25 \pm 0,77$) против ($12,05 \pm 0,07$) $p < 0,001$), II ($1,70 \pm 0,22$) против ($2,63 \pm 0,06$) $p < 0,05$ и III ($1,09 \pm 0,46$) $p < 0,01$) их фракций.

Проведя подсчет коэффициента корреляции между ОП и ГАГ обнаружена прямая достоверная сильная связь ($r = 0,53$; $p < 0,05$), которая, по видимому, свидетельствует о параллельном изменении метаболизма как основного вещества, так и волокнистых структур матрикса СТ в основной группе пациентов.

Учитывая гендерные различия, определено значительное уменьшение содержания общих ГАГ и их первой фракции, а также экскреции уроновых кислот у мальчиков. У девочек наблюдалось четкое повышение общих хондроитинсульфатов и более выражена активация щелочной фосфатазы. Указанное, очевидно, свидетельствует о нарушениях в метаболизме, в первую очередь, со стороны протеогликанов, при чем, последнее, может свидетельствовать о тенденции у лиц женского пола согласно особенностей относительно остеобластной активности костной ткани.

Анализ полученных данных при исследовании показателей коллагенолитической активности плазмы крови у пациентов при различных вариантах заболевания определил тенденцию к повышению активности фермента у больных с моноартритом нежели с олигоартритом (на 26,5 %, $p_u < 0,01$). При этом следует отметить, что при моноартрите активность фермента увеличена в 73,3% больных, а при олигоартрите у 45,4% ($p_u < 0,01$).

К факторам риска возникновения ревматических заболеваний относят женский пол. При исследовании степени выраженности протеолиза колагена в зависимости от гендерных различий выявлено, что колагенолитическая активность плазмы крови у девочек была в 1,5 раза выше нежели у мальчиков ((M_e 20,1 и 13,8 соответственно, $p_u < 0,01$), что свидетельствует о значимости данного фактора риска для детского и подросткового возраста.

Таким образом, полученные нами данные дают возможность предположить, что неотъемлемой характерной особенностью соединительной ткани при ревматоидном идиопатическом артрите являются метаболические изменения компонентов органической основы хряща, сопровождающиеся прогрессирующей потерей основных функционально значимых компонентов экстрацеллюлярного матрикса и проявляющееся достоверным увеличением содержания протеогликанов и оксипролина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранова, А.А., Алексеева Е.И. Ревматические болезни у детей: проблемы и пути их решения // Вопросы современной педиатрии. – 2004. – Т.3. - №1. – С.7-11.
2. Гайко Г.В., Магомедов А.М., Калашников А.В. и др. Биохимические изменения в суставной хрящевой ткани у больных с различным течением идиопатического и диспластического коксартроза // Травма. - 2013. - С. 12-16.
3. Никишина, И.П. Ювенильный идиопатический артрит. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний / Под общ. ред. Е.Л. Насонова – М.: Литтера, 2003. – 115 с.
4. Костик М.М., Воронцов И.М., Ларионова В.И. Оценка костного метаболизма у детей с хроническими артритами // Научно-практическая ревматология. - 2007. - №3. - С. 90-94.
5. Рекалов Д.Г. Ранний ревматоидный артрит: клинико-диагностические маркеры и суставная деструкция // Запорожский медицинский журнал. - 2012. - №3. - С. 119-121.
6. Матвиенко Е.В. Характеристика показателей иммунной системы у подростков, больных остеоартрозом на фоне гипермобильного синдрома // Педиатрия, акушерство и гинекология. - 2006. - №1. - С.62-69.
7. Шахбазян, И.Е., Алексеева Е.И. Протокол лечения ЮРА // Международный журнал медицинской практики. – 2000. - №4. – С.14-18.
8. Шевченко Н.С., Лебец И.С., Нелина И.Н., Матвиенко Е.В., Летяго А.В. Патогенетическая значимость при остеоартрозе у подростков с инициальными стадиями заболевания // Украинский ревматологический журнал. -2010. -№ 1. - С. 50-54.

9. Anderson, G.B. Juvenile arthritis who gets it, where and when? A review of current data on incidence and prevalence / G.B. Anderson // Clin. Exp. Rheumatol. – 2016. – Vol.17. – P.367-374.