

МИНСКИЙ ОРДЕНА ТРУДОВОГО КРАСНОГО ЗНАМЕНИ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

На правах рукописи

БАТЯН ГАЛИНА МИХАЙЛОВНА

ИММУННЫЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ ЮВЕНИЛЬНОМ
РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ И ИХ КОРРЕКЦИЯ

14.00.09 - педиатрия

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т
ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
КАНДИДАТА МЕДИЦИНСКИХ НАУК

Минск - 1993

РАБОТА ВЫПОЛНЕНА В БЕЛОРУССКОМ ГОСУДАРСТВЕННОМ ИНСТИТУТЕ
УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ВРАЧЕЙ НА КАФЕДРЕ ПЕДИАТРИИ - I.

Научный руководитель - доктор медицинских наук,
профессор Л.Г. КОЖАРСКАЯ

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор Т.Н. СУКОВАТЫХ
кандидат медицинских наук, доцент М.В. ЧИЧКО

Ведущая организация: Витебский ордена Дружбы Народов
медицинский институт

Защита состоится 25 мая 1993 г. в 15⁰⁰ час. на
заседании специализированного совета К 077.01.02 по присуждению
ученой степени кандидата наук в Минском медицинском институте
(220116, г. Минск, проспект Дзержинского, 83).

С ДИССЕРТАЦИЕЙ МОЖНО ОЗНАКОМИТЬСЯ В БИБЛИОТЕКЕ МИНСКОГО
МЕДИЦИНСКОГО ИНСТИТУТА.

АВТОРЕФЕРАТ РАЗОСЛАН 24 августа 1993 г.

Ученый секретарь
специализированного совета,
кандидат биологических наук,
старший научный сотрудник

Л. А. МЕЛЕНТОВИЧ

Актуальность проблемы. Одной из актуальных проблем современной педиатрической ревматологии являются воспалительные заболевания суставов. Ведущая роль среди них принадлежит ЮРА.

Последние годы отмечается четкая тенденция к увеличению числа заболеваний ЮРА как в популяции, так и среди общего числа стационарных больных (М.Я. Студеникин, А.А. Яковлева, 1987).

Продолжает оставаться высоким процент диагностических ошибок, следствием которых является частое возникновение инвалидности у детей.

Вместе с тем, многочисленные исследования различных авторов свидетельствуют о возможности приостановления и даже обратного развития воспалительного процесса в суставах, в случае ранней его диагностики (Н.М. Летенкова, 1987).

Трудности ранней диагностики ЮРА в значительной степени связаны с полиморфизмом начальных симптомов и многообразием вариантов течения болезни.

Возможности ранней диагностики заболевания могут быть значительно расширены благодаря иммунологическим исследованиям, поскольку, согласно современным представлениям, ведущую роль в патогенезе его играют нарушения кооперации иммунокомпетентных клеток и гиперпродукция цитокинов.

С разработкой новых схем и методов иммунокоррекции связано и дальнейшее совершенствование методов лечения ЮРА. Целенаправленное, рациональное, строго индивидуализированное использование иммунокорректирующей терапии может позволить добиться снижения активности воспалительного процесса и нормализации иммунного ответа у больных различными формами заболевания.

Цель исследования. Изучить влияние иммунных сдвигов на особенности клинического течения ЮРА и оценить эффективность раз-

личных вариантов иммуномодулирующей терапии.

Задачи исследования:

1. Изучить показатели гуморального и клеточного иммунитета у детей с разными формами ЮРА в динамике.

2. Оценить влияние на показатели гуморального и клеточного иммунитета:

- а) спленина;
- б) салазопиридазина;
- в) комбинации спленина и левамизола;
- г) ультразвукового воздействия на область селезенки;
- д) Т-активина.

3. Оценить терапевтический эффект вышеуказанных препаратов.

4. Предложить рациональные схемы иммуномодулирующей терапии ЮРА с учетом терапевтического эффекта изучаемых препаратов.

Научная новизна. В результате длительного наблюдения у больных ЮРА выявлена достоверная зависимость активности процесса от выраженности иммунных сдвигов.

Для коррекции иммунных нарушений в комплексной терапии ЮРА впервые были использованы: спленин, салазопиридазин, комбинация спленина и левамизола, метод ультразвукового воздействия на область селезенки. Доказан иммуномодулирующий эффект этих препаратов и метода.

Показана четкая связь между иммуномодулирующим эффектом и клинической активностью препаратов.

Катамнестическое наблюдение за больными ЮРА, получавшими различные иммунокорригирующие препараты с исследованием у них иммунного статуса позволило предложить различные схемы иммуномодулирующей терапии в зависимости от формы заболевания.

Практическая ценность. В результате проведенного исследо-

вания разработаны схемы иммуномодулирующей терапии у больных суставной и суставно-висцеральной формами ЮРА.

Положения, выносимые на защиту:

1. Иммунные нарушения при ЮРА характеризуются: снижением общего количества Т-лимфоцитов; Т-лимфоцитов, обладающих супрессорной активностью; повышением содержания В-лимфоцитов, аутоиммунных Т-лимфоцитов, соотношения Т_{гфр}/Т_{гфч}, иммуноглобулинов G, M, A и ЦИК.

2. Имеется четкая зависимость между особенностями иммунных нарушений, формой заболевания и активностью процесса.

3. Препараты - спленин, салазопиридазин, метод ультразвукового воздействия на область селезенки, комбинация спленина и левамизола - обладают устойчивым иммуномодулирующим эффектом и повышают клиническую эффективность проводимой терапии.

4. Выбор иммуномодулирующих препаратов определяется формой заболевания.

Внедрение в практику. Предложенные методы лечения ЮРА внедрены в практику работы кардиологического отделения Минской областной детской клинической больницы, кардиологического отделения 4-ой детской клинической больницы г. Минска, 25-й детской поликлиники г. Минска. Основные положения исследования включены в лекционный курс для врачей-педиатров, слушателей Белорусского института усовершенствования врачей.

Апробация работы. Основные положения диссертации доложены на заседаниях Минского областного и городского общества детских врачей (1988, 1990), кардиологической секции Минского общества детских врачей (1991), на Всесоюзной школе-семинаре молодых ученых "Актуальные вопросы создания и эксплуатации терапевтической и хирургической медицинской техники" (Москва, 1989), 3-й рес-

публиканской конференции молодых ученых и специалистов (Гродно, 1989).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 5 работ. Защищено одно рационализаторское предложение.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 169 страницах машинописи. Состоит из введения, 4-х глав, выводов, практических рекомендаций, библиографического указателя, включающего 185 источников. Работа иллюстрирована 26 рисунками и 28 таблицами.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Методы исследования и клиническая характеристика больных.

Нами обследовано 119 больных ЮРА и 32 здоровых ребенка. Всем больным за период наблюдения, помимо клинического обследования, неоднократно проводились клиничко-биохимические и иммунологические исследования для определения иммунного статуса, степени активности ревматоидного процесса и контроля иммунокорригирующей терапии.

В диагностике использовались критерии ЮРА, утвержденные МЗ СССР в 1979 г. Определение клинических форм, характеристик течения процесса проводилось в соответствии с классификацией ЮРА, предложенной А.В.Долгополовой, А.А.Яковлевой, Л.И.Исаевой (1980).

В комплексе лабораторных исследований, кроме общепринятых, определялись сдвиги острофазовых показателей по стандартным методикам.

Из клинических показателей использовали длительность утренней скованности, количество воспаленных суставов, наличие припухлости, выпота, болезненности при движении, чувствительности, ограничения подвижности суставов.

Иммунологические исследования включали определение показателей клеточного и гуморального иммунитета. Для определения общего количества Т- и В-лимфоцитов использовали метод спонтанного розеткообразования по Jondal et al (1970), для определения количества теofilлинрезистентных (Ттфр) и теofilлинчувствительных (Ттфч) лимфоцитов - метод Limatibul S. et. al. (1978), Т-аутоиммунных лимфоцитов - модифицированную методику, принятую в Латвийском гепатологическом центре, иммуноглобулинов G, M, A - метод радиальной диффузии в геле по Mancini J. (1965), циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) - метод селективной преципитации в 3,75% растворе полиэтиленгликоля (ПЭГ - 60) с последующим фотометрическим исследованием плотности преципитата, "активных" Т-лимфоцитов - метод Perman R.N. et. al. (1976). Соотношение Ттфр к Ттфч и содержание "нулевых" клеток определялось расчетным методом.

Обследовано 119 детей в возрасте от 2 до 14 лет, страдающих ЮРА. Количество девочек составило 53%. Наибольшее число случаев ЮРА выявлено в возрасте от 5 до 10 лет (55%). На момент заболевания 55% имело возраст до 7 лет.

Длительность заболевания составила менее года у 21% детей, от 1 года до 3 лет у 50% и более 3 лет - у 29%. В семьях у близких родственников 21% больных имелись ревматические заболевания. У 38% больных выявлены диспластические изменения соединительной ткани, у 19% - гипермобильность суставов. 54% больных отмечали факторы, провоцирующие начало заболевания.

У 50% детей диагностирована суставная и у 50% - суставно-висцеральная форма ЮРА. У 33% больных суставно-висцеральной формой ЮРА имел место аллергосептический вариант. Среди обследованных преобладали больные с III степенью активности (47%).

Все больные были разделены на шесть групп. Детям I группы применялась только традиционная терапия. Детям 2 - 6 групп, помимо традиционной терапии, назначался один из иммуномодулирующих препаратов. 2 группа (23 больных ЮРА; IЗ - суставной формой и IO - суставно-висцеральной) - спленин, IO-дневным курсом, внутримышечно, ежедневно в дозе I мл.

3 группа (I2 больных ЮРА; 2 - суставной формой и IO - суставно-висцеральной) - Т-активин по схеме, предложенной Н.И.Мелиховой и соавт. в 1987 г.

4 группа (IO больных суставно-висцеральной формой ЮРА) - IO-дневный курс спленина и 3-дневный курс левамизола в суточной дозе 2,5 мг/мг.

5 группа (30 больных ЮРА; 20 - суставной формой и IO - суставно-висцеральной) - салазопиридазин в течение года I мг в сутки.

6 группа (23 больных ЮРА; IЗ - суставной формой и IO - суставно-висцеральной) - ультразвуковое воздействие малой интенсивности на область селезенки. Курс лечения составил IO сеансов.

Обследование больных проводилось до лечения, сразу после курса лечения и в динамике. Длительность катамnestического наблюдения составила I год.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ показателей, характеризующих иммунный статус, проведенный нами у II9 больных ЮРА подтвердил имеющееся в литературе мнение о ведущей роли количественного и функционального дефицита Т-супрессорных клеток (И.В.Шелия, 1984), гиперактивности В-клеточных функций с избыточным формированием иммунных комплексов и ослаблением процесса их выведения.

Мы выявили у больных ЮРА в разгар заболевания достоверное

снижение относительных и абсолютных показателей Т-лимфоцитов, Ттфч-лимфоцитов, абсолютных показателей Ттфр-лимфоцитов, повышение абсолютного и относительного содержания В-лимфоцитов, аутоиммунных Т-лимфоцитов, соотношения Ттфр / Ттфч, уровня иммуноглобулинов G, M, A и ЦИК (табл. I).

Разноречивость литературных данных об изменении содержания Т-хелперов может быть, на наш взгляд, нивелирована при использовании диагностической значимости соотношения Ттфр/Ттфч, увеличение которого с большим постоянством выявляется у подавляющего большинства больных.

При катамnestическом наблюдении нами обнаружено, что при нарастании активности воспалительного процесса усугубляются нарушения клеточного и гуморального иммунитета.

Анализ результатов иммунологического исследования у больных с разными формами заболевания позволяет согласиться с мнением исследователей о зависимости висцеритов при ЮРА от уровня иммуноглобулинов и ЦИК (Р.М.Балабанова, 1990), которые значительно повышаются при суставно-висцеральной форме.

Уровень иммуноглобулинов G, M, A при суставной форме заболевания существенно не отличается от нормы.

Нарушения клеточного иммунитета, возникающие при обеих формах ЮРА были наиболее глубокими при суставно-висцеральной форме. Таким образом, изменения показателей клеточного и гуморального иммунитета, характерные для ЮРА могут быть использованы в качестве диагностических критериев формы заболевания.

В связи с выявленными иммунопатологическими нарушениями возникает необходимость в проведении у больных ЮРА иммунокорригирующей терапии.

При лечении больных суставной формой заболевания предпочти-

Таблица I

Показатели иммунного статуса больных ЮРА

Имунологический показатель	Общая группа ЮРА, n = 119	Суставная форма, n = 59	Суставно-висцеральная форма, n = 60
T-лимфоциты, %	46,29 ± 1,91***	51,61 ± 0,49***	43,97 ± 0,96***
T-лимфоциты, 10 ⁹ /л	1,06 ± 0,07**	1,25 ± 0,07	1,06 ± 0,04***
B-лимфоциты, %	7,68 ± 0,5***	8,3 ± 0,98***	8,39 ± 1,33***
B-лимфоциты, 10 ⁹ /л	0,18 ± 0,02***	0,21 ± 0,04**	0,22 ± 0,07
Tтфр-лимфоциты, %	37,03 ± 1,75	40,53 ± 2,71	37,01 ± 1,15
Tтфр-лимфоциты, 10 ⁹ /л	0,8 ± 0,07**	0,83 ± 0,11	0,91 ± 0,04*
Tтфч-лимфоциты, %	9,89 ± 1,35**	10,67 ± 0,8**	7,26 ± 1,34***
Tтфч-лимфоциты, 10 ⁹ /л	0,18 ± 0,01*	0,2 ± 0,006	0,17 ± 0,02
Такт-лимфоциты, %	30,36 ± 2,03	39,64 ± 2,5	31,82 ± 2,98
Такт-лимфоциты, 10 ⁹ /л	0,75 ± 0,11	1,0 ± 0,01***	0,86 ± 0,1
Tаут-лимфоциты, %	35,16 ± 0,57***	34,59 ± 1,4***	35,73 ± 3,11***
Tаут-лимфоциты, 10 ⁹ /л	0,97 ± 0,06***	1,04 ± 0,1***	0,91 ± 0,05***
Индекс Tтфр/Tтфч	3,71 ± 0,09***	3,59 ± 0,49	4,79 ± 0,89*
O-лимфоциты, %	42,88 ± 2,34	38,62 ± 1,78	43,8 ± 0,67*
Имуноглобулины G, г/л	14,73 ± 0,54**	12,7 ± 0,33	16,18 ± 0,97***
Имуноглобулины M, г/л	1,6 ± 0,06**	1,45 ± 0,1	1,75 ± 0,23
Имуноглобулины A, г/л	1,95 ± 0,09**	1,68 ± 0,11	1,96 ± 0,15***
ЦИК, ед. оп.пл.	145,42 ± 9,19***	131,23 ± 12,27***	163,45 ± 11,21***

* Различия показателей больных ЮРА и здоровых детей достоверны при $P < 0,05$.** Различия показателей больных ЮРА и здоровых детей достоверны при $P < 0,01$.*** Различия показателей больных ЮРА и здоровых детей достоверны при $P < 0,001$.

тельное использовать препараты, которые обладают преимущественно стимулирующим эффектом на изначально сниженные показатели T-клеточного иммунитета, а при суставно-висцеральной форме препараты как стимулирующие рост T-лимфоцитов, так и тормозящие гиперпродукцию иммуноглобулинов и ЦИК.

Располагая литературными данными об иммуномодулирующем эффекте спленина, салазопиридазина, комбинации спленин + левamisол и метода ультразвукового воздействия на селезенку, мы предприняли попытку оценить эффективность этих препаратов у больных ЮРА.

Сведений об их применении в качестве иммуномодуляторов у детей с ЮРА в доступной нам литературе мы не встретили.

При анализе данных, полученных в результате применения спленина выявляется отчетливый иммуномодулирующий эффект препарата при всех формах ЮРА, касающихся, в основном, клеточного иммунитета.

После лечения отмечено увеличение количества T-лимфоцитов с 48,0% до 60,14% ($P < 0,001$), Tтфч-лимфоцитов с 8,3% до 18,69% ($P < 0,001$), снижения B-лимфоцитов с 7,5% до 5,0% ($P < 0,05$), аутоиммунных T-клеток с 37,5% до 19,33% ($P < 0,001$), ЦИК со 164,38 ед. до 103,14 ед. ($P < 0,01$), нормализация соотношения Tтфр/Tтфч. Иммунодепрессивного эффекта на показатели гуморального иммунитета препарат не оказал.

Изучая субпопуляцию аутоиммунных T-лимфоцитов, клетки которой некоторые авторы (M. Clantari et. al., 1984) называют предшественниками T-супрессоров, мы установили, что по мере снижения показателей аутоиммунных T-лимфоцитов, повышается количество Tтфч-лимфоцитов, что позволяет сделать вывод о стимуляции спленином преобразования клеток предшественников T-супрессоров в зрелые клетки, обладающие супрессорной активностью.

Наиболее чувствительными к применению спленина оказались показатели субпопуляции Ттфч-клеток, которые после проведения курса превысили норму, что создало некоторый запас Ттфч-лимфоцитов на длительное время.

Положительные сдвиги в иммунном статусе больных ЮРА под влиянием спленина сопровождались улучшением клинической картины заболевания (по всем исследуемым показателям) и были более выраженными при суставной форме.

При исследовании клинических и иммунологических данных больных суставной формой в динамике через 3,6 и 12 месяцев после проведения курса лечения спленином установлено наличие стабильного иммуномодулирующего эффекта на протяжении всего периода наблюдения.

При этом воспалительные изменения в суставах непосредственно после лечения спленином исчезли у 23% больных, через три месяца - у 39%, через 6 месяцев - у 69% и через год у 77% больных. Это позволяет сделать вывод о пролонгированном действии препарата и о возможности проведения курса спленина 1 раз в год.

У больных суставно-висцеральной формой клинический и иммуномодулирующий эффект препарата сохранялся в течение 3 месяцев. Полностью отсутствовали признаки воспаления у 30% больных. Но уже через 6 месяцев, у 30% больных появились признаки активности воспалительного процесса, а через 12 месяцев - у 70%, что говорит о менее длительном действии спленина при этой форме заболевания, в связи с чем повторный курс препарата целесообразно проводить через 3 месяца.

Таким образом, в результате проведенного исследования установлено, что спленин при применении у больных ЮРА вызывает, в основном, изменение показателей клеточного иммунитета и не оказывает существенного влияния на гуморальный иммунитет, чем и

объясняется его более выраженный и длительный клинический эффект у больных суставной формой заболевания, при которой показатели гуморального иммунитета существенно не отличаются от таковых у здоровых детей.

Изменения иммунного статуса, которые мы наблюдали у детей с ЮРА, получавших Т-активин, соответствуют таковым, описанным в литературе (Н.И.Мелихова, 1987). Мы провели это исследование лишь с целью сопоставления иммуномодулирующего эффекта Т-активина с эффектом спленина, так как существует мнение о том, что Т-активин может быть использован, в качестве критерия оценки эффективности новых иммуномодуляторов.

Сравнивая иммуномодулирующий эффект спленина и Т-активина непосредственно после проведения курса лечения, мы выявили аналогичные изменения многих показателей. Но при применении спленина повышение общего количества Т-лимфоцитов произошло за счет увеличения субпопуляции клеток, обладающих супрессорной активностью, а при применении Т-активина - хелперной. В обоих случаях снизилось количество нулевых клеток. Показатели гуморального иммунитета и лабораторные данные существенных изменений не претерпели.

При применении обоих препаратов отмечается положительная динамика клинических проявлений, но при использовании спленина, показатели отличаются более высокой достоверностью и большим количеством нулевых результатов (полное отсутствие клинических симптомов).

При 12-месячном наблюдении, на фоне определенных иммунологических сдвигов в обоих случаях сохраняется положительная направленность клинических показателей в обеих группах, но при применении Т-активина не выявлено больных с полным отсутствием клинических симптомов заболевания.

Сопоставление результатов лечения спленином и Т-активином, позволяет высоко оценить иммуномодулирующий эффект спленина.

С целью исследования возможности потенцирования иммуномодулирующего эффекта при назначении двух препаратов, мы проанализировали результаты применения спленина и левамизола в небольших дозах у 10 больных суставно-висцеральной формой ЮРА.

При сопоставлении иммуномодулирующего эффекта применения комбинации спленин + левамизол и эффекта использования одного спленина мы выявили идентичные изменения большинства показателей иммунитета. Но при одновременном использовании спленина и левамизола отмечено значительное увеличение показателей активных Т-лимфоцитов, в то время как при применении спленина эти показатели существенно не изменились, что можно объяснить блокировкой рецепторов Т-активных лимфоцитов циркулирующими иммунными комплексами, уровень которых хотя и снизился в группе больных, получавших спленин, но не достиг нормального уровня, что имело место при применении комбинации спленин + левамизол (табл. 2).

При сравнении клинических показателей обнаружены более выраженные положительные изменения их у больных, получавших спленин с левамизолом.

Положительный клинический и иммуномодулирующий эффект сохранялся у всех больных при обследовании через 6 месяцев после применения комбинации спленин + левамизол, что позволяет сделать вывод о потенцированном эффекте этих препаратов и возможности их использования у больных суставно-висцеральной формой ЮРА I раз в полгода.

Для уточнения иммуномодулирующего и противовоспалительного действия салазопиридазина и возможности его применения у детей, больных ЮРА мы обследовали группу, состоящую из 30 человек, которые в течение года получали салазопиридазин.

Таблица 2

Сравнительная характеристика эффективности спленина и комбинации спленин + левамизол при применении у больных суставно-висцеральной формой ЮРА

Исследуемый показатель	Т-активные лимфоциты, %	Т-активные лимфоциты, $10^9/л$	ЦИК, ед. сп. пл.	Количество воспаленных суставов (% нулевых результатов)	Утренняя скованность (% нулевых результатов)
Спленин	$29,5 \pm 1,5$	$0,9 \pm 0,14$	$184,25 \pm 16,19 * 0,02$	-	20
Спленин + левамизол	$34,0 \pm 7,0$	$1,02 \pm 0,08$	$116,0 \pm 15,92$	60	50
	$30,0 \pm 0,81 * 0,001$	$0,5 \pm 0,02 * 0,001$	$158,5 \pm 29,79 * 0,001$		
	$58,0 \pm 5,29$	$1,26 \pm 0,14$	$62,87 \pm 7,57$		

В числителе - показатель до лечения.

В знаменателе - показатель после лечения.

* Различия достоверны.

Спустя 3 месяца после назначения салазопиридазина в общей группе больных ЮРА выявлен иммуномодулирующий эффект препарата, который выражается стимуляцией общего количества Т-лимфоцитов, Т-лимфоцитов, обладающих хелперной активностью, Т-активных лимфоцитов и супрессией В-лимфоцитов, аутоиммунных Т-лимфоцитов "нулевых" клеток иммуноглобулинов G, M, A и ЦИК. Иммуномодулирующий эффект салазопиридазина сочетался с положительными сдвигами клинических показателей. Выявлена существенная разница в эффектах препарата у больных суставной и суставно-висцеральной формами ЮРА.

Иммуностимулирующий эффект салазопиридазина при суставной форме заболевания был выражен значительно больше, чем при суставно-висцеральной.

У 6 (30%) больных суставной формой ЮРА - полностью отсутствовали клинические симптомы заболевания, у 5 (25%) - сохранилось незначительное ограничение движений в суставах без признаков воспаления, у 8 больных (40%) констатировано улучшение состояния. Клинического эффекта от применения салазопиридазина не было у одного больного (5%).

У больных суставно-висцеральной формой ЮРА значительных изменений клинических показателей не выявлено. У 2 больных (20%) зарегистрировано улучшение состояния, у 1 (10%) - незначительное улучшение, у 2 (20%) - ухудшение и у 5 (50%) - клинический эффект отсутствовал.

Спустя 6 месяцев у больных суставной формы выявлено сохранение выраженного иммуномодулирующего, противовоспалительного действия препарата, что характеризовалось достоверным повышением уровня Т-лимфоцитов, Т_HФ-лимфоцитов, активных Т-лимфоцитов, снижением В-лимфоцитов, нулевых клеток, нормализацией СОЭ и полным исчезновением клинических проявлений заболевания более чем у половины больных (55%).

При суставно-висцеральной форме ЮРА иммунологические показатели почти не изменились, кроме увеличения количества Т_HФ-лимфоцитов. На нормальном уровне удерживаются показатели Т-лимфоцитов и ЦИК. Клинический эффект от применения препарата был таким же, как и при трехмесячном наблюдении: улучшение состояния выявлено у 2 больных (20%), ухудшение - у 2 (20%), без перемен - у 6 (60%).

Спустя 12 месяцев у больных суставной формой ЮРА сохраняется устойчивый иммуномодулирующий эффект препарата, сопровождающийся улучшением общего состояния, повышением уровня гемоглобина, снижением СОЭ, серомукоида -глобулинов. У 70% больных констатировано значительное улучшение с полным отсутствием клинических симптомов ЮРА, у 5% - сохранялось небольшое ограничение подвижности суставов, без признаков воспаления, связанное с длительностью заболевания, у 25% больных - улучшение.

При суставно-висцеральной форме, наряду со снижением показателей аутоиммунных Т-лимфоцитов, нулевых клеток и ЦИК, значительно возрос, превысив первоначальные показатели, уровень иммуноглобулинов G, M, A и В-лимфоцитов.

Проявления активности ревматоидного процесса по клиническим признакам не исчезли ни у одного больного, хотя уровень показателей, по сравнению с первоначальными, значительно снизился. У 30% больных выявлено улучшение состояния. У остальных больных лечение салазопиридазином не имело эффекта.

Таким образом, при лечении салазопиридазином больных с суставной формой ЮРА, максимальное воздействие препарата на показатели клеточного иммунитета выявлено через 6 месяцев от начала лечения.

Максимальный иммунодепрессивный эффект в отношении показате-

лей гуморального иммунитета констатирован через 3 месяца от начала приема салазопиридазина.

Клиническая эффективность препарата проявлялась максимально только к 12 месяцам от начала лечения (полное отсутствие клинических симптомов).

Полное отсутствие клинических симптомов ЮРА через 3 месяца от начала лечения салазопиридазином наблюдалось у 30% больных, через 6 месяцев - у 55% и через год - у 70% больных.

Целесообразность применения салазопиридазина у больных тяжелой суставно-висцеральной формой ЮРА в небольших дозах, без комбинации с другими базисными препаратами вызывает сомнение, так как иммуномодулирующий и противовоспалительный эффект препарата оказался недостаточным для значительного снижения активности ревматоидного процесса.

Помимо медикаментозных препаратов в клинической практике с целью иммунокоррекции используется ультразвуковое воздействие на иммунокомпетентные органы.

Сведения об иммунных изменениях в результате ультразвукового воздействия на селезенку немногочисленны и противоречивы.

В результате проведения 10-дневного курса лечения ультразвуком в общей группе больных ЮРА выявлены значительные изменения иммунных показателей: увеличение количества Т-лимфоцитов с 48,07% до 58,84% ($P < 0,001$), Ттфч-лимфоцитов с 10,0% до 17,5% ($P < 0,02$), активных Т-лимфоцитов с 33,17% до 43,77% ($P < 0,001$), снижение показателей аутоиммунных Т-лимфоцитов с 35,97% до 18,24% ($P < 0,001$), нулевых клеток с 39,09% до 32,13% ($P < 0,001$), соотношения Ттфр/Ттфч с 3,96 до 2,21 ($P < 0,001$), иммуноглобулина А с 1,81 до 1,48 г/л ($P < 0,02$)

Иммуномодулирующий эффект не зависел от формы заболевания.

При анализе лабораторных показателей констатировано только

снижение СОЭ.

Выявлена положительная динамика большинства клинических показателей, но полного исчезновения клинических признаков заболевания непосредственно после применения ультразвука на область селезенки не наблюдалось ни у одного больного.

Для уточнения длительности эффекта проведено обследование больных ЮРА через 6 месяцев после проведения курса.

Показатели Т-клеточного иммунитета, изменившиеся под воздействием ультразвука, сохраняются на этом же уровне. К первоначальному значению вернулось количество В-лимфоцитов, возрос уровень иммуноглобулинов М, обнаружена тенденция к увеличению иммуноглобулинов G, А.

На достаточно низком уровне сохраняются показатели СОЭ при всех формах ЮРА, повысился уровень гемоглобина при суставной форме ЮРА.

При анализе клинических показателей выявлена положительная динамика их при всех формах ЮРА. При этом в общей группе отсутствие воспалительных изменений наблюдалось у 17,39% больных, при суставной форме - у 23%, при суставно-висцеральной - у 10% больных.

Для контроля эффективности проводимой иммуномодулирующей терапии нами обследована группа больных ЮРА, получавшая только традиционную терапию (нестероидные противовоспалительные, аминокислотные препараты, стероидные гормоны).

В результате проведенного двухнедельного лечения подавляющее большинство показателей клеточного и гуморального иммунитета изменений не претерпели.

Отмечается только увеличение количества Ттфч-лимфоцитов при суставно-висцеральной форме, снижение аутоиммунных Т-лимфоцитов в общей группе и при суставной форме ЮРА.

Лабораторные и клинические показатели существенно не изменились.

При катамнестическом наблюдении за детьми этой группы выявлено, что на фоне традиционной терапии, через 3 месяца от начала лечения обострение заболевания констатировано у 28% больных, через 6 месяцев - у 71% и через год - у 100% больных.

Сравнивая полученные данные с результатами исследований предыдущих групп можно сделать вывод о том, что применение иммуномодуляторов в комплексной терапии ЮРА значительно улучшает эффективность лечения, приостанавливает активность воспалительного процесса и удлиняет ремиссию заболевания.

ВЫВОДЫ

1. Иммунные нарушения при ЮРА характеризуются снижением общего количества Т-лимфоцитов, Т_{гфч}-лимфоцитов, повышением содержания В-лимфоцитов, аутоиммунных Т-лимфоцитов, иммуноглобулинов G, M, A и ЦИК. Выраженность этих нарушений определяет клинические проявления и степень активности воспалительного процесса.

2. Спленин, Т-активин, спленин в комбинации с левамизолом, салазопиридазин, озвучивание селезенки - оказывают при ЮРА иммуномодулирующий эффект. Коррекция иммунных нарушений сопровождается выраженным терапевтическим эффектом.

3. Иммуномодулирующий и терапевтический эффекты спленина сопоставимы с эффектами Т-активина, однако увеличение общего количества Т-лимфоцитов при использовании Т-активина обеспечивается за счет Т-лимфоцитов с хелперной активностью, а при использовании спленина - за счет Т-лимфоцитов супрессоров, что позволяет отдать предпочтение спленину.

Терапевтический и иммуномодулирующий эффекты спленина сохраняются при суставно-висцеральной форме 3 месяца и в течение года при суставной.

4. Спленин потенцирует иммуномодулирующий эффект левамизола и позволяет использовать левамизол в минимальных безопасных дозах. Комбинация левамизол + спленин оказывает длительный терапевтический эффект при суставно-висцеральной форме заболевания.

5. Салазопиридазин в дозе 1 г в сутки оказывает выраженный иммуномодулирующий и терапевтический эффект и может быть использован, как средство базисной терапии суставной формы ЮРА. Курс лечения салазопиридазином должен быть не менее 1 года.

6. Использование салазопиридазина в виде монотерапии при суставно-висцеральной форме нецелесообразно в связи со слабым иммуномодулирующим и терапевтическим эффектом.

7. Применение ультразвукового воздействия на область селезенки дает иммуномодулирующий и терапевтический эффект в течение 6 месяцев, независимо от формы заболевания.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Определение общего количества Т- и В-лимфоцитов, Т_{гфч}-лимфоцитов, аутоиммунных Т-лимфоцитов, соотношения Т_{гфр}/Т_{гфч}, иммуноглобулинов G, M, A и ЦИК у больных ЮРА можно использовать в качестве критериев ранней диагностики активности заболевания.

2. При суставной форме ЮРА предлагается применение 10-дневного курса спленина в дозе 1 мл, внутримышечно, 1 раз в год; курс салазопиридазина в суточной дозе 1,0 в течение года; озвучивание селезенки - 1 раз в шесть месяцев.

3. При суставно-висцеральной форме заболевания рекомендуется: 10-дневный курс спленина, 1 мл внутримышечно, 1 раз в 3 месяца в течение года; курс спленина в комбинации с левамизолом (2,5 мг/кг) и озвучивание селезенки - 1 раз в шесть месяцев.

4. Выбор иммуномодулирующего препарата при нарушении клеточного иммунитета может быть основан на определении особенностей

иммунных сдвигов: при снижении клеток хелперной субпопуляции целесообразно применение Т-активина, при снижении Т-супрессоров - спленина.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Влияние ультразвукового воздействия на селезенку на показатели иммунитета у детей с ювенильным ревматоидным артритом // Актуальные вопросы создания и эксплуатации терапевтической и хирургической медицинской техники: Тез. докл. Всесоюз. семина. - М., 1989. - С. 60 - 61.

2. Исследование циркулирующих иммунных комплексов при ювенильном ревматоидном артрите // Медико-биологические аспекты повреждения и компенсации: Тез. докл. 3 Респуб. конф. - Гродно, 1989. - С. 77.

3. Применение плазмафереза в комплексном лечении детей с ювенильным ревматоидным артритом // Медицинская наука - практическому здравоохранению: Тез. докл. объединенной конференции. - Махачкала, 1990. - С. 275.

4. Иммунологические сдвиги у детей с ювенильным ревматоидным артритом // Механизмы регуляции функций организма в норме и патологии: Сб. науч. тр. - Л., 1990. - С. 11 - 12 (соавт. И.С.Пасевина, Т.М.Везрукова).

5. Иммуномодулирующий эффект спленина у детей с ювенильным ревматоидным артритом // Реабилитация иммунной системы: Тез. 2 Междунар. симпоз. - Цхалтубо, 1990. - С. 242 (соавт. Л.Г.Коларская).

Подписано к печати 23.04.93 Формат 60X84/16 Объем I печ.л.
Тираж 120 Заказ 38 Бесплатно

отпечатано на ротопринте БГИУВ Минск ул. П.Бровки д. 3