

Выводы. Сульфасалазин, применяемый у пациентов с доклинической стадией РА, обладает достоверно большей эффективностью в сравнении с «золотым стандартом» метотрексатом в отношении влияния на иммунопатологический процесс и развитие ремиссии, подтвержденной МРТ при динамическом наблюдении в течение 3 месяцев.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов Е.Л. (ред.) Ревматология. Национальное руководство. Москва: Гэотар-Медиа; 2008.
2. Gerlag D.M., Raza R., van Baarsen L.G. [et al.] EULAR recommendations for terminology and research in individuals at risk of rheumatoid arthritis: report from the Study Group for Risk Factors for Rheumatoid Arthritis // Ann Rheum Dis. – 2012. – Vol.7. – P.638–641.
3. Kraan M.C., Versendaal H., Jonker M. [et al.] Asymptomatic synovitis precedes clinically manifest arthritis // Arthritis Rheum. – 1998. – Vol.41. – P.1481–1488.
4. Nielen M.M., van Schaardenburg D., Reesink H.W. [et al.] Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors // Arthritis Rheum. – 2004. – Vol.50 – P.380–386.
5. Rantapaa-Dahlqvist S., de Jong B.A., Berglin E. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis // Arthritis Rheum. – 2003. – Vol.48. – P.2741–2749.

PRE-CLINICAL STAGE OF RHEUMATOID ARTHRITIS: PLACE OF BASELINE THERAPY

N.A.Martusevitch

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

46 patients with pre-clinical stage of rheumatoid arthritis and ineffective precede NSAID treatment were included. Effectiveness of sulfasalazine 2 g/day vs methotrexate 15–17,5 mg/week use in these patients has been studied. Sulfasalazine 2 g/day was more effective compared with methotrexate 15–17,5 mg/week.

Keywords: rheumatoid arthritis, pre-clinical stage, antibodies against cyclic citrullinated peptide, methotrexate, sulfasalazine.

АУТОИММУНИТЕТ К ОСНОВНОМУ БЕЛКУ МИЕЛИНА В ПРОЯВЛЕНИЯХ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

¹Л.А.Маслакова, ¹Е.В.Баранов, ¹О.И.Емельянова, ²О.В.Парамонова,
¹А.С.Трофименко, ¹О.А.Русанова, ¹И.П.Гонтарь

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии», г.Волгоград, Российская Федерация

²ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, г.Волгоград, Российская Федерация

Целью исследования явилось усовершенствование иммунодиагностики ревматоидного артрита (РА) с помощью иммобилизованных магнитоуправляемых сорбентов на основе основного белка миеллина (ОБМ). Высокие уровни антител (АТ) к ОБМ выявлены у 37 (39,4%) больных РА. Выявлена корреляция со степенью активности патологического процесса. Повышение уровня АТ к ОБМ при РА ассоциировалось с поражением нервной системы.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, антитела, основной белок миеллина, иммобилизованные магнитосорбенты.

Введение. Поражение нервной системы при ревматических заболеваниях (РЗ) часто определяет прогноз, клиническую картину заболевания и качество жизни больных, а также требует обязательного сочетанного применения базисной противовоспалительной терапии, ангио- и нейропро-

текторов [1]. При ревматоидном артрите (РА) наиболее угрожающие центральные неврологические осложнения в виде шейной миелопатии, гидроцефалии и вертебробазилярной окклюзии с нарушением функции стволовых структур возникают в результате атлантоаксиального смещения артри-

тически пораженного при развитии артрита одноименного сустава, причем степень подвывиха атлантаосевых суставов более выражена у больных РА, получающих кортикостероиды.

Патология периферической нервной системы при РА проявляется в виде полинейропатии. При активном течении РА иногда наблюдаются симптомы полиневрита с сильными болями в конечностях, чувствительными или двигательными нарушениями, атрофией мышц. Возможны нарушения вегетативной нервной системы, проявляющиеся гипер- или гипотермией, повышенным потоотделением, трофическими расстройствами [2].

Вариабельность клинической картины осложняет диагностику, что, в свою очередь, не позволяет выработать оптимальную терапевтическую тактику.

Неоспоримые преимущества иммуноферментного метода анализа (ИФА) с использованием иммобилизованных магнитосорбентов (МС) метода заключаются, в первую очередь, в повышении стабильности иммобилизованного биополимера, а также возможности регенерировать сорбент, что ведет к значительному экономическому эффекту. Кроме того, иммобилизация биологически активных веществ в поверхностном слое гранулы создает высокую концентрацию антигена именно в реакционно-активной зоне, что повышает чувствительность твердофазных методов анализа. Включение магнитного материала в гранулы дает возможность ускорить и упростить манипуляции на всех этапах исследования, улучшая качественные характеристики определений и увеличивая число обрабатываемых проб [3]. Указанные преимущества делают этот метод экономичным и легко применимым в практической медицине.

Антителообразование к антигенам нервной ткани при ревматических заболеваниях представляет собой малоизученную проблему. В связи с этим, нам кажется интересным изучение антителообразования к основным антигенам нервной ткани. Миелиновая оболочка – существенный элемент нервной ткани. Она окружает аксоны и дендриты периферической нервной системы, клеточные тела в нервных ганглиях, нервные волокна белого вещества центральной нервной системы.

Белки миелиновой оболочки – основной белок (30% от общего белка миелина) и протеолипидная белковая фракция (до 50%). Молекула основного белка состоит из одной цепи (170 аминокислотных остатков, последовательность установлена). Протеолипидная белковая фракция представлена группой родственных молекул (от 12,5 до 35кДа) и связанными с ними липидами (смесь

равных количеств фосфолипидов и цереброзидов). Основным белком и протеолипидами представляют собой интегральные компоненты миелиновой мембраны [4].

В процессе работы нами были обнаружены данные о выявлении антител (АТ) к основному белку миелина (ОБМ) у 10 больных ревматоидным артритом [4], что не позволяет делать какие-либо значительные выводы по интересующей нас теме. В связи с вышеизложенным возникает вопрос, не являются ли антитела к основному белку миелина одним из пусковых механизмов развития неврологической симптоматики при ревматоидном артрите.

Цель исследования – усовершенствование иммунодиагностики неврологических проявлений ревматоидного артрита с помощью иммобилизованных магнитоуправляемых сорбентов на основе основного белка миелина.

Материалы и методы. Исследовалась сыворотка 36 практически здоровых лиц (доноров Волгоградской областной станции переливания крови), входящих в контрольную группу и 94 больных РА с поражениями нервной системы, входящих в основную группу, при поступлении в стационар и перед выпиской. Все больные были женского пола в возрасте от 17 до 45 лет (средний возраст составил 35 лет) и являлись пациентами ревматологических отделений МУЗ ГБ №25 г. Волгограда и МУЗ ГБ №1 г. Волжского Волгоградской области. Длительность заболевания составила от 6 месяцев до 25 лет. I степень активности выявлена у 13 пациентов; II степень активности – у 51, а III у 8. Функциональный класс суставов (ФК): ФК I у 8 больных, ФК II – у 65, ФК III – у 22, ФК IV – не зарегистрировано. На 1-ом месте относительно поражения нервной системы, наблюдалась симптоматика со стороны периферической нервной системы. Так, мононейропатии были выявлены у 29 пациентов; полинейропатии – у 65; радикулопатии у 80; цервикокраниалгии у 51, а невралгии тройничного нерва – у 14 больных РА (табл.1).

Диагностированы признаки поражения центральной нервной системы (ЦНС): нарушение сна у 29, фиксационная амнезия у 43 из 94, забывание давно прошедших событий у 14, прочие расстройства памяти у 58, вовлечение в патологический процесс кортиконуклеарных путей у 37, дизартрия у 22, мозжечковая атаксия у 72, вовлечение лобной доли и эпилептиформные припадки у 14, вертебробазиллярная недостаточность – у 87, транзиторная ишемическая атака (ТИА) – у 14 больных РА (табл.2).

Таблица 1

**Различия концентрации антител к ОБМ у больных РА
в зависимости от характера поражения периферической нервной системы**

Поражение ПНС	Количество больных, n (%)		Концентрация антител, е.о.п. Медиана (25-й – 75-й перцентили)		
	С поражением ПНС	Без поражения ПНС	С поражением ПНС	Без поражения ПНС	p
Мононейропатии	29 (30,9%)	65 (69,2%)	0,10 (0,050-0,150)	0,02 (0,010-0,030)	0,015
Полинейропатии	65 (69,2%)	29 (30,9%)	0,069 (0,065-0,074)	0,045 (0,041-0,052)	0,054
Радикулопатии	80 (85,1%)	14 (14,9%)	0,082 (0,060-0,098)	0,022 (0,010-0,028)	0,062
Цервикокраниалгии	51 (54,3%)	43 (45,7%)	0,099 (0,087-0,112)	0,065 (0,045-0,077)	0,059
Невралгии тройничного нерва	14 (14,9%)	80 (85,1%)	0,07 (0,064-0,084)	0,039 (0,028-0,041)	0,030

Примечание: ПНС – периферическая нервная система.

Таблица 2

**Различия концентрации антител к ОБМ у больных РА
в зависимости от характера поражения центральной нервной системы**

Поражение ЦНС	Количество больных, n (%)		Концентрация антител, е.о.п.; медиана (25-й – 75-й перцентили)		
	С поражением ЦНС	Без поражения ЦНС	С поражением ЦНС	Без поражения ЦНС	p
Нарушение сна	29(30,9%)	65 (69,2%)	0,120 (0,094-0,131)	0,08 (0,071-0,098)	0,012
Фиксационная амнезия	43 (45,7%)	51 (54,3%)	0,110 (0,096-0,115)	0,05 (0,044-0,071)	0,022
Забывание давних событий	14 (14,9%)	80 (85,1%)	0,100 (0,094-0,113)	0,026 (0,021-0,030)	0,001
Прочие расстройства памяти	58 (61,7%)	36 (38,3%)	0,100 (0,098-0,112)	0,052 (0,049-0,060)	0,070
Поражение КНП [∇]	37 (39,4%)	57 (60,6%)	0,134 (0,126-0,148)	0,074 (0,054-0,082)	0,084
Дизартрия	22 (23,4%)	72 (76,6%)	0,130 (0,112-0,140)	0,047 (0,032-0,058)	0,006
Мозжечковая атаксия	72 (76,6%)	22 (23,4%)	0,135 (0,121-0,144)	0,079 (0,061-0,092)	0,080
ВЛДЭП*	14 (14,9%)	80 (85,1%)	0,115 (0,112-0,117)	0,044 (0,390-0,480)	0,001
ВБН [◊]	87 (92,6%)	7 (7,5%)	0,122 (0,119-0,013)	0,099 (0,084-0,11)	0,010
ТИА [#]	14 (14,9%)	80 (85,1%)	0,120 (0,119-0,124)	0,077 (0,620-0,084)	0,099

Примечание: [∇]Поражение КНП – поражение кортиконуклеарных путей, *ВЛДЭП – вовлечение лобной доли и эпилептиформные припадки, [◊]ВБН – вертебробазилярная недостаточность, [#]ТИА – транзиторная ишемическая атака.

Антитела к ОБМ определяли иммуноферментным методом с использованием иммобилизованных магнитосорбентов [5]. Полученные значения выражали в единицах оптической плотности (е.о.п.) и считали положительными при превышении величин экстинкции, найденных для здоро-

вых лиц, более чем на 2σ и составили 0,069 – 0,012 е.о.п.

Обработка данных проводилась с использованием программного пакета STATISTICA 8.0 FOR WINDOWS. Данные мы представляли в виде медианы 25-й – 75-й перцентилей. Связь между

количественными признаками определяли методом корреляционного анализа (учитывались коэффициент корреляции Спирмена ρ и достоверность корреляции r). Достоверными статистически значимыми считались показатели, при уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. При исследовании сывороток крови здоровых лиц уровень АТ к ОБМ составил $0,03 \pm 0,01$ е.о.п. У больных РА повышенные уровни АТ к ОБМ при применении ELISA-теста с использованием иммобилизованных магнитосорбентов выявлены у 37 (39,4%) пациентов и составили $0,09$ е.о.п. При этом во всех случаях исследуемые показатели прямо коррелировали со степенью активности заболевания ($r = 0,67$, $p = 0,039$).

Была установлена связь между концентрацией АТ к ОБМ и некоторыми клиническими проявлениями указанного заболевания. Так, при РА максимальные уровни АТ к ОБМ выявлялись у пациентов с поражением периферической (мононейропатии и невралгии тройничного нерва) и центральной (нарушение сна, фиксационная амнезия, забывание давно прошедших событий, дизартрия, вовлечение лобной доли и эпилептиформные припадки, вертебробазиллярная недостаточность) нервной системы (табл. 1, 2). Возможно, данный факт является следствием того, что антителообразование к ОБМ может являться одним из пусковых механизмов развития неврологической симптоматики при РА.

Обнаруженные закономерности поражения периферической и центральной нервной системы у больных РА с повышенными титрами АТ к ОБМ дают возможность прогнозировать клинический вариант заболевания и проводить своевременную коррекцию начинающихся нарушений.

В связи с этим АТ к ОБМ можно рассматривать как своеобразный серологический маркер РЗ

и использовать их в качестве дополнительных индикаторов тяжести патологического процесса.

В целом, полученные данные позволяют надеяться, что в дальнейшем антитела к ОБМ могут найти свое место при разработке иммунологических подходов к патогенетической терапии неврологических поражений при ревматоидном артрите.

Выводы:

1. В сыворотках крови 37 больных (39,4%) РА методом ИФА с применением иммобилизованной формы магнитоуправляемого сорбента выявляются АТ к ОБМ.

2. Изучение антителообразования к ОБМ расширяет имеющиеся представления о патогенезе РА и намечает направления для дальнейших научных изысканий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шилкина, Н.П. Диагностика и лечение поражения нервной системы при ревматических заболеваниях / Н.П.Шилкина, Н.Н.Спирин, И.В.Дряженкова // Лечащий врач. – 2009. – №4. – С.26-29.
2. Ревматология: национальное руководство / под ред. Е.Л.Насонова, В.А.Насоновой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 720с.
3. Гонтарь, И.П. Иммобилизованные гранулированные антигенные препараты с магнитными свойствами в диагностике и лечении ревматоидного артрита, системной красной волчанки и системной склеродермии (клинико-экспериментальное исследование): автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.22 / И.П.Гонтарь; РАМН «НИИ К и ЭР». – Волгоград, 2006. – 56с.
4. Central nervous system neuronal surface antibody associated syndromes: review and guidelines for recognition / L.Zuliani [et al.] // J Neurol Neurosurg Psychiatry. – 2012. – Vol.83. – P.638-645.
5. Способ получения магнитных полиакриламидных гранул: пат. 15882657СССР: МПК С 12Т 11/08, А 61 К 33/26 / И.П.Гонтарь, А.Б.Зборовский, С.В.Левкин, Г.Ф.Сычева; дата публ.: 07.10.1990.