

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

“Согласовано”

Зам. начальника по науке
Главного управления кадровой
политики, учебных заведений и науки

доцент  Н.И. Доста

26.12.2000г.

“Утверждаю”

Первый заместитель министра
здравоохранения Республики
Беларусь

 В.М. Ореховский

26.12.2000г.

Решение № 154-00/11

ЛАБОРАТОРНЫЕ МЕТОДЫ В ДИАГНОСТИКЕ
РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Методические рекомендации

Минск 2000

Учреждение-разработчик: Минский государственный медицинский институт, республиканский ревматологический центр

Авторы документа (группа экспертов):

Сорока Н.Ф. - координатор группы: докт.мед.наук, профессор, главный ревматолог Минздрава РБ, руководитель республиканского ревматологического центра;

Матвейков Г.П. - заслуженный деятель науки РБ, докт. мед. наук, профессор;

Досин Ю.М. - докт. мед.наук, зав.лабораторией коллагенозов ЦНИЛ МГМИ;

Калия Е.С. - канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории коллагенозов ЦНИЛ МГМИ;

Дубень С.А.- младший научный сотрудник лаборатории коллагенозов

Рецензенты:

доктор медицинских наук, профессор М.В.Зюзенков; доктор медицинских наук,

профессор А.Э.Макаревич; кандидат медицинских наук Г.М.Костин

Ответственный за выпуск: проректор по научной работе МГМИ, профессор С.Л.Кабак

В настоящих методических рекомендациях представлена клиническая оценка эффективности современных методов лабораторной диагностики ревматоидного артрита. Использован анализ мировой литературы и собственных исследований по данной проблеме.

Методические рекомендации утверждены Министерством здравоохранения Республики Беларусь в качестве официального документа.

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
1. Данные клинического анализа крови при ревматоидном артрите	5
2. Биохимические исследования при ревматоидном артрите	9
3. Исследование синовиальной жидкости	12
4. Иммунологические показатели в диагностике ревматоидного артрита	15
4.1. Гуморальное звено иммунной системы	15
4.2. Клеточное звено иммунитета	20
4.3. Иммуногенетические параметры системы HLA	23
5. Гормональные исследования при ревматоидном артрите	23
6. Особенности изменений лабораторных показателей при отдельных формах ревматоидного артрита	25
7. Приложение 1	28
8. Приложение 2	29
9. Приложение 3	30
10. Список рекомендуемой методической литературы	30

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АНА	-	антиядерные антитела
ГКС	-	глюкокортикостероидные гормоны
ЛКТ	-	лизосомально-катионный тест
ЛДГ	-	лактатдегидрогеназа
МДГ	-	малатдегидрогеназа
МИФ	-	миграцию ингибирующий фактор
РА	-	ревматоидный артрит
РФ	-	ревматоидный фактор
РБТЛ	-	реакция бластной трансформации лимфоцитов
СОД	-	супероксиддисмутаза
СОЭ	-	скорость оседания эритроцитов
Т-РОК	-	Т-розеткообразующая клетка
В-РОК	-	В-розеткообразующая клетка
Т-Л	-	Т-лимфоцит
Та-Л	-	Т-аффинный лимфоцит
В-Л	-	В-лимфоцит
Т-х	-	Т-хелпер
Т-с	-	Т- супрессор
Т-к	-	Т-киллер
Т-э	-	Т-эффектор
ТЗ	-	трийодтиронин
Т4	-	тироксин
ФГА	-	фитогемагглютинин
ЦИК	-	циркулирующие иммунные комплексы
Ig A	-	иммуноглобулин А
Ig G	-	иммуноглобулин G
Ig M	-	иммуноглобулин M
F2	-	кортизол

ВВЕДЕНИЕ

Ревматоидный артрит (РА) представляет собой хроническое системное заболевание соединительной ткани аутоиммунного генеза с прогрессирующим поражением преимущественно периферических суставов в виде эрозивно-деструктивного артрита. Совершенствование лабораторной диагностики РА занимает одно из важных мест в системе лечебно-профилактических мероприятий, направленных на снижение заболеваемости данной патологией. Актуальность целенаправленной разработки эффективных диагностических комплексов связана со значительной распространенностью РА во всех странах (до 1 % населения), его тяжелым, прогрессирующим течением, приводящим больных к глубокой инвалидности. Без своевременного лабораторного обследования больных на высоком методическом уровне невозможно раннее выявление, рациональное лечение, динамическое наблюдение, профилактика РА. Настоящие методические рекомендации являются обобщением данных медицинской литературы и разработок сотрудников проблемной научно-исследовательской лаборатории коллагенозов республиканского ревматологического центра. Данная форма научной разработки знакомит врачей общего профиля (участковых терапевтов) и занимающихся проблемами артрологии (ревматологов, травматологов, ортопедов, врачей-лаборантов) с достижениями лабораторной диагностики при клинической постановке диагноза РА.

1. Данные клинического анализа крови при ревматоидном артрите.

Для активного ревматоидного процесса характерно наличие анемии. Анемия, обусловленная хроническим воспалительным процессом, обычно гипохромного или нормохромного типа. Наблюдается некоторое снижение числа эритроцитов, умеренно снижен гематокрит (27 - 35 %). Уровень гемоглобина в большинстве случаев снижается до 90 г/л. Более низкие показатели гемоглобина встречаются редко, однако при тяжелых формах РА это снижение может

достигнуть 35 - 40 г/л. Анемия достаточно четко коррелирует с активностью ревматоидного процесса и тяжестью течения заболевания. Выраженная анемия, не коррелирующая с активностью ревматоидного процесса, может свидетельствовать о существовании других причин анемии.

Исследование содержания железа в плазме крови и костном мозге выявляет некоторое снижение его уровня; обнаружено также нарушение выделения железа из тканевых депо. Содержание трансферрина в сыворотке крови обычно нормально или несколько снижено.

Важно помнить, что анемия может быть связана с подавлением костно-мозгового кроветворения в результате приема лекарственных препаратов, таких, как соли золота, токсические иммунодепрессанты, пеницилламин.

Следует также учесть, что при небольшой давности РА количество эритроцитов и уровень гемоглобина могут быть нормальными.

Число лейкоцитов в периферической крови, как правило, повышается при активации ревматоидного процесса, лейкоцитоз может достигать $10-15 \cdot 10^9$ /л. В период ремиссии заболевания число лейкоцитов может быть нормальным. При длительном течении РА с анемией и истощением более характерным является развитие лейкопении, число лейкоцитов может снижаться до $3 - 3,5 \cdot 10^9$ /л.

Необходимо учитывать, что наличие лейкоцитоза может быть следствием лечения больных глюкокортикоидными препаратами.

Лейкоцитарная формула у больных РА обычно не изменена. В некоторых случаях при остром развитии заболевания наблюдается сдвиг лейкоцитарной формулы влево. Этот феномен может быть связан также с системными проявлениями РА и наблюдается при наличии перикардита, васкулита, при легочном фиброзе и других тяжелых проявлениях РА. При РА с системными проявлениями в ряде случаев наблюдается **эозинофилия** с увеличением количества эозинофилов до $0,7 \cdot 10^9$ /л.

Заметные изменения лейкоцитарной формулы и количества лейкоцитов могут наблюдаться при особых формах РА. Так, для синдрома Фелти характерно наличие лейкопении и нейтропении, при синдроме Стилла у взрослых наблюдается лейкоцитоз со значительным сдвигом влево. Подробнее данные нарушения будут рассмотрены ниже.

Для РА характерны изменения качественного состояния лейкоцитов и, в первую очередь, нейтрофилов.

Лейкоциты являются важнейшими участниками воспалительных и деструктивных процессов. Первостепенную роль играет способность лейкоцитарных клеток, главным образом нейтрофилов к фагоцитозу, который является начальным этапом воспаления и, в частности, ревматоидного воспаления. На мембране нейтрофилов имеется ряд рецепторов, которые

способны связывать Fc-фрагменты Ig, иммунные комплексы, компоненты комплемента. Связывание нейтрофилов с данными рецепторами активирует нейтрофильные клетки и индуцирует секрецию большого числа воспалительных медиаторов.

Нейтрофилы способны продуцировать не менее 50 активных медиаторов, готовых разрушать нормальные клетки, в том числе клетки соединительной ткани [Насонов Е.Л., 1997]. Сами нейтрофилы не обладают способностью дифференцировать свои и чужеродные клетки, и их активация, зависящая от ряда реакций иммунной системы, может привести к повреждению собственных клеток и развитию аутоиммунного воспалительного процесса и деструкции тканей. Мощным аппаратом такого разрушающего воздействия нейтрофилов являются лизосомальные ферменты.

Лейкоциты, и, в первую очередь, нейтрофилы, участвуют, кроме того, в регуляции сосудистых воспалительных реакций, что связано с секрецией фактора адгезии (прилипания) нейтрофилов к эндотелию сосудов и другим нейтрофилам, а также изменением скорости миграции нейтрофилов к очагу поражения под действием лимфоцитарных факторов.

В связи с изложенным, большое значение для выявления активности аутоиммунного воспалительного процесса при РА имеет определение качественного состояния лейкоцитарных (нейтрофильных) клеток.

Проведенные нами исследования у 49 больных РА выявили существенные изменения общей активности лизосомальных ферментов - лизосомально-катионный тест (ЛКТ) и активности лизосомальных ферментов - кислой фосфатазы (КФ) и катепсина D в нейтрофильных клетках.

Исследована также ингибция миграции лейкоцитов под действием лимфоцитарных факторов (МИФ). Результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Активность лизосомальных энзимов в нейтрофильных лейкоцитах и показатели ингибирования миграции лейкоцитов у больных РА ($M \pm m$)

Исследуемые показатели	Больные РА	Здоровые
Кислая фосфатаза (нанокатал/ 10^8 кл.)	n=45 $7,69 \pm 0,72^*$	n=26 $5,65 \pm 0,49$
Катепсин D (наномоль тирозина/мин/ 10^8 кл.)	n=14 $23,22 \pm 2,72^*$	n=14 $41,82 \pm 5,45$