

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

“Согласовано”

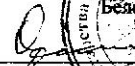
Зам. начальника по науке
Главного управления кадровой
политики, учебных заведений и науки

доцент  Н.И. Доста

26.12.2000г.

“Утверждаю”

Первый заместитель министра
здравоохранения Республики
Беларусь

 В.М. Ореховский

26.12.2000г.
Решетр. №154-0011

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.Макарович; кандидат медицинских наук Г.М.Костин

Отвественный 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

Таблица 6

Показатели метаболического статуса лимфоцитов периферической крови у больных РА (M+m)

Исследуемые показатели	Больные РА	Здоровые
Супероксиддисмутаза, (СОД), усл.ед.опт.плотн.	25,15±0,97*	36,56±1,16
Каталаза, мккатал/10 ⁸ кл.	413,1±26,2 *	584,6±40,1
Перекисное окисление липидов (ПОЛ) наномоль малонового диальдегида/10 ⁸ кл.	45,43±1,77*	35,57±2,02
Кислая фосфатаза (КФ), нанокатал/10 ⁸ кл.	50,80±3,05 *	30,57±1,71
Катепсин D, наномоль тирозина/мин/10 ⁸ кл.	92,87±12,97	65,20±5,20
Лактатдегидрогеназа (ЛДГ), мкм пирувата/мин/10 ⁹ кл.	7,99±0,12	8,49±0,19
Малатдегидрогеназа (МДГ), мкм пирувата/мин/10 ⁹ кл.	15,05±0,40*	16,73±0,57
Сукцинатдегидрогеназа (СДГ), усл.ед.опт.плотн.	1,62±0,05*	2,09±0,06

Примечание к таблицам 5 и 6. * - достоверность различий в сравнении с нормой

Как следует из таблицы 6, в общей группе больных РА выявляются заметные достоверные изменения всех показателей за исключением ЛДГ. Это свидетельствует о значительных изменениях ряда внутриклеточных метаболических процессов: нарушении функции мембранных структур (ПОЛ, СОД, каталазы), лизосомального аппарата (КФ, катепсин D), энергетического обеспечения лимфоцитарных клеток (МДГ, СДГ), у больных РА.

Таким образом, результаты исследования показывают, что качественные изменения лимфоцитов - основных иммунокомпетентных клеток, нарушения их метаболизма являются более чувствительными маркерами (в сравнении с количественными параметрами) иммунологической активности ревматоидного процесса, не всегда совпадающей с клинической активностью. Полученные данные могут быть использованы для прогнозирования характера течения иммунопатологического процесса при РА.

4.3 Иммуногенетические параметры HLA

Исследование системы антигенов гистосовместимости HLA свидетельствует, что развитие РА часто ассоциируется с носительством антигенов HLA DR4 и HLA DR1. Частота встречаемости данных антигенов у больных РА, по данным Насонова Е.Л.(1997), составляет 80-90%, что свидетельствует о высоком риске развития РА при наличии у здоровых людей данных антигенов. Отмечена также повышенная частота антигена HLA DR2.

Определенная связь выявлена между наличием HLA DR4 и тяжестью течения РА, гиперпродукцией РФ, а также нарушением функции легких и быстрым развитием эрозивных изменений в суставах.

Носительство антигена HLA DR3 ассоциируется с развитием у больных РА побочных реакций при лечении солями золота и пеницилламином.

5. Гормональные исследования при ревматоидном артрите.

Исследование показателей, характеризующих состояние гормонального гомеостаза у больных РА, с практической стороны имеет ряд веских оснований:

1. Иммунная система имеет тесную связь с гормональной системой. Гормоны принимают непосредственное участие в регуляции иммунных реакций, определяя метаболическую активность иммунокомпетентных клеток (Т- и В-лимфоцитов, макрофагов).

Ведущая роль в данной взаимосвязи принадлежит гипоталамо-гипофизарно-адренокортикоидной оси, главной адаптивной системе организма. Гормоны этой системы: кортиколиберин (КРГ), кортикотропин (АКТГ), кортизол вместе с медиаторами иммунитета, в частности, интерлейкинами (ИЛ) обеспечивают взаимосвязь между компенсаторно-приспособительными и иммунными реакциями организма.

По современным представлениям (Bateman, 1991) ИЛ-1 и ИЛ-6, участвующие в инициации иммунного ответа, увеличивают выработку в гипоталамусе КРГ и опосредованно через АКТГ усиливают синтез в коре надпочечников глюкокортикостероидных гормонов, которые в свою очередь ограничивают выраженность иммунных реакций.

Указанная взаимосвязь, обеспечивающая в условиях чрезвычайного воздействия факторов внешней среды соответствующий уровень компенсаторно-приспособительных реакций организма у больных РА нарушена. Об этом свидетельствует зависимость увеличения частоты обострений болезни от стрессовых ситуаций (переохлаждения, сопутствующих инфекций, психического и физического перенапряжения и т.д.). Учитывая, что у больных РА имеется **снижение глюкокортикоидной активности коры надпочечников** [Н.Ф.Сорока, 1997], показатели кортизола и его функционального резерва могут помочь врачу в оценке тяжести течения болезни и ее прогноза.

2. Ревматоидный артрит преимущественно женская патология, патогенетическими звеньями которой является **эстрогения**, способствующая активизации аутоиммунных процессов, **гипоандрогения**, свидетельствующая о снижении белковосинтетической функции организма, и **гиперпролактинемия**, вызывающая расстройства менструального цикла, нарушения репродуктивной функции.

Имеются данные о коррелятивной связи вышеуказанных гормональных сдвигов с тяжестью течения РА [З.С. Алекберова и соавт., 1990]. Последнее подтверждается тяжелыми обострениями болезни, связанными у женщин с беременностью, родами, абортми. В связи с вышеизложенным, исследование гормонов половой сферы (ЛГ, ФСГ, пролактин, эстрадиол, прогестерон, тестостерон) может дать дополнительную информацию для выработки терапевтической тактики в конкретной ситуации, связанной с воспроизводством.

3. Для РА характерно **снижение тиреоидной активности** (уменьшение в крови уровня тироксина, трийодтиронина и увеличение концентрации тиротропного гормона) [В.Г. Серебряков., 1991], а также частое сочетание РА с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы, требующими проведения гормональной терапии под лабораторным контролем тиреоидных гормонов.

4. Используемая в лечении РА **длительная глюкокортикостероидная терапия** ведет к **значительным нарушениям гормонального баланса организма и тяжелым осложнениям течения заболевания** (гипокортицизм, диабет, язва желудочно-кишечного тракта, аменорея, синдром Иценко-Кушинга и др.), что требует соответствующего лабораторного контроля гормонального спектра крови.

Учитывая вышеизложенное и высокую сопряженность изменений иммунограмм и гормонального фона, наблюдаемых при РА, в настоящих методических рекомендациях наряду с данными иммунограммы здоровых людей (ПРИЛОЖЕНИЕ 2) приведены гормональные критерии их статуса с учетом пола (ПРИЛОЖЕНИЕ 1).

6. Особенности изменений лабораторных показателей при отдельных формах ревматоидного артрита.

Синдром Фелти встречается у 1% больных РА. В патогенезе синдрома Фелти основную роль играют нарушения клеточного и гуморального иммунитета. Для синдрома Фелти прежде всего характерна нейтропения и лейкопения. Причина нейтропении - аутоиммунные реакции, направленные против периферических нейтрофилов. Реакции имеют иммунокомплексный характер. Происходит прилипание, а затем поглощение иммунных комплексов (ИК) нейтрофильными клетками. В них обнаруживаются включения ИК, IgG, M, E, а также компонентов комплемента. Это вызывает повышенную активность нейтрофильных клеток с последующим их фагоцитозом макрофагами селезенки.

Разрушение нейтрофилов в селезенке обычно сочетается со спленомегалией. В селезенке также вырабатывается циркулирующий фактор ингибирования нейтрофилов.

Имеются данные, что Т-лимфоциты подавляют процесс созревания нейтрофилов. В костном мозге обнаруживается торможение созревания гранулоцитов на стадии промиелоцитов и миелоцитов, увеличение плазматических клеток. Реакция костного мозга на нейтропению - гиперплазия, затем истощение.

Для синдрома Фелти характерны также сопровождающие нейтропению гипохромная анемия и тромбоцитопения, значительное увеличение СОЭ.

Выявляется ряд иммунологических сдвигов: высокие титры РФ, гипокомплементемия (не характерная для РА), антинуклеарные антитела, усиление фагоцитарных реакций и др.

Характерным является значительное увеличение в сыворотке крови β_2 -микроглобулина и появление антител к нему.

При синдроме Фелти существенно увеличена частота антигена гистосовместимости HLAD R4.

Синдром Стилла у взрослых характеризуется клинически высокой лихорадкой, кожными высыпаниями, миалгиями, сплено- и гепатомегалией, лимфоаденопатией. Со стороны лабораторных данных имеет следующие особенности:

- выраженный лейкоцитоз - до $10-15 \cdot 10^9$ /л со сдвигом влево, значительное увеличение СОЭ - 40 мм/час и выше, анемия;

- резкое повышение уровня острофазовых белков (серомукоид, СРП, α_2 -глобулина и др.), часто повышены также печеночные ферменты;

- уровень комплемента нормальный, РФ не выявляется, антинуклеарный фактор, антитела к ДНК также отсутствуют.