

Сравнительная характеристика групповых факторов АВО у обследованного контингента при их совпадении

Групповые взаимоотношения между матерью и ребенком	Обследованный контингент				
	здоровая группа		группа больных		
	число	%	число	%	P
О — О . . . . .	15	38,5	25	28,4	>0,05
А — А . . . . .	14	35,9	49	55,7	<0,02
В — В . . . . .	8	20,5	10	11,4	>0,05
АВ — АВ . . . . .	2	5,1	4	4,5	
Итого . . . . .	39	100	88	100	

тип М. Группы детей, не имевших внутриутробного конфликта по системе АВО и одноклассные, с совпадением групповых и типовых факторов реже болеют по сравнению с контрольной группой ( $P < 0,001$ ).

Среди больных алергодерматозами реже встречаются дети, имеющие тип крови N (14—9,4%;  $P < 0,001$ ). Среди матерей больных и здоровых детей достоверных различий в групповых факторах не отмечается, кроме типа М, который чаще встречается у матерей, имеющих больных детей алергодерматозами. Больные алергодерматозами часто встречаются у матерей от повторной беременности.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Андреева Е. М. Педиатрия, 1975, 5.— 2. Макаричева А. Д. Некоторые иммунологические показатели при нормальной и осложненной беременности и их клиническое значение. Автореф. докт. дисс., Л., 1971.

Поступила 22 ноября 1979 г.

УДК 616.72—002.77—053.2:576.8.097.3:615.35

### ПРОТИВОВИРУСНЫЕ АНТИТЕЛА У ДЕТЕЙ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ ПРИ ИММУНОДЕПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ

Л. С. Лозовская, А. Ф. Мигченко, Р. Г. Десяткова,  
Т. Б. Хайретдинова, О. М. Шигина

НИИ педиатрии АМН СССР, МНИИ вирусных препаратов МЗ СССР, кафедра госпитальной педиатрии Башкирского медицинского института

**Реферат.** У 136 детей с ревматоидным артритом, в том числе у 50 — в динамике лечения, проведено исследование сыворотки крови на антитела к вирусам краснухи, гриппа, адено и парагриппа. Гиперпродукция антител к вирусу краснухи выявлена у больных ювенильным ревматоидным артритом наряду со сниженными по сравнению с возрастной нормой титрами антител к вирусам гриппа В, адено и парагриппа типов 2 и 3. Несмотря на отсутствие контактов с больными клинически выраженной краснухой, значительные колебания титра антител к этому вирусу у больных ювенильным ревматоидным артритом наблюдались чаще, чем колебания титра антител к другим вирусам. Прирост титра противовирусных антител у детей, леченных цитостатиками, практически не отличался от его показателя у больных, не получавших иммунодепрессантов. У больных, находившихся на гормонотерапии, прирост титра антител к вирусам — возбудителям респираторных интеркуррентных заболеваний и к вирусу краснухи обнаруживался реже, чем у больных сравнимых групп.

**Ключевые слова:** ювенильный ревматоидный артрит, антитела, краснуха. 1 таблица, 1 иллюстрация. Библиография: 6 названий.

Данные по изучению противовирусных антител в сыворотке крови больных ювенильным ревматоидным артритом (ЮРА) в работах последних лет обсуждаются с точ-

БИБЛИОТЕКА  
10/11/1980

ки зрения возможной этиологической связи этой болезни с вирусной инфекцией. При этом в качестве возможного этиологического агента рассматривается вирус краснухи, титры антител к которому в ряде исследований существенно превышали уровень антител той же специфичности в контроле [5, 6].

Мы не встретили в литературе сведений о влиянии иммунодепрессивной терапии на уровень антител к вирусным антигенам при ЮРА. Данные, касающиеся титров противовирусных антител на фоне иммунодепрессивной терапии у взрослых при различных системных заболеваниях соединительной ткани, противоречивы. Так, при системной красной волчанке В. А. Насонова и сотр. обнаружили существенное снижение уровня противокоревых антител на фоне лечения цитостатиками и гормонами [1, 2]. В. В. Синяченко и соавт. при этом же заболевании не выявили какого-либо влияния аналогичной терапии на титры антител к ряду вирусных антигенов. Наконец, Даулинг и соавт. наблюдали заметный прирост титра антител к цитомегаловирусу у 8 из 14 пациентов с различными системными заболеваниями, в том числе с ревматоидным артритом, леченных азатиоприном [4].

В настоящем сообщении представлены результаты изучения некоторых противовирусных антител в зависимости от проводившегося лечения у детей, больных ревматоидным артритом.

Всего было обследовано 136 больных в возрасте от 3 до 15 лет и 118 детей той же возрастной категории, не страдающих ревматоидным артритом и какими-либо другими хроническими болезнями. Анализ зависимости уровня антител в динамике интеркуррентных вирусных инфекций от иммунодепрессивной терапии проведен на ограниченной выборке — у 50 детей, пробы крови у которых брали повторно от 2 до 6 раз. У 16 детей этой группы была диагностирована суставно-висцеральная форма болезни и у 34 — суставная. В соответствии с проводившейся терапией дети были разделены на 3 группы.

Больные 1-й группы (16 чел.) получали преднизолон в суточной дозе 1 мг на 1 кг массы тела. 3 пациента этой группы были обследованы также в динамике лечения азатиоприна и 3 — на фоне лечения салицилатами до или после гормонотерапии.

**Антитела к вирусным антигенам в сыворотке крови детей, больных ревматоидным артритом**

Антигены вирусов	Сравниваемые группы детей					
	больные ревматоидным артритом			не страдающие ревматоидным артритом (контроль)		
	п	P	M ± 2 m	п	P	M ± 2 m
Гриппа А2/68 . . . . .	185	79,5 *	6,3±0,4	173	91,9	6,8±0,4
	185	59,8 *	4,5±0,2 *	173	72,8	5,3±0,2
	185	56,3	4,5±0,3	173	57,2	4,4±0,2
Сендай . . . . .	185	59,8	4,7±0,3	173	65,3	4,8±0,2
	185	20,8 *	3,2±0,2	173	32,3	3,4±0,2
	185	37,6 *	3,5±0,2 *	173	51,8	4,3±0,2
	185	60,3 *	5,0±0,4 *	173	86,1	6,1±0,2
Краснухи . . . . .	184	91,0	7,5±0,3 **	115	83,5	6,4±0,4
Корн . . . . .	124	49,2	4,2±0,6	63	34,9	3,8±0,4
Аденовирусный групповой антиген . . . . .	173	50,9	3,2±0,2	161	54,6	3,5±0,2

Примечание: п — количество сывороточных проб, исследованных на содержание антител данной специфичности; P — частота обнаружения антител (%); M ± 2 m — средняя геометрическая величина титра антител ( $-\log_2$ ); \* — ниже, чем в контроле при P < 0,01; \*\* — выше, чем в контроле при P < 0,01.

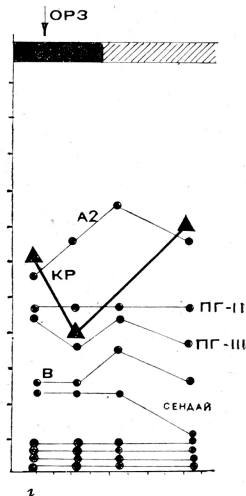
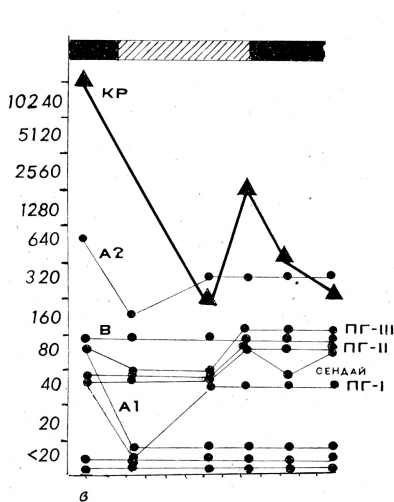
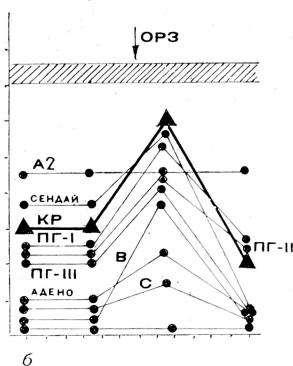
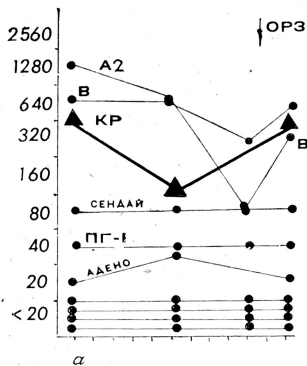
Больных 2-й группы (11 чел.) лечили цитостатиками (7 из них получали азатиоприн в суточной дозе 1 мг на 1 кг массы тела и 4 — лейкеран в суточной дозе 0,2 мг на 1 кг массы тела.

Больные 3-й группы (23 чел.) были обследованы на фоне противовоспалительной терапии с использованием салицилатов и пиразолоновых препаратов.

Сыворотки хранили до исследования при температуре минус 25°С. Все пробы, полученные от одного больного, испытывали на содержание определенных противовирусных антител одновременно в одной реакции. Антитела к вирусам краснухи, гриппа типов А1, А2, В, С, парагриппа типов I, II, III и Сендай определяли в реакции торможения гемагглютинации, антитела к аденовирусному групповому антигену — в реакции связывания комплемента.

Сопоставление средних геометрических величин титра и частоты обнаружения противовирусных антител у больных ЮРА с соответствующими показателями контрольной группы выявило существенное превышение уровня антител к вирусу краснухи у детей с ревматоидным артритом ( $P < 0,01$ ), что совпадает с данными Огра и др. (1972, 1975). Однако наряду с этим у больных ЮРА, обследованных нами, титры антител к большинству других вирусов были статистически значимо ниже, чем у детей контрольной группы, обследованных одновременно (см. табл.).

При анализе влияния иммунодепрессивной терапии на продукцию противовирусных антител путем сравнения средних геометрических титров этих антител у детей



Колебания уровня противовирусных антител у больных ревматоидным артритом детей на фоне лечения иммунодепрессантами.

а) Галя С., 12 лет, ревматоидный артрит, суставная форма, обследована на фоне противовоспалительной терапии без применения иммунодепрессантов; б) Рашида Х., 16 лет, ревматоидный артрит, суставно-висцеральная форма, обследована на фоне лечения азатиоприном; в) Роза С., 14 лет, ревматоидный артрит, суставно-висцеральная форма, обследована на фоне лечения преднизолоном и азатиоприном; г) Гульсина Ш., 12 лет, ревматоидный артрит, суставная форма, обследована на фоне лечения преднизолоном и азатиоприном.

Условные обозначения: период лечения преднизолоном обозначен черным, азатиоприном — заштрихованным прямоугольником. Стрелка соответствует началу интеркуррентного ОРЗ. По оси абсцисс отложено время в неделях, по оси ординат — титры антител к вирусам краснухи (КР), гриппа (А2, А1, В, С), парагриппа (Сендай, ПГ-I, ПГ-II, ПГ-III) и адено. На каждом графике обозначены только те антитела, которые были обнаружены в разведении 1:20 и более высоко, хотя бы в одной из изученных проб крови.

трех выделенных выше групп мы не обнаружили угнетения продукции антител, связанного с тем или иным иммунодепрессантом. Более того, у больных, обследованных на фоне гормонотерапии, титры антител к вирусам краснухи, адено и к некоторым парагриппозным антигенам были несколько выше, чем у детей, не получавших иммунодепрессантов. Отмеченная разница была статистически незначимой. Естественно, что эти категории детей отличались по форме болезни и по активности процесса, а соответственно могли отличаться и по «исходному» уровню антител. В связи с этим более информативным нам представлялся анализ изменения уровня антител у детей сравниваемых групп на фоне интеркуррентных вирусных инфекций. В этот анализ включены результаты исследования парных сывороток, полученных у детей, перенесших ОРЗ или контактировавших с такими больными. Исследование проводили в 2 специализированных детских клиниках (в Москве и Уфе), в которых за период наблюдения не было зарегистрировано ни одного заноса краснухи, но были ограниченные вспышки ОРЗ и гриппа. У 32 из 50 больных, обследованных в динамике, отмечены четырехкратный прирост титра антител к одному или к нескольким вирусным антигенам или столь же выраженное снижение уровня антител. В ряде случаев прирост титра антител к одному антигену сопровождался снижением титра антител к другому. У детей, обследованных многократно на протяжении нескольких месяцев, регистрировались выраженные колебания титра антител к ряду вирусных антигенов на протяжении всего периода наблюдения. Колебания уровня антител к вирусам, возможным возбудителям интеркуррентных ОРЗ, обнаруживались как на фоне этих заболеваний, так и у детей, находившихся в контакте с заболевшими. Колебания титра антител к вирусу краснухи не были связаны ни с клинически выраженной краснухой у обследованных, ни с установленными контактами.

Прирост титра антител к вирусам гриппа, адено и парагриппа был выявлен в 1,8—10,1% соответствующих парных исследований, и приблизительно в таком же числе наблюдений мы констатировали существенное снижение титра антител к тем же антигенам. Значительно чаще встречались прирост и снижение титра антител к вирусу краснухи: и то, и другое в 26%. У детей, находившихся на лечении в разных клиниках, различались между собой лишь показатели содержания антител к вирусу гриппа С. Только у больных в Московской клинике были выявлены приросты титра антител к этому вирусу. Соответственно у больных этой клиники антитела обнаруживались более часто. Выраженные колебания уровня антител к другим вирусам, включая вирус краснухи, наблюдались практически одинаково часто в обеих клиниках.

Колебания уровня противовирусных антител можно рассматривать как реакцию на вирусную инфекцию. С экзогенной интеркуррентной вирусной инфекцией, вероятно, можно связать основную часть отмеченных у больных приростов и спадов уровня антител к вирусам гриппа, парагриппа и адено. Колебания титра антител к вирусу краснухи при отсутствии заносов этой инфекции в оба отделения следует связать, по-видимому, с активацией эндогенного вируса краснухи, персистенция которого предполагается у больных ЮРА [5, 6].

При сопоставлении колебаний уровня противовирусных антител у больных трех сравниваемых групп по сумме выраженных изменений титра изученных антител статистически значимых различий выявлено не было. Однако прирост титра антител у детей, получавших преднизолон, отмечался значительно реже, чем у детей 2 и 3-й групп. Существенно более часто, чем прирост, у этих детей наблюдалось снижение титра противовирусных антител ( $P < 0,02$ ). У больных, леченных цитостатиками, число снижений титра превышало число приростов не так существенно. У детей 3-й группы частота приростов титра несколько (статистически незначимо) превышала частоту снижений. Эта тенденция более наглядно прослеживается на примере антител к вирусу краснухи. У детей, не получавших иммунодепрессантов в период обследования (3-я группа), прирост титра антител к данному вирусу отмечен в 33,3%, а снижение — в 18,5% исследований; на фоне цитостатиков соответствующие показатели составляли 25,0% и 31,3%. Прирост титра антител к вирусу краснухи у больных, получавших преднизолон, не был выявлен ни в одном из 8 парных исследований, снижение отмечено в 3.

Таким образом, у больных ревматоидным артритом детей, получающих гормональные препараты, снижена способность продуцировать антитела к ряду вирусных антигенов как при наложении интеркуррентной вирусной инфекции, так и при активации латентной «эндогенной» инфекции. Подобного снижения не выявлено у больных, леченных азатиоприном или лейкераном.



Отмеченные в настоящем исследовании высокие титры антител к вирусу краснухи и выраженные колебания уровня этих антител вне связи с клинически выраженной краснухой у больных или в окружении могут свидетельствовать в пользу гипотезы об этиологической связи ЮРА с персистенцией вируса краснухи [5, 6]. Если выявленные колебания титра антител к этому вирусу связаны с активацией хронической инфекции, то следует обратить внимание на тот факт, что в большинстве случаев эту активацию мы наблюдали при интеркуррентных ОРЗ, и она не была связана с назначением иммунодепрессивной терапии.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Алекберова З. С., Насонова В. А., Трофимова Г. Н. и др. Сов. мед., 1976, 1.— 2. Насонова В. А., Алекберова З. С., Васильева В. И. Там же, 1972, 5.— 3. Сняченко В. В., Нечаева Л. В. и др. Тер. арх., 1977, 11.— 4. Dowling Y. N., Saslow B. R., Armstrong J. A. J. infect. Dis., 1976, 133, 4.— 5. Ogra P. L., Herdt J. K. Arthr. and Rheum. 1972, 15, 121.— 6. Ogra P. L., Chila Y., Ogra S. S. Lancet. 1975, 1, 1157.

Поступила 23 февраля 1979 г.

УДК 616.72—002.77:615.35

### ИММУНОДЕПРЕССАНТЫ АНАБОЛИЧЕСКИХ СТЕРОИДОВ ПРИ РЕВМАТИЗМЕ И РЕВМАТОИДНОМ ПОЛИАРТРИТЕ

*М. А. Полищук, В. В. Харитонова, Н. М. Сергеева, Г. В. Вахрушева*

*Кафедра госпитальной терапии (зав.— проф. Л. А. Лещинский) Ижевского медицинского института*

**Реферат.** Проведено комплексное лечение, включавшее применение иммунодепрессантов и иммунодепрессантов в сочетании с анаболическими стероидами на фоне обычной антиревматической терапии, у 62 больных ревматоидным полиартритом и 43 больных ревматизмом. Под влиянием лечения у большинства больных наступала положительная общеклиническая динамика, снижение некоторых показателей активности воспалительного процесса, а также нормализация ряда лабораторных данных. Полученные результаты свидетельствуют о возможности более широкого применения в ревматологии иммунодепрессантов в сочетании с анаболическими стероидами.

**Ключевые слова:** ревматизм, ревматоидный полиартрит, иммунодепрессанты, анаболические стероиды.

1 иллюстрация. Библиография: 3 названия.

В последние годы все более широкое применение в ревматологии находят препараты цитостатического действия. Именно эти препараты оказались способными подавлять рост и дифференциацию иммунных клеток и таким образом ограничивать продукцию ими различных антител, в том числе и аутоантител. Однако в силу своего основного действия иммунодепрессанты цитостатического ряда проявляют и выраженную белковокатаболическую активность, что еще более усиливает происходящую при коллагеновых болезнях значительную деструкцию соединительной ткани, усугубляет нарушения обмена белка, электролитов и является существенной отрицательной стороной иммунодепрессивной терапии.

Одним из путей нейтрализации катаболического эффекта иммунодепрессантов может явиться применение их в сочетании с анаболическими стероидами, обладающими способностью увеличивать синтез белка, корригировать ряд метаболических нарушений при различных процессах дистрофического характера [1—3].

Изложенное определяет целесообразность применения иммунодепрессантов (изолированно, а в ряде случаев — в сочетании с препаратами анаболического действия) в комплексном лечении больных ревматоидным полиартритом (РА) и ревматизмом (Р).

Под нашим наблюдением в специализированном клиническом кардиоревматологическом отделении находилось 105 больных — 62 с ревматоидным полиартритом и 43 с ревматизмом II—III степени активности. В соответствии с лечением больные были разделены на 3 группы. 38 человек, составивших 1-ю группу (11 больных Р и 27 больных РА), получали иммунодепрессанты цитостатического ряда (циклофосфан) по 200 мг внутримышечно через 1—2 дня, 6-меркаптопурин по 50—100 мг в сут-