

12. Sanchez-Luna M. et al. Neonates born to mothers with COVID-19: data from the Spanish society of neonatology registry // *Pediatrics*. 2021. Vol. 147, N 2.
13. Carvalho B.R. De et al. COVID-19: uncertainties from conception to birth // *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* 2021. Vol. 43, N 1. P. 54-60.
14. Zimmermann P., Curtis N. COVID-19 in children, pregnancy and neonates: a review of epidemiologic and clinical features // *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2020. Vol. 39, N 6. P. 469-477.
15. Di Toro F. et al. Impact of COVID-19 on maternal and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis // *Clin. Microbiol. Infect.* 2021. Vol. 27, N 1. P. 36-46.
16. Barrero-Castillero A. et al. COVID-19: neonatal-perinatal perspectives // *J. Perinatol.* 2021. Vol. 41, N 5. P.940-951.
17. Walker K.F. et al. Maternal transmission of SARS-COV-2 to the neonate, and possible routes for such transmission: a systematic review and critical analysis // *BJOG*. 2020. Vol. 127, N 11. P. 1324-1336.
18. Zhu H. et al. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia // *Transl. Pediatr.* 2020. Vol. 9, N 1. P. 51- 60.
19. Shanes E.D. et al. Placental pathology in COVID-19 // *Am. J. Clin. Pathol.* 2020. Vol. 154, N 1. P. 2332.
20. Щеголев А.И., Туманова У.Н., Серов В.Н. Поражения плаценты у беременных с SARS-CoV-2-инфекцией // *Акушерство и гинекология*. 2020. № 12. P. 44-52.
21. Baud D., Greub G., Favre G., Gengler C., Jaton K., Dubruc E.P.L. Second-trimester miscarriage in a pregnant woman with SARS-CoV-2 infection // *N. Engl. J. Med.* 2020. Vol. 382, N 18. P. 1708-172.
22. Naves do Amaral W., Leao de Moraes C. Maternal Coronavirus Infections and Neonates Born to Mothers with SARS-CoV-2: A Systematic Review. *Healthcare (Basel)*, 2020, vol. 8(4), p. 511. DOI: <https://doi.org/10.3390/healthcare8040511>.
23. Mirbeyk M., Saghaideh A., Rezaeicorresponding N. A systematic review of pregnant women with COVID-19 and their neonates. *ArchGynecolObstet.*, 2021, vol. 304(1), pp. 5-38. DOI: 10.1007/s00404-021-06049-z.
24. Alzamora M.C., Paredes T., Caceres D., Webb C.M., Valdez L.M., La Rosa M. Severe COVID-19 during pregnancy and possible vertical transmission. *Am J Perinatol.*, 2020, vol. 37(08), pp. 861-865. DOI: 10.1055/s-0040-1710050.
25. Malik A., El Masry K.M., Ravi M., Sayed F. Middle East respiratory syndrome coronavirus during pregnancy. *Emerg Infect Dis* 2016; 22(3): 515-7. DOI: 10.3201/ eid2203.151049.
26. Park M.H., Kim H.R., Choi D.H., Sung J.H., Kim J.H. Emergency cesarean section in an epidemic of the middle east respiratory syndrome: a case report. *Korean J Anesthesiol* 2016; 69: 287-291. DOI: 10.4097/kjae.2016.69.3.287.
27. Заплатников А.Л., Османов И.М., Горев В.В., Дмитриев А.В., Миронова А.К., А.А. Дементьев, Чабайдзе Ж.Л., Ждакаева Е.Д. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 в практике неонатолога и педиатра. *Рос. Вестн.перинатол. и педиатр* 2020; 65:(3): 11-17.

Муратходжаева А.В., Тангибаева Ю.Ш., Икрамова Д.Т., Зокирова А.М.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПАТОГЕНЕЗУ ЮВЕНИЛЬНОГО РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА У ДЕТЕЙ

Ташкентский педиатрический медицинский институт

Ювенильный ревматоидный артрит рассматривается как системное воспалительное заболевание соединительной ткани с локальным развитием процесса в опорно-двигательном аппарате. Основу заболевания составляет дисфункция иммунной системы, проявляющаяся аутоагрессией, приводящая к развитию иммунного воспаления. В структуре кардиоревматологических заболеваний детского возраста ЮРА является одним из распространенных патологий. Частота встречаемости данного заболевания по миру составляет от 0,05 до 0,8% [12,18].

Заболеваемость составляет - от 2 до 19 случаев в год на 100.000 детского населения [3,12,18,20,35]. Ювенильный ревматоидный артрит в след. агрессивного течения у детей, способствует резкому снижению физической активности, ограничению возможностей передвижения,

самообслуживания. В течении первых 10 лет болезни возможно приблизительно у 50% больных возможно развитие инвалидности [2].

О конкретных причинах возникновения, такого тяжелого заболевания, как ювенильный ревматоидный артрит не представляется возможным. Достигнутые результаты в вопросах диагностики, лечения, этиологии и патогенеза, не позволяют окончательно раскрыть механизм формирования и развития данной патологии [4,13,22,34,35].

Рядом исследователей, занимающихся проблемой ЮРА выделены предрасполагающие факторы к развитию заболевания. Предрасполагающие факторы, обладающие разрушающими свойствами к тканям суставов, способны длительное время персистировать в них, вызывая иммунное воспаление. В эту группу были включены артротропные персистирующие вирусы, которые длительное время могут бездействовать. Это вирусы Коксаки, Эпштейна-Барр, цитомегаловирус, герпеса, паровирусы, ретровирусы [7,12,14,25,27].

Данная группа вирусов могут привести к развитию хронической вирусной инфекции на фоне иммунопатологических дефектов [13,22,34].

Многие ведущие ревматологи ставят под сомнение роль бактериальной инфекции в развитии ювенильного ревматоидного артрита, особенно это касается кишечной инфекции и гемолитического стрептококка [5,8,13,20].

По данным Геппе Н.А. имеются сведения о связи ЮРА с инфекцией, вызванной *Mycoplasma pneumoniae*. Роль хламидийной инфекции в развитии заболевания окончательно не установлена. Таким образом частые ОРВИ, ОРЗ, переохлаждения, профилактические прививки, травмы суставов, инсоляция, частые психоэмоциональные стрессы можно рассматривать как предрасполагающие факторы ЮРА. Их иначе называют еще как факторы способствующие реализации заболеваний [4,5,13,22].

Роль инфекции в развитии ювенильного ревматоидного артрита у детей на сегодняшний день окончательно не доказана и в том направлении исследования продолжаются [4,5,22,34,41]. Некоторые исследователи отстаивают точку зрения, что очаги хронической инфекции могут вызвать сенсibilизацию организма с последующим формированием аутоиммунного процесса и образования очагов воспаления в суставах.

Исследования основных патогенетических механизмов ЮРА по данным последних лет показали, что патогенез заболевания связан с

иммунными нарушениями и развитием органоспецифического аутоиммунного процесса. В развитии и формировании ЮРА по данным последних лет определенная роль отводится генетической предрасположенности.

Окончательное подтверждение различия между ЮРА и РА у взрослых было достигнуто путем иммуногенетических исследований ассоциированный с антигеном гистосовместимости. Система HLA является главной системой тканевой совместимости у человека. В основном эта система кодируется локусами, расположенными в шестой паре хромосом, в которой содержится гены тканевой совместимости, гены иммунной резистентности, гены ответственные за выраженность определенных компонентов комплемента.

HLA гены располагаются в 7 локусах и содержит следующие аллели: HLA - A - 23аллеля HLA - B - 49, HLA - 8, HLA D - 19, HLA DR - 16, HLA DQ - 3.

Среди основных видов аллелей выделяют - 3 класса.

Первый класс генов включает локусы, детерминирующие синтез трансплантационных антигенов, стимулирующих выработку антител, цитолитических лимфоцитов.

Во второй класс входят гены иммунного ответа регулирующих его силу. В этот класс входят La - антигены, которые проявляются на субпопуляциях Т-лимфоцитов, участвующих во взаимодействиях Т -, В- клеток и макрофагов.

Третий класс генов контролирует синтез С4 - компонента комплемента.

По данным Беляевой Л.Б., Геппе Н.А. и Самсыгеной Г.А. антиген гистосовместимости - A2, B27, A28, B35, DR5, DR8, DR1. - антигены гистосовместимости рассматриваются как маркеры риска развития ЮРА. Антигены гистосовместимости DR2 и DR7, обладающие защитными свойствами значительно редко встречаются у больных с ЮРА [13,20].

Есть данные об ассоциации генов гистосовместимости HLA с отдельными формами и вариантами ЮРА. Имеются сведения об ассоциации генов гистосовместимости с ЮРА в целом [5,13,20].

Так, HLA A2, DR5, DR8 антигены являются маркерами олигоартрита у девочек [5,8,9,13].

Антигены HLA B27 рассматривается как маркер риска развития заболевания олигоартритом или ограниченным полиартритом в основном нижних

конечностей у мальчиковв школьного возраста [8,9,13,36].

У девочек выделены антигены гистосовместимости- HLA DR4, DR5, DRE1-0,4 с поражением мелких симметричных суставов

кистей, которые определены как маркеры ЮРА. Дебют заболевания наблюдалось в подростковом возрасте. Многочисленные генетические исследования у больных с ЮРА подтверждают определяющую роль генетической предрасположенности и особенностей иммунной системы в возникновении заболевания. В связи с чем механизм патогенеза заболевания рассматривается с позиции процесса аутоиммунитета и аутовоспаления, которые связаны с генетически детерминированным состоянием и дефектами активации врожденного и приобретенного иммунитета [11,25,26].

Многочисленные исследования по ювелирному ревматоидному артриту показали, что у взрослых больных патогенез заболевания связан с развитием аутоиммунного процесса [10,25,31,38,41]. В детском возрасте патогенетические механизмы его рассматриваются с позиции аутовоспаления, обусловное с врожденным дефектом иммунной системы. При ювенильном ревматоидном артрите вне зависимости от вариантов течения и характера воспаления отмечается активация как клеточного, так и гуморального звена иммунитета. Согласно классификации Е.Л. Насоновой и В.В. Суры аутоиммунные заболевания делят на 5 классов - А,В,С,Д,Е. Аутоиммунные заболевания бывают органоспецифические, неорганоспецифические и смешанные.

Органоспецифические аутоиммунные заболевания связаны с антителами индуцирующие против одного или группы компонентов одного органа. Неорганоспецифические болезни характеризуются выработкой антител реагирующих с разными тканями данного организма. Ревматоидный артрит входит в группу неорганоспецифических аутоиммунных болезней [21,25,33].

Найдигер с соавт. изначально включил ревматоидный артрит к болезням иммунных комплексов - т.е. соединение антитела с антигеном. Данный процесс, в принципе является нормальным механизмом выведения антигена из организма. Однако в силу определенных обстоятельств может быть пусковым механизмом болезни [21].

Таким образом, в патогенезе ЮРА первостепенную роль играют аутовоспалительные механизмы, связанные с реакциями врожденного иммунитета Т- и В-клеточные иммунные реакции приводят к гиперпродукции клеточных регуляторов, продуцируемых клетками организма, играющих роль в обеспечении физиологических процессов в норме и патологии. Этих клеточных регуляторов объединяет общая способность регулировать продолжительность и силу иммунных реакций и воспаления [21]. Эта группа различных медиаторов под общим названием цитокины.

В патогенезе ювенильного ревматоидного артрита основная роль отводится иммунным реакциям, связанным клеточным звеном иммунитета. Дефекты Т- и В-клеточных иммунных

реакцией способствуют гиперпродукции органоспецифических аутоантител и провоспалительных цитокинов, способствующих в дальнейшем развитию воспаления и деструкции суставов [20,25,26,36].

Данные литературы последних лет свидетельствуют, что в патогенезе ювенильного ревматоидного артрита основную роль в формировании синовиального воспаления и суставной деструкции играют активированные CD4 - Т-хелперные (ТН) клетки. Эти клетки вызывают активацию В-лимфоцитов и макрофагов, а также повышенные продукции провоспалительных цитокинов и переход процесса в хроническое течение [1,11,20,25,26,39].

Такие провоспалительные цитокины как фНОα, ИЛ-6, ИЕ-1Т занимают основное место в патогенезе развития ревматоидного синовита [4,11,16,24,25].

В иммунопатогенезе ЮРА интерлейкин ИС-6 занимает одно из важных мест. Гиперпродукция интерлейкина 6 способствует усиленно внесуставных проявлений болезни, постоянству лихорадки, повышенно показателей СРБ, фибриногена и железодефицитной анемии [6,8,9,19].

Усиление клетки внесуставных проявлений болезни связано с суточным ритмом секреции этого интерлейкина.

Данный цитокин блокирует выработку адренокортикотропного гормона, кортизола, гормона роста, что влияет на физическое развитие ребенка, усиливает усталость, сонливость и депрессию. Усиление активности ИЛ-6 может привести к развитию амилоидоза [11,19,27,31,32,38].

Провоспалительное действие ИЛ-1 и ИЛ1В проявляется повышением продукции фибробластов [9,11,20,32,37,41].

Фактор некроза опухоли - фНО-α являясь провоспалительным цитокином, приводит к хронизации воспалительного процесса, деструкции хряща и кости [4,9,11,24,37].

Кроме того он обладает свойством сам непосредственно вызывать воспаление, а также влиять на функциональное состояние других провоспалительных цитокинов - ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 [4,11,24,32,34].

Таким образом, не соответствия между провоспалительными и противовоспалительными

цитокинами приводит к развитию заболевания, приводящих к глубоким изменениям в суставах с Подключение в процесс всех звеньев иммунной формированием хронического воспалительного системы способствует развитию процесса (15,28,29). неконтролируемых иммунных реакций,

Литература

1. Авдеева А.С. Связь уровней цитокинов с активностью заболевания, уровнем аутоантител и деструктивными изменениями суставов при раннем ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2015;4(53):385-390.
2. Алексеева Е.И. Ревматические болезни и их влияние на качество жизни детей и их семей. качество жизни. Лидищена. 2008:14-17.
3. Базарова Т.М. Опыт применения растворимых резектеров к ФНО у больной тяжелым полиартикулярным вариантом ювенильного ревматоидного артрита. Вопросы современной педиатрии. 2010;(9):3:88-96.
4. Беляева Л.М. Современные подходы к терапии ревматических болезней у детей. Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии. 2013;3(3):25-34.
5. Беляева Л.М. Детская кардиология и ревматология: Практическое руководство. М.:Медицинское информационное агенство. 2011.
6. Бережний В.В. Тоцилизумаб у лікуванні ювенильного ревматоїдного артриту. Здоров'я ребенка. 2015;2(61):151-157.
7. Богданов А.Н.,Калимова Е.А., Цыган В.Н. Роль апоптоза в патогенезе ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология 2005, 6:56-62
8. Бойко Я.С. Ювешльний ревматоїдний артрит: що треба знати. Дитячий лікар. 2011;5(12):39-52.
9. Бойко Я.С. HLA В 27 у дітей з ювешльним щюпатичним артритом: клінічна оцінка 72 хворих. Український ревматологічний журнал. 2007;2 (28):61-64.
10. Бойко Я.С. Цитоксові маркери та прогностичні фактори несприятливого перебігу ювешльного щюпатичного артриту. Український ревматологічний журнал. 2012;49(3): 16-22.
11. Генно- инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ИМА-ПРЕСС, 2013:522.
12. Геппе Н.А., Подгерняева Н.С., Лыскина Г.А. Руководство по детской ревматологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011:-720.
13. Горячев Д.В., Егорова О.Н. Роль вирусов в развитии ревматоидного артрита, Тер. Архив 2001; 2: 7275
14. Данилова Т.Г., Пачкунова М.В., Цыганова Л.А. и др. Клиническое исследование некоторых цитокинов крови (ФНО - а и ИФ - у) у больных ревматоидным артритом. Здравоохранения и медицинская техника; 4;39-40
15. Дудник В.М. Оцінка фармакологічно! ефективност базисно! терапій ювешльного ревматоїдного артриту. В.М. Дудник, Ю.В. Вижга. Современная педиатрия. 2014;8(64):115-118.
16. Избранные лекции по педиатрии. Под ред. А.А.Баранова, Р.Р.Шиляева, Б.С.Кашанова,-М.: Династия, 2005:640.
17. Избранные лекции по педиатрии. Под ред. А.А.Баранова..., 2007
18. Каледа М.И., Никишина И.П., Родионовская С.Р. Клиническое наблюдение применения тоцилизумаба при рефрактерном системном ювенильном артрите с поражением легких и синдромом активации макрофагов. Научно-практическая ревматология. 2015;53(4):446-451.
19. Кардиология и ревматология детского возраста: руководство для врачей. Под редакцией Г.А.Самсыгиной; М.Ю. Щербаковой.-М.: Медпрактика, 2004:744.
20. Клиническая иммунология и аллергология: - учебное пособие. Под редакцией А.В. Караулова - М. : Медицинское информационное агенство, 2002:651.
21. Кулик И.С. Ревматоидный артрит: особенности этиопатогенеза/ И.С.Кулик, В.Д.Барзилович, А.П. Ищенко. Украинский научно-медицинский молодежный журнал.2012;1:71-74.
22. Л.А.Харитоновна, Н.Г.Соболева Роль инфекционного фактора при ювенильном ревматоидном артрите у детей/ Российский вестник перинатологии и педиатрии, 2018; 63:(3)с.59-62
23. Марушко Т.В. Роль про- і протизапальних цитоїнів у розвитку запального процесу при ювешльному ревматоїдному артриті Т.В. Марушко [та ін.]. Український ревматологічний журнал. 2006;1 (23):33-36.

24. Насонов Е.Л. Аутоиммунные ревматические заболевания: итоги и перспективы научных исследований. Е.Л. Насонов, Е.Н. Александрова, А.А. Навиков. Научно-практическая ревматология. 2015;53, № 3: 230-237.
25. Насонов Е.Л. Т-регуляторные клетки при ревматоидном артрите/ Е.Л. Насонов(и др). научно-практическая ревматология. 2014;52(4):430-437.
26. Насонов Е.Л. Достижения ревматологии в XXI в. Е.Л. Насонов. Научно - практическая ревматология. 2014;52(2): 133-141.
27. Новиков Л.А., Александрова Е.Н., Диатропова М.А. Роль цитокинов в патогенезе ревматоидного артрита. Научно - практическая ревматология 2010; 2: 71-82
28. Соболева Е.М. Ювенильный ревматоидный артрит: современное состояние проблемы (обзор литературы). Вестник физиотерапии и курортологии.
29. Федеральные клинические рекомендации оказанию медицинской помощи детям с юношеским артритом с системным началом. Под ред. А.А. Баранова. М., 2009:44.
30. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с юношеским артритом с системным началом. Под ред. А.А. Баранова. М., 2015: 24.
31. Федоров Е.С. Роль цитокиновой сети в регуляции воспаления при различных вариантах ювенильного артрита. Е.С. Федоров, С.О. Салугина, Н.Н. Кузьмина. Научно-практическая ревматология. 2009;3:74-89.
32. Хаитов Р.М. Игнатъева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. И. Медицина, 2000.
33. Харитонова Л.А., Соболева Н.Г. Роль инфекционного фактора при ювенильном ревматоидном артрите у детей. Харитонова Л.А., Соболева Н.Г. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2018, 63(3),59-63с.
34. Чернишова О.Е., Конюшевская А.А., Вайзер Н.В. Ювенильный ревматоидный артрит: этиология, патогенез. Травма, Том 19, №2, 2018:99-105.
35. Ювенильный артрит: клинические рекомендации для педиатров. Детская ревматология/Под редакцией А.А.Баранова, Е.И.Алексеевой.-М.: Педиатръ, 2013:120.
36. Cassidy J.T. Textbook of pediatric rheumatology. - 6th ed./ J.T. Cassidy (et al.) - Philadelphia: Saunders Elsevier, 2010:794.
37. De Benedetti F. Inflammatory cytokines in the pathogenesis and treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis. De Benedetti F. Pediatric Rheumatology Online J. 2005;3:122-136.
38. Feldmann M. Role of cytokines in rheumatoid arthritis: an education in pathophysiology and therapeutics. M. Feldmann, S. Maini. Immunological Reviews. 2008;223:7-19. De Benedetti F. Inflammatory cytokines in the pathogenesis and treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis / De Benedetti F. Pediatric Rheumatology Online J. 2005;3:122-136.
39. Majka D.S. Holes V.M. Can We Accurately Predict the Development of Rheumatoid Arthritis in the Preclinical Phase Arthritis Rheum 2003; 48:2701-2705
40. Pascual V. Role of interleukin -1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade / V. Pascual [et al.]. J. Experimental Medicine. 2005;201:1479-1486.
41. Ikramov, A. I., and D. I. Akhmedova. "Meditsinskie osnovy fizicheskogo vospitaniya i sporta v formirovanii garmonichno razvitogo pokoleniya (Metodicheskoe rukovodstvo)." (2011): 7-8.
42. Ahmedova, D. I., and Sh A. Rahimjanov. "Growth and development of children. Methodical recommendation." (2006).