

Заключение. Отмеченные тенденции, на наш взгляд, связаны с улучшением диагностики (например, системных васкулитов) и адекватности проводимой терапии (например, уменьшение числа лиц с вторичным амилоидозом, развивающимся при ревматоидном артрите), а также более строгим отбором пациентов для выполнения нефробиопсии. Прижизненная пункционная биопсия почек, таким образом, продолжает играть важную диагностическую роль при самых разнообразных поражениях почек, в том числе и при ревматических заболеваниях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Korbet, S.M. Percutaneous renal biopsy /Semin Nephrol. – 2002. – Vol. 22(3). – P.254-267.
2. Whittier, W.L., Korbet, S.M. Renal biopsy: update / Curr Opin Nephrol Hypertens. – 2004. – Vol.13 (6). – P.661-665.
3. Cimbalko, D.J., Schwartz, M.M. Lupus Nephritis: Histopathology // Rheumatology and the Kidney / Ed. by Adu D., Emery P. and Madaio M. – Second Edition.- Oxford University Press. – 2012. – 446p.
4. Чиж К.А., Сорока Н.Ф., Федорук А.М. и др. Нефробиопсия в ревматологии / Сборник работ посвященных юбилейной конференции Городского диагностического центра. - 2010.- С. 34-37.
5. Чиж К.А., Дмитриева М.В., Рекун А.Л. Морфологические и клинико-лабораторные показатели при волчаночном нефрите / Сборник тезисов III конгресса нефрологов новых независимых государств. – 2014. – Тбилиси. – С.1-4.

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ДЕТЕЙ С РЕВМАТИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

^{1,2} И.Д.Чижевская, ¹ Л.М.Беляева, ² Р.М.Филонович,
¹ Е.К.Хрусталева, ¹ Е.А.Колупаева,
² Л.И.Зайцева, ¹ Т.М.Юрага, ¹ Т.В.Крук

¹ Белорусская медицинская академия последипломного образования,
г.Минск, Республика Беларусь

² УЗ «4-я городская детская клиническая больница» г. Минска,
г.Минск, Республика Беларусь

В статье представлены результаты обследования 167 детей с ревматическими заболеваниями, среди них 115 детей с ювенильным ревматоидным артритом, 34 ребенка с ювенильной склеродермией и 18 детей с системной красной волчанкой. У большинства детей с ревматическими заболеваниями установлено повышение относительного числа В-лимфоцитов, повышение уровня фактора некроза опухолей альфа, дисбаланс иммунорегуляторных субпопуляций с преимущественным снижением CD8+ клеток на фоне сниженного или нормального содержания CD4+ клеток, обуславливающим повышение иммунорегуляторного индекса. Выявленное повышение содержания первичных и вторичных продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови, а также снижение уровня водорастворимой и жирорастворимой антиоксидантной способности веществ в сыворотке крови у детей с ревматическими заболеваниями свидетельствует о повышении активности процессов перекисного окисления липидов и о снижении механизмов антиоксидантной защиты.

Ключевые слова: дети, ювенильный ревматоидный артрит, системная красная волчанка, ювенильная склеродермия, фактор некроза опухолей, перекисное окисление липидов.

Актуальность ревматических заболеваний (РЗ) в детском возрасте связана с ростом их распространенности, тяжестью и высоко инвалидизирующим характером течения, частотой неблагоприятных исходов и осложнений. Этиология РЗ до настоящего времени полностью не раскрыта, продолжается поиск причин, способствующих их возникновению. РЗ считают за-

болеваниями с мультифакторным типом наследования, предрасположенность к которым формируется с участием генетического компонента и средовых факторов. Установлено, что в этиологии РЗ имеют значение вирусные повреждения на уровне генома клетки, передача по вертикали потомству и реализация болезни под влиянием триггерных факторов – вирусная или бак-

териальная реинфекция, гормональный дисбаланс, вакцинация и др. [1, 2].

Из группы РЗ у детей чаще встречаются ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА), системная красная волчанка (СКВ) и ювенильная склеродермия (ЮС). Возрастной фактор оказывает определенное влияние на формирование клинических форм данных заболеваний.

Цель исследования – определить основные иммунологические и биохимические показатели у детей с ЮРА, СКВ и ЮС.

Материалы и методы исследования. На базе ревматологического отделения УЗ «4-я городская детская клиническая больница г.Минска» и научно-исследовательской лаборатории (НИЛ) БелМАПО в период с 2008 по 2015 годы проведено обследование 167 пациентов с РЗ, среди них 54 мальчика и 113 девочек. Критериями отбора пациентов являлись: 1) верифицированный диагноз; 2) возможность достаточно полного клинического, динамического и катamnестического наблюдения; 3) информированное согласие родителей на проводимое обследование; 4) пациенты обоего пола.

Диагностика ЮРА и СКВ проводилась на основании критериев Американской Коллегии Ревматологов [2, 3]. При включении в исследование фиксировались выраженность лихорадки, лимфаденопатии, утренней скованности, биохимические и иммунологические параметры периферической крови, показатели клинического анализа крови и мочи.

Диагностика ЮС основана на классификации, разработанной рабочей группой по изучению ювенильного системного склероза и одобренной Европейским обществом детских ревматологов (Pediatric Rheumatology European Society – PReS), ACR и Европейской лигой по борьбе с ревматизмом (European League Against Rheumatism – EULAR) [4].

Всем пациентам проводились общеклинические методы исследования, включающие комплекс функциональных, инструментальных и лабораторных диагностических исследований с оценкой клеточного и гуморального иммунитета, определением цитокинового профиля, состояния перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты.

Статистическую обработку данных, полученных в результате исследований, проводили традиционными методами вариационной статистики на персональном компьютере с использованием программ Statsoft Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение. Все пациенты были разделены на 3 клинические группы. В I группу вошли 115 детей с ЮРА (средний воз-

раст $11,9 \pm 3,4$ лет), II группу составили 34 ребенка с ЮС (средний возраст $12,4 \pm 2,8$ лет), III – 18 детей с СКВ (средний возраст $13,1 \pm 1,7$ лет).

В группе пациентов с ЮРА системный вариант отмечался у 13 детей (11,3%), полиартикулярный – у 37 детей (32,2%), олигоартикулярный – у 65 детей (56,5%). Серопозитивный вариант ЮРА диагностирован у 8 детей (6,9%). Среди пациентов с ЮС диффузная склеродермия была у 4 пациентов, лимитированная – у 9, очаговая – у 21.

Общеклинические симптомы: субфебрилитет, слабость, повышенная утомляемость, потеря веса – наблюдались в дебюте ЮС у 3 пациентов, у 6 детей с ЮРА и у 13 детей с СКВ. Задержка физического развития отмечена у 4 пациентов с ЮС и у 16 детей с ЮРА. Лимфаденопатия была выражена незначительно – увеличенные лимфоузлы отдельных групп определялись у 2 пациентов с ЮС, у 8 пациентов с СКВ и у 14 детей с ЮРА.

Значительная роль в развитии патологического процесса в коже, опорно-двигательном аппарате и внутренних органах при РЗ принадлежит иммунологическим нарушениям. Характер дисфункций в различных звеньях иммунитета зависит от многих факторов, в частности, от генетической детерминированности, клинической картины заболевания, его выраженности и стадии, возраста больного, состояния органов и систем организма. В связи с этим, несомненно, актуальным является изучение состояния иммунной системы у пациентов с ревматическими заболеваниями.

Нами проведено исследование основных показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета у детей с РЗ. По результатам проведенного исследования установлен ряд особенностей в характеристике иммунного статуса у обследованных детей (табл. 1).

При сравнении с аналогичными показателями в контрольной группе у детей всех клинических групп установлено достоверное повышение относительного ($P < 0,05-0,01$) и абсолютного ($P < 0,05$) количества общих Т-лимфоцитов, повышение содержания CD^{4+} -клеток (идентифицирующих хелперно-индуктивную популяцию Т-лимфоцитов) ($P < 0,05$), в то время как средние показатели CD^{8+} -клеток (супрессорно-цитотоксической субпопуляции Т-лимфоцитов) были достоверно снижены ($P < 0,01-0,001$), что обусловило значительное повышение индекса супрессии (соотношение CD^{4+}/CD^{8+}) ($P < 0,001$).

В результате оценки уровней показателей, характеризующих состояние гуморального звена иммунитета, установлено значительное повышение относительного количества В-лимфоцитов (Вл)

Таблица 1

Показатели клеточного звена иммунитета у обследованных детей (Ме; 25-75)

Параметры	Пациенты с ЮРА, n=115	Пациенты с ЮС, n=34	Пациенты с СКВ, n=18	Контроль n = 30
Тл (Е-РОК), %	67,5 (58,6–74,5)*	72,4 (63,7–79)**	78,1 (65,3–82,5)*	60 (59–62)
Тл (Е-РОК), кл · 10 ⁹ /л	1,22 (1,04–1,65)*	1,31 (1,01–1,53)*	1,34 (1,17–1,62)*	1,1 (1,0–1,2)
Тл активные, %	23,4 (8,2–46,8)	24,1 (13,7–28,3)	25,7 (11,5–29,8)	27,2 (25,6–28,5)
Тл активные, кл · 10 ⁹ /л	0,44 (0,23–0,79)	0,46 (0,31–0,67)	0,43 (0,35–0,68)	0,45 (0,4–0,5)
Тх (CD ⁴⁺), %	48,2 (24,4–59,1)	47,7 (45,4–52,9)	49,6 (34,2–58,3)	44,2 (40,4–47,1)
Тс (CD ⁸⁺), %	15,3 (12–22)***	22,6 (12,1–30)***	24 (11–31)**	30,8 (28,8–33,6)
CD ⁴⁺ / CD ⁸⁺	3,2 (1,75–4,64)***	2,07 (1,73–4,8)***	2,1 (1,62–4,9)***	1,43 (1,28–1,65)
Вл (М-РОК), %	7,5 (6–11)**	10 (8–14)***	12 (9–16)***	6 (5–7)
Ig G, г/л	15,7 (11,7–17,8)**	14,7 (12,1–22)**	16,7 (14,1–28)**	11,5 (7,65–14,15)
Ig A, г/л	1,55 (1,2–2,4)***	2,2 (1,3–3,0)	2,1 (1,7–3,2)	2,8 (2,15–3,95)
Ig M, г/л	1,4 (1,1–1,8)***	1,8 (1,1–2,9)***	1,6 (1,0–2,4)***	0,7 (0,6–0,8)
ЦИК	8 (5–12)***	18 (7–25)***	16 (9–28)***	2,5 (1,5–3,5)

Примечания: достоверность различий в сравнении с контролем: * – P<0,05; ** – P<0,01; *** – P<0,001

у детей клинических групп (P<0,01-0,001) по сравнению с аналогичными показателями у лиц контрольной группы.

Дисгаммаглобулинемия у детей с РЗ проявлялась повышением концентрации IgG в сыворотке крови (P<0,01), а также повышением IgM (P<0,001).

Нами проведено исследование ФНО-α и ИФН-γ в сыворотке крови у всех детей с РЗ. По результатам проведенного исследования установлено достоверное увеличение содержания ФНО-α в сыворотке крови у детей с ЮРА, с СКВ (P<0,01) и с ЮС (P<0,001) при сравнении с контрольной группой.

Индивидуальные значения ФНО-β в сыворотке крови оказались повышены у 27 (79,4%) пациентов с ЮС, у 98 (85,2%) детей с ЮРА, у всех детей с СКВ. Максимальные значения этого показателя отмечены у пациентов с ЮС с быстро прогрессирующим течением заболевания (128,6±19,3пг/мл) и у детей с системным вариантом ЮРА (263,98±24,71пг/мл).

Корреляционный анализ позволил выявить зависимость уровня ФНО-α от степени активности заболевания (r=0,73; P<0,001) и выраженности суставного синдрома (r=0,37; P<0,05). Установлена положительная связь содержания ФНО-α с содержанием СРБ (r=0,64; P<0,01). Содержание ФНО-α было статистически значимо выше у пациентов с высокими значениями ревматоидного фактора (РФ), чем у детей с нормальным уровнем РФ (P<0,05).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что повышение уровня ФНО-α при РЗ отражает воспалительную активность заболевания.

Выявленное в нашем исследовании повышение ФНО-α у большинства обследованных пациентов, свидетельствует о высокой активности текущего у них патологического процесса.

Повышенное содержание ФНО-α имеет важное значение в поддержании воспаления. Известно, что при остром воспалении этот цитокин стимулирует хемотаксис нейтрофилов в очаг воспаления, увеличивает тропность последних к эндотелиоцитам за счет индукции молекул адгезии на поверхности эндотелиальных клеток и нейтрофилов [5]. ФНО-α играет роль в хронизации процесса за счет повышения адгезии макрофагов (которые являются основными клетками-эффекторами хронического воспаления) и опосредованно за счет активации тромбоцитов, индукции синтеза оксида азота [6]. Вслед за начальным высвобождением провоспалительных медиаторов в организме больного индуцируется запуск противовоспалительной реакции, которая направлена на снижение синтеза или модуляцию эффектов провоспалительных медиаторов, ослабление проявления системного воспаления и восстановление исходного гомеостаза. Однако её чрезмерная выраженность может индуцировать развитие глубокой иммунодепрессии, что приводит к неспособности организма противостоять бактериальной агрессии. Интерферон-гамма (ИФН-γ) является важнейшим провоспалительным цитокином, продуцентами которого в организме человека являются естественные киллерные клетки, CD4⁺-Th1 клетки и CD8⁺-цитотоксические супрессорные клетки. Рецепторы к интерферону гамма имеют макрофаги, нейтрофилы, естественные киллерные клетки, цитотоксические Т-лимфоциты. ИФН-γ активирует

эффекторные функции этих клеток, в частности их микробоцидность, цитотоксичность, продукцию цитокинов, супероксидных и нитрооксидных радикалов, тем самым вызывая гибель внутриклеточных паразитов. По результатам проведенного исследования у всех пациентов с РЗ уровень интерферона- γ был снижен в сыворотке крови по сравнению со здоровыми детьми, причем у детей с ЮС достоверно ($P < 0,05$). Снижение уровня ИФН- γ у детей с РЗ может свидетельствовать в пользу ослабления противовирусного и клеточного иммунитета, что подтверждает опосредованную роль РНК-вирусов в развитии и прогрессировании РЗ.

Таким образом, у пациентов с РЗ на этапе развернутых клинических проявлений выявляется дисбаланс цитокинов, что может способствовать поддержанию каскада иммуновоспалительных реакций и вызывать рецидивы заболевания. Перечисленные особенности продукции цитокинов играют патогенетическую роль в поддержании аутоиммунного процесса на этапе клинической манифестации системных аутоиммунных заболеваний.

Значительную роль в развитии и прогрессировании ревматических болезней играет ускорение процессов перекисного окисления липидов и несостоятельность антиоксидантной системы. Как известно, нормализующее действие антиоксидантов на факторы иммунитета обусловлено универсальностью точек приложения действия антиоксидантов – клеточных мембран, в том числе свободно циркулирующих иммунокомпетентных клеток [7].

В связи с этим определение продуктов перекисного окисления липидов (главным образом конъюгированных диенов, малонового диальдегида) в сыворотке крови имеет все возрастающее диагностическое и прогностическое значение. При изучении процессов ПОЛ и эффективности механизмов АОЗ имеют значение не столько абсолютные величины показателей, сколько соотно-

шение между ними. Результаты исследования показателей, характеризующих перекисное окисление липидов и антиоксидантную способность веществ сыворотке крови у детей с ревматическими заболеваниями, представлены в табл.2.

В ходе исследования установлено достоверное ($P < 0,05-0,001$) повышение уровня промежуточных (ДК233, ДК278) и конечных (МДА) продуктов ПОЛ в сыворотке крови пациентов всех клинических групп в сравнении с контрольной группой, что свидетельствует об активации процессов ПОЛ у детей с данной патологией. Окисленные липиды обладают антигенными свойствами, запуская аутоиммунные процессы повреждения тканей. При проведении корреляционного анализа установлена положительная корреляционная связь между уровнями ДК233, ДК278 в сыворотке крови и СОЭ ($r_s = 0,287$, $P < 0,001$).

Параллельно изменению интенсивности процессов ПОЛ происходит изменение активности системы АОЗ. В выведении свободных радикалов и радикальных форм антиоксиданты играют роль системы естественной детоксикации. Антиокислительная система организма включает ферментные и неферментные ингибиторы перекисного окисления. По результатам исследования у детей всех клинических групп установлено достоверное ($P < 0,001$) снижение содержания АСВ и АСЛ веществ в сыворотке крови при сравнении с контрольной группой, что предполагает нарушение в процессах антиоксидантной защиты.

При проведении корреляционного анализа установлена отрицательная корреляционная связь между уровнем ФНО- α и содержанием АСЛ в сыворотке крови ($r_s = -0,346$, $P < 0,05$).

Кроме того, установлена обратная корреляционная связь между содержанием АСВ и ФНО- α в сыворотке крови ($r_s = -0,54$, $P < 0,001$). Таким образом, выявленные нарушения со стороны системы ПОЛ-АОЗ у детей с ревматическими заболеваниями могут способствовать поддержанию высокой интенсивности иммунного воспаления.

Таблица 2

Содержание в сыворотке крови продуктов ПОЛ и показателей АОЗ у обследованных детей (M \pm SD / Me)

Параметры	Дети с ЮРА, n=30	Дети с ЮС, n=17	Дети с СКВ, n=13	Контроль, n=30
АСВ, мкмоль/л	11,61 \pm 5,7 / 9,83*	6,87 \pm 1,21 / 6,76**	7,34 \pm 2,67 / 7,84**	13,72 \pm 8,25/13,73
АСЛ, мкмоль/л	8,1 \pm 3,96 / 7,23*	5,24 \pm 1,13 / 5,64**	4,51 \pm 1,2 / 4,64**	8,81 \pm 3,5/10,27
ДК 233, ед.опт.пл.	3,22 \pm 0,51 / 2,34**	6,76 \pm 1,02 / 6,94***	5,41 \pm 1,75 / 5,97***	1,65 \pm 0,4/1,05
ДК 278, ед.опт.пл.	1,23 \pm 0,18 / 1,31*	9,76 \pm 1,28 / 11,1***	10,5 \pm 3,61 / 11,31***	0,19 \pm 0,1/0,15
МДА, мкмоль/л	7,13 \pm 1,4 / 7,5*	17,8 \pm 4,2 / 16,4***	19,1 \pm 5,2 / 16,9***	6,96 \pm 1,42/7,01

Примечания: достоверность различий в сравнении с контролем: * – $P < 0,05$; ** – $P < 0,01$; *** – $P < 0,001$

Выводы:

1. Для пациентов с РЗ характерен дисбаланс иммунной системы, проявляющийся повышением относительного числа В-лимфоцитов; повышением уровня фактора некроза опухолей альфа; дисбалансом иммунорегуляторных субпопуляций с преимущественным снижением CD8+-клеток на фоне сниженного или нормального содержания CD4+-клеток, обуславливающим повышение иммунорегуляторного индекса. Установлены однотипные изменения, указывающие на общность иммунологических сдвигов.

2. Выявленное по результатам проведенного исследования повышение содержания первичных и вторичных продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови, а также снижение уровня водорастворимой и жирорастворимой антиоксидантной способности веществ в сыворотке крови у детей с ЮРА, ЮС и СКВ свидетельствуют о повышении активности процессов перекисного окисления липидов и о снижении механизмов антиоксидантной защиты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Детская кардиология и ревматология: Практическое руководство / под общ. ред. Л.М.Беляевой. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2011. – 584с.
2. Руководство по детской ревматологии / под ред. Н.А.Геппе, Н.С.Подчерняевой, Г.А.Лыскиной. – М.: ГОЭТАР-Медия, 2011. – 720с.: ил.
3. Ciaran V., Duffy C.M., Colbert R.A. et al. Nomenclature and Classification in Chronic Childhood Arthritis Time for a Change? // Arthritis Rheum. Vol.52, No.2, 2005, pp 382-385.
4. Zulian F., Woo P., Athreya V.H. et al. The Pediatric Rheumatology European Society/American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Provisional Classification Criteria for Juvenile Systemic Sclerosis // Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research) Vol. 57, No. 2, March 15, 2007, pp 203–212.
5. Потапнев М.П. Цитокиновая сеть нейтрофилов при воспалении // Иммунология – 1995. – №4. – С.34-40.
6. Dinarello C.A., Moldawer L.L. Proinflammatory and antiinflammatory cytokines in rheumatoid arthritis. A primer for clinicians – Amgen Inc., 2000. – P.282.
7. Алекберова З.С. Дислипидемии и аутоиммунные заболевания / З.С. Алекберова, В.А. Насонова // Вестн. Рос. АМН. – 1998. – №12. – С.43-45.

ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОЕ ПОРАЖЕНИЕ ЛЕГКИХ ПРИ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ

¹Н.Г.Шамсутдинова, ¹Э.С.Заманова, ²Е.В.Дьякова

¹ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, г.Казань, Российская Федерация

²ГАУЗ Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан, г.Казань, Российская Федерация

Системная склеродермия (ССД) – прогрессирующее ревматическое заболевание, при котором интерстициальное поражение легких (ИПЛ) часто начинается в первые 3 года болезни. Большинство пациентов имеют в дебюте заболевания кожные проявления ССД, но у части больных имеется только ИПЛ и впоследствии диагноз устанавливается на основании наличия типичных для ССД симптомов. Приводится клиническое наблюдение пациентки с ССД, у которой заболевание манифестировало с поражения легких.

Ключевые слова: системная склеродермия, интерстициальное поражение легких.

Системная склеродермия (ССД) – прогрессирующий системный склероз, системное ревматическое заболевание, при котором на фоне аутоиммунных расстройств развиваются генерализованная васкулопатия и прогрессирующий фиброз внутренних органов. Патогенез ССД изучен не-

достаточно. Полагают, что в развитии повреждающих реакций при этом заболевании ведущую роль играют иммунные расстройства: активация и функциональная поляризация Т-клеток и активация В-клеточного звена иммунитета [1–4].

У большинства больных с ССД интерстици-