

# КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И ЛЕЧЕНИЕ ЮВЕНИЛЬНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ (ЮСД)

В.А. Кельцев, М.В. Шаляпина, Л.А. Ларькина, О.В. Богданова  
Самарский государственный медицинский университет

## Резюме

**Цель.** На основании изучения иммунного статуса и цитокинового профиля разработать систему ранней диагностики и лечения больных ЮСД.

### Материал и методы.

За период 2000 по 2003 гг наблюдались 70 детей, больных ЮСД (32 мальчика и 38 девочек), в возрасте от 12 до 17 лет. Исследовалось содержание Т- и В-лимфоцитов, CD4, CD8, CD 16, CD20, CD95, соотношение CD4/CD8 (иммунно-регуляторный индекс), иммуноглобулинов G, A, M (IgA, IgM, IgG), циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), РФ, интерферона- $\gamma$  (ИФ- $\gamma$ ), интерлейкинов-4, 8 (ИЛ-4, ИЛ-8), ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови при поступлении больных и через 6 мес после выписки из стационара.

**Результаты.** Иммунные реакции зависели от клинической формы ЮСД, связанной с полом больных детей. При длительности заболевания более года уровни CD4, CD95, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-4 и ИФ- $\gamma$  были высокими, свидетельствуя о прогрессировании процесса и являясь показателем активности. Сравнительный анализ двух базисных препаратов - делагила и ауранофина показал, что последний положительно влияет не только на клиническую картину ЮСД, но и на иммунологические параметры.

**Заключение.** Пик заболеваемости обследованных больных ЮСД приходился на пубертатный период. Для девочек более характерной была бляшечная, для мальчиков - линейная форма. Различные формы ЮСД имели общие иммунологические механизмы. Соли золота (ауранофин) в качестве базисного препарата положительно влияли не только на клиническую картину заболевания, но и на динамику иммунологических показателей ЮСД.

**Ключевые слова:** ювенильная склеродермия, иммунологический статус, базисная терапия

В настоящее время склеродермия является не столь редким заболеванием, в том числе у детей. Несмотря на возрастающий интерес исследователей к данному заболеванию, проблемы патогенеза, диагностики и лечения больных ювенильной склеродермией (ЮСД) остаются не выясненными до конца. Представляется, что правильная и своевременная оценка иммунного статуса детей, больных ЮСД, позволит не только расширить наши представления о патогенезе, но и дать практические рекомендации в плане тактики лечения уже на ранних этапах развития заболевания [1].

## Цель

На основании качественной и количественной оценки иммунного статуса и цитокинового профиля разработать вопросы лечения больных ЮСД.

## Материал и методы

За период 2000 - 2003 гг под нашим наблюдением находилось 70 детей, больных ЮСД (32 мальчика и 38 девочек), в возрасте от 12 до 17 лет, средний возраст -  $14 \pm 1,5$  лет. Пик заболеваемости приходился на 14 лет. Изучали данные анамнеза, общие клинические, рентгенологические, ЭКГ, Эхо-КГ показатели. Для оценки степени активности патологического процесса определяли показатели периферической крови, уровни креатинфосфокиназы (КФК), лактадегидрогеназы (ЛДГ), общего белка и белковых фракций,  $\beta$ -липопротеиды, уровень С-реактивного белка, К, Na, Са.

Результаты гематологических и биохимических показателей сравнивали с данными 15 практически здоровых детей одной возрастной группы. В зависимости от характера кожных проявлений ЮСД дети были разделены на 2 группы: 1- с бляшечной и 2- с линейной формой. В каждой группе дети делились в зависимости от давности заболевания: менее одного года и более одного года.

Среди обследованных мальчиков склеродермическое поражение кожи по линейному типу составило 84%, у девочек преобладала бляшечная форма (63%). Изменения на коже характеризовались разными стадиями воспалительно-дистрофических изменений. По локализации кожных проявлений выявлялись половые различия: для мальчиков было характерным поражение кожи спины в поясничной области с переходом на коленные суставы (80%). Линейное поражение кожи представляло собой множественные полосовидные образования в стадии индурации или атрофии с синюшно-багровой гиперпигментацией и депигментацией в виде полос белого цвета. Очаги достигали в размерах от 1 до 7 см, обычно располагаясь перпендикулярно позвоночному столбу. В стадии индурации очаги выступали над кожей, поверхность пораженного участка была неровная, ребристая и при пальпации напоминала "стиральную доску". Эластичность кожи была снижена, она с трудом собиралась в складку. На пораженных участках волосяной покров был обеднен, кожа сухая и шершавая. В стадии атрофии на месте очага определялась "минус-ткань". При пальпации пораженный участок напоминал пергамент.

Бляшечная форма ЮСД чаще наблюдалась среди девочек. Очаги поражения размерами от 2x2 см до 5x7 см локализовались на шее, верхних и нижних конечностях, груди, животе и имели овальную или неправильную форму. Кожа в пределах очага была гладкой и блестящей с разной степенью плотности: от слабо выраженной, едва заметной, до деревянистой или хрящевой. Окраска кожи над очагами варьировала от светло-желтой до коричневой.

Показатели клеточного и гуморального иммунитета, неспецифической резистентности организма, цитокинового статуса у детей, больных ЮСД, исследовали в первые 1-2 дня пребывания в стационаре и через 6 мес после выписки из стационара. В крови определяли содержание Т- и В-лимфоцитов, CD4, CD8, CD 16, CD20 и CD95-лимфоцитов, вычисляли индексы Т-лимфоциты/В-лимфоциты и CD4/CD8 (иммунно-регуляторный индекс), определяли концентрацию IgA, IgM, IgG и ЦИК, уровни ИФ- $\gamma$ , ИЛ-4, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови.

Цитокиновый статус у больных ЮСД оценивали по уровням

**ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ДЕТЕЙ С БЛЯШЕЧНОЙ И ЛИНЕЙНОЙ ФОРМАМИ ЮСД В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДАВНОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ**

Таблица 1

Показатель	М норма (M±m) n=15	М, больные ЮСД		Д, больные ЮСД		
		менее 1 года (M±m) n=15	более 1 года (M±m) n=17	менее 1 года (M±m) n=13	более 1 года (M±m) n=25	
CD4+(T) лимфоциты, %	35,02 ±1,37	46,01 ±1,25*	53,78 ±1,37*	33,03 ±1,75	43,01 ±1,08 *	48,02 ±1,65 *
клеток x 10 <sup>9</sup> /л	0,97 ±0,03	0,60 ±0,03	0,85 ±0,02	0,95 ±0,25	0,80 ±0,04	1,20 ±0,01
CD8+(T) лимфоциты, %	21,70 ±1,23	16,75 ±0,45*	22,32 ±1,41*	24,2 ±2,31	18,30 ±1,35 *	21,5 ±0,48 *
клеток x 10 <sup>9</sup> /л	0,69 ±0,06	0,24 ±0,03	0,37 ±0,03	0,66 ±0,04	0,31 ±0,04	0,48 ±0,01
CD16+(T) лимфоциты, %	7,41 ±0,33	5,25 ±0,35	11,2 ±1,04	9,02 ±1,08	13,30 ±0,46*	10,33 ±0,35*
клеток x 10 <sup>9</sup> /л	0,19 ±0,02	0,30 ±0,01	0,23 ±0,04	0,18 ±0,01	0,24 ±0,03	0,31 ±0,05
CD95+(T) лимфоциты, %	28,06 ±3,12	39,01 ±2,35**	54,4 ±1,12**	32,5 ±6,28	39,01 ±3,64 **	46,86 ±3,16 **
клеток x 10 <sup>9</sup> /л	0,85 ±0,29	1,06 ±0,04	1,06 ±0,08	0,9 ±0,3	0,76 ±0,04	1,06 ±0,02
Индекс CD4/CD8	1,65 ±0,57	2,72 ±0,05*	3,16 ±0,21*	1,75±0,21	3,60 ±0,31 *	2,95 ±0,21 *
Ig A г/л	1,55 ±0,25	2,72 ±0,12	1,88 ±0,13	1,37 ±0,15	2,00 ±0,11	2,23 ±0,35
Ig G г/л	10,9 ±1,3	13,20 ±1,08	14,50 ±1,18	9,8 ±1,2	13,3 ±2,51	11,4 ±1,14
Ig M г/л	1,4 ±0,06	1,30 ±0,33	1,70 ±0,11	0,94 ±0,07	1,60 ±0,35	1,30 ±0,02
СН-50	52,5 ±2,5	49,2 ±0,33	47,50 ±1,91	52,2 ±1,9	51,3 ±2,60	47,23 ±0,96
ЦИК	97,5 ±1,5	97,5 ±0,38	94,6 ±1,15	93,5±0,97	94,8 ±3,35	97,08 ±0,67 *
ФНО-α	42,09 ±2,25*	32,23 ±0,25*	34,54 ±1,48*	41,08 ±2,01*	29,33 ±0,28*	31,62 ±0,33*
ИН-γ	43,60 ±1,09*	104,87 ±1,68*	102,57 ±1,90*	42,80 ±0,95*	98,87 ±1,87*	97,93 ±1,90*
ИЛ4	10,06 ±0,68*	27,05 ±0,73*	26,28 ±0,71*	10,01 ±0,71*	21,05 ±0,95*	19,75 ±1,13*
ИЛ8	19,89 ±0,38*	41,31 ±1,53*	39,14 ±1,74*	18,72 ±0,56*	36,31 ±1,53*	32,30 ±1,62*

Примечание: \* (p<0,05) \*\* (p<0,01)  
р - достоверность различий по отношению к норме  
М-мальчики  
Д-девочки

ИФ- ИФ-γ, ИЛ-4, ИЛ-8 и ФНО-α сыворотке крови, определяемых методом иммуноферментного анализа с применением наборов реагентов, выпускаемых ТОО "Протеиновый контур" (г. Санкт-Петербург), по прилагаемым инструкциям; результаты выражали в пкг/мл.

Данные, полученные при исследовании гематологических, биохимических и иммунологических показателей, обрабатывали методом вариационной статистики с определением среднеарифметической величины (М), среднеквадратического отклонения (σ) и среднеквадратической ошибки (m). Статистическую

**ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У БОЛЬНЫХ ЮСД ДЕТЕЙ НА ФОНЕ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ**

Таблица 2

Показатель	М, больные ЮСД более 1 года (M±m) n=17	Делагил (M±m) n=9	Ауронофин (M±m) n=8	М норма (M±m) n=15	Д, больные ЮСД более 1 года (M±m) n=25	Делагил (M±m) n=17	Ауронофин (M±m) n=8	Д Норма (M±m) n=15
клеток x 10 <sup>9</sup> /л	0,85 ±0,02	0,83 ±0,01	1,05 ±0,02	0,97 ±0,03	1,55 ±0,01	1,10 ±0,36	1,22 ±0,21	0,95 ±0,25
CD8+(T) лимфоциты, %	22,32 ±1,41*	19,06 ±1,52*	23,50 ±1,014*	21,70 ±1,23	22,75 ±0,48*	21,03 ±0,47*	24,25 ±0,38*	24,2 ±0,31
клеток x 10 <sup>9</sup> /л	0,37 ±0,03	0,31 ±0,05	0,50 ±0,01	0,69 ±0,06	0,48 ±0,01	0,50 ±0,02	0,40 ±0,02	0,66 ±0,04
CD16+(T) лимфоциты, %	11,2 ±1,04	4,01 ±0,13*	6,01 ±0,95*	7,41 ±0,33	10,33 ±0,35*	4,01 ±0,35*	6,75 ±0,89*	9,02 ±1,08
клеток x 10 <sup>9</sup> /л	0,23 ±0,04	0,07 ±0,01	0,18 ±0,03	0,19 ±0,02	0,31 ±0,05	0,07 ±0,01	0,13 ±0,03	0,18 ±0,01
CD95+(T) лимфоциты, %	54,4 ±1,12**	71,01 ±1,26*	48,21 ±2,21*	28,06 ±3,12	68,86 ±3,16*	70,01 ±3,52*	48,33 ±4,21*	32,5 ±6,28
клеток x 10 <sup>9</sup> /л	1,06 ±0,08	1,20 ±0,23	0,79 ±0,22	0,85 ±0,29	1,40 ±0,02	1,40 ±0,06	1,10 ±0,21	0,90 ±0,30
Индекс CD4/CD8	3,16 ±0,21*	2,71 ±0,23	2,02 ±0,64	1,65 ±0,57	2,41 ±0,21*	2,71 ±0,52*	2,25 ±0,96*	1,75 ±0,21
Ig A г/л	1,88 ±0,13	1,41 ±0,32	2,31 ±0,27	1,55 ±0,25	2,23 ±0,35	1,61 ±1,23	1,85 ±0,23	1,37 ±0,15
Ig G г/л	14,50 ±1,18	8,60 ±1,21	12,30 ±1,32	10,90 ±1,3	11,4 ±1,14	9,52 ±1,12	13,67 ±1,25	9,8 ±1,2
Ig M г/л	1,70 ±0,11	1,61 ±0,15	1,2 ±0,02	1,41 ±0,06	1,30 ±0,02	2,51 ±0,06	1,10 ±0,03	0,94 ±0,07
СН-50	47,50 ±1,91	48,50 ±1,84	52,50 ±1,56	52,51 ±2,50	47,23 ±0,96	50,51 ±1,26	50,11 ±1,56	52,2 ±1,9
ЦИК	94,6 ±1,15	96,71 ±1,00	97,51 ±1,23	97,50 ±1,50	97,08 ±0,67	97,05 ±0,26	94,85 ±0,54	93,5 ±0,97
ФНО-α	34,54 ±1,48*	35,68 ±1,22*	40,25 ±0,81*	42,09 ±2,25*	31,62 ±0,33*	32,65 ±0,31*	41,33 ±0,44*	41,08 ±2,01
ИН-γ	102,57 ±1,90*	104,22 ±1,28*	108,26 ±1,52*	43,60 ±1,09*	97,93 ±1,90*	99,23 ±1,45*	106,33 ±1,65*	42,80 ±0,95
ИЛ-4	26,28 ±0,71*	28,55 ±0,63*	31,34 ±1,85*	10,06 ±0,68*	19,75 ±1,13*	20,22 ±1,25*	28,33 ±1,28*	10,01 ±0,71
ИЛ-8	39,14 ±1,74*	40,12 ±1,55*	44,37 ±1,45*	19,89 ±0,38*	32,30 ±1,62*	32,89 ±1,83*	44,66 ±1,57*	18,72 ±0,56

Примечание: \* (p<0,05) \*\* (p<0,01)  
р - достоверность различий по отношению к норме  
М-мальчики  
Д-девочки

достоверность различий (р) между сравниваемыми показателями у больных и здоровых детей определяли по таблице Стьюдента. Результаты обработаны с помощью прикладного пакета Microsoft© Excel 2000.

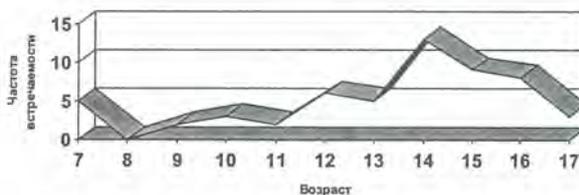
**Результаты**

При сравнении иммунного статуса и цитокинового профиля в группах больных мальчиков и девочек были выявлены некоторые особенности формирования иммунного ответа в зависимости от клинической формы (бляшечная у девочек, линейная у мальчиков) и давности ЮСД. Как видно из результатов, представленных в табл.1, при ЮСД обнаружены изменения в иммунологическом статусе больных, особенно в клеточном звене. Выявленные отклонения показателей от полученных в группе здоровых детей того же возраста носили разнонаправленный характер и зависели от клинической формы ЮСД, связанной с полом больных.

Примечательно, что начало заболевания у большинства обследованных нами детей приходилось на препубертатный и пубертатный периоды (рис.), характеризующийся выраженной

**РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ДЕТЕЙ ПО ВОЗРАСТУ НАЧАЛА ЮСД**

Рис.



гормональной перестройкой детского организма, являющейся известным фоном для развития аутоиммунных поражений соединительной ткани, что отмечалось и ранее [2,3,4].

В группе детей, больных ЮСД более года, изменения таких иммунологических показателей, как CD4, CD95, индекс CD4/CD8, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-4, ИЛ-8 и ИФ- $\gamma$ , оказались однонаправленными и постоянными, что могло отражать стабилизацию иммунного ответа в результате выхода иммунной системы на новый, измененный уровень функционирования.

Возможно, что этим объясняется торпидность течения ЮСД и относительно скудные клинические проявления заболевания в виде преимущественно очагового кожного поражения на протяжении длительного времени.

Лечение больных ЮСД детей осуществлялось в два этапа: стационарный и амбулаторный. Стационарное лечение проводилось дважды в год в течение 21 дня. Комплексная терапия включала: подкожные введения в склеродермический очаг солкосерила или актовегина, эндоваскулярную лазеротерапию, назначение блокаторов кальциевых каналов, дезагрегантов и препаратов, улучшающих микроциркуляцию, физиопроцедуры: электрофорез на очаги поражения кожи лидазы и карипазида, аппликации с чередованием гепариновой, актовегиновой и солкосериловой мазями.

В качестве базисной терапии использовались препараты из двух разных групп: аминохинолинового ряда - хлорохин дифосфат и соли золота - ауранофин, курсом от 12 мес в общепринятых лечебных дозах под клиническим и иммунологическим контролем (один раз в 6 мес).

### Обсуждение

Известно, что при аутоиммунных заболеваниях изменяется функция Т-хелперов. При длительности ЮСД более года уровни CD4, ИЛ-4 и оставались повышенными, что рассматривалось нами как свидетельство прогрессирования заболевания, а соотношение этих показателей - как отражение активности процесса.

Высокий уровень CD4 у детей, больных ЮСД, можно объяснить неспособностью данных клеток воспринимать сигнал апоптоза вследствие отсутствия специфических рецепторов, т.е. их изначальной дефектностью. В настоящее время описана индукция апоптоза Т- и В-лимфоцитов под влиянием ИФ- $\gamma$ , также продуцируемого Т-хелперами. Нами выявлен повышенный уровень данного цитокина в крови больных ЮСД. Возможно, за счет нарастания продукции ИФ- $\gamma$  происходит блокирование сигнала апоптоза на CD4, что способствует увеличению их количества. Слабый сигнал апоптоза может определяться и сниженной концентрацией ФНО- $\alpha$  во всех клинических группах, что также может способствовать увеличению количества Т-хелперов. По современным данным CD95 является маркером суперсемейства рецепторов ФНО- $\alpha$  [6]. Обнаруженное нами снижение концентрации ФНО- $\alpha$  и резкое нарастание CD95 могут свидетельствовать о функциональной несостоятельности лимфоцитов, презентующих Fas-антиген.

Анализируя соотношение количества лимфоцитов, презентующих CD4 и CD95, можно предположить, что нарастание CD4 ведет к увеличению числа лимфоцитов, несущих Fas-антиген, но в результате ослабленного сигнала апоптоз блокируется, и уровень CD4 продолжает нарастать, т.е. происходит регуляция по принципу обратной связи.

Отмеченное нарастание уровня фиброз-индуцирующего цитокина ИЛ-4 у больных ЮСД согласуется с данными отечественных и иностранных исследователей, которые сообщали об увеличении уровня ИЛ-4 у больных системной склеродермией, особенно выраженное на ранних сроках заболевания [5,7,8].

В группе девочек с бляшечной формой ЮСД на фоне лечения делагилем отмечалось прогрессирование кожного синдрома. Очаги гиперпигментации за 12 мес терапии увеличились в размере, кожа в области склеродермических очагов не собиралась в складку, была грубой на ощупь. В 30% случаев за время на-

блюдения появились новые очаги гиперпигментации.

При использовании ауранофина в качестве базисного препарата при бляшечной форме ЮСД наблюдалось поbledнение очагов, кожа в местах гиперпигментации стала более эластичной и лучше собиралась в складку, новых очагов не выявлялось.

В группе мальчиков преимущественно с линейной формой ЮСД при лечении делагилем также отмечалась отрицательная динамика со стороны кожного синдрома, количество очагов увеличилось. При использовании ауранофина отмечено уменьшение очагов в размерах, улучшение эластичности кожи, отсутствие новых очагов.

Таким образом, положительное влияние ауранофина на кожный синдром не зависело от клинической формы ЮСД, но было более ярким у детей с линейной формой поражения. Отсутствие полного купирования кожного синдрома, возможно, было связано с коротким курсом лечения.

Сравнительная динамика иммунологических и цитокиновых показателей в процессе лечения больных ЮСД представлена в табл.2, из которой следует, что изменения изученных показателей зависели от модифицирующего препарата и клинической формы ЮСД.

Использование в качестве базисного препарата делагила не оказало положительного влияния на динамику иммунологических показателей.

На фоне лечения ауранофином отмечена зависимость эффекта терапии от пола детей и клинической формы ЮСД. Так, положительная динамика с тенденцией к нормализации ряда показателей иммунного статуса и цитокинового профиля наблюдалась преимущественно в группе мальчиков с линейной формой ЮСД. В этом можно предположить влияние половых гормонов, ибо известно, что андрогены, в отличие от эстрогенов, ингибируют активность иммунной системы. Возможно, поэтому аутоиммунные реакции у девочек носили более стойкий характер, чем у мальчиков, а иммунологические показатели восстанавливались более медленно.

При лечении ауранофином и динамическом наблюдении за детьми с ЮСД, выявлено снижение количества CD4, CD95 в сыворотке крови, восстановление уровня Т-лимфоцитов с цитотоксической активностью, повышение активности ФНО- $\alpha$ , тенденция к снижению ЦИК, сохранение нормальных показателей гуморального иммунитета.

В тоже время уровни ИЛ-4, ИЛ-8 и ИФ- $\gamma$  оставались значительно повышенными, что требует дальнейшего контроля.

Таким образом, анализ результатов базисной терапии больных ЮСД детей показал позитивное влияние солей золота по сравнению с делагилем как на клиническую симптоматику кожного поражения, так и на ряд измененных иммунологических показателей, обнаруженных у данной категории больных.

### Выводы

1. Большинство наблюдавшихся больных ЮСД находились в пубертатном возрасте. В клинической картине кожного поражения проявлялся половой диморфизм: для девочек более характерна бляшечная форма, а для мальчиков - линейная форма ЮСД.

2. У детей с обеими формами ЮСД выявлялись общие изменения в иммунном статусе: увеличение уровней CD4 и провоспалительных цитокинов, снижение уровней Т-лимфоцитов с цитотоксической активностью и ФНО- $\alpha$ , увеличение иммуннорегуляторного индекса, повышение CD95. Наиболее выраженные изменения в иммунном статусе наблюдались у мальчиков с линейной формой ЮСД.

3. Сравнительный анализ результатов базисной терапии ЮСД двумя препаратами показал позитивное влияние солей золота (против делагила) не только на клиническую картину заболевания, но и на ряд иммунологических показателей, что позволяет нам рекомендовать ауранофин в качестве базисного препарата для лечения больных ЮСД детей.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гусева Н.Г. Системная склеродермия. М., Медицина, 1975, 271.
2. Кельцев В.А. Склеродермия. Самара, 1995, 95.
3. Кельцев В.А. Состояние и взаимосвязь иммунной и эндокринной систем у детей при ревматизме и ревматоидном артрите. Дисс. д.м.н., М., 1984, 237.
4. Кельцев В.А. Избранные лекции по детской ревматологии. Самара, 2002, 100.
5. Невская Т.А., Рязанцева Т.А., Гусева Н.Г. Клиническое значение интерлейкина-4 при системной склеродермии, Ревматол., 2002, 1, 9-13.
6. Ярилин А.А. Никонова М.Ф., Ярилина А.А. с соавт. Апоптоз, роль в патологии и значимость его оценки при клинико-иммунологическом обследовании больных. Мед. иммунол., 2000, 1, 7-16.
7. Lee J.D., Rhoades K., Economou J.S. Interleukine-4 inhibits the expression of TNF- $\alpha$  and - $\beta$ , interleukins-1 $\beta$ , and -6 and INF- $\gamma$  Immunol. Cell Biol., 1995, 73, 57-61.
8. Rodnan G. P., Yablonska S. Classification of systemic and localized scleroderma. In: Systemic sclerosis (scleroderma). Ed.: Black C.M., Myers A.R., New York, London, 1985, 3-6.

Поступила 19.12.04