

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК: 616.5-004.1-078

### КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИНТЕРЛЕЙКИНА-4 ПРИ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ\*.

Т.А. Невская, Т.А. Рязанцева, Н.Г. Гусева  
Институт ревматологии РАМН, Москва

#### Резюме.

**Цель.** Изучить взаимосвязь сывороточного уровня интерлейкина-4 (ИЛ-4) с висцеральной патологией, характером течения и клиническими формами ССД.

**Материалы и методы.** ИЛ-4 определялся в сыворотках 40 больных ССД непрямым твердофазным иммуноферментным методом (ELISA).

**Результаты.** Уровень ИЛ-4 в пределах 10-1000 пг/мл выявлен у 12 из 40 больных ССД (30%). Отличительными особенностями этой группы больных были меньшая длительность заболевания, прогрессирование кожного фиброза и висцеральной патологии к моменту обследования и тенденция к большей частоте легочного фиброза. Существенных различий в поражении других внутренних органов, как и зависимости содержания ИЛ-4 от клинических форм и течения заболевания, выявлено не было. У больных с повышением ИЛ-4 в крови отмечены более высокие уровни ЦИК,  $\gamma$ -глобулинов, в то время как содержание острофазовых реактантов было ниже, чем в остальной группе.

**Вывод.** Установленная связь сывороточного уровня ИЛ-4 с активностью фиброзного процесса при ССД требует подтверждения в проспективных исследованиях.

**Ключевые слова:** интерлейкин-4, Т лимфоциты, фиброз, активность, системная склеродермия.

Системная склеродермия (ССД) - аутоиммунное заболевание, характерной чертой которого является избыточный синтез фибробластами коллагена и других компонентов межклеточного матрикса, приводящий к фиброзу кожи и внутренних органов. Хотя патогенез заболевания во многом неясен, общепризнанна ведущая роль Т-клеточных иммунных механизмов в инициации и прогрессировании фиброзного процесса. Основа этих нарушений - дисрегуляция в системе Th1 и Th2 лимфоцитов с гиперреактивностью Th2-клеток, секретирующих фиброгенные цитокины [10, 13]. Последние способны активировать фибробласты, вызывая их миграцию, пролиферацию и избыточный синтез белков матрикса [3].

Интерлейкин-4 (ИЛ-4) - один из Th2-зависимых цитокинов, предположительно участвующий в развитии склеродермического фиброза. Его избыточная экспрессия обнаружена в коже [11], мононуклеарных клетках периферической крови [12] и клетках бронхоальвеолярного лаважа [1] больных ССД. Доказано стимулирующее влияние ИЛ-4 на синтез коллагена фибробластами склеродермически измененной кожи, активация синтеза фибронектина и тенасцина [5, 6]. Ключевую роль ИЛ-4 в развитии заболевания подтверждают и экспериментальные данные о возможности предотвращения кожного фиброза у Tsk/мышей (экспериментальная модель ССД) путем искусственно вызванной мутации в гене рецептора ИЛ-4, приводящей к потере чувствительности фибробластов к этому цитокину [8].

Клинический аспект изучения ИЛ-4 при ССД представлен единичными работами, полученные данные противоречивы как в отношении наличия этого цитокина в крови больных ССД, так и ассоциаций с клиническими проявлениями заболевания [14, 18]. **Целью** настоящей работы было изучение клинического значения ИЛ-4 у больных ССД с различными формами, вариантами течения и стадиями заболевания.

**Материал и методы.** В исследование были включены 40 больных ССД: 36 жен и 4 муж в возрасте от 24 до 72 лет, в среднем  $50,33 \pm 12,37$  лет, с острым (14), подострым (7) и хроническим (19) течением заболевания. У 29 больных имела место лимитированная форма ССД (лССД) и у 10 - диффузная (дССД). Все больные дССД и 26 лССД отвечали диагностическим критериям АРА, 1980. Длительность заболевания (от начала склеродермического поражения кожи) составляла в среднем  $8,22 \pm 7,1$  лет, у 12 чел (30%) длительность ССД не превышала 3-х лет (ранняя стадия). Для определения выраженности и распространенности индукции кожи использовался кожный счет в модификации М.В.Каheleh 1986 (суммарная балльная оценка плотности кожи в 26 кожных зонах по 3-х балльной шкале). Оценка динамики кожного фиброза у большинства больных (32 чел) проведена путем сравнения показателей кожного счета на момент исследования с результатами предыдущей госпитализации (за период 6-12 мес), у 8 больных впервые поступивших в ИР оценка осуществлялась со слов больного по изменению плотности и распространенности поражения кожи за предшествующий месяц. Помимо клинической характеристики кожной, сосудистой и висцеральной патологии, у всех больных определяли иммунологические (ЦИК методом нефелометрии, РФ методом латекс-агглютинации, АНФ иммунофлюоресцентным методом на гистологических срезах печени крысы и на культуре клеток Her-2 с регистрацией титра и типа свечения, антицентромерные антитела, антитела к Scl-70, иммуноглобули-

\* Работа является частью темы, поддержанной грантом РФФИ №01-04-48923

ны классов G, A, M методом Манчини) и общеклинические показатели крови (форменные элементы, СОЭ, С-реактивный белок, общий белок и белковые фракции, креатинин, КФК).

ИЛ-4 определяли в сыворотках больных непрямым твердофазным иммуоферментным методом (ELISA) с использованием набора реагентов ProCon IL-4 (ООО "Про-

Увеличение уровня ИЛ-4 более 10пг/мл выявлено в сыворотках 12 из 40 больных ССД, клиническая характеристика которых представлена в табл. 1.

У половины больных этой группы длительность заболевания не превышала 3-х лет, кожные изменения во всех случаях характеризовались плотным отеком, преобладающей висцеральной патологией было поражение лег-

Таблица 1.

Клиническая характеристика больных, у которых отмечено повышение уровня ИЛ-4 в сыворотке > 10пг/мл

Б-ые	Форма ССД	Течение	Длит. (годы)	КС (баллы)	Трофич. наруш.	Склеродермическое поражение:					
						суст.-мышеч.	ЖКТ	легких	ЛГ	сердца	почек
1.С.	диф	острое	2	29*	рубчики	боли	+	диф.*	+	+	+
2.В.	диф	острое	3	16*	рубчики	-	+	диф.	-	+	-
3.Ч.	диф	острое	1	16*	-	артрит	+	баз.*	+	+	-
4.Р.	лим	хронич	0,5	4*	рубчики	-	-	-	-	+	-
5.Н.	лим	хронич	2	4*	-	-	-	диф.*	-	+	-
6.Н.	диф	острое	4	16	рубчики	-	+	баз.	-	-	-
7.Ш.	лим	хронич	1	5*	-	артрит	+	диф.*	-	-	-
8.З.	лим	хронич	4	6	-	боли	+	баз.	-	+	-
9.Ш.	лим	хронич	10	8	-	-	+	баз.	-	-	-
10.И.	лим	п/о	6	4	рубчики	артрит	+	диф.*	+	+	-
11.А.	лим	хронич	18	1	-	-	-	баз.	-	-	-
12.П.	лим	п/о	8	4	-	-	-	-	-	+	-

Примечание: \* - прогрессирование к моменту обследования, КС - кожный счет, ЛГ - легочная гипертензия;  
+ - имеется;  
-- отсутствует

теиновый контур", г. С-Петербург). Учет результатов осуществлялся на спектрофотометре (Dunattech) при длине волны 450 нм. Согласно литературным данным верхняя граница нормы сывороточного ИЛ-4 составляет 10пг/мл [7]. В сыворотках здоровых лиц ИЛ-4 в указанной концентрации встречается в 0-1% случаев (Famularo, 1990, Needleman, 1992).

Статистическая обработка результатов проведена с использованием t-теста,  $\chi^2$ -теста и корреляционного анализа (коэффициент корреляции Пирсона).

**Результаты.** Все больные имели характерную для ССД периферическую и висцеральную симптоматику, включавшую поражение кожи (плотный отек - у 24 больных, индурация - у 14, средний кожный счет -  $8,1 \pm 7,3$  балла), сосудистую патологию (синдром Рейно у всех больных, трофические сосудистые нарушения - у 24), поражение опорно-двигательного аппарата (артрит - 9, миозит - 2, мышечная слабость - 5) и внутренних органов (склеродермическое поражение пищевода - 31, легких - 29, сердца - 24, почек - 1, легочная гипертензия - 8). Прогрессирование кожного фиброза отмечено у 10 больных, висцеральной патологии у 11. 22 больных (55%), включенных в исследование, получали лечение: преднизолоном (22), Д-пеницилламином (12), цитотоксическими препаратами (6), аминохинолиновыми препаратами (3), НПВП (5) больных; экстракорпоральные методы терапии (плазмаферез) применяли у 2 больных.

АНФ при исследовании на культуре клеток Нер-2 выявлен у 90% больных. Во всех случаях отмечен крапчатый тип свечения, в 27% имелось его сочетание с гомогенным, в 6% - с нуклеолярным. У 30% больных обнаружены ССД специфические аутоантитела: Scl-70 (17%) или антицентромерные антитела (13%).

кых (в 5 случаях по типу диффузного пневмофиброза). Прогрессирующее течение заболевания отмечалось у 58% больных. У 4 из 5 пациентов, чье состояние клинически расценено как стабильное, за последний год имело место нарастание лабораторной активности. Половина больных этой группы впервые поступили в Институт ревматологии с обострением ССД в связи с отсутствием или неэффективностью терапии. Большинству из них в клинике были назначены кортикостероиды, цитотоксики и/или Д-пеницилламин.

Клиническая характеристика больных в зависимости от уровня ИЛ-4 в крови представлена в таблице 2.

При сравнительном анализе отмечено, что ИЛ-4 значительно чаще выявлялся в группе больных с меньшей длительностью заболевания, прогрессирующим течением ССД, поражением кожи в стадии плотного отека. Высокая частота развития склеродермического поражения легких у этих больных при достоверно меньшей длительности ССД подчеркивает тяжесть течения патологического процесса. Некоторое преобладание частоты и выраженности трофических нарушений, телеангиэктазий, кальциноза и поражения ЖКТ у больных с низким содержанием ИЛ-4 в крови соответствовало большей длительности заболевания в этой группе. Существенных различий в поражении других внутренних органов, как и зависимости содержания ИЛ-4 от клинических форм и исходного варианта течения ССД выявлено не было.

В группе больных с уровнем сывороточного ИЛ-4 > 10пг/мл средние значения таких лабораторных показателей активности как ЦИК ( $297 \pm 133$  Ед и  $200 \pm 143$  Ед,  $p=0,05$ ) и гамма-глобулины ( $24 \pm 5,2\%$  и  $21 \pm 3,9\%$ ,  $p=0,03$ ) были достоверно выше. В то же время уровни острофазовых белков: СРБ ( $0,31 \pm 0,26$  мг% и  $0,68 \pm 0,8$  мг%,  $p=0,06$ ) и

фибриногена ( $3,22 \pm 1,2$  г/л и  $3,54 \pm 0,8$  г/л,  $p=0,2$ ), альфа-2 глобулинов ( $10 \pm 0,9\%$  и  $11 \pm 1,5\%$ ,  $p=0,04$ ) оказались ниже, чем в группе больных с содержанием ИЛ-4 в крови  $< 10$  пг/мл. Частота АНФ, а-Scl-70 и антицентромерных антител, а также титр АНФ не различались между двумя группами больных. Уровни ИЛ-4 в сыворотке не коррелировали с титром АНФ ( $r=0,04$ ,  $p>0,5$ ).

**Обсуждение.** На сегодняшний день можно с уверенностью говорить о дефекте иммунорегуляции, приводящем к неконтролируемому синтезу фиброиндуцирующих цитокинов, как о важном факторе в патофизиологии фиброза при ССД [3,13,15].

воспалительного суставно-мышечного процесса при склеродермии, объединенных в настоящее время в понятие активности ССД.

Содержание ИЛ-4 в крови отражало активность и динамику кожного процесса, но не его распространенность на момент обследования. Очевидно, ИЛ-4 участвует в развитии фиброза вне зависимости от уже имеющейся площади поражения кожи и может повышаться при прогрессировании процесса как у больных с лимитированной, так и диффузной формой ССД. Параллелизм между динамикой кожного фиброза и сывороточными уровнями ИЛ-4 подтвержден также в работе Н.Иnh и соавт. [ 2 ].

Таблица 2.  
Клинические параметры больных ССД в зависимости от содержания ИЛ-4 в крови

Параметры	ИЛ-4 >10пг/мл (n=12)	ИЛ-4 < 10пг/мл (n=28)	P
Возраст	52±10,5	50±13,2	>0,5
Длительность (годы)	5±5,03	9±7,7	0,03
Прогрессирование кожного процесса и/или висцеральной патологии	58% (7)	14% (4)	<0,005
лССД	66,7% (8)	79% (22)	0,4
дССД	33,3% (4)	21% (6)	0,4
Течение*: острое	33,7% (4)	35,7% (10)	>0,9
подострое	16,7% (2)	17,9% (5)	>0,9
хроническое	50% (6)	46,4% (13)	>0,9
Поражение кожи: плотный отек	100% (12)	50% (14)	<0,001
индурация	0% (0)	50% (14)	<0,001
Кожный счет	9,4±8,2	13±11,9	0,3
Телеангиэктазии	33,3% (4)	46,4% (13)	0,4
Синдром Рейно	100%	100%	>0,9
Трофические нарушения	41,7% (5)	67,9% (19)	0,1
Кальциноз	16,7% (2)	39,3% (11)	0,1
Артралгии/артрит	25% (3)/25% (3)	29% (8)/21% (6)	0,8/0,8
Мышечная слабость/миозит	0%	14% (5)/7% (2)	0,04/0,16
Поражение: ЖКТ	58,3% (7)	85,7% (24)	0,06
легких	83,3% (10)	67,9% (19)	0,29
сердца	67% (8)	60,7% (17)	>0,6
почек	8,3% (1)	0%	>0,3
Иммуносупрессивная терапия	33% (4)	64% (18)	0,08

Примечание: \*- характер течения в дебюте заболевания, ЖКТ-желудочно-кишечный тракт.

Нами проведено исследование содержания ИЛ-4, одного из основных фиброгенных цитокинов, в крови больных ССД в сопоставлении с клиническими проявлениями заболевания, формами и особенностями течения.

ИЛ-4 в количестве  $> 10$  пг/мл выявлен в сыворотках 30% больных, что согласуется с данными других авторов о наличии этого цитокина в крови 21-38% больных ССД [7,14]. Установлен ряд особенностей в течении заболевания в этой группе больных: отрицательная клинико-лабораторная динамика к моменту обследования (нарастание уплотнения кожи, появление или прогрессирование уже имеющейся висцеральной патологии, увеличение иммунологической активности) и наличие высокой лабораторной активности (ЦИК,  $\gamma$ -глобулины). Необходимость назначения в большинстве случаев иммуносупрессивной терапии подтверждает активное течение фиброзного процесса у этих больных. В то же время взаимосвязи ИЛ-4 с такими клиническими проявлениями заболевания как артрит и полимиозит установлено не было. Эти данные, а также обратный характер связи ИЛ-4 с острофазовыми реактантами, позволяют предполагать разный генез фиброзного и

Как известно, прогрессирование ССД представлено развитием не только кожного фиброза, но и вовлечением в фиброзный процесс внутренних органов. Отмеченное нами частое развитие легочного фиброза уже на ранней стадии заболевания у лиц с повышенным уровнем ИЛ-4 согласуется с данными S.Atamas и соавт. о высоком содержании ИЛ-4 и ИЛ-4 мРНК в клетках бронхоальвеолярного лаважа у больных ССД с тяжелым прогрессирующим поражением легких. Уровни цитокина определены этими авторами как предиктор значительного ухудшения функции легких во времени [1]. Следует отметить, что действие ИЛ-4 как активатора фибробластов в легких не является строго специфичным для ССД, а носит, вероятно, универсальный характер. При развитии фиброзного процесса в легких вне зависимости от исходного заболевания (ССД, бронхиальная астма, идиопатический фиброзирующий альвеолит) наблюдается однотипная морфологическая картина с активацией CD8+ клеток, продуцирующих профиброгенный спектр цитокинов (ИЛ-4 и ИЛ-5), наряду со снижением продукции антифибротических цитокинов (ИФ-гамма). Таким образом, дисрегуляция в системе Т лим-

фоцитов с избыточной продукцией ИЛ-4, по-видимому, - основной фактор в развитии как кожного, так и органного фиброза при ССД.

Незначительное преобладание ИЛ-4 в сыворотках больных диффузной формой ССД по сравнению с лимитированной, вероятно, обусловлено большей частотой острых прогрессирующих случаев заболевания среди первой группы, а не патогенетическими различиями этих форм. Об этом свидетельствует отсутствие ИЛ-4 у больных дССД с острым по началу течением, однако находящихся на момент обследования в состоянии ремиссии. Также не было выявлено взаимосвязи между содержанием ИЛ-4 и наличием ССД-специфических антител (антицентромерных и антитопоизомеразных). Таким образом, повышение уровня ИЛ-4 может отражать активность фиброзного процесса вне зависимости от клинической формы ССД.

Высокое содержание ИЛ-4 в крови больных ранней ССД предполагает участие этого цитокина в инициальных процессах фиброза. Это подтверждают и экспериментальные данные о важной роли ИЛ-4 в формировании мононуклеарных инфильтратов, стимуляции адгезии фибробластов к Т лимфоцитам и активации фибробластов-ключевых процессах ранней стадии ССД [9,15]. Эти механизмы сохраняют свое значение и в прогрессировании фиброза.

Основным источником ИЛ-4 крови являются циркулирующие Т лимфоциты [19], поэтому уровень цитокина может свидетельствовать об интенсивности Т клеточной активации, сопровождающейся при ССД миграцией лимфоцитов в ткани и формированием Т клеточных инфильтратов. Следовательно, уровень ИЛ-4 в сыворотке может косвенно отражать остроту локальных иммунных процессов, связанных с фиброзообразованием. Мы рассматриваем это как одно из возможных объяснений взаимосвязи между содержанием ИЛ-4 в крови и активностью ССД. Подтверждением служит выявленная В.W.Needleman корреляция уровней ИЛ-4 с ИЛ-2 - широко известным маркером Т-клеточной активации и прогрессирования ССД [7].

Сопоставление ИЛ-4 с отдельными показателями лабораторной активности ССД (ЦИК, гамма-глобулины, общий белок) не позволило установить достоверной корреляционной связи. Последние параметры, широко используемые в определении активности ССД, отражают гуморальный иммунный ответ и продукцию аутоантител, в то время как уровень ИЛ-4, по-видимому, свидетельствует о состоянии Т-клеточного звена. Ведущее значение Т-клеточ-

ной активации в прогрессировании ССД предполагает преимущества использования ИЛ-4 как маркера активной фазы заболевания над вышеперечисленными лабораторными параметрами, носящими, в основном, неспецифический характер и патогенетически не столь важными в развитии склеродермии [13]. Остается неясным обратный характер связи между ИЛ-4 и значениями СРБ, фибриногена и серомукоида. Возможно, он обусловлен известным тормозящим эффектом ИЛ-4 на продукцию провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 бета, ИЛ-6, ФНО-альфа), индуцирующих синтез острофазовых белков в печени.

Влияние препаратов, используемых в терапии ССД, на синтез ИЛ-4 изучено недостаточно. Н.Yoshikawa и соавт. установили подавляющее влияние глюкокортикоидов на продукцию ИЛ-4 [18]. С этим согласуются наши данные о том, что больные с высоким содержанием в крови ИЛ-4, как правило, не получали стероидную или цитотоксическую терапию, несмотря на высокую клиническую активность ССД, или получали препараты в неадекватно низких дозах. Наши предварительные наблюдения о нормализации содержания ИЛ-4 в крови при улучшении клинической картины и снижении показателей лабораторной активности после назначения иммуносупрессивных препаратов, позволяют рассматривать определение ИЛ-4 как чувствительный тест для коррекции терапии в период прогрессирования ССД.

В заключение важно отметить, что подтвержденная нашим исследованием и экспериментальными работами ключевая роль ИЛ-4 в патогенезе ССД делает возможным разработку новых направлений в терапии заболевания, основанных на подавлении продукции или нейтрализации циркулирующего в крови ИЛ-4.

**Заключение.** Таким образом, ИЛ-4 при ССД может рассматриваться как маркер активной фазы фиброзного процесса. На основании повышения его уровня в крови возможно выделение больных с прогрессирующим течением заболевания, нуждающихся в применении иммуносупрессивной терапии. Как правило, это больные ранней ССД, протекающей с высокой лабораторной активностью; основной висцеральной патологией, определяющей тяжесть их состояния, является склеродермическое поражение легких.

В дальнейшем необходимы клинические исследования в динамике для уточнения возможности использования сывороточного уровня ИЛ-4 в мониторинге прогрессирования ССД.

#### ЛИТЕРАТУРА.

- Atamas S.P., Yurovsky V.V., Wise R. Production of type 2 cytokines by CD8<sup>+</sup> lung cells is associated with greater decline in pulmonary function in patients with systemic sclerosis. *Arthr. Rheum.*, 1999, 42(6), 1168-78.
- Ihn H., Sato S., Fujimoto M. Demonstration of interleukin-2, interleukin-4 and interleukin-6 in sera from patients with localized scleroderma. *Arch. Dermatol. Res.*, 1995, 287(2), 193-7.
- Fertin C., Nicolas J.F., Gillery P. Interleukin-4 stimulates collagen synthesis by normal and scleroderma fibroblasts in dermal equivalents. *Cell. Mol. Biol.*, 1991, 37(8), 823-829.
- Korn J.H. Systemic sclerosis: current pathogenetic concepts and future prospects for targeted therapy. *Lancet.*, 1996, 347, 1455.
- Kuroda K., Shinkai H. Downregulated of decorin expression in dermal fibroblasts by interleukin-4. *Arch. Dermatol. Res.*, 1997, 289, 476-480.
- Lee K.S., Ro Y.J., Ryoo Y.W., Kwon H.S. Regulation of interleukin-4 on collagen gene expression in systemic sclerosis fibroblast culture. *J. Dermatol. Sci.*, 1996, 12(2), 110-117.
- Needleman B.W., Fredrick M.W., Stair R.W. Interleukin-1, interleukin-2, interleukin-4, interleukin-6, tumor necrosis factor  $\alpha$ , and interferon- $\gamma$  levels in sera from patients with scleroderma. *Arthr. Rheum.*, 1992, 35(1), 67-72.
- Ong C., Wong C., Roberts C.R., Teh H.S. Anti-IL-4 treatment prevents dermal collagen deposition in the tight-skin mouse model of scleroderma. *Eur. J. Immunol.*, 1998, 28(9), 2619-2629.
- Picla-Smith T.H., Broketa G., Hand A., Korn J.H. Regulation of ICAM-1 expression and function in human dermal fibroblasts by IL-4. *J. of Immunol.*, 1996, 145(5), 1375-1381.
- Postlethwaits A.E. Role of T cells and cytokines in effecting fibrosis. *Int. Rev. Immunol.*, 1995, 12(2-4), 247-258.
- Salmon-Ehr V., Serpier H., Nawrocki B. Expression of IL-4 in scleroderma skin specimens and scleroderma fibroblast cultures. Potential role in fibrosis. *Arch. Dermatol.*, 1996, 132(7), 802-806.
- Sakkas L.I., Tourtellotte Ch., Berney J. Increased levels of alternatively spliced interleukin 4 (IL-4) transcripts in periph-

- eral blood mononuclear cells from patients with systemic sclerosis. Clin. and Diagn. Lab. Immunology., 1999, 6(5), 660-664.
13. Serpieri H., Gillery P., Salmon-Ehr V. Antagonistic effects of interferon-gamma and interleukin-4 on fibroblast cultures. J. of Invest. Dermatology, 1997, 109, 158-162.
14. Szegedi A., Czirjak L., Unkeless J.C. Serum cytokine and anti-FC gamma R autoantibody measurements in patients with systemic sclerosis. Acta. Derm. Venerol., 1996, 76(1), 21-23.
15. Trojanowska M., Le Roy E.C., Kekes B. and Kreig Th. Pathogenesis of fibrosis: type I collagen and the skin. J. Mol. Med., 1998, 76, 266-274.
16. Yoshikawa H., Nakajima Y., Tasaka K. Glucocorticoid suppress autocrine survival of mast cells by inhibiting IL-4 production and ICAM-1 expression. J.Immunol., 1999, 162(10), 6162-6170.

**Abstract.**

The aim of the study was to investigate whether serum levels of interleukin-4 (IL-4) reflects the clinical disease status and laboratory features of systemic sclerosis (SSc). IL-4 was measured by ELISA in forty patients with SSc. We revealed IL-4 (10-1000pg/ml) in sera from 12 of 40 pts (30%). These pts had significantly less duration of disease, the progression of skin and visceral involvement by the time of investigation and a trend to the greater frequency of lung fibrosis. There was no correlation of IL-4 level with type of SSc. The pts with increased serum levels of IL-4 had higher levels of circulated immune complexes,  $\gamma$ -globulins, but the levels of acute phase reactants (CRP, fibrinogen) were lower compared with the of others. We suggest that serum IL-4 may serve a biologic marker for the progression of skin and lung fibrosis, but the results require confirmation in longitudinal study.

Поступила 16.12.2001.

УДК: 616/72-002/77-07

---

## ПОРАЖЕНИЕ СУСТАВОВ ПРИ БОЛЕЗНИ ШЕГРЕНА

---

Н.С.Шорникова, В.И.Васильев, А.В.Смирнов  
Институт ревматологии РАМН, Москва

---

**Резюме.**

**Цель.** Представить клинико-рентгенологическую характеристику суставного синдрома при болезни Шегрена (БШ).  
**Материал и методы.** У 150 пациенток с БШ наряду с клиническим обследованием ретроспективно оценена динамика рентгенологических изменений в суставах кистей и стоп с использованием шкалы Ларсена.  
**Результаты.** Артралгии присутствовали у 76%, утренняя скованность длительностью до 20 мин – у 42,7% больных. Артриты – преимущественно мелких суставов кистей - на момент поступления в клинику отмечены в 16,7% случаев. В анамнезе артриты имели 36% больных; в 1/3 случаев они возникали одновременно с пурпурой. Болевые сгибательные контрактуры кистей выявлялись у 9,3%, диффузный отек кистей – у 4,6%, ульнарная девиация кистей – у 0,7%, артропатия Жакку – у 0,7% пациенток. При рентгенографическом исследовании единичные поверхностные эрозии в кистях обнаружены всего у 7 больных (4,7%); отмечено раннее развитие остеоартроза. Индекс Ларсена составил от 0 до 29 баллов на момент первого исследования и от 0 до 37 баллов - при повторном (через 4,7 лет).  
**Заключение.** Суставной синдром при БШ характеризуется артралгиями, невыраженной и непродолжительной утренней скованностью, неэрозивным артритом с преимущественным поражением мелких суставов кистей. Реже наблюдаются болевые сгибательные контрактуры суставов и диффузный отек кистей.  
**Ключевые слова:** болезнь Шегрена, суставной синдром.

Болезнь Шегрена (БШ), или первичный синдром Шегрена, - системное аутоиммунное заболевание, характеризующееся поражением экзокринных желёз, главным образом, слюнных и слезных, с постепенным развитием их секреторной недостаточности, а также различными системными проявлениями. С момента публикации монографии шведского офтальмолога Н. Sjögren (1933), описавшего симптомокомплекс, получивший впоследствии имя автора, прошло не одно десятилетие, однако интерес к изучению синдрома Шегрена не снижается. Одной из причин повышенного внимания к этому заболеванию является его достаточно высокая распространенность. Согласно эпидемиологическим исследованиям, проведенным в последние годы, распространенность БШ в общей популяции составляет 0,1 - 0,77% в целом и 2,7-4,8% у людей старше 50 лет [12,

13]. Хорошо известны разнообразные внеслезистые проявления заболевания, среди которых ведущее по частоте место занимает поражение суставов. Однако подробной характеристики спектра суставных проявлений БШ в отечественных исследованиях до сих пор не было представлено. В зарубежной литературе имеются разрозненные и противоречивые данные, посвященные этой проблеме. Во многих исследованиях в рамках БШ описываются артралгии, неэрозивные артриты [2-8, 13, 16, 17, 19, 22]. Ряд авторов отмечают наличие непродолжительной утренней скованности, рецидивирующие артриты мелких и крупных суставов, не ведущие к развитию эрозивного процесса [4, 10, 14, 15, 17], тогда как другие указывают на возможность развития стойких артритов с эрозиями [11, 20, 21]. Между тем отсутствие четкого представления о возможных суставных проявлениях БШ, наряду с наличием повышенной СОЭ, гипергаммаглобулинемии, высоких титров ревматоидного и антинуклеарного факторов у большинства больных БШ, нередко приводит к ошибкам в диагнозе. По данным В.И. Васильева [4], больным БШ в первые годы

Адрес для переписки:  
Н.С. Шорникова,  
115522, Москва, Каширское шоссе, 34-а  
Институт ревматологии РАМН,  
тел.: (095) 115-93-87.