

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ  
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 616-018.2-024.84:[616.72-002.77:616.5-004.1:616.5-002.525.2]-036.1-074-053.2

**ДОВНАР-ЗАПОЛЬСКАЯ**  
**Оксана Николаевна**

**ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ И ЛАБОРАТОРНЫХ  
ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ДЕТЕЙ С СИСТЕМНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ  
СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ (ЮВЕНИЛЬНЫЙ  
РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ, ЮВЕНИЛЬНАЯ СКЛЕРОДЕРМИЯ,  
СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА)**

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.08 – педиатрия

Минск 2012

Работа выполнялась в ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

**Научный руководитель:** **Беляева Людмила Михайловна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

**Официальные оппоненты:** **Кожарская Лариса Григорьевна**, доктор медицинских наук, профессор

**Романова Оксана Николаевна**, доктор медицинских наук, доцент, заместитель директора по клинике ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии»

**Оппонирующая организация:** ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»

Защита состоится 21 ноября 2012 г. в 10.00 на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.01 при УО «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу: 220116, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83, телефон ученого секретаря: 272 55 98.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке УО «Белорусский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2012 года.

Ученый секретарь  
совета по защите диссертаций,  
кандидат медицинских наук



Волкова

## **ВВЕДЕНИЕ**

К числу перспективных направлений в изучении системных заболеваний соединительной ткани (СЗСТ) у детей относят изучение клинической и иммунологической variability заболеваний, совершенствовании методов профилактики и лечения сопутствующей патологии, разработку протоколов лечения [Лыскина Г.А., 2003]. До настоящего времени в Республике Беларусь не было научных исследований, подтверждающих роль инфекционного фактора в развитии СЗСТ у детей, между тем сопутствующие вирусно-бактериальные инфекции не только затрудняют проведение терапии базисными препаратами, лимитируя их использование, но и, часто определяют неблагоприятные исходы заболеваний.

Особый интерес представляет изучение при СЗСТ роли перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защиты (АОЗ) в развитии и поддержании воспалительного процесса [Казимирко В.К., 2004].

В последние годы ведется поиск дополнительных иммунологических критериев прогноза течения и исходов СЗСТ у детей [Беляева Л.М., 2011]. Одним из ключевых провоспалительных цитокинов в системе иммунопатологических реакций является фактор некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ) [Самсыгина М.Ю., 2009].

Предметом интенсивных исследований является также уровень интерферона гамма (ИНФ- $\gamma$ ), способствующий эффективной элиминации инфекционных агентов [Славянская Т.А., 2004].

Сложной и неразрешенной в полной мере остается также проблема лечения пациентов с СЗСТ. Для лечения и профилактики инфекционной патологии при СЗСТ наряду с антибактериальными и противовирусными препаратами используют внутривенные иммуноглобулины (ВВИГ) [Подчерняева Е.С., 2003; Лыскина Г.А., 2002]. Методы лечения ВВИГ не стандартизированы, эффективность использования при СЗСТ у детей недостаточно изучена.

Все вышеизложенное обосновывает актуальность проведенного исследования, включавшего изучение роли инфекционного фактора, системы ПОЛ – АОЗ, уровня цитокинов (альфа-ФНО и гамма-ИНФ) с позиций их вклада в клинико-лабораторную активность СЗСТ и обоснованность иммунотерапии ВВИГ в комплексном лечении этих пациентов.

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

**Связь работы с крупными научными программами (проектами) и темами.** Диссертационная работа выполнена в рамках задания 02.08 «Изучить

клинико-иммунологическую характеристику и роль инфекционных факторов в развитии СЗСТ (ЮРА (ювенильный ревматоидный артрит), СКВ (системная красная волчанка), ЮС (ювенильная склеродермия)) у детей и разработать тактику иммунокорректирующей терапии на фоне базисного лечения пациентов с СЗСТ». Программа ГНТП «Разработать и внедрить новые высокотехнологичные методы укрепления здоровья женщин и детей, направленные на решение демографических проблем в государстве», подпрограмма «Здоровье женщины и ребенка – благополучие семьи и государства», № госрегистрации 20100970, дата регистрации: 14.05.2010 г. Сроки выполнения: 2010–2012 гг.

#### **Цель и задачи исследования**

Цель исследования: определить значимость инфекционного фактора в поддержании активного воспаления при системных заболеваниях соединительной ткани у детей и возможность подавления его ВВИГ.

Задачи исследования:

1. Изучить частоту и характер бактериальных и вирусных инфекций у детей с СЗСТ по данным клиники и результатам серологического и бактериологического исследований.
2. Оценить лабораторные показатели, характеризующие неспецифическое (лейкоцитоз, СРБ, серомукоид) и иммунное воспаление (количество Т- и В-лимфоцитов, уровни иммуноглобулинов, фагоцитирующей активности нейтрофилов, титра комплемента, ФНО- $\alpha$  и ИНФ- $\gamma$ ) у детей с СЗСТ.
3. Изучить состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты (ПОЛ – АОЗ) у детей с СЗСТ.
4. Оценить эффективность использования ВВИГ при СЗСТ.

#### **Объект и предмет исследования**

*Объект исследования:* 161 пациент, страдающий СЗСТ в возрасте 5–17 лет, а также 39 практически здоровых детей.

*Предмет исследования:* данные анамнеза, результаты клинических, лабораторных (биохимические показатели, показатели ПОЛ – АОЗ в сыворотке крови, показатели серологического и бактериологического исследования, иммунологические показатели (иммунограмма, уровни цитокинов ФНО- $\alpha$  и ИНФ- $\gamma$ ) и инструментальных (электрокардиографии, ультразвуковых и рентгенологических) исследований.

#### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Анамнестические, клинические и лабораторные данные свидетельствуют о важной роли инфекционного фактора в возникновении и развитии СЗСТ у детей. В поддержании воспалительного процесса определяющую роль играет перенесенная либо латентная герпес-вирусная инфекция (ВПГ (вирус простого герпеса) 1 и 2 типа, ЦМВ (цитомегаловирус),

ВЭБ (вирус Эпштейна–Барра)), хроническая носоглоточная инфекция на фоне высокой степени обсемененности слизистых оболочек зева патогенной микрофлорой. На степень активности воспалительного процесса при СЗСТ существенное влияние оказывает острая бактериально-вирусная инфекция.

2. В фазе неполной клинико-лабораторной ремиссии у детей с СЗСТ выявляются признаки неспецифического воспаления: ускоренная СОЭ, умеренный лейкоцитоз, повышенный уровень СРБ, АСЛ-О, увеличение содержания серомукоида в сыворотке крови в сочетании с диспротеинемией. Иммунное воспаление представлено разбалансированностью Т- и В-клеточного иммунитета, повышением содержания ФНО- $\alpha$ , снижением содержания ИНФ- $\gamma$ , снижением фагоцитирующей активности нейтрофилов и титра комплемента.

3. Для детей с СЗСТ характерно увеличение показателей ПОЛ и снижение показателей АОЗ, что в комплексе с иммунологическими нарушениями поддерживает системность проявлений болезни.

4. Применение ВВИГ у детей с СЗСТ способствует купированию острой и хронической инфекции и снижает потребность пациентов в дополнительной противовирусной и антибактериальной терапии, а также положительно влияет на течение основного заболевания, поддерживая ремиссию.

**Личный вклад соискателя.** Автором совместно с научным руководителем определены цель и задачи исследования. Автором самостоятельно изучена отечественная и зарубежная литература по теме научно-исследовательской работы, проведены патентно-информационный поиск, клинические наблюдения за пациентами, включавшие сбор анамнеза, осмотр пациента, верификацию диагноза, на основании чего сформированы группы наблюдаемых и обследованных детей.

Автор диссертационной работы принимала непосредственное участие в заборе материала для исследований и проведении биохимических исследований сыворотки крови. Определение показателей ПОЛ – АОЗ в сыворотке крови проводилось на базе ЦНИЛ БелМАПО в биохимической лаборатории совместно со старшим научным сотрудником Юрагой Т.М., младшим научным сотрудником Чередник О.М. Концентрацию ФНО- $\alpha$  и ИНФ- $\gamma$  в сыворотке крови определяли в радиоизотопной группе ЦНИЛ БелМАПО совместно с лаборантом Лятуном А.А. Биохимический анализ крови проводился в лаборатории УЗ «4-я городская детская клиническая больница» г. Минска (УЗ «4-я ГДКБ») (зав. лабораторией – Крук Т.В.), с личным участием соискателя.

Автором самостоятельно проведены статистическая и графическая обработка полученных данных, теоретическое обобщение и интерпретация результатов, подготовка публикаций к печати, выступления с научными докладами.

Основные научные результаты, представленные в диссертации, получены лично автором и представлены в научных публикациях. Анализ клинко-лабораторных особенностей СЗСТ у детей изложен в статьях [1, 3, 4, 5, 13], материалах конференций и тезисах докладов [6, 7, 10, 11] – вклад диссертанта 90%. Характеристика иммунологических маркеров СЗСТ у детей (в частности, ФНО- $\alpha$  и ИНФ- $\gamma$ ) отражена в статьях [1, 4, 13] – вклад диссертанта 85%. Характеристика системы ПОЛ – АОЗ у детей с СЗСТ изложена в статье [2], материалах конференций и тезисах докладов [8] – вклад диссертанта 90%. Современным подходам к диагностике и лечению СЗСТ у детей, включая иммунотерапию ВВИГ, посвящена статья [1, 5] и материалы конференций [7, 9, 11, 12] – вклад диссертанта 85%. По результатам исследования получен патент на изобретение, который внедрен в УЗ «4-я ГДКБ» г. Минска, «Минская областная детская клиническая больница» (УЗ «МОДКБ»), что подтверждено актами внедрения.

Диссертационная работа написана и оформлена с использованием компьютерных технологий лично соискателем.

**Апробация результатов диссертации.** Результаты проведенного исследования были доложены и обсуждены: на республиканской научно-практической конференции «Современные подходы к профилактике и реабилитации аллергических заболеваний у детей и подростков» (Минск, 2009), республиканском научно-практическом семинаре «Болезни суставов у детей и подростков» (Минск, 2009), на 2-м международном практическом семинаре-выставке «Медицинские достижения в практическом здравоохранении» (Минск, 2010), на республиканской научно-практической конференции «Современные подходы к диагностике, лечению и профилактике кардиологических и ревматических болезней у детей» (Минск, 2010), на городской научно-практической конференции «Пограничные состояния в педиатрии» (Минск, 2010), международной педиатрической конференции, посвященной 90-летию со дня рождения профессора И.Н. Усова (Минск, 2011).

**Опубликованность результатов диссертации.** По теме диссертации опубликовано 13 научных работ. В том числе: 5 статей в рецензируемых научных журналах (соответствующих пункту 18 Положения о присуждении ученых степеней и присвоения ученых званий в Республике Беларусь общим объемом 2,6 авторского листа – 103 457 печатных знака), 7 статей в сборниках материалов конференций, научных трудов и тезисов докладов, 1 патент на изобретение. Без соавторов опубликована 1 научная работа (0,08 авторских листа или 3 231 печатный знак).

Соавтор патента на изобретение № 13871 «Способ определения характера течения ювенильного ревматоидного артрита», зарегистрирован 09.09.2010 г.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, общей характеристики работы, аналитического обзора литературы, материалов и методов исследования, 4 глав результатов собственных исследований, заключения, библиографического списка и приложений. Диссертация изложена на 111 страницах компьютерного текста, содержит 12 иллюстраций, 32 таблицы. Таблицы и иллюстрации занимают не более 20% от общего объема диссертации. Библиографический список включает 252 работы (128 русскоязычных и 124 иностранных авторов) и список (13) собственных публикаций автора.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

Набор клинического материала для проведения исследования проводился на базе кардиологического отделения «4-я ГКДБ» г. Минска, кардиоревматологического отделения УЗ «МОДКБ». Обследован 161 пациент в возрасте от 5 до 17 лет. Все обследованные были разделены на группы: 1-я группа (113 человек) – пациенты с ЮРА; 2-я группа (36 человек) – пациенты с ЮС; 3-я группа (12 человек) – пациенты с СКВ. В качестве контроля были обследованы 39 практически здоровых детей в возрасте от 6 до 17 лет. Условиями для включения детей в контрольную группу были: отсутствие хронических и острых воспалительных заболеваний на протяжении 3 недель, а также согласие родителей на проведение исследований.

Всем обследованным пациентам, участвовавшим в исследовании, проводился сбор анамнеза жизни и болезни, клиническое обследование и наблюдение в динамике. Диагностику ЮРА проводили с учетом классификации, предложенной ведущими российскими ревматологами (Л.А. Исаева и др., 1986); диагностика ЮС в соответствии с классификацией Н.Г. Гусевой (1997) с использованием диагностического алгоритма, разработанного Американской ревматологической ассоциацией (АРА) и модифицированного НИИ ревматологии РАМН; для диагностики СКВ использовались критерии, разработанные АРА. Клинико-лабораторные и биохимические и инструментальные исследования проводились в клинической и биохимической лабораториях и на базе отделений функциональной и лучевой диагностики УЗ «4-я ГКДБ» г. Минска и УЗ «МОДКБ»; бактериологическое и серологическое исследования проводились в УЗ «Городская детская инфекционная клиническая больница» г. Минска. Исследования иммунологических показателей в сыворотке крови пациентов проводились на базе иммунологического отдела биохимической лаборатории УЗ «10-я городская клиническая больница» г. Минска. Определение показателей системы ПОЛ (диенконъюгаты 233

(ДК 233), диенкетоны 278 (ДК 278), малоновый диальдегид (МДА)) и АОЗ (антиоксидантная активность жирорастворимых (ACL) и водорастворимых (ACW) веществ крови), концентрации ФНО- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$  в сыворотке крови проводилось в биохимической, радиоизотопной группах ЦНИЛ БелМАПО.

Статистическая обработка данных производилась с помощью программы STATISTICA 6.0. Достоверность различий между показателями оценивалась при помощи тестов Манна–Уитни и Колмогорова–Смирнова для независимых выборок. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ . Для анализа взаимосвязей между показателями проводился корреляционный анализ с использованием критерия Спирмена.

### **Полученные результаты**

Средний возраст начала заболевания у пациентов с ЮРА составил  $7,38 \pm 4,56$  лет, с ЮС –  $8,31 \pm 3,64$  лет и с СКВ –  $13,4 \pm 3,33$  лет. Средняя продолжительность заболевания у детей с ЮРА и ЮС была почти одинакова и составила 3,92 и 3,56 лет соответственно, у детей с СКВ – 1,85 года. Половина обследованных пациентов – 65 (58%) детей с ЮРА и 19 (53%) детей с ЮС страдало СЗСТ более 2 лет. У 77 (68,2%) пациентов с ЮРА диагностирована преимущественно суставная форма заболевания, у 36 (31,8%) суставно-висцеральная. Среди обследованных пациентов с преимущественно суставной формой ЮРА моноартрит (35 (45%) пациентов) наблюдался чаще полиартрита (28 (36%) пациентов) и олигоартрита (14 (19%) детей). Активность I степени диагностирована у 42 (37%), II степени – у 53 (47%), III степени – у 18 (16%) пациентов. Начальная стадия ЮС была диагностирована у 22 (61%) пациентов, стадия генерализации – у 11 (39%) пациентов. Течение заболевания было острым у 22 (61%), подострым – у 1 (2,7%), хроническим – у 13 (36,6%) пациентов с ЮС. Активность процесса I степени была выявлена у 18 (50%), II степени – у 15 (42%), III степени – у 3 (8%) пациентов. Диагноз СКВ предполагает описание висцеритов и степень активности процесса. Активность I степени диагностирована у 3 (25%), II степени – у 7 (58,3%), III степени – у 2 (16,6%) пациентов.

Общеклинические симптомы: субфебрилитет, интоксикация, слабость, повышенная утомляемость, потеря веса наблюдались у 7 пациентов (19,4%) с ЮС, у 58 (51,3%) детей с ЮРА, у 6 (50%) детей с СКВ.

Среди поражений опорно-двигательного аппарата у всех пациентов с СЗСТ преобладал суставной синдром, характеризующийся многообразием проявлений (от преходящих артралгий до тяжелых артритов). Клинические проявления висцеритов наблюдались, в основном, у пациентов с ЮРА, СКВ, причем нефриты, кардиты, васкулиты, полисерозиты чаще наблюдались у пациентов с СКВ. У пациентов с ЮС висцеральные проявления были представлены пневмонитом. Степень выраженности различных клинических

синдромов в значительной мере определяет активность заболевания. Кроме того, имеют значения данные лабораторных исследований.

Из гематологических показателей, определяющих степень активности патологического процесса, в качестве диагностического критерия принято использовать величину СОЭ, из иммунологических параметров главенствующую роль играет уровень провоспалительного цитокина ФНО- $\alpha$ . Учитывая имеющиеся в литературе данные о том, что профиль синтеза цитокинов (ФНО- $\alpha$  и ИНФ- $\gamma$ ) может существенно изменяться в различные периоды заболевания, а обследуемые пациенты имели различные варианты течения и активности процесса, мы остановились на детальном изучении показателей неспецифического и иммунного воспаления в фазе неполной клинико-лабораторной ремиссии, когда клиническая диагностика наличия активности воспалительного процесса наиболее затруднена. Показатели гемограммы и биохимические показатели, характеризующие неспецифическое воспаление (СОЭ, количество лейкоцитов, общий белок и его фракции, СРБ, серомукоид) были достоверно увеличены у пациентов всех групп (таблица 1).

Это позволило сделать вывод о том, что у пациентов в фазе неполной клинико-лабораторной ремиссии сохраняется минимальная активность неспецифического воспаления, обусловленного возможно, инфекционным фактором.

Статистически значимые изменения показателей клеточного звена иммунитета (повышение количества общих Т-лимфоцитов, процентного содержания CD<sup>4+</sup>-клеток и снижение содержания CD<sup>8+</sup>-клеток, повышение индекса иммуносупрессии) установлены у пациентов всех групп (таблица 1). Однотипные изменения показателей гуморального звена иммунитета (повышение относительного и абсолютного количества В-лимфоцитов, увеличение концентрации в сыворотке крови Ig M и количества циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), снижение уровня Ig A) отмечены у пациентов всех групп (таблица 1). Увеличение концентрации Ig G отмечено у пациентов с ЮРА и СКВ. У пациентов всех групп выявлено достоверное снижение фагоцитирующей активности нейтрофилов и фагоцитоза. При этом установлено, что фагоцитирующая активность нейтрофилов у пациентов с СКВ была достоверно ниже ( $p < 0,05$ ), чем у пациентов с ЮРА. У пациентов всех групп обнаружено снижение титра комплемента, более выраженное при СКВ. Установлена отрицательная корреляционная связь между уровнем лейкоцитов и количеством В-лимфоцитов ( $r_s = -0,509$ ,  $p < 0,01$ ) в крови пациентов с ЮРА и ЮС.

У 49 пациентов с СЗСТ было определено содержание цитокинов ФНО- $\alpha$  и ИНФ- $\gamma$ . Установлено достоверное увеличение содержания ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови у пациентов всех групп. Уровень ИНФ- $\gamma$  был достоверно снижен у

пациентов с ЮРА и ЮС. Корреляционный анализ выявил положительную корреляционную связь между содержанием ФНО- $\alpha$  и СОЭ ( $r_s=0,516$ ,  $p<0,05$ ).

Особенности показателей неспецифического и иммунного воспаления в период неполной клинико-лабораторной ремиссии представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Лабораторные показатели неспецифического и иммунного воспаления у детей с СЗСТ в период неполной клинико-лабораторной ремиссии

Показатель	ЮРА, n=113	ЮС, n=36	СКВ, n=12	Контроль, n=39	
Лейкоциты, $10^9$ /л	9,0 (6,4–12,3)***	7,8 (5,8–10,6)**	6,45 (4,7–9,15)	6,3 (5,9–7,0)	
СОЭ, мм/ч	16(7–26)***	7(5–12)***	21(5–25)***	4(3–6)	
Общий белок, г/л	72 (69–77)**	73 (68–78)***	72 (64–77)*	66 (64–72)	
Глобулины, %	$\alpha$ -1	5,31 (3,99–6,48)***	4,68 (3,22–7,11)*	5,34 (4,69–6,15)***	3,9 (3,4–5,11)
	$\alpha$ -2	12,4 (10,12–14,8)***	11,38 (10,85–12,74)***	11,95 (10,66–13,55)***	6,77 (6,1–7,88)
	$\beta$	12,5 (11,1–13,7)***	12,37 (11,91–14,31)***	12,51 (11,59–13,37)***	7,98 (7,22–8,22)
	$\gamma$	16,64 (13,15–19,99)***	17,06 (15,54–21,2)***	19,83 (15,64–22,45)***	12,1 (10,88–13,0)
СРБ, усл. ед.	24(6–48)***	24(6–48)***	33(12–48)***	0,5(0,1–1,1)	
АСЛ-О, усл. ед.	200(200–400)***	400(200–400)***	261(71–800)***	0(0–100)	
Серомукоид, усл. ед.	0,09(0,08–0,13)**	0,140(0,1–0,22)**	0,145(0,08–0,17)**	0,02(0,01–0,05)	
T-лимфоциты, %	64(55–70)**	62(54–72)*	63(59–79)*	60(59 – 62)	
B-лимфоциты, %	8 (6–10)***	7 (6–10)*	8 (5–14)*	6 (5–7)	
B-лимфоциты абс., $10^9$ /л	0,2 (0,12–0,36)***	0,17 (0,1–0,25)*	0,2 (0,08–0,20)*	0,1 (0,09–0,13)	
CD <sup>4+</sup> , %	46(38–52)*	42(34–48)	46(40–47)*	44,2(40,4 – 47,1)	
CD <sup>8+</sup> , %	14,5(11–23)***	20(11–26)***	16(14–29)***	30,8(28,8 – 33,6)	
CD <sup>4+</sup> /CD <sup>8+</sup>	2,6(1,55–3,9)***	2,4(1,1–3,0)***	2,6(1,1–4,86)***	1,43(1,28 – 1,65)	
Ig G, г/л	17,9(10,9–22,4)***	13 (10,2–18)	22,39(16,4–24,5)***	12,8(9,5 –13,7)	
Ig A, г/л	1,96 (1,4–2,8)***	1,5(0,8–2,84)***	2,1(1,35–2,5)*	2,8(2,5 – 3,5)	
Ig M, г/л	1,8(1,4–2,2)***	1,48(1,4–2,41)***	1,4(1,4–2,1)***	0,74(0,65–0,89)	
ЦИК, ед.	11(5–17)	10(2–25)	10,5(6–25,5)	1(0–2)	
Фагоцитирующая активность нейтрофилов, %	72 (66–78)**	66 (60–70)***	60 (50–64)***	83 (77–90)	
Фагоцитоз, усл. ед.	1,08(1,0–1,18)***	1,16(1,02–1,30)*	1,06(1,0–1,20)*	1,27(1,21–1,34)	
Титр компонента по 50% гемолизу	58 (58–66)	58 (50–58)	47,5 (31–58)**	57 (54–61)	
ФНО- $\alpha$ , пг/мл	6,56(4,59–7,76)***	3,37 (2,96–6,04)**	3,78(3,67–4,29)***	1,89 (1,25–2,71)	
ИНФ- $\gamma$ , пг/мл	3,6(2,11–8,87)***	5,25(2,61–6,67)**	8,42 (6,99–8,42)	9,65 (7,79–13,5)	

Примечание – Данные представлены как медиана (1-й квартиль – 3-й квартиль) выборки; достоверность различий в сравнении с контролем: \* –  $p<0,05$ ; \*\* –  $p<0,01$ ; \*\*\* –  $p<0,001$ .

Литературные данные о различном уровне ФНО- $\alpha$  в разные периоды СЗСТ подтверждены результатами обследования 31 пациента с ЮРА при II и III степени активности и в период неполной клинико-лабораторной ремиссии (таблица 2).

Таблица 2 – Показатели неспецифического и иммунного воспаления пациентов с СЗСТ при активности II и III степени и в период неполной клинико-лабораторной ремиссии

Показатель	Высота активности заболевания	Неполная клинико-лабораторная ремиссия
Лейкоциты, $10^9/л$	12,6 (7,2–15,7) **	9,0 (6,4–12,3)
СОЭ, мм/ч	35 (20–53) ***	16 (7–26)
СРБ, усл. ед.	48 (24–99) ***	24 (6–48)
Серомукоид, усл. ед.	0,18 (0,14–0,36) ***	0,09 (0,08–0,13)
Ig G, г/л	14,82 (12,13–25,2)**	17,9 (10,9–22,4)
Ig A, г/л	1,97 (1,2–2,8)	1,96 (1,4–2,8)
Ig M, г/л	2,01 (1,35–2,67)*	1,8 (1,4–2,2)
ЦИК, ед.	22 (15–89) ***	11 (5–17)
Титр комплемента по 50% гемолизу	50 (45–58)***	58 (58–66)
ФНО- $\alpha$ , пг/мл	26,6 (21,5–31,4)***	6,56 (4,59–7,76)
ИНФ- $\gamma$ , пг/мл	2,46 (0,1–3,67)***	3,6 (2,11–8,87)

Примечание – Данные представлены как медиана (1-й квартиль – 3-й квартиль) выборки; достоверность различий: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ .

Как видно из таблицы 2, уровень ФНО- $\alpha$  в активной фазе заболевания увеличивается в несколько раз, что подтверждает его определяющую роль при оценке тяжести иммунного воспаления. Этот факт положен в основу определения характера течения ЮРА по концентрации ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови [13].

В анамнезе жизни у 58% (21) пациентов с ЮС, у 57% (64) пациентов с ЮРА, у 55% (7) пациентов с СКВ выявлены частые ОРИ (острые респираторные инфекции) (более 4 раз в году), наличие хронического тонзиллита у 50% пациентов с СКВ (6 человек), у 39% (14 человек) пациентов с ЮС и у 29% пациентов с ЮРА (33 человека). Диагноз хронической патологии ЖКТ (гастриты, гастродуодениты, язвенная болезнь луковицы двенадцатиперстной кишки) установлен у 53 пациентов с СЗСТ, при этом у 72% из них – ассоциированной с *H. pylori*. У 61 пациента с СЗСТ с активностью II и III степени на фоне базисной терапии глюкокортикостероидами и цитостатическими иммунодепрессантами отмечались гнойничковые поражения кожи у 26 (42,6%), обострения хронического тонзиллита у 38 (62,2%), острые бронхиты и пневмонии у 24 (39,3%), инфекция мочевой системы у 17 (27,8%), частые ОРИ у 53 (86,8%) пациентов.

47 пациентам с СЗСТ было проведено серологическое обследование на наличие общих АТ к *Borrelia burgdorferi*, *Mycoplasma trachomatis*, *Chlamidia trachomatis*, *Yersinia enterocolitica* сероваров О3 и О9. По результатам исследования выявлено, что 21 (44,7%) пациент с СЗСТ имел общие АТ к *Borrelia burgdorferi* в диагностическом титре 1:64, 3 пациента (6,4%) в титре 1:128. Причем 75% (18) относились к группе пациентов с ЮРА. У 4 (8,5%) пациентов обнаружили высокие титры АТ к *Yersinia enterocolitica* сероваров О3

и О9 (у 1 пациента – 1:1600, у 3 пациентов – 1:200). При исследовании сыворотки крови пациентов на наличие АТ к *Chlamidia trachomatis* диагностические титры 1:64 и выше были выявлены у 29,8% (14) пациентов с ЮРА. 88 пациентов с СЗСТ обследовано на наличие у них в сыворотке крови специфических АТ к ВПГ 1 и 2 типа, ЦМВ, ВЭБ. Вирусспецифические антитела (АТ) класса Ig G в сыворотке крови к ЦМВ обнаружены у 79% (69) пациентов с СЗСТ, к ВПГ 1 и 2 типа у 71% (63) пациентов и к ВЭБ у 44% (39) пациентов, что может быть расценено как перенесенная, так и латентно протекающая вирусная инфекция. 111 пациентов было обследовано на наличие патогенной флоры на слизистых оболочках зева. У 81 (73%) пациента в посевах со слизистых оболочек зева были обнаружены различные патогенные микроорганизмы: золотистый стафилококк (67,5%), альфа-гемолитический стрептококк (63,9%), бета-гемолитический стрептококк группы А (28,8%). Все вышеизложенное свидетельствует о высокой частоте поражения слизистых оболочек зева при данной патологии.

Исследование системы ПОЛ – АОЗ было проведено 49 пациентам с СЗСТ. У пациентов обнаружена интенсификация свободно-радикальных процессов в стадии неполной клинико-лабораторной ремиссии, о чем свидетельствует достоверное ( $p < 0,001$ ) повышение уровня промежуточных (ДК 233), а также конечных (ДК 278, МДА) продуктов ПОЛ в сыворотке крови в сравнении с контрольной группой пациентов. При оценке АОЗ у обследованных детей было выявлено достоверное снижение АСВ ( $p < 0,001$ ) и АСЛ ( $p < 0,001$ ) в сравнении с контрольной группой пациентов (таблица 3).

Таблица 3 – Показатели системы ПОЛ – АОЗ у детей с СЗСТ в стадии неполной клинико-лабораторной ремиссии

Показатель	Пациенты с ЮРА, n=32	Пациенты с ЮС, n=12	Пациенты с СКВ, n=6	Контроль, n=39
ДК 233 ед. опт. пл./мл	1,4 (1,3–1,74)***	1,16 (1,06–1,48)***	1,65 (1,45–1,83)***	0,89 (0,78–1,06)
ДК 278 ед. опт. пл./мл	0,21 (0,16–0,28)***	0,32 (0,24–0,64)***	0,195 (0,16–0,24)***	0,115 (0,08–0,15)
МДА, ед. опт. пл./мл	7,06 (6,61–7,73)***	7,07 (6,75–7,76)***	8,48 (7,78–9,18)***	6,35 (5,86–7,01)
АСВ, ед. опт. пл./мл	10,16 (7,46–13,86)***	10,16 (8,25–13,35)***	9,68 (8,81–13,53)***	16,71 (13,62–21,82)
АСЛ, ед. опт. пл./мл	8,29 (6,66–9,1)***	6,39 (4,12–8,63)***	5,25 (4,31–7,21)***	10,52 (9,93–11,12)

Примечание – Данные представлены как медиана (1-й квартиль – 3-й квартиль) выборки; достоверность различий в сравнении с контролем: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ .

Установлена отрицательная корреляционная связь между уровнем ДК 233, ДК 278 и показателями АОЗ: содержанием АСВ ( $r_s = -0,48$ ,  $p < 0,001$ ) и АСЛ

( $r_s = -0,52$ ,  $p < 0,01$ ), между уровнем ФНО- $\alpha$  и содержанием ACL ( $r_s = -0,546$ ,  $p < 0,05$ ), что доказывает слабость АОЗ у детей с СЗСТ в стадии неполной клинико-лабораторной ремиссии. Выявлена отрицательная корреляционная связь между содержанием ACL и наличием специфических АТ класса Ig G к ВПГ 1 и 2 типа ( $r_s = -0,61$ ,  $p < 0,05$ ), наличием специфических АТ класса Ig G к ВЭБ ( $r_s = -0,62$ ,  $p < 0,05$ ), а также между содержанием ACL в сыворотке крови и наличием хронической носоглоточной инфекции ( $r_s = -0,52$ ,  $p < 0,01$ ), что опосредованно может свидетельствовать о снижении показателей АОЗ у пациентов с СЗСТ, имеющих перенесенную либо хроническую инфекции.

В комплексном лечении 31 пациента с СЗСТ (25 пациентов с ЮРА, 5 пациентов с СКВ, 1 пациент с системной формой ЮС) в возрасте от 5 до 17 лет применяли стандартные поливалентные ВВИГ («Веноиммун», «Биовен-моно», производства ОАО «Биофарма», Украина, «Октагам», производства «ОСТАРНАРМА Pharmazeutika Produktionsges m.b.H.», Австрия). Эти пациенты составили 1 группу.

Показания для проведения иммунотерапии ВВИГ были следующими:

1) при ЮРА: тяжелое и прогрессирующее течение заболевания (по результатам клинического, гематологического и иммунологического обследования пациентов, частые обострения заболевания (чаще 2 раз в год), наличие инфекционных проявлений, ограничивающих проведение базисной терапии (в том числе выявление специфических АТ классов Ig M, Ig G к герпес-вирусам: ВПГ 1 и 2 типа, ЦМВ, ВЭБ и бактериям: *Borrelia burgdorferi*, *Chlamidia trachomatis* (выявленные в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА)) и высокая степень обсемененности патогенной флорой слизистых оболочек носоглотки);

2) при СКВ: III степень активности заболевания, гемолитический криз (тромбоцитопения, гемолитическая анемия, панцитопения), наличие инфекционных проявлений, ограничивающих проведение базисной терапии (в том числе выявление специфических АТ классов Ig M, Ig G к герпес-вирусам и высокая степень обсемененности патогенной флорой слизистых оболочек носоглотки);

3) при системном склерозе: тяжелые инфекционные осложнения на фоне базисной терапии.

Курсовая доза ВВИГ составляла 0,5–1,0 г/кг массы тела пациента в зависимости от клинической ситуации. Курс лечения включал три введения с суточным интервалом или ежедневно. Количество курсов ВВИГ было различным (от 2 до 5 курсов). Реакций на введение ВВИГ отмечено не было, за исключением развития гриппоподобного синдрома в конце проведения (на 3 день введения) курса ВВИГ пациентке с СКВ, который был купирован обычными медикаментозными средствами.

Для оценки эффективности ВВИГ изучались результаты клинических и лабораторных показателей у 30 пациентов с СЗСТ, получивших только базисную терапию. Эти пациенты составили 2 группу – группу контроля, сопоставимую с 1 группой по диагнозу, полу, возрасту. Пациенты 1 и 2 групп получали базисную терапию, включающую глюкокортикостероиды, цитостатические иммунодепрессанты, а также антибактериальные и противовирусные препараты в связи с наличием интеркуррентных инфекций. Первое обследование пациентам обеих групп было осуществлено до курса терапии, второе обследование – через 4–6 недель после проведенного курса. Клинические проявления инфекционного процесса выявлены в обеих группах. У пациентов 1 группы наблюдалась большая частота (91%) инфекционных проявлений, чем у пациентов 2 группы (79%).

После проведенного лечения ВВИГ у пациентов 1 группы выявлено снижение количества палочкоядерных форм нейтрофилов, СОЭ, СРБ, АСЛ-О, а также повышение количества эритроцитов, уровня гемоглобина по сравнению с показателями до проведения терапии ВВИГ (таблица 4). У пациентов 2 группы было выявлено повышение количества эритроцитов, снижение СОЭ, а также уровня СРБ в сравнении с показателями до проведения базисной терапии. Снижение уровня лейкоцитов, СОЭ, содержания серомукоида, уровня АСЛ-О в сыворотке крови у пациентов 1 группы было более значительным, нежели у пациентов 2 группы (таблица 4).

Таблица 4 – Показатели клинического и биохимического исследования крови пациентов 1 и 2 групп до и после проведения комплексной терапии

Показатель	1 группа, n=31		2 группа, n=30	
	До курса ВВИГ	После курса ВВИГ	Первое обследование	Второе обследование
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,03 (3,5–4,34)	4,46 (4,08–4,75)***	4,3 (4,1–4,8)	4,65 (4,21–4,79)*
Гемоглобин, г/л	117 (104–123)	124,65 (113–129)***	125,5 (115–133)	127 (123–135)
Лейкоциты, $10^9/л$	12,6 (7,2–15,7)	7,0 (6,1–9,0)***.###	12 (9–13,7)	10,65 (8,0–12,0)#
Палочкоядерные формы лейкоцитов, %	6 (4–11)	2 (1–5)***	6 (3–11)	4 (2–6)
СОЭ, мм/ч	35 (20–53)	12 (9–13)***.##	29,6 (13–42)	15 (11–22)**
Антистрептолизин-О, усл. ед.	200 (220–400)	120 (100–200)***.###	400 (200–509)	400 (300–400)
СРБ, усл. ед.	48 (24–99)	12 (6–24)***	48 (48–96)	24 (12–24)**
Серомукоид, усл. ед.	0,18 (0,14–0,36)	0,115 (0,07–0,15)**.#	0,18 (0,15–0,29)	0,18 (0,16–0,22)

Примечание – Данные представлены как медиана (1-й квартиль – 3-й квартиль) выборки; достоверность различий до и после лечения \* –  $p<0,05$ ; \*\* –  $p<0,01$ ; \*\*\* –  $p<0,001$ . Достоверность различий в сравнении со 2 группой # –  $p<0,05$ ; ## –  $p<0,01$ ; ### –  $p<0,001$ .

У пациентов 1 группы после проведенного курса иммунотерапии ВВИГ выявлено снижение уровня Т-лимфоцитов, повышение титра комплемента по 50% гемолизу, снижение уровня ФНО- $\alpha$  и повышение уровня ИНФ- $\gamma$ . У пациентов 2 группы выявлено достоверное снижение уровня ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови после проведения курса базисной комплексной терапии, однако уровень ФНО- $\alpha$  у детей 1 группы был достоверно ниже (таблица 5).

Таблица 5 – Показатели иммунного статуса пациентов 1 и 2 группы до и после проведения комплексной терапии

Показатель	Пациенты 1 группы (n=31)		Пациенты 2 группы (n=30)	
	До курса ВВИГ	После курса ВВИГ	Первое обследование	Второе обследование
Т-лимфоциты, %	60 (49–70)	53 (41,5–82)*#	65 (56–72)	69 (52–87)
Ig G, г/л	14,82 (12,13–25,2)	10,65 (10–18)***, ###	15,2 (9,8–20,9)	15,0 (14,0–18,0)
Титр комплемента по 50% гемолизу	50 (45–58)	58 (47,5–58)#	58 (50–66)	66 (58–66)
ФНО- $\alpha$ , пг/мл	26,6 (21,5–31,4)	8,99 (6,14–10,99)***	15,66 (13,5–18,66)	10,77 (9,12–13,55)*
ИНФ- $\gamma$ , пг/мл	2,46 (0,1–3,67)	5,89 (4,12–6,11)*	3,18 (2,11–4,33)	3,62 (3,11–4,47)

Примечание – Данные представлены как медиана (1-й квартиль – 3-й квартиль) выборки; достоверность различий до и после лечения \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ . Достоверность различий в сравнении со 2 группой # –  $p < 0,05$ ; ## –  $p < 0,01$ ; ### –  $p < 0,001$ .

Оценка эффективности терапии ВВИГ проводилась по методике, предложенной кафедрой детских болезней Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова по разработанной ими балльной оценке активности основного заболевания, а также инфекционного индекса у каждого пациента путем подсчета суммы инфекционных проявлений в балльном эквиваленте. Анализ динамики заболевания и инфекционных проявлений в группах проводили через 4–6 недель после начала терапии. Результаты лечения оценивались как хорошие, удовлетворительные и отсутствие эффекта. Средний показатель клинко-лабораторной активности через 4–6 недель после проведения иммунотерапии ВВИГ в 1 группе снизился на 2 балла, а во 2 группе – на 1 балл.

У 22 (70,9%) пациентов 1 группы в через 4-6 недель после проведения терапии ВВИГ отмечались хорошие результаты в виде клинического улучшения по основному заболеванию (положительная клиническая, лабораторно и инструментально подтвержденная динамика основного заболевания, сокращение лихорадочного периода у 26 (83%) пациентов, снижение болевого синдрома в пораженных суставах у 29 (96%) пациентов, лимфаденопатии у 27 (87%) пациентов, положительная клиническая и инструментально подтвержденная динамика висцеритов (кардитов, нефритов,

пневмонитов) у 14 (45%) пациентов). Хорошие результаты получены у 9 детей с суставно-висцеральной, у 9 детей с преимущественно суставной формой ЮРА, имевших специфические АТ классов Ig M, Ig G к герпес-вирусам, бактериям и высокую степень обсемененности патогенной флорой слизистых оболочек носоглотки; у 4 пациентов с СКВ. У 9 (29,1%) пациентов результаты были расценены как удовлетворительные. Средний показатель инфекционных проявлений в 1 группе пациентов после иммунотерапии ВВИГ снизился на 2,5–3 балла, во 2 группе пациентов – только на 1–1,5 балла. У 23 (74,1%) пациентов 1 группы через 6 месяцев после терапии ВВИГ отсутствовали обострения хронических инфекционных заболеваний, на 45% снизилось количество диагностированных сопутствующих и обострений хронических инфекций.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

### **Основные научные результаты:**

1. На основании клинико-лабораторных данных определена структура сопутствующей патологии, имеющей важную роль в развитии СЗСТ у детей: установлена склонность к частым респираторным инфекциям, наличие хронической носоглоточной инфекции выявлено у 50% детей с СКВ, у 39% детей с ЮС, у 29% детей с ЮРА. Доказано, что у пациентов с СЗСТ, имеющих хроническую носоглоточную инфекцию, в структуре микрофлоры зева преобладает бета-гемолитический стрептококк группы А (38,7%), альфа-гемолитический стрептококк (63,9%), золотистый стафилококк (67,5%). Установлено, что СЗСТ у большинства детей сопровождаются патологией желудочно-кишечного тракта, в 30% случаев из них – ассоциированной с *H. pylori* средней и высокой степени обсемененности. Доказана перенесенная или персистирующая герпес-вирусная инфекция у детей с СЗСТ, что подтверждает обнаружение у 79% пациентов с СЗСТ вирусспецифических АТ класса Ig G к ЦМВ, у 71% пациентов к ВПГ 1 и 2 типа и у 43% пациентов к ВЭБ. Роль персистирующих вирусных инфекций в поддержании хронического воспалительного процесса подтверждается фактом выявления их у 90% пациентов с продолжительностью заболевания свыше 2 лет. В процессе базисной терапии у пациентов с активностью II и III степени клиническая картина усугублялась присоединением гнойничковых поражений кожи у 26 (42,6%), обострений хронического тонзиллита у 38 (62,2%), острых бронхитов и пневмоний у 24 (39,3%), инфекции мочевой системы у 17 (27,8%), частых ОРИ у 53 (86,8%) пациентов [3, 4, 6, 9, 10, 12].

2. У детей с СЗСТ независимо от периода заболевания выявляется активность неспецифического воспаления, характеризующаяся повышением

показателей: СОЭ, СРБ, АСЛ-О, серомукоида, общего белка, а также диспротеинемией, но степень выраженности изменений этих показателей в значительной мере определяется активностью иммунного воспаления, что подтверждается выявленной корреляционной зависимостью между количеством общего белка и концентрацией Ig G ( $r_s=0,592$ ,  $p<0,001$ ), между содержанием ФНО- $\alpha$  и СРБ ( $r_s=0,64$ ,  $p<0,01$ ). Достоверных различий между показателями, характеризующими неспецифическое воспаление у пациентов разных групп в фазе неполной клинико-лабораторной ремиссии, не установлено. Значительное увеличение уровня ФНО- $\alpha$  при высокой активности ЮРА положено в основу способа определения характера течения этого заболевания у детей [4, 5, 7, 13].

3. Патогенетическая общность иммуновоспалительного процесса при ЮРА, СКВ и ЮС подтверждается выявленным у всех пациентов увеличением показателей клеточного и гуморального звена иммунитета, дисбалансом цитокинов с провоспалительной и противовоспалительной функциями – выявлено достоверное увеличение содержания ФНО- $\alpha$  у пациентов всех групп и снижение содержания ИНФ- $\gamma$  у пациентов с ЮРА и ЮС. Содержание Ig G было увеличено у пациентов с ЮРА, СКВ ( $p<0,001$ ). Выраженное снижение содержания Ig A выявлено у пациентов всех групп, что можно трактовать как фактор, предрасполагающий к развитию микробных воспалительных процессов при СЗСТ. Поддержанию аутоиммунного процесса у пациентов с СЗСТ в стадии неполной клинико-лабораторной ремиссии способствует снижение фагоцитирующей активности нейтрофилов и фагоцитоза в сочетании с гипокомплементемией, достоверно ( $p<0,05$ ) более выраженное при СКВ [1, 4, 13].

4. Участие инфекционного фактора в поддержании воспалительного процесса при СЗСТ подтверждается результатами изучения корреляционных связей: между показателями, характеризующими неспецифическое и иммунное воспаление; между показателями иммунного воспаления и клиническими проявлениями инфекционного фактора. У пациентов, имевших специфические АТ класса Ig G к ВПГ 1 и 2 типа, установлена положительная корреляция между наличием специфических АТ класса Ig G к ВПГ 1 и 2 типа и количеством Т-лимфоцитов ( $r_s=0,48$ ,  $p<0,05$ ), между уровнем ФНО- $\alpha$  и наличием хронического тонзиллита ( $r_s=0,55$ ,  $p<0,01$ ); отрицательная корреляционная зависимость выявлена между наличием специфических АТ класса Ig G к ЦМВ и фагоцитирующей активностью нейтрофилов ( $r_s= -0,48$ ,  $p<0,05$ ); между наличием хронической патологии ЖКТ, ассоциированной с *H. pylori* средней и высокой степени обсемененности, и количеством В- и Т-лимфоцитов ( $r_s= -0,55$ ,  $p<0,001$ ) [1, 3].

5. Установлены особенности функционирования системы ПОЛ – АОЗ у детей с СЗСТ в стадии неполной клинико-лабораторной ремиссии:

– обнаружена интенсификация свободно-радикальных процессов, о чем свидетельствуют достоверное увеличение показателей ПОЛ (диенконъюгатов, диенкетонов, малонового диальдегида) ( $p < 0,001$ );

– достоверное снижение показателей АОЗ (антиоксидантной активности жиरो- и водорастворимых веществ сыворотки крови) ( $p < 0,001$ ).

Выявленные нарушения со стороны системы АОЗ у детей с СЗСТ могут способствовать поддержанию высокой интенсивности иммунного воспаления и доказывают участие в этом процессе персистирующей или перенесенной герпес-вирусной инфекции (ВПГ 1 и 2 типа, ВЭБ) и хронической носоглоточной инфекции, о чем свидетельствует отрицательная корреляция между уровнем ФНО- $\alpha$  и содержанием АСЛ в сыворотке крови ( $r_s = -0,546$ ,  $p < 0,05$ ), между содержанием АСЛ и наличием специфических АТ класса Ig G к ВПГ 1 и 2 типа ( $r_s = -0,61$ ,  $p < 0,05$ ), наличием специфических АТ класса Ig G к ВЭБ ( $r_s = -0,62$ ,  $p < 0,05$ ), а также между содержанием АСЛ в сыворотке крови и наличием хронической носоглоточной инфекции ( $r_s = -0,52$ ,  $p < 0,01$ ) [2, 8].

6. Доказана высокая эффективность включения ВВИГ в комплексную терапию пациентов с СЗСТ. Обоснована целесообразность расширения общепринятых показаний для применения ВВИГ при ЮРА за счет включения комплекса показателей: частые обострения, выявление специфических антител к герпес-вирусам и бактериям, высокая степень обсемененности патогенной флорой носоглотки [1, 9, 12].

### **Рекомендации по практическому использованию результатов**

1. Детям с СЗСТ показано серологическое и бактериологическое обследование с целью выявления очагов хронической инфекции и персистенции герпес-вирусов: ВПГ 1 и 2 типа, ВЭБ, ЦМВ.

2. Рекомендуется включить в обследование детей с СЗСТ определение уровней ФНО- $\alpha$  и ИНФ- $\gamma$ , что может помочь в прогнозировании течения основного заболевания, а также в назначении адекватной терапии, в том числе иммунотерапии ВВИГ.

3. Детям с СЗСТ показано исследование системы ПОЛ – АОЗ с целью раннего выявления интенсификации свободно-радикальных процессов и последующей коррекции этих нарушений, что может улучшить прогноз заболевания.

4. Детям с СЗСТ показано включение в комплексную терапию ВВИГ, имеющих положительное воздействие на инфекционные процессы, а также оказывающих патогенетическое воздействие на иммунные процессы при данных заболеваниях.

## СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

### Статьи в научных журналах

1. Иммунокорректирующая терапия в комплексном лечении детей с системными заболеваниями соединительной ткани / Л.М. Беляева, Е.К. Хрусталева, Е.А. Колупаева, И.Д. Чижевская, О.Н. Довнар-Запольская, С.А. Чеснова // *Ars medica*. – 2011. – № 3. – С. 112.
2. Перекисное окисление липидов и состояние механизмов антиоксидантной защиты у детей с системными заболеваниями соединительной ткани / Е.А. Колупаева, О.Н. Довнар-Запольская, Т.М. Юрага, С.И. Клечан // *Ars medica*. – 2011. – № 3. – С. 136.
3. Инфекционный фактор и показатели липидного спектра у детей с системными заболеваниями соединительной ткани / Л.М. Беляева, Е.К. Хрусталева, Е.А. Колупаева, И.Д. Чижевская, О.Н. Довнар-Запольская // *Кардиология в Беларуси*. – 2009. – № 5. – С. 32–40.
4. Характеристика клинико-иммунологических показателей у детей с ювенильным ревматоидным артритом и ювенильной склеродермией / Л.М. Беляева, Е.К. Хрусталева, И.Д. Чижевская, О.Н. Довнар-Запольская, Т.В. Коваленко // *Кардиология в Беларуси*. – 2009. – № 3. – С. 55–63.
5. Тактика и методы медицинской реабилитации детей с системными заболеваниями соединительной ткани / Л.М. Беляева, Е.К. Хрусталева, Е.А. Колупаева, И.Д. Чижевская, О.Н. Довнар-Запольская // *Репродуктив. здоровье в Беларуси*. – 2009. – № 2. – С. 91–96.

### Статьи в сборниках научных трудов

6. Беляева, Л.М. Роль инфекционного фактора у детей с системными заболеваниями соединительной ткани / Л.М. Беляева, О.Н. Довнар-Запольская // *Медико-социальная экспертиза и реабилитация : сб. науч. ст. Междунар. науч.-практ. конф. «Актуальные проблемы медицинской экспертизы и реабилитации больных и инвалидов»*. – Минск, 2010. – Вып. 12. – С. 311–314.
7. Медицинская реабилитация детей с системными заболеваниями соединительной ткани / Л.М. Беляева, Е.К. Хрусталева, Е.А. Колупаева, И.Д. Чижевская, О.Н. Довнар-Запольская // *Медико-социальная экспертиза и реабилитация : сб. науч. ст. Междунар. науч.-практ. конф. «Актуальные проблемы медицинской экспертизы и реабилитации больных и инвалидов»*. – Минск, 2010. – Вып. 12. – С. 99–106.

### Материалы конференций, тезисы докладов

8. Довнар-Запольская, О.Н. Система ПОЛ – АОЗ у детей с системными заболеваниями соединительной ткани / О.Н. Довнар-Запольская, С.И. Клечан //

Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии : сб. материалов X Рос. Конгр., II Конгр. детских врачей Союз. государства. – М., 2011. – С. 124–125.

9. Довнар-Запольская, О.Н. Роль инфекционного фактора и эффективность внутривенного иммуноглобулина в комплексном лечении детей с системными заболеваниями соединительной ткани / О.Н. Довнар-Запольская // Детская кардиология 2010 : сб. материалов VI Всерос. Конгр. – М., 2010. – С. 108–110.

10. Беляева, Л.М. Роль инфекционного фактора при системных заболеваниях соединительной ткани у детей / Л.М. Беляева, О.Н. Довнар-Запольская // Инфекционные аспекты соматической патологии у детей : сб. аннот. докл. III Всерос. науч.-практ. конф. – М., 2010. – С. 56–57.

11. Тактика ведения детей с ЮРА на амбулаторно-поликлиническом этапе / Л.М. Беляева, Е.К. Хрусталева, Е.А. Колупаева, И.Д. Чижевская, О.Н. Довнар-Запольская // Актуальные вопросы педиатрии и хирургии : материалы обл. науч.-практ. конф., посвящ. 35-летию УЗ МОДКБ. – Минск, 2010. – С. 26–29.

12. Довнар-Запольская, О.Н. Роль инфекционного фактора и эффективность внутривенного иммуноглобулина в комплексном лечении детей с системными заболеваниями соединительной ткани / О.Н. Довнар-Запольская, С.И. Клечан // Актуальные вопросы педиатрии и хирургии : материалы обл. науч.-практ. конф., посвящ. 35-летию УЗ МОДКБ. – Минск, 2010. – С. 54–56.

#### **Патент на изобретение**

13. Способ определения характера течения ювенильного ревматоидного артрита : пат. № 13871, МПК7 А 61В 5/00, G 01N 33/50 / Л.М. Беляева, Е.К. Хрусталева, Е.А. Колупаева, И.Д. Чижевская, М.А. Герасименко, Т.В. Коваленко, О.Н. Довнар-Запольская ; заявитель Белорус. мед. акад. последиплом. образования. – № а 20081379 ; заявл. 31.10.08 ; опубл. 30.06.10 // Афіцыйны бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. – 2010. – № 3. – С. 24.

## РЭЗІЮМЭ

Доўнар-Запольская Аксана Мікалаеўна

**Характарыстыка клінічных і лабараторных паказчыкаў у дзяцей з сістэмнымі захворваннямі злучальнай тканкі (ювенільны рэўматоідны артрыт, ювенільная склерадэрма, сістэмная чырвоная ваўчанка)**

**Ключавыя словы:** дзеці, сістэмныя захворванні злучальнай тканкі, (СЗЗТ), ювенільны рэўматоідны артрыт, ювенільная склерадэрма, сістэмная чырвоная ваўчанка, фактар некрозу пухліны альфа, гама-інтэрферон, перакіснае акісленне ліпідаў, антыаксідантная абарона, унутрывенныя імунаглабуліны.

**Мэта даследавання:** вызначыць значнасць інфекцыйнага фактару ў падтрыманні актыўнага запалення пры сістэмных захворваннях злучальнай тканкі ў дзяцей і магчымасць прыгнечання яго ўнутрывеннымі імунаглабулінамі.

**Метады даследавання:** клінічныя, інструментальныя, лабараторныя, статыстычныя.

**Вынікі даследавання:** вызначана структура спадарожнай інфекцыйнай паталогіі, уключаючы вынікі сералагічных і бактэрыялагічных даследаванняў у дзяцей са СЗЗТ; выяўлены аднатыпныя змены ў імунным статусе, дысбаланс цытакінаў (фактар некрозу пухліны альфа, гама-інтэрферон), павышэнне актыўнасці працэсаў перакіснага акіслення ліпідаў і паслабленне сістэмы антыаксідантнай абароны; даказана дадатная дынаміка з боку клінічных праяў актыўнасці захворвання, спадарожнай інфекцыйнай паталогіі, паказчыкаў імуналагічнага статусу, узроўняў цытакінаў пасля курсаў імунатэрапіі ўнутрывеннымі імунаглабулінамі.

**Рэкамендацыі па выкарыстанні:** атрыманыя вынікі мэтазгодна выкарыстоўваць пры абследаванні і лячэнні дзяцей са СЗЗТ.

**Галіна прымянення:** педыятрыя, дзіцячая кардыялогія.

## РЕЗЮМЕ

Довнар-Запольская Оксана Николаевна

### **Характеристика клинических и лабораторных показателей у детей с системными заболеваниями соединительной ткани (ювенильный ревматоидный артрит, ювенильная склеродермия, системная красная волчанка)**

**Ключевые слова:** дети, системные заболевания соединительной ткани, (СЗСТ), ювенильный ревматоидный артрит, ювенильная склеродермия, системная красная волчанка, фактор некроза опухоли альфа, гамма-интерферон, перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита, внутривенные иммуноглобулины (ВВИГ).

**Цель исследования:** определить значимость инфекционного фактора в поддержании активного воспаления при системных заболеваниях соединительной ткани у детей и возможность подавления его ВВИГ.

**Методы исследования:** клинические, инструментальные, лабораторные, статистические.

**Полученные результаты:** определена структура сопутствующей инфекционной патологии, включая результаты серологических и бактериологических исследований у детей с СЗСТ; выявлены однотипные изменения в иммунном статусе, дисбаланс цитокинов (фактор некроза опухоли альфа, гамма-интерферон), повышение активности процессов перекисного окисления липидов и ослабление системы антиоксидантной защиты; доказана положительная динамика со стороны клинических проявлений активности заболевания, сопутствующей инфекционной патологии, показателей иммунологического статуса, уровней цитокинов после курсов иммунотерапии ВВИГ.

**Рекомендации по использованию:** полученные результаты целесообразно использовать при обследовании и лечении детей с СЗСТ.

**Область применения:** педиатрия, детская кардиология.