

К.В. Романенко

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ КЛІНІЧНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ ТА ІМУННОГО СТАТУСУ ХВОРИХ НА ОБМЕЖЕНУ ТА СИСТЕМНУ СКЛЕРОДЕРМІЮ

Донецький національний медичний університет ім. М. Горького, Україна

Реферат. У хворих на обмежену склеродермію спостерігаються значні порушення імунітету, що проявляються гіперпродукцією імуноглобулінів класу G і циркулюючих імунокомплексів, підвищеними рівнями в крові клітин з рецепцією моноклональних антитіл CD25+ та HLA-DR+ на тлі зниженого вмісту моноклональних антитіл CD3+, CD4+, CD4+/CD8+, CD54+ й CD25+/CD95+, а в патогенетичних побудовах захворювання переважно беруть участь такі параметри, як рівні імуноглобулінів класу A, моноклональних антитіл CD4+, CD38+ та CD95+. Зміни стану імунітету у хворих на системну склеродермію майже не відрізняються від таких при обмеженій склеродермії, прямо залежать від ступеня тяжкості ураження шкіри (CD22+, $p=0,016$) та активності патологічного процесу (імуноглобулінів класу M, $p=0,015$; імуноглобулінів класу G, $p<0,001$; циркулюючих імунокомплексів, $p=0,001$).

Ключові слова: обмежена та системна склеродермія, особливості клініки та імунного статусу.

Обмежена (ОС) та системна (СС) склеродермія залишаються однією з актуальних проблем сучасної медицини [3]. Відмічається зростання захворюваності на ці дерматози [2], обговорюється їх клініко-патогенетична спільність [9]. При ОС інколи змінюється не тільки шкіра, а також підшкірно-жирова клітковина, м'язи і кісткова тканина, що відбиває певну системність ураження у таких хворих. Серед екстрадермальних проявів ОС спостерігаються еозинофільний фасцит Шулмана, склеромікседема, метаболічна дегенеративна артропатія пальців рук і ніг, синдроми Шегрена і Паррі-Ромберга. У хворих на ОС частіше, ніж в популяції, діагностують аутоімунні захворювання. Як підтипи ОС, розглядаються раніш самостійні захворювання – ідіопатична атрофодермія Пазіні-Г'єрїні (АД) та склероатрофічний ліхен (СЛ) [7]. Тяжкість шкірного синдрому при СС прямо корелює з виразністю системних ознак захворювання [4, 10].

Патогенез ОС і СС вивчено надто недостатньо і багато питань залишається нез'ясованими [11], а відомості нерідко суперечливі, причому механізми взаємовідношення розвитку ОС і СС потребують подальших розробок [8]. Особливе значення надається імунним розладам з дисбалансом цитокинової мережі [6].

Визначення клініко-патогенетичної значущості імунологічних зрушень при ОС і СС сприятиме під-вищенню якості медичної технології патогенетичної терапії захворювання, яка заснована на відновленні імунних порушень.

Мета дослідження – уточнення патогенетичних взаємовідношень обмеженої та системної

склеродермії на підставі їх характерних клінічних та імунних порушень.

М а т е р і а л т а м е т о д и

Під спостереженням за період 2004-2012 рр. перебувало 316 хворих на склеродермію у віці від 17 до 68 років, в тому числі 197 (62,34 %) пацієнтів з пляшковою склеродермією (БС), 13 (4,11 % від загального числа) – з АД, 44 (13,9 %) – з СЛ, 62 (19,62 %) – з СС. Серед обстежених 254 осіб з ОС було 38 чоловіків віком $46,4\pm 3,16$ років та 216 жінок віком $35,6\pm 1,11$ років із давниною захворювання від 3 місяців до 16 років. Серед пацієнтів, що страждали на СС (середній вік – $40,7\pm 1,59$ років), було 6 (9,7 %) чоловіків та 56 (90,3 %) жінок.

Під час опитування хворих на ОС (БС, АД і СЛ) і СС приділяли увагу первинному розташуванню ураження шкіри, характеру подальшого перебігу шкірного патологічного процесу, розповсюдженості уражень. Комплекс обстеження хворих на СС був побудований, окрім клінічного, на рентгенологічному (рентгенографія периферичних суглобів і органів грудної клітини), електрофізіологічному (електрокардіографія), ультразвуковому (ехокардіографія, сонографія печінки, нирок, селезінки, суглобів) дослідженні. У частини хворих проведена комп'ютерна і магнітно-резонансна томографія, спірографія.

Дослідження складу популяцій і субпопуляцій мононуклеарів проводили методом непрямой імунофлуоресценції з використанням панелі комерційних моноклональних антитіл CD3, CD4, CD8, CD16, CD22, CD25, CD38, CD54 і CD95 виробництва Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. П.Е. Кавецького НАН України. Використовуючи біохімічні аналізатори "BS-200" (Китай) і "Olympus-AU-640" (Японія), в сироватці крові вивчали показники імуноглобулінів класів A, G, M (IgA, IgG, IgM) і циркулюючих імунокомплексів (ЦІК). В якості контролю імунологічні дослідження виконані у 30 практично здорових людей (20 жінок і 10 чоловіків у віці 18-63 років).

Статистичний аналіз отриманих результатів досліджень проведений з використанням комп'ютерного кореляційного, регресійного, одно- (ANOVA) і багатofакторного (ANOVA/MANOVA) дисперсійного аналізу (ліцензійна програма «Statistica-Stat-Soft, USA»). Оцінювали середні значення (M), їх помилки (m), стандартні відхилення (SD), середньоквадратичні відхилення (S), коефіцієнти кореляції (r, як коефіцієнт парної кореляції Пірсона, або рангової кореляції Спірмена), дисперсії (D), вико-

ристовувалися критерії Ст'юдента (t), Фішера (F), Крускала-Уолліса (KW), Уїлкоксона-Рао (WR), хі-квадрат Макнемара-Фішера (χ^2), розраховувалася вірогідність статистичних показників (p). Визначали в процентах чутливість ознаки (X), специфічність ознаки (Y), значимість ознаки (Z).

Результати та обговорення

Серед наших 197 хворих з БС у 72 хворих (35,5 %) діагностовано поодинокі осередки ураження, у 127 (64,5 %) – розповсюджені (3 і більше в різних осередках тіла), причому у 22 хворих з розповсюдженою БС мали місце також осередки СЛ, а у 6 – АД. Хворі на БС різної статі (жінок – 170, чоловіків – 27) практично не відрізнялись між собою за віком ($S=1,68$, $p=0,094$; $F=1,03$, $p=0,47$). Тривалість захворювання варіювала від кількох місяців до 15 років (в середньому не більше 5 років). Тривалість захворювання виявилася достовірно довшою у жінок ($S=2,49$, $p=0,015$; $F=3,16$, $p=0,044$). Розповсюджений процес був більш характерним для хворих жінок – у 117 пацієнтів із 170 (68,8 %) в порівнянні з чоловіками – у 8 з 27 (29,6 %).

Серед 197 хворих на БС у 88 хворих (44,7 %) була діагностована стадія еритеми та набряку, у 86 хворих (43,6 %) – стадія склерозу, у 23 хворих (11,7 %) – стадія атрофії. Згідно шкали ступеня тяжкості ОС [5], хворі на БС були розподілені на 3 ступеня тяжкості, де I ступінь оцінювали при наявності 3-17 балів, II ступінь – 18-31 балів, III – понад 31 бал. Серед 197 хворих на БС 9 осіб (4,6 %) на стадії еритеми та набряку мали I ступінь тяжкості, 46 (23,3 %) хворих – II ступінь, 33 (16,8 %) хворих – III ступінь; склеротична стадія I ступеня була у 7 (3,6 %) хворих, II ступеня – у 52 (26,4 %) хворих, III ступеня – у 27 (13,7 %); атрофічну стадію I ступеня діагностували у 6 (3,0 %), II ступеня – у 17 (9,6 %). Ступінь тяжкості патологічного процесу не залежав від статі ($KW=0,16$, $p=0,688$; $S=0,24$, $p=0,808$; $F=0,70$, $p=0,203$).

Серед 13 хворих на АД 11 хворих (84,6 %) були у гострій стадії, а 2 (15,4 %) – у стадії атрофії. У гострій стадії I ступеня тяжкості було 3 пацієнти (23,1 %), II ступеня – 8 (61,5 %) хворих; у атрофічній стадії I ступеня – 2 (15,4 %) хворих.

Серед 44 хворих на СЛ 39 (88,6 %) були в стадії загострення, 5 (11,4 %) – у стадії атрофії. 36 пацієнтів (81,8 %) було з СЛ у гострій стадії II ступеня тяжкості, 3 (6,8 %) – у склеротичній стадії II ступеня, 5 (11,4 %) – в атрофічній стадії II ступеня. Отже, серед 254 хворих на ОС нами досліджувалось 27 хворих (10,6 %) з I ступенем тяжкості, 167 (65,7 %) – з II і 60 (23,7 %) – з III. Тобто нами досліджувалися переважно хворі на ОС з середнім ступенем тяжкості. Наявна супутня патологія у хворих на ОС (вогнища хронічної інфекції, захворювання: серцево-судинні, ендокринні, шлунково-кишкового тракту, нирок та ін.) не перевищувала їх чисельності в популяції. У всіх хворих на ОС (БС, АД і СЛ) антитіла (ANA) до центромери і топоізомерази 1 були відсутні.

В групі порівняння із 62 хворих на СС середній вік чоловіків та жінок мало відрізнявся

між собою, складаючи відповідно $35,8 \pm 6,03$ і $41,2 \pm 1,64$ років ($t=0,99$, $p=0,323$). Тривалість захворювання була від 2 до 36 років (у середньому $10,9 \pm 0,89$ років). I ступінь активності патологічного процесу констатований в 25 (40,3 %) спостереженнях, II – в 23 (37,1 %), III – в 14 (22,5 %), причому середні показники у чоловіків склали $1,67 \pm 0,333$ бали, а у жінок – $1,84 \pm 0,104$ бали ($t=0,51$, $p=0,610$). Ураження шкіри встановлене у 45 (72,6 %) обстежених (співвідношення лімітованої до дифузної форми склало 1,7:1). Лімітований варіант шкірних уражень при СС мав місце у 45,2 % пацієнтів загальної групи та у 62,2 % – хворих з дерматозом, дифузний – відповідно 27,4 % і 37,8 %. У всіх хворих на СС з ураженням шкіри виявлялись ANA в помірному титрі: при лімітованій формі – до центромери, при дифузній – до топоізомерази 1 (ан-тигену SCL-70).

В таблиці 1 наведено частоту окремих клінічних ознак СС та їх інформативність у хворих з ураженням шкіри та без такого.

Як видно з таблиці 1, синдром Рейно мав місце у 56 (90,3 %) обстежених, ураження суглобів і серця (міокарда, перикарда, ендокарда, клапанів) діагностовано у 52 (83,9 %) спостереженнях СС, м'язів – у 26 (41,9 %), легенів (базальний пневмофіброз, інтерстиціальний процес) і стравохода – у 38 (61,3 %), печінки – у 19 (30,7 %), нирок (хронічний гломерулонефрит, інтерстиціальний нефрит) – у 20 (32,3 %), ЦНС (дисциркуляторна енцефалопатія, астеновегетативний синдром, кортиконуклеарний та пірамідний синдроми) – у 16 (25,8 %), ПНС (полінейропатія, радикулопатія, цервікокраніалгія, мононейропатія, мортоновська метатарзалгія, синдром метакарпального каналу) – у 22 (35,5 %) обстежених.

Хворі на СС без дерматозу (I – контрольна група) і з ураженням шкіри (II – основна) відрізняються між собою на 28,2 % більш частим втягненням нирок ($c_2=4,52$, $p=0,039$) і на 27,4 % ЦНС ($c_2=4,86$, $p=0,028$) на тлі шкірного синдрому, але на 22,2 % більш рідким ураженням серця ($c_2=4,50$, $p=0,034$), що представлено в таблиці 2. Сума усіх ознак захворювання в першій групі склала 141,4 %, а в другій (основній) – 165,5 %.

Згідно даних ANOVA/MANOVA Вілкоксона-Рао, шкірний синдром чинить слабкий вплив на інші інтегральні ознаки СС ($WR=1,41$, $p=0,134$), хоча, як свідчить ANOVA, від наявності дерматозу залежить тяжкість ураження скелетних м'язів ($D=3,43$, $p=0,023$) і міокарду ($D=5,92$, $p=0,001$). Останній фактор достовірно впливає на вираженість (поширеність) шкірного синдрому ($D=5,63$, $p=0,006$), на що вказує однофакторний дисперсійний аналіз і що наведено в таблиці 2. Тяжкість ураження шкіри обернено корелює з вираженістю кардіопатії ($r=-0,389$, $p=0,002$). У зв'язку з цим можна зробити наступне заключення, яке має практичну значущість: наявність шкірного синдрому у хворих на СС є прогнозо-позитивним фактором відносно розвитку і тяжкості перебігу склеродермічної кардіопатії.

Таблиця 1. Інформативність окремих ознак СС у хворих з ураженням шкіри та без такого

Ознаки	Групи хворих						Відмінності	
	I – без ураження шкіри (n=17)			II – з ураженням шкіри (n=45)			с ²	P
	X, %	Y, %	Z, %	X, %	Y, %	Z, %		
1	82,4	46,9	18,1	93,3	53,1	26,3	1,70	0,192
2	94,1	54,1	27,5	80,0	45,9	16,9	1,82	0,178
3	29,4	38,6	4,4	46,7	61,4	17,6	1,51	0,219
4	100,0	56,2	31,6	77,8	43,8	14,9	4,50	0,034
5	64,7	51,9	17,4	60,0	48,1	13,9	0,12	0,734
6	58,8	48,6	13,9	62,2	51,4	16,4	0,06	0,806
7	35,3	55,0	10,7	28,9	45,0	5,9	0,24	0,626
8	11,8	22,8	0,6	40,0	77,2	23,8	4,52	0,039
9	5,9	15,1	0,1	33,3	84,9	24,0	4,86	0,028
10	47,1	60,2	17,1	31,1	39,8	4,9	1,37	0,242

П р и м і т к а : 1 – синдром Рейно; ураження: 2 – суглобів, 3 – м'язів, 4 – серця, 5 – легенів, 6 – стравохода, 7 – печінки, 8 – нирок, 9 – центральної нервової системи (ЦНС), 10 – периферичної нервової системи

Враховуючи роль системи імунітету в патогенезі ОС та СС [1], певний інтерес набувала порівняльна оцінка клітинної та гуморальної ланок його при різних формах перебігу склеродермії. Обстежено 130 хворих на ОС (з них 73 з БС, 13 з АД і 44 з СЛ) та 59 на СС.

Як видно з таблиці 3, рівень ЦІК у хворих на БС, АД і СЛ підвищувався ($p < 0,01$) у порівнянні з контролем у здорових людей. Враховуючи діагностичне значення рівня ЦІК у сироватці крові та їх негативний вплив на формування і перебіг патологічних процесів, ми вважаємо, що при БС параметри ЦІК >135 одиниць оптичної щільності (од.опт.щіл.) ($>M+5m$ таких пацієнтів), при обмеженому СЛ >110 од.опт.щіл. та при АД і дисемінованому СЛ >130 од.опт.щіл. свідчать про високий ступінь ризику тяжкості (поширеності) перебігу патологічного процесу. Також відзначено достовірне посилення продукції IgG при ОС (табл. 3). Треба підкреслити, що спостерігається достовірне підвищення рівню IgG при загостреннях хронічного процесу та при дисемінованих формах дерматозу.

Вивчення ролі імуноглобулінів та ЦІК у сироватці крові хворих на ОС надало дані, які свідчать про активацію В-системи імунітету.

Показники рівнів імуноцитів у хворих на ОС наведено в таблиці 4. Значення абсолютної кількості лейкоцитів достовірно не відрізнялися між хворими окремих груп ОС та параметрами у здо-

рових осіб. Імунологічний моніторинг крові обстежених хворих показав пригнічення Т-системи імунітету – статистично достовірне зниження відсотку CD3, CD4. Вміст цитотоксичних CD8-лімфоцитів був підвищеним.

Найбільш важливим при ОС виявилось значне зниження в сироватці крові хворих вмісту CD54, що забезпечує взаємодії клітин між собою, з клітинами ендотелію та оточуючого матриксу. Статистично значущі різниці у кількості лімфоцитів різних фенотипів були виявлені також для CD16, CD25 та CD95, вміст яких був підвищений. Аналіз експресії активних маркерів на поверхні лімфоцитів периферійної крові показав, що у хворих на ОС достовірно підвищувалися прояви апоптозу, про що свідчило збільшення клітин, що мають рецептори апоптозу – CD95. Підвищення експресії рецепторів до CD95 свідчить про значне руйнування лімфоцитів, що призводить до імунодефіциту, зниження кількості лімфоцитів, пригнічення Т-супресорів та підвищення ЦІК крові. У обстежених хворих вагомо підвищувався вміст маркерів CD25 ранньої стадії активації клітин, активаторів IL2. Будучи прозапальним цитокином, IL2 призводить до запалення, активації та появи значного пулу проліферуючих лімфоцитів при ОС.

Достовірних кореляційних зв'язків між вмістом окремих субпопуляцій лімфоцитів і клінічними ознаками ОС не виявлено. За умови варіабельності показників вмісту субпопуляцій Т-

Таблиця 2. Ступінь взаємовпливу тяжкості уражень шкіри та інших ознак системної склеродермії у обстежених хворих

Ознаки	Характер впливу				
	Шкіра на інші ознаки		Інші ознаки на шкіру		
	D	p	D	P	
Синдром Рейно	0,68	0,566	0,27	0,765	
суглобів	0,63	0,601	0,68	0,510	
м'язів	3,43	0,023	2,31	0,108	
серця	5,92	0,001	5,63	0,006	
легень	1,00	0,401	0,63	0,536	
Ураження:	стравохода	0,78	0,509	0,05	0,950
печінки	1,46	0,235	0,79	0,457	
нирок	2,64	0,058	0,32	0,728	
ЦНС	0,23	0,878	1,19	0,312	
ПНС	1,55	0,212	0,89	0,415	

Таблиця 3. Рівень імуноглобулінів та циркулюючих імунокомплексів в крові хворих на обмежену склеродермію і здорових людей ($M \pm m$)

Показники	Групи обстежених					
	I група (n=39)	II група (n=34)	III група (n=13)	IV група (n=18)	V група (n=26)	VI група (n=30)
IgA, ммоль/л	1,7±0,07	1,9±0,04	1,7±0,05	1,6±0,05	1,7±0,05	1,7±0,06
IgM, ммоль/л	1,0±0,03	1,0±0,03	1,0±0,04	0,9±0,04	1,0±0,03	0,9±0,05
IgG, ммоль/л	13,4±0,41	14,2±0,30	13,6±0,39	10,2±0,40	12,9±0,48	9,4±0,39
SIg, ммоль/л	16,1	17,1	16,3	12,1	15,6	12,0
ЦІК, од. опт. шіл.	100,0±6,69	102,0±6,80	98,2±7,61	87,7±4,29	97,8±6,50	85,5±4,48

Примітка: I – обмежена БС, II – дисемінована БС, III – АД, IV – обмежений СЛ, V – дисемінований СЛ, VI – здорові (контрольна група).

лімфоцитів в крові людей, високу інформативність має так званий імунорегуляторний індекс. У хворих на ОС він був достовірно знижений. Прогностично несприятливими критеріями перебігу обмеженої БС, дисемінованої БС, АД, обмеженого СЛ і дисемінованого СЛ є відповідно параметри імунорегуляторного індексу <0,33 в.о., <0,27 в.о., <0,67 в.о., <0,82 в.о., <0,35 в.о. (<M-5m відповідних груп).

В цілому, у хворих на БС, АД і СЛ спостерігаються аналогічні зміни фенотипу лімфоцитів, а саме: виражена Т-лімфопенія (CD3+) з дисбалансом субпопуляцій лімфоцитів (CD4+, CD8+, CD16+) на тлі активації й підвищеної схильності лімфоцитів до апоптозу (CD95+) та зниження кількості молекул клітинної адгезії (CD54+), що, імовірно, призводить до втрати контролю Т-лімфоцитів відносно В-клітин з наступною активацією останніх. У всіх хворих відмічено збільшення рівнів імуноглобуліну G і ЦІК, корелюючих з розповсюдженням дерматозу.

При ОС варіант захворювання та його тяжкість (поширеність) мало впливають на інтегральний стан системи імунітету (відповідно

WR=0,97, p=0,514 та WR=1,12, p=0,342), про що свідчить виконаний багатофакторний дисперсійний аналіз Вілкоксона-Рао. При цьому однофакторний аналіз демонструє ві-рогідну дію на концентрацію сироваткового IgA поширеності шкірного синдрому (D=2,69, p=0,048). Окрім того, існує достовірний прямий кореляційний зв'язок поширеності уражень шкіри з цим секреторним класом імуноглобулінів ($r=+0,295$, $p=0,027$). За нашими даними, параметри IgA >3 ммоль/л (>M+ SD хворих на ОС) вказують на більш тяжкий (по-ширений) характер перебігу захворювання і мають прогнознегативну значимість.

У патогенетичних побудовах ОС беруть участь IgA, CD4+, CD38+ і CD95+, оскільки, за результатами ANOVA, перші два параметри (відповідно, D=4,36, p=0,018 та D=3,93, p=0,026) визначають варіант ОС (БС, АД і СЛ), а третій й четвертий – ступінь тяжкості (поширеності) захворювання (D=3,20, p=0,049 і D=4,05, p=0,023).

За результатами ANOVA/MANOVA, у хворих на СС (група порівняння) на інтегральний стан системи імунітету чинять достовірний вплив ступінь активності захворювання (WR=2,25, p=

Таблиця 4. Показники імуноцитів в крові хворих на обмежену склеродермію і здорових лю-

Показники	Групи обстежених					
	I група обмежена БС (n=39)	II група дисемі-нована БС (n=34)	III групат АД (n=13)	IV група обмежений СЛ (n=18)	V група дисемі-нований СЛ (n=26)	VI група контроль (n=30)
CD3+	46,1±12,20*	44,2±9,09*	50,5±10,71*	45,0±9,13*	39,4±11,02*	70,0±6,01
CD4+	28,5±5,99*	28,4±6,01*	30,1±5,28*	30,2±5,02*	30,1±5,31*	43,2±4,11
CD8+	29,5±6,02*	30,1±8,40*	29,4±8,12*	27,1±5,38*	30,5±4,03*	24,6±3,98
CD4+/CD8+	0,98±0,13*	0,96±0,11*	1,03±0,07*	1,11±0,06*	0,80±0,09*	1,83±0,14
CD16+	19,2±7,01*	19,1±7,18*	22,3±9,40*	19,2±8,07*	20,5±6,19*	14,2±9,20
CD22+	21,2±6,28*	21,4±6,02*	18,1±7,31*	18,1±4,09*	20,5±6,01*	17,4±9,08
CD25+	17,1±6,02*	19,0±6,17*	20,4±6,20*	15,5±8,28*	21,4±9,09*	7,0±2,39
CD54+	12,3±2,10*	11,5±2,17*	11,8±2,21*	14,1±0,52*	15,0±0,39*	26,2±1,60
CD95+	22,0±9,20*	24,3±10,06*	23,3±9,11*	17,0±9,08*	23,4±10,30*	15,1±4,03
CD25+/CD95+	0,9±0,07*	0,8±0,05*	0,9±0,07*	0,9±0,03*	0,9±0,07*	1,0±0,06
HLA-DR+	27,5±10,18*	28,4±9,08*	26,0±5,50*	23,6±9,01*	27,5±8,98*	10,2±2,19
HLA-DR+/CD95+	1,2±0,09*	1,2±0,07*	1,1±0,07*	1,2±0,07*	1,4±0,07*	2,7±0,06
T+B+NK-клітини	98,3±6,50	97,5±15,02	99,3±9,18	96,7±15,21	98,3±6,80	98,6±6,77

Примітка: * – відмінності між аналогічними показниками у хворих і здорових людей статистично вірогідні (p=0,05).

Таблиця 5. Показники системи імунітету у хворих на обмежену та системну склеродермію

Показники	Групи хворих		Відмінності	
	ОС (n=130)	СС (n=59)	t	P
IgA, ммоль/л	2,38±0,707±0,095	2,40±0,719±0,091	0,17	0,866
IgM, ммоль/л	1,79±0,718±0,096	1,72±0,727±0,092	0,57	0,571
IgG, ммоль/л	14,95±4,99±0,666	14,72±4,891±0,621	0,25	0,803
ЦІК, в.о.	79,58±61,868±8,267	76,31±60,158±7,640	0,29	0,771
CD3 ⁺ , Г/л	0,75±0,439±0,059	0,76±0,462±0,059	0,06	0,956
CD4 ⁺ , Г/л	0,33±0,171±0,023	0,34±0,178±0,022	0,15	0,879
CD8 ⁺ , Г/л	0,32±0,201±0,027	0,32±0,206±0,025	0,05	0,958
CD16 ⁺ , Г/л	0,40±0,239±0,032	0,40±0,260±0,033	0,10	0,924
CD22 ⁺ , Г/л	0,69±0,309±0,041	0,67±0,309±0,039	0,38	0,702
CD25 ⁺ , Г/л	0,37±0,233±0,031	0,36±0,237±0,030	0,19	0,851
CD38 ⁺ , Г/л	0,43±0,262±0,035	0,43±0,274±0,036	0,01	0,995
CD95 ⁺ , Г/л	0,72±0,223±0,030	0,71±0,229±0,028	0,19	0,851

0,003), тяжкість синдрому Рейно (WR=1,52, p=0,049), уражень суглобів (WR=1,65, p=0,047) і ПНС (WR=1,81, p=0,044). За даними однофакторного дисперсійного аналізу, на показники в крові IgA впливає тяжкість ураження ПНС (D=3,13, p=0,032), на рівень IgM – ступінь активності та виразність суглобового синдрому (відповідно D=3,35, p=0,025 і D=3,03, p=0,037), ЦІК – тяжкість нефропатії (D=2,28, p=0,018), CD3⁺ – легенів (D=3,40, p=0,040), CD16⁺ – суглобів (D=9,53, p=0,003) й легенів (D=5,21, p=0,026), CD38⁺ – лише суглобів (D=13,78, p=0,001). Незважаючи на те, що вміст в крові IgA у пацієнтів з ураженням ПНС на 7 % перевищував аналогічні показники у решті обстежених осіб з СС, ЦІК з нефропатією і без такої на 42 %, а клітин з рецепцією CD16⁺ при пневмопатії і без такої на 31 %, достовірних відмінностей перерахованих параметрів в цих підгрупах не встановлено (відповідно, t=0,88, p=0,399; t=1,78, p=0,081; t=1,70, p=0,095).

Виявлено вірогідні прямі кореляційні зв'язки ступеня активності патологічного процесу з концентраціями IgG (r=+0,308, p=0,015), IgM (r=+0,474, p<0,001) і ЦІК (r=+0,284, p=0,025), що почасті підтверджується дисперсійним аналізом (відповідно, D=5,02, p=0,010; D=14,49, p<0,001; D=8,68, p=0,001). Звертає на себе увагу факт, що значення клітин з рецепцією CD4⁺ і CD95⁺ визначають тяжкість синдрому Рейно (відповідно, D=5,19, p=0,003 та D=3,43, p=0,023), вміст IgA – виразність м'язового синдрому (D=3,62, p=0,018), а рівень CD22⁺ – тяжкість шкірного синдрому (D=4,48, p=0,016). Ми вважаємо, що показники CD22⁺ <0,4 Г/л у хворих на СС свідчать про тяжке ураження шкіри.

Внаслідок однотипності імунологічних порушень при БС, АД і СЛ, ми визнали на можливе розглядати ці підтипи ОС в порівнянні з показниками системи імунітету у хворих на СС в якості єдиної групи ОС. Як бачимо в таблиці 5, рівні в крові хворих на ОС й СС імуноглобулінів, ЦІК та окремих субкласів імуноцитів практично не відрізняються між собою.

Таким чином, у хворих на ОС спостерігаються значні порушення системи імунітету, що виявляються гіперпродукцією IgG і ЦІК, підвищен-

ними рівнями в крові клітин з рецепцією CD25⁺ та HLA-DR⁺ на тлі зниженого вмісту CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺, CD54⁺ й CD25⁺/CD95⁺, причому дисеміновані варіанти БС та СЛ перебігають з більш значними імунологічними зрушеннями, аніж обмежені, а в патогенетичних побудовах захворювання переважно беруть участь такі параметри, як рівні IgA, CD4⁺, CD38⁺ та CD95⁺. Зміни стану імунітету у пацієнтів з СС майже не відрізняються від таких при ОС, прямо залежать від ступеня тяжкості ураження шкіри (CD22⁺, p=0,016) та активності патологічного процесу (IgM, p=0,015; IgG, p<0,001; ЦІК, p=0,001), визначають виразність синдрому Рейно (CD4⁺, p=0,003; CD95⁺, p=0,023) та ураження м'язів (IgA, p=0,018), що має прогностичну значимість. Наявність щільної патогенетичної спільності імунного статусу при ОС і СС дозволяє розцінювати ОС як шкірний варіант СС, незважаючи на характерне для останньої системне ураження сполучної тканини.

K.V. Romanenko

A Comparative Analysis of Clinical Features and Immune State of Patients Ill with Localized and Systemic Scleroderma

Patients ill with localized scleroderma exhibit significant impairments of the immune system which demonstrate as hyperproduction of IgG and CIC, increased blood levels of the cells with the reception of CD25⁺ and HLA-DR⁺ in the background of the reduced contents of CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺, CD54⁺ and CD25⁺/CD95⁺. Such parameters as the levels of IgA, CD4⁺, CD38⁺ and CD95⁺ participate predominately pathogenic cases of the disease. The changes of the immune state in patients with systemic scleroderma almost do not differ from the localized ones. They depend directly on the severity degree of the skin lesion and a pathologic process activity. (Arch. Clin. Exp. Med. – 2014. – Vol. 23, No. 2. – P. 184-189)

Keywords: localized and systemic scleroderma, features of the clinic and immune state.

К. В. Романенко

Сравнительный анализ клинических особенностей и иммунного статуса больных ограниченной и системной склеродермией

У больных ограниченной склеродермией наблюдаются значительные нарушения системы иммунитета, что выражается гиперпродукцией иммуноглобулинов G и циркулирующих иммунокомплексов, повышенными уровнями в крови клеток с рецепцией моноклональных антител CD25⁺ и HLA-DR⁺ на фоне сниженного содержания CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺, CD54⁺ и CD25⁺/CD95⁺, а в патогенетических построениях болезни преимущественно принимают участие такие параметры, как уровни иммуноглобулинов A, моноклональных антител CD4⁺, CD38⁺ и CD95⁺. Изменения состояния иммунитета у больных системной склеродермией почти не отличаются от таковых при ограниченной, прямо зависят от степени тяжести поражения кожи (CD22⁺, p=0,016) и активности патологического процесса (иммуноглобулины M, p=0,015; иммуноглобулины G, p<0,001; циркулирующие иммунокомплексы, p=0,001). (Арх. клин. эксп. мед. — 2014. — Т. 23, № 2. — С. 184-189)

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гусева Н.Г. Системная склеродермия: клиника, диагностика, лечение / Н.Г. Гусева // Рос. журн. кожн. вен. болезней. — 2002. — № 4. — С. 5-15.
2. Кубанова А.А. (ред.). Дерматовенерология. Клинические рекомендации. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 320 с.
3. Мавров И.И. Основы диагностики и лечения в дерматологии и венерологии / И.И. Мавров, Л.А. Болотная, И.М. Сербина. — Харьков: Факт, 2007. — 792 с.
4. Романенко К.В. Выживание и причины летальности больных системной склеродермией / К.В. Романенко // Український журнал дерматології, венерології, косметології. — 2009. — № 3 (34). — С. 37-41.
5. Савенкова В.В. Математичне об'рунтування шкали оцінки ступеня тяжкості обмеженої склеродермії / В.В. Савенкова, О.В. Арсен'єв // Журн. дерматовенерол. косметол. ім. М.О. Торсуєва. — 2011. — № 1-2 (24). — С. 28-37.
6. Clinical and pathological significance of interleukin 6 overexpression in systemic sclerosis / K. Khan, S. Xu, S. Nihtyanova [et al.] // Ann. Rheum. Dis. — 2012. — Vol. 71, № 7. — P. 1235-1242.
7. Diagnostic usefulness of dermatoscopy in differentiating lichen sclerosus et atrophicus from morphea / W.H. Shim, S.W. Jawa, M. Song [et al.] // J. Am. Acad. Dermatol. — 2012. — Vol. 66, № 4. — P. 690-691.
8. Fett N.M. Update on morphea: part I. Epidemiology, clinical presentation, and pathogenesis / N. Fett, V.P. Werth // J. Am. Acad. Dermatol. — 2011. — Vol. 64, № 2. — P. 217-230.
9. Kreuter A. Localized scleroderma / A. Kreuter // Dermatol. Ther. — 2012. — Vol. 25, № 2. — P. 135-147.
10. Meyer O. Prognostic markers for systemic sclerosis / O. Meyer // Joint Bone Spine. — 2006. — Vol. 73, № 5. — P. 490-494.
11. Sousa E. Systemic sclerosis, a rare case / E. Sousa, P. Valente, M. Santos // Acta Reumatol. Port. — 2011. — Vol. 36, № 4. — P. 408-412.

Надійшла до редакції: 26.03.2014