УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 616-018.2-024.84-036.1-08-053.2

ЧИЖЕВСКАЯ
Ирина Дмитриевна

СИСТЕМНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ: КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОБЩНОСТЬ И РАЗЛИЧИЯ ТЕЧЕНИЯ И ТЕРАПИИ

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

по специальности 14.01.08 – педиатрия

Минск 2018

Репозиторий БГМУ

Научная работа выполнена в государственном учреждении образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования».

Научный консультант: **Беляева Людмила Михайловна**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры педиатрии государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования».

Официальные оппоненты: **Василевский Игорь Вениаминович**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры клинической фармакологии учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»;

Алейникова Ольга Витальевна, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент НАН Беларуси, директор государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии»;

Смычек Василий Борисович, доктор медицинских наук, профессор, директор государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр медицинской экспертизы и реабилитации».

Оппонирующая организация: учреждение образования «Гродненский государственный медицинский университет».

Защита состоится 6 июня 2018 года в 12.00 на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.01 при учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу: 220116, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83, e-mail: uchsovet@bsmu.by, тел. 277-16-21.

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

Автореферат разослан «____» мая 2018 года.

Ученый секретарь совета
по защите диссертаций
кандидат медицинских наук, доцент О.Н. Волкова

Репозиторий БГМУ

ВВЕДЕНИЕ

Медико-социальное значение системных заболеваний соединительной ткани (СЗСТ) связано с ростом их распространенности в общей популяции, быстрым развитием инвалидности и трудностями ранней и дифференциальной диагностики. Основными представителями СЗСТ в детском возрасте являются ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА), системная красная волчанка (СКВ) и ювенильная склеродермия (ЮС). Эти заболевания развиваются в результате нарушения регуляции иммунных реакций с развитием воспаления органов-мишеней и формированием большого спектра клинических проявлений, сопровождающихся значительным снижением качества жизни ребенка, что приводит к низкой социальной активности родителей и существенным затратам государства на содержание детей-инвалидов [Баранов А.А., 2002; Беляева Л.М., 2003; Лыскина Г.А., 2004; Алексеева Е.И., 2008; Семенова О.В., Салугина С.О., 2008; Falcini F., 2000; Ichimiya Y., 2003; Ravelli A., 2007; Foeldvari I., 2013].

Несмотря на достигнутые за последние годы успехи в изучении иммунных, микроциркуляторных расстройств, молекулярных основ фиброзообразования, многие вопросы биохимических механизмов патологических изменений при СЗСТ остаются недостаточно изученными [Алекперов Р.Т., Насонов Е.Л., 2003; Dinarello C.A., Moldawer L.L., 2000; Cerinic M.M., 2003; Arlett C.M., 2005; Sakkas L.I., 2006]. Побочное действие лекарственных средств, используемых при СЗСТ, является особым показанием для дальнейшего поиска оптимальных методов лечения, в том числе программных режимов сочетанной базисной, иммунокорригирующей и симптоматической терапии [Кузьмина Н.Н. и соавт., 2003; Алексеева Е.И., 2004; Митьковская Н.П., 2004; Никишина И.П., 2005; Беляева Л.М., 2011; Hebbar M., 2000; Cabane J., 2006; Lovell D.J., 2008; Luijten R.K., 2013]. Все изложенное научно обосновывает актуальность настоящей работы.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с научными программами (проектами) и темами

Диссертационная работа выполнена в соответствии с утвержденными научными планами работы государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования» в рамках задания НИР 02.08 «Разработать протоколы и этапы лечения и реабилитации детей и подростков с системными заболеваниями соединительной ткани (ЮРА, СКВ, системный склероз (СС)) на основе клинических, лабораторных и функциональных методов исследования» отраслевой научно-технической программы «Разработать и усовершенствовать формы и методы медицинской

Репозиторий БГМУ

реабилитации и медико-социальной экспертизы больных и инвалидов, профессиональной реабилитации больных и профилактики инвалидности» («Медицинская экспертиза и реабилитация») (сроки выполнения: 2007–2010 гг., номер государственной регистрации 20071799) и задания НИР 02.08 «Изучить клинико-иммунологическую характеристику и роль инфекционных факторов в развитии СЗСТ (ЮРА, СКВ, ЮС) у детей и разработать тактику иммунокорригирующей терапии на фоне базисного лечения пациентов с СЗСТ» отраслевой научно-технической программы «Разработать и внедрить новые высокотехнологичные методы укрепления здоровья женщин и детей, направленные на решение демографических проблем в государстве» («Здоровье женщины и ребенка – благополучие семьи и государства») (сроки выполнения: 2010–2014 гг., номер государственной регистрации 20100970).

Диссертация соответствует приоритетному направлению фундаментальных и прикладных научных исследований Республики Беларусь на 2011–2015 годы, утвержденных постановлением Совета Министров Республики Беларусь от 19.04.2010 № 585: «4.2. новые технологии профилактики, диагностики, лечения и реабилитации сердечно-сосудистых, онкологических и других социально значимых заболеваний».

Цель и задачи исследования

Цель исследования: оптимизировать диагностику и лечебные мероприятия, направленные на повышение эффективности медицинской помощи детям с СЗСТ.

Задачи исследования:

1 Оценить характер клинических проявлений, особенности дебюта, течения и прогноз ЮРА, СКВ и ЮС у детей и провести их сравнительную характеристику.

2 Выявить иммунологические особенности клинических проявлений ЮРА, СКВ и ЮС, в том числе уровень провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухолей альфа (ФНО-α) и интерферон гамма (ИФН-γ)), уточнить их роль в плане исхода и прогноза течения заболеваний.

3 Охарактеризовать показатели липидного спектра, системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в динамике лечения и реабилитации у детей с ЮРА, СКВ и ЮС.

4 Оценить состояние гормонального статуса (тиреотропный гормон, гормоны щитовидной железы, инсулин, кортизол, адипонектин) у детей с ЮРА, СКВ, ЮС в процессе лечения и реабилитации.

5 Охарактеризовать психологическое состояние детей, страдающих ЮРА, СКВ и ЮС в динамике лечения и реабилитации.

Репозиторий БГМУ

6 Определить частоту и характер функциональных нарушений со стороны органов желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы у детей, страдающих ЮРА, СКВ и ЮС в разные периоды течения заболевания.

7 Оценить опыт использования биотехнологических лекарственных средств у детей с ЮРА по результатам наблюдения в разные периоды течения заболевания, в том числе в катамнезе через 2 года.

8 По результатам комплексного анализа динамики клинико-лабораторных, функциональных показателей и психологического состояния детей с ЮРА, СКВ и ЮС в зависимости от активности и продолжительности течения болезни разработать дифференцированную программу лечебно-реабилитационных мероприятий, направленных на предупреждение обострений и прогрессирования СЗСТ у детей.

Объект исследования: амбулаторные и стационарные пациенты с системными заболеваниями соединительной ткани, находившиеся на лечении в ревматологическом отделении учреждения здравоохранения «4-я городская детская клиническая больница» г. Минска (УЗ «4ГДКБ») с 2008 по 2015 год включительно: 1) дети с ЮРА – 147 пациентов, 958 наблюдений в динамике; 2) дети с ЮС – 40 пациентов, 175 наблюдений в динамике; 3) дети с СКВ – 25 пациентов, 97 наблюдений в динамике.

Предмет исследования: семейный и генеалогический анамнез, анкетные данные, результаты клинического, иммунологического, клинико-лабораторного и функционально-диагностического обследования детей в сравнении с результатами обследования детей контрольной группы.

Научная новизна

Впервые в Республике Беларусь проведена комплексная дифференцированная оценка состояния иммунного статуса, липидного спектра, перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защиты (АОЗ), показателей свертывающей системы крови, функциональных нарушений органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и гепатобилиарной системы, эндокринной системы, психоэмоционального статуса у детей с СЗСТ в зависимости от периода возникновения заболевания, степени активности, клинических форм и вариантов болезней, проводимой терапии. Установлено малосимптомное течение коморбидных состояний при системных заболеваниях соединительной ткани у детей, выраженные гиперкоагуляционные сдвиги крови, иммунологические нарушения, хронологическая связь этих изменений с длительным приемом нестероидных противовоспалительных лекарственных средств и глюкокортикоидов. Коморбидность системных заболеваний соединительной ткани с кардиоваскулярной патологией представлена в виде четкой атерогенной направленности нарушений липидного спектра, активации

Репозиторий БГМУ

перекисного окисления липидов и снижении антиоксидантной защиты, которые взаимосвязаны с особенностями иммунопатологических нарушений и проводимой терапией и требуют постоянного контроля и коррекции. Впервые показано, что поражение слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки является коморбидным проявлением у детей с системными заболеваниями соединительной ткани. Получены данные, характеризующие особенности течения патологии ЖКТ у детей с системными заболеваниями соединительной ткани, проявляющиеся минимальными клиническими признаками и яркой морфологической картиной. Впервые в Республике Беларусь на основе анализа клинико-иммунологических особенностей системных заболеваний соединительной ткани у детей в различные периоды болезни определены оптимальные методы комплексного лечения с применением внутривенных иммуноглобулинов и биотехнологических лекарственных средств. Предложен метод оценки прогноза исхода заболевания на основе определения уровня ФНО-α в сыворотке крови (патент «Способ определения характера течения ювенильного ревматоидного артрита» № 13871). Впервые в Республике Беларусь разработана комплексная дифференцированная программа лечения и реабилитации детей с системными заболеваниями соединительной ткани, позволяющая достичь ремиссии заболевания в максимально короткие сроки, снизить потребность в нестероидных противовоспалительных лекарственных средствах и глюкокортикоидах, уменьшить кратность госпитализаций, снизить риск осложнений и инвалидности. Эффективность разработанной программы лечебно-реабилитационных мероприятий доказана на основе долгосрочного наблюдения.

Положения, выносимые на защиту

1. Сложность диагностики системных заболеваний соединительной ткани у детей в дебюте заболевания обусловлена клиническим полиморфизмом, часто не имеющим специфичности. Выявление иммунологических маркеров позволяет выделить информативные признаки высокой диагностической значимости. У детей с системными заболеваниями соединительной ткани уже на ранних этапах болезни имеются патогномоничные отклонения в иммунологических показателях, проявляющиеся достоверным повышением уровней CD4+-клеток ($p<0,05$), дефицитом CD8+-клеток ($p<0,001$), повышением иммунорегуляторного индекса CD4+/CD8+ ($p<0,001$), повышением общих иммуноглобулинов G ($p<0,01$) и M ($p<0,001$), а также повышением концентрации ФНО-α ($p<0,01$; 84,6% детей с ЮРА, 72% детей с СКВ и 87,5% детей с ЮС) и снижением концентрации ИФН-γ ($p<0,01$; 80,9% детей с ЮРА, 52% детей с СКВ и 72,5% детей с ЮС). Выраженность этих изменений имеет тесную взаимосвязь со

Репозиторий БГМУ

степенью активности (r_s=0,92632; p<0,001 для детей с ЮРА, r_s=0,978; p<0,001 для детей с СКВ) и длительностью заболевания (r_s=0,73; p<0,01).

2. Атерогенная направленность липидного спектра крови, характеризующаяся гиперлипидемией >7,0 г/л (у 60% детей с СКВ, у 57,8% детей с ЮРА и у 62,5% детей с ЮС), гипертриглицеридемией >1,1 ммоль/л (у 22,5% детей с ЮС, у 40,8% детей с ЮРА, у 52% детей с СКВ), гиперхолестеринемией (у 32,5% детей с ЮС, у 46,3% детей с ЮРА, у 44% детей с СКВ) и дислипопротеинемией в виде снижения холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) и повышения холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), а также повышением соотношения АроВ/АроА>1 (у 28% детей с СКВ, у 16,3% детей с ЮРА и у 17,5% детей с ЮС) и снижением аполипопротеина Е (АроЕ) (p<0,001), активацией ПОЛ (в виде достоверного (p<0,05) повышения уровня промежуточных (диенкетоны – $ДК_{278}$ и диенконьюгаты – $ДК_{233}$) и конечных (малоновый диальдегид) продуктов ПОЛ в сыворотке крови пациентов) и достоверным (p<0,05) снижением водорастворимой (ACW) и жирорастворимой (ACL) антиоксидантной способности веществ в сыворотке крови у детей с системными заболеваниями соединительной ткани обусловлены особенностями иммунопатологического процесса, проводимой глюкокортикоидной терапией и являются факторами риска развития кардиоваскулярных событий (тромбоэмболии легочных артерий, инфаркты мозга и миокарда).

3. Изменения гормонального статуса детей с системными заболеваниями соединительной ткани характеризуются снижением уровней общего и свободного тироксина (p<0,01), трийодтиронина (p<0,01), повышением уровня тиреотропного гормона, наличием антител к тиреоглобулину и тиреоидной пероксидазе (у 25,8% детей с ЮРА, у 32% детей с СКВ и у 17,5% детей с ЮС), повышением уровней иммунореактивного инсулина (p<0,05) и кортизола (p<0,001) у 58,5% детей с ЮРА, у 64% детей с СКВ и у 42,5% детей с ЮС, а также снижением уровня адипонектина (p<0,01) у 58,5% детей с ЮРА, у 64% детей с СКВ и у 42,5% детей с ЮС. Имеется четкая прямая корреляция между нарушениями гормонального статуса и выраженностью отклонений в иммунной системе у обследованных пациентов.

4. У детей с системными заболеваниями соединительной ткани наиболее распространены коморбидные заболевания ЖКТ (69,4% пациентов), поражения гепатобилиарной системы (82,1% пациентов) и нарушения биоценоза кишечника (70,3% пациентов), ассоциированные с особенностями течения основного заболевания. Структурные изменения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки у детей с СЗСТ характеризуются выраженной вариабельностью, что обосновывает необходимость обязательного морфологического исследования и дифференцированного

Репозиторий БГМУ

гастроэнтерологического сопровождения в лечении данной группы пациентов. Сочетание хеликобактерной инфекции в слизистой оболочке желудка с выявленными дисбиотическими состояниями кишечника свидетельствует о системном нарушении колонизационной резистентности слизистых ЖКТ у детей с СЗСТ, требующем комплексного их лечения с воздействием на иммунореактивность организма.

5. Применение биотехнологических лекарственных средств (адалимумаб, тоцилизумаб) в комплексном лечении ЮРА и внутривенного иммуноглобулина (октагам) с целью иммунокорригирующей терапии ЮРА, СКВ и ЮС позволили быстро достичь ремиссии заболевания, сократить частоту обострений заболеваний, уменьшить лекарственную нагрузку путем снижения потребности в нестероидных противовоспалительных лекарственных средствах на 43% и глюкокортикоидной терапии на 37%, а также снизить количество повторных обращений за медицинской помощью на 1,8 раза.

6. Разработанная комплексная дифференцированная программа лечебно-реабилитационных мероприятий повышает эффективность медицинской помощи детям с СЗСТ путем достижения ремиссии заболевания в короткие сроки, увеличения её продолжительности на 6–12 и более месяцев, сокращения кратности госпитализаций в 1,7 раз в году, снижения средних сроков госпитализации на 2,4 койко-дня, что позволяет предотвратить экономический ущерб (экономическая эффективность внедрения в течение 1 года составила 173 105,75 белорусских рублей).

Личный вклад соискателя

Автором самостоятельно проведены патентно-информационный поиск, анализ отечественной и зарубежной литературы по теме диссертационного исследования с обоснованием актуальности выбранной темы, научной новизны, практической значимости. Совместно с научным консультантом определены цель и задачи диссертационного исследования. Автором лично проведен сбор первичных материалов, сформированы базы данных, выполнена статистическая обработка и анализ полученных результатов исследования. Соискателем лично получены основные научные результаты диссертации, сформулированы положения, выносимые на защиту, выводы и рекомендации по практическому использованию результатов. Все разделы диссертации выполнены автором самостоятельно на базе ревматологического отделения УЗ «4ГДКБ». Соискатель лично провела обследование и лечение 212 детей с ревматическими заболеваниям и обследование 50 детей контрольной группы. Обсуждение полученных результатов проводилось совместно с научным консультантом доктором медицинских наук, профессором Беляевой Л.М.

Долевое участие автора в совместных публикациях составляет 80%. Вклад соавторов совместных публикаций, патента и инструкций по применению определялся участием в выполнении лабораторных и инструментальных исследований.

Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов

Результаты проведенного исследования были доложены и обсуждены на: V Всероссийском Конгрессе «Детская кардиология 2008» (Москва, 2008), VI и VII Международных конференциях «Медико-социальная экология личности: состояние и перспективы» (Минск, 2008, 2009), V съезде ревматологов России (Москва, 2009), Республиканском научно-практическом семинаре «Болезни суставов у детей и подростков» (Минск, 2009), Республиканском семинаре БелМАПО «Достижения медицины» (Минск, 2010), Международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицинской экспертизы и реабилитации больных и инвалидов» (Минск, 2010), Республиканской научно-практической конференции «Современные подходы к диагностике, лечению и профилактике кардиологических и ревматических болезней у детей» (Минск, 2010), II Конгрессе детских врачей Союзного государства в рамках Десятого Российского Конгресса «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии» (Москва, 2011), IX съезде педиатров Республики Беларусь (Минск, 2011), Международном конгрессе «Новые подходы в системе последипломного обучения и подготовки специалистов» (Минск, 2011), Республиканской научно-практической конференции «Педиатрия XXI века: проблемы и перспективы» (Гродно, 2012), Республиканской конференции с международным участием «Новые технологии диагностики и лечения ревматических болезней» (Минск, 2013), II Евразийском конгрессе ревматологов (Москва, 2014), Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Современные методы диагностики и лечения в детской кардиологии и ревматологии» (Минск, 2014), Европейском ревматологическом конгрессе EULAR (Париж, 2014), XXI Европейском конгрессе детских ревматологов (Белград, 2014), Республиканской научно-практической конференции «Остеоиммунология: современность и научные перспективы» (Минск, 2015), I Международном Минском Медицинском форуме (Минск, 2015), IV международном конгрессе по системному склерозу 4th Systemic Sclerosis World Congress (Лиссабон, 2016), III Евразийском конгрессе ревматологов (Минск, 2016), XXIII Европейском конгрессе детских ревматологов (Генуя, 2016).

Репозиторий БГМУ

Результаты выполненных исследований внедрены в работу учреждений здравоохранения Республики Беларусь и в учебный процесс БелМАПО, что подтверждено 20 актами о внедрении.

Опубликование результатов диссертации

По теме диссертации опубликованы 63 научные работы общим объемом 25,42 авторских листа. Из них: 1 монография (объем 10,78 авторских листа, тираж 100 экземпляров), 16 статей в научных изданиях, отвечающих требованиям пункта 18 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь, общим объемом 9,94 авторских листа (12 статей – в журналах Республики Беларусь, 4 статьи – в зарубежных журналах), 18 статей в материалах научных съездов, конгрессов, конференций (объем 2,31 авторских листа), 27 тезисов – 1,61 авторских листа. Министерством здравоохранения Республики Беларусь утверждены 2 инструкции по применению. Получен 1 патент Республики Беларусь на изобретение.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 230 страницах машинописного текста, содержит 62 таблицы и 17 рисунков (34 страницы). Состоит из введения, общей характеристики работы, основной части, представленной 8 главами (обзор литературы, материалы и методы исследования, 6 глав собственных исследований), заключения, раздела «Библиографический список», 6 приложений. Библиографический список включает 341 литературный источник: 115 – на русском языке, 163 – на английском языке, 63 – собственные публикации соискателя (53 – на русском языке, 10 – на английском языке).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Для решения поставленных задач обследование пациентов проводилось на базе ревматологического отделения УЗ «4ГДКБ» и научно-исследовательской лаборатории (НИЛ) государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования» (БелМАПО). В период с 2008 по 2015 годы проведено обследование 212 детей с СЗСТ, среди них 66 мальчиков и 146 девочек. Все пациенты были разделены на 3 клинические группы. В I группу вошли 147 детей с ЮРА, II группу составили 40 детей с ЮС, III – 25 детей с СКВ (таблица 1).

Репозиторий БГМУ

Таблица 1. – Демографическая характеристика обследованных детей

Исследуемые параметры		I группа Дети с ЮРА, n = 147	II группа Дети с ЮС, n = 40	III группа Дети с СКВ, n = 25
Средний возраст, лет, Me [LQ_{25}; HQ_{75}]		8 [5; 12]	11 [7; 14]	13 [12; 16]
Пол	Мальчики, абс. (%)	54 (41,7%)	8 (20%)	4 (16%)
	Средний возраст, лет, Me [LQ_{25}; HQ_{75}]	9,5 [6; 13]	11 [7; 15]	13 [11,5; 15,5]
	Девочки, абс. (%)	93 (58,3%)	32 (80%)	21 (84%)
	Средний возраст, лет, Me [LQ_{25}; HQ_{75}]	6 [4; 11]	11 [7; 13,5]	13 [12; 16]

В качестве статистического контроля дополнительно обследовано 50 практически здоровых детей после получения информированного согласия (средний возраст – 9 [5; 13] лет). Здоровыми считали детей I–II групп здоровья, не болевших в течение месяца перед обследованием.

На каждого пациента заполнялась анкета, которая включала паспортные данные, генеалогический и аллергологический анамнез, анамнез жизни и болезни, характеристику клинических проявлений и особенностей течения заболевания, а также результаты проведенных клинико-лабораторных исследований, методы лечения и реабилитации.

Диагностика ЮРА и СКВ проводилась на основании критериев Американской Коллегии Ревматологов (ACR). Диагностика ЮС основана на классификации, разработанной рабочей группой по изучению ювенильного системного склероза и одобренной Европейским обществом детских ревматологов (PReS), ACR и Европейской лигой по борьбе с ревматизмом (EULAR) в 2007 году.

Клинико-лабораторные и биохимические исследования проводились в клинической и биохимической лабораториях УЗ «4ГДКБ» по стандартным методикам после утреннего забора материала. Исследование состояния клеточного и гуморального иммунитета проводили на базе иммунологического отдела биохимической лаборатории учреждения здравоохранения «10-я городская клиническая больница» г. Минска. Определение концентрации ФНО-α и ИФН-γ в сыворотке крови проведено в радиоизотопной группе НИЛ БелМАПО методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью наборов фирмы Immunotech (Франция).

Исследование основных показателей липидного спектра (общие липиды (ОЛ), общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ), ХС-ЛПВП, ХС-ЛПНП, коэффициент атерогенности), оценку состояния системы ПОЛ и АОЗ проводили в биохимическом отделе НИЛ БелМАПО. Об активности ПОЛ судили по содержанию первичных и вторичных продуктов ПОЛ – $ДК_{233}$, $ДК_{278}$, малонового диальдегида (МДА). О состоянии антиоксидантной системы судили

Репозиторий БГМУ

по содержанию ACL и ACW, определение которых проводили методам фотосенсибилизированной хемилюминесценции. Белки, входящие в состав липопротеинов (ApoA, ApoB, ApoE), определяли турбидиметрическим методом.

Функцию системы гипофиз – щитовидная железа оценивали по уровням тиротропного гормона (ТТГ), общего тироксина (T_4), свободного тироксина ($T_{4св.}$), общего трийодтиронина (T_3), свободного трийодтиронина ($T_{3св.}$) и значениям соотношения T_3/T_4, уровням антител к тиреоглобулину (АТ к ТГ) и антител к тиреоидной пероксидазе (АТ к ТПО). Уровень иммунореактивного инсулина (ИРИ) и кортизола в сыворотке крови определяли метом РИА с применением сертифицированных наборов реагентов производства УП ХОП ИБОХ НАН Беларуси. Для определения уровня адипонектина в сыворотке крови была использована тест-система Adiponectin (human) Elisa (кат. № EIA4177). Гормональные исследования проводили в радиоизотопной группе НИЛ БелМАПО.

С целью изучения состояния слизистой оболочки верхних отделов пищеварительного тракта пациентам проводили эзофаго-гастродуоденоскопию (ЭГДС) с прицельной биопсией слизистой оболочки желудка (СОЖ) и последующим морфологическим анализом биопсийного материала.

Для исследования выраженности реактивной (РТ) и личностной (ЛТ) тревожности у детей старше 9 лет использовалась шкала Ч.Д. Спилбергера, адаптированная Ю.Л. Ханиным, детско-подростковый вариант, позволяющий определить предрасположенность человека к возникновению состояния психологической дезадаптации под влиянием стрессовых ситуаций.

Статистическую обработку данных, полученных в результате исследований, проводили традиционными методами вариационной статистики на персональном компьютере с использованием программы Statsoft Statistica 8.0 (Serial Number: STA862D175437Q), пакета прикладной программы Microsoft Excel Office 2010 (лицензия № 101 МН 1854232X100054). Описание распределений количественных признаков в выборках представлено в виде медиан (Me) и границ интерквартильного отрезка с применением процентилей 25% и 75% (LQ_{25}; HQ_{75}), качественных номинальных признаков – в виде абсолютных частот и процентов.

Для проверки гипотезы о различиях в независимых группах применяли методы непараметрической статистики с использованием Т-критерия Манна–Уитни для парного сравнения независимых групп по одному признаку и критерия Крускала–Уоллиса для множественных сравнений. Для оценки степени взаимного влияния и связи между изучаемыми показателями использовался корреляционный анализ, для чего рассчитывали непараметрический коэффициент ранговой корреляции Спирмена – r_s. Достоверными считались различия и корреляция при значениях $p<0,05$.

Репозиторий БГМУ

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В группе пациентов с ЮРА у 8 детей (5,45%) диагностирован артрит с энтезитом [M08.1], ЮРА с системным началом [M08.2] – у 20 человек (13,60%), полиартикулярный вариант ЮРА [M08.3] выявлен у 48 детей (32,65%), олигоартикулярный вариант ЮРА [M08.4] – у 71 ребенка (48,30%). Серопозитивный по ревматоидному фактору (РФ) вариант ЮРА диагностирован у 6 детей (4,10%), у 4 (2,72%) детей выявлены антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП). Дебют заболевания отмечен в возрасте от 9 месяцев до 16 лет, средний возраст – 5,0 (3,0; 9,0) лет.

Среди обследованных пациентов с ЮС преобладали дети с ювенильной ограниченной склеродермией (ЮОС) – 26 человек (65%), детей с ювенильной системной склеродермией (ЮСС) было 14 (35%). Дебют заболевания отмечен в возрасте от 3 до 15 лет, средний возраст – 9,5 (6,0; 12,5) лет.

Среди детей с СКВ подавляющую часть составляли девочки – 21 человек (84%), мальчиков было 4 (16%). У всех пациентов заболевание развилось в подростковом возрасте.

Среди провоцирующих факторов в развитии СЗСТ отмечены перенесенная накануне острая респираторная инфекция у 56 (38,1%) детей с ЮРА (в том числе ангина – у 8, пневмония – у 3), у 12 (30%) детей с ЮС и у 10 (40%) детей с СКВ, ветряная оспа – у 2 (1,4%) детей с ЮРА, длительная интенсивная инсоляция – у 12 (48%) детей с СКВ, вакцинация – у 7 (4,7%) детей с ЮРА и у 2 (5%) детей с ЮС, травмы – у 14 (9,5%) детей с ЮРА и у 3 (7,5%) детей с ЮС, тяжелая психическая травма (смерть близкого человека) – у 3 (12%) детей с СКВ, укусы насекомых (осы) – у 1 (2,5%) ребенка с ЮС. Триггерный фактор не установлен у 68 (46,3%) детей с ЮРА и у 22 (55%) детей с ЮС.

Наследственная отягощенность по ревматическим заболеваниям установлена у 14 (9,5%) детей с ЮРА, у 3 (7,5%) детей с ЮС и у 4 (16%) детей с СКВ, по гастроэнтерологической патологии – у 23 (15,64%) детей с ЮРА, у 5 (12,5%) детей с ЮС и у 5 (20%) детей с СКВ, по ожирению – у 2 (1,4%) детей с ЮРА и у 2 (8%) детей с СКВ, по болезням системы кровообращения – у 5 (3,4%) детей с ЮРА, у 2 (5%) детей с ЮС и у 3 детей (12%) с СКВ.

Большинство детей на момент включения в исследование длительно получали глюкокортикоидную и иммуносупрессивную терапию. Общеклинические симптомы: лихорадка, слабость, повышенная утомляемость, потеря веса – наблюдались в дебюте ЮС у 8 (20%) больных, у 18 (72%) детей с СКВ и у 34 (23,1%) детей с ЮРА. Задержка физического развития отмечена у 7 (17,5%) пациентов с ЮС и у 56 (38,1%) детей с ЮРА. Лимфаденопатия была выражена незначительно – увеличенные лимфоузлы отдельных групп

Репозиторий БГМУ

определялись у 12 (30%) пациентов с ЮС, у 14 (56%) пациентов с СКВ и у 48 (32,6%) детей с ЮРА.

По результатам проведенного исследования у большинства детей с СЗСТ отмечалась различная сопутствующая патология: у 94 (63,9%) детей с ЮРА, у 24 (60%) детей с ЮС и у 14 (56%) детей с СКВ отмечался хронический тонзиллит; аденоидиты диагностированы у 43 (29,3%) детей с ЮРА, у 14 (35%) детей с ЮС и у 6 (24%) детей с СКВ; частые инфекции верхних дыхательных путей и ЛОР-органов установлены у 31,5% пациентов. При исследовании мазков со слизистой носа и зева на патогенную микрофлору у обследованных детей были обнаружены: золотистый стафилококк – у 57,8% детей с ЮРА, у 47,5% детей с ЮС и у 56% детей с СКВ, бета-гемолитический стрептококк – у 25,8% детей с ЮРА, у 30% детей с ЮС и у 32% детей с СКВ, кандидоз слизистых оболочек – у 10,8% детей с ЮРА, у 12,5% детей с ЮС и у 16% детей с СКВ.

При вирусологическом обследовании у детей с ЮРА выявлено наличие антител класса IgM и/или IgG к вирусу простого герпеса (76 детей, 57,7%), к вирусу Эпштейна–Барра (68 детей, 46,3%) и к цитомегаловирусной инфекции (57 детей, 38,7%). Среди детей с ЮС наличие антител к вирусу простого герпеса диагностировано у 17 (42,5%) пациентов, к вирусу Эпштейна–Барра – у 14 (35%) пациентов и к цитомегаловирусу – у 10 (25%) пациентов. Среди детей с СКВ наличие антител к вирусу простого герпеса диагностировано у 8 (32%) пациентов, к вирусу Эпштейна–Барра – у 12 (48%) пациентов и к цитомегаловирусу – у 9 (36%) пациентов. У большинства обследованных детей отмечено сочетанное носительство этих вирусов.

По результатам исследования крови методом иммуноферментного анализа у 22 детей с ЮРА (14,9%) и у 9 детей с ЮС (22,5%) обнаружены антитела класса IgG к Borrelia burgdorferi, у 24 детей с ЮРА (16,3%) и у 7 детей с ЮС (17,5%) – к Chlamydia psittaci, у 28 детей с ЮРА (19,1%) и у 8 детей с ЮС (20%) – к Mycoplasma hominis. Присутствие вирусной и бактериальной инфекции отмечено преимущественно у пациентов с высокой и умеренной степенью активности заболевания.

Значительная роль в развитии патологического процесса в коже, опорно-двигательном аппарате и внутренних органах при СЗСТ принадлежит иммунологическим нарушениям. Нами проведено исследование основных показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета у детей с СЗСТ, по результатам которого установлен ряд особенностей в характеристике иммунного статуса у детей всех трех клинических групп.

У детей с ЮРА, ЮС и СКВ нарушения показателей Т-клеточного звена иммунитета проявлялись достоверным ($p<0,001$) повышением относительного содержания CD4+-клеток и достоверным ($p<0,001$) снижением содержания

Репозиторий БГМУ

CD8+-клеток (p<0,001) по сравнению с контрольной группой (рисунок 1), что обусловило значительное повышение иммунорегуляторного индекса (соотношение CD4+/CD8+).

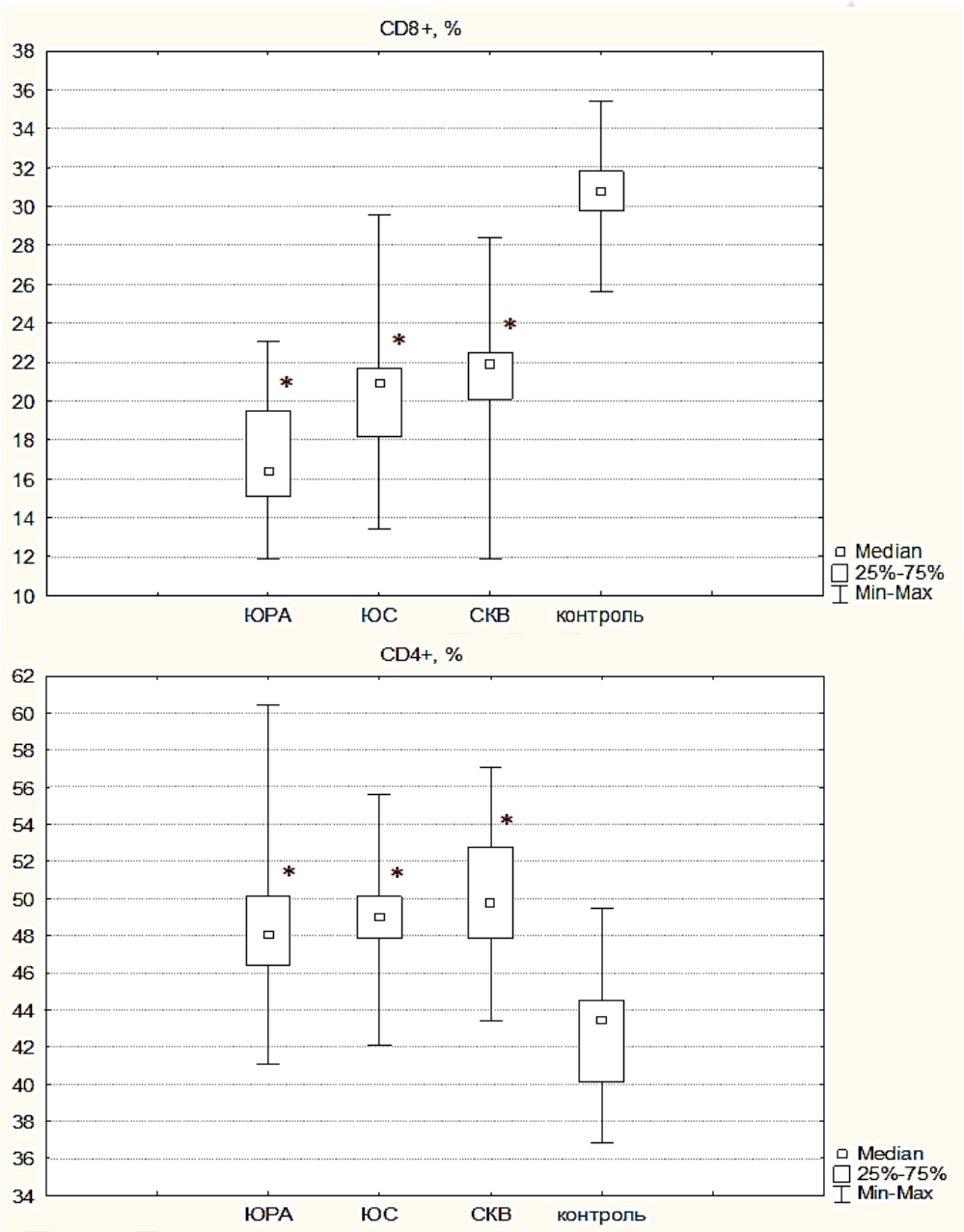

Рисунок 1. – Уровни CD4+- и CD8+-клеток у обследованных детей (* – p<0,001)

В результате оценки уровней показателей, характеризующих состояние гуморального звена иммунитета, установлено достоверное повышение относительного количества В-лимфоцитов (Вл) у всех детей с СЗСТ (p<0,01–0,001) по сравнению с аналогичными показателями у лиц контрольной группы (таблица 2). Дисгаммаглобулинемия у обследованных детей проявлялась значительным повышением концентрации IgG и IgM в сыворотке крови (p<0,01), а также снижением IgA (p<0,001).

Таблица 2. – Показатели клеточного и гуморального звеньев иммунитета у обследованных детей

Параметры	Пациенты с ЮРА, n = 147	Пациенты с ЮС, n = 40	Пациенты с СКВ, n=25	Контроль, n = 50
Вл (М-РОК), %	8,9 (6,4–10,9)**	10,2 (8,4–14,3)***	13,2 (9,7–16,6)***	6 (5–7)
Ig G, г/л	17,9 (11,5–19,4)**	16,8 (13,2–21,8)**	18,9 (16,7–28,8)**	11,5 (7,65–14,15)
Ig A, г/л	1,2 (1,1–1,9)***	1,7 (1,2–2,6)***	1,8 (1,4–2,9)***	2,7 (2,35–3,85)
Ig M, г/л	3,6 (2,6–4,8)***	3,3 (2,4–4,1)***	3,4 (2,3–4,9)***	2,8 (2,15–3,19)

Примечание – достоверность различий в сравнении с контролем: * $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$.

Выявленные изменения в показателях иммунного статуса свидетельствуют о том, что одной из ведущих причин развития системных заболеваний соединительной ткани у детей являются нарушения иммунологических механизмов регуляции иммунного ответа, с вовлечением CD4+- и CD8+-клеток, активацией В-лимфоцитов и гиперпродукцией IgG и IgM, что подчеркивает факт наличия иммунновоспалительного процесса у всех пациентов независимо от нозологической формы заболевания.

По результатам проведенного исследования установлено достоверное увеличение содержания ФНО-α в сыворотке крови у детей с ЮРА ($p<0,01$), с ЮС ($p<0,001$) и с СКВ ($p<0,01$) при сравнении с контрольной группой. Индивидуальные значения ФНО-α в сыворотке крови оказались повышены у 35 (87,5%) пациентов с ЮС, у 124 (84,4%) детей с ЮРА, у 18 (72%) детей с СКВ. Максимальные значения этого показателя отмечены у пациентов с ЮС с быстро прогрессирующим течением заболевания (128,6±19,3 пг/мл) и у детей с системным вариантом ЮРА (263,98±24,71 пг/мл). Корреляционный анализ позволил выявить тесную взаимосвязь уровня ФНО-α со степенью активности заболевания для детей с ЮРА, оцененную по индексу JADAS71 ($r_s=0,92632$; $p<0,001$), и для детей с СКВ по индексу SLEDAI ($r_s=0,978$; $p<0,001$), а также с кожным счётом при ЮС ($r=0,9321$; $p<0,001$). Установлена положительная корреляционная связь между уровнем ФНО-α и сывороточной концентрацией С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови ($r_S=0,64$; $p<0,01$). Содержание ФНО-α было статистически значимо выше у пациентов с высокими значениями РФ, чем у детей с нормальным уровнем РФ ($p<0,05$). Полученные результаты свидетельствуют о том, что повышение уровня ФНО-α при СЗСТ отражает воспалительную активность заболевания.

По результатам проведенного исследования у всех обследованных пациентов уровень ИФН-γ был достоверно снижен в сыворотке крови по сравнению со здоровыми детьми ($p<0,05$). Снижение уровня ИФН-γ у детей с СЗСТ может свидетельствовать о переключении на Th2-тип иммунного ответа.

Репозиторий БГМУ

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

В ходе исследования установлено достоверное ($p<0,05$-$0,001$) повышение уровня промежуточных ($ДК_{233}$, $ДК_{278}$) и конечных (МДА) продуктов ПОЛ в сыворотке крови пациентов всех клинических групп в сравнении с контрольной группой, что свидетельствует об активации процессов ПОЛ у детей с данной патологией (таблица 3). Окисленные липиды обладают антигенными свойствами, запуская аутоиммунные процессы повреждения тканей. При проведении корреляционного анализа установлена положительная корреляционная связь между уровнями $ДК_{233}$, $ДК_{278}$ в сыворотке крови и СОЭ ($r_S=0,87$, $p<0,001$).

Таблица 3. – Содержание в сыворотке крови продуктов ПОЛ у детей с ревматическими заболеваниями (M±SD / Me)

Параметры	Дети с ЮРА, n=147	Дети с ЮС, n=40	Дети с СКВ, n=25	Контроль, n=50
ACW, мкмоль/л	11,61±5,7 / 9,83*	6,87±1,21 / 6,76**	7,34±2,67 / 7,84**	13,72±8,25 / 13,73
ACL, мкмоль/л	7,1±3,96 / 7,23*	5,24±1,13 / 5,64**	4,51±1,2 / 4,64**	8,81±3,5 / 10,27
$ДК_{233}$, ед. опт. пл.	3,22±0,51 / 2,34**	6,76±1,02 / 6,94***	5,41±1,75 / 5,97***	1,65±0,4 / 1,05
$ДК_{278}$, ед. опт. пл.	1,23±0,18 / 1,31*	9,76±1,28 / 11,1***	10,5±3,61 / 11,31***	0,19±0,1 / 0,15
МДА, мкмоль/л	17,13±1,4 / 17,5***	17,8±4,2 / 16,4***	19,1±5,2 / 16,9***	6,96±1,42 / 7,01

Примечание – достоверность различий в сравнении с контролем: * $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$.

Параллельно изменению интенсивности ПОЛ происходит изменение активности системы АОЗ. В выведении свободных радикалов и радикальных форм антиоксиданты играют роль системы естественной детоксикации. По результатам исследования у детей с СЗСТ установлено достоверное ($p<0,001$) снижение содержания ACW и ACL в сыворотке крови при сравнении с контрольной группой, что предполагает нарушение в процессах антиоксидантной защиты. При проведении корреляционного анализа установлена отрицательная корреляционная связь между уровнем ФНО-α и содержанием ACL в сыворотке крови ($r_S= –0,46$, $p<0,05$), между содержанием ACW и ФНО-α в сыворотке крови ($r_S= –0,54$, $p<0,01$). Таким образом,

Репозиторий БГМУ

выявленные нарушения со стороны системы ПОЛ-АОЗ у детей с СЗСТ могут способствовать поддержанию высокой интенсивности иммунного воспаления.

При изучении основных показателей липидного спектра крови у детей с ЮРА, ЮС и СКВ выявлено достоверное повышение сывороточной концентрации ОЛ ($p<0,01$) и ТГ ($p<0,001$) при сравнении с контрольной группой, причем у детей, получавших глюкокортикоиды концентрация ТГ достоверно превышала аналогичный показатель пациентов, их не получавших ($p<0,05$). У детей с СЗСТ установлено достоверное повышение содержания ОХС ($p<0,001$) и снижение уровней ХС-ЛПВП ($p<0,05$) в сравнении с контрольной группой, что может способствовать раннему атеросклеротическому поражению сосудов. Повышение уровней ОЛ в сыворотке крови >7,0 г/л установлены у 60% детей с СКВ, у 44,2% пациентов с ЮРА и у 62,5% больных ЮС. Повышение содержания ТГ >1,1 ммоль/л выявлено у 52% детей с СКВ, у 19,7% больных ЮРА и у 25% пациентов с ЮС. Повышение содержания ОХС >5,2 ммоль/л установлено у 15,6% детей с ЮРА, а снижение уровней ХС-ЛПВП <0,96 ммоль/л выявлено у 29,9% пациентов с ЮРА и у 25% детей с ЮС.

Наиболее значимые изменения липидного спектра установлены при изучении его в зависимости от активности заболевания. Средние значения концентрации ХС-ЛПВП достоверно снижались с увеличением степени активности болезни: 1,15 (0,98; 1,3) ммоль/л – при минимальной активности, 1,02 (0,87; 1,17) ммоль/л – при умеренной активности и 0,94 (0,78; 1,01) ммоль/л – при высокой активности болезни. При проведении корреляционного анализа установлена обратная корреляционная связь между степенью активности болезни и содержанием ХС-ЛПВП ($r_S= –0,63$; $p<0,01$).

При проведении корреляционного анализа установлена положительная корреляционная связь между уровнем ОХС и продолжительностью заболевания ($r_S=0,71$; $p<0,01$), между стадией заболевания и концентрацией ХС-ЛПНП ($r_S=0,38$; $p<0,05$), а также между степенью активности болезни и содержанием ХС-ЛПНП ($r_S=0,45$; $p<0,05$).

Аполипопротеин А (АроА) является главным белковым компонентом ЛПВП, защищает сосуды от атеросклероза. Снижение содержания АроА связано с низким уровнем ЛПВП и замедляет выведение ХС из сосудов, увеличивая риск развития атеросклероза. Считается, что АроА является лучшим показателем сердечно-сосудистого риска, чем ХС-ЛПВП. Аполипопротеин В (АроВ) является основным белком ЛПНП и хиломикронов, участвует в регуляции метаболизма ХС и отражает риск развития атеросклероза. Так же, как и АроА, АроВ является лучшим маркёром для оценки риска атеросклероза по сравнению с определением ЛПНП. Увеличение АроВ даже при нормальном уровне ЛПНП свидетельствует о повышенном

Репозиторий БГМУ

риске развития сердечно-сосудистых событий. Определение АроА и АроВ применяют для расчета коэффициента АроВ/АроА, который является более надёжным инструментом для оценки кардиоваскулярного риска, так как уровни аполипопротеинов более стабильны и менее подвергаются изменениям, чем фракции ЛП. При индексе АроВ/АроА<1 атерогенность расценивается как низкая, при АроВ/АроА>1 атерогенность увеличивается. Установлено достоверное (p<0,05) снижение концентрации АроА и увеличение АроВ у пациентов всех клинических групп по сравнению с контрольной группой, что обусловило увеличение индекса атерогенности (таблица 4).

Таблица 4. – Уровни аполипопротеинов А и В у детей с СЗСТ

Параметры	Дети с ЮРА, n = 147	Дети с СКВ, n=25	Дети с ЮС, n = 40	Контроль, n = 50
АроА, мг/дл	92,3 [69,7; 99,1]*	85,1 [59,8; 94,9]*	79,8 [68,9; 99,4]*	127,2 [122,1; 132,3]
АроВ, мг/дл	60,9 [48,9; 73,4]*	59,8 [51,9; 67,8]*	67,3 [52,6; 75,1]*	32,1 [19,9; 50,8]
АроВ/АроА	0,85 [0,68; 0,97]*	0,79 [0,64; 0,98]*	0,89 [0,74; 1,13]*	0,37 [0,31; 0,49]

Примечание – * достоверность различий в сравнении с контролем p<0,05.

Среди детей с системными заболеваниями соединительной ткани показатель АроВ/АроА>1 установлен у 7 (28%) детей с СКВ, у 24 (16,3%) детей с ЮРА и у 7 (17,5%) детей с ЮС.

Известно, что гормон адипонектин является одним из основных компонентов в регуляции энергетического гомеостаза и поддержании оптимального липидного профиля. Предполагается, что этот адипокин обладает антиатерогенными и противовоспалительными свойствами. Установлено, что низкий уровень адипонектина можно рассматривать в качестве предиктора развития метаболического синдрома. При сравнении средних концентраций адипонектина в зависимости от индекса массы тела установлено, что с увеличением данного показателя уменьшается содержание адипонектина в крови.

Среди обследованных детей 72 ребенка с ЮРА (48,9%), 10 детей с СКВ (40%) и 12 детей с ЮС (30%) имели избыточную массу тела. Ожирение диагностировано у 35 детей с ЮРА (23,8%), 11 детей с СКВ (44%) и 6 детей с ЮС (15%). Уровень адипонектина был значительно ниже у детей с ожирением (10,8±4,6 мкг/мл) по сравнению с детьми с избытком массы тела (13,2±5,3 мкг/мл) и с детьми, имеющими нормальную массу тела (16,4±4,1 мкг/мл). У детей контрольной группы содержание адипонектина составило 21,3±5,7 мкг/мл. Обнаружены достоверные отрицательные корреляции содержания адипонектина с индексом массы тела (r_S= –0,46; p<0,01), концентрациями глюкозы (r_S= –0,39; p<0,05), уровнем СРБ (r_S= –0,41; p<0,05), уровнями артериального давления (r_S= –0,54; p<0,01), и положительная – с уровнем

Репозиторий БГМУ

липопротеинов высокой плотности (r_S=0,36; p<0,05). Отрицательная корреляция уровня адипонектина крови с концентрацией СРБ и положительная корреляция с уровнем ХС-ЛПВП свидетельствует о вероятных противовоспалительных свойствах адипонектина и его протективном действии в отношении развития атеросклероза у детей с СЗСТ.

Гипоадипонектинемия вместе с повышенным уровнем ФНО-α могут являться основными факторами развития сосудистых нарушений, а также метаболических расстройств, включая инсулинорезистентность, которые входят в состав метаболического синдрома.

При определении показателей коагуляционного гемостаза, у детей с СЗСТ было выявлено преобладание гиперкоагуляции, сопровождавшееся достоверным повышением сывороточного уровня фибриногена и повышении уровня тромбоцитов в периферической крови по сравнению с контрольной группой (таблица 5). Данные показатели коррелировали с сывороточной концентрацией СРБ (r_S=0,62; p<0,01) и уровнем СОЭ (r_S=0,73; p<0,01). Установлена взаимосвязь между повышенными сывороточными уровнями фибриногена и показателями активности заболевания (r_S=0,74; p<0,01).

Таблица 5 – Показатели гемостаза у обследованных детей

Показатель	Дети с ЮРА n = 147	Дети с ЮС n = 40	Дети с СКВ, n=25	Контроль n = 50
Фибриноген, г/л	4,81±0,18**	4,15±0,09*	5,08±0,14***	3,24±0,07
Тромбоциты (10^9)	528,65±7,54***	447,73±4,78**	479,57±8,01***	294,23±5,39

Примечание – достоверность различий при сравнении с контролем: * p<0,05; ** p<0,01;*** p< 0,001.

С учетом полученных данных были определены группы риска по развитию атерогенеза и тромботических осложнений.

Для оценки состояния гипофизарно-тироидной системы проводили ультразвуковое исследование щитовидной железы (ЩЖ) и определение уровней гормонов гипофизарно-тироидной системы. У 42 детей с ЮРА (28,5%), у 12 детей с ЮС (30%) и у 4 детей с СКВ (16%) выявлено увеличение размеров ЩЖ до I степени. В результате исследования функции ЩЖ установлено достоверное (p<0,05) снижение уровней общих и свободных T_3 и T_4 в сыворотке крови детей с СЗСТ при сравнении с аналогичными показателями у детей контрольной группы: средние уровни общего T_3 у детей с ЮРА соответствовали 1,3 (0,9; 1,7) нмоль/л, у детей с ЮС – 1,4 (0,8; 1,9) нмоль/л, у детей с СКВ – 1,5 (0,9; 1,9) нмоль/л, а у детей контрольной группы – 2,1 (1,5; 2,4) нмоль/л; средние значения свободного T_3 у детей с ЮРА были 3,9 (3,5; 4,2) нмоль/л, у детей с ЮС – 3,4 (3,1; 4,1) нмоль/л, у детей с СКВ – 3,9 (3,3; 4,1) нмоль/л, у детей контрольной группы – 5,1 (2,7; 5,8) нмоль/л; средние уровни общего T_4

Репозиторий БГМУ

у детей с ЮРА соответствовали 89,2 (76,8; 96,8) нмоль/л, у детей с ЮС – 84,4 (73,8; 99,2) нмоль/л, у детей с СКВ – 98,6 (85,1; 116,4) нмоль/л, у детей контрольной группы – 102,1 (93,1; 108,6) нмоль/л; средние значения свободного T_4 у детей с ЮРА были 12,3 (11,9; 13,4) нмоль/л, у детей с ЮС – 11,8 (11,2; 12,8) нмоль/л, у детей с СКВ – 12,6 (11,3; 13,7) нмоль/л, а у детей контрольной группы – 14,6 (12,6; 18,9) нмоль/л. Уровень ТТГ у детей с СЗСТ был достоверно выше, чем у детей контрольной группы – 3,4 (2,1; 4,7) мМЕ/л у детей с ЮРА, 3,1 (2,6; 4,6) мМЕ/л у детей с ЮС, 2,9 (2,1; 4,8) мМЕ/л у детей с СКВ и 1,9 (1,5; 5,4) мМЕ/л у детей контрольной группы.

При проведении исследования состояния органов пищеварения установлены жалобы на диспептические проявления у 25 (17%) пациентов с ЮРА, у 7 (17,5%) пациентов с ЮС и у 4 (16%) пациентов с СКВ, боли в животе – у 42 (28,5%) детей с ЮРА, у 8 (20%) детей с ЮС и у 5 (20%) детей с СКВ, расстройства стула – у 6 (4,1%) детей с ЮРА, у 2 (5%) детей с ЮС и у 1 (4%) детей с СКВ, по данным физикального обследования определялись болезненность живота при пальпации у 17 (11,5%) детей с ЮРА, у 4 (10%) детей с ЮС и у 5 (20%) детей с СКВ.

Эндоскопические изменения пищевода, желудка и/или 12-перстной кишки (ДПК) выявлены у 99 (67,3%) пациентов с ЮРА, у 28 (70%) пациентов с ЮС и у 19 (76%) пациентов с СКВ. Наиболее часто отмечалось сочетанное поражение желудка и ДПК в виде гастродуоденита – 38 (25,8%) детей с ЮРА, 12 (30%) детей с ЮС и 8 (32%) детей с СКВ. Сочетанное поражение пищевода с желудком и ДПК выявлено у 30 (20,4%) детей с ЮРА, у 9 (22,5%) детей с ЮС и у 6 (24%) детей с СКВ. Изолированного поражения пищевода не отмечено ни в одном случае. Изолированное поражение желудка в виде очаговой или диффузной эритемы и отека слизистой оболочки желудка (СОЖ) выявлены у 24 (16,3%) детей с ЮРА, у 5 (12,5%) детей с ЮС и у 4 (16%) детей с СКВ. Эрозивное поражение слизистой оболочки пищевода, желудка или ДПК диагностированы у 8 (5,4%) детей с ЮРА, у 3 (7,5%) детей с ЮС и у 2 (8%) детей с СКВ. Моторные нарушения в виде недостаточности кардии и/или дуодено-гастрального рефлюкса выявлены у 38 (25,8%) детей с ЮРА, у 14 (35%) детей с ЮС и у 5 (20%) детей с СКВ.

Эндоскопическая картина СОЖ и СОДПК у детей в подгруппах СЗСТ статистически значимо не отличалась ($p>0,05$). По данным эндоскопического обследования преобладала поверхностная форма поражения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки (отек и гиперемия легкой степени), а деструктивный процесс был выявлен в единичных случаях.

У большинства пациентов с СЗСТ по результатам морфологического исследования выявлен воспалительный процесс в слизистой оболочке желудка, при этом у большинства детей с ЮРА (44,2%), с ЮС (45%) и с СКВ (48%)

Репозиторий БГМУ

диагностирован гастрит легкой степени выраженности. Гастрит средней степени выраженности определялся у 23,1% пациентов с ЮРА, у 27,5% детей с ЮС и у 24% пациентов с СКВ. Тяжелая степень выраженности воспалительного процесса не была отмечена ни в одном исследовании.

Признаки активности I степени отмечались у 54,4% детей с ЮРА, у 55% детей с ЮС и у 56% детей с СКВ, II степени – у 14,9% детей с ЮРА, у 15% детей с ЮС и у 16% детей с СКВ. У остальных пациентов наблюдались признаки неактивного воспалительного процесса. Ни у одного пациента клинических групп не отмечена III степень активности. При анализе показателей степени активности воспалительного процесса статистически значимых различий между группами детей не получено ($p>0,05$).

Среди детей с морфологически верифицированным диагнозом гастрита у 40% пациентов с ЮРА, у 50% пациентов с ЮС и у 52% пациентов с СКВ обнаружено инфицирование СОЖ Helicobacter pylori (Hp). У остальных пациентов воспалительный процесс в СОЖ не был ассоциирован с Hp, что свидетельствует о возможной связи воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка с основным заболеванием.

Патологические изменения со стороны гепатобилиарной системы (ГБС) и поджелудочной железы (ПЖ) диагностированы у 87,1% детей с ЮРА, у 84% детей с СКВ и у 62,5% пациентов с ЮС. В структуре патологии со стороны ГБС у 25% больных ЮРА, у 24,7% детей с СКВ и у 24,4% с ЮС выявлена дискинезия желчного пузыря, в основном по гиперкинетическому типу; у 33,3% пациентов с ЮРА, у 32,1% детей с СКВ и у 31,7% детей с ЮС в паренхиме печени выявлены диффузные изменения в виде усиления сосудистого рисунка и повышенной эхогенности, уплотнение стенок сосудов печени отмечено у 2 детей, страдающих ЮС, и у 1 пациента с ЮРА; увеличение размеров печени диагностировано у 37,5% больных ЮРА, 44,3% детей с СКВ и у 17,1% детей с ЮС.

Диффузные изменения в паренхиме ПЖ выявлены у 33,3% больных ЮРА, у 32,1% детей с СКВ и у 14,6% детей с ЮС, при этом клинические признаки возможного поражения ПЖ не отмечены ни у одного из обследованных пациентов, а средние показатели уровня амилазы в сыворотке крови составили 19,17±1,061 г/ч×л у пациентов с ЮРА и 18,24±1,156 г/ч×л у пациентов с ЮС ($p=0,572$), что не отличалось от показателей в контрольной группе.

Анатомо-физиологические особенности нейрогуморальной регуляции функции ГБС, ПЖ и желудка способствуют сочетанному их поражению. Сочетанная патология ПЖ и ГБС отмечены у 66,7% детей с ЮРА, у 52,9% детей с СКВ и у 48,8% с ЮС, при этом статистически достоверных различий между показателями в группах не получено ($p>0,05$).

Репозиторий БГМУ

Микробный пейзаж кишечника исследован у всех детей с СЗСТ. Кроме нарушений стула (склонность к запору или поносу), выявленных у 20,8% больных ЮРА и у 17,1% с ЮС, у всех обследованных детей отсутствовали иные клинические признаки дисбактериоза (гиповитаминозы, анемия, гипотрофия, другие проявления дисфункции кишечника).

Анализ полученных результатов показал, что нарушения микрофлоры кишечника встречались у 149 (70,3%) обследованных пациентов, что свидетельствует о высокой частоте дисбактериоза при данной патологии. Среди пациентов с установленным дисбактериозом кишечника дисбиотические сдвиги сопровождались выделением бактерий условно-патогенной группы у 42 (50%) детей с ЮРА, у 20 (56%) детей с СКВ и у 20 (50%) детей с ЮС. Выраженные дисбиотические изменения кишечной микрофлоры с наличием ассоциации нескольких условно-патогенных бактерий обнаружены у 6 пациентов с ЮРА и у 2 пациентов с СКВ. В 19,1% случаев ЮРА, 24% СКВ и 20% ЮС у детей с измененными показателями кишечной флоры количество золотистого стафилококка превышало условно принятый за нормальный уровень – 10^3 КОЕ/г. Чаще у обследованных пациентов обеих групп выделялись грибы рода Candida, но только в 20,2% случаев ЮРА, 20% детей с СКВ и у 17,5% пациентов с ЮС количество их превышало условно принятый за нормальный уровень – 10^4 КОЕ/г.

Проведенное с помощью опросника Ч.Д. Спилбергера тестирование 122 детей, страдающих ЮРА, ЮС и СКВ, в возрасте старше 9 лет (средний возраст – 12 [11; 14] лет) выявило у подавляющего большинства обследованных детей наличие повышенного уровня тревожности как реактивной (РТ), так и личностной (ЛТ), в отличие от детей контрольной группы (средний возраст – 12 [10; 14] лет).

Результаты тестирования указывают на то, что достоверно чаще средний и высокий уровни как РТ, так и ЛТ, встречались у детей с СЗСТ по сравнению со здоровыми детьми ($p<0,001$): в сумме средние и высокие показатели РТ выявлены у 100% пациентов с ЮРА и СКВ клинической группы, у 88,5% пациентов с ЮС и у 25% здоровых детей; ЛТ – в 90,1%, 92%, 80,7% и в 27,5% случаев соответственно. Это предполагает наличие у детей с СЗСТ пограничных состояний с признаками угрозы самооценке, снижающих порог устойчивости к стрессовым ситуациям.

Среднестатистические уровни реактивной тревожности у детей всех клинических групп были достоверно ($p<0,05$) выше и составили: в группе ЮРА – 46 [41; 49] баллов, СКВ – 46 [40; 49] баллов, ЮС – 43,5 [38; 50] баллов и у контрольной группы – 26 [24; 30,5] баллов. Среднестатистические уровни личностной тревожности во всех клинических группах были достоверно ($p<0,05$) выше и составили: в группе ЮРА – 41 [35; 46] баллов, СКВ – 42

Репозиторий БГМУ

[35; 48] баллов, ЮС – 40,5 [34; 44] баллов и у контрольной группы – 25,5 [24; 31,5] баллов.

Важным аспектом в предупреждении рецидивов и лечении СЗСТ, а также профилактике вторичных иммунодефицитов, является сочетание базисной терапии с рациональной иммунокоррекцией. В последние годы в лечении СЗСТ используют иммуноглобулины для внутривенного введения, относящиеся к иммуномодуляторам эндогенного происхождения. При высокой иммунологической активности и выявлении персистирующей вирусной и бактериальной инфекции пациентам с СЗСТ в стационаре назначали внутривенный иммуноглобулин октагам из расчёта 0,4 г/кг массы тела в сутки внутривенно капельно в течение 3–5 дней (2–3 курса в год). У большинства детей с СЗСТ после проведения иммунокорригирующей терапии установлено улучшение показателей иммунного статуса, уменьшение частоты выявления антител к вирусам семейства Herpesviridae, к Borrelia burgdorferii и Chlamidia psittacii в сыворотке крови, что позволяет сделать вывод о положительном эффекте иммунокорригирующей терапии при СЗСТ.

У 45 пациентов с ЮРА имело место резистентное течение к проводимой противовоспалительной терапии, в связи с чем им была инициирована терапия биотехнологическими лекарственными средствами, нейтрализующими основные провоспалительные цитокины – ФНО-α и интерлейкин-6 (ИЛ-6).

С применением ингибитора ФНО-α (адалимумаб) было пролечено 18 детей с полиартикулярным вариантом ЮРА в возрасте от 4 до 16 лет (12 девочек и 6 мальчиков). Средний возраст пациентов составил 9 (5; 14) лет, продолжительность заболевания – 52 (25; 61) месяца. С применением ингибитора ИЛ-6 (тоцилизумаб) пролечено 27 детей в возрасте от 4 до 17 лет (17 девочек и 10 мальчиков) с ЮРА, среди которых у 18 детей диагностирован полиартикулярный вариант ЮРА (средний возраст – 13,2±4,7 лет) и у 9 детей – системный вариант ЮРА (средний возраст – 12,3±3,8 лет). На момент исследования все дети получали метотрексат в максимально переносимой дозе, глюкокортикоиды локально и/или системно, эпизодически нестероидные противовоспалительные лекарственные средства.

До начала биологической терапии (адалимумаб, тоцилизумаб) всем пациентам проведено углубленное комплексное клинико-лабораторное обследование с включением рентгенологического обследования легких, туберкулинодиагностики и консультации фтизиатра для исключения туберкулеза. Лекарственные средства назначались согласно зарегистрированной в Республике Беларусь инструкции по применению. Безопасность оценивалась путем учета нежелательных явлений (особое внимание обращалось на инфекции) и регулярного контроля гематологических и биохимических показателей крови, общего анализа мочи, уровня общих

Репозиторий БГМУ

иммуноглобулинов A, M, G (каждые 2 недели). Оценка эффективности терапии проводилась по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (ACRpedi), включающим число отечных и болезненных суставов (активный синовит/артрит), число суставов с нарушением функции, глобальную оценку врачом активности болезни и глобальную оценку родителями состояния здоровья ребенка по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), оценку физической активности по CHAQ, а также скорость оседания эритроцитов (СОЭ).

Контрольное обследование с определением параметров активности болезни и функционального статуса проводилось до начала терапии биотехнологическими лекарственными средствами, через 1, 3, 6, 9, 12, 18 и 24 месяца после начала терапии. Основным критерием эффективности лечения по критериям ACRpedi считали достижение как минимум 50% улучшения по сравнению с исходными значениями не менее 3 из 6 показателей при возможном наличии ухудшения на 30% не более чем одного из 6 показателей.

Активность ЮРА, измерявшаяся с помощью индекса JADAS71, быстро снижалась у большинства пациентов, получавших адалимумаб. Уже к 1 месяцу лечения индекс JADAS71 понизился с 16,83±0,85 до 7,31±1,28 балла. К 3 месяцам наблюдалось полное развитие противовоспалительного эффекта, когда среднее значение индекса JADAS составило 3,85±1,53 балла, к 6 месяцам оно еще снизилось – до 3,40±0,79 балла (динамика на всех указанных этапах статистически достоверна, $p<0,01$). К 1 году наблюдения индекс активности болезни JADAS был 2,3±0,94 балла.

Уровень СРБ, который до начала терапии адалимумабом был высоким (47 (19; 98) мг/л), значительно снизился после первых инъекций препарата и составил к 1 месяцу лечения 23 (10; 47) мг/л, при этом, несмотря на большой разброс показателей, снижение было достоверным ($p<0,001$). К 3 месяцам наблюдалось дальнейшее снижение СРБ до 14 (8; 36) мг/л, а к 6 месяцам он снизился до 10 (7; 22) мг/л, динамика по сравнению с начальным уровнем статистически достоверна ($p=0,028$). К 1 году лечения сывороточная концентрация СРБ была в пределах нормы – 3 (1; 6) мг/л.

Наблюдалось также улучшение функциональной способности пациентов, измерявшееся с помощью индекса CHAQ. Индекс CHAQ понизился с базового 1,6 (1,2; 2,8) балла к 1 месяцу лечения до 1,2 (1,0; 1,9) балла ($p<0,01$) и в дальнейшем прогрессивно снижался: к 3 месяцам – до 1,06 (0,9; 1,3) балла, к 6 месяцам – до 0,75 (0,5; 1,0) балла и к 1 году – до 0 баллов (динамика на всех указанных этапах статистически достоверна, $p<0,01$).

Оценка эффективности лечения адалимумабом по критериям ACRpedi показала, что через 6 месяцев терапии 50% улучшение было зарегистрировано

Репозиторий БГМУ

у 56,3% пациентов, через 1 год – у 68,7% пациентов, 70% улучшение – у 31,3% и 43,7% пациентов соответственно. Использование терапии адалимумабом позволило отменить всем детям глюкокортикоиды, после чего возобновился их рост. В нашем исследовании имело место 2 случая отмены терапии адалимумабом из-за нежелательных явлений (инфекции).

В группе пациентов, получавших тоцилизумаб, уже после первой инфузии у 6 детей с системным вариантом ЮРА (66,7%) отмечалось общеклиническое улучшение – купировалась лихорадка, уменьшилось число системных проявлений, в том числе были купированы полисерозиты и сыпь. Через 1 месяц от начала терапии тоцилизумабом число пациентов без активного артрита составило 22,2% в группе детей с системным ЮРА и 38,8% в группе детей с полиартикулярным ЮРА. Через 6 месяцев терапии без активного артрита было 44,4% детей с системным ЮРА и 61,1% детей с полиартикулярным ЮРА. К 12 месяцу терапии число пациентов без активного артрита составляло 66,7% детей с системным ЮРА и 72,2% детей с полиартикулярным ЮРА, через 24 месяца терапии – 77,7% и 83,3% соответственно.

За период наблюдения отмечена положительная динамика функционального статуса у пациентов. До начала терапии у 3 (16,7%) пациентов с полиартикулярным ЮРА отмечен I функциональный класс, у 14 (77,7%) – II функциональный класс и у 1 (5,6%) – III; в группе детей с системным ЮРА II функциональный класс имели 3 (33,3%) детей, III функциональный класс – 5 (55,6%) детей и IV функциональный класс – 1 (11,1%). Через 12 месяцев после начала терапии тоцилизумабом I функциональный класс имели 8 детей с полиартикулярным ЮРА и 4 пациента с системным ЮРА, II функциональный класс имели 9 детей с полиартикулярным ЮРА и 4 пациента с системным ЮРА, III функциональный класс – 1 ребенок с полиартикулярным ЮРА, 1 ребенок с системным ЮРА, через 24 месяца I функциональный класс имели 10 детей с полиартикулярным ЮРА и 6 пациентов с системным ЮРА, II функциональный класс имели 8 детей с полиартикулярным ЮРА и 3 пациента с системным ЮРА.

На фоне терапии тоцилизумабом отмечалась значительная положительная динамика таких лабораторных показателей, как СОЭ, уровень гемоглобина, лейкоцитов и тромбоцитов (рисунок 2).

Уровень СРБ, который до начала терапии тоцилизумабом был высоким (58,7±12,3 мг/л), значительно снизился после первых инфузий и составил к концу 1-го месяца лечения 21,4±6,2 мг/л, при этом, несмотря на большой разброс показателей, снижение было достоверным ($p<0,05$). К 3 месяцу лечения практически у всех пациентов уровень СРБ нормализовался.

Репозиторий БГМУ

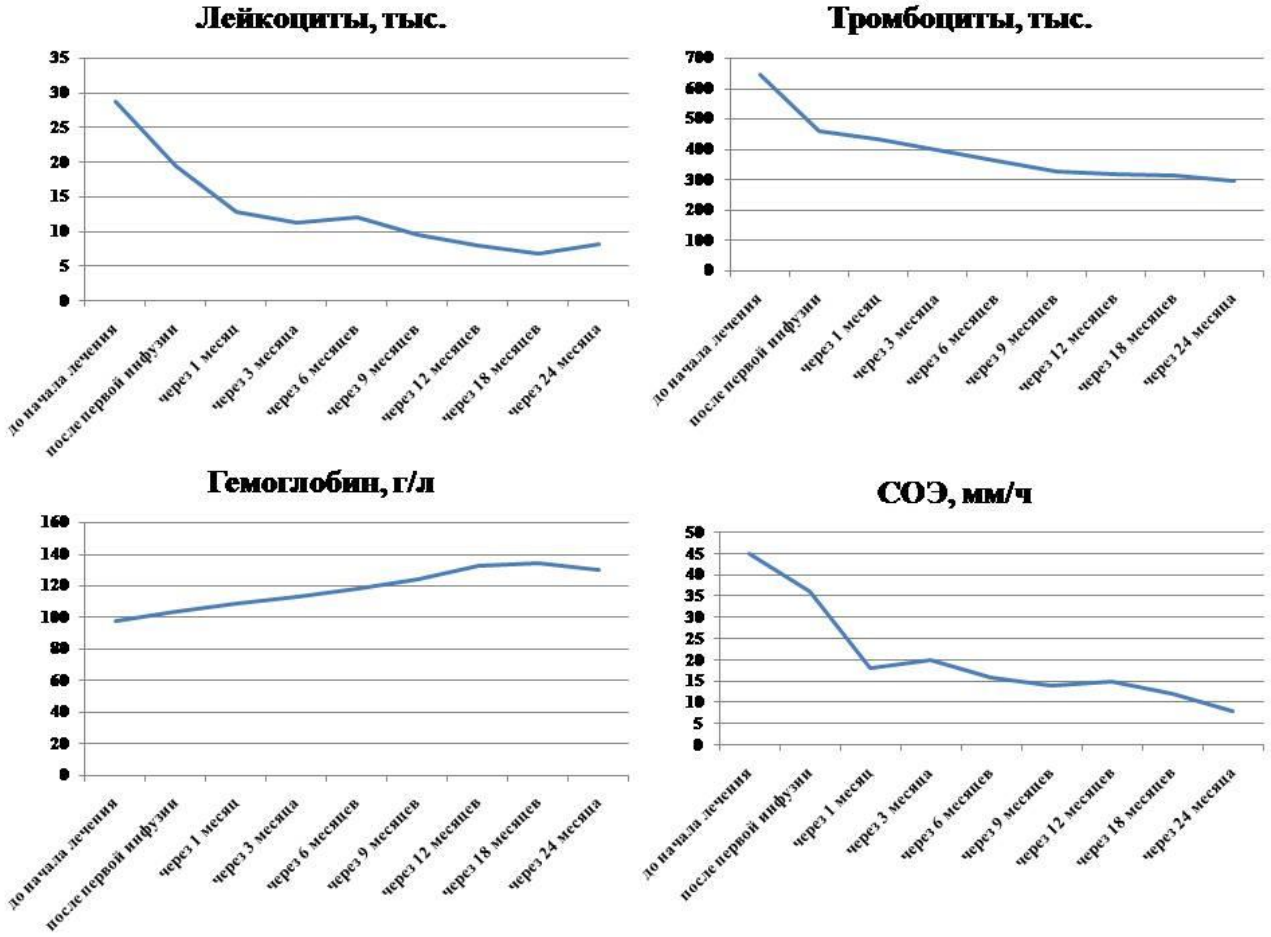

Рисунок 2. – Динамика основных лабораторных показателей на фоне терапии тоцилизумабом

При проведении оценки эффективности лечения тоцилизумабом по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (ACRpedi) через 1 месяц после начала терапии 30% улучшение по критериям ACRpedi отмечено у 88,9% пациентов. Через 12 месяцев терапии 30%, 50%, 70% и 90% улучшение по критериям ACRpedi зафиксировано у 92,6%, 85,1%, 70,3% и 37,1% пациентов соответственно. Стадия неактивной болезни зафиксирована к 12 месяцам у 7 (25,9%) пациентов. Через 24 месяца терапии 30%, 50%, 70% и 90% улучшение по критериям ACRpedi зафиксировано у 100%, 92,6%, 88,9% и 48,2% пациентов соответственно.

Следует отметить, что использование терапии тоцилизумабом позволило отменить глюкокортикоиды у большинства детей (23 пациента, 85,2%), после чего произошла нормализация темпов роста и индекса массы тела. Оценка безопасности лечения тоцилизумабом проводилась у всех пациентов, включенных в исследование. Инфузионных реакций не было отмечено ни в одном случае. Отклонения лабораторных показателей были зарегистрированы у 10 детей (37,1%). Чаще всего отмечалась нейтропения, причем все эпизоды нейтропении разрешились самостоятельно (без применения колониестимулирующего фактора). В единичных случаях отмечались

незначительная гипербилирубинемия и повышение уровней трансаминаз. При длительном лечении у 8 (29,6%) пациентов отмечалось снижение уровня общего IgG. Метаболические нарушения в виде гипертриглицеридемии и дислипопротеидемии отмечены у 3 детей (11,1%). В нашем исследовании имел место 1 случай отмены терапии из-за аллергической реакции в виде крапивницы. В течение всего периода наблюдения отмечались острые респираторные инфекции у 14 (51,8%) пациентов. Частота этих инфекция не превышала среднестатистическую и носила сезонный характер. Случаев туберкулеза у наших пациентов выявлено не было.

Проведенное исследование показало высокую эффективность лечения системных и полиартикулярных форма ювенильного ревматоидного артрита у детей, резистентных к стандартной противоревматической терапии, биотехнологическими лекарственными средствами – адалимумаб и тоцилизумаб. Быстрое снижение клинических и лабораторных показателей активности болезни, восстановление функциональной способности суставов у большинства пациентов свидетельствуют о целесообразности назначения данных лекарственных средств детям на ранних стадиях ЮРА в случае неэффективности или непереносимости базисных противоревматических лекарственных средств.

Система реабилитационных мероприятий детей с СЗСТ включала наряду с комплексной медикаментозной терапией, направленной на поддержание длительной ремиссии заболевания и улучшение качества жизни пациентов, физиотерапию, массаж и ЛФК, а также психотерапевтическую помощь. Схемы и этапы реабилитационных мероприятий представлены в инструкции по применению «Медицинская реабилитация детей и подростков с системными заболеваниями соединительной ткани».

При суставном синдроме с поражением крупных и средних суставов хороший эффект достигался с помощью переменного магнитного поля (ПеМП) (15 детей с ЮРА – 50% и 6 детей с ЮС – 30%) и/или инфракрасного лазера (ИК-лазер) (10 пациентов с ЮРА – 33,3% и 7 детей с ЮС – 35%). При поражении суставов кистей и стоп назначался ультразвук через воду в чередовании с парафиновыми аппликациями (12 пациентов с ЮРА – 40%, 4 пациента с СКВ – 40% и 5 детей с ЮС – 25%). При наличии контрактур и нарушения функций суставов оптимальным было применение инфракрасного лазера (ИК-лазер) в сочетании с электрофорезом лидазы (7 детей с ЮС – 35% и 6 детей с ЮРА – 20%) и массажем мышц вокруг места поражения (16 детей с ЮРА – 53,3% и 7 пациентов с ЮС – 35%). Пациентам с ЮС на очаги повреждения кожи назначался гелий-неоновый лазер (He-Ne-лазер) в сочетании с лидазой (внутримышечно или в виде электрофореза) (10 детей с ЮС – 50%). При рубцовых изменениях кожи хороший эффект достигался применением

Репозиторий БГМУ

мазей, например, контрактубекса в сочетании с ультразвуком (5 детей с ЮС – 25%). Всем пациентам с СЗСТ назначался массаж и ЛФК. Результаты оценки эффективности проведенных реабилитационных мероприятий представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Оценка эффективности реабилитации у детей с СЗСТ

Показатель	До проведения реабилитации	После проведения реабилитации
Число суставов с экссудацией у пациентов ЮРА (n=30)	2,15±1,03	0
Число болезненных суставов у пациентов с СЗСТ (n=60)	2,31±1,4	1,3±0,47
Число суставов с нарушением функции (n=60)	2,14±1,42	1,33±0,75
Кожный счёт в баллах у пациентов с СС (n=20)	4,25±1,61	2,31±0,75
Реактивная тревожность, в баллах (n=60)	42,22±1,68	24,21±1,23
Личностная тревожность, в баллах (n=60)	45,07±1,83	32,16±1,74

Динамическое наблюдение за пациентами с СЗСТ в течение 2 лет показало значительную эффективность применяемых схем реабилитации – сократилась длительность пребывания пациентов с СЗСТ в стационаре на 1,5–2 дня, уменьшилась частота обострений заболеваний в 1,5–2 раза, кратность госпитализации сократилась в 1,7 раза. После занятий с психотерапевтом у 92% детей отмечено улучшение эмоционального состояния, у 50% – снижение уровня тревожности, у 46% – повышение уровня самооценки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. По результатам иммунологического исследования у детей с системными заболеваниями соединительной ткани (ЮРА, СКВ и ЮС) установлены достоверное увеличение относительного количества В-лимфоцитов, перераспределение иммунорегуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов за счет снижения количества CD8+-клеток на фоне нормального или повышенного количества CD4+-клеток, повышение иммунорегуляторного индекса, гиперпродукция IgG и IgM, достоверное увеличение содержания ФНО-α и снижение ИФН-γ в сыворотке крови при сравнении с контрольной группой ($P<0,01$) [5, 10, 11, 14, 15, 20, 30, 36, 37, 40, 42, 45, 52, 55, 58].

2. Концентрации сывороточных провоспалительных цитокинов ФНО-α, ИФН-γ ассоциированы с активностью воспалительного процесса, клиническим течением системных заболеваний соединительной ткани у детей и с гиперкоагуляцией, которая прогрессирует соответственно активности воспаления. Достоверно повышенные сывороточные уровни фибриногена

Репозиторий БГМУ

положительно коррелируют с показателями активности заболевания (r_S=0,74). Выявленные нарушения в системе гемостаза на разных стадиях заболевания позволяют обосновать необходимость раннего начала иммуносупрессивной терапии в сочетании с направленной коррекцией гиперкоагуляции у детей с системными заболеваниями соединительной ткани [5, 11, 14, 15, 20, 25, 34, 36, 40, 55, 63].

3. У детей с системными заболеваниями соединительной ткани установлено повышение содержания первичных и вторичных продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови, а также снижение уровня водорастворимой и жирорастворимой антиоксидантной способности веществ в сыворотке крови, что свидетельствует об активности процессов перекисного окисления липидов и снижении антиоксидантной защиты. Высокая активность процессов ПОЛ в сочетании с интенсивной индукцией синтеза провоспалительных цитокинов отражают единый механизм иммунопатологических реакций вследствие инициации окислительного стресса [10, 11, 16, 28, 32, 33, 44, 46, 47, 53, 58].

4. Для детей с системными заболеваниями соединительной ткани характерна атерогенная направленность липидного обмена, что обосновывает включение коррекции этих нарушений в комплексную терапию. На основании данных, полученных в результате исследования, определены группы риска по развитию атерогенеза и тромботических осложнений среди детей с системными заболеваниями соединительной ткани [1, 2, 5, 7, 14, 20, 21, 25, 34, 36, 37, 39, 42, 49, 51, 60].

5. Изменения гормонального статуса детей с системными заболеваниями соединительной ткани характеризуются снижением уровней общего и свободного тироксина ($p<0,01$), трийодтиронина ($p<0,01$), повышением ТТГ, наличием антител к тиреоглобулину и тиреоидной пероксидазе (у 25,8% детей с ЮРА, у 17,5% детей с ЮС и у 32% детей с СКВ), повышением уровней иммунореактивного инсулина ($p<0,05$) и кортизола ($p<0,001$), а также снижением уровня адипонектина (10,8±4,6 мкг/мл). Имеется четкая прямая корреляция между нарушениями гормонального статуса и выраженностью отклонений в иммунной системе у обследованных пациентов [1, 2, 5, 6, 11, 14, 21, 22, 25, 32, 49, 51, 59].

6. Выявление антител к вирусам семейства Herpesviridae (вирус простого герпеса 1 и 2 типа, цитомегаловирус и вирус Эпштейн–Барра) и антител к Borrelia burgdorferi, Chlamidia psittaci и Mycoplasma hominis в диагностических титрах у большинства детей с системными заболеваниями соединительной ткани свидетельствует о перенесенной вирусно-бактериальной инфекции, которая играет определяющую роль в развитии и поддержании (прогрессировании) иммунопатологического процесса при данной патологии

Репозиторий БГМУ

у детей. Длительное лечение глюкокортикоидами с развитием зависимости к ним определяет высокий риск инфицирования вирусами семейства Herpesviridae, микоплазмой и хламидиями, что в свою очередь поддерживает высокую активность воспалительного процесса [7, 9, 31, 48, 56].

7. Дисбаланс сывороточных провоспалительных цитокинов ФНО-α, ИФН-γ в сыворотке крови в сочетании с лабораторным подтверждением наличия персистирующей вирусной инфекции у детей с системными заболеваниями соединительной ткани обосновывают проведение курсов иммунокорригирующей терапии с включением иммуноглобулинов для внутривенного введения и индукторов интерферона [9, 12, 13, 27, 28, 48, 62].

8. У детей с системными заболеваниями соединительной ткани выявлена диссоциация признаков – при наличии минимальной клинической симптоматики имеются резко выраженные эндоскопические и гистологические поражения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, которые характеризуются широким спектром проявлений: от поверхностных неактивных гастродуоденитов до эрозивно-язвенных и атрофических изменений. Морфологическое исследование слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки подтверждает коморбидность патологии органов пищеварения при системных заболеваниях соединительной ткани у детей, доказательством чего является выраженная лимфоплазмоцитарная инфильтрация как проявление иммунной воспалительной реакции [1, 6, 12, 18, 24, 32, 54, 57].

9. Применение биотехнологических лекарственных средств у детей с ЮРА существенно расширяет возможности их лечения, что проявляется в быстрой и выраженной положительной динамике показателей, отражающих активность воспалительного процесса (СОЭ, СРБ, число воспаленных и болезненных суставов) у большинства пациентов. Эффективность данных лекарственных средств связана с длительностью их применения, поскольку с увеличением длительности лечения увеличивается количество пациентов с хорошим ответом на терапию. Быстрое снижение клинических и лабораторных показателей активности болезни, восстановление функциональной способности суставов у большинства пациентов обосновывает целесообразность назначения данных лекарственных средств детям на ранних стадиях ЮРА в случае неэффективности или непереносимости базисных противоревматических лекарственных средств [1, 17, 35].

10. Проведение разработанных реабилитационных программ в комплексе с базисной терапией при СЗСТ у детей способствует улучшению клинико-лабораторных и функциональных показателей с сохранением пролонгированного положительного эффекта у наблюдаемых детей, позволяет увеличить длительность ремиссии заболевания на 6–12 месяцев, сократить

Репозиторий БГМУ

кратность госпитализаций пациентов в 1,7 раз в году [3, 4, 8, 19, 23, 26, 27, 29, 38, 41, 43, 50, 61].

Практические рекомендации

1. Пациентам с высокой активностью СЗСТ необходим лабораторный контроль показателей липидного спектра, поскольку сохраняющиеся признаки высокой иммунологической активности заболевания в сочетании с атерогенной дислипидемией являются маркёром неблагоприятного прогноза [7, 14, 20, 34, 37, 39, 42, 49, 51].

2. Для детей с системными заболеваниями соединительной ткани нарушения в спектре показателей, характеризующих липидный обмен, иммунологический статус, а также признаки дисфункции гипофизарно-тироидной системы могут рассматриваться в качестве прогностических факторов прогрессирования заболевания [7, 14, 20, 36, 49, 63].

3. Наличие признаков носительства вирусов семейства Herpesviridae (вирус простого герпеса 1 и 2 типа, цитомегаловирус и вирус Эпштейн–Барра) является показанием для проведения курсового лечения внутривенными иммуноглобулинами согласно инструкции по применению «Методы иммунокорригирующей терапии детей с системными заболеваниями соединительной ткани» [62].

4. Высокая активность полиартикулярного варианта ЮРА в дебюте с подтвержденной неэффективностью предшествующей терапии, системный вариант ЮРА и наличие факторов неблагоприятного прогноза у пациента являются основанием для инициирования терапии с помощью биотехнологических лекарственных средств [1, 17, 35].

5. Рекомендации по проведению этапной реабилитации детей с ювенильным ревматоидным артритом, ювенильной склеродермией и системной красной волчанкой изложены в инструкции по применению «Медицинская реабилитация детей и подростков с системными заболеваниями соединительной ткани» [61].

Репозиторий БГМУ

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ

Монография

1. Чижевская, И. Д. Ревматические болезни у детей / И. Д. Чижевская, Л. М. Беляева. – Минск : БелМАПО, 2016. – 202 с.

Статьи в научных журналах

2. Беляева, Л. М. Ювенильная склеродермия: диагностика, лечение / Л. М. Беляева, И. Д. Чижевская // Ars medica. – 2008. – № 1. – С. 50–59.

3. Лечение и реабилитация детей и подростков с системными заболеваниями соединительной ткани в условиях стационара / Л. М. Беляева, Е. К. Хрусталева, Е. А. Колупаева, И. Д. Чижевская // Мед. панорама. – 2008. – № 3. – С. 3–6.

4. 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.

5. Характеристика клинико-иммунологических показателей у детей с ювенильным ревматоидным артритом и ювенильной склеродермией / Л. М. Беляева, Е. К. Хрусталева, Е. А. Колупаева, И. Д. Чижевская, О. Н. Довнар-Запольская, Т. В. Коваленко // Кардиология в Беларуси. – 2009. – № 3. – С. 55–63.

6. Беляева, Л. М. Системный склероз и ограниченная склеродермия у детей и подростков / Л. М. Беляева, И. Д. Чижевская // Педиатрия. – 2009. – № 5. – С. 33–36.

7. Инфекционный фактор и показатели липидного спектра у детей с 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. 32–39.

8. Лечение и реабилитация детей с системными заболеваниями соединительной ткани / Л. М. Беляева, Е. К. Хрусталева, Е. А. Колупаева, И. Д. Чижевская, Н. В. Микульчик, Е. М. Зарецкая, И. М. Осветимская // Ars medica. – 2011. – № 3. – С. 32–42.

9. Имунокорригирующая 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. 112–123.

10. Иммунологические показатели и состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у детей с ювенильным ревматоидным артритом и ювенильной склеродермией / Л. М. Беляева, И. Д. Чижевская,

Репозиторий БГМУ

Е. К. Хрусталева, Е. А. Колупаева, Т. М. Юрага, О. Н. Довнар-Запольская, С. А. Чеснова, А. А. Лятун // Мед. панорама. – 2012. – № 2. – С. 14–19.

11. Иммунологические и метаболические особенности ювенильного ревматоидного артрита у детей / И. Д. Чижевская, Л. М. Беляева, Е. К. Хрусталева, Е. А. Колупаева, Т. М. Юрага, С. А. Чеснова, Л. И. Зайцева, А. А. Лятун // Лечеб. дело. – 2012. – № 5. – С. 35–42.

12. Современные подходы к диагностике и терапии ревматических болезней у детей / Л. М. Беляева, И. Д. Чижевская, Е. К. Хрусталева, Е. А. Колупаева, Л. И. Зайцева, С. А. Чеснова, Т. М. Юрага, А. А. Лятун // Педиатрия. Вост. Европа. – 2013. – № 1. – С. 33–45.

13. Современные подходы к терапии ревматических болезней у детей / Л. М. Беляева, И. Д. Чижевская, Р. М. Филонович, С. А. Чеснова, О. Н. Довнар-Запольская // Междунар. журн. педиатрии, акушерства и гинекологии. – 2013. – Т. 3, № 3. – С. 25–34.

14. Иммунологические и биохимические показатели у детей с ревматическими болезнями / Л. М. Беляева, И. Д. Чижевская, Т. М. Юрага, Л. И. Зайцева // Междунар. журн. педиатрии, акушерства и гинекологии. – 2013. – Т. 4, № 3. – С. 23–29.

15. Особенности иммунологических проявлений ювенильного ревматоидного артрита и их роль в выборе тактики хирургического лечения синовита коленного сустава / М. А. Герасименко, А. В. Белецкий, С. И. Третьяк, И. Д. Чижевская, Л. А. Пашкевич, М. Т. Мохаммади, С. А. Чеснова // Соврем. искусство медицины. – 2013. – № 6. – С. 28–33.

16. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная защита у детей с ревматическими заболеваниями / Л. М. Беляева, И. Д. Чижевская, Е. К. Хрусталева, Е. А. Колупаева, Т. М. Юрага, О. Н. Довнар-Запольская, С. А. Чеснова // Кардиология в Беларуси. – 2014. – № 4. – С. 364–365.

17. Опыт применения адалимумаба у детей с ювенильным ревматоидным артритом, резистентным к стандартной противоревматической терапии / И. Д. Чижевская, Л. М. Беляева, Л. Г. Кожарская, Р. М. Филонович, Е. К. Хрусталева, Л. И. Зайцева, Е. М. Зарецкая, И. М. Осветимская, Т. В. Крук // Педиатрия. Вост. Европа. – 2016. – № 4. – С. 70–77.

Материалы съездов, конгрессов, конференций

18. Чижевская, И. Д. Состояние верхних отделов органов пищеварения при системных поражениях соединительной ткани у детей и подростков / И. Д. Чижевская, Л. М. Беляева, С. Э. Загорский // Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей : материалы XV Юбил. междунар. конгр. детских гастроэнтерологов России и стран СНГ, Москва, 18–20 марта 2008 г. / под общ. ред. Ю. Г. Мухиной, С. В. Бельмера. – М., 2008. – С. 189–190.

Репозиторий БГМУ

19. Реабилитация детей с системными заболеваниями соединительной ткани / Л. М. Беляева, Е. К. Хрусталева, Е. А. Колупаева, И. Д. Чижевская // Медико-социальная экология личности: состояние и перспективы : материалы VI Междунар. конф., Минск, 4–5 апр. 2008 г. : в 2 ч. / Белорус. гос. ун-т. – Минск, 2008. – Ч. 2. – С. 13–15.

20. Иммунные нарушения и показатели липидного спектра крови у детей с системными заболеваниями соединительной ткани / Л. М. Беляева, Е. К. Хрусталева, Е. А. Колупаева, И. Д. Чижевская, Т. М. Юрага // Медико-социальная экология личности: состояние и перспективы : материалы VI Междунар. конф., Минск, 4–5 апр. 2008 г. : в 2 ч. / Белорус. гос. ун-т. – Минск, 2008. – Ч. 1. – С. 113–115.

21. Психологические особенности детей с системными заболеваниями соединительной ткани / Л. М. Беляева, Е. К. Хрусталева, Е. А. Колупаева, И. Д. Чижевская, О. Н. Довнар-Запольская // Медико-социальная экология личности: состояние и перспективы : материалы VII Междунар. конф., Минск, 10–11 апр. 2009 г. / Белорус. гос. ун-т. – Минск, 2009. – С. 4–6.

22. Функциональное состояние щитовидной железы и особенности темперамента у пациентов с ювенильной склеродермией / И. Д. Чижевская, Л. М. Беляева, Ю. Д. Коваленко, Т. В. Коваленко // Медико-социальная экология личности: состояние и перспективы : материалы VII Междунар. конф., Минск, 10–11 апр. 2009г. / Белорус. гос. ун-т. – Минск, 2009. – С. 128–130.

23. Хрусталева, Е. К. Медицинская реабилитация детей с ювенильными артритами / Е. К. Хрусталева, Е. А. Колупаева, И. Д. Чижевская // Здоровье для всех : материалы I Междунар. науч.-практ. конф., Пинск, 21–22 мая 2009 г. / Полес. гос. ун-т [и др.]; редкол.: К. К. Шебеко [и др.]. – Пинск, 2009. – С. 100–101.

24. Чижевская, И. Д. Психологические особенности и поражение пищеварительного тракта у пациентов с ювенильной склеродермией / И. Д. Чижевская, Л. М. Беляева, С. Э. Загорский // Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей : материалы XVII Конгр. детских гастроэнтерологов России и стран СНГ, Москва, 10–12 марта 2010 г. / под общ. ред. Ю. Г. Мухиной, С. В. Бельмера. – М., 2010. – С. 43–44.

25. Лабораторные показатели и психологические особенности детей с системными заболеваниями соединительной ткани / Л. М. Беляева, Е. К. Хрусталева, Е. А. Колупаева, И. Д. Чижевская // Медико-социальная экология личности: состояние и перспективы : материалы VIII Междунар. конф., Минск, 2–3 апр. 2010 г. : в 2 ч. / Белорус. гос. ун-т ; редкол.: В. А. Прокашева (отв. ред.) [и др.]. – Минск, 2010. – Ч.1. – С. 94–96.

26. 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

Репозиторий БГМУ

и реабилитация: сб. науч. ст. междунар. науч.-практ. конф. «Актуальные проблемы медицинской экспертизы и реабилитации больных и инвалидов» / под ред. В. Б. Смычка. – Минск, 2010. – Вып. 12. – С. 99–106.

27. Тактика ведения детей с ювенильным ревматоидным артритом на амбулаторно-поликлиническом этап / 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 «Минская областная детская клиническая больница» / ред.-рец. совет: З. Б. Гозман [и др.]. – Минск, 2010. – С. 26–29.

28. Современные подходы к диагностике и лечению детей с системными заболеваниями соединительной ткани / Л. М. Беляева, Е. К. Хрусталева, Е. А. Колупаева, И. Д. Чижевская, Т. М. Юрага, А. А. Лятун // Ars medica. – 2011. – № 14: Актуальные вопросы медицинской науки и практики: к 80-летию Белорусской медицинской академии последипломного образования : материалы конгр. «Новые подходы в системе последипломного обучения и подготовки специалистов». – С. 79–80.

29. Современные подходы к реабилитации детей с ювенильным ревматоидным артритом и ювенильной склеродермией [Электронный ресурс] / Л. М. Беляева, Е. К. Хрусталева, Е. А. Колупаева, И. Д. Чижевская, Л. И. Зайцева, С. А. Чеснова // Наши сердца – детям! : материалы IX съезда педиатров Респ. Беларусь, Минск, 17–18 нояб. 2011 г. – Электрон. текстовые дан. – Минск, 2011. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

30. Клинико-иммунологические и метаболические особенности ювенильного ревматоидного артрита и ювенильной склеродермии у детей / И. Д. Чижевская, Л. М. Беляева, Е. К. Хрусталева, Е. А. Колупаева, Т. М. Юрага, С. А. Чеснова, О. Н. Довнар-Запольская, А. А. Лятун // Инфекционные аспекты соматической патологии у детей : сб. аннотир. докл. V Всерос. науч.-практ. конф., Москва, 15–16 мая 2012 г. – М., 2012. – С. 105–109.

31. Инфекционные аспекты ювенильной склеродермии / Л. М. Беляева, И. Д. Чижевская, С. А. Чеснова, Е. М. Зарецкая // Актуальные вопросы профилактики и лечения инфекционных заболеваний у детей : тез. Междунар. науч.-практ. конф. к 25-летнему юбилею УЗ «Городская детская инфекционная клиническая больница», Минск, окт. 2012 г. / редкол.: И. Г. Германенко, А. П. Кудин. – Минск, 2012. – С. 117–118.

32. Особенности клинико-лабораторных проявлений ювенильного ревматоидного артрита и ювенильной склеродермии в детском возрасте / Л. М. Беляева, И. Д. Чижевская, Е. К. Хрусталева, Е.А. Колупаева, Т. М. Юрага, С. А. Чеснова, А. А. Лятун // Борьба с неинфекционными заболеваниями в рамках реализации Национальной программы демографической безопасности Республики Беларусь : материалы науч.-практ. конф. / Белорус. мед. акад.
Репозиторий БГМУ

последиплом. образования ; под общ. ред. Ю. Е. Демидчика. – Минск, 2012. – С. 45–48.

33. Антиоксидантная система и перекисное окисление липидов у детей с ювенильным ревматоидным артритом и ювенильной склеродермией / Л. М. Беляева, И. Д. Чижевская, Е. К. Хрусталева, Е.А. Колупаева, Т. М. Юрага, С. А. Чеснова, Е. М. Зарецкая, О. М. Соловей // Педиатрия XXI века: проблемы и перспективы : материалы Респ. науч.-практ. конф., посвящ. 50-летию каф. детских болезней УО «ГрГМУ», 14 дек. 2012 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; Н. С. Парамонова (отв. ред.). – Гродно, 2012. – С. 256–258.

34. Биохимические особенности системных заболеваний соединительной ткани у детей / И. Д. Чижевская, Л. М. Беляева, Т. М. Юрага, С. А. Чеснова, Л. И. Зайцева // Актуальные проблемы педиатрии : материалы XVII съезда педиатров России с междунар. участием, Москва, 14–17 февр. 2013 г. – М., 2013. – С. 727.

35. Применение иммунобиологического лекарственного средства тоцилизумаб в лечении ювенильного ревматоидного артрита у детей / И. Д. Чижевская, Л. М. Беляева, Р. М. Филонович, Е. К. Хрусталева, Л. И. Зайцева, Е. М. Зарецкая, И. М. Осветимская, Т. В. Крук // Рецепт. – 2016. – Т. 19, № 2. – С. 245–251.

36. Иммунологические и биохимические показатели у детей с ревматическими заболеваниями / И. Д. Чижевская, Л. М. Беляева, Р. М. Филонович, Е. К. Хрусталева, Е. А. Колупаева, Л. И. Зайцева, Т. М. Юрага, Т. В. Крук // Вопр. организации и информатизации здравоохранения. – 2016. – Прил.: Материалы III Евразийского конгресса ревматологов, Минск, 26–27 мая 2016 г. – С. 370–374.

37. Особенности липидных и иммунологических нарушений у детей с ревматическими заболеваниями / И. Д. Чижевская, Л. М. Беляева, Е. К. Хрусталева, Е. А. Колупаева, Л. И. Зайцева, Т. М. Юрага [Электронный ресурс] // Научные исследования в медицине: от теории к практике : сб. науч. тр. / Белорус. мед. акад. последиплом. образования ; под ред. М. А. Герасименко [и др.]. – Минск, 2016. – 1 электрон. опт. диск.

Тезисы докладов

38. К вопросу реабилитации детей и подростков с системными заболеваниями соединительной ткани на амбулаторном этапе / Л. М. Беляева, Е. К. Хрусталева, Е. А. Колупаева, И. Д. Чижевская // Детская кардиология 2008 : тез. V Всерос. конгр., Москва, 6–7 июня 2008 г. – М., 2008. – С. 365–366.

39. Показатели липидного спектра у детей с системными заболеваниями соединительной ткани / Л. М. Беляева, Е. К. Хрусталева, Е. А. Колупаева, И. Д. Чижевская, Н. В. Микульчик // V съезд ревматологов России : сб.

Репозиторий БГМУ

материалов съезда (тезисы), Москва, 23–27 марта, 2009 г. / редкол.: Е. Л. Насонов [и др.]. – М., 2009. – С. 20.

40. Содержание фактора некроза опухоли-альфа в сыворотке крови у детей с ювенильным ревматоидным артритом и системным склерозом / Л. М. Беляева, Е. К. Хрусталева, Е. А. Колупаева, И. Д. Чижевская, Т. В. Коваленко // V съезд ревматологов России : сб. материалов съезда (тезисы), Москва, 23–27 марта, 2009 г. / редкол.: Е. Л. Насонов [и др.]. – М., 2009. – С. 20.

41. Реабилитация детей с ювенильным ревматоидным артритом на стационарном этапе / Л. М. Беляева, Е. К. Хрусталева, Е. А. Колупаева, И. Д. Чижевская, С. А. Чеснова, Е. М. Зарецкая // Актуальные проблемы медицинской экспертизы и реабилитации больных и инвалидов : тез. докл. междунар. науч.-практ. конф., Минск, 20–21 мая 2010 г. / под ред. В. Б. Смычка. – Минск, 2010. – С. 11–12.

42. Иммунологическая характеристика и показатели липидного спектра крови у детей с системными заболеваниями соединительной ткани / Л. М. Беляева, Е. К. Хрусталева, Е. А. Колупаева, И. Д. Чижевская, Т. М. Юрага, С. А. Чеснова, Е. М. Зарецкая // Детская кардиология 2010 : тез. VI Всерос. конгр., 1–3 июля 2010 г. – М., 2010. – С. 101–102.

43. Медицинская реабилитация детей с системными заболеваниями соединительной ткани /Л. М. Беляева, Е. К. Хрусталева, Е. А. Колупаева, И. Д. Чижевская // Детская кардиология 2010 : тез. VI Всерос. конгр., 1–3 июля 2010 г. – М., 2010. – С. 103–104.

44. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная защита у детей с ювенильной склеродермией и ювенильным ревматоидным артритом / И. Д. Чижевская, Л. М. Беляева, Е. К. Хрусталева, Е. А. Колупаева, Т. М. Юрага, О. М. Соловей, Л. И. Зайцева, С. А. Чеснова // Тезисы I Евразийского конгресса ревматологов, г. Алматы, 15–17 мая 2012 г. – Алматы, 2012. – С. 113.

45. Содержание фактора некроза опухолей альфа у детей с ювенильной слеродермией и ювенильным ревматоидным артритом / И. Д. Чижевская, Л. М. Беляева, Е. К. Хрусталева, Е. А. Колупаева, А. А. Лятун, Р. М. Филонович, С. А. Чеснова // Тезисы I Евразийского конгресса ревматологов, г. Алматы, 15–17 мая 2012 г. – Алматы, 2012. – С. 113–114.

46. Перекисное окисление липидов, антиоксидантная система и иммунологический статус у детей с ювенильным ревматоидным артритом / И. Д. Чижевская, Л. М. Беляева, Е. К. Хрусталева, Т. М. Юрага, А. А. Лятун // Ревматология в реальной клинической практике : сб. материалов (тез.) VII Всерос. конф. ревматологов России, Владимир, 23–26 мая, 2012 г. / Рос. акад. мед. наук, Ассоц. ревматологов России, Науч.-исслед. ин-т ревматологии РАМН. – Владимир, 2012. – С. 56.

Репозиторий БГМУ

47. Показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у детей с ювенильным ревматоидным артритом и ювенильной склеродермией / И. Д. Чижевская, Л. М. Беляева, Е. К. Хрусталева, Е. А. Колупаева, Т. М. Юрага, С. А. Чеснова, Е. М. Зарецкая, О. М. Соловей // Детская кардиология 2012 : сб. материалов (тезисы) VII Всерос. конгр., Москва, 4–5 июня 2012 г. – М., 2012. – С. 182–184.

48. Инфекционный фактор и цитокиновый профиль у детей с ювенильным ревматоидным артритом и ювенильной склеродермией / И. Д. Чижевская, Л. М. Беляева, Е. К. Хрусталева, Е. А. Колупаева, С. А. Чеснова, И. М. Осветимская, А. А. Лятун // Детская кардиология 2012 : сб. материалов (тезисы) VII Всерос. конгр., Москва, 4–5 июня 2012 г. – М., 2012. – С. 184–185.

49. Чижевская, И. Д. Метаболический синдром у детей с ревматическими заболеваниями / И. Д. Чижевская, Л. М. Беляева, Т. М. Юрага // Науч.-практ. ревматология. – 2014. – Т. 52, прил. 1: Тезисы II Евразийского конгресса ревматологов, Москва, 20–23 мая 2014 г. – С. 144.

50. Состояние минеральной плотности костной ткани у детей с ревматическими заболеваниями / И. Д. Чижевская, Л. М. Беляева, О. Н. Довнар-Запольская, Н. А. Васильева // Науч.-практ. ревматология. – 2014. –Т. 52, прил. 1: Тезисы II Евразийского конгресса ревматологов, Москва, 20–23 мая 2014 г. – С. 144–145.

51. Metabolic syndrome in children with juvenile rheumatoid arthritis / I. D. Chyzheuskaya, L. M. Belyaeva, R. M. Filonovich, L. I. Zaitseva, T. M. Yuraga, E. K. Khrustalyova, E. A. Kolupaeva, I. M. Osvetimskaya, E. M. Zaretskaya // Clin. and Exp. Rheumatol. – 2014. – Vol. 32, № 4, suppl. 83: XV Mediterranean Congress of Rheumatology (MCR), Istanbul, Turkey, 28–31 Aug. 2014. – P. S79.

52. Content of tumor necrosis factor alpha in children with juvenile scleroderma : FRI0536/ I. Chyzheuskaya, L. Belyaeva, A. Lyatun, S. Chesnova // Ann. of the Rheum. Dis. – 2014. – Vol. 73, suppl. 2: Annual European Congress of Rheumatology EULAR 14, Paris, France, 11–14 June, 2014 : abstracts. – P. 580–581.

53. Lipid peroxidation and antioxidant protection in children with juvenile scleroderma and juvenile rheumatoid arthritis : AB0897 / I. Chyzheuskaya, L. Belyaeva, T. Yuraga, H. Khrustalyova, H. Kolupaeva // Ann. of the Rheum. Dis. – 2014. – Vol. 73, suppl. 2: Annual European Congress of Rheumatology EULAR 14, Paris, France, 11–14 June, 2014 : abstracts. – P. 1097.

54. Chyzheuskaya, I. Characteristics of systemic sclerosis and localized scleroderma in children and adolescents : AB0896 / I. Chyzheuskaya, L. Belyaeva // Ann. of the Rheum. Dis. – 2014. – Vol. 73, suppl. 2: Annual European Congress of Rheumatology EULAR 14, Paris, France, 11–14 June, 2014: abstracts. – P. 1097.

55. Clinical and immunological characteristics of rheumatic diseases in children / I. Chyzheuskaya, L. Belyaeva, H. Hrustaleva, H. Kolupaeva, R. Filonovich,

Репозиторий БГМУ

L. Zaitseva, T. Yuraga // Pediatr. Rheumatol. Online J. – 2014. – Vol. 12, suppl. 1. – P. 211.

56. Infectious agents in juvenile scleroderma / I. Chyzheuskaya, L. Belyaeva, R. Filonovich, L. Zaitseva, A. Lyatun // Pediatr. Rheumatol. Online J. – 2014. – Vol. 12, suppl. 1. – P. 306.

57. Characteristics of systemic sclerosis and limited scleroderma in children / I. Chyzheuskaya, L. Belyaeva, T. Yuraga, H. Hrustaleva, A. Lyatun // J. of Scleroderma and Relat. Disord. – 2016. –Vol. 1, № 1. – P. 57. – Abstracts from the 4th Systemic Sclerosis World Congress, Lisbon, Portugal, Feb. 18–20, 2016.

58. Lipid peroxidation, antioxidant system and immunological status from de children with systemic sclerosis / I. Chyzheuskaya, L. Belyaeva, T. Yuraga, H. Hrustaleva, A. Lyatun // J. of Scleroderma and Relat. Disord. – 2016. –Vol. 1, № 1. – P. 57. – Abstracts from the 4th Systemic Sclerosis World Congress, Lisbon, Portugal, Feb. 18–20, 2016.

59. The content of adiponectin in the blood of children with rheumatic diseases : AB0869 / I. Chyzheuskaya, L. Belyaeva, R. Filonovich, H. Khrustaleva, L. Zajtseva, T. Yuraga // Ann. Rheum. Dis. – 2016. – Vol. 75, suppl. 2 : Annual European Congress of Rheumatology. – P. 1199.

60. Lipid disorders in children with rheumatic diseases / I. Chyzheuskaya, L. Belyaeva, R. Filonovich, H. Khrustaleva, L. Zajtseva, T. Yuraga // Ann. Rheum. Dis. – 2016. – Vol. 75, suppl. 2 : Annual European Congress of Rheumatology. – P. 1199.

Инструкции по применению

61. Медицинская реабилитация детей и подростков с системными заболеваниями соединительной ткани : инструкция по применения : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 01.09.2009 г. / Белорус. мед. акад. последиплом. образования ; сост.: Л. М. Беляева, Е. К. Хрусталева, Е. А. Колупаева, М. А. Герасименко, С. М. Король, Е. В. Войтова, И. Д. Чижевская, Н. В. Микульчик. – Минск, 2009. – 20 с.

62. Методы иммунокорригирующей терапии детей с системными заболеваниями соединительной ткани : инструкция по применению : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 28.11.2012 / Белорус. мед. акад. последиплом. образования ; сост.: Л. М. Беляева, Е. К. Хрусталева, Е. А. Колупаева, И. Д. Чижевская, Н. В. Микульчик, О. Н. Довнар-Запольская. – Минск, 2012. – 7 с.

Патенты

63. Способ определения характера течения ювенильного ревматоидного артрита : пат. BY 13871 / Л. М. Беляева, Е. К. Хрусталева, Е. А. Колупаева, И. Д. Чижевская, М. А. Герасименко, Т. В. Коваленко, О. Н. Довнар-Запольская. – Опубл. 30.12.2010.

Репозиторий БГМУ

РЭЗЮМЭ

Чыжэўская Ірына Дзмітрыеўна
Сістэмныя захворванні злучальнай тканкі ў дзяцей: клініка-імуналагічныя агульнасць і адрозненні цячэння і тэрапіі

Ключавыя словы: сістэмныя захворванні злучальнай тканкі, перакіснае акісленне ліпідаў, антыаксідантная абарона, ліпідны спектр, гармоны шчытападобнай залозы, страўнікава-кішачны тракт.

Мэта даследавання: аптымізаваць дыягностыку і лячэбныя мерапрыемствы, накіраваныя на павышэнне эфектыўнасці медыцынскай дапамогі дзецям з сістэмнымі захворваннямі злучальнай тканкі.

Метады даследавання: клінічныя, біяхімічныя, імуналагічныя, інструментальныя, статыстычныя.

Вынікі даследавання і іх навізна. Упершыню ў Рэспубліцы Беларусь праведзена комплексная ацэнка стану імуннага статусу, ліпіднага спектру, перакіснага акіслення ліпідаў і антыаксідантнай абароны, паказчыкаў згусальнай сістэмы крыві, функцыянальных парушэнняў органаў страўнікава-кішачнага тракту і эндакрыннай сістэмы, псіхаэмацыянальнага статусу ў дзяцей з сістэмнымі захворваннямі злучальнай тканкі ў залежнасці ад перыяду ўзнікнення захворвання, ступені актыўнасці, клінічных формаў і варыянтаў хвароб, назначанай тэрапіі. Устаноўлена маласімптомнае цячэнне камарбідных станаў пры сістэмных захворваннях злучальнай тканкі ў дзяцей, выяўленыя гіперкаагуляцыйныя зрухі крыві, імуналагічныя парушэнні, выразная атэрагенная накіраванасць парушэнняў ліпіднага спектру, актывацыя перакіснага акіслення ліпідаў і зніжэнне антыаксідантнай абароны, якія ўзаемазвязаны з асаблівасцямі імунапаталагічных парушэнняў і назначанай тэрапіяй. Удакладнена частата і характар паталогіі страўнікава-кішачнага тракту ў дзяцей з сістэмнымі захворваннямі злучальнай тканкі, якія праяўляюцца мінімальнымі клінічнымі прыкметамі і яркай марфалагічнай карцінай. Упершыню распрацавана комплексная дыферэнцыраваная праграма лячэння і рэабілітацыі дзяцей з сістэмнымі захворваннямі злучальнай тканкі, якая дазваляе дасягнуць рэмісіі захворвання ў максімальна кароткія тэрміны, паменшыць кратнасць шпіталізацый, знізіць рызыку ўскладненняў і інваліднасці.

Рэкамендацыі па выкарыстанні: вынікі могуць прымяняцца для аптымізацыі лячэння і рэабілітацыі дзяцей з сістэмнымі захворваннямі злучальнай тканкі.

Галіна прымянення: педыятрыя, дзіцячая кардыялогія і рэўматалогія.

Репозиторий БГМУ

РЕЗЮМЕ

Чижевская Ирина Дмитриевна

Системные заболевания соединительной ткани у детей: клинико-иммунологические общность и различия течения и терапии

Ключевые слова: системные заболевания соединительной ткани, перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита, липидный спектр, гормоны щитовидной железы, желудочно-кишечный тракт.

Цель исследования: оптимизировать диагностику и лечебные мероприятия, направленные на повышение эффективности медицинской помощи детям с системными заболеваниями соединительной ткани.

Методы исследования: клинические, биохимические, иммунологические, инструментальные, статистические.

Результаты исследования и их новизна. Впервые в Республике Беларусь проведена комплексная оценка состояния иммунного статуса, липидного спектра, перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты, показателей свертывающей системы крови, функциональных нарушений органов желудочно-кишечного тракта и эндокринной системы, психоэмоционального статуса у детей с системными заболеваниями соединительной ткани в зависимости от периода возникновения заболевания, степени активности, клинических форм и вариантов болезней, проводимой терапии. Установлено малосимптомное течение коморбидных состояний при системных заболеваниях соединительной ткани у детей, выраженные гиперкоагуляционные сдвиги крови, иммунологические нарушения, четкая атерогенная направленность нарушений липидного спектра, активация перекисного окисления липидов и снижение антиоксидантной защиты, которые взаимосвязаны с особенностями иммунопатологических нарушений и проводимой терапией. Уточнена частота и характер патологии желудочно-кишечного тракта у детей с системными заболеваниями соединительной ткани, проявляющиеся минимальными клиническими признаками и яркой морфологической картиной. Впервые разработана комплексная дифференцированная программа лечения и реабилитации детей с системными заболеваниями соединительной ткани, позволяющая достичь ремиссии заболевания в максимально короткие сроки, уменьшить кратность госпитализаций, снизить риск осложнений и инвалидности.

Рекомендации по использованию: результаты могут применяться для оптимизации лечения и реабилитации детей с системными заболеваниями соединительной ткани.

Область применения: педиатрия, детская кардиология и ревматология.

Репозиторий БГМУ

SUMMARY

Chizhevskaya Irina Dmitrievna

Systemic diseases of connective tissue in children: clinical and immunological community and differences in the course and therapy

Key words: systemic diseases of connective tissue, lipid peroxidation, antioxidant defense, lipid spectrum, thyroid hormones, gastrointestinal tract.

Objective: to optimize diagnostics and treatment measures aimed at increasing the effectiveness of medical care for children with systemic connective tissue diseases.

Methods of research: clinical, biochemical, immunological, instrumental, statistical.

The results of the study and their relevance. For the first time in the Republic of Belarus, a comprehensive assessment of the status of the immune system, lipid spectrum, lipid peroxidation and antioxidant protection, parameters of the blood coagulation system, functional disorders of the gastrointestinal tract and endocrine system, psychological status in children with systemic diseases connective tissue, depending on the period of the onset of the disease, the degree of activity, clinical forms and variants of diseases. The asymptomatic course of comorbid conditions in systemic connective tissue diseases in children, expressed hypercoagulation blood shifts, immunological disorders, a atherogenic of lipid spectrum, activation of lipid peroxidation and a decrease in antioxidant protection, which are interrelated with the features of immunopathological disorders and the therapy being administered, are established. The frequency and nature of the pathology of the gastrointestinal tract in children with systemic connective tissue diseases, which are manifested by minimal clinical signs and a bright morphological pattern, is specified. For the first time, a complex differentiated program for the treatment and rehabilitation of children with systemic connective tissue diseases has been developed, which makes it possible to achieve remission of the disease as soon as possible, to reduce the number of hospitalizations, and to reduce the risk of complications and disability.

Recommendations for use: the results can be used to optimize the treatment and rehabilitation of children with systemic connective tissue diseases.

Application: pediatrics, pediatric cardiology and rheumatology.

Репозиторий БГМУ

Подписано в печать 02.05.18. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».
Ризография. Гарнитура «Times».
Усл. печ. л. 2,32. Уч.-изд. л. 2,61. Тираж 60 экз. Заказ 279.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.

Репозиторий БГМУ