

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

© Коллектив авторов, 2003

Г. А. Лыскина, А. П. Продеус, У. Н. Петрова, Г. М. Рабиева, Т. В. Радыгина

ОБЩАЯ ГЕМОЛИТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ И РАННИЕ ФРАКЦИИ КОМПЛЕМЕНТА У ДЕТЕЙ С СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ

Клиника детских болезней ММА им. И. М. Сеченова, НИИ детской гематологии МЗ РФ, Москва

У больных детей с системной красной волчанкой (СКВ) в динамике исследованы показатели общей гемолитической активности комплемента (CH 50) и его ранних фракций (C1q, C3, C4). Результаты исследований системы комплемента сопоставлены с клиническими особенностями СКВ. Обследованы 68 больных СКВ и 22 ребенка с другими системными заболеваниями соединительной ткани (СЗСТ) — склеродермия (10), дерматомиозит (6), системные васкулиты (6). Выраженное снижение CH50 выявлено у 66% детей с СКВ, у $\frac{1}{3}$ больных оно сохранялось и в ремиссии. В группе сравнения CH50 была незначительно снижена только в активной фазе заболевания у 14% детей. Дефицит ранних фракций комплемента был характерен только для больных СКВ. Анализ результатов исследования показал, что C1q и C4-фракции комплемента определяют особую тяжесть ведущих синдромов СКВ. При нормальных значениях комплемента СКВ у детей протекает более легко. Выявлено также, что C3-фракция комплемента не является маркером активности заболевания. Обоснована целесообразность исследования фракций комплемента у больных СКВ в связи с возможностью более информативной оценки нарушений иммунного статуса и прогноза лечения болезни.

Parameters of general hemolytic complement activity (CH50) and activity its early fractions (C1q, C3, C4) were studied in children with systemic lupus erythematosus (SLE) in dynamic. Results of complement system study were compared with peculiarities of SLE clinical presentation. Authors examined 68 patients with SLE; 22 children with other systemic connective tissue diseases (SCTD), including scleroderma (10 cases), dermatomyositis (6 cases) and systemic vasculitis (6 cases) were examined as control group. Significant CH50 decrease was diagnosed in 66% of SLE patients, it persisted in remission in $\frac{1}{3}$ of cases. In control group mild CH50 decrease occurred in 14% of cases only in acute period of disease. Deficiency of early complement fraction was typical only in SLE patients. Analysis of examination results showed that level of C1q and C4 complement fraction determined the excessive severity of main SLE syndromes. SLE was less severe in children with normal complement level. Authors proved that C3 complement fraction was not the marker of SLE activity, and proved necessity of complement fraction study in patients with SLE for more informative estimation of immune state disorders and for prognosis of disease course.

Системная красная волчанка (СКВ) — аутоиммунное заболевание, в основе которого лежит взаимодействие компонентов иммунной системы с собственными здоровыми клетками и тканями [1]. Общепризнанной является точка зрения, что многочисленные генетические дефекты иммунной системы, например, дефекты генов комплемента, апоптоза, иммунорегуляторных белков, иммуноглобулинов, клеточных рецепторов и цитокинов приводят к развитию и прогрессированию болезни [2, 3]. Известно, что аутоантитела производят В-лимфоциты при помощи Т-клеток [4]. Ранее предполагалось, что интенсивное образование аутоантител у больных СКВ происходит в результате существенных сдвигов иммунорегуляторных механизмов Т-клеточного иммунитета [5]. Благодаря современ-

ным исследованиям, стало очевидным, что основной причиной возникновения аутоиммунной патологии является нарушение иммунологической толерантности В-лимфоцитов [6, 7].

Одним из основных и наиболее значимых факторов, необходимых для поддержания иммунологической толерантности лимфоцитов, является система комплемента. Различные дефекты системы комплемента приводят к развитию аутоиммунных заболеваний в детском возрасте, например, СКВ [7]. По данным литературы, дефицит ранних компонентов комплемента — C1q, C4 и в меньшей степени C2 — является большим риском для развития СКВ [6—8]. Ранее было описано, что нулевой аллель C4A создает предпосылки для нарушения клиренса иммунных

комплексов и, таким образом, играет важную роль в развитии аутоиммунных заболеваний человека [9]. Интересно, что дефицит С3—С9 практически не влияет на вероятность развития аутоиммунного процесса [6, 10]. В последние годы изменился взгляд на то, почему дефицит комплемента приводит к аутоиммунным процессам. На смену теории о нарушении клиренса иммунных комплексов приходит теория о поддержании иммунологической толерантности В-лимфоцитов при помощи белков системы комплемента и рецепторов комплемента и В-лимфоцитов [6, 7, 11, 12]. Дефицит таких ранних фракций комплемента, как С1q, С4, С2, вызывает нарушение негативной селекции В-лимфоцитов в костном мозге и приводит к появлению в периферических органах иммунной системы аутореактивных В-клеток, которые продуцируют антитела и способствуют возникновению заболевания. Поэтому изучение системы комплемента у детей с СКВ представляется важным не только для понимания причины возникновения заболевания и оценки ее течения, но и для выявления детей с различными генетическими дефектами комплемента, что может влиять на выбор методов лечения. Целью настоящей работы является исследование фракций комплемента (С1q, С3, С4) и общей гемолитической активности комплемента (CH50) для определения их клинического значения у детей с СКВ.

Материалы и методы исследования

Наблюдали 68 детей в возрасте от 6 до 17 лет с СКВ (основная группа), 22 ребенка с другими системными заболеваниями соединительной ткани (СЗСТ) (группа сравнения) — системная склеродермия (10), дерматомиозит (6), системные васкулиты (6). В основной группе длительность болезни на момент исследования составила от 2 месяцев до 7 лет. Почти половина детей (43%) заболели СКВ в возрасте до 10 лет, остальные — в пубертатном периоде. Клиническая картина СКВ у больных была гетерогенна. Среди обследованных детей у 39 (57,4%) детей диагностирован волчаночный нефрит, у 42 (62%) — антифосфолипидный синдром (АФС). Поражение нервной системы выявлено у 10 детей (14,7%). Цитопенический синдром был у 26 (38,2%) детей: панцитопения у 6 (8,8%), тромбоцитопения у 12 (17,7%), гемолитический криз у 7 (10,3%), нейтропения у одного ребенка (1,5%). Почти у всех больных в разной степени выраженности имели место такие синдромы как кожный, суставной, миалгии, лихорадка, поражение ретикулостроцитарной системы. Все больные основной группы получали глюкокортикоиды (ГК), 18 (26,5%) больных — в сочетании с Циклофосфамом (ЦФ), 17 (25%) — плазмаферез, синхронизированный с пульс-терапией ГК, ЦФ.

У всех больных в динамике проведено исследование общей гемолитической активности (CH50) и С1q, С3, С4 фракций комплемента. CH50 определяли методом 50% гемолиза, С3 и С4-фракции комплемента — турбодиаметрическим методом, С1q-фракцию — иммуноферментным методом.

Для выявления роли и клинической оценки системы комплемента при СКВ мы сопоставили значения С1q, С3, С4-фракций комплемента у больных основной группы и группы сравнения, а также в основной группе при различных клинических синдромах. Исследования фракций комплемента проводили как на фоне активных проявлений болезни, так и в стадии клинико-лабораторной ремиссии.

Для выявления достоверности полученных результатов использовали следующие статистические методы: стандартное отклонение, критерий χ^2 -квадрат, двухфазный дисперсионный анализ.

Результаты

При сравнении результатов исследования CH50 выявлено, что у 45 детей (66%) основной группы отмечено выраженное снижение этого показателя (см. рисунок). У детей с другими СЗСТ CH50 была незначительно снижена только у 3 (14%) больных.

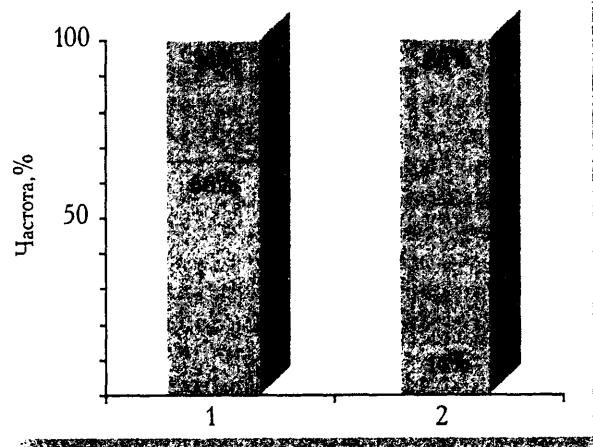


Рисунок. Общая гемолитическая активность у больных СКВ и другими СЗСТ.
1 — СКВ, 2 — другие СЗСТ, ■ — снижение CH50, □ — норма CH50.

Однако, у детей с СКВ по сравнению с больными другими СЗСТ четко прослеживается вовлечение системы комплемента в патологический процесс. Не было выявлено четкой зависимости поражения почек, нервной системы, наличия АФС от снижения CH50. У 21 (54%) ребенка из 39 детей с нефритом выявлено выраженное снижение CH50 на фоне активности аутоиммунного процесса, у 19 (46%) детей — снижение CH50 не было. У 23 (55,0%) из 42 больных с АФС определялось выраженное снижение CH50, у 19 (45,0%) CH50 была без изменений. У 6 (60%) детей с поражением нервной системы CH50 была снижена, у 4 — не изменена. У 19 детей (73%) из 26 с цитопеническим синдромом была снижена CH50. При анализе уровня CH50 у больных СКВ на фоне лечения (табл. 1) оказалось, что несмотря на наступление ремиссии у $\frac{1}{3}$ больных сохранилось снижение CH50, а у детей с другими СЗСТ произошло

Таблица 1

Общая гемолитическая активность комплемента до и после лечения наблюдавшихся больных

Группы больных	До лечения		После лечения		Всего				
	норма CH50		снижение CH50						
	п	%	п	%					
СКВ	23	34 ± 6	45	66 ± 6	68 ± 6	22	32 ± 6	68	
Другие СЗСТ	19	86 ± 8	3	14 ± 8	22	100	—	—	22

ее восстановление. Нельзя исключить, что дети с СКВ, у которых была стабильно снижена CH50, имеют генетический дефект системы комплемента.

С3-фракция комплемента была незначительно снижена только у 2 (2,9%) детей с СКВ, содержание этой фракции быстро нормализовалось на фоне проводимого лечения и ее уровень являлся критерием активности заболевания.

В отличие от показателя CH50, фракции C1q и C4 различались в зависимости от наличия у больных того или иного синдрома (табл. 2—4).

Как видно из табл. 2, имеется четкая тенденция зависимости тяжести волчаночного нефрита от показателей C1q и C4. При тяжелых формах нефрита (с нефротическим синдромом — НС) чаще вовлекались в процесс одновременно две фракции комплемента — C1q и C4. При нефrite более легкого течения в патологический процесс может вовлекаться как C1q-фракция комплемента, так и две фракции комплемента — C1q и C4. Латентный нефрит сопровождался снижением преимущественно C1q-фракции, одновременного снижения обеих фракций комплемента не происходило. Только с латентным нефритом у одного ребенка были нормальные значения этих фракций комплемента. По нашим данным, нефрит при СКВ чаще может развиваться при снижении C1q

Таблица 2

Вовлечение в патологический процесс C1q и C4-фракций комплемента у детей с СКВ, нефритом

Показатели	Нефрит с НС (n = 19)		Нефрит без НС (n = 13)		Латентный нефрит (n = 7)		Всего (n = 39)	
	п	%	п	%	п	%	п	%
Снижение фракций:								
C1q	2	10,5	6	46,2	5	71,4	13	33,3
C4	4	21	1	7,6	1	14,3	6	15,4
C1q, C4	13	68,4	6	46,2	—	—	19	48,6
Норма C1q, C4	—	—	—	—	1	14,3	1	2,7

Таблица 3

Вовлечение в патологический процесс C1q и C4-фракций комплемента у детей с СКВ и АФС

Показатели	Степень тяжести АФС					
	тяжелая (n=21)		умеренная (n=21)		всего (n=42)	
	п	%	п	%	п	%
Снижение фракций:						
C1q	5	24	9	43	14	33,3
C4	5	24	7	33	12	28,6
C1q, C4	11	52	3	14,0	14	33,3
CH 50	—	—	1	5,0	1	2,4
Норма C1q, C4	—	—	1	5,0	1	2,4

Таблица 4

Вовлечение в патологический процесс C1q и C4-фракций комплемента у детей с СКВ и цитопеническим синдромом

Показатели	Проявления цитопенического синдрома					Всего
	гемолитический криз	тромбоцитопения	нейтропения	панцитопения		
Снижение фракций:						
C1q	—	5	—	2	7	
C4	4	3	—	1	8	
C1q, C4	3	4	1	3	11	
Норма C1q, C4	—	—	—	—	—	

и C4-фракций комплемента, а также при снижении C1q-фракции, менее вероятно развитие нефрита при дефиците только C4-фракции комплемента.

При АФС также выявлено четкое вовлечение комплемента в патологический процесс (96,7%). Тяжелый АФС чаще встречался у детей с дефицитом C1q и C4 (52%). Совместное влияние дефицита обеих фракций комплемента на возникновение АФС было высоко значимо ($p = 0,014$), эффект дефицита C4 в совместном влиянии этих двух фракций комплемента также был высоко достоверен ($p = 0,004$). Тяжелый АФС не встречался у больных с нормальными значениями C1q и C4. При умеренном АФС чаще отмечалось снижение либо C4 (33%), либо C1q (43%) фракции комплемента, чем обеих фракций (14%). Из 2 больных с АФС и нормальными значениями C1q и C4-фракций комплемента у одного ребенка отмечалось снижение CH50, у другого —

СН50 не была снижена. Нельзя исключить, что это связано со снижением каких-либо других фракций комплемента, например, С2-фракции.

Поражение нервной системы (цереброваскулит) встречалось у детей со снижением С1q-фракции комплемента (3), С4-фракции комплемента (3), обе фракции были снижены у 4 больных. Таким образом, при поражении нервной системы отсутствует зависимость от определенных фракций комплемента, но четко прослеживается взаимосвязь с патологией комплемента.

Как видно из табл. 4, цитопенический синдром встречался только при вовлечении в патологический процесс системы комплемента, особенно при одновременном снижении С1q и С4-фракций комплемента.

Обсуждение

Эксперименты и наблюдения последних лет показали, что система комплемента играет одну из ведущих ролей в патогенезе СКВ [10] и ее изучение необходимо как для уточнения механизмов развития аутоиммунной патологии, так и для выявления возможных генетических дефектов. У взрослых больных для активной СКВ характерно снижение СН50 и ее компонентов, особенно С3 [18]. В результате проведенного исследования у детей с СКВ оказалось, что в активный период незначительное снижение С3-фракции комплемента определялось только в 4,4% случаев. Это является свидетельством несущественного участия С3-фракции комплемента в патогенезе СКВ и, следовательно, отсутствия необходимости ее использования в качестве маркера активности заболевания. В то же время достоверно выявлено, что снижение С1q и С4-фракций комплемента определяет особую тяжесть ведущих синдромов СКВ. Тяжелый АФС, нефрит с СН, тяжелый цитопенический синдром и цереброваскулит встречались, как правило, при комплексном дефиците (С1q и С4) комплемента. Изолированные дефекты С1q и С4 системы комплемента также влияют на тяжесть и выраженность аутоиммунного процесса при СКВ. При нормальных значениях С1q, С4-фракций комплемента СКВ у детей протекает в более легких вариантах (без нефрита, АФС), с лучшим прогнозом. Установленный факт стойкого снижения СН50 и С1q, С4-фракций системы комплемента даже в период ремиссии или низкой активности заболевания может свидетельствовать о наличии генетических дефектов системы комплемента и объяснять причину возникновения СКВ.

В пользу генетической детерминированности заболевания также может свидетельствовать то, что 29 (43%) детей с СКВ заболели не в пубертатный период, а в возрасте до 10 лет, т.е. врожденная несостоятельность их иммунной системы настолько выражена, что не справляется с аутореактивными клонами В-клеток. Косвенным доказательством этого служат и экспериментальные исследования. Так, у лабораторных моделей животных с дефицитом С1q,

С4-фракций комплемента, а также с дефицитом рецепторов CD21/CD35 показано более тяжелое течение СКВ по сравнению с контрольной группой [6, 7, 14].

Дети с СКВ и дефектами комплемента — это, как правило, тяжелые больные, для снижения активности аутоиммунного процесса им необходимо более массивное лечение, такие больные требуют более пристального внимания. Таким образом, данные литературы и результаты наших предварительных исследований свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения роли генетических факторов в развитии СКВ. Сейчас комплементология переживает новый подъем, что открывает более широкие возможности для решения насущных вопросов патогенеза СКВ, а, следовательно, обоснования новых терапевтических подходов при этом заболевании [10].

Выводы

1. Исследование белков системы комплемента (С1q, С4) в дополнение к общей гемолитической активности позволяет более информативно оценить нарушения иммунного статуса и в какой-то степени прогнозировать течение СКВ.
2. С3-фракция комплемента не является маркером активности СКВ у детей.
3. Выявление у больного СКВ стойкого отсутствия белков С1q, С4 системы комплемента является неблагоприятным прогностическим фактором тяжелого течения заболевания, с развитием тяжелого нефрита, антифосфолипидного, цитопенического синдромов, поражения нервной системы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клиническая иммунология и аллергология / Под. ред. А. В. Карапурова. — М., 2002. — С. 232.
2. Herrmann M., Voll R. E., Kalden Z. R. // Immunology Today. — 2000. — Vol. 21, № 9. — P. 424—425.
3. Benoist C., Howard M. // Current Option in Immunology. — 2000. — Vol. 12. — P. 661—663.
4. Surh C. D., Sprent J. // J. Exp. Med. — 2000. — Vol. 192. — F9—F14.
5. Bach J. F., Kouyouzov S., van Endert P. M. // Immunol. Rev. — 1998. — Vol. 164. — P. 139—155.
6. Carroll M. C. // Adv. in Immunology. — 2000. — Vol. 74. — P. 61—88.
7. Prodeus A. P., Goerg S., Shen L.-M. et al. // Immunity. — 1998. — Vol. 9. — P. 721—731.
8. Walport M. J., Kevin D., Botto M. // Immunobiol. — 1998. — Vol. 199. — P. 265—285.
9. Насонов Е. Л. // Васкулиты и васкулопатии. — Ярославль, 1999. — С. 66.
10. Продеус А. П. // Russian Journal of Immunology. — 1999. — Vol. 4. — Suppl. 1. — P. 75—79.
11. Gommerman J. L., Carroll M. C. // Immun. Rev. — 2000. — Vol. 173. — P. 120—130.
12. Carroll M. C., Prodeus A. P. // Current Opinion in Immunology. — 1998. — Vol. 10. — P. 36—40.
13. Иванова М. М. // Ревматические болезни. / Под. ред. В. А. Насоновой, В. А. Бунчука. — М., 1997. — 520 с.
14. Cornall R. J. et al. // Immunity. — 1998. — Vol. 8. — P. 497—508.