

УДК 616.61-002-053,2

ИННОВАЦИОННЫЙ ПОДХОД К ОЦЕНКЕ ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ

С.В. Мальцев, Г.Ш. Мансурова**ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России,
г. Казань, РФ****Инновационный подход к оценке факторов риска развития заболеваний почек у детей****Мальцев С.В., Мансурова Г.Ш.****ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России,
г. Казань, РФ**

Цель. Изучить диагностическое и прогностическое значение уровней естественных аутоантител к почечным антигенам в сыворотке крови у здоровых детей, имеющих риск развития заболевания почек, и у детей с манифестными формами пиелонефрита.

Пациенты и методы. В проспективном исследовании изучалась динамика уровней естественных аутоантител к цитозольному и мембранным антигенам почек в течение 3 лет у 56 новорожденных детей из группы риска по развитию пиелонефрита и в группе сравнения. Кроме того, проведено исследование уровней аутоантител к антигенам почек у 65 детей с различными формами пиелонефрита с учетом течения, активности, давности заболевания и сохранности функций почек.

Результаты. Установлено, что у 37,5% детей из группы риска уже при рождении были повышены уровни аутоантител, а к 6-месячному возрасту – у половины детей (53,8%). Проспективное наблюдение показало, что у большинства из этих детей (92,5%) к 3 годам был установлен диагноз пиелонефрит. В группе детей с различными формами пиелонефрита были выявлены нарушения в продукции естественных аутоантител к почечным антигенам. Установлена взаимосвязь между повышением показателей аутоантител к почечным антигенам и рецидивированием пиелонефрита.

Заключение. Таким образом, повышение продукции аутоантител к цитозольным и мембранным антигенам почек у детей раннего возраста является предикторным фактором риска развития пиелонефрита. Повышение уровней аутоантител к почечным антигенам у детей сопутствует рецидивированию пиелонефритического процесса.

Ключевые слова: пиелонефрит у детей, ранняя диагностика, аутоантитела, рецидивы.

Innovative approach to the assessment of risk factors for kidney disease in children**Maltcev S.V., Mansurova G.S.****Kazan state medical academy, Kazan, Russia**

The objective. To study the diagnostic and prognostic value of levels of natural antibodies to renal antigens in the blood serum of healthy children who are at risk of kidney disease and in children with manifest forms of pyelonephritis.

Patients and Methods. This prospective study examined the dynamics of the levels of natural antibodies to cytosolic and membrane antigens of kidney within 3 years in 56 neonates at risk for the development of pyelonephritis and in the comparison group. In addition, a study of the levels of autoantibodies to antigens of the kidneys in 65 children with various forms of pyelonephritis, with the flow of activity, duration of the disease and the preservation of kidney function.

Results. As was found, 37.5% of children at risk at birth had increased levels of autoantibodies, and by 6 months of age – half of the children (53.8%). Prospective study showed that the majority of these children (92.5%) at 3 years was diagnosed with pyelonephritis. In the group of children with various forms of pyelonephritis was revealed that the production of natural autoantibodies to renal antigens. The relationship between the increase in performance of autoantibodies to renal antigens and recurrence of pyelonephritis.

Conclusion. The increase in the production of autoantibodies to the cytosolic and membrane antigens of kidney in young children can be used as a predictor risk factor for pyelonephritis. Increased levels of autoantibodies to renal antigens in children accompanied recurrence pielonefritis process.

Keywords: pyelonephritis in children, early diagnosis, autoantibodies, relapses.

Адрес для корреспонденции:

Мальцев Станислав Викторович – д.м.н., проф., зав.кафедрой педиатрии с курсом поликлинической педиатрии ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России; 420012, г. Казань, ул. Волкова, д. 18; тел.: 8(843) 236-96-88; E-mail: maltc@mail.ru

Долгое время считалось, что в организме в норме не формируются антитела против собственных тканей. Вопреки этим взглядам, еще в конце XIX века И.И. Мечников впервые высказал предположение о том, что роль иммунной системы сводится не столько к борьбе с патогенными агентами, сколько к поддержанию «состояния гармонии» [1]. Благодаря работам А.Ш. Зайчика (1982), А.Б. Полетаева (1996), Alarcon-Segovia D. (1978), I. Cohen (2001), Y. Shoenfeld (2007) и многих других исследователей блестящая идея И.И. Мечникова была подтверждена в современных научных экспериментах. По данным исследований последних лет, физиологические регуляторные ауто-АТ в норме определяются у абсолютно здоровых индивидов [1,3,4,5,6]. Исследования по картированию ауто-АТ различной органной специфичности, проведенные в последние годы, свидетельствуют о том, что ауто-АТ к различным органам и тканям постоянно циркулируют в крови здорового человека, имеют определенную физиологическую концентрацию и предназначены для обеспечения гомеостаза организма [7,8,9,10,11]. Физиологические ауто-АТ принимают участие в процессах апоптоза. Чем интенсивнее идут процессы апоптоза в организме, тем больше вырабатывается ауто-АТ. В основе развития самых разных заболеваний лежат стойкие нарушения синтеза и распада тех или иных молекулярных компонентов органа или ткани, что, согласно данному принципу, ведет к изменению продукции соответствующих ауто-АТ. Изучение аутоиммунных процессов при различных видах патологии выявило наличие повышения противотканевых антител при заболеваниях сердца, почек, кишечника и печени, при патологии крови, щитовидной железы [3,11,12,13,14,15]. Стойкие изменения ауто-АТ рассматриваются как признак возможного формирования патологического процесса в ткани органа, даже если на момент обследования еще нет явной клинической симптоматики или характерных биохимических изменений [7,11,13,16,17]. В этой связи анализ количественных изменений в содержании ауто-АТ, может служить удобным предикторным инструментом, позволяющим судить о начинающихся или уже манифестировавших патологических процессах любой органной локализации [10,14,15,18]. Было установлено, что ревматоидный артрит можно прогнозировать за 10 лет до появления клинических признаков, сахарный диабет I типа – за 5 лет [19,20,21].

Использование новых подходов к оценке уровня ауто-АТ, а именно в качестве ранних диагностических маркеров, при заболеваниях почек является актуальным, поскольку диагностика пиелонефрита (ПН) у детей раннего возраста часто является затруднительной. Известно, что дистрофические и деструктивные процессы в клетках паренхимы почек возникают задолго до клинической манифестации ПН, а скрытый патологический процесс, сопровождающийся активацией апоптоза, протекает латентно в течение месяцев и даже лет.

В задачи нашего исследования входило изучение уровня ауто-АТ к антигенам почек в сыворотке крови новорожденных детей из группы риска по развитию ПН и оценка динамики этих показателей на первом году жизни для установления

нарушения их продукции на ранних этапах развития ПН. Кроме того, изучалась диагностическая значимость уровня ауто-АТ к антигенам почек у детей с различными формами ПН.

Материал и методы. Проведен анализ 267 амбулаторных карт наблюдения за развитием детей в возрасте от 3 месяцев до 16 лет с острым и хроническим ПН, среди них 149 девочек и 118 мальчиков. Исследованы пренатальные, наследственно-конституциональные, экологические и социально-бытовые факторы риска, предрасполагающие к развитию ПН.

Обследованы две группы детей – 56 новорожденных детей из группы риска по развитию ПН и 65 детей, больных пиелонефритом, в возрасте от 3 месяцев до 16 лет. Первая группа была сформирована из новорожденных (27 мальчиков, 29 девочек) детей с отягощенным перинатальным анамнезом по ПН, рожденных у матерей с пиелонефритом. У всех детей на 5-6 день жизни и затем в возрасте 6 месяцев определяли уровень ауто-АТ класса IgG к 2 мембранным (KiM-05-40 и KiM-05-300) и цитозольному (KiS-07-120) антигенам паренхимы почек. В течение первых 3 лет жизни дети находились под наблюдением, в ходе которого ежеквартально проводили их клиническое нефрологическое обследование, выполняли анализы мочи, УЗИ органов мочевой системы, исследование функций почек. Группа сравнения состояла из 25 здоровых новорожденных детей, которые по совокупности анамнестических, клинических и лабораторных данных не имели признаков заболеваний органов мочевой системы.

Вторую группу составили 65 детей с диагностированным к моменту исследования ПН в возрасте от 3 месяцев до 16 лет, из них 39 (60%) девочек и 26 (40%) мальчиков. У 11 (6,9%) детей был диагностирован острый ПН и у 54 (83%) – хронический ПН (из них у 32 – рецидивирующее течение и у 22 – латентное). Среди детей с хроническим пиелонефритом у 61,1% установлен обструктивный ПН, у 38,8% – необструктивный дисметаболический ПН. Длительность заболевания пиелонефритом у 26 детей (40%) составила более 5 лет, у 19 детей (29%) – от 1 до 5 лет, у 7 детей (10%) – до 1 года и у 14 детей (21%) пиелонефрит был выявлен впервые. Дети с пиелонефритом наблюдались в условиях нефрологического отделения. Диагноз ПН выставлялся на основании следующих диагностических критериев: лихорадка, интоксикация, болевой абдоминальный синдром, нарушения мочеиспускания, мочевой синдром (лейкоцитурия, диагностически значимая бактериурия), данные инструментальных исследований (ультразвукового и рентгенологического исследований). Группу сравнения составили 42 ребенка в возрасте от 3 месяцев до 16 лет, сопоставимых по полу и возрасту со второй группой, которые по совокупности анамнестических, клинических и лабораторных данных не имели признаков заболеваний органов мочевой системы.

Уровни ауто-АТ к антигенам почек определялись методом ИФА с использованием сертифицированных тест-систем ЭЛИ-ТЕСТ – ЭЛИ-Нефро-Тест (МИЦ Иммунолулус, Россия, рег. удостоверение № ФСР 2009/04887, европейский сертификат EUROCAT №CTD091012). Результаты оценки сывороточной иммунореак-

тивности (IP) анализируемых проб, полученные в единицах оптической плотности, пересчитывали по отношению к иммунореактивности (IP) сыворотки «внутреннего стандарта» с теми же антигенами и выражали в условных единицах IP (у.е.) по формуле: $IP = (R(ар) \times 100) - 100 / R(ст)$, где R(ар) – величина оптической плотности реакции анализируемой сыворотки крови в лунках с соответствующими антигенами; R(ст) – величина оптической плотности реакции сыворотки «внутреннего стандарта» в лунках, содержащих те же антигены.

При этом если IP анализируемой сыворотки с каким-либо антигеном была выше реакции «внутреннего стандарта», она выражалась в у.е. со знаком «плюс» (например, 120% от IP реакции «внутреннего стандарта» соответствовало +20 у.е.); если IP анализируемой сыворотки с каким-либо антигеном была ниже реакции «внутреннего стандарта» с тем же антигеном, она выражалась в у.е. со знаком «минус» (например, 80% от IP реакции «внутреннего стандарта» соответствовало -20 у.е.). Постановку реакций «внутреннего стандарта» с каждым из антигенов проводили на каждом из планшетов, что позволило свести к минимуму вариации результатов, получаемых в разные дни на планшетах.

Интерпретация полученных результатов проводилась с учетом клинических данных и возраста пациентов. Если относительные значения иммунореактивности анализируемой сыворотки с любым из трех вышеперечисленных антигенов находились в диапазоне значений от -40 до -10 у.е. (для детей от 0 до 7 лет) и -30 до +20 у.е. (для детей старше 7 лет), то расценивалось, что сыворотка не содержит аномальных количеств ауто-АТ. Относительные значения иммунореактивности анализируемой сыворотки с любым из антигенов, выходящие за пределы диапазонов нормы, считались патологическими. Причем повышение уровня ауто-АТ более +10 у.е. (у детей от 0 до 7 лет) и более +40 у.е. (у детей старше 7 лет) расценивалось как выраженное отклонение (гиперреактивность) в продукции соответствующих ауто-АТ.

Статистическая обработка материала проведена методами корреляционного анализа с оценкой достоверности различия величин и коэффициентов корреляции с использованием коэффициента Пирсона и дискриминантного анализа с вычислением значений отношения шансов.

Результаты и их обсуждение. По данным ретроспективного анализа (267 детей) установлено, что каждый больной ребенок уже в периоде внутриутробного развития имел отягощающие факторы медико-социального анамнеза, способствовавшие развитию ПН. Установлено, что гестационный ПН матери, хронический рецидивирующий ПН матери с детства, воспалительные заболевания органов малого таза матери, в том числе хламидийной и микоплазменной этиологии, гестоз и ПН в семейном анамнезе отмечались достоверно чаще ($p=0,0001$) в группе больных ПН по сравнению с детьми группы сравнения. Наибольшим значением отношения шансов, а, следовательно, наибольшей информативностью при оценке вероятности развития ПН обладали такие признаки, как гестационный ПН (18,77, $p=0,00001$), хронический ПН матери (13,80, $p=0,0001$),

гестоз (9,77, $p=0,00001$). Эти данные анамнеза были выделены как наиболее значимые при формировании группы риска по развитию ПН среди новорожденных детей.

Проспективное исследование показало, что в группе новорожденных детей 37,5% детей у матерей с пиелонефритом уже в первые дни жизни имели повышение уровней ауто-АТ к 2 мембранным (KiM-05-40 и KiM-05-300) и цитозольному (KiS-07-120) антигенам паренхимы почек, в отличие от детей группы сравнения того же возраста, у которых отклонений в содержании ауто-АТ к антигенам почек выявлено не было. В 6-месячном возрасте было проведено повторное определение уровней ауто-АТ. Установлено, что 94,7% детей, у которых при рождении регистрировалось повышение уровня ауто-АТ к антигенам почек, к 6-месячному возрасту также имели повышенную продукцию этих же ауто-АТ. Более того, было установлено, что к 6 месяцам общая численность детей с повышенным содержанием ауто-АТ к антигенам почек еще более возрастала, к этому сроку они выявлялись более чем у половины (28 детей) исследуемой группы (53,8%). Выявлена высокая степень корреляции между уровнем продукции ауто-АТ в периоде новорожденности и уровнем тех же ауто-АТ у детей в возрасте 6 месяцев ($r=+0,91$, $p<0,05$). Следует отметить, что значения ауто-АТ были более высокими у детей в периоде новорожденности и находились в диапазоне от +40 до +100 у.е, чем у детей в возрасте 6 месяцев – от +10 до +50 у.е. (рис.1, рис.2). На наш взгляд, повышенное содержание ауто-АТ к антигенам почек у новорожденных детей из группы высокого риска может быть обусловлено трансплацентарным поступлением ауто-АТ той же специфичности, продуцируемых в организме матерей, страдающих ПН. Данные корреляционного анализа выявили прямую значимую взаимосвязь ($r=0,68$, $p<0,05$) повышения ауто-АТ к антигенам почек у новорожденного и наличия гестационного ПН у матери.

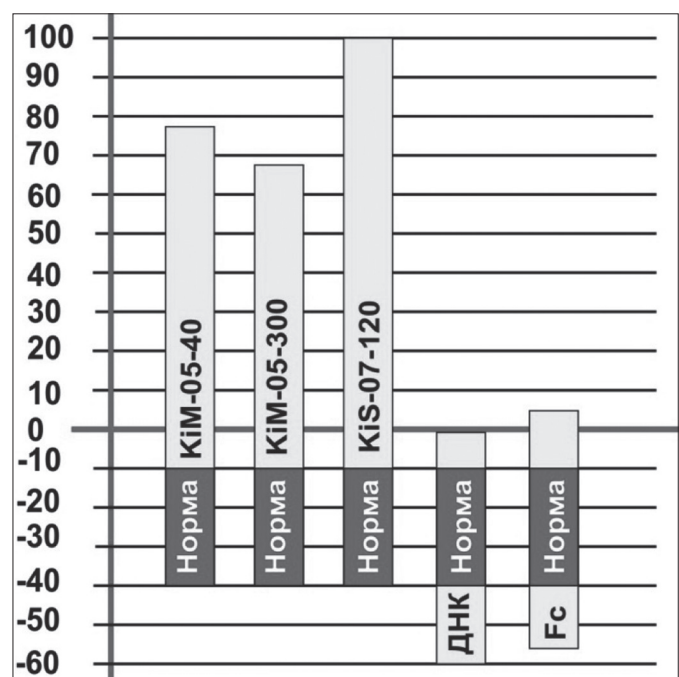


Рис. 1. Уровни ауто-АТ к антигенам почек у новорожденных детей основной группы

Среди пациентов, имевших повышенные значения ауто-АТ к почечным антигенам при рождении, заболеваемость пиелонефритом была выше и к 3-летнему возрасту составила 90,5%. В группе этих детей преобладал обструктивный тип хронического вторичного ПН (n=15; 78,9%). Среди детей, у которых повышение ауто-АТ было выявлено только в 6 месяцев, только у половины (57,4%) к 3 годам был установлен хронический вторичный обструктивный ПН, у остальных детей признаков патологии почек не отмечалось. У детей группы сравнения ПН за период наблюдения выявлен не был. Чувствительность метода при двукратном подтверждении положительного результата (в периоде новорожденности и в 6 месяцев) составляет 95%, специфичность – 92%. При однократном выявлении положительного результата чувствительность метода снижалась до 79%, а специфичность оставалась достаточно высокой (90%), что может быть связано с возможным транзиторным повышением общей иммунореактивности организма.

Третий этап исследования заключался в изучении уровней ауто-АТ у детей разных возрастов, с разными формами ПН и различной давностью заболевания. Анализ данных анамнеза показал, что почти у половины матерей наблюдалось обострение урогенитальной инфекции в период беременности (30 – 46,1%), а обострение хронического ПН (гестационный ПН) – у 39 женщин (60,0%). В семейном анамнезе у детей отмечена высокая частота заболеваний органов мочевой системы (63%). Из экстрауренальных проявлений у большинства детей наблюдались явления интоксикации (n=51, 78,4%), у 37 (56,9%) больных был положительным симптом Пастернацкого, у 6 (9,2%) детей зафиксирована артериальная гипертензия. Структура возбудителей ПН была следующей:

- у детей с острым ПН в 5 случаях была выявлена *Escherichia Coli*, у 3 детей – *Klebsiella*, у 2 детей – *Proteus*, у 1 ребенка – *Enterococcus*;

- среди детей с хроническим ПН у 34 (63%) регистрировалась *Escherichia Coli*, у 8 (15%) – *Klebsiella*, у 5 (9,2%) детей – *Proteus*, у 5 (9,2%) – *Pseudomonas aeruginosa*, у 3 (5,5%) – *Staphylococcus*, у 2 (3,7%) – *Enterococcus*, у 2 (3,7%) – *Streptococcus*. У 33,3% детей с хроническим ПН были установлены ассоциации двух или трех микроорганизмов.

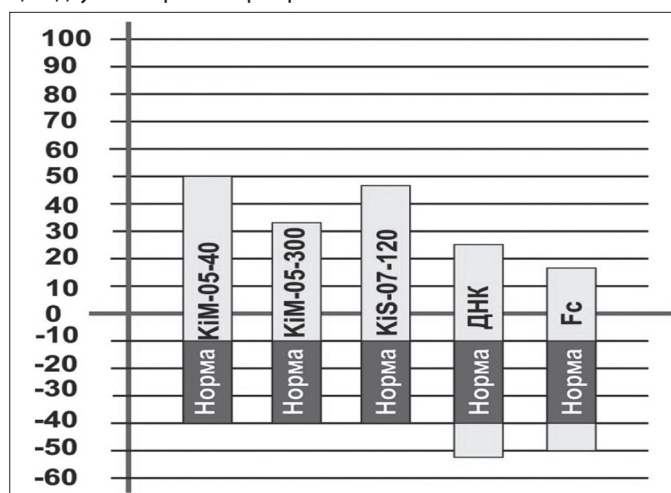


Рис.2. Уровни ауто-АТ к антигенам почек у детей основной группы в возрасте 6 месяцев

В результате анализа функциональных нарушений почек у всех обследованных детей выявлено, что у 21 (32,3%) СКФ была ниже нормы, у 12 (18,4%) превышала средние нормальные значения. У 17 (26,1%) детей обнаружено снижение осмотического концентрирования мочи, у 28 (43,0%) – никтурия, снижение канальцевой реабсорбции зарегистрировано у 10 (15,3%) пациентов.

По данным УЗИ почек пациентов с разными формами ПН у 18 (27,6%) визуализировались признаки активного воспаления (увеличение размеров почки, отек паренхимы), точечные гиперэхогенные структуры выявлялись у 32 детей (49,2%), аномалии почек – у 5 детей (7,6%), гидронефроз был диагностирован у 13 детей (20%), нефроптоз – у 1 ребенка.

У детей группы сравнения отсутствовали жалобы и объективные признаки заболевания органов мочевой системы, не было патологических отклонений в клинических и биохимических анализах крови, мочи и кала.

Исследование уровней естественных ауто-АТ к 2 мембранным (KiM-05-40 и KiM-05-300) и цитозольному (KiS-07-120) антигенам почек в сыворотке крови у 65 детей ПН выявило повышение уровней ауто-АТ у 43 детей, что составило 66,1%, снижение – у 23,0% детей, нормальные значения ауто-АТ отмечались лишь у 10,7% детей. Все дети с острым ПН имели повышение уровней ауто-АТ к антигенам почек, из них 45,4% – ко всем исследуемым антигенам, а 54,6% – к цитозольному (KiS-07-120) и одному из мембранных антигенов (KiM-05-40 или KiM-05-300). У большинства детей с хроническим ПН (87,0%) также были выявлены патологические отклонения уровней ауто-АТ к антигенам почек. Среди них повышение ауто-АТ было установлено у 32 (59,2%) детей, снижение – у 15 (27,7%) детей. Лишь у 7 (12,9%) пациентов показатели ауто-АТ были в норме. Снижение показателей ауто-АТ ниже нормы было зарегистрировано у половины пациентов (6 детей, 54,5%) с латентным течением хронического ПН и у 9 (20,9%) пациентов с рецидивирующим течением хронического ПН. Общим для детей этой группы являлась большая длительность заболевания (более 5 лет) и нечастые рецидивы обострения ПН (1-2 раза/год).

Анализ повышения уровней ауто-АТ у детей с хроническим ПН показал, что у пациентов с хроническим обструктивным ПН отмечалось статистически достоверное увеличение показателей ауто-АТ ко всем трем исследуемым антигенам почек ($p < 0,01$), по сравнению с пациентами с необструктивными формами ПН. Исследование показателей ауто-АТ у детей с нарушениями функций почек выявило, что у большинства (5 детей) из них имелась повышенная продукция ауто-АТ только к мембранным антигенам

почек. В группе детей с хроническим ПН давностью до 5 лет достоверно чаще (80%, $p < 0,001$) отмечалось повышение ауто-АТ ко всем исследуемым антигенам почек. У детей со стажем заболевания более 5 лет чаще имелась повышенная продукция ауто-АТ только к мембранным антигенам почек (52,3%, $p < 0,05$). При сопоставлении микробного пейзажа мочи детей с ПН и показателями ауто-АТ к почечным антигенам, установлено, что у большинства (93,4%) детей, имевших бактериурию на момент исследования, отмечалось выраженное повышение уровней всех ауто-АТ к антигенам почек. Это согласуется с данными большинства авторов о способности бактерий путем феномена антигенной мимикрии запускать процессы аутоиммунизации в организме человека.

Рецидивирующий ПН достоверно чаще ($p < 0,0001$) характеризовался повышением продукции ауто-АТ, по сравнению с латентным течением заболевания, при котором у более чем половины детей (54,5%) было зарегистрировано снижение показателей ауто-АТ ко всем антигенам почек. Корреляционный анализ выявил положительную взаимосвязь повышения ауто-АТ к мембранным антигенам почек и рецидивирующим течением ПН ($r = +0,58$, $p < 0,05$). При наблюдении в течение 2 лет за детьми с ПН было установлено, что рецидивы заболевания были отмечены у 14 (70,0%) детей, имевших высокие уровни ауто-АТ ко всем исследованным антигенам почек. В группе с повышением ауто-АТ к двум мембранным антигенам почек (KiM-05-40 и KiM-05-300) процесс также рецидивировал у большинства (81,8%) пациентов. В то же время среди детей с повышением уровня ауто-АТ только к двум (мембранному и цитозольному) антигенам почек и снижением уровней ауто-АТ к антигенам почек количество рецидивов было достоверно реже и составило 33,3% ($p < 0,01$) и 13,3% ($p < 0,01$) соответственно.

Полученные данные продемонстрировали прогностическую важность и необходимость учета данных медико-социального анамнеза ребенка и в первую очередь состояния здоровья матери.

Высокая степень корреляции между повышением ауто-АТ к антигенам почек у новорожденного и наличием гестационного ПН у матери, вероятно, связана с трансплацентарной передачей повышенных уровней почечных ауто-АТ от матери к плоду. Проспективное наблюдение в течение 3 лет выявило высокую частоту заболевания ПН среди детей, рожденных от матерей с ПН и имевших высокие значения ауто-АТ к антигенам почек при рождении. Таким образом, повышение продукции ауто-АТ к антигенам почек в периоде новорожденности может отражать наличие патологического процесса в почках на ранних этапах развития ПН, до манифестации заболева-

ния и с учетом высокой чувствительности метода, делает возможным использование их в качестве скринингового прогностического критерия у детей из группы риска по развитию ПН. Следует отметить, что результаты проведенного исследования совпадают с предположениями и выводами A. Notkins [17], обосновавшего положение о том, что естественные ауто-АТ могут быть весьма информативными предикторами различных заболеваний и синдромов (не только аутоиммунных).

Исследование ауто-АТ у пациентов с диагностированными формами ПН также является перспективным в плане прогноза дальнейшего течения. Снижение показателей ауто-АТ ниже нормы может свидетельствовать о недостатке регулирующего, возможно репаративного, влияния ауто-АТ, создающего условия для латентно текущего микробно-воспалительного процесса в почечной ткани у детей. Низкие уровни ауто-АТ к антигенам почек у пациентов с длительно текущим субклиническим вариантом пиелонефрита, вероятно, сопряжены с угнетением других звеньев иммунитета и обеднением резервов, предназначенных для осуществления эффективного антиинфекционного иммунного ответа, что соответствует имеющимся в литературе сведениям о роли иммунной системы в патогенезе пиелонефрита [19].

Повышение продукции ауто-АТ к мембранным антигенам почек было выявлено у подавляющего большинства детей с активным хроническим обструктивным ПН, имеющих структурно-функциональные нарушения в почках, бактериурию и большую давность заболевания. Рецидивирующее течение ПН также в большинстве случаев сопровождалось повышением показателей ауто-АТ к антигенам почек. По данным большинства исследований, такие формы ПН, как правило, сопровождаются формированием персистенции микроорганизмов в почечной ткани и сопряжены с иммунодефицитом самых разных звеньев иммунитета, формированием тяжелых форм ПН с быстрой гибелью специализированных клеток почек и замещению их фиброзной тканью. Исходя из этого, можно предположить, что наличие повышенной выработки ауто-АТ к белкам мембран клеток почечной паренхимы может являться индикатором деструктивных процессов в почках, поскольку характеризуют разрушение мембран клеток путем апоптоза.

В заключение следует отметить, что обзор современных взглядов на физиологические и патологические аспекты аутоиммунитета свидетельствует о сложности и неоднозначности данного вопроса, но вместе с тем и о большом предиктивном потенциале, открывающем перспективы новых подходов к лечению заболеваний на доклиническом этапе.

Литература

1. Чурилов Л.П. Аутоиммунная регуляция клеточных функций, антигеном человека и аутоиммуномика: смена парадигмы. Медицина XXI век. 2008; 4(13): 10 – 20.
2. Грабар П.Н. Онтогенез, 1975, № 6:115-126.
3. Ашмарин И.П. История и практические перспективы нового понимания роли аутоиммунитета. Тезисы докладов 1-й Московской международной конференции «Естественный аутоиммунитет в норме и патологии». Москва; 2005:17-20.
4. Полетаев А.Б. Иммунофизиология и иммунопатология. М.: МИА; 2008: 208.
5. Alarcon-Segovia D., Liorente L. Antibody penetration into living cells. III. Effect of antiribonucleoprotein IgG on cell cycle of human periferal blood mononuclear cells. Clin. Immunol. Immunopathol. 1982; 23, N 1: 22-23.
6. Cohen I.R. The Immunological gomunculus speaks in microarray. Natural autoimmunity in physiology and pathology abstracts. 2005: 13.
7. Shoenfeld Y. The Mosaic of Autoimmunity Prediction and treatment in autoimmun disease. IMAJ 2008; 10:12-19.
8. Добродеева Л.К., Сенькова Л.В., Лютафалиева Г.Т. Содержание аутоантител к двуспиральной ДНК и нуклеопротеидам у практически здоровых и больных людей. Материалы Международного Конгресса «Иммунитет и болезни: от теории к терапии». Аллергология и иммунология в педиатрии 2005; №3, том 6, приложение 1: 210-211.
9. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Естественный аутоиммунитет как система синхронизации генетически детерминированных процессов. Иммунофизиология. Естественный аутоиммунитет в норме и патологии. Москва, 2008:73-91.
10. Полетаев А. Б. Клиническая и лабораторная иммунология. Избранные лекции. М.: ООО «МИА»; 2007:184.
11. Полетаев А.Б. О «трудных вопросах» аутоиммунитета, или как концепция иммункулуса может стать основой профилактической медицины. Медицина XXI век. 2008; N 2(11): 84 – 91.
12. Несвижский Ю.В. Противоионфекционный иммунитет и патогенез аутоиммунного синдрома. Иммунофизиология. Естественный аутоиммунитет в норме и патологии (п/ред. Полетаева А.Б., Данилова А.Н.), М.: МИЦ Иммункулус; 2008: 146-149.
13. Симонова А.В. Новые подходы к оценке иммунного статуса при хронических инфекционных и воспалительных заболеваниях человека. Материалы 1-й Московской международной конференции «Естественный аутоиммунитет в норме и патологии». 2005: 91-92.
14. Bizzaro N. Autoantibodies as predictor of disease: the clinical and experimental evidence. Autoimmune rev. 2007;6: 325-333.
15. Harel M., Shoenfeld Y. Predicting and Preventing Autoimmunity, miph or reality. Ann. N.Y. Acad. Sci. 2006; 1069: 322-346.
16. Zaichik A.Sh., Churilov L.P., Utekhin V.J. Autoimmune regulation of genetically determined cell functions in health and disease. Pathophysiology (Elsevier). 2008; 15(3): 191–207.
17. Notkins A. L. New predictors of disease. Scientific American. 2007; 296(3): 72-80.
18. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Общая патофизиология с основами иммунопатологии. Издание 4-е. – СПб.:ЭЛБИ-СПб; 2008:490-491.
19. Сучков С.В., Шогенов З.С., Хитров А.Н. и др. Постинфекционный аутоиммунный синдром: особенности патогенеза и современные протоколы клинической иммуногенодиагностики. Тер. Архив 2007; 4: 71-76.
20. Zendman, A.J.W., E.R.Vossenaar. Autoantibodies to citrullinated (poly) peptides: a key diagnostic and prognostic marker for rheumathoid arthritis. Autoimmunity. 2004; 37: 295-299.
21. Lemke H., Tanasa I. Benefits and burden of the maternally-mediated immunological imprinting. Autoimmunity Reviews. 2009; 8: 394–399.
22. Linda K. Ellertsen, Unni C. Nygaard. Maternal allergen immunisation to prevent sensitisation in offspring:Th2-polarising adjuvants are more efficient than a Th1-polarisingadjuvant in mice. BMC Immunology. 2010; 11:8.

References

1. Churilov L.P. Autoimmunnaya regulyatsiya kletochnykh funktsiy, antigenom cheloveka i autoimmunomika: smena paradigmy. Meditsina XXI vek. 2008; 4(13): 10 – 20.
2. Grabar P.N. Ontogenez, 1975, № 6:115-126.
3. Ashmarin I.P. Istoriya i prakticheskiye perspektivy novogo ponimaniya roli autoimmuniteta. Tezisy dokladov 1-y Moskovskoy mezhdunarodnoy konferentsii «Estestvennyy autoimmunitet v norme i patologii». Moskva; 2005:17-20.
4. Poletayev A.B. Immunofiziologiya i immunopatologiya. M.: MIA; 2008: 208.
5. Alarcon-Segovia D., Liorente L. Antibody penetration into living cells. III. Effect of antiribonucleoprotein IgG on cell cycle of human periferal blood mononuclear cells. Clin. Immunol. Immunopathol. 1982; 23, N 1: 22-23.
6. Cohen I.R. The Immunological gomunculus speaks in microarray. Natural autoimmunity in physiology and pathology abstracts. 2005: 13.

7. Shoenfeld Y. The Mosaic of Autoimmunity Prediction and treatment in autoimmun disease. IMAJ 2008; 10:12-19.
8. Dobrodeyeva L.K., Senkova L.V., Lyutfaliyeva G.T. Soderzhaniye autoantitel k dvuspiralnoy DNK i nukleoproteidam u prakticheski zdorovykh i bolnykh lyudey. Materialy Mezhdunarodnogo Kongressa «Immunitet i bolezni: ot teorii k terapii». Allergologiya i immunologiya v pediatrii 2005; №3, tom 6, prilozheniye 1: 210-211.
9. Zaychik A.Sh., Churilov L.P. Yestestvennyy autoimmunitet kak sistema sinkhronizatsii geneticheski determinirovannykh protsessov. Immunofiziologiya. Yestestvennyy autoimmunitet v norme i patologii. Moskva, 2008:73-91.
10. Poletayev A. B. Klinicheskaya i laboratornaya immunologiya. Izbrannyye lektsii. M.: OOO «MIA»; 2007:184.
11. Poletayev A.B. O «trudnykh voprosakh» autoimmuniteta, ili kak kontseptsiya immunkulusa mozhnet stat osnovoy profilakticheskoy meditsiny. Meditsina XXI vek. 2008; N 2(11): 84 – 91.
12. Nesvizhskiy Yu.V. Protivoinfektsionnyy immunitet i patogenez autoimmunnogo sindroma. Immunofiziologiya. Yestestvennyy autoimmunitet v norme i patologii (p/red. Poletayeva A.B., Danilova A.N.), M.: MITs Immunkulus; 2008: 146-149.
13. Simonova A.V. Novyye podkhody k otsenke immunogo statusa pri khronicheskikh infektsionnykh i vospalitelnykh zabolevaniyakh cheloveka. Materialy 1-y Moskovskoy mezhdunarodnoy konferentsii «Estestvennyy autoimmunitet v norme i patologii». 2005: 91-92.
14. Bizzaro N. Autoantibodies as predictor of disease: the clinical and experimental evidence. Autoimmune rev. 2007;6: 325-333.
15. Harel M., Shoenfeld Y. Predicting and Preventing Autoimmunity, myth or reality. Ann. N.Y. Acad. Sci. 2006; 1069: 322-346.
16. Zaichik A.Sh., Churilov L.P., Utekhin V.J. Autoimmune regulation of genetically determined cell functions in health and disease. Pathophysiology (Elsevier). 2008; 15(3): 191–207.
17. Notkins A. L. New predictors of disease. Scientific American. 2007; 296(3): 72-80.
18. Zaychik A.Sh., Churilov L.P. Obshchaya patofiziologiya s osnovami immunopatologii. Izdaniye 4-e. – SPb.:ELBI-SPb; 2008:490-491.
19. Suchkov S.V., Shogenov Z.S., Khitrov A.N. i dr. Postinfektsionnyy autoimmunnyy sindrom: osobennosti patogenez a i sovremennyye protokoly klinicheskoy immunogenodiagnostiki. Ter. Arkhiv 2007; 4: 71-76.
20. Zendman, A.J.W., E.R.Vossenaar. Autoantibodies to citrullinated (poly) peptides: a key diagnostic and prognostic marker for rheumathoid arthritis. Autoimmunity. 2004; 37: 295-299.
21. Lemke H., Tanasa I. Benefits and burden of the maternally-mediated immunological imprinting. Autoimmunity Reviews. 2009; 8: 394–399.
22. Linda K. Ellertsen, Unni C. Nygaard. Maternal allergen immunisation to prevent sensitisation in offspring:Th2-polarising adjuvants are more efficient than a Th1-polarisingadjuvant in mice. BMC Immunology. 2010; 11:8.

Сведения об авторах:

Мальцев Станислав Викторович – д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии с курсом поликлинической педиатрии ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России; 420012, г. Казань, ул. Волкова, д. 18 тел.: 8(843) 236-96-88, E-mail: maltc@mail.ru

Мансурова Гузель Шамилевна – к.м.н., ассистент кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России; 420012, г. Казань, ул. Волкова, д. 18, тел.: 8(843) 236-96-88, E-mail: gsm98@mail.ru

© С.В. Мальцев, Г.Ш. Мансурова, 2012