

Таблица 2

Спонтанная и индуцированная антигенами H37Rv и ESAT-6 продукция ИФН- γ в супернатантах культур цельной крови у больных активным туберкулезом легких

Показатель	Больные активным туберкулезом легких ($n = 36$)	
	1-я группа ($n = 14$)	2-я группа ($n = 22$)
Спонтанная продукция ИФН- γ , пг/мл	52,7 \pm 7,5 ($p_{1-2} < 0,05$)	93,2 \pm 15,1
Индуцированная H37Rv продукция ИФН- γ (Δ H37Rv), пг/мл	225,4 \pm 102 ($p_{1-2} < 0,01$)	10,9 \pm 3,8
Индуцированная ESAT-6 продукция ИФН- γ (Δ ESAT-6), пг/мл	65,0 \pm 15,2 ($p_{1-2} < 0,05$)	24,8 \pm 9,3

продукции ИФН- γ относительно спонтанной во 2-й группе установлены у 12 (54,5%) человек и у 3 (21,4%) в 1-й группе.

Спонтанная продукция ИЛ-8 обнаружена в супернатантах 24-часовых культур цельной крови у 25 (69,4%) из 36 больных активным туберкулезом и у 14 (93,3%) из 15 здоровых. Уровень ИЛ-8 имел большие индивидуальные колебания; у больных туберкулезом от 0 до 10 000 пг/мл (медиана 506) и от 0 до 8124 пг/мл у здоровых (медиана 1875); $p > 0,05$. Не выявлено достоверных различий спонтанной и индуцированной антигеном H37Rv продукции ИЛ-8 в зависимости от тяжести течения туберкулезного процесса. Спонтанная продукция ИЛ-8 у пациентов 1-й группы имела интервал колебаний от 0 до 8124 пг/мл (медиана 936), а во 2-й группе от 0 до 10 000 пг/мл (медиана 448); $p > 0,05$, индуцированная Δ H37Rv продукция в 1-й группе имела интервал колебаний от 0 до 4064 (медиана 276) и во 2-й группе – от 0 до 9494 пг/мл (медиана 380); $p > 0,05$. Однако следует отметить, что у 5 пациентов 2-й группы с крайне тяжелым течением туберкулезного процесса, приведшим в дальнейшем к летальному исходу, наблюдалось значи-

тельное угнетение индуцированной продукции ИЛ-8 (у 4 пациентов она не определялась и у 1 составила 780 пг/мл), что, вероятно, следует рассматривать как проявление анергии в терминальном периоде туберкулезной инфекции.

Выводы. 1. У больных с тяжелым, прогрессирующим и осложненным течением туберкулеза наблюдается выраженное угнетение индуцированной антигеном BCG продукции ИФН- γ и ФНО α в культурах периферических мононуклеарных клеток и значительное снижение продукции ИФН- γ в ответ на специфические антигены (H37Rv ESAT-6) в цельной крови по сравнению с пациентами с благоприятно протекающим туберкулезом, что свидетельствует о снижении функциональной активности иммунокомпетентных клеток у тяжелых больных.

2. Продукция ИЛ-8 в супернатантах культур цельной периферической крови у больных туберкулезом имеет большой размах индивидуальных колебаний и не зависит от тяжести течения туберкулезного процесса.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д.* Иммунология. Пер. с англ. – М.: Мир, 2000. – 592 с.
2. *Швидченко И. Н., Нестерова И. В., Синельникова Е. Ю.* Цитокинсекретирующая функция нейтрофильных гранулоцитов // Иммунология – 2005. – Т. 26, № 1. – С. 31–34.
3. *Bekker L. G., Moreira A. L., Bergtold A.* et al. Immunopathologic effects of tumor necrosis factor α in murine mycobacterial infection are dose dependent // Infect. Immunity. – 2000. – Vol. 68. – P. 6954–6961.
4. *Crevel R., Ottenhoff N. M., Meer W. M.* Innate Immunity to Mycobacterium tuberculosis // Clinical Microbiology Review. – 2002. – Vol. 15, N 2. – P. 294–309.
5. *Flynn J. L., Goldstein M. M., Chan J.* et al. Tumor necrosis factor- α is required in the protective immune response against Mycobacterium tuberculosis in mice // Immunity. – 1995. – Vol. 2. – P. 561–572.
6. *Flynn J. L., Chan J.* Immunology of tuberculosis // Annu. Rev. Immunol. – 2001. – Vol. 19. – P. 93–129.
7. *Okamura H., Kashiwamura S., Tsutsuti H.* et al. Regulation of interferon-gamma production by IL-12 and IL-18 // Curr. Opin. Immunol. – 1998. – Vol. 10. – P. 259–264.

Поступила 16.05.12

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 616.151.514-06:616.36-002-022]-078.33

С. В. Игнатъев, Е. П. Ивашкина, С. И. Ворожцова, Е. Л. Назарова, Т. Г. Градобоева, Т. А. Чернова

ПОДКЛАССЫ IGG У БОЛЬНЫХ ИНГИБИТОРНОЙ ФОРМОЙ ГЕМОФИЛИИ, ИНФИЦИРОВАННЫХ И НЕ ИНФИЦИРОВАННЫХ ВИРУСАМИ ГЕПАТИТОВ

ФМБА Кировский НИИ гематологии и переливания крови

В клинике ФГБУН Кировский НИИ гематологии и переливания крови ФМБА России обследованы 102 больных гемофилией, инфицированных и не инфицированных вирусами гепатитов. При ингибиторной форме гемофилии выявили достоверное повышение уровня IgG за счет 2-го подкласса, а при неингибиторной форме – значимое повышение содержания IgG за счет 1, 2 и 3-го подклассов при сопутствующем хроническом гепатите. Значимых различий уровня антител к VIII и IX факторам между этими группами не обнаружили.

Ключевые слова: подклассы IgG, гемофилия, вирусы гепатитов

S.V. Ignatiev, Ye.P. Ivashkina, S.I. Vorojtsova, Ye.L. Nazarova, T.G. Gradoboyeva, T.A. Tchernova

THE IGG SUBCLASSES IN PATIENTS WITH INHIBITORY FORM OF HEMOPHILIA INFECTED AND NON-INFECTED WITH VIRUSES

The sample consisted of 102 patients with hemophilia infected and non-infected with hepatitis viruses. It is established that in case of inhibitory form of hemophilia concentration of IgG increases at the expense of subclass II and in case of non-inhibitory form of hemophilia valuable increase of concentration of IgG occurs at the expense of subclasses I, II and III under concomitant chronic hepatitis. No significant differences between these groups in levels of antibodies to factors VIII and IX is established.

Key words: IgG subclasses, hemophilia, hepatitis virus

Введение. Вирусные гепатиты среди взрослых больных гемофилией встречаются у 60–80%, а среди детей, получавших вируснеинaktivированные препараты, – у 41–56% [3–5]. У большинства больных данной категории заболевание протекает в хронической форме с персистенцией вирусов. Первичный контакт с инфекционным агентом инициирует синтез специфических IgM, однако затем под влиянием Т-клеток и цитокинов В-лимфоциты переключаются на синтез IgG, накопление и продукция которого происходит в большом количестве. Известно, что эффективность заместительной терапии при геморрагических осложнениях у больных гемофилией зависит от наличия или отсутствия ингибитора, который относится к 4-му и 1-му подклассам IgG, и его количества [2]. В современной литературе высказываются предположения о связи повышенного риска появления ингибиторной формы гемофилии с иммунологически значимыми событиями – вакцинацией, частыми инфекциями, хирургическими вмешательствами; кроме того, отмечено, что уровень антител может заметно варьировать на протяжении времени у одного и того же пациента.

Цель исследования – провести сравнительный анализ уровня ингибитора и подклассов IgG у больных гемофилией, инфицированных и не инфицированных вирусами гепатитов.

Материалы и методы. В клинике ФГБУН «Кировский НИИ гематологии и переливания крови ФМБА России» обследованы 102 больных гемофилией в возрасте от 1 года до 63 лет (медиана 31), из них 91 (89%) с дефицитом VIII фактора, 11 (11%) – IX фактора. Маркеры гепатитов В и С (HBsAg и анти-HCV) определяли в сыворотке периферической крови методом иммуноферментного анализа (ИФА). Уровень IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 также исследовали методом ИФА с применением наборов «Подклассы IgG–ИФА–БЕСТ». Наличие и активность ингибиторов к антигемофильному глобулину устанавливали общепринятым методом Бетезда и выражали в ВЕ/мл. Полученные данные обрабатывали методом вариационной статистики с определением достоверности различий с помощью программы MS Excel 2007. Для сравнения частот встречаемости признака применяли: при его нормальном распределении – критерий Стьюдента (*t*-тест), при ненормальном – критерий Манна–Уитни (*U*-тест). Для количественных показателей рассчитывали медиану (*Me*), 1-й и 3-й квартили (*Q1* и *Q3*).

Результаты и обсуждение. Из 102 больных гемофилией у 69 (67,7%) диагностировали хронический гепатит, который сопутствовал течению основного заболевания. Маркеры вируса гепатита С установили у 64 (63%) пациентов, гепатита В – у 1 (1%), обоих вирусов – у 4 (4%). Ингибиторную форму гемофилии выявили у 48 (47%) больных, из них 21 инфицирован не был. Концентрацию антител к VIII и IX факторам определяли до проведения заместительной терапии, на чистом фоне; полученные результаты представлены в табл. 1.

У больных, инфицированных и не инфицированных вирусами гепатитов, значимых различий уровня ингибитора не выявили.

Одновременно с исследованием содержания антител у пациентов изучали концентрацию IgG; результаты представлены в табл. 2.

Установили достоверное повышение уровня IgG за счет 2-го подкласса у больных ингибиторной формой гемофилии, инфицированных вирусами гепатитов. Значимое повышение содержания подклассов IgG1–IgG3 отметили у больных гемофилией без наличия ингибитора, инфицированных вирусами гепатитов.

Высокая концентрация IgG4 (норма $0,6 \pm 0,05$; $p < 0,001$) значимо не отличалась у больных двух групп, что может свидетельствовать о длительной и многократно повторяющейся антигенной стимуляции иммунокомпетентных клеток заместительной терапией. Несмотря на полученные результаты, уровень ингибитора у больных гемофилией, инфицированных и не инфицированных вирусами гепатитов, значимо не отличался.

Выводы. 1. Уровень антител к VIII и IX факторам у больных, инфицированных и не инфицированных вирусами гепатитов, не имеет статистически значимых отличий.

2. У пациентов с наличием ингибитора и хроническим вирусным гепатитом выявили повышенный уровень IgG за счет 2-го подкласса, а без ингибитора – за счет 1, 2 и 3-го подклассов IgG.

Таблица 1

Уровень ингибитора у больных гемофилией

Показатель	Без маркеров вирусов гепатитов ($n = 21$)			С маркерами вирусов гепатитов ($n = 27$)		
	$(\bar{X} \pm m)$	<i>Me</i>	<i>Q1–Q3</i>	$(\bar{X} \pm m)$	<i>Me</i>	<i>Q1–Q3</i>
Ингибитор, ВЕ/мл	$2,43 \pm 0,49$	1,4	0,8–2,6	$3,16 \pm 1,22$	1,24	0,72–2,28

Таблица 2

Уровень (в г/л) IgG и его подклассов у больных гемофилией с наличием ингибитора и без такового ($\bar{X} \pm m$)

Показатель	Ингибиторная форма гемофилии		Без ингибитора	
	инфицированные ($n = 27$)	неинфицированные ($n = 24$)	инфицированные ($n = 42$)	неинфицированные ($n = 9$)
IgG	$16,99 \pm 1,1^{**}$	$13,45 \pm 1,17^{**}$	$17,33 \pm 0,69^*$	$14,84 \pm 0,96^*$
IgG1	$10,77 \pm 0,97$	$9,98 \pm 1,0$	$13,24 \pm 0,81^{***}$	$7,82 \pm 0,52^{***}$
IgG2	$6,78 \pm 0,62^*$	$5,29 \pm 0,51^*$	$7,42 \pm 0,46^{***}$	$5,39 \pm 0,31^{***}$
IgG3	$1,34 \pm 0,13$	$1,24 \pm 0,11$	$1,58 \pm 0,1^{***}$	$1,09 \pm 0,09^{***}$
IgG4	$1,06 \pm 0,12$	$0,85 \pm 0,1$	$1,23 \pm 0,1$	$0,92 \pm 0,09$

Примечание. Достоверность отличий показателей между группами: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

3. Повышение сывороточной концентрации IgG1, IgG2 и IgG3 у пациентов с вирусными гепатитами может свидетельствовать о наличии хронического воспалительного процесса.

4. У пациентов с ингибиторной формой гемофилии и вирусными гепатитами отметили изменение состояния гуморального иммунитета.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баркаган З. С., Момот А. П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М.: "Ньюдиамед"; 2001. 296 с.
2. Бракманн Х. Антитела к фактору VIII у пациентов с гемофилией А.

В кн.: Сборник статей по результатам XXIV конгресса Всемирной федерации гемофилии. Монреаль; 2000: 26–8.

3. Гарезина О. В. Особенности клинических проявлений и оптимизация терапии у больных с врожденными коагулопатиями, инфицированных вирусами гепатитов С и В: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб.; 2004.
4. Журавлева И. А., Антропова С. В. Поражение гепатобилиарной системы у детей, больных гемофилией. В кн.: Сборник статей по результатам Международной итоговой конференции им. Н. И. Пирогова. М.; 2003: 55–6.
5. Яценко Е. А. Гемофилия у детей и ассоциированный с ней вирусный гепатит С: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2001.

Поступила 19.06.12

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 616.348-002.44-074

А. Г. Харитонов¹, Э. А. Кондрашина¹, А. Ю. Барановский¹, С. В. Лапин², Т. В. Булгакова², А. А. Тотолян³

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ ТЕЧЕНИЯ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА

¹ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздравсоцразвития России, ²ГБОУ ВПО Санкт-Петербургский государственный университет им. акад. И. П. Павлова, ³НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург

Цель исследования состояла в определении клинических и иммунологических предикторов неблагоприятного варианта течения язвенного колита (ЯК).

Нами были обследованы 89 больных с верифицированным на основании клинических, эндоскопических и морфологических данных ЯК. Из них 48 (53,9%) женщины и 41 (46,1%) мужчина. Возраст пациентов был от 18 до 79 лет, средний возраст составил 42,49±1,61 года. В зависимости от клинического течения ЯК пациенты были разделены на 2 группы: с благоприятным (1-я группа) и неблагоприятным течением болезни (2-я группа). Во 2-ю группу были включены пациенты с часто рецидивирующей формой заболевания, пациенты с гормонозависимой/гормонорезистентной формой и пациенты с тяжелой обострением ЯК на момент обследования. Группы были сопоставимы по полу и возрасту. У всех больных проводился сбор анамнеза, жалоб, общеклиническое обследование, выполнялись клинический и биохимический анализы крови. Тяжесть заболевания устанавливалась путем расчета индекса Trulove–Witts. Антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА) классов IgG и IgA исследовались с помощью непрямой иммунофлуоресценции («Euroimmun AG», Германия).

Диагностический титр АНЦА в крови был выявлен у 58 (66,6%) из 87 обследованных больных, из них АНЦА класса IgG обнаружены у 42, а АНЦА класса IgA – у 27 пациентов. Сочетание АНЦА обоих классов наблюдалось у 11 исследуемых. В группе благоприятного варианта течения заболевания диагностический титр АНЦА был выявлен у 20 (51%) больных. В то же время в подгруппах часто рецидивирующей, гормонозависимой/гормонорезистентной и тяжелой форм эти антитела обнаруживались с частотой 76, 77 и 86,3% соответственно ($p < 0,05$).

Таким образом, представляется возможным применение АНЦА не только для диагностики ЯК, но также и для прогнозирования течения заболевания.

Ключевые слова: антинейтрофильные цитоплазматические антитела, язвенный колит, антитела

A.G. Kharitonov, E.A. Kondrashina, A.Yu. Baranovskiy, S.V. Lapin, T.V. Bulgakova, A.A. Totolijan
THE CLINICAL IMMUNOLOGIC CHARACTERISTICS OF DIFFERENT VARIANTS OF COURSE OF
ULCER COLITIS

The study was carried out to determine clinical and immunologic predictors of unfavorable variant of course of ulcer colitis. The sample included 89 patients (48 females - 53.9% and 41 males - 46.1%) with ulcer colitis established on the basis of clinical, endoscopic and morphologic data. The age of patients was 18-79 years and mean age - 42.49±1.61 years. The patients were divided on two groups depending on clinical course of disease: group 1 with favorable course and group 2 with unfavorable course. The group 2 included patients with frequently relapsing form of disease, patients with hormone-depended/hormone-resistant form of disease and patients with severe exacerbation of ulcer colitis at the moment of examination. The groups were compared by gender and age. All patients underwent medical history and complaints acquisition and total clinical examination. The clinical and biochemical analysis of blood was made too. The severity of disease was established using the calculation of Trulove–Witts indicator. The anti-neutrophil cytoplasmic antibodies of classes IgG and IgA were analyzed using indirect immunofluorescence (Euroimmun AG, Germany).

The diagnostic anti-neutrophil cytoplasmic antibodies titer was established in 58 out of 87 of examined patients (66.6%). The anti-neutrophil cytoplasmic antibodies of class IgG was revealed in 42 patients and anti-neutrophil cytoplasmic antibodies of class IgA in 27 patients. The combination of both classes of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies was established in 11 examined patients. In the group of favorable course of disease the diagnostic titer of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies was revealed in 20 patients (51%). At the same time, in the subgroups with frequently relapsing, hormone-depended/hormone-resistant and severe forms of disease these antibodies were revealed with rate of 76, 77 and 86.3% correspondingly. Hence, the anti-neutrophil cytoplasmic antibodies can be used both in diagnostic of ulcer colitis and in prognosis of course of disease.

Key words: anti-neutrophil cytoplasmic antibodies, ulcer colitis, antibody