

ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА И ИММУНОТЕРАПИЯ ИММУНОПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ

ИММУНОДЕФИЦИТЫ

ОБМЕН ЦИТОКИНОВ, СВОБОДНОГО ОКСИПРОЛИНА СЫВОРОТКИ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ЭРОЗИВНО-ЯЗВЕННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ С НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Голофеевский В.Ю., Москалёв А.В.,
Рудой А.С., Осипова О.Н., Ерёмина М.В.,
Куренков А.В.

Военно-медицинская академия,
ГУ Северо-Западный окружной медицинский центр,
Санкт-Петербург, Россия

Введение. В последние годы появились сообщения о связи заболеваний желудочно-кишечного тракта с различными проявлениями синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ). Показано, что в основе этого синдрома лежит нарушение синтеза, деградации или метаболизма коллагеновых волокон в результате генетически детерминированного нарушения их дифференцировки, дефектов молекул адгезии – фибронектина, нарушенной функции фибробластов и в конечном итоге фибриллогенеза. В то же время, нарушение функции фибробластов лежит и в основе хронических эрозивно-язвенных процессов. Кроме этого, IL-1 β , IL-6, TNF- α регулируют рост, пролиферацию и дифференцировку фибробластов и синтез ими коллагена. Одним из показателей, используемых для изучения процессов обмена соединительной ткани, является уровень оксипролина в сыворотке крови, адекватно отражающий интенсивность процесса коллагенообразования.

Цель. Изучение обмена основных про- и противовоспалительных цитокинов у больных эрозивно-язвенными заболеваниями 12-перстной кишки с учётом сопутствующей недифференцированной дисплазии соединительной ткани и характера её метаболизма.

Материалы и методы. Обследовано 42 пациента в возрасте от 18 до 26 лет (средний возраст $M \pm m = 21,3 \pm 2,4$ года). В основную группу вошли 20 больных язвенной болезнью 12-типерстной кишки (ДПК) с сопутствующей НДСТ, а в группу контроля – 9 больных язвенной болезнью ДПК без признаков НДСТ. Основная группа была разделена на 1-ю подгруппу с маловыраженной НДСТ ($n=10$) и 2-ю подгруппу – с выраженной формой НДСТ ($n=10$). Кроме того, было обследовано 16 практически здоровых добровольцев, мужчин, у которых отсутствовали признаки соматической патологии и дисморфогенеза соединительной ткани. Также была выделена общая группа ($n=25$), состоящая из больных эрозивным хроническим гастродуоденитом с признаками НДСТ ($n=13$) и пациентов из основной группы ($n=14$); им дополнительно выполнялось определение свободного оксипролина в сыворотке крови.

Уровни интерлейкинов в сыворотке крови оценивали методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью диагностических тест-систем ООО «Цитокин» г. Санкт-Петербург. Оксипролин сыворотки крови определяли колориметрическим методом И. Бергмана и Р. Локслей (1963) в модификации Шараева П.Н с соавторами (1990) на основании сравнения экстинций между контрольной и опытной сывороткой.

Результаты. Была обнаружена достоверная разница в повышении уровня продукции IL-2 и IFN- γ у лиц основной группы в сравнении с группой контроля ($1,62 \pm 0,06$ мед ЕД/мл и $1,46 \pm 0,18$ мед ЕД/мл; $128,1 \pm 9,78$ пг/мл и $105,1 \pm 9,89$ пг/мл соответственно), что может указывать на преобладание в иммунном ответе Т-хелперов 1-типа. В то же время, у лиц основной группы отмечено достоверное повышение уровня противовоспалительного IL-10 ($13,92 \pm 0,25$ пг/мл против $11,93 \pm 0,8$ пг/мл в группе контроля; $p < 0,05$). В фазу обострения язвенной болезни у больных 1-ой подгруппы отмечалась повышенная продукция IL-1 β ($92,6 \pm 7,9$ пг/мл), TNF- α ($88,32 \pm 3,9$ пг/мл), достоверно нарастала концентрация IL-8 ($84,8 \pm 5,6$ пг/мл; $p < 0,05$). Прямо противоположная тенденция была выявлена у лиц 2-ой подгруппы, где уровни IL-1 β ($72,1 \pm 1,85$ пг/мл) и TNF- α ($88,3 \pm 3,94$ пг/мл) были достоверно ($p < 0,05$) ниже группы контроля ($80,9 \pm 4,0$ пг/мл и $76,1 \pm 4,8$ пг/мл; $p < 0,05$). В период клинико-эндоскопической ремиссии у лиц основной группы сохранялись статистически значимые ($p < 0,05$) высокие уровни IL-8, TNF- α , IL-6 и недостоверно более высокая концентрация IL-1 β ($76 \pm 5,5$ пг/мл, $73,3 \pm 5,6$ пг/мл, $1,52 \pm 0,09$ пг/мл и $72,2 \pm 7,3$ пг/мл против $61,2 \pm 3,4$ пг/мл, $60,2 \pm 2,7$ пг/мл, $1,3 \pm 0,08$ пг/мл и $61,5 \pm 7,3$ пг/мл соответственно).

Определение свободного оксипролина в крови показало повышенный его уровень у лиц с язвенной патологией в сравнении с эрозивной, что указывает на высокую активность метаболизма коллагенсодержащих структур соединительной ткани при язвенном дефекте.

Заключение. Таким образом, проведенное нами исследование позволило получить ряд новых фактов, касающихся взаимосвязей метаболизма соединительной ткани с цитокиновыми профилями. Между тем, данные эндоскопического обследования больных в период клинико-эндоскопической ремиссии с заболеваниями гастродуоденальной зоны, не всегда позволяют оценить выраженность воспалительных процессов в слизистой оболочке желудка и ДПК. Изучение цитокинового профиля, биохимического показателя обмена коллагена – уровня свободного оксипролина в крови, позволяет получить дополнительную объективную информацию о степени воспаления, выраженности деструктивных изменений слизистой оболочки гастродуоденальной зоны, о степени нарушения метаболизма соединительной ткани. Всё это позволит своевременно определить функциональное

состояние организма, выбрать соответствующую лечебную тактику и дает основание для разработки новых подходов к патогенетически обоснованной терапии.

КЛЕТОЧНЫЕ И ГУМОРАЛЬНЫЕ ОСНОВЫ ВТОРИЧНОГО ИММУНОДЕФИЦИТНОГО СОСТОЯНИЯ У ДЕТЕЙ

Григорьева В.Н.

ГОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия Росздрава»,
Смоленск, Россия

Тимомегалия (ТМ) – вторичный иммунодефицитный синдром, встречающийся в 30-80% случаев среди детей первых трех лет жизни, который характеризуется гиперплазией лимфоидной ткани, нарушением обменных процессов в сочетании с врожденными аномалиями развития различных органов, дисфункцией эндокринной и нервной систем. В 65-87% случаев ТМ сочетается с перинатальной энцефалопатией, клинические проявления которой, по мнению большинства неврологов, должны проходить к концу первого года жизни. Учитывая важность ЦНС в формировании триединого коммуникативно-регуляторного интегрирующего аппарата поддержания гомеостаза, даже незначительные сбои в ее функционировании, особенно нейросекреторного характера, могут сопровождаться развитием грубых нарушений в организме в целом. Поэтому целью нашего исследования явилось изучение нейро-иммуно-гормональных изменений у детей с ТМ. Субпопуляционный состав лимфоцитов определяли методом проточной цитофлюориметрии с использованием панели моноклональных антител и проточного цитометра FC-500 «Beckman Coulter» (Франция). Уровень АКТГ, кортизола, Т3, Т4, ТТГ оценивали с использованием наборов «DRG-Техсистемс» (США), содержание нейротрофических факторов (МНТФ, ГНТФ), нейронспецифической енолазы (НСЕ), цитокинов (IL-1 β , TNF α , IL-4, IL-10, IFN γ) наборами «R&D» (США), суммарных антител к β_2 -гликопротеину, кардиолипину, фосфатидилсерину, фосфатидилинозитолу и фосфатидиловой кислоте наборами «Orgentec» (Нидерланды) методом твердофазного иммуноферментного анализа. Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью пакета программ Excel 97 с использованием непараметрических и параметрических критериев. Доверительные интервалы для средних величин вычисляли с заданным уровнем достоверности 0,95. Из 389 детей в возрасте от 3 до 7 лет у 129 (33%) выявлена ТМ. У них при осмотре невролога выявлялись ведущие клинические синдромы перенесенных перинатальных поражений ЦНС, подтвержденные инструментальными методами (ЭЭГ, РЭГ, ЭХО-ЭС), которые были представлены СВНД (вегетативной дисфункции неуточненной) у 56, СНГ (гидроцефалии неуточненной) у 28, эмоционально-волевых и поведенческих нарушений по типу гипердинамии на фоне дефицита внимания (СГА) у 26 детей, т.е. у 85% детей с ТМ. При изучении субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови у детей с ТМ и ППП ЦНС установлено существенное снижение общего количества Т-лимфоцитов (CD3) на фоне активации хелперно-индукторной субпопуляции (CD4), моноцитов/макрофагов (CD14). Следует отметить повышение маркеров активации лимфоцитов (CD71, CDDR), апоптоза (CD95), а также молекул адгезии (CD11b, CD54)

($p < 0,05$). При оценке содержания интерлейкинов в сыворотке крови установлено значительное повышение содержания IFN γ и провоспалительных цитокинов TNF α и IL-1 β при снижении IL-4 и неизменном уровне IL-10 ($p < 0,05$). При оценке гипофизарно-адреналовой и гипофизарно-тироидных осей, ответственных за функционирование стресс-системы организма, установлено существенное повышение содержания АКТГ, кортизола и Т4 ($p < 0,05$), указывающих на отсутствие регуляции в симпатно-адреналовой системе по типу отрицательной обратной связи. Учитывая столь выраженные изменения в иммунной и эндокринной системе, возможно, воспалительного характера, для подтверждения его наличия нами было изучено содержание суммарных антител к β_2 -гликопротеину, кардиолипину, фосфатидилсерину, фосфатидилинозитолу и фосфатидиловой кислоте, входящих в состав клеточных мембран. Установлено, что у детей с ТМ их содержание практически в 4 раза превысило контрольные показатели ($p < 0,05$). При определении нейротрофических факторов в сыворотке крови выявлено снижение мозгового нейротрофического фактора при повышении глиального нейротрофического фактора и нейронспецифической енолазы ($p < 0,05$), что указывает на наличие грубых изменений в структурно-функциональных отделах мозга и деструктивных нарушений цитоплазматических мембран нейронов.

Таким образом, ТМ у детей 3-7-летнего возраста характеризуется формированием не только грубых нарушений в иммуноэндокринном отделе системы поддержания гомеостаза и превалированием аутоиммунных механизмов, но и сопровождается изменением нейротрофических процессов в ЦНС, проявляющихся у детей в виде ППП ЦНС.

ЛАТЕНТНЫЙ ДЕФИЦИТ ЖЕЛЕЗА В ГРУППЕ ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ

Гусева М.Н., Калинина Н.М.¹,
Петровцева В.Л., Аббакумова Л.Н.²

КДЦ Клиники ГОУВПО СПбГПМА,
Санкт-Петербург, Россия;

¹ВЦЭРМ МЧС России, Санкт-Петербург, Россия;

²СПбГПМА, Санкт-Петербург, Россия

По данным литературы латентный дефицит железа способствует частым ОРВИ, поэтому в педиатрическое обследование группы часто длительно болеющих (ЧБД) детей было включено углубленное обследование обмена железа. Обследовано 153 ребенка в возрасте от 1 года до 17 лет. Железодефицитная анемия выявлена у 24 детей (16%), латентный дефицит железа выявлен у 96 детей (63%), что показывает большую частоту этой патологии в данной группе. Анализ корреляционных взаимосвязей между параметрами обмена железа и иммунологическими показателями ($n=40$) выявил двустороннюю взаимосвязь показателей гемоглобина и Цп с сывороточным иммуноглобулином А и С3с компонентом комплемента (значимость коэффициента Спирмена $< 0,05$). Выявленные изменения в группе ЧБД детей в системе интерферонов также имели корреляцию с показателями обмена железа, особенно, с продукцией индуцированного интерферона α и продукцией индуцированного интерферона γ (двусторонняя взаимосвязь железа сыворотки и ферри-

тина с индуцированной продукцией интерферонов - значимость коэффициента Спирмена $< 0,05$).

Данные корреляции важны для уточнения иммунопатогенеза частых вирусных инфекций и выбора их адекватной терапии. Включение терапии латентного дефицита железа в комплексную программу иммунореабилитации значительно улучшает ее качество. Последнее позволяет рекомендовать выявление латентного дефицита железа в группе часто болеющих детей в дополнение к общепринятому объему обследования.

АНАЛИЗ ПОЛИМОРФНОГО ЛОКУСА ASP299GLY ГЕНА TOLL-LIKE РЕЦЕПТОРА 4 ТИПА (TLR4) У БОЛЬНЫХ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ И У ЗДОРОВЫХ ИНДИВИДОВ

Корытина Г.Ф., Ахмадишина Л.З.,
Данилко К.В., Целоусова О.В., Викторова Т.В.

Институт биохимии и генетики УНЦ РАН,
Уфа, Россия

Введение. Различия в генах, контролирующих защитные реакции организма, могут определять различный характер протекания воспалительного ответа и специфических иммунологических реакций при внедрении патогенов. В первую очередь, это касается регуляторных молекул, обеспечивающих начальные этапы развития воспалительной реакции. Лейкоциты экспрессируют соответствующие паттерн-распознающие рецепторы, специфичные для определенных молекулярных паттернов патогенов. Среди клеточных паттерн-распознающих рецепторов главную роль в распознавании патогенов играют Toll-подобные рецепторы (Toll-like receptors, TLR). В настоящее время известно 10 клеточных TLR, распознающих основные молекулярные паттерны бактерий, вирусов, грибов и других патогенов. Анализ структуры гена TLR4 человека выявил 29 различных SNP, из которых большинство расположены во внеклеточных доменах, обеспечивающих распознавание липополисахарида (ЛПС) патогена, однако только два из них связаны с изменением функции ответа на липополисахарид. У человека описаны случаи отсутствия нормальной чувствительности к липополисахариду при наличии аминокислотных замен в последовательности TLR4 Asp299Gly (замена нуклеотидов A896G). Данная замена приводит к снижению ЛПС-зависимой продукции лейкоцитами IL1b. SNP в генах регуляторных молекул начальных этапов развития воспалительной реакции в ряде случаев обуславливают функциональные нарушения, которые приводят к количественным изменениям протекания защитных реакций, что сказывается на развитии и исходе инфекционных, воспалительных и иммунопатологических процессов. Особая роль в патогенезе заболеваний дыхательной системы принадлежит воспалению, которое является главной причиной всех функциональных и морфологических проявлений болезни.

Цель: выявить связь генотипов локуса Asp299Gly гена TLR4 с развитием и течением хронической патологии дыхательной системы

Задачи: провести анализ локуса Asp299Gly гена TLR4 у больных с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), у детей с хронической бронхолегочной патологией и муковисцидозом (МВ), а также у здоровых индивидов.

Материалы и методы. Нами проведен забор образцов крови и выделена ДНК у больных с ХОБЛ ($n=450$), у детей с хроническими бронхолегочными заболеваниями ($n=250$) и муковисцидозом ($n=70$) и здоровых индивидов ($n=450$) проживающих в г. Уфе, Республика Башкортостан. Анализ полиморфного локуса Asp299Gly гена TLR4 был проведен методом ПЦР-ПДРФ. Математическую обработку результатов исследования проводили с использованием программ BIOSTAT (Primer of Biostatistics version 4.03), Statistica v. 6.0.

Результаты. Выявлены достоверные различия в распределении частот генотипов между больными ХОБЛ и контрольной группой ($\chi^2=5,73$, $p=0,05$). Частота гетерозиготного генотипа AG локуса Asp299Gly гена TLR4 у больных ХОБЛ достигала 12,06%, тогда как в группе здоровых индивидов частота данного генотипа была 7,82% ($\chi^2=2,67$, $p=0,09$; OR=1.61 CI 0.91-2.86). В то же время, среди здоровых жителей индивиды с редким генотипом GG встречались чаще (1,63% - 5 человек против 0,32% - 1 человек среди больных ХОБЛ). При анализе частот генотипов полиморфного локуса Asp299Gly гена TLR4 у больных ХОБЛ с различной степенью тяжести заболевания, показано, что независимо от стадии заболевания частота гетерозиготного генотипа AG остается на высоком уровне (11,33% и 12,73%, у больных с тяжелой и со средней степенью тяжести, соответственно).

Частоты генотипов у детей с ХОБЛ у здоровых индивидов были сходны ($\chi^2=0,593$, $df=2$ $p=0,74$). Самым распространенным генотипом в обеих группах был гомозиготный генотип AA, который встречался с частотой 92,47% у больных и 90,55% у здоровых. Выявлены различия в распределении частот генотипов между больными МВ и контрольной группой ($\chi^2=2,813$, $df=2$ $p=0,24$). Частота гетерозиготного генотипа AG у больных МВ достигала 13,13%, тогда как в группе здоровых индивидов частота данного генотипа была 7,82%. При анализе частот генотипов полиморфного локуса Asp299Gly гена TLR4 у больных МВ с различной тяжестью заболевания, показано, что частота гетерозиготного генотипа AG остается на высоком уровне (17,24%) у больных с тяжелым течением МВ и снижается до 9,68% у больных с мягким течением МВ, но различия между группами больных не были статистически достоверны ($\chi^2=0,23$ $df=2$ $p=0,63$), что обусловлено малочисленностью групп больных с МВ.

Заключение. Полиморфные варианты в гене TLR4 вносят определенный вклад в фенотипические различия между индивидами, определяющие особенности развития воспалительных реакций и генетической предрасположенности к ХОБЛ, и, наряду с мутациями в гене CFTR, могут иметь отношение к развитию тяжелых поражений органов дыхания у больных муковисцидозом.

УРОВЕНЬ IL-10 И TNF α У ПАЦИЕНТОВ С ДЕМОДЕКОЗОМ

Кусая Н.В., Метляева Н.Б.

ВГМУ, Владивосток, Россия

Рост числа больных с воспалительными заболеваниями кожи лица среди всех обратившихся к дерматологу по поводу заболеваний кожи является довольно значительным и представляет интерес в плане диагностики и лечения данных пациентов.

При исследовании кожи пациентов у данной группы достаточно часто обнаруживается подкожный клещ и выставляется диагноз демодекоз. Подкожный клещ является комменсалом и единичные особи данного вида мы можем встретить практически у всех людей. Несмотря на высокую распространенность клещей, заболеваемость демодекозом не превышает 2,1% в структуре всех кожных заболеваний и составляет примерно 39 человек на 100000 населения в год, что позволяет рассматривать этот дерматоз с преимущественно хроническим течением, как заболевание, опосредованное внешними и внутренними факторами. Совокупность этих факторов представляет большой интерес при выборе лечения и профилактики данного заболевания.

Цель: исследовать показатели иммунного статуса, изучить уровень TNF α и IL-10 в сыворотке крови больных демодекозом и оценить выявленные изменения.

Материалы и методы. Материалом для исследования служила сыворотка крови 17 пациентов с различными формами демодекоза. Уровень IL-10 и TNF α в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с использованием реактивов «R & D Diagnostics Inc» (США). Контролем служила кровь 15 здоровых добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту.

В результате исследования выявлено значимое повышение уровня TNF α у пациентов с демодекозом. Содержание TNF α варьировало от 11,02 пг/мл до 743 пг/мл, в среднем составило 256,8 $\pm$ 74,56 пг/мл против 4,26 $\pm$ 0,8 пг/мл у здоровых добровольцев ($p < 0.05$). Наиболее высокие показатели зарегистрированы в группе с выраженными воспалительными изменениями кожи лица (428,6 $\pm$ 90,5 пг/мл). Уровень IL-10 варьировал от 0,77 до 411,81 пг/мл и в среднем составил 111,1 $\pm$ 52,3 пг/мл против 14,4 $\pm$ 0,80 пг/мл у здоровых. Установлено распределение пациентов на 2 группы: с низким 0,77 – 3,3 пг/мл (44%) и высоким уровнем 31,21 – 411,81 пг/мл (56%) противовоспалительного цитокина IL-10.

Выводы: выявленное повышение TNF α и гетерогенность показателей IL-10 может свидетельствовать о функциональных дефектах фагоцитарной защиты и требует дальнейшего наблюдения и коррекции.

ХАРАКТЕРИСТИКА УРОВНЕЙ ЦИТОКИНОВЫХ ПРОФИЛЕЙ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ МНОГОЛЕТНЕГО ИССЛЕДОВАНИЯ У ЖИТЕЛЕЙ СЕВЕРО-ЗАПАДНОГО РЕГИОНА РОССИИ

Москалёв А.В., Осипова О.Н., Ерёмкина М.В., Буйнова А.Н., Куренков А.В.

Военно-медицинская академия, Государственное Учреждение Северо-Западный окружной медицинский центр, Санкт-Петербург, Россия

Введение. В настоящее время благодаря интенсивному изучению системы цитокинов хорошо известна их определяющая роль практически на всех стадиях развития иммунного ответа: в гемопоэзе, процессах воспаления и в иммунопатологических процессах. Исследования последних 10-20 лет показали не только многообразие функций цитокинов, но и их конкретное участие в обеспечении определённых иммунологических этапов по интеграции механизмов врождённого и приобретённого иммунитета. Поэтому существует потребность знания их физиологической нормы, которую можно было бы использовать в конкретных клинических случаях, как в качестве

раннего выявления нарушений иммунного гомеостаза, оценки течения иммунного воспаления, так и об эффективности применения иммуномодулирующих препаратов, мониторинге проводимой терапии, что и послужило целью работы.

Материалы и методы. Всего за 8 лет нами было обследовано 976 человек с различной патологией и практически здоровых. Средний возраст обследованных составил 38,7 $\pm$ 4,1 года. Из них женщин – 344 чел, мужчин – 632 чел.

Изучались профили цитокинов в сыворотке крови: IL-1 β , TNF α , IL-1 α , IL-2, IL-6, IL-8, IL-4, IL-10, IFN α , IFN γ , MCP-1 и факторов роста EGF, VEGF. Большинство исследований проводилось с использованием диагностических тест-систем фирмы «Цитокин», НИИ ОЧБ (Санкт-Петербург) методом твердофазного иммуноферментного анализа. Результаты оптической плотности регистрировались на автоматическом ридере «ELx 800» (Bio-Tek Instruments, USA). Обследование 148 чел (средний возраст составил 40,6 $\pm$ 5,5 года) было проведено на хемилюминесцентном анализаторе «Evidence» фирмы «Randox» с использованием биохимических технологий. Полученные данные оценивались как контрольные.

Статистическую обработку результатов осуществляли в 2 этапа. Задачами 1-го этапа было создание базы данных, занесение в матрицу созданной базы данных соответствующей информации. На 2-м этапе осуществляли анализ собранной информации с целью выявления наиболее информативных показателей для лиц с определёнными иммунодефицитными состояниями, а также для практически здоровых лиц. Для решения этих задач были использованы методы факторного и регрессионного анализа, реализуемых в системе статистической обработки данных «Statgraphics».

Результаты. Проведённое исследование позволило выявить наиболее значимые показатели (уровни факторов роста – EGF, VEGF, хемокинов – IL-8, MCP-1) для подтверждения наличия вторичных иммунодефицитных состояний, которые ранее классифицировались только на основании клинической симптоматики и жалоб обследованных без лабораторного подтверждения сдвигов иммунологических показателей.

Дополнительное обследование с использованием современных высоких технологий лабораторного анализа также позволило пересмотреть существующие доверительные границы нормы уровней цитокинов, которыми мы пользовались ранее для практически здоровых обследуемых, в сторону выраженного снижения концентрации практически для всех изучаемых цитокинов.

ОПТИМИЗАЦИЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ВТОРИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ У МОРЕЖИТЕЛЕЙ

Осипова О.Н., Ерёмкина М.В., Москалёв А.В., Буйнова А.Н., Куренков А.В.

Военно-медицинская академия, Государственное Учреждение Северо-Западный окружной медицинский центр, Санкт-Петербург, Россия

Введение. Общеизвестно, что морской труд связан с воздействием комплекса неблагоприятных иммунотропных факторов (микроклимат служебных и бытовых помещений, электромагнитные поля, шум, вибрация, высокая или низкая температура окружающего воздуха,

напряженный ритм служебной деятельности, частые стрессовые ситуации и др.) на иммунную систему моряков. Ранее мы установили, что условия автономного плавания достаточно выражено угнетают эффективность фаголизосомальных ферментов и явления хемотаксиса, снижают экспрессию адгезионных молекул и активацию комплемента по классическому и альтернативному пути, что сопровождается развитием вторичных иммунодефицитных состояний (ВИД) - инфекционным синдромом (частые ОРВИ, заболеваниями бронхолегочной системы, гнойные поражения кожи и подкожной клетчатки), а также соматической патологией – острые эрозии и язвы ЖКТ. Также, было установлено, что у моряков клиническая симптоматика далеко не всегда сопровождается увеличением уровней провоспалительных цитокинов.

Цель. Выявить наиболее значимые цитокины, по уровням которых было бы возможным прогнозирование формирования иммунопатологии, проявляющейся в последствии выраженной клинической симптоматикой.

Материалы и методы. Нами был обследован 31 человек до автономного плавания и после 3-х месячного похода. Средний возраст обследуемых $39,5 \pm 4,2$ года. Изучались профили цитокинов в сыворотке крови: IL-1 β , TNF α , IL-1 α , IL-2, IL-6, IL-8, IL-4, IL-10, IFN α , IFN γ , MCP-1 и факторов роста EGF, VEGF на хемилюминесцентном анализаторе «Evidence» фирмы «Randox» с использованием биочиповых технологий. В качестве универсальных маркеров острого воспаления изучались уровни С-реактивного белка (СРБ), а также скорость оседания эритроцитов (СОЭ).

Результаты. При первоначальном обследовании уровней провоспалительных цитокинов находились в пределах доверительных границ нормы и составили: IL-1 β – $9,6 \pm 2,2$ pg/ml; TNF α – $7,1 \pm 1,4$ pg/ml; IL-1 α – $11,2 \pm 1,8$ pg/ml; IL-2 – $1,1 \pm 0,3$ pg/ml; IL-6 – $4,5 \pm 1,3$ pg/ml; IL-8 – $9,3 \pm 1,8$ pg/ml; IL-4 – $18,9 \pm 3,3$ pg/ml; IL-10 – $1,7 \pm 0,6$ pg/ml; IFN α – $7,4 \pm 2,1$ pg/ml; IFN γ – $1,7 \pm 0,4$ pg/ml; MCP-1 – $87,8 \pm 6,8$ pg/ml; EGF – $32,1 \pm 1,4$ pg/ml; VEGF – $26 \pm 1,9$ pg/ml. СРБ – $0,47 \pm 0,15$ mg/L, СОЭ – $4,5 \pm 0,8$ мм/час. Однако при индивидуальной оценке было установлено, что в ряде случаев (9 обследуемых) были выявлены повышенные уровни IL-8 ($17,4 - 23,7$ pg/ml), MCP-1 ($128,9 - 145,3$ pg/ml) и факторов роста: EGF ($55,7 - 91,2$ pg/ml); VEGF ($97,8 \pm 5,7$ pg/ml). Показатели СРБ и СОЭ у них оставались на уровнях, не отличающихся от средних показателей всей группы. По завершении автономного похода у 17 обследуемых были выявлены ВИД проявившиеся частыми острыми респираторными заболеваниями (6 человек), заболеваниями бронхолегочной системы (4 человека), обострениями хронических эрозий желудка (7 человек). В эту группу вошли все 9 обследуемых, у которых на первоначальном этапе были выявлены повышенные уровни IL-8, MCP-1 и факторов роста EGF, VEGF. У остальных 8 человек на первоначальном этапе мы отмечали тенденцию к росту уровней IL-6.

Заключение. Изучение уровней MCP-1, факторов роста EGF, VEGF, а также IL-6 может быть полезным в прогнозировании возникновения ВИД у лиц, трудовая деятельность которых связана с воздействием неблагоприятных иммунотропных профессиональных факторов. По всей видимости, уровни данных цитокинов являются как индикаторами, так и участниками воспалительного процесса. Уровни провоспалительных ци-

токинов (IL-1 β , IL-1 α , TNF α , IFN α , IFN γ) имеют меньшее значение в прогнозировании возможного развития ВИД у моряков.

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ ЛИМФАДЕНОПАТИЙ У ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ

Терегулова Л.М., Хайруллина Р.М., Мавзютов А.Р.

Отделение клинической иммунологии ГБ №1, Октябрьский, Кафедра лабораторной диагностики ИПО, Уфа, Россия

До последнего времени многие вопросы, связанные с дифференциальной диагностикой лимфаденопатий (ЛАП), не изучены.

Одним из основных направлений проведенных исследований было изучение доброкачественных ЛАП неясной этиологии с целью определения иммунологических основ данной патологии.

Проведено иммунологическое обследование 27 взрослых пациентов и 95 детей с ЛАП.

Анализ результатов обследования позволил сделать заключение о том, что иммунологическими особенностями взрослых пациентов с ЛАП по сравнению с контрольной группой явились супрессия Т-клеточного звена и угнетение неспецифической резистентности. Корреляционный анализ иммунологических параметров выявил умеренное напряжение всех звеньев иммунной системы.

Иммунофенотипирование лимфоидной ткани на проточном цитофлуориметре (2 примера) у взрослых обнаружило умеренное преобладание Т-лимфоцитов; большинство клеток с маркером поздней активации (HLA-DR⁺) так же представлены были Т-лимфоцитами. Кроме этого в небольшом количестве определялись миелоидные клетки.

При обследовании детей с ЛАП выявлено нарушение иммунорегуляторного звена с выраженным снижением относительного количества индукторных CD4⁺-лимфоцитов и повышением цитотоксических CD8⁺-лимфоцитов и соответственно низким иммунорегуляторным индексом; тенденция к повышению маркеров ранней активации, низкий уровень клеток HLA-DR⁺. Характерны были также гипокомплементемия, синдром дисфагоцитоза, дисиммуноглобулинемия, патогномоничные для антигенной персистенции на фоне недостаточности выработки антител. Это создает, очевидно, благоприятный фон для частых рецидивов и хронизации воспалительных процессов. Корреляционный анализ иммунологических параметров выявил напряжение эффекторных звеньев Т-клеточного звена, высокий уровень связанности между факторами неспецифической защиты, маркерами гуморальной активности.

Данные иммунофенотипирования лимфоидной ткани методом проточной цитофлуориметрии (2 примера) обнаружили высокую активность иммунологических реакций в лимфоузлах у детей. У одного больного Т и В-лимфоциты были представлены в одинаковой пропорции, у второго отмечалось явное преобладание В-клеточного иммунного ответа. При этом, в обоих случаях отмечалось значительно более высокое содержание, чем у взрослых, моноцитов, миелоцитов, а так же клеток

с маркером поздней активации (HLA-DR⁺) преимущественно на ВЛ.

Таким образом, доброкачественные ЛАП неясной этиологии у взрослых можно рассматривать, по нашему мнению, как клинический симптом вторичной иммунологической недостаточности с преимущественным истощением Т-клеточного звена. У детей с ЛАП, в отличие от взрос-

лых, на фоне иммунологической недостаточности за счет снижения CD4⁺-лимфоцитов и истощения неспецифической резистентности наблюдаются признаки воспалительного процесса (напряжение эффекторных звеньев Т-клеточного иммунитета, дисиммуноглобулинемии, характерные для антигенной персистенции, активация иммунных реакций на территории лимфоузлов).