

В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У БОЛЬНЫХ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

А.В. Безгин, Л.А. Князева, И.И. Горяйнов,
А.Н. Тимонова, Л.И. Князева, М.А. Степченко

Курский ГМУ, г. Курск, Россия

Известно, что инфликсимаб (ремикейд) уже более 10 лет применяется в лечении ревматоидических заболеваний, ревматоидного артрита (РА), в том числе. Однако данные по оценке эффективности применения инфликсимаба при РА неоднозначны, имеются сведения, что примерно 40% больных РА недостаточно реагируют на лечение ингибиторами ФНО- α , что во многом обусловлено тем фактом, что РА – гетерогенное с точки зрения патогенетических механизмов заболевание, уточнение которых будет способствовать повышению эффективности назначаемой терапии.

Цель исследования: изучение динамики цитокинов провоспалительного действия (ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-6) в сыворотке крови больных ревматоидным артритом на фоне терапии инфликсимабом.

Материалы и методы. Обследовано 78 больных (женщин) ревматоидным артритом (РА) с умеренной и высокой активностью заболевания; серопозитивный вариант имел место у 18 больных, серонегативный у 60, с развернутой (32 больных) и поздней (46 пациентов), стадиями заболевания. Группу контроля составили 18 здоровых доноров. Провоспалительные цитокины (ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-6) определяли иммуноферментным методом (тест-системы «Протеиновый контур», Россия). Уровень исследуемых цитокинов определялся дважды: до и после лечения инфликсимабом (200 мг в/в по схеме в течение 1 года) в сочетании с метотрексатом (2,5-15,0 мг/неделю).

Результаты и обсуждение. У всех обследованных больных РА определено повышение в сыворотке крови содержания ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-6. Достоверно более высокий уровень цитокинов провоспалительного действия (ИЛ-1 β – $438,8 \pm 28,3$ пг/мл, ФНО- α – $293,8 \pm 23,2$ пг/мл и ИЛ-6 – $128,8 \pm 18,4$ пг/мл) определен в сыворотке крови больных с поздней стадией РА. Лечение инфликсимабом у всех обследованных больных сопровождалось положительной динамикой клинических проявлений суставного синдрома. У 10 больных с развернутой стадией ревматоидного артрита после лечения DAS28 составил $<2,6$, что свидетельствует о ремиссии заболевания. При лабораторной диагностике у больных с развернутой стадией РА содержание изучаемых цитокинов значимо не отличалось от показателей контрольной группы. При поздней стадии РА терапия инфликсимабом у 4 пациентов приводила к ремиссии заболевания (DAS28 $<2,6$), у 20 больных (41,7%) получен хороший эффект $24 \geq \text{DAS} \leq 3,2$. При поздней стадии РА уровень ФНО- α снизился на $58,3\% \pm 3,4$, ИЛ-1 β – у $50,0\% \pm 4,4$, ИЛ-6 – у $45,8\% \pm 5,1$ ($p < 0,001$) в сравнении с исходными данными.

Выводы: терапия инфликсимабом обладает большей эффективностью корригирующего влияния на провоспалительную цитокинемию при меньшей продолжительности РА.

ИЗМЕНЕНИЕ ТРАНСКРИПЦИОННОГО ФАКТОРА FOXP3 У АППАРАТЧИКОВ ЗАНЯТЫХ НА ПРОИЗВОДСТВЕ АКТИВИРОВАННЫХ УГЛЕЙ

Н.В. Зайцева, О.В. Долгих, Д.Г. Дианова,
А.В. Кривцов, А.М. Гугович

ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения, г. Пермь, Россия

В необходимом ограничении иммунного ответа на чужеродные антигены и предотвращении аутоиммунных реакций важную роль играют Т-регуляторные клетки (Treg). Биологическая функция регуляторных Т-клеток (Treg) – поддержание клонального баланса среди лимфоидных клеток и предотвращение избыточной активации иммунной системы. Наиболее полно изучены естественные регуляторные Treg, маркерами которых служат мембранные молекулы CD4, CD25, и внутриклеточный транскрипционный фактор FoxP3 (forkhead box p3). Однако многие исследователи предлагают антиген CD25 рассматривать как маркер активации, а не в качестве определяющего маркера Treg. Относительно селективный маркер Treg — FOXP3, играющий существенную роль в дифференцировке Treg, хотя и не все FoxP3-экспрессирующие клетки являются функционирующими Treg. Предполагается, что есть разные пути индукции и дифференцировки Treg. Например, из наивных CD4⁺-клеток, в результате конверсии CD4⁺CD25⁻-лимфоцитов, а также из эффекторных Т-клеток вследствие хронической антигенной стимуляции.

Цель работы: оценить экспрессию гена транскрипционного фактора FoxP3 в лимфоцитах периферической крови у аппаратчиков занятых на производстве активированных углей.

Материалы и методы. Всего, включая группу контроля, обследовано 115 человек. В основную группу вошли 76 человека, аппаратчики предприятия, специализирующегося на производстве активированных углей. Контрольную группу составили 39 человек, не имеющих контакта с производственными вредностями. Основная и контрольная группы были сопоставимы по соматической заболеваемости.

Определение органических соединений (мг/л) в крови выполнялось методом капиллярной газовой хроматографии.

Уровень (%) CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ Т-клеток определяли методом проточной цитофлюориметрии на проточном цитометре FACSCalibur фирмы «Becton Dickinson» («BD», USA), с использованием программы CellQuestPro.

Математическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы «Statistica 6.0». Достоверность различий между группами считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования. Оценка уровня контaminaции биосред у аппаратчиков позволила установить достоверное повышение концентрации м-крезола ($0,0049 \pm 0,002$) и п-крезола ($0,0040 \pm 0,001$) по сравнению с группой контроля (м-крезол – 0 ± 0 ; п-крезол – $0,0007 \pm 0,0005$) ($p < 0,05$).

Анализ результатов позволил выявить у аппаратчиков статистически значимое повышение количества $CD4^+CD25^+FoxP3^+$ -лимфоцитов ($1,20 \pm 0,29$) в сравнение с контрольными значениями ($0,41 \pm 0,10$) ($p < 0,05$). Значительное усиление экспрессии транскрипционного фактора FoxP3 в лимфоцитах крови свидетельствуют, что в условиях химического производства имеет место формирование пула регуляторных лимфоцитов и возрастание числа Treg.

Мишенями цитотоксичности Treg могут быть рядом расположенные $CD4^+$ -, $CD8^+$ -Т-клетки, моноциты, антигенпрезентирующие В-клетки. В частности, Трег-клетки подавляют пролиферацию эффекторных Т-лимфоцитов, но не угнетают их способность синтезировать провоспалительные цитокины. Описано вовлечение цитолитических молекул (Fas и Гранзим В) в реализацию супрессорных механизмов Treg при межклеточном контакте. Однако ряд исследователей утверждают, что регуляторная функция $CD4^+CD25^+FoxP3^+$ клеток осуществляется посредством оказания цитотоксического эффекта на клетку-мишень при помощи перфорина, гранзима А и без участия Fas. Возможный вариант, что иммуносупрессорные механизмы Treg опосредуются локальной секрецией ингибиторных цитокинов, конкуренцией за факторы роста, способностью подавлять промоторную часть генов провоспалительных цитокинов.

Таким образом, у аппаратчиков занятых на производстве активированных углей зафиксировано статистически значимое повышение уровня $CD4^+CD25^+FoxP3^+$ -лимфоцитов ($p < 0,05$). Избыточная активность регуляторных Т-клеток связана с повышением риска онкологических заболеваний и ослаблением противомикробной защиты.

РАЗЛИЧНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ У ЖЕНЩИН ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ВОЗРАСТА

У.З. Иргашева

Самаркандский ГМИ, г. Самарканд, Узбекистан

E-mail автора: lupamer@rambler.ru

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из самых распространенных заболеваний и составляет среди мужчин 39,2 %, а среди женщин 41,1 %. Цель исследования: изучить особенности развития и клинического течения артериальной гипертензии у женщин в постменопаузе (через 2 года после менопаузы).

Материалы и методы: Работа проводилась по двум направлениям: проспективное направление посвящалось изучению данных больных АГ находящихся на стационарном лечении (обследованы 42 больных), ретроспективное направление - анализу истории болезни больных АГ (просмотрены истории болезни 291 больного). Среди всех пациентов женщины составили – 41,9%, мужчины – 58,1%. Средний возраст мужчин ($54,9 \pm 4,6$ лет) был ниже, чем у больных женщин ($65,2 \pm 5,8$ лет, $P < 0,05$). Давность заболевания у женщин в среднем составила $7,1 \pm 0,6$ лет и была в 1,7

раза была меньше чем у мужчин ($12,0 \pm 0,8$ лет, $P < 0,02$). Средний возраст в начале болезни у мужчин составил $46,3 \pm 3,8$ лет, у женщин – $54,0 \pm 3,6$ лет ($P < 0,02$).

Результаты исследования: Кроме основных жалоб, характерных для АГ, у женщин были выявлены еще 3 вида дополнительных жалоб: «симптомы климактерического периода» ("приливы", гипергидроз, суточные колебания АД, головные боли, нарушения сна, озноб и симпатико-адреналовые кризы) - у 48%; урогенитальные признаки (дизурия, инфекция мочеполовой системы, кольпит, цистит, опущение и выпадение внутренних половых органов) – у 30%; изменение кожи и ее придатков (сухость, истончение, морщинистость, ломкость ногтей и усиление роста волос на лице) – у 22% больных. Частыми предрасполагающими факторами АГ у женщин явились генетическая предрасположенность (заболевания сердца у родственников по отцовской и материнской линии), тяжелый стресс (смерть и потеря близких). Из акушерско-гинекологических факторов риска были обнаружены: многодетность (70,3%), роды крупным плодом, выкидыши (37,0%), ранняя беременность и роды (26,0%), антенатальная гибель плода (26,0%), поздние роды (18,5%), применение контрацептивов (26%), операции по поводу ампутации матки и придатков (14,8%). При осмотре гинекологов у 81,5% больных выявляются воспалительные заболевания генитальных органов, у 24,0% больных - дисфункциональные маточные кровотечения. Умеренная степень ($160-180/100-110$ мм рт. ст.) повышения САД и ДАД в основном была характерна для мужчин, тяжелая степень ($180-210/110-120$ мм рт ст) – для женщин. У мужчин наиболее часто высокие показатели АД наблюдались в утренние и дневные часы, а у женщин - в вечерние часы, что является клинически неблагоприятным показателем и может способствовать развитию сердечнососудистых осложнений. У 68,0% женщин, и у 46,7% мужчин наблюдалось увеличение индекса массы тела больше 25. По степени умеренное ожирение одинаково часто встречалось как у мужчин, так и женщин, значительное ожирение - чаще у женщин, а выраженное ожирение - только у женщин. У женщин на фоне АГ быстрее развивается гипертрофия левого желудочка, наиболее часто концентрическая форма. У большей части пациенток (по данным ЭхоКГ) отмечаются уменьшение массы миокарда, индекса массы миокарда, толщины миокарда межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка. Установлено, что осложнения АГ - ретинопатия, гипертонические кризы, дисциркуляторная энцефалопатия наиболее часто выявляются среди больных мужского пола, нарушения ритма сердца по типу мерцательной аритмии, хроническая сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, острые нарушения мозгового кровообращения – среди пациенток женского пола.

Выводы: Сравнительное тяжелое течение АГ среди женщин обуславливает проведение полного клинического, генетического, лабораторного и инструментального исследования больных и углубление мероприятий в первичном звене здравоохранения по первичной, вторичной и третичной профилактике заболевания.