

Особенности распределения HLA-антигенов, параметры иммунитета и цитокиновый статус у пациентов рассеянным склерозом (РС) — жителей Санкт-Петербурга

Калинина Н.М., Давыдова Н.И., Бисага Г.Н., Головкин В.И., Акимов С.Б.

Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины МЧС России, Военно-медицинская академия С.-Петербурга

РС является демиелинизирующим заболеванием центральной нервной системы, которое сопровождается повреждением олигодендроглии и миелиновых оболочек нервных волокон.

В связи с тем, что число больных с РС неуклонно растет, и возраст пациентов имеет тенденцию к омоложению, целью исследования было получение новых данных, позволяющих уточнить иммунопатогенез заболевания и отобрать информативные лабораторные показатели, подтверждающие адекватность назначенной иммунокорректирующей терапии.

Были обследованы 70 пациентов РС в возрасте от 14 до 48 лет, из них 20 мужчин и 50 женщин. У 60% пациентов течение заболевания было ремиттирующим, у 40% — прогрессивным. Пациенты обследовались в состоянии ремиссии и при обострении заболевания. Результаты иммунологического обследования сравнивались с контрольной группой лиц ($n=50$). Иммунофенотипирование клеток периферической крови ($CD4^+$, 8^+ , 3^+ , 20^+ , 25^+ , 16^+ , $HLAII^+$, 95^+) проводилось с использованием моноклональных антител, цитокины *in vivo* и *in vitro* (ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-2, ИЛ-4, ИФН- α , ИЛ-10) исследовались биологическим и иммуоферментным методами, HLA-типирование осуществлялось в лимфоцитотоксическом тесте.

Было выявлено снижение числа Т-лимфоцитов в периферической крови — в основном за счет $CD8^+$ клеток, увеличение числа $CD20^+$, $CD16^+$, $CD95^+$ лимфоцитов, при обострении заболевания — $CD25^+$ и $HLAII^+$ лимфоциты были достоверно выше в группе больных РС. Продукция ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α , ИФН- α , ИЛ-10 была нарушена, ИЛ-2 — не изменена. При HLA-типировании была выявлено, что антиген HLA-DR2 достоверно чаще встречается у пациентов РС, проживающих в С.-Петербурге, в сравнении с контролем.

Изучение вышеперечисленных параметров позволило еще раз подтвердить доминирующую роль иммунологических нарушений в формировании клинической картины РС и отобрать информативные методы для иммунологического мониторинга при назначении лекарственной терапии, к которым, по нашему представлению, относится иммунофенотипирование лимфоцитов, изучение ИЛ-2, -4, ФНО- α , ИЛ-10 *in vivo* и *in vitro*.

Проявление цитотоксической функции при нейродермитах у детей

Кашутин С.Л., Добродеева Л.К., Горбатова Л.Н.

Отдел экологической физиологии Коми ИЦ УрО РАН Архангельск, Россия

Функциональная значимость иммунной защиты, ее особенности и дисбалансы более всего проявляются в экстремальных ситуациях, при срывах гомеостаза, каким и является болезнь. Значение иммунологической реактивности кожи, естественно, наиболее резко проявляется при ее патологии. В связи с этим представляло интерес изучение иммунологических механизмов, способных оказывать повреждающий характер на ткани, в данном случае — кожи, а также выявление особенностей внутри этого механизма.

Методы: Проведено клинико-иммунологическое обследование детей в возрасте от 4 до 12 лет в период обострения нейродермита с учетом распространенности кожного процесса (ограниченный, диффузный) и сочетанности поражения кожи и желудочно-кишечного тракта (дерматонинтестинальная форма) и респираторного тракта (дерматореспираторная форма нейродермита). В периферической крови, взятой утром, натощак, определяли фенотипы лимфоцитов методом непрямой иммунопероксидазной реакции с моноклональными антителами.

Среди большого многообразия выявленных реакций представляет интерес регистрации дефектов и компенсаций. Снижение содержания естественных киллеров при обострении нейродермита, особенно при сочетанной патологии кожи и желудочно-кишечного ($0,35 \pm 0,03 \cdot 10^9$ кл/л против $0,63 \pm 0,06 \cdot 10^9$ кл/л) и респираторного ($0,39 \pm 0,04 \cdot 10^9$ кл/л) трактов влечет за собой компенсаторную реакцию в форме увеличения количества циркулирующих функционально активных моноцитов. Низкая активность со стороны естественных киллеров, возможно, компенсируется развивающейся цитотоксичностью Т-лимфоцитов ($CD8^+$). Так, концентрация $CD8^+$ при обострении нейродермита резко увеличена ($0,85 \pm 0,06 \cdot 10^9$ кл/л против $0,39 \pm 0,02 \cdot 10^9$ кл/л; $p < 0,01$), особенно при диффузных вариантах поражений кожи ($0,91 \pm 0,06 \cdot 10^9$ кл/л; $p < 0,01$) и дерматореспираторной форме нейродермита ($0,93 \pm 0,06 \cdot 10^9$ кл/л; $p < 0,01$). При ограниченном нейродермите увеличение цитотоксических Т-лимфоцитов наименьшее ($0,61 \pm 0,04 \cdot 10^9$ кл/л; $p < 0,05$).

Одним из патогенетических факторов, участвующих в развитии нейродермита у детей, является реактивный вариант защиты. Аномально высокие концентрации IgE и эозинофилии не только не сочетаются, но и позволяют дифференцировать ограниченный и диффузный нейродермит. Так, при ограниченном нейродермите частота регистрации аномально высоких концентраций IgE и эозинофилии минимальны и фактически не отличаются от таковых у практически здоровых детей. При диффузном нейродермите частота ре-

гистрации указанных признаков увеличивается, соответственно 64,99% и 66,23%. Такими же высокими эти показатели выявляются при сочетанных формах нейродермита. Таким образом, умеренные подъемы уровней IgE с последующей активацией цитотоксичности эозинофилов также развиваются компенсаторно, а формирование механизмов иммунного повреждения возникают при условии их чрезмерного развития. Возможно, активизацию реактивного механизма защиты, следует рассматривать как компенсаторную реакцию в ответ на снижение концентрации естественных киллеров (содержание IgE отрицательно коррелирует с фенотипом лимфоцитов CD16⁺ ($r=-0,82$)). Усиленная активизация цитотоксических механизмов защиты в периферической крови при обострении нейродермита, реализующихся, через повышенные уровни процессов дифференцировки моноцитарного звена и цитотоксических Т-лимфоцитов, связана с реакновым механизмом ($r=0,66-0,71$), за исключением ограниченных вариантов нейродермита ($r=0,21$).

Антитела к компоненту клеточной стенки бактерий глюкозаминилмурамил дипептиду (ГМДП) у неврологических больных

Климова С.В.¹, Пинегин Б.В.¹, Тотолян Н.А.²

¹ГНЦ – Институт иммунологии МЗ РФ
Москва;

²Санкт-Петербургский Государственный
медицинский университет им. И.П. Павлова
Санкт-Петербург

Введение. Специфические антитела (АТ) к вирусам кори, краснухи и группы герпеса, выявляемые в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) больных рассеянным склерозом (РС), имеют низкий уровень аффинности (силы связывания антител с антигенами) — в отличие от больных с энцефалитами, у которых специфические АТ к этиологическому фактору обладают высокой аффинностью (R.W.Luxton, E.J.Thompson, 1990). Отсутствие высокоаффинных АТ может быть связано как с условиями активации В-клеток (например, поликлональной), так и с неспособностью к полноценному гуморальному иммунному ответу.

Известно, что в состав клеточной стенки всех бактерий входит ГМДП, обладающий высокой иммуностимулирующей активностью (Т.В. Андропова, В.Т. Иванов, 1990). Уровень антител к ГМДП в определенной степени отражает состояние общей иммунологической реактивности организма.

Целью нашей работы явилось: 1) определение уровня АТ к ГМДП и их аффинности в сыворотке крови и ЦСЖ у неврологических больных с различным вкладом иммунной системы в патогенез заболевания; 2) сопоставление этих показателей с показателем проницаемости гемато-энцефалического барьера (ГЭБ), оцениваемой

по соотношению концентраций альбумина в ЦСЖ и сыворотке.

Материалы и методы. Обследовали 18 больных РС, 3 больных с острой полирадикулоневропатией (ОПРНП) Гийена-Барре, 3 больных с инсультами, 2 больных с интрамедуллярной опухолью спинного мозга (ОСМ), 3 больных с другими неврологическими заболеваниями и 2 человек без неврологических заболеваний в качестве контроля.

Определение АТ к ГМДП проводилось на основе иммуноферментного анализа (ИФА), содержание АТ оценивалось по оптической плотности образцов. Относительная величина аффинности оценивалась в ИФА после элюции антител тиоцианатом натрия в различных концентрациях.

Результаты. В сыворотке крови неврологических больных отмечали тенденцию к повышению анти-ГМДП-АТ при всех заболеваниях в сравнении с контрольной группой. В ЦСЖ обнаружено повышение уровня анти-ГМДП-АТ при всех заболеваниях, однако достоверных отличий от контроля не выявлено ни при одной патологии. Больные ОПРНП и ОСМ имели достоверно повышенное содержание АТ в ЦСЖ по сравнению с РС ($p<0,02$ и $p<0,001$ соответственно). Повышенные уровни АТ в ЦСЖ при ОПРНП и ОСМ наблюдались на фоне выраженного нарушения проницаемости ГЭБ, в то время как при РС подобная закономерность была выявлена лишь в половине случаев с высокими уровнями АТ в ЦСЖ. Аффинность сывороточных АТ достоверно не различалась при различных патологиях. Аффинность АТ в ЦСЖ удалось определить только у 4 больных (с высоким содержанием АТ). Относительно низкой аффинностью можно охарактеризовать анти-ГМДП-АТ сыворотки крови и ЦСЖ больных с ОСМ.

Уровень АТ в ЦСЖ достаточно высоко коррелировал с содержанием АТ в сыворотке у больных РС и ОПРНП (0,50 и 0,93 соответственно) и имел отрицательный коэффициент корреляции у больных с инсультом (-0,65). Аффинность АТ в сыворотке крови имела высокий отрицательный коэффициент корреляции с содержанием АТ в сыворотке при инсультах и ОПРНП (-0,73 и -0,81 соответственно), и тенденцию к отрицательной корреляции при РС. У больных с известной аффинностью АТ в ЦСЖ был выявлен достоверно высокий отрицательный коэффициент корреляции между содержанием и аффинностью АТ в ЦСЖ ($k=-0,98$, $p<0,05$).

Таким образом, при неврологических заболеваниях отмечается повышение уровня анти-ГМДП-АТ в сыворотке крови и ЦСЖ, причем чем выше содержание антител, тем ниже их аффинность, и тем самым, антибактериальная активность. Содержание антител в ЦСЖ не всегда коррелирует с количеством антител в сыворотке, поскольку этот показатель обусловлен различным вкладом двух процессов: во-первых, изменением проницаемости ГЭБ, а во-вторых, локальным синтезом антител.