

ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА И ИММУНОТЕРАПИЯ ИММУНОПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ

АУТОИММУННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА RPTN22 (1858C/T) В РУССКОЙ ПОПУЛЯЦИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА И ЗДОРОВЫХ ДОНОРОВ

Абрамов Д.Д.¹, Трофимов Д.Ю.², Алексеев Л.П.¹

¹ ГНЦ «Институт Иммунологии ФМБА России»,
Москва

² ЗАО «НПФ ДНК-Технология», Москва

Сахарный диабет 1 типа (СД1) — аутоиммунное заболевание, существенная роль в развитии которого принадлежит наследственной предрасположенности. Генетически обусловленная предрасположенность к развитию СД1 связана в основном с полиморфизмом региона HLA-класса II, однако существует целый ряд не относящихся к HLA-генов, полиморфизм которых также может быть связан с развитием СД1. Одним из генов — кандидатов является RPTN22 (protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 22 (lymphoid)), белковый продукт которого участвует в регуляции активации Т-лимфоцитов, следовательно, может играть важную роль в развитии аутоиммунных процессов, обусловленных действием Т-лимфоцитов.

ГНЦ «Институт Иммунологии ФМБА России» совместно с ЗАО «НПФ ДНК-Технология» проведена работа по изучению распространения полиморфизма 1858C/T гена RPTN22 (dbSNP rs2476601) в русской популяции у больных сахарным диабетом 1 типа и у здоровых доноров.

Были собраны и проанализированы панели образцов крови больных сахарным диабетом 1 типа (69 образцов, русские, Вологодская область) и здоровых доноров (120 образцов, русские, Вологодская область). SNP-генотипирование проводили методом сиквенс-специфических праймеров с детекцией продуктов амплификации в режиме «реального времени», используя оригинальные праймеры. Амплификацию и детекцию продуктов амплификации в режиме «реального времени» проводили с помощью детектирующего амплификатора ДТ-322 производства ЗАО «НПФ ДНК-Технология».

Частота аллеля С для здоровых доноров составила 86%, для больных сахарным диабетом 1 типа — 75%. Частота аллеля Т для здоровых доноров составила 14%, для больных сахарным диабетом 1 типа — 25%. Полученные различия являются статистически достоверными ($p < 0,01$).

Частота генотипа СС для здоровых доноров составила 74%, для больных сахарным диабетом 1 типа — 58% (различия статистически достоверны). Частота генотипа СТ для здоровых доноров составила 24%, для больных сахарным диабетом 1 типа — 35%. Частота генотипа ТТ для здоровых доноров составила 2%, для больных сахарным диабетом 1 типа — 7%.

Полученные для русской популяции данные показывают, что замена цитозина на тимин в нуклеотидной

последовательности гена RPTN22, приводящая к замене аргинина на триптофан в 620 позиции аминокислотной последовательности, ассоциирована с развитием сахарного диабета 1 типа.

УРОВЕНЬ ПРОДУКЦИИ ИЛ-1 β МОНОНУКЛЕАРНЫМИ КЛЕТКАМИ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ЮНОШЕСКОГО ВОЗРАСТА С ПЕРВЫМ ПРИСТУПОМ ЭНДОГЕННОГО ПСИХОЗА В ПРОЦЕССЕ ТЕРАПИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ОСОБЕННОСТЕЙ КЛИНИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ И ДЛИТЕЛЬНОСТИ ИНИЦИАЛЬНОГО ПЕРИОДА

Андросова Л.В., Каледа В.Г., Бархатова А.Н.

ГУ Научный центр психического здоровья РАМН,
Москва, Россия

Целью настоящей работы явилось изучение уровня продукции ИЛ-1 β периферическими мононуклеарными клетками крови у больных шизофренией с первым приступом эндогенного психоза в процессе их лечения клозапином и галоперидолом, которое позволило оценить связь уровня продукции цитокина с эффективностью лечения и особенностями клинико-психопатологической структуры приступа.

Определяли уровень продукции ИЛ-1 β в культуральной жидкости у 56 больных мужчин (средний возраст $21,5 \pm 0,4$ года) с первым приступом эндогенного психоза (F 20.0, F 20.2, F 25 по МКБ-10) до начала лечения, через 4, 8 недель лечения галоперидолом и клозапином. Длительность инициального периода заболевания колебалась от 1 до 5 лет. Больные были разделены по клинико-психологическим особенностям приступа на 3 группы: 1-ю группу (9 человек) составили больные с кататоническими и кататонно-галлюцинаторно-бредовыми расстройствами; 2-ю (21 больной) — с бредовыми и галлюцинаторно-бредовыми расстройствами и 3-ю группу (26 человек) — с аффективно-бредовыми расстройствами. По реакции на терапию больные были распределены в две подгруппы: на респондеров, у которых в первые 8 недель лечения произошло уменьшение по сравнению с исходным состоянием общего числа баллов по PANSS более чем на 40%, и нон-респондеров, если такового снижения не происходило. Контрольную группу составили 20 соматически и психически здоровых мужчин. Продукцию ИЛ-1 β в Кон-А стимулирующей односуточной культуре моноцитов определяли иммуноферментным методом с использованием коммерческой тест-системы.

Уровень продукции ИЛ-1 β в общей группе больных был несколько повышен на всех этапах обследования, но достоверно значимое повышение ($p < 0,05$) по сравнению с таковым в группе здоровых обнаружено только в группе респондеров как до лечения, так и после его проведения. В 1-й группе больных повышение продукции ИЛ-1 β дости-

ТАБЛИЦА. БЕЛКИ У РАЗЛИЧНЫХ ЭТНИЧЕСКИХ ГРУПП ПРИ АИТ (к работе Аппельганс Т.В. и соавт.)

	$\alpha 2\text{МГ}$, г/л	АБГ, г/л	$\alpha 1\text{АТ}$, г/л	ГБ, г/л	ЛФ, мг/л	ТТГ, мМЕ/л
1 – теленгиты	3,19±0,17*	0,016±0,029	3,63±0,16♦	2,54 ±0,16	1,39±0,05♦	8,93±0,52*
1 – контроль	3,72±0,19*	0,0096±0,002	3,86±0,16*	2,58±0,28*	1,28±0,11	2,05±0,26*
2 – алтайцы	2,85±0,16	0,012±0,015	3,73±0,23♦	2,20±0,03	0,88±0,09♦	13,81±2,69*
2 – контроль	3,07±0,17*	0,012±0,002	3,45±0,30	2,36±0,24*	1,25±0,07	3,18±0,57*
3 – славяне	2,75±0,23	0,016±0,002	2,07±0,14♦	2,06±0,14	0,87±0,09♦	11,56±1,28*
3 – контроль	2,48±0,20*	0,014±0,013	2,98±0,15*	1,85±0,10*	1,17±0,20	1,62±0,18*

Примечания: * – отличия опыт-контроль; ♦ – отличия между больными группы 1 со 2, 3 группой; * – отличия между контрольными группами 1, 2 с группой 3 для ГБ (критерий Смирнова–Колмогорова).

гало значимых величин только к 4–8 неделе лечения. Повышенный уровень продукции цитокина во 2-й группе достигал достоверных величин ($p < 0,01$) только у респондеров на всех этапах исследования. У нон-респондеров данный показатель не отличался от нормы, но достоверно отличался от такового в группе респондеров ($p < 0,05$). В 3-й группе больных уровень продукции ИЛ-1 β не отличался от такового у здоровых в течение всего периода наблюдения.

Уровень продукции ИЛ-1 β у больных, инициальный период у которых четко не удалось выявить, не отличался от такового у здоровых. При длительности инициального периода в 1 год уровень цитокина у больных при поступлении в клинику был выше по сравнению с этим показателем у здоровых ($p < 0,05$), а к 8-й неделе терапии эта разница исчезала. Причем такая закономерность оказалась характерной только для респондеров. У больных с длительностью инициального этапа более 2 лет (от 2 до 5 лет) перед началом лечения никаких отличий в уровне продукции ИЛ-1 β по сравнению с группой здоровых не было выявлено. Однако в процессе лечения уровень продукции цитокина статистически достоверно повышался как в общей группе этих больных, так и в подгруппе респондеров.

Таким образом, проведенное исследование позволяет заключить, что высокий уровень продукции ИЛ-1 β можно рассматривать как маркер активации иммунной системы и предиктор эффективности терапии.

Исследование выполнено при поддержке Stanley Medical Research Institute (США).

СЫВОРОТОЧНЫЕ БЕЛКИ ОСТРОЙ ФАЗЫ ПРИ АУТОИММУННОМ ТИРЕОДИТЕ У ПАЦИЕНТОВ РАЗЛИЧНЫХ ЭТНИЧЕСКИХ ГРУПП

Аппельганс Т.В., Маклакова Т.П., Зорина В.Н., Архипова С.В.

МЛПУ «ГКБ №1», ГОУ ДПО Институт усовершенствования врачей, г. Новокузнецк, Россия

Генетические особенности организма, обусловленные этнической принадлежностью, могут проявляться как в уровне метаболизма, так и при аутоиммунных заболеваниях. На запуск аутоиммунного процесса большое влияние оказывают климатические, экологические и социальные условия.

Целью исследования явилась оценка соотношения гормонов, макроглобулинов и белков «острой фазы» при АИТ в различных этнических группах, проживающих в условиях социальных, экологических и климатических контрастов. Для реализации поставленной цели были обследованы коренные жители республики Горный Алтай (теленгиты), про-

живающие в сельской местности в условиях высокогорья. Было обследовано 28 человек с АИТ, контрольную группу составили 18 теленгитов. Вторую группу также составили коренные жители Горного Алтая, проживающие в низкогорных селах и образующие изолированный субэтнос – алтай-кижи (алтайцы). Обследовано 32 алтайца с АИТ, контрольную группу составили 27 человек. Третья группа обследованных была сформирована из городских жителей славянских национальностей крупного промышленного центра Кузбасса с неблагоприятной экологической обстановкой. Было обследовано 49 больных АИТ, контроль составили 67 городских жителей. Опытные и контрольные группы были сопоставимы по полу и возрасту. Всем обследованным определены белки: $\alpha 1$ -антитрипсин ($\alpha 1\text{АТ}$), гаптоглобин (ГБ), лактоферрин (ЛФ), $\alpha 2$ -макроглобулин ($\alpha 2\text{МГ}$) и $\alpha 2$ -гликопротеин, ассоциированный с беременностью (АБГ). Результаты обследования белков при АИТ и в контрольных группах приведены в таблице.

Выявлена интенсификация синтеза практически всех изученных параметров у теленгитов. При этом повышение уровня ТТГ у теленгитов с АИТ было менее значимым по сравнению с алтайцами и славянами. При АИТ у славян выявлено более значимое снижение $\alpha 1\text{АТ}$ и ЛФ, но тенденция к повышению ГБ. У алтайцев с АИТ уровень метаболизма близок к таковому у славян, за исключением отсутствия понижения уровня $\alpha 1\text{АТ}$. Можно предполагать, что особенности синтеза белков-транспортёров ($\alpha 2\text{МГ}$ и АБГ) и позитивных реактантов воспаления в изученных группах в большей мере обусловлены климатическими, экологическими и социальными условиями проживания, но не этнической принадлежностью.

ВОЗМОЖНОСТИ МОРФОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Баранов А.И., Аппельганс Т.В., Рыков А.А., Маклакова Т.П., Орлова Г.И., Ворожищева А.Ю.

МЛПУ «ГКБ №1», ГОУ ДПО Институт усовершенствования врачей, г. Новокузнецк, Россия

Согласно имеющимся рекомендациям, морфологические методы исследования для диагностики аутоиммунного тиреоидита (АИТ) и диффузного токсического зоба (ДТЗ) не показаны. Однако есть данные о том, что при оперативном лечении сочетание рака ЩЖ с аутоиммунными заболеваниями встречается от 3 до 10% пациентов.

Целью данного исследования явилось определение частоты аутоиммунных и злокачественных заболеваний ЩЖ, а также оценка информативности срочной цитологической

диагностики. Для реализации поставленной цели было проанализировано 129 цитологических заключений интраоперационного материала и проведено сопоставление с результатами гистологического исследования. Цитологические исследования выполнялись в режиме экспресс-диагностики, о гистологические исследования проводились в плановом порядке. Больные были прооперированы по поводу быстрорастущего узлового и диффузно-узлового зоба, из них 119 женщин и 11 мужчин в возрасте от 24 до 68 лет. Все больные предварительно принимали специфическое лечение и находились в состоянии эутиреоза. По результатам гистологического исследования установлено, что АИТ был у 21 человека (16,2% от общего числа больных), из них 3 мужчины и 18 женщин. ДТЗ по данным гистологии был выявлен у 6 человек (4,6%), 1 мужчина и 5 женщин.

При цитологическом исследовании АИТ выявлялся чаще — у 35 больных (27% от числа всех больных). У 12 человек из 35 были выявлены морфологические признаки кистозной дегенерации в сочетании с лимфоидной и В-клеточной инфильтрацией. При гистологическом исследовании у данных пациентов АИТ не был подтвержден. При цитологическом исследовании ДТЗ был выявлен у 5 больных из 6, у одного больного при цитологическом исследовании был установлен клеточный пролиферирующий зоб. Среди всех прооперированных больных злокачественные новообразования были обнаружены у 17 человек (13,2% от числа всех прооперированных), среди них 3 мужчин и 14 женщин. У 5 пациентов на фоне АИТ был установлен рак щитовидной железы (23,8% от числа всех больных АИТ и 3,9% от числа всех прооперированных). У 2 женщин был выявлен папиллярный рак, у 2 — фолликулярный рак и у одного мужчины выявлена микрокарцинома. У одного больного (женщины) выявлено сочетание ДТЗ и папиллярного рака ЩЖ, что составило 5,8% от числа всех выявленных больных со злокачественными опухолями и 0,7% от числа всех прооперированных больных.

Таким образом, морфологическое исследование при аутоиммунных заболеваниях ЩЖ может быть полезным как в плане диагностики, так и для исключения злокачественного заболевания. Учитывая значимую долю больных, имеющих сочетание аутоиммунных поражений ЩЖ и рака, дооперационное цитологическое исследование при АИТ и ДТЗ должно проводится всем пациентам при больших размерах ЩЖ, при нечувствительности к лекарственной терапии и появлении узловых образований в диффузной ткани ЩЖ.

ПАРАМЕТРЫ ИММУННОГО СТАТУСА У ЖЕНЩИН С АУТОИММУННЫМ ТИРЕОИДИТОМ С РАЗЛИЧНЫМ СОСТОЯНИЕМ ФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Белоусова С.В., Манчук В.Т., Савченко А.А., Кадричева С.Г.

*ГУ НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН,
г. Красноярск, Россия*

Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) является органоспецифическим заболеванием щитовидной железы (ЩЖ), характеризующееся лимфоидной инфильтрацией ее ткани и присутствием в сыворотке крови антител к тиреоидным антигенам. Установлено, что предрасположенность к аутоиммунной реакции на тиреоидные антигены обус-

ловлена генетической недостаточностью специфических супрессорных клеток. Ослабление ограничивающего действия этих клеток на активность специфических аутореактивных Т-лимфоцитов с хелперной функцией сопровождается продукцией В-лимфоцитами антитиреоидных аутоантител и реализацией антитиреоидных эффектов цитотоксических Т-клеток.

Целью исследования явилось изучение особенностей иммунного статуса у больных АИТ в зависимости от состояния функции ЩЖ.

Обследовано 74 женщины с АИТ в возрасте 20–45 лет: 32 (43,2%) — с эутиреозом, 24 (32,4%) — с субклиническим гипотиреозом и 18 (24,4%) — с гипотиреозом. Диагноз устанавливался на основании клинических данных, результатов гормонального анализа, наличия антител и ультразвукового обследования ЩЖ. В качестве контроля обследовано 118 здоровых женщин. Содержание тиреотропного гормона (ТТГ), трийодтиронина (Т3), свободного тироксина (сТ4) в крови определялось радиоиммунохимическими методами. Концентрация антител к тиреоидной пероксидазе (Ат-ТПО) в сыворотке определялась иммуноферментным методом. Популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов крови оценивали методом непрямой иммунофлуоресценции с моноклональными антителами к CD3, CD4, CD8, CD16, CD19, HLA-DR. Вычисляли иммунорегуляторный индекс (ИРИ, $CD4^+/CD8^+$) и индекс активации Т-лимфоцитов (HLA-DR $^+$ /CD19 $^+$). Концентрация иммуноглобулинов классов А, М и G в сыворотке определяли иммуноферментным методом. Состояние гуморального иммунитета характеризовали также уровнем относительного синтеза Ig A (Ig A/CD19 $^+$), Ig M (Ig M/CD19 $^+$) и Ig G (Ig G/CD19 $^+$). Содержание циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке изучали методом преципитации в полиэтиленгликоле.

Исследование иммунного статуса у больных АИТ позволило установить особенности исследуемых величин, характеризующих реактивность клеточного и гуморального звеньев иммунитета, которые определяются состоянием функции ЩЖ. Так, особенностью иммунного статуса при эутиреозе является снижение абсолютного содержания HLA-DR $^+$ -клеток. Только у больных с субклиническим гипотиреозом выявляется увеличение относительного и абсолютного количества лимфоцитов в крови, а также повышение индекса активации Т-лимфоцитов. Особенности гуморального звена иммунной системы характерны для данного состояния функции ЩЖ не обнаружено. Особенностью иммунного статуса у больных АИТ с гипотиреозом является снижение количества лейкоцитов крови как относительно контрольного диапазона, так и уровней — при эутиреозе и субклиническом гипотиреозе. Независимо от состояния функции ЩЖ у больных АИТ в периферической крови снижен относительный уровень CD8 $^+$ - и HLA-DR $^+$ -клеток, а также относительное и абсолютное содержание CD19 $^+$ -лимфоцитов. При изучении состояния гуморального звена иммунной системы обнаружено, понижение сывороточной концентрации IgM и повышение уровня IgA. У больных АИТ с эутиреозом и субклиническим гипотиреозом повышен уровень ИРИ. Только при эутиреозе и гипотиреозе увеличивается уровень относительного синтеза IgG.

С помощью корреляционного анализа обнаружено, что только при эутиреозе и гипотиреозе выявляются взаимосвязи параметров иммунного статуса с концентрацией

ТТГ. Причем, если у больных АИТ на фоне эутиреоза обнаружены положительные взаимосвязи уровня гормона с количеством лейкоцитов и абсолютным содержанием HLA-DR⁺-клеток, то при гипотиреозе выявляется отрицательная взаимосвязь ТТГ с уровнем лейкоцитов и положительные — с концентрацией IgA и уровнем относительного синтеза IgA. Кроме того, у больных АИТ с данными состояниями функции ЩЖ величины показателей иммунного статуса взаимосвязаны с уровнями концентраций T₃, cT₄ и Ат-ТПО. При субклиническом гипотиреозе взаимосвязей между исследуемыми показателями иммунной системы и параметрами тиреоидного статуса не обнаружено.

Таким образом, состояние иммунного статуса преимущественно определяется иммунопатогенезом АИТ и в меньшей степени зависит от состояния функции ЩЖ. Наиболее выраженные характерные особенности в иммунной системе обнаружены при субклиническом гипотиреозе и определяются повышенным содержанием лимфоцитов в крови и увеличением содержания активированных Т-лимфоцитов. У больных АИТ выявляются особенности в системе взаимосвязей между исследуемыми параметрами иммунитета и показателями тиреоидного статуса, которые определяются механизмами и интенсивностью взаимодействия между ЩЖ и иммунной системой.

АУТОИММУННЫЕ РЕАКЦИИ У ГЕРОНТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И ПАТОЛОГИЕЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Бережнова И.А., Коршунов Г.В.

ГУЗ «Областной госпиталь для ветеранов войн», г. Саратов; ФГУ «Саратовский НИИТО Росздрава»

В патогенезе большинства заболеваний щитовидной железы (диффузный токсический зоб (ДТЗ) (тиреотоксикоз), токсический узловой зоб (ТУЗ), первичный гипотиреоз (ГТ) (микседема), аутоиммунный тиреоидит (АИТ) (болезнь Хашимото) и др.) решающую роль играют аутоиммунные процессы [Кишкун А.А., 2006; Караулов А.В., 2002].

Цель исследования: исследование аутоиммунных реакций у лиц пожилого и старческого возраста с ишемической болезнью сердца (ИБС) и патологией щитовидной железы.

Материалы и методы. Нами обследовано 130 человек в возрасте 70-95 лет с ИБС и патологией щитовидной железы на наличие аутоантител (АуАТ). Нами было выделено две группы больных с гипотиреоидной (гипоТ) и гипертиреоидной (гиперТ) функциями щитовидной железы. Исследование аутоиммунитета проводилось с использованием набора «ЭЛИ-Висцеро-Тест» («Иммункулус»). АуАТ к клеткам печени определялись в 43,2% случаев, из них в 16,6% случаев при гипоТ-состоянии (в 13,3% случаев к HeS-08-40 в пределах 51,8±6,2 и в 3,3% случаев к HeMm в пределах 27,36±3,2) и 26,6% случаев при гиперТ-состоянии (в 23,3% случаев к HeS-08-40 в пределах 38,2±4,7 и в 3,3% случаев к HeMm в пределах 87,5±11,2). Повышение уровня АуАТ к HeS-08-40 свидетельствовало о функциональных изменениях в ткани печени, не сопровождающихся деструкцией гепатоцитов. Стойкие же изменения в содержании АуАТ к мембранным белкам митохондрий HeMm являлись индикатором деструктивных процессов в печени. АуАТ к клет-

кам почек определялись в 36,4% случаев, из них в 19,9% случаев при гипоТ-состоянии (в 6,6% случаев к KiM-05-40 в пределах 92,5±9,2 и в 3,3% случаев к KiM-05-300 в пределах 34,4±3,2 и в 10% случаев к KiS-07-120 в пределах 52,2±6,7) и 16,5% случаев при гиперТ-состоянии (в 6,6% случаев к KiM-05-40 в пределах 90,5±10,3 и в 3,3% случаев к KiM-05-300 в пределах 35,7±3,7 и в 6,6% случаев к KiS-07-120 в пределах 32,7±2,7). Наличие АуАТ к KiS-07-120 свидетельствует о функциональных изменениях в тканях почек, не сопровождающихся деструктивными процессами. Стойкие изменения в содержании АуАТ к мембранным белкам KiM-05-40 и KiM-05-300 являлись индикатором деструктивных процессов в почках. АуАТ к клеткам легких определялись в 56,4% случаев, из них в 16,6% случаев при гипоТ-состоянии (в 16,6% случаев к LuM-0,1-230 в пределах 102,4±10,2) и 39,8% случаев при гиперТ-состоянии (в 16,6% случаев к LuM-0,1-230 в пределах 98,2±11,7 и в 16,6% случаев к LuS-0,6-80 в пределах 75,9±9,2 и 6,6% случаев к LuS-0,6-300 в пределах 53,7±6,8). Стойкое повышение этих АуАТ указывало на развитие дистрофических изменений в легочной ткани. АуАТ к клеткам желудка и тонкого кишечника определялись в 43,2% случаев, из них в 13,2% случаев при гипоТ-состоянии (в 6,6% случаев к GaM-01-250 в пределах 55,2±3,2 и в 6,6% случаев к GaS-03-300 в пределах 69,2±5,3) и 30,0% случаев при гиперТ-состоянии (в 10,0% случаев к GaM-01-250 в пределах 188,3±15,3 и в 10,0% случаев к GaS-03-300 в пределах 47,9±3,1 и в 10,0% случаев к ItM-07-124 в пределах 132,8±12,6). Стойкое повышение этих АуАТ свидетельствовало о наличии дистрофических процессов в стенке желудка и тонкого кишечника. В 76,5% случаев определялись АуАТ к β-адренорецепторам, из них в 42,8% случаев при гипоТ-состоянии в пределах 30,5±2,7 и в 33,4% случаев при гиперТ-состоянии в пределах 32,4±1,2. Повышение АуАТ к β-адренорецепторам характерно для кардиомиопатий и нарушений в проводящей системе сердца. У этой группы больных нами были обнаружены нарушения в проводящей системе сердца. В 19,0% случаев были обнаружены антитела к NO-синтетазе в пределах 33,2±3,2 — все больные с гипоТ-состоянием. Наличие антител к NO-синтетазе сопровождается нарушением регуляции тонуса сосудов. В 9,5% случаев обнаруживались АуАТ к CoM-015-15 в пределах 38,5±4,1 — все больные с гиперТ-состоянием. Наличие этих АуАТ считается наиболее неблагоприятным признаком, свидетельствующим о дистрофических процессах в миокарде. В контрольной группе больных с ИБС и эутиреоидным состоянием обнаруживались АуАТ к клеткам органов в меньшем числе случаев и характеризующим патологический процесс как наличие функциональных изменений. Естественные АуАТ, вероятно, выполняют функции сигнальных молекул, регулирующих клеточные функции, и принимают участие в регуляции гомеостаза. Определение АуАТ к клеткам сердца, почек, легких, печени, желудка и кишечника выявило различие их содержания при гипоТ- и гиперТ-состоянии, что обуславливает различие клинических проявлений при этих состояниях. Нарушение в содержании тиреоидных гормонов приводит к выраженным деструктивным процессам в исследуемых органах. При эуТ-патологии изменения носят функциональный характер. Наиболее выраженные различия при гиперТ- и гипоТ-состоянии отмечались при поражении легких, сердца и тонкого кишечника, что соответствовало данным клинико-лабораторного исследования.

АУТОИММУННЫЕ МАРКЕРЫ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТАХ И ГЕПАТИТАХ НЕЯСНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Вавилова А.Н.¹, Шахманов Д.М.³, Широнова Н.Л.², Лапин С.В.¹, Дубинина Л.А.⁴, Ерышев О.Ф.⁴, Крупицкий Е.М.⁴, Жданов К.В.³

¹ НМЦ по молекулярной медицине МЗиСР на базе СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

² Кафедра инфекционных болезней СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

³ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург, Россия

Аутоиммунные поражения печени представляют определенную сложность для диагностики и нередко возникают на фоне противовирусной терапии хронических вирусных гепатитов. В связи с этим целью исследования явилось выявление частоты встречаемости аутоантител в сыворотке крови больных с вирусными гепатитами и поражениями печени невирусной этиологии, в том числе поражениями печени на фоне хронического алкоголизма, а также обследование больных во время терапии хронического вирусного гепатита С.

Группу больных хроническим гепатитом С на терапии Пегинтроном составили 34 человека, группу больных с хроническими вирусными гепатитами и гепатитами неясной этиологии составили 185 человек, а также 28 больных с хроническим алкоголизмом.

Диагноз хронического вирусного гепатита выставлялся на основании комплексного клинико-лабораторного и морфологического исследований, также больные были обследованы на наличие в сыворотке крови антител к гладким мышцам (АГМА), антимитохондриальных антител (АМА), антинуклеарного фактора (АНФ), антител к обкладочным клеткам желудка (АОКЖ), антител к микросомам печени и почек (АМПП) и ревматоидного фактора (РФ). Для определения спектра аутоантител больные хроническим алкоголизмом были обследованы для обнаружения антител к кардиолипину IgG/IgM и антимитохондриальных антител.

Возраст больных варьировал от 15 до 73 лет. Пациенты, получавшие противовирусную терапию, обследовались на старте (W0), на 12 неделе (W12) и на 48 неделе (W48), после окончания терапии.

В группе больных хроническим вирусным гепатитом С на терапии Пегинтроном АОКЖ в неизменных титрах на протяжении терапии выявлялись в 5,8% случаев. РФ был обнаружен у 20,6% больных, но на 48 неделе он был выявлен только у 11,7% из них, при этом его титр достоверно снижался. АНФ, АГМА и АМПП не обнаруживались ни у одного пациента на W0 и W12, тогда как на W48 наблюдалось их появление у 14,7%, 5,8% и 2,9% пациентов соответственно, АМА не определялись ни у одного пациента.

В группе больных с неverifiedированным гепатитом (35 человек) у 37,1% пациентов были выявлены АГМА, у 5,7% — АМА, у 25,7% — АНФ и у 5,7% — АМПП. В группе больных с вирусным гепатитом С (88 человек) АГМА были выявлены в 13,6% случаев, АМА — в 2% случаев, АНФ в данной группе не выявлялся. У пациентов с вирусным гепатитом А (37 человек) АГМА были обнаружены в 16% случаев, АОКЖ — в 2,7% случаев. При вирусном гепатите В (25 человек) АГМА выявлялись в 16% случаев. Нам не удалось обнаружить диагностических титров всех изучаемых аутоантител у больных хроническим алкоголизмом, что указывает на редкость аутоиммунных феноменов в этой группе больных.

Таким образом было показано, что на фоне противовирусной терапии в группе с хроническим вирусным гепатитом С к W48 наблюдалась индукция аутоантител, также была показана наиболее частая их встречаемость у пациентов с хроническим неverifiedированным гепатитом и появление в группе больных с хроническими вирусными гепатитами. Данные результаты свидетельствуют в пользу развития аутоиммунных поражений печени при неverifiedированных гепатитах, активации аутоиммунных процессов при хронических вирусных гепатитах, а также развития аутоиммунного компонента поражения печени при лечении хронического вирусного гепатита С.

ИЗМЕНЕНИЕ ЦИТОТОКСИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ЛИМФОЦИТОВ НАТУРАЛЬНЫХ КИЛЛЕРОВ У БОЛЬНЫХ ЮНОШЕСКОГО ВОЗРАСТА С ПЕРВЫМ ПРИСТУПОМ ЭНДОГЕННОГО ПСИХОЗА В ПРОЦЕССЕ ТЕРАПИИ

Васильева Е.Ф., Каледа В.Г., Бархатова А.Н.

Научный Центр психического здоровья РАМН, Москва, Россия

Изучали цитотоксическую активность (ЦА) лимфоцитов натуральных киллеров (НК) у 58 больных мужчин в возрасте от 18 до 25 лет (средний возраст — $21,5 \pm 0,4$ года) с первым приступом эндогенного психоза (F 20.0; F 20.2, F 25 по МКБ-10) до лечения и на фоне терапии галоперидолом и клозапином — через 4 и 8 недель. Все больные были распределены на 2 группы: 1-я группа (32 человека) — больные приступообразной шизофренией с кататоно-бредовыми, бредовыми и галлюцинационно-бредовыми приступами; 2-я группа (26 человек) — больные шизоаффективным психозом с аффективно-бредовыми приступами. По результатам оценки эффективности терапии через 8 недель всех больных разделили на респондеров и нон-респондеров с учетом 40% редукции баллов по шкале PANSS. Контролем (К) служили 38 психически и соматически здоровых мужчин соответствующего возраста. Изучение ЦА НК проводили в культуре лимфоцитов, выделенных из периферической крови больных и здоровых, с добавлением к ним мишеней линии К-562. ЦА НК определяли в двух вариантах: с моноцитами и без них; последние удаляли, используя их адгезивные свойства.

Полученные результаты показали, что ЦА НК в культуре с моноцитами и без них в обеих общих группах больных в течение всего периода исследования была досто-

верно ниже, чем в К ($p < 0,001$ и $p < 0,01$ соответственно). Изучение ЦА НК у больных респондеров и нон-респондеров из 1-ой группы, позволило обнаружить у респондеров до лечения тенденцию к повышению уровня ЦА НК, определяемого в культуре без моноцитов, по сравнению с его значением у нон-респондеров этой группы. При этом детальный анализ с учетом редукции позитивной и психотической симптоматики по шкале PANSS показал, что у респондеров 1-ой группы уровень ЦА НК в культуре без моноцитов не отличался от К и был достоверно выше его значения у нон-респондеров ($p < 0,05$), у которых он был достоверно снижен относительно К ($p < 0,05$).

У больных респондеров 2-ой группы, тестированных по редукции позитивной симптоматики шкалы PANSS, напротив, до лечения выявлялось достоверно выраженное снижение уровня ЦА НК в культуре с моноцитами по сравнению с К и с нон-респондерами этой группы ($p < 0,01$), у которых значение этого показателя было на уровне К.

Таким образом, обнаружено, что у больных шизофренией с манифестным приступом, отвечающих на терапию редукцией психопатологических расстройств, до лечения ЦА НК была достоверно выше, чем у больных, не отвечающих на терапию, тогда как у больных респондеров при шизоаффективном психозе значение этого показателя было, напротив, достоверно ниже, чем у больных нонреспондеров. Анализ данных позволяет предположить, что уровень ЦА НК у этих больных может служить маркером эффективности проводимого им лечения.

РОЛЬ ГЕНОВ HLA-C, HCR ГЛАВНОГО КОМПЛЕКСА ГИСТОСОВМЕСТИМОСТИ В РАЗВИТИИ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К ПСОРИАЗУ

Галимова Э.С.¹, Ахметова В.Л.¹, Васильева Е.В.¹,
Латыпов Б.Г.², Султанова З.З.², Галина Р.З.²,
Котюшев В.М.³, Шушенкова Е.Е.³,
Кызласова М.Х.³, Хуснутдинова Э.К.¹

¹ Институт биохимии и генетики УНЦ РАН,
г. Уфа, Россия

² Республиканский кожно-венерологический диспансер,
г. Уфа, Россия

³ Республиканский кожно-венерологический диспансер,
г. Абакан, Россия

Псориаз — аутоиммунное многофакторное заболевание, встречающееся у 0,3-7% населения земного шара. Многочисленные исследования, проведенные на близнецах, семейный и популяционный анализы подтверждают участие генетического фактора в развитии данного дерматоза. Приблизительно у 15-30% больных псориазом регистрируется псориатический артрит, часто с множественным поражением суставов, приводящих нередко к инвалидизации, что еще больше усугубляет качество жизни больных. Все это делает псориаз актуальнейшей медицинской и социальной проблемой, требующей огромных затрат на лечение и реабилитацию пациентов. На сегодняшний день картировано несколько хромосомных локусов предрас-

положенности к псориазу PSORS1-9. Максимальный LOD-балл был получен для локуса PSORS1 в регионе 6p21.3, где располагаются гены главного комплекса гистосовместимости класса I. Определение генов, от экспрессии которых зависит устойчивость или чувствительность к заболеванию, позволит глубоко проникнуть в фундаментальные механизмы иммунитета и патологии при псориазе, а также разработать эффективные методы терапии.

Цель данного исследования: проведение генотипического анализа генов HLA-C и HCR у больных псориазом, а также оценка вклада различных аллельных вариантов этих генов в развитии предрасположенности к псориазу.

Задачи исследования:

1) Создание банка ДНК больных псориазом и здоровых доноров из России.

2) Изучение распределения частот аллеля HLA-Cw6 и генотипов гена HLA-C у больных псориазом и в контрольной группе.

3) Изучение распределения частот аллелей и генотипов полиморфных локусов G305A, C325T, C477T, G1723T, C2327G гена HCR в выборках больных псориазом и здоровых индивидов.

4) Анализ ассоциации изученных полиморфных ДНК-локусов с псориазом.

Материалом исследования послужили образцы ДНК 403 больных псориазом, которые находились на стационарном лечении в Республиканских кожно-венерологических диспансерах. Контрольная группа была сформирована из 425 здоровых неродственных индивидов, соответствующих выборке больных по возрасту, полу и этнической принадлежности. ДНК выделяли из лимфоцитов периферической крови методом фенольно-хлороформной экстракции. Для анализов полиморфных локусов использовали методы ПЦР, ПЦР-ПДРФ, гель-электрофорез.

По данным результатов частота аллеля HLA-Cw6 у больных псориазом составила 40,8% по сравнению с 16,7% у здоровых доноров ($OR = 3.5$, $p = 0,0005$). Анализ полиморфных локусов HCR-325C/T, -1723G/T, -2327C/G показал достоверные различия в распределении частот аллелей и генотипов между больными псориазом и здоровыми индивидами ($p = 0,0005$). При анализе HCR-305G/A различий между исследуемыми группами не обнаружено ($p > 0,05$). Аллель HCR-477*С достоверно чаще встречался среди здоровых доноров ($p = 0,0024$), что можно рассматривать как маркер пониженного риска ($OR = 0.54$, 95% CI 0.36-0.79).

Таким образом, аллель HLA-Cw6 и полиморфные локусы HCR-325C/T, -1723G/T, -2327C/G и CDSN-1243T/C ассоциируют с развитием псориаза в России.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ УРОВНЯ ЦИТОКИНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ И СЛЮНЕ У БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ШЕГРЕНА

Григорьев С.С.

Уральская государственная медицинская академия,
кафедра стоматологии общей практики,
г. Екатеринбург, Россия

Классическим вариантом синдрома Шегрена (СШ) является наличие сухого кератоконъюнктивита и ксе-

ростомии, характеризующиеся деструкцией слюнных и слезных желез на фоне различных диффузных аутоиммунных заболеваний соединительной ткани. На сегодняшний день приоритетное направление получили исследования малоинвазивные и неинвазивные методы. К неинвазивному методу исследования относится изучение слюны.

Нами было проведено исследование цитокинов сыворотки крови и слюны у 85 женщин, больных СШ, из них 45 пациентов с начальной стадией заболевания (средний возраст составлял 41,3 года) и 40 пациентов в стадии выраженных клинических проявлений (средний возраст которых составлял 47,9 лет). Группу сравнения представляли 25 пациентов в возрасте 45–50 лет, соматически сохранных.

Определяли IL-4; IFN γ ; IL-8; IFN α ; аутоиммунные антитела к IFN- α .

Содержание IL-4 в сыворотке крови у пациентов с СШ в обеих группах достоверно не отличается от показателей группы сравнения. Уровень IL-4 в слюне в обеих группах (32,34 пг/мл и 50,61 пг/мл соответственно) достоверно превышает значения в группе сравнения 1,9 пг/мл ($p < 0,001$).

Содержание IFN γ в сыворотке крови в 1 и во 2 группах (102,29 пг/мл и 79,45 пг/мл соответственно) значительно превышает показатели в группе сравнения — 16,2 пг/мл ($p < 0,0001$). В слюне выявлено статистически более значимое увеличение IFN γ в обеих группах (115,94 пг/мл и 137,47 пг/мл соответственно) против значений группы сравнения 2,4 пг/мл, ($p < 0,0001$).

Показатели IL-8 в сыворотке крови у пациентов с СШ в обеих группах не имели достоверных отличий от показателей группы сравнения. Показатели IL-8 в слюне в 1 группе 787,07 пг/мл, во 2 группе 784,71 пг/мл, значительно превышают показатели группы сравнения 7,8 пг/мл, $p < 0,0001$.

При статистически достоверном снижении уровня IFN α в сыворотке крови в 1 группе 15,8 пг/мл против 22,1 пг/мл в группе сравнения ($p < 0,01$), во 2 группе значения IFN α — 22,4 пг/мл не отличались показателей группы сравнения. В слюне выявлено статистически достоверное увеличение IFN α 23,13 пг/мл в 1 группе и 52,15 пг/мл во 2 группе относительно показателей группы сравнения (14,4 пг/мл, $p < 0,001$). Количество аутоиммунных антител к IFN α в сыворотке крови в 1 группе 10,25 нг/мл и достоверно превышает данные группы сравнения (7,7 нг/мл, $p < 0,05$), во 2 группе уровень аутоиммунных антител к IFN α — 8,65 нг/мл и достоверно не отличим. Количество аутоиммунных антител к IFN α в слюне в 1 группе 20,08 нг/мл, во 2 группе — 16,57 нг/мл статистически выше данных группы сравнения (4,9 нг/мл, $p < 0,001$).

Синтез цитокинов является индуцибельным процессом, и увеличение их уровней в сыворотке крови и ротовой жидкости подтверждает длительное поддержание воспалительного процесса, как в организме в целом, так и в полости рта с активацией клеточного и аутоиммунного ответа. Клинически это проявляется постоянным процессом деструктивных изменений в больших и малых слюнных железах, обострению аллерго- и аутоиммунной патологии организма в целом, несостоятельности базовой терапии у пациентов с СШ.

ПОКАЗАТЕЛИ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА И ПРОДУКЦИИ ЦИТОКИНОВ У ПАЦИЕНТОВ С ВЕГЕТАТИВНО-СЕНСОРНОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИЕЙ

Григорьева М.В., Чистякова Г.Н., Гагиева И.А.
*Уральский центр радиационной медицины,
г. Екатеринбург, Россия*

ФГУ «УНИИ ОММ», г. Екатеринбург, Россия

Полинейропатия — это множественное поражение чувствительных волокон периферических нервов по аксональному типу с вовлечением в патологический процесс постганглионарных немиелинизированных волокон симпатических нервов, возникающее под влиянием общетоксического, воспалительного, аллергического, обменного, радиационного и других видов воздействия. Клинически нейропатия может быть моторной, сенсорной, вегетативной и смешанной.

Проведено обследование 107 пациентов со смешанной формой полинейропатии — вегетативно-сенсорной полинейропатией (ВСПН), которые были подразделены по уровню ЦИК на 2 группы: в первой группе содержание ЦИК составило до 75 усл.ед., во второй — свыше 75 усл.ед. Группу сравнения составили 30 здоровых доноров. Определяли количество лейкоцитов, относительное и абсолютное содержание популяций лимфоцитов методом иммунофенотипирования, количество иммуноглобулинов, уровень цитокинов методом иммуноферментного анализа (IL-4, IFN γ , IL-8, TNF α).

Количество лейкоцитов в обеих исследуемых группах не отличалось от значений в группе сравнения, наряду с этим отмечалось статистически значимое увеличение относительного (33,3 и 32,7% соответственно, против 29,1% в группе сравнения) и абсолютного количества лимфоцитов (2,13 и 2,04 $\times 10^9$ /л соответственно против 1,84 $\times 10^9$ /л в группе сравнения).

При достоверно более низком относительном содержании CD3⁺-клеток в 1 и 2 группах в сравнении с показателями группы здоровых мужчин (43 и 41% соответственно против 51%), не было выявлено достоверных отличий абсолютной численности Т-лимфоцитов от данного показателя в группе сравнения.

При определении относительного и абсолютного содержания CD4⁺, CD8⁺ и CD22⁺ не было выявлено достоверных отличий от группы доноров.

Количество иммуноглобулинов всех классов статистически значимо превышало показатели группы сравнения: содержание IgM в основных группах составило 1,52 и 1,56 г/л соответственно против 1,22 г/л в группе доноров, количество IgA — 3,45 и 3,25 г/л против 2,87 г/л, уровень IgG — 17,23 и 18,01 г/л против 15,67 г/л.

Содержание всех исследованных цитокинов в основных группах в несколько раз превышало значения аналогичных показателей в группе сравнения. Так, уровень IL-4 в обеих группах составил 9,11 и 10,08 пг/мл соответственно против 1,42 пг/мл в группе здоровых мужчин, количество IFN γ — 25,92 и 35,37 пг/мл против 6,57 пг/мл, уровень TNF α — 2,62 и 3,84 пг/мл против 1,17 пг/мл, содержание IL-8 — 17,65 и 22,56 пг/мл против 7,77 пг/мл.

Результаты проведенных иммунологических исследований свидетельствуют об активации клеточного иммунного ответа, которая обуславливает повышенную продукцию медиаторов межклеточного взаимодействия. Усиленная выработка про- и противовоспалительных цитокинов (увеличение IL-4 в 6 раз, IFN γ — в 5 раз, IL-8 и TNF α — в 2 раза) свидетельствует о сохранении воспалительного процесса в организме. Полученные данные подтверждают сочетанные механизмы запуска и поддержания процессов дисфункции чувствительных волокон у пациентов с ВСПН.

ПОКАЗАТЕЛИ ИММУННОГО СТАТУСА И МЕТАБОЛИЗМА ЛИМФОЦИТОВ КРОВИ ЖЕНЩИН С ДИФфуЗНЫМ ТОКСИЧЕСКИМ ЗОБОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

**Кадричева С.Г., Мацынина В.П., Савченко А.А.,
Догадин С.А.**

*ГУ НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН,
г. Красноярск, Россия*

*Эндокринологический центр при Краевой клинической
больнице № 1, г. Красноярск, Россия*

Диффузный токсический зоб (ДТЗ) — генетически обусловленное аутоиммунное заболевание. Течение заболевания сопровождается повышенным уровнем тиреоидных гормонов, а также специфическим уровнем цитокинов и других биологически активных веществ в крови. Следовательно, такая гомеостатическая система, как иммунная, активно вовлечена в патогенез заболевания. В тоже время, лимфоциты, обладающие богатым рецепторным аппаратом, также испытывают воздействие биологически активных веществ, опосредуемое их метаболической системой, что отражается и на их функционировании. Таким образом, **целью исследования** явилось выявление особенностей показателей иммунного статуса и метаболизма лимфоцитов крови женщин с ДТЗ в зависимости от степени тяжести заболевания.

Обследовано 35 женщин с ДТЗ в возрасте 20–45 лет. В качестве контроля обследовано 37 здоровых женщин того же возрастного диапазона.

Содержание тиреотропного гормона (ТТГ), трийодтиронина (Т₃), свободного тироксина (сТ₄) в сыворотке крови определялось радиоиммунохимическими методами (Иммунотех, Чехия). Концентрация антител к тиреоидной пероксидазе (Ат-ТПО) в сыворотке крови определялась иммуноферментным методом (Мультитест, Россия). Популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови исследовали методом флуоресцентной микроскопии с использованием моноклональных антител к поверхностным рецепторам CD3, CD4, CD8, CD16, CD19, HLA-DR (ТОО «Сорбент», Россия). Дополнительно рассчитывали: иммунорегуляторный индекс (соотношение CD4⁺/CD8⁺), индекс активации Т-лимфоцитов (соотношение HLA-DR⁺/CD19⁺), уровень относительного синтеза общих иммуноглобулинов (количество Ig/количество CD19⁺-лимфоцитов, нг/клетку). Определение активности НАДФ-зависимых дегидрогеназ в лимфоцитах проводили биOLUMИнесцентными методами [Савченко А.А., 1989]. Достоверность различий между независимыми выборками оценивали по непараметрическому критерию Манна-Уитни.

Обнаружено, что в независимости от степени тяжести заболевания, у женщин с ДТЗ содержание Т₃, сТ₄ повышено, ТТГ — снижено, что отражает состояние клинического гипертиреоза. При этом повышена концентрация аутоантител по сравнению с контролем, однако у женщин с ДТЗ 2 степени тяжести концентрация Ат-ТПО значительно выше, чем при 1 степени тяжести заболевания.

Исследование показателей иммунного статуса у женщин больных ДТЗ выявило особенности, как независимые от степени тяжести заболевания, так и присущие группам каждой степени тяжести. Для больных ДТЗ 1 и 2 степени тяжести характерно повышение относительного содержания лимфоцитов и абсолютного числа HLA-DR⁺-клеток, при этом индекс активации Т-лимфоцитов (HLA-DR⁺/CD19⁺) не изменен. В группе больных ДТЗ 2 степени тяжести обнаружено повышение абсолютной концентрации основных популяций лимфоцитов: CD3⁺- и CD19⁺, также относительного содержания HLA-DR⁺-клеток. Кроме того, обнаружено снижение относительного синтеза иммуноглобулинов (Ig/CD19⁺): в группе больных 1 степени тяжести — IgA, 2 степени — IgM, что отражает снижение функциональной активности В-лимфоцитов.

Исследование метаболизма лимфоцитов больных ДТЗ выявило гораздо больше изменений в группе 1 степени тяжести. Так, в обеих исследуемых группах обнаружено повышение активности НАДФ- и НАДН-зависимых глутаматдегидрогеназ. Кроме того, для группы больных ДТЗ 1 степени тяжести для метаболизма лимфоцитов характерно увеличение активности НАДН-зависимой малатдегидрогеназы, глутатионредуктазы, НАД- и НАДФН-зависимых глутаматдегидрогеназ при снижении уровня активности НАДФ-зависимой изоцитратдегидрогеназы.

Таким образом, повышение количества лимфоцитов у больных ДТЗ 2 степени тяжести определяется повышением содержания основных популяций лимфоцитов, однако сопровождается снижением уровня относительного синтеза IgM. При 1 степени тяжести, также выявлено увеличение концентрации лимфоцитов при снижении уровня относительного синтеза IgA. Метаболизм лимфоцитов больных ДТЗ 1 и 2 степени тяжести характеризуется интенсификацией аминокислотного обмена, более выраженной при 1 степени. Кроме того, в лимфоцитах крови больных ДТЗ 1 степени тяжести заболевания повышена антиоксидантная способность, активирован малат-аспартатный шунт при снижении вспомогательной реакции цикла трикарбоновых кислот, что в целом характеризует активацию обменных процессов клеток.

ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АНТИФОСФОЛИПИДНОГО СИНДРОМА (АФС) У ДЕТЕЙ

Кикнадзе К.Г., Калинина Н.М., Воронцов И.М.

*Санкт-Петербургская Государственная
Педиатрическая Медицинская Академия,
Санкт-Петербург, Россия*

*Всероссийский центр экстренной и радиационной
медицины МЧС России, Санкт-Петербург, Россия*

Целью настоящего исследования является ретроспективный анализ иммунологических признаков болезни,

выявленных на момент обследования у детей с первичным антифосфолипидным (ПАФС) и с вторичным антифосфолипидным (ВАФС) синдромом. Исследование проводилось на базе ДГБ № 2 и клиники Педиатрической Академии Санкт-Петербурга.

Материалы и методы. АФС диагностирован у 90 детей (59 девочек и 31 мальчиков). Из них ПАФС выявлен у 34 (37,8%), ВАФС выявлен у 56 (64%) детей с различными ревматическими заболеваниями. ПАФС выявлен у детей со следующей патологией: с миокардиодистрофией смешанного генеза — 6 (17,6%), с кардиалгиями — 5 (14,7%), с нарушением сердечного ритма — 5 (14,7%), с артериальной гипертензией — 7 (20,6%), с ишемическим поражением ЦНС — 3 (8,8%), с гистиоцитозом — 1 (2,94%), с энтезопатией — 1 (2,94%), с тромбангиитом — 1 (2,94%), и системным поражением — 5 (14,7%). ВАФС выявлен у детей с различными ревматическими заболеваниями: системной красной волчанкой — 24 (27,2%), ювенильным ревматоидным артритом — 6 (6,81%), ювенильным хроническим артритом — 2 (2,27%), ювенильной спондилоартропатией — 3 (3,4%), дерматомиозитом — 3 (3,4%), склеродермией — 2 (2,27%), ревматизмом — 1 (1,13%), синдромом хронической боли — 1 (1,13%), недифференцированными диффузными заболеваниями соединительной ткани — 3 (3,4%) и системным васкулитом — 11 (12,5%).

ДОСТОВЕРНЫЕ РАЗЛИЧИЯ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ У ДЕТЕЙ С ПАФС И ВАФС

	ПАФС	ВАФС
АФА IgG	20%	3,6%
	p < 0,03	
АФА IgM	11,8%	15,4%
	p > 0,05-	
ДНК нат IgG	40,4%	87,5%
	p < 0,01	
ДНК нат IgM	40,6%	87,5%
	p < 0,05	
АНА	30,5%	88,2%
	p < 0,01	
АКА IgG	50%	37,5
	p > 0,05-	
АКА IgM	37,5%	16,07
	p > 0,05-	

Основные результаты. Наличие АФС лабораторно подтверждалось выявлением антител классов IgM и IgG к фосфолипидам (АФА) клеточных мембран, антикардиолипиновых антител (АКА) (ORGENTEC, Germany). Кроме того, определяли антитела к нативной ДНК (ВекторБест, г. Новосибирск) и волчаночного антикоагулянта (ВА). О наличии ВА в плазме крови судили по удлинению времени свертывания крови (*in vitro*) при проведении фосфолипид — зависимых коагуляционных тестов. В группе детей с ПАФС высокий уровень АФА IgG зафиксирован достоверно чаще (p < 0,03), чем в группе с ВАФС. В отношении АФА IgM достоверных отличий между группами не было. (p > 0,05). У детей с ВАФС в сравнении с группой с ПАФС отмечался высокий титр к ДНК нат IgG (p < 0,01) и к ДНК нат IgM

(p < 0,05). Особенностью группы детей с ВАФС по отношению к ПАФС являлся высокий титр АНА (достоверность p < 0,01).

Заключение. Повышение активности основного заболевания, особенно при ВАФС, сопровождается высоким титром антифосфолипидных антител обоих классов и антикардиолипиновых антител класса IgM. Определение волчаночного антикоагулянта и повышения уровня антител к нативной ДНК было характерно для больных с СКВ, в большей степени при обострении заболевания.

ВЛИЯНИЕ КОЛЛАГЕНА IV ТИПА И IL-1β НА ПРОДУКЦИЮ АНТИ-ДНК АТ ПРИ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ У ДЕТЕЙ

Жоктыш И.В.¹, Батын Г.М.², Зафранская М.М.²

¹ Международного государственного экологического университета им. А.Д. Сахарова, г. Минск, Республика Беларусь

² Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск, Республика Беларусь

Развитие системной склеродермии (ССД) связывают с иммунорегуляторными нарушениями, включая дисбаланс продукции и рецепции цитокинов, приводящих к нарушению фиброобразования, формированию прогрессирующего системного склероза и нарушению микроциркуляции.

Цель работы: изучить влияние коллагена IV типа и IL-1β на функциональную активность мононуклеаров периферической крови (МПК) при ССД.

Материалы и методы. Исследована периферическая кровь 14 детей, больных ССД. Контрольную группу сравнения составили 23 здоровых ребенка. Пролиферативная активность лимфоцитов оценивалась культуральным методом по включению H3-тимидина по отношению к PWM, ЛПС, коллагену IV типа (Sigma, C7521) и человеческому рекомбинантному IL-1β (NIBSC 86/680, UK). Для индукции аутоантител *in vitro* клетки культивировали в течение 7-и суток и использовали те же активаторы, что и при оценке пролиферативной активности. Определение антител к ДНК (anti-dsDNA) в плазме и супернатантах проводили с помощью иммуноферментного анализа («Captia™ anti-dsDNA», Trinity Biotech, США). Статистическая обработка результатов проводилась с помощью непараметрических методов.

Результаты. МПК детей, страдающих ССД, характеризовались статистически значимым увеличенным пролиферативным ответом на аутоантиген, коллаген IV типа (p = 0,035) по сравнению с аналогичными показателями в контрольной группе здоровых детей. Известно, что наряду с увеличением синтеза проколлагена I и III типов, для больных ССД характерно увеличение содержания в сыворотке аутоантигена, основного структурного компонента базальной мембраны капилляров, коллагена IV типа. Кроме того, в группе больных ССД установлено достоверное увеличение пролиферации МПК в ответ на действие ЛПС (p = 0,046) по сравнению с аналогичными показателями в контрольной группе здоровых детей. Однако действие ЛПС в присутствии IL-1β на функциональную активность МПК

ТАБЛИЦА. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ АНТИТЕЛОНОСИТЕЛЬСТВА СРЕДИ КОРЕННОГО НАСЕЛЕНИЯ АЛТАЯ

(к работе Маклаковой Т.П. и соавт.)

Антитела к тиреоглобулину	норма до 50 Ед/л	«серая зона» 50-180 Ед/л	высокий уровень более 180 Ед/л
высокогорье	60-28,57%	18-8,57%	132-62,86%
низкогорье	145-81,92%	11-6,21%	21-11,86%
достоверность χ^2 и p	χ^2 107,60 p = 0,000	χ^2 0,47 p = 0,49	χ^2 102,35 p = 0,000

приводило к достоверному снижению индекса костимюляции пролиферации у больных ССД ($p = 0,026$). Анализ содержания антител к dsDNA в плазме больных ССД показал статистически значимое увеличение концентрации этого аутоАТ по сравнению с аналогичным показателем в контрольной группе ($p = 0,014$). Однако степень увеличения уровня антител к dsDNA у больных ССД не столь выражена, как показано нами ранее, для детей, больных СКВ (значение медиан: 44,1 МЕ/мл и 304,7 МЕ/мл соответственно). Добавление в культуру клеток больных ССД IL-1 β также приводило к достоверному увеличению синтеза антител к dsDNA ($p = 0,048$).

Заключение. Для больных ССД характерно аутореактивность лимфоцитов к коллагену IV типа и усиленная продукция антител к dsDNA, опосредованная IL-1 β . Увеличенный ответ лимфоцитов на коллаген IV типа может свидетельствовать о разрушении базальной мембраны и о возможном вовлечении клубочков почек в аутоиммунный процесс у данных пациентов.

ОСОБЕННОСТИ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ГИПОТИРЕОЗА И АНТИТЕЛ К ТИРЕОГЛОБУЛИНУ У КОРЕННОГО НАСЕЛЕНИЯ ГОРНОГО АЛТАЯ

Маклакова Т.П., Аппельганс Т.В., Зорина В.Н.,
Архипова С.В.

ГОУ ДПО Новокузнецкий институт
усовершенствования врачей, Россия

Исследование выполнено в рамках комплексного экспедиционного обследования коренных сельских жителей (1247 человек) высоко- и низкогорья Горного Алтая. Обследование включало осмотр 19 различных специалистов (эндокринолог, кардиолог, невролог и др.) с использованием инструментальных и лабораторно-диагностических методов.

Цель работы: сравнительная оценка функциональной активности щитовидной железы и показателей антител к тиреоглобулину у коренных жителей высоко- и низкогорья Горного Алтая.

Материалы и методы. Методом случайного отбора у 210 человек высокогорья и 177 человек низкогорья (31% всех жителей каждого района) исследованы уровни ТТГ сыворотки крови, общего тироксина методом ИФА тест-системами «Вектор-Бест» и концентрации антител к тиреоглобулину (АТ-ТГ) методом ИФА. Проведено УЗИ щитовидной железы традиционным методом датчиком 7,5 МГц. Случайно сформированные выборки высокогорья и низкогорья представлены на 85-89% женщинами со средним возрастом 41,2

и 39,9 лет. Статистическая обработка данных проводилась и с использованием прикладной программы STATISTICA 6.

Результаты. В высокогорье встречаемость гипотиреоза (ТТГ выше 4,0 мЕ/л) составила 22,38%, при этом соотношение субклинического и манифестного вариантов было 3,3:1,0. Антителоноительство в высокогорье (уровень АТ-ТГ выше 180 Ед/л) определялось у 71,43%, т.е. в 3,2 раза чаще в сравнении с гипотиреозом. В низкогорье – гипотиреоз диагностирован у 29,94% с соотношением субклинического и манифестного вариантов 2,3:1,0, тогда как антителоноительство (АТ-ТГ) установлено только у 18,57% обследованных.

В высокогорье у пациентов с нормальным уровнем АТ-ТГ гипотиреоз выявлялся в 13,13% случаев, тогда как при антителоноительстве – в 28,81%. В низкогорье тиреоидная гипофункция диагностировалась чаще как у пациентов с нормальными показателями АТ-ТГ – у 24,8%, так и при их высоких значениях – в 75,0% (различия достоверны, χ^2 115,49, $p = 0,000$).

В соответствии с рекомендациями Российской ассоциации эндокринологов (2002) «большие» симптомы аутоиммунного тиреоидита определены у 34 женщин в высокогорье (16,19% обследованных) и у 6,8% в низкогорье.

Заключение. У коренных сельских жителей Горного Алтая соотношение встречаемости гипотиреоза и антителоноительства (АТ-ТГ) различалось в зависимости от условий проживания. В более изолированном (субизолят) районе высокогорья преобладала частота антителоноительства в сравнении с гипотиреозом (3,2:1,0). В низкогорье соотношение встречаемости антителоноительства и гипотиреоза было 0,6:1,0. Показатели превалентности гипотиреоза в высоко- и низкогорье статистически не различались. Трехкратное превышение показателей антителоноительства у жителей высокогорья в сравнении с низкогорным районом создает высокий риск развития аутоиммунного тиреоидита.

ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

Неустроева Ю.А., Лапин С.В., Тотолян Н.А.,
Тотолян Арег А.

Санкт-Петербургский государственный медицинский
университет им. акад. И.П. Павлова,
Санкт-Петербург, Россия

Введение. Одной из особенностей иммунного ответа при хронических демиелинизирующих заболеваниях

ях ЦНС, таких как рассеянный склероз (РС), является выраженное увеличение интратекального синтеза иммуноглобулинов и сужение спектра иммунного ответа. Олигоклональный IgG и свободные κ - и λ -цепи иммуноглобулинов отражают интратекальный синтез иммуноглобулинов в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), что дает возможность использовать эти показатели в качестве диагностических маркеров РС.

Целью нашего исследования явилось определение диагностической значимости выявления олигоклонального IgG и свободных κ - и λ -цепей в ЦСЖ и сыворотке больных РС. Одной из задач исследования явилось определение границ нормы свободных κ - и λ -цепей иммуноглобулинов в ЦСЖ и сыворотке.

Материалы и методы. Нами было обследовано 43 больных РС, из них — 16 мужчин и 27 женщин, в возрасте от 8 до 54 лет. Средний возраст составил $33,4 \pm 1,8$ лет. В качестве группы сравнения были использованы ЦСЖ и сыворотка 32 больных, совпадающих по возрасту и половому соотношению с исследуемой группой, с наличием хронической вирусной и бактериальной инфекции в ЦНС, системным васкулитом и антифосфолипидным синдромом, а также 103 пациента с подозрением на демиелинизирующий процесс в ЦНС.

Олигоклональный IgG определялись с помощью метода изоэлектрофокусирования с иммуноблоттингом для выявления IgG. Положительным результатом теста считалось обнаружение в ЦСЖ более 10 олигоклональных полос. Свободные κ - и λ -цепи иммуноглобулинов выявлялись методом иммуноферментного анализа (ООО «ПОЛИГНОСТ», СПб).

Основные результаты. Олигоклональный IgG в ЦСЖ был выявлен у 38 из 43 (88%) больных РС. В группе сравнения данный показатель встречался достоверно реже в 38% (12/32) случаев ($p < 0,0001$).

В результате анализа данных были разработаны границы нормы для свободных κ - и λ -цепей иммуноглобулинов в ЦСЖ и сыворотке больных, нуждающихся в дифференциально-диагностическом исследовании при заболеваниях ЦНС. Так, верхняя граница нормы для свободных κ - и λ -цепей иммуноглобулинов в ЦСЖ не должна превышать 1 мкг/мл и 0,07 мкг/мл, а в сыворотке 5 мкг/мл и 50 мкг/мл соответственно.

Исследование свободных κ - и λ -цепей иммуноглобулинов в ЦСЖ показало абсолютную сходимость выявления олигоклонального IgG и интратекального синтеза свободных κ цепей, которые были обнаружены у 38 из 43 больных РС (88%). Повышение концентрации свободных легких λ -цепей в ЦСЖ наблюдалось лишь в 7% (3/43) случаев, сочетано с увеличенными уровнями κ -цепи. Уровень свободных κ - и λ -цепей иммуноглобулинов в сыворотке всех больных РС был в пределах нормы.

Следует отметить, что среди 103 пациентов с неуточненным диагнозом при обнаружении олигоклональных IgG (43/103 пациента) синтез свободных κ - и λ -цепей иммуноглобулинов в ЦСЖ наблюдался лишь в 28% (12/43) и 5% (2/43) случаев соответственно.

Выводы. Олигоклональный IgG и высокое содержание свободных κ -цепей иммуноглобулинов в ЦСЖ отражает увеличение интратекального синтеза иммуноглобулинов при хронических демиелинизирующих

процессах и отмечаются у 88% пациентов с рассеянным склерозом.

СОСТОЯНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СТАТУСА ЛИМФОЦИТОВ КРОВИ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Потапова М.В., Большакова Т.Ю., Савченко А.А.

ГУ НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, Красноярская государственная медицинская академия, г. Красноярск, Россия

Ревматоидный артрит (РА) — системное аутоиммунное воспалительное заболевание соединительной ткани неясной этиологии, характеризующиеся хроническим прогрессирующим воспалением синовиальной оболочки суставов по типу симметрично прогрессирующего эрозивно-деструктивного полиартрита. В случае тяжелого течения имеют место системные проявления с поражением кожи, сосудов, мышц, сердца, легких, нервной системы. Однозначно вопрос о пусковом механизме РА не решен. Значительная роль в патогенезе РА отводится высокому уровню реактивности иммунной системы. При этом, метаболические механизмы поддержания высокого уровня реактивности клеток иммунной системы при данном заболевании остаются не изученными.

Целью данного исследования явилось изучение особенностей метаболического статуса при различных серологических вариантах РА у больных с длительным стажем заболевания на фоне приема базисного препарата.

Обследована 41 пациентка в возрасте от 25 до 60 лет, больные ревматоидным артритом (суставная форма, активность II–III степени, средняя длительность заболевания — 7,6 года). Из них 21 человек с серопозитивной формой, 20 — с серонегативной формами. 14 больных в качестве базисного препарата принимали метотрексат. Все пациенты с достоверным диагнозом РА согласно критериям американской ревматологической ассоциации. В качестве контроля обследовано 20 здоровых женщин аналогичного возраста. Из цельной крови выделяли лимфоциты для исследования активности ферментов биoluminesцентным методом.

Обнаружено, что в лимфоцитах крови у больных с серонегативным вариантом РА в 1,6 раза выше активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФДГ). Данный фермент характеризует уровень оттока субстратов с гликолиза на реакции макромолекулярного синтеза. На фоне лечения активность фермента статистически достоверно снижается. Высокий уровень оттока субстратов с гликолиза в виде компенсаторной реакции определяет повышение активности аэробной реакции лактатдегидрогеназы (ЛДГ), тем самым стимулируя аэробные энергетические процессы.

Особенностью метаболизма лимфоцитов крови у больных серопозитивным РА является высокий уровень активности глутатионредуктазы (ГР). Известно, что при любой воспалительной реакции повышается интенсивность перекисных процессов. Следовательно, увеличение активности ГР можно рассматривать как компенсаторную реакцию, направленную на снижение уровня перекисных реакций. У больных данной группы в 2,1 раза выше активность НАД-зависимой глута-

матдегидрогеназы, характеризующей уровень переноса субстратов с реакций аминокислотного обмена на цикл трикарбоновых кислот. Данная реакция направлена на субстратную стимуляцию реакций, определяющих интенсивность аэробного дыхания. Необходимо отметить, что только у больных с серопозитивным РА на фоне лечения в сыворотке крови снижается содержание циркулирующих иммунных комплексов.

Таким образом, более тяжелое клиническое течение серонегативного варианта РА характеризуется специфическим состоянием метаболического статуса лимфоцитов крови, особенностью которого является высокая активность ферментов, определяющих уровень пластических процессов, и недостаточная интенсивность реакций антиоксидантной защиты.

К ДИАГНОСТИКЕ АУТОИММУННОЙ КРАПИВНИЦЫ У ЛИЦ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Прилуцкий А.С., Куц О.М.

Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького, г. Донецк

Крапивница — заболевание характеризующееся возникновением преходящей сыпи, морфологическим элементом которой является волдырь, сопровождающийся эритемой и зудом. По частоте она занимает третье место в структуре аллергических заболеваний после бронхиальной астмы и лекарственной аллергии. В настоящее время, хотя бы один раз на протяжении жизни данная патология регистрируется у 15-25% населения. При этом хронический характер крапивница принимает примерно в 25% случаев. В последнее время получены данные о том, что у части больных хроническая крапивница обусловлена аутоиммунными нарушениями. Следует указать также, что среди этих пациентов часто встречается патология щитовидной железы.

Вместе с тем, работ по изучению аутоиммунной крапивницы крайне мало, а на территории Украины они практически отсутствуют. Вместе с тем данная патология является важной не только научной, но и практической проблемой, в связи с необходимостью определения патогенетического подхода к лечению и диагностики ее.

В связи с вышеизложенным нами обследованы 30 больных в возрасте от 18 до 65 лет с хронической крапивницей и патологией щитовидной железы. Для установления этиологии крапивницы этим больным была проведена внутрикожная проба на аутоенсибилизацию результаты которой оценивались через 30 и 60 минут. Также у этих пациентов определяли уровни тиреотропного гормона, тироксина, антител (АТ) к тиреоглобулину (ТГ) и тиреопероксидазе (ТПО). Для диагностики наличия аутоантител использовались тест-системы ООО «Укрмедсервис» (г. Донецк). Для контроля пробу на аутоенсибилизацию провели 10 здоровым лицам.

У 14 пациентов выявлена аутоиммунная крапивница. Из них у 4 регистрировались высокие уровни АТ к ТГ. АТ к ТПО были повышены у 1 исследуемого. У 4 пациентов были повышены АТ к ТГ и АТ к ТПО одновременно. У 5 обследованных уровни АТ были в норме. Из 4 больных, получавших L-тироксин, у двоих на фоне его

приема уменьшился зуд и снизилось число высыпаний. В контрольной группе не было ни одной положительной реакции выявляющей аутоенсибилизацию.

Таким образом, всем пациентам с хронической крапивницей для выявления заболеваний щитовидной железы и патогенетического лечения целесообразно выяснять жалобы характерные для патологии щитовидной железы, проводить УЗИ, определять уровни гормонов щитовидной железы, АТ к ТПО, АТ к ТГ, проводить пробу на аутоиммунную крапивницу.

РЕГИСТРАЦИЯ АНТИТЕЛ РАЗЛИЧНЫХ КЛАССОВ К ЦИТОМЕГАЛОВИРУСУ ИММУНОФЕРМЕНТНЫМ МЕТОДОМ

Прилуцкий А.С., Лесниченко Д.А., Майлян Э.А.

Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького, г. Донецк

Цитомегаловирусная инфекция имеет большое значение в инфектологии, иммунологии, эпидемиологии. Несмотря на то, что первичное инфицирование человека с нормально функционирующей иммунной системой обычно протекает бессимптомно, цитомегаловирус может приводить к развитию тяжелых, а порой и жизнеугрожающих форм инфекции у больных со сниженным иммунитетом (лица после пересадки органов и тканей, больные с врожденным или приобретенным иммунодефицитом, новорожденные от женщин, перенесших во время беременности первичную ЦМВИ). После проведения трансплантации у 38-96 пациентов встречается реактивация ЦМВИ. До внедрения в клиническую практику мониторинга ЦМВ у пациентов после трансплантации и использования профилактической терапии, ЦМВИ обуславливала до 20% летальных случаев. Более чем у 40% больных ВИЧ-инфекцией на стадии СПИДа развивается генерализованная форма ЦМВИ. Инфекция, обусловленная ЦМВ, является наиболее часто встречаемой среди всех врожденных инфекций. По данным Комитета экспертов ВОЗ, около 1,5% всех новорожденных инфицированы ЦМВ антенатально. Поэтому важной задачей является своевременное определение инфицированности. В то же время, исследование динамики интенсивности выработки IgG антител к цитомегаловирусу с целью выявления активации инфекции во многих случаях затруднительно, требует достаточно длительного наблюдения в течение 3-4 недель. Наряду с детекцией генома возбудителей в организме человека методом ПЦР, для диагностики активной инфекции используется исследование выработки антител класса IgM, определение уровня авидности иммуноглобулинов G. Внедрение методов комплексного определения генома возбудителей у заболевших лиц, выявления специфических антител IgA, IgM к ЦМВ позволит определить особенности специфического иммунного ответа на инфекцию, возможности прогнозировать особенности дальнейшего течения ее, что, в свою очередь, позволит разрабатывать индивидуальный подход в осуществлении лечебно-профилактических мероприятий.

Целью исследований явилось определение иммуноглобулинов А, М, авидности антител класса IgG к ЦМВ,

взаимосвязи наличия генома возбудителя в крови с уровнем данных антител.

На наличие антител к цитомегаловирусу обследован 71 пациент с подозрением на ЦМВ-инфекцию, из которых 59 имели ДНК возбудителя в лейкоцитах крови. Для определения взаимосвязи активности ЦМВ и avidности антител класса IgG обследовано 102 человека, из них 58 пациентов, в лейкоцитах крови которых была выявлена ДНК вируса, и 44 пациента без детекции ДНК ЦМВ. Исследования выполнены с использованием тест-систем производства ООО «Укрмедсервис» (г. Донецк, Украина).

В результате исследования установлено достоверное повышение уровня как IgM, так и IgA к ЦМВ у лиц с активацией инфекции (табл.).

Средние уровни антител IgA и IgM к ЦМВ среди пациентов без детекции и с детекцией ДНК возбудителя в крови, у.е./мл

	IgA	IgM
Здоровые	3,9±0,4	9,6±0,6
ДНК-	6,6±3,0	12,2±1,6
ДНК+	7,6±2,1*	12,3±1,9*

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении со здоровыми.

Установлено, что диагностические уровни низкоавидных антител класса IgG к цитомегаловирусу значительно чаще регистрируется среди пациентов с детекцией ДНК возбудителя. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности и необходимости внедрения данных тестов в дальнейшем с целью определения особенности специфического иммунного ответа, активации ЦМВ.

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ПРОДУКЦИЕЙ ЦИТОКИНОВ И ТЯЖЕЛЮСТЬЮ ДЕПРЕССИИ КРОВЕТВОРЕНИЯ У БОЛЬНЫХ АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИЕЙ

Розанова О.Е., Бубнова Л.Н., Шилова Е.Р., Абдулкадыров К.М.

Российский НИИ гематологии и трансфузиологии, Санкт-Петербург, Россия

Введение. Известно, что апластическая анемия (АА) является одним из самых тяжелых заболеваний системы крови и характеризуется гипоклеточностью костного мозга с развитием панцитопении в периферической крови. В настоящее время установлено, что одним из ведущих механизмов формирования депрессии кроветворения при данном заболевании является цитокиноопосредованная иммуносупрессия гемопоэза, обусловленная дисбалансом синтеза и соотношения основных регуляторных цитокинов, продуцируемых клетками иммунной системы больных, и связанная, прежде всего, со сверхвысокой продукцией негативного регулятора гемопоэза – ФНО α . Однако подтвердить патогенетическую роль данного цитокина можно лишь проследив взаимосвязь между его уровнем и тяжестью депрессии гемопоэза больных.

С целью выявления взаимосвязи между интенсивностью синтеза цитокинов (прежде всего, ФНО α) и тяжестью депрессии кроветворения была проанализирована

на способность мононуклеаров периферической крови и костного мозга к спонтанной продукции основных гемопоэтических факторов (ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-6, ИФН γ , ФНО α) в группах с нормальным гемопоэзом (20 доноров) и с различными формами АА (60 больных). Как известно, степень депрессии гемопоэза лежит в основе международной классификации тяжести АА, в соответствии с чем обследованные больные были разделены на пациентов с тяжелой (ТАА – 41) и нетяжелой (НАА – 19) формами заболевания.

Методы исследования. Цитокинпродуцирующую способность мононуклеарных клеток определяли с помощью стандартного метода твердофазного иммуноферментного анализа и диагностикумов фирмы «BioSource» (США) и «ProCon» (Россия) в супернатантах мононуклеарных клеток периферической крови и костного мозга (2×10^4 кл/мл) после их 24-часового культивирования при 37°C.

Результаты. Установлено, что группы с нормальным гемопоэзом (доноры), умеренным (больные НАА) и тяжелым (больные ТАА) угнетением гемопоэза различаются между собой только по одному параметру: продукции негативного фактора ФНО α . Интенсивность синтеза данного цитокина у больных с умеренным угнетением кроветворения достоверно превышает таковую в группе с нормальным гемопоэзом ($288,3 \pm 82,0$ против $44,2 \pm 16,9$ пг/мл в периферической крови и $119,1 \pm 6,1$ против $42,3 \pm 3,4$ пг/мл в костном мозге), а у больных с тяжелым угнетением гемопоэза она настолько велика ($719,8 \pm 39,9$ и $416,5 \pm 67,4$ пг/мл в периферической крови и костном мозге соответственно), что делает статистически значимыми различия не только между группами больных ТАА и доноров, но и между группами больных с тяжелой и нетяжелой формой АА.

Заключение. Таким образом, полученные данные позволяют заключить, что тяжесть депрессии кроветворения при АА обусловлена, прежде всего, интенсивностью синтеза клетками иммунной системы негативного регулятора ФНО α , сверхвысокая продукция которого имеет патогенетическое значение.

ИЗМЕНЕНИЕ УРОВНЯ ПРОДУКЦИИ ИНТЕРЛЕЙКИНА-10 И ГАММА-ИНТЕРФЕРОНА В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ И ШИЗОАФФЕКТИВНЫМ ПСИХОЗОМ

Секирина Т.П., Цуцукловская М.Я.

ГУ Научный центр психического здоровья РАМН, Москва, Россия

Изучены цитокин-опосредованные механизмы формирования резистентности к проводимой терапии у психически больных людей. У 34 больных шизофренией, 28 с шизоаффективным психозом и 10 здоровых доноров, по возрасту и полу соответствующие группе больных, изучали продукцию интерлейкина-10 (ИЛ-10) и гамма-интерферона (γ -ИНФ). Концентрацию цитокинов определяли иммуноферментным методом с использованием коммерческих тест-систем. Обследование больных проводили дважды: в период острого психотического состояния при поступлении больного в стационар (1-ое обследование) и через 8

недель лечения при выписке больного из стационара (2-ое обследование). Для оценки состояния больных использовалась шкала позитивных и негативных синдромов (PANSS). По реакции на терапию больные были разделены на 2 подгруппы: респондеры — если в конце 8 недели показатели PANSS снижались на 40% и больше по сравнению с исходными и нон-респондеры — если такое снижение не происходило.

Проведенное исследование показало, что при поступлении в клинику уровень продукции ИЛ-10 в обеих группах больных практически не отличался друг от друга и был выше, чем в норме. Однако степени достоверности это увеличение не достигало. В процессе лечения происходило снижение продукции данного цитокина и к концу лечения уровень синтеза ИЛ-10 в обеих обследованных группах не отличался от такового у здоровых.

Более детальный анализ полученных данных показал, что увеличение продукции ИЛ-10, наблюдаемое в общей группе больных шизофренией при 1-м обследовании, происходило в основном за счет больных из группы респондеров, где повышение синтеза ИЛ-10 достигало степени статистической значимости ($p \leq 0,05$). К концу обследования уровень продукции цитокина достоверно снижался по отношению к первоначальному значению, но оставался выше контрольного. Синтез ИЛ-10 в группе больных нон-респондеров как до начала лечения, так и в процессе его проведения не отличался от показателей здоровых людей.

В группе больных шизоаффективным психозом респондеры и нон-респондеры по уровню продукции ИЛ-10 практически не отличаются между собой. В обеих группах повышенный синтез ИЛ-10, отмеченный при 1-ом обследовании, в процессе проводимой терапии снижался и к концу пребывания больного в стационаре не отличался от такового у здоровых.

Уровни синтеза γ -ИНФ в общей группе больных шизофренией как при 1-м так и 2-м обследовании были сходны и не отличались от контрольных показателей здоровых. В группе больных шизоаффективным психозом продукция γ -ИНФ была снижена по отношению к группе доноров, но также как и в предыдущем случае разницы между показателями продукции данного цитокина полученными до начала лечения и после проведения терапии обнаружено не было.

Дальнейший анализ продукции γ -ИНФ показал, что для больных шизофренией респондеров и нон-респондеров характерны прямо противоположные результаты. Если в группе больных респондеров отмечалось увеличение уровня продукции γ -ИНФ, то в группе больных шизофренией нон-респондеров было обнаружено его уменьшение по отношению к показателям здоровых. При этом в процессе лечения значительных изменений в уровне продукции γ -ИНФ ни в одной из обследованных групп выявлено не было.

У больных шизоаффективным психозом как респондеров, так и нон-респондеров было выявлено уменьшение уровня синтеза γ -ИНФ, наиболее полно выраженное в группе нон-респондеров. При этом в процессе лечения изменения показателей уровня γ -ИНФ обнаружено не было.

Таким образом, проведенное исследование позволяет предположить, что рассматриваемые цитокины могут участвовать в формировании терапевтической

резистентности больных к проводимой терапии. Однако такое предположение требует продолжения исследований.

Исследование выполнено при поддержке Stanley Medical Research Institute (США).

ВЫРАЖЕННОСТЬ АПОПТОЗА КЛЕТОК ПЕЧЕНИ И МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ С (ХГС)

Скляр Л.Ф., Маркелова Е.В.

ГОУ ВПО ВГМУ РОСЗДРАВА, г. Владивосток, Россия

Роль апоптоза гепатоцитов при хронических вирусных гепатитах неоднозначна. С одной стороны, запуск процессов апоптоза при проникновении в гепатоцит вируса следует рассматривать как своего рода защитный механизм, так как в мертвой клетке репликация вируса становится невозможной. В настоящее время существуют противоречивые данные о роли апоптоза в патогенезе ХГС.

Для оценки апоптоза мы изучили показатель FAS-системы — CD95⁺ в клетках гомогенизата печени методом иммунофлюоресценции с использованием набора моноклональных антител (НПЦ МедБиоСпектр, Москва). В результате исследования выявлено резкое увеличение содержания клеток печени, несущих маркер CD95⁺ у больных ХГС: $30,3 \pm 2,2\%$ против $7,4 \pm 1,2\%$ у здоровых доноров ($p < 0,05$). У пациентов с минимальной и слабовыраженной активностью процесса (по индексу гистологической активности — ИГА) уровень клеток, содержащих на своей поверхности маркер — CD95⁺ составил $33,0 \pm 1,2\%$, что достоверно выше, чем при умеренной активности ИГА ($23,4 \pm 5,1\%$, $p < 0,05$). При этом зафиксировано достоверное снижение количества CD95⁺-клеток в гомогенизатах печени у пациентов с более высокими показателями ИГА и индекса фиброза (ИФ). Так, при тяжелом фиброзе ($F = 3$) уровень CD95⁺-клеток был минимальным в гомогенизате печени по сравнению с группой пациентов со слабым и умеренным фиброзом ($F = 1-2$), а также с отсутствием фиброзных изменений ($F = 0$), что соответствовало $13,5 \pm 3,2\%$ против $22,5 \pm 4,8\%$ ($p < 0,05$) и $20,3 \pm 3,4\%$ ($p < 0,05$). Выявлена обратная корреляция уровня CD95⁺ с ИГА и ИФ ($r = -0,57$, $p < 0,01$ и $r = -0,34$, $p < 0,01$ соответственно), т.е. минимальные уровни исследуемого показателя имели больные с наивысшим ИГА и ИФ.

При изучении содержания доли апоптотических клеток в гомогенизате гепатобиоптата с помощью меченого флюоресцентным красителем анексина V было установлено, что у больных ХГС количество анексина V для связывания его с апоптотическими клетками было выше по сравнению со здоровыми ($1,32 \pm 0,32$ ngAnnV/mln против $0,53 \pm 0,02$ ngAnnV/mln соответственно, $p < 0,01$). При этом его количество достоверно уменьшалось по мере прогрессирования некровоспалительных повреждений в ткани печени. Обнаруженные более низкие значения антигена CD95⁺ в клетках гомогенизатов печени у пациентов с выраженным фиброзом, вероятно, являются следствием частичного замещения печеночной ткани на соединительную и, соответственно, снижением экспрессии FAS-антигена на

гепатоцитах. Степень выраженности цитолиза (количественное определение АЛТ в сыворотке крови) прямо коррелировала с уровнем CD95⁺-клеток в гомогенизатах печени ($r = 0,3$), однако различия не достигали достоверных значений.

Результаты исследования свидетельствуют о повышенном количестве CD95⁺-клеток в гомогенизатах печени у больных ХГС. Это указывает на существенную роль механизмов программированной гибели клеток в патогенезе ХГС. Снижение их апоптотической активности играет роль в прогрессировании некрозовоспалительных повреждений печени и может свидетельствовать об усилении дисфункции иммунной системы по мере прогрессирования болезни.

РОЛЬ ТКАНЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ АУТОИММУННЫХ РЕАКЦИЙ В ПАТОГЕНЕЗЕ РЕГМАТОГЕННОЙ ОТСЛОЙКИ СЕТЧАТКИ (РОС)

Слепова О.С., Захарова Г.Ю., Илуридзе С.Л., Лазук А.В., Каламкаргов Г.Р., Шевченко Т.Ф.

ФГУ МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца Росздрава, ИБХФ им. Н.М. Эмануэля РАН, Москва, Россия

Как известно, одним из классических примеров аутоиммунного заболевания глаз является индуцированный S-антигеном сетчатки (S-АГ, м.м. 48 kDa) увеоретинит, в патогенезе которого индукторная роль принадлежит Т-клеткам, а дальнейшее развитие интраокулярного воспаления ассоциируется как с клеточным (КИО), так и гуморальным (ГИО) ответом на S-АГ. Значение нарушений в том или другом звене аутоиммунитета при РОС (последствие дистрофических изменений в сетчатке, чаще всего — при близорукости), неясно. Изучение этого вопроса явилось целью работы.

Материалы и методы. Исследовали: КИО *ин витро* (РТМЛ; $n = 28$) и сывороточные IgM- и IgG-антитела (ат) к S-АГ (ИФА; $n = 60$) у 51 больного с разными стадиями пролиферативной витреоретинопатии (ПВР В — D3) и тяжестью РОС, до и после операции (п/о; от 7-8 дней до 6-24 месяцев); параллельно (ИФА и РТМЛ) — 18 человек. Антитела определяли также у 117 человек с близорукостью, из них 40 с периферическими хориоретинальными дистрофиями (ПВХРД).

Результаты. Умеренные уровни IgM-ат ($< 0,2$ ОП) обнаружены в 25% при близорукости с ПВХРД и в 53% при относительно благоприятных формах РОС (ПВР стадия В, невысокие отслойки с единичными разрывами сетчатки). Максимальные уровни ат (0,6-1,2 ОП) ассоциировались с развитыми стадиями ПВР С1-Д1, обширными отслойками и множественными разрывами сетчатки. При наиболее тяжелых процессах ат выявлялись значительно реже (30% — при субтотальных и тотальных РОС) или совсем не обнаруживались (ПВРД2-Д3; гигантские разрывы). При двусторонней офтальмопатологии уровни ат были как правило в 2-4 раза выше (частота от 33 до 70%), чем при односторонней (40%). КИО выявлялся главным образом при развитых (но не при начальных и не при терминальных) формах РОС: ПВР С2-С3 (100%), обширные (33%) и особенно субтотальные (67%) отслойки с множест-

венными разрывами сетчатки (80%), и только при наличии выраженных изменений в обоих глазах (75%). Таким образом, максимальная напряженность аутоиммунных реакций с одновременным усилением ГИО и КИО на S-АГ приходилась на «пограничный» период развития заболевания, когда сравнительно благоприятная клиническая картина, характеризовавшаяся селективным и слабым ГИО, усугублялась и переходила в клинические формы, требовавшие сложных, объемных операций. Терминальные стадии отличались «полным» угасанием КИО и ГИО, что можно объяснить известным феноменом подавления иммунного ответа при значительном повышении концентрации антигена в крови. Важно подчеркнуть, что ареактивность, характерная для наиболее тяжелых форм РОС, ассоциировалась с неблагоприятным прогнозом лечения, как и оперативное вмешательство на фоне максимальных показателей аутоиммунизации. В п/о периоде реакции на S-АГ обычно усиливались, достигая пика через 3-6 нед, и обнаруживались у половины больных спустя 6-12 мес. Сильный КИО оказался явно неблагоприятным: во всех случаях, когда он выявлялся до и/или п/о, сетчатка или не прилегла или развились серьезные осложнения. ГИО выявлялся как при неблагоприятных, так и при благоприятных исходах.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о том, что сывороточные IgM-ат к S-АГ являются одним из ранних индикаторов ПВХРД при близорукости и риска возникновения РОС. Сочетанная активизация ГИО и КИО связаны с переходом относительно благоприятной формы в качественно другую, неблагоприятную, форму РОС, что определяет необходимость усиления пред- и послеоперационной иммуносупрессивной терапии на этой стадии заболевания. Обобщение данных позволяет заключить, что аутоиммунные реакции на S-АГ являются одним из важных патогенетических факторов РОС, особенно двусторонних. Однако, развиваясь далеко не у всех больных, они носят, по-видимому, вторичный характер и не могут служить свидетельством причинной роли аутоиммунизации при этой форме офтальмопатологии.

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ АЛЛЕЛЬНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ ЦИТОКИНОВ (TNF α и IL-10) У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ ЕВРОПЕОИДОВ

Смольникова М.В.¹, Соловьева И.Г.², Коненкова Л.П.², Сизиков А.Э.², Герцог О.А.², Кожевников В.С.², Коненков В.И.³

¹ *ГУ НИИ Медицинских Проблем Севера СО РАМН*

² *ГУ НИИ Клинической Иммунологии СО РАМН*

³ *ГУ НИИ Клинической и Экспериментальной Лимфологии СО РАМН*

Ревматоидный артрит — генетически сложное заболевание аутоиммунного генеза со многими различными фенотипами.

Целью настоящей работы было рекрутирование и анкетирование пациентов с ревматоидным артритом и здоровых лиц, генотипирование участков генов цитокинов, получение распределения аллельных вариантов

исследуемых генов в популяции европеоидного населения России.

Методы. У 154 больных РА (133 женщин и 21 мужчин) в среднем возрасте 49 лет обследованы общепринятые для данного заболевания критерии: ACR (American College of Rheumatology), DAS28 (disease activity score), степень радиографических изменений, ревматоидный фактор (RF), С-реактивный белок и др. Также обследовано 129 здоровых лиц (91 женщина и 38 мужчин, средний возраст 46 лет), каждый из которых соответствовал по этническому происхождению (европеоиды в трех поколениях), полу, возрасту, профессиональной деятельности, сопутствующим заболеваниям, табакокурению, физической активности больному ревматоидным артритом из первой группы. Выделение ДНК из периферической крови проводилось методом высаливания с протеиназой К [Miller S., Dykes D.D., Polesky H., 1988]. Генотипирование проводилось методом полимеразной цепной реакции и рестриктного анализа. У 154 больных ревматоидным артритом и 78 здоровых лиц из контрольной группы проанализированы однонуклеотидные замены в промоторных регионах генов TNF α (G-308A) и IL-10 (G-1087A) [Padyukov L. et al., 2001]. Литературные данные показывают, что эти гены вовлечены в развитие ревматоидного артрита и других аутоиммунных заболеваний. Распределение генотипов/аллелей по исследованным полиморфным локусам проверяли на соответствие равновесию Харди-Вайнберга (РХВ) с помощью точного теста Фишера [Вейр Б., 1995]. Для сравнения частот аллелей между различными группами использовали критерий χ^2 . Обработка результатов генетических исследований осуществлялась с использованием критерия отношения шансов OR с расчетом для него 95% доверительного интервала (CI) [Mehta C.R., 1985].

Результаты. Частота распределения генотипов и аллелей исследованных участков генов цитокинов в целом соответствует данным по другим европеоидным популяциям, представленным в литературе. При обработке результатов мы делили группы по половому признаку и наличию ревматоидного фактора (RF) у больных РА (положительный фактор является неблагоприятным признаком развития заболевания). Частота генотипов TNF α среди женщин и мужчин в группах РА и здоровых не отличается друг от друга, статистически достоверных отличий нет ($p = 0,26$ и $p = 0,46$ соответственно). Получены статистически значимые отличия в распределении генотипа GG и GA TNF α среди RF отрицательных (RF-) больных (60,5% GG и 36,9% GA) и здоровых лиц (78,2% и 19,2% соответственно), $p = 0,07$; OR 0,52 (CI 0,24-1,15). При сравнении частот аллелей IL-10 между группой больных и здоровых видны отличия ($p = 0,1$), которые становятся статистически значимыми при выделении группы RF+ больных: частота встречаемости аллеля A-1087 у RF+ больных составляет 60%, а среди здоровых 50% ($p = 0,05$; OR 1,49 (CI 0,98-2,29)). Сила взаимосвязи аллеля A-1087 с заболеванием увеличивается при расчетах отдельно у женщин с положительным RF ($p = 0,046$; OR 1,61), что вполне закономерно и сочетается с клиникой и особенностью сочетания РА с полом.

Закключение. Таким образом, нами проведен анализ полиморфных участков генов TNF α и IL-10 среди

больных ревматоидным артритом и здоровых лиц европеоидного происхождения. Полученные результаты говорят об ассоциации полиморфизма промоторного региона IL-10 (G-1087A) с ревматоидным артритом у женщин. Наши данные показывают, что гомозиготный генотип AA-1087 IL-10 достоверно больше распространен среди больных РА женщин по сравнению со здоровыми. Это предполагает, что женщины с AA генотипом имеют высокий риск развития данного аутоиммунного заболевания, чем лица с другими генотипами IL-10.

РАЗЛИЧИЯ ИММУННОГО ОТВЕТА ПРИ ОРГАНОСПЕЦИФИЧЕСКИХ И СИСТЕМНЫХ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА ВЫРАЖЕННОСТЬ ИММУНОКОРРЕГИРУЮЩЕГО ЭФФЕКТА ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ ГЕМОКОРРЕКЦИИ

Соколов А.А.

*Военно-медицинская академия,
Санкт-Петербург, Россия*

Целью работы было сравнение иммунного статуса у пациентов с органоспецифическими и органонеспецифическими (системными) аутоиммунными заболеваниями (АЗ) и изучение возможностей его коррекции с использованием неселективных технологий экстракорпоральной гемокоррекции (ЭКГ), применяющихся в нашей стране.

Материалы и методы. Иммунный статус был изучен в период обострения до и после ЭГК у 10 пациентов с аутоиммунными увеитами (АУ), 35 пациентов с рассеянным склерозом (РС) (ремитирующий – 17, прогрессирующий – 18) и 15 пациентов с ревматоидным артритом (РА) с системными проявлениями и высокой активностью. Были исследованы показатели, характеризующие общий иммунитет (количество лейкоцитов, лейкоцитарная формула, субпопуляционный состав лимфоцитов с использованием антител к CD3, CD4, CD8, CD20, CD16, CD56, HLA II, CD25, CD95 рецепторам, функциональная активность лейкоцитов в РТМЛ с ФГА и Кона, в РБТЛ с ФГА и PWM, общие IgM, IgG, IgA, ЦИК, продукция и содержание в сыворотке ИЛ-4 и ИФН γ , ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-1Ra, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10), органоспецифический иммунитет (РБТЛ и РТМЛ с ОБМ, РТМЛ с глазными антигенами, антитела к ОБМ классов IgG и IgM), и острофазовые показатели (СОЭ, фибриноген, сиаловые кислоты).

Основные результаты. В период обострения органоспецифических АЗ (АУ, РС) большинство иммунологических показателей (содержание лейкоцитов и их основных фракций, субпопуляционный состав лимфоцитов, концентрация иммуноглобулинов, ЦИК, острофазовые показатели) были близки к норме или даже несколько снижены. Было увеличено, но не более чем в 2 раза, содержание активированных лимфоцитов (CD25 $^{+}$ и HLA II), концентрация провоспалительных цитокинов (ФНО α , ИЛ-1) и основного цитокина Т-хелперов 1 типа ИФН γ . О существовании иммунновоспалительного процесса свидетельствовали, измененные показатели, характеризующие аутоенсибилизацию иммунной системы к антигенам пораженного органа

(органоспецифические антитела или аутоенсибилизованные лимфоциты (лейкоциты)). Причем, у одного и того же больного в разные периоды времени мог преобладать один из типов органоспецифического иммунного ответа (гуморальный или клеточный) или могла выявляться их одновременная активация.

При обострении системного заболевания (РА) были изменены (существенно увеличены) практически все исследуемые показатели. Степень увеличения зависела от активности заболевания. Изменения иммунограммы свидетельствовали о выраженной активации как клеточного, так и гуморального иммунитета, нарушении элиминации ЦИК из сосудистого русла.

Наибольшие различия между органоспецифическими и системными АЗ в период обострения наблюдались в СОЭ (в 3-5 раз), абсолютном содержании В-лимфоцитов (в 2 раза), натуральных киллеров (CD16⁺) (в 3 раза), активированных лимфоцитов (HLA II) (в 3-4 раза), концентрации в плазме ИЛ-1 (в 8-10 раз), ИЛ-6 (в 4-8 раз), ИФН γ (в 2-6 раз) и уровне ЦИК (в 2-3 раза). Большая активация продукции ИФН γ по сравнению с продукцией ИЛ-4 при всех заболеваниях подтверждала данные литературы и косвенно свидетельствовала о доминирующем участии клеточноопосредованных реакций с участием Т-хелперов 1 типа в патогенезе исследованных АЗ.

При АУ и РС после курса ЭГК, состоящего из 3-4 процедур плазмафереза в объеме 30-40% ОЦП или плазмообмена криосорбированной аутоплазмой в объеме 40-100% ОЦП, наступала нормализация практически всех патологически измененных показателей, за исключением антител к ОБМ (больные РС с прогрессивным течением). Элиминационной мощности имеющихся в распоряжении перфузионных процедур часто было недостаточно для эффективного удаления антител к ОБМ из крови больных. Достигнутые положительные результаты, как правило, сохранялись и через месяц после окончания лечения.

При РА после курса ЭГК, состоящего из 3-4 процедур плазмафереза в объеме 30-40% ОЦП в комбинации с тромбоцитаферезом (при тромбоцитозе $> 400 \times 10^9/\text{л}$) или лейкоцитаферезом (при лимфоцитозе $> 3 \times 10^9/\text{л}$) с удалением в среднем около 20% циркулирующих клеток, полная нормализация иммунологических показателей не наступала, и через 3 недели после окончания лечения большинство из них возвращалось к уровню до начала лечения.

Повышение после курса ЭГК при всех заболеваниях абсолютного и относительного содержания CD95⁺-клеток (в 1,5-2 раза) косвенно свидетельствовало об индукции состояния анергии у активированных клеток.

Заключение. Таким образом, при системных АЗ происходит активация общего иммунитета, как клеточного, так и гуморального. При органоспецифических АЗ обычно имеет место только активация клеточного и/или гуморального иммунитета к специфическим тканевым антигенам на фоне нормальных показателей, характеризующих общий иммунитет, или даже иммунодефицита.

Широко используемые в нашей стране неселективные технологии ЭГК обладают умеренным, но быстрым иммуносупрессивным эффектом. Его, как правило, достаточно для коррекции патологически измененных

показателей иммунитета при органоспецифических АЗ, но недостаточно для полной нормализации иммунологических показателей при системных АЗ. ЭГК в этом случае может рассматриваться лишь как дополнение к иммуносупрессивной медикаментозной терапии. Для получения более выраженного и стойкого эффекта, очевидно, нужно использовать более мощные и селективные перфузионные процедуры, такие как иммуносорбция и каскадный плазмаферез, и использовать программный режим проведения ЭГК.

АНАЛИЗ АССОЦИАЦИИ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ IL-1 β , IL-1RA, IL-4 С ВОЗРАСТОМ НАЧАЛА РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА У ПАЦИЕНТОВ РУССКОЙ ЭТНИЧЕСКОЙ ГРУППЫ ЧЕЛЯБИНСКОЙ ОБЛАСТИ

Суслова Т.А.¹, Сташкевич Д.С.¹, Бурмистрова А.Л.¹, Девальд И.В.², Исаканова А.О.², Димчева О.Н.¹

¹ Центр Молекулярной иммуногенетики УрО РАН, ГОУ ВПО «Челябинский государственный университет»

² Челябинская медицинская академия, г. Челябинск, Россия

Введение. Ревматоидный артрит — мультифакторное заболевание, генетический компонент которого составляет около 60%. Гены «заинтересованные» в данной патологии можно условно разделить на гены предрасположенности и гены клинических вариантов РА. В настоящем исследовании изучаются полиморфизмы в генах цитокинов, как вероятные маркеры предрасположенности и вариабельности течения РА.

Цель исследования: оценить наличие ассоциации между полиморфизмами в генах IL-1 β , IL-1Ra, IL-4, предрасположенностью и возрастом начала РА у пациентов русской этнической группы.

Задачи:

- 1) Изучить распределение генотипов в выборках здоровых доноров и больных РА русской этнической группы.
- 2) Оценить частоты встречаемости генотипов в группах больных с возрастом начала атаки «до 40 лет» и «после 40 лет».
- 3) Оценить шансы возникновения заболевания в зависимости от возраста начала атаки РА.

Материалы и методы. Группу больных РА составили пациенты больниц г. Челябинска и Челябинской области. Группу контроля составили кадровые доноры русской национальности ОГУП «Челябинская областная станция переливания крови». Принадлежность к этнической группе определялась по данным генеалогического анамнеза до третьего поколения (согласно рекомендациям Международного Симпозиума, 1980 г., Лос-Анджелес). ПЦР для VNTR во втором интроне гена IL-1Ra и в третьем интроне гена IL-4, ПДРФ для SNP в пятом экзоне гена IL-1 β (+3953 C/T — w/m). Праймеры Института химической биологии и Фундаментальной Медицины ИХБФМ СО РАН (г. Новосибирск). Детекция результатов ПЦР — электрофорез в ПААГ. Статистическая обработка результатов проводилась с помощью иерархического логлинейного анализа, для оценки критериев максимального правдоподобия (G) и Пирсона (χ^2). Для расчета вероятности возникнове-

ния заболевания в зависимости от возраста применялся анализ отношения шансов. Во всех случаях различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$, незначимыми при $p > 0,10$; для промежуточных значений p ($0,05 \leq p \leq 0,10$) обсуждали тенденцию к различиям.

Результаты исследования.

1. Анализ распределения аллельных вариантов и генотипов исследуемых полиморфизмов не показал статистически достоверных различий между выборками здоровых лиц и больными РА русской этнической группы.

2. При оценке частот встречаемости генотипов в группах больных РА, разделенных по возрасту начала атаки РА, получена тенденция к ассоциации IL-1 β с возрастом начала заболевания (общий $G = 5,02$; $p = 0,081$; $\chi^2 = 4,92$, $p = 0,085$, для двух степеней свободы): в группе больных с возрастом начала атаки «до 40 лет» повышена частота генотипа IL-1 β w/m (C/T) – 47%, а в группе с возрастом начала РА «после 40» – частота этого генотипа снижена до 21% ($\chi^2 = 3,88$, $p \leq 0,05$). В тоже время в группе пациентов с возрастом начала атаки РА «после 40 лет» повышена частота генотипа w/w (72%) по сравнению с группой, в которой возраст начала РА был меньше 40 (47%; $\chi^2 = 5,71$, $p \leq 0,02$).

3. Анализ отношения шансов показал, что шансы возникновения заболевания «до 40 лет» при генотипе w/m в 3,3 раза выше, чем при других генотипах IL-1 β ($\theta = 3,3$; 95% ДИ = 1,01-11,37; $p = 0,048$).

Заключение. Таким образом, в группе с ранним возрастом атаки РА повышена частота генотипа гетерозиготного по высокопродуктивному аллелю (Т). Шансы возникновения заболевания раньше 40 лет для этого генотипа выше в 3,3 раза по сравнению с другими генотипами IL-1 β . Группа пациентов с поздним возрастом атаки РА характеризовалась повышенной частотой генотипа гомозиготного по низкопродуктивному аллелю (С) полиморфизма IL-1 β . Из исследуемых полиморфизмов значимым для такого важного показателя как возраст атаки РА у пациентов русской этнической группы явился полиморфизм IL-1 β (+3953 С/Т). Ранее нами было показано, что у больных РА башкирской этнической группы, проживающих в Челябинской области, полиморфизмом, ассоциированным с поздним возрастом начала РА, явился VNTR полиморфизм (генотип гомозиготный по аллелю с 2-кратным повтором) в третьем интроне гена IL-4. Можно предположить, что разные полиморфизмы в генах цитокинов могут выступать в качестве маркеров клинических вариантов

РА и возраста атаки РА в популяциях монголоидного и европеоидного происхождения.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ СОЧЕТАННОЙ АУТОИММУННОЙ ПАТОЛОГИИ У ПАЦИЕНТОВ С АУТОИММУННЫМИ ЭНДОКРИНОПАТИЯМИ

Тихомирова Т.А., Лапин С.В., Тотолян Арег А.

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Введение. Характерной особенностью аутоиммунных эндокринопатий, таких как сахарный диабет тип 1 (СД1), аутоиммунный тиреоидит (АИТ), диффузный токсический зоб (ДТЗ), болезнь Аддисона, является высокая вероятность сочетанного развития, при котором у одного пациента одновременно либо поочередно выявляются несколько аутоиммунных заболеваний. Типичные сочетания этих заболеваний описаны в виде синдромов полиэндокринопатий (ПЭП). В сыворотке больных с эндокринопатиями могут быть обнаружены циркулирующие аутоантитела, направленные к антигенам-мишеням соответствующего органа. Их выявление традиционно используется для подтверждения диагноза и для проведения дифференциальной диагностики. Кроме аутоантител, типичных для уже существующего заболевания, у больных могут быть обнаружены дополнительные аутоантитела, являющиеся серологическим маркером другого заболевания, клинические проявления которого в настоящий момент отсутствуют. Такие серологические находки могут способствовать ранней диагностике уже существующей сочетанной патологии, которая у пациентов с аутоиммунными эндокринопатиями часто протекает субклинически, а также могут помочь выделить больных с риском развития ПЭП.

Цель и задачи. Цель работы – установить клинко-прогностическую значимость выявления различных аутоантител при ПЭП, а также при аутоиммунных эндокринопатиях, таких как СД1, аутоиммунный тиреоидит, диффузный токсический зоб.

Материалы и методы. Методом непрямой иммунофлюоресценции было обследовано 673 образца сыворотки от 562 пациентов основной группы с СД1, аутоиммунными тиреоидитами, синдромом ПЭП 3а типа (ПЭП3а), и от 100 человек группы контроля. Синдром ПЭП3а представлял собой

ТАБЛИЦА. ВСТРЕЧАЕМОСТЬ АУТОАНТИТЕЛ ПРИ АУТОИММУННЫХ ЭНДОКРИНОПАТИЯХ (n = 773)

(к работе Тихомировой Т.А. и соавт.)

Вид антител	Встречаемость аутоантител, % в группах больных:				
	Контроль (здоровые)	СД1 ^а	Тиреопатии	ПЭП3а	
				Дети	Взрослые
АОЛ	0	51,4 ^б	0	43,5 ^б	25,0 ^б
АТП	2	6	54,3 ^б	62,9 ^б	33,3 ^б
АПЖК	4	4,3	10,9 ^б	13,0 ^б	Нет данных
АЗА	0	3,3 ^б	0	0	Нет данных
АКН	0	1,1	0	0	Нет данных

Примечания: а – данные по встречаемости АОЛ приведены для группы детей и взрослых с СД1 вместе; данные по встречаемости остальных антител при СД1 приведены только для группы детей с СД1; б – достоверная разница во встречаемости антител по сравнению с группой контроля, $p < 0,05$ (хи-квадрат).

ТАБЛИЦА. СРЕДНИЙ УРОВЕНЬ СПЕЦИФИЧЕСКИХ АНТИТЕЛ У БОЛЬНЫХ С ЦЕЛИАКИЕЙ

(к работе Чикиной Е.Ю. и соавт.)

Группы	IgA-АТ к tTG (Ед/мл)	IgG-АТ к tTG (Ед/мл)	IgA-АТ к глиадину (Ед/мл)	IgG-АТ к глиадину (мкг/мл)
Больные целиакией (n = 22)	11,6±0,86	16,4±0,92	10,9±0,9	428,6±34,9
Верхнее значение средней у здоровых (n = 100)	10,0	10,0	8,9	64,4
Достоверность различий	p > 0,5	p < 0,05	p > 0,5	p < 0,001

сочетание СД1 с АИТ либо ДТЗ. Все больные находились в стационаре, им было проведено комплексное клиничко-лабораторное обследование. Часть пациентов (98 человек) наблюдалась в динамике, и на одного пациента приходилось от 2-х до 4-х наблюдений. Серологическое обследование включало в себя выявление антител к островковым клеткам поджелудочной железы (АОЛ), к тиреопероксидазе (АТП), к париетальным клеткам желудка (АПКЖ), к эндомизину (АЭА), к коре надпочечников (АКН).

Основные результаты. Нами была обнаружена высокая встречаемость (суммарно 14,7% при СД1, 10,9% и при тиреопатиях и 13% при ПЭПЗ) аутоантител, характерных для других аутоиммунных заболеваний, входящих в синдромы ПЭП. Эти антитела уже на момент обследования имели ряд клинических взаимосвязей, так, в группе пациентов с эндокринопатиями обнаружение АТП было достоверно связано с проявлениями гастрита, дуоденита и дискинезии желчевыводящих путей, а обнаружение АПКЖ у половины больных сочеталось с наличием симптомов поражения желудочно-кишечного тракта и с анемией. Кроме того, длительное наблюдение за серопозитивными исеронегативными пациентами показало, что наличие дополнительных аутоантител является маркером высокого риска развития сочетанной патологии. Так, из 11 пациентов с СД1 и АТП у двоих менее чем за 2 года развился АИТ (и всего у одного из 87 детей без АТП, за два года). Среди больных с АПКЖ, не имеющих на момент обследования никаких симптомов со стороны ЖКТ, не имеющих анемии и наблюдавшихся в динамике (n = 4), менее чем за год у двоих появилось поражение ЖКТ с симптомами хронического гастродуоденита, а у одного через 8 месяцев развилась анемия.

Заключение. При аутоиммунных эндокринопатиях исследование спектра аутоантител позволяет выявить пациентов с субклиническими формами полиэндокринопатий, а также определить «группы риска» по развитию сочетанной аутоиммунной патологии. Аутоантитела, выявляемые при аутоиммунных эндокринопатиях, отражают спектр органов-мишеней, вовлеченных в иммунопатологический процесс.

КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА СПЕЦИФИЧЕСКИХ АНТИТЕЛ У БОЛЬНЫХ С ГЛЮТЕНОВОЙ ЭНТЕРОПАТИЕЙ

Чикина Е.Ю., Жирова С.Н.

ГУ НИИВС им. И.И. Мечникова РАМН,
Москва, Россия

Наиболее распространенным диагностическим тестом при глютенной энтеропатии является определение

IgA-АТ к α -фракции глиадина и тканевой трансглутаминазе (tTG). Однако, у пациентов с глютенной энтеропатией с частотой 1:40-1:50 выявляется селективный дефицит IgA различной степени выраженности, что приводит к ложноотрицательным результатам серологического обследования. К тому же IgA-АТ на фоне адекватного лечения исчезают из крови в течение 1-2 месяцев, и оценить качество проводимой терапии зачастую становится невозможно. В связи с этим необходима комплексная оценка содержания как IgA-АТ, так и IgG-АТ к глиадину и тканевой трансглутаминазе.

Нами было обследовано 22 пациента в возрасте от 10 до 18 лет с типичной формой целиакии в стадии обострения, контрольную группу составили 100 здоровых детей соответствующего возраста. В ходе исследования было выявлено, что только у 14 пациентов (63,6%) содержание антиглиадиновых IgA-АТ превышало средние показатели в группе здоровых, варьируя от 10,0 Ед/мл до 19,2 Ед/мл. При определении IgA-АТ к тканевой трансглутаминазе повышенный уровень IgA-АТ к tTG (от 10,5 Ед/мл до 21,0 Ед/мл) был выявлен у тех же больных (табл.). Вместе с тем, IgG-АТ к глиадину и тканевой трансглутаминазе у больных с целиакией выявлялись в 100% случаев, и их уровень был достоверно выше, чем у здоровых (p < 0,001).

Таким образом, для диагностики глютенной энтеропатии, оценки проводимого лечения и объективного контроля за соблюдением безглютеновой диеты необходимо проводить комплексное исследование, включающее определение как IgA-АТ, так и IgG-АТ к глиадину и тканевой трансглутаминазе.

ВЛИЯНИЕ $\gamma\delta$ -ЛИМФОЦИТОВ НА ПРОЛИФЕРАЦИЮ Т-КЛЕТОК В ОТВЕТ НА АУТОАНТИГЕН *IN VITRO* У БОЛЬНЫХ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ

Эберль М.², Нижегородова Д.Б.¹, Йомаа Х.²,
Зафранская М.М.¹

¹ Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск, Республика Беларусь

² Университет им. Юстуса Либиха, Гиссен, Германия

$\gamma\delta$ -лимфоциты представляют собой отдельную от $\alpha\beta$ -лимфоцитов популяцию клеток, сочетающую в себе как эффекторную, так и иммунорегуляторную функции. Механизмы, посредством которых $\gamma\delta$ -лимфоциты контролируют функциональную активность $\alpha\beta$ -клеток *in vivo*, активно изучаются с целью их применения в патогенетической терапии аутоиммунной патологии.

В патогенезе рассеянного склероза (РС), аутоиммунного заболевания центральной нервной системы, основная роль принадлежит активации потенциально аутореактивных Т-лимфоцитов к компонентам белка миелина. Одним из предполагаемых аутоантигенов является миелин-олигодендроцитарный гликопротеин (МОГ).

Цель: изучить влияние $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов на пролиферативную способность Т-клеток в ответ на аутоантиген у больных РС и у здоровых людей.

Материалы и методы: периферическая венозная кровь была получена от 15 больных с диагнозом ремиттирующий РС (РРС) (9 женщин и 6 мужчин, средний возраст составил $42,1 \pm 7,5$ лет) и 12 здоровых доноров аналогичного возраста (6 женщин и 6 мужчин). Пролиферативная способность мононуклеаров периферической крови (МПК) оценивалась по контролю окрашенных CFSE (карбоксифлюоресцеин, Molecular Probes, The Netherlands) Т-лимфоцитов и их субпопуляций культуральным методом в присутствии 10 мкг/мл рекомбинантного человеческого МОГ. $\gamma\delta$ Т-лимфоциты удалялись из популяции МПК методом иммуномагнитной сепарации (TCR γ/δ MicroBead Kit, Miltenyi Biotec, Germany). Количество и пролиферация субпопуляций Т-лимфоцитов регистрировалась на 10-й день методом проточной цитометрии (Epics XL, Beckman Coulter, Germany) с использованием моноклональных антител CD3-ECD, CD4-PE, CD8-PC5 (Beckman Coulter, Germany).

Результаты. При удалении $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов из культуры МПК у здоровых доноров наблюдалось повышение спонтанной пролиферации CD3⁺Т-лимфоцитов и субпопуляции CD3⁺CD8⁺-клеток ($p < 0,01$). Кроме того, установлено достоверное увеличение пролиферативного ответа Т-клеток на МОГ как общей популяции CD3⁺Т-лимфоцитов, так и субпопуляций CD3⁺CD4⁺- и CD3⁺CD8⁺Т-лимфоцитов ($p < 0,05$ и $p < 0,01$, соответственно). У больных РРС наблюдалась противоположная тенденция изучаемых показателей. Так, не наблюдалось изменений спонтанной пролиферации в отсутствие $\gamma\delta$ Т-клеток в культуре МПК. Пролиферативный ответ Т-лимфоцитов на МОГ характеризовался достоверным снижением количества поделившихся клеток субпопуляции CD3⁺CD4⁺Т-лимфоцитов ($p < 0,05$).

Несмотря на то, что процент $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов у больных изначально был достоверно меньше такового в контрольной группе, данные клетки не отличались по своим функциональным свойствам по сравнению со здоровыми донорами.

Таким образом, можно предположить, что $\gamma\delta$ Т-лимфоциты играют различную роль в активации Т-клеток в ответ на специфический аутоантиген у здоровых и у больных. Присутствие $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов в культуре МПК здоровых доноров сдерживает нежелательную пролиферацию Т-лимфоцитов на аутоантиген, тогда как у больных РРС они могут выполнять функцию антиген-презентирующих клеток.