

ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА И ИММУНОТЕРАПИЯ ИММУНОПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ

ИММУНОДЕФИЦИТЫ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

КЛЕТочНЫЕ И ГУМОРАЛЬНЫЕ ОСНОВЫ ВТОРИЧНОГО ИММУНОДЕФИЦИТНОГО СОСТОЯНИЯ У ДЕТЕЙ

Григорьева В.Н.

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

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

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

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

ЛАТЕНТНЫЙ ДЕФИЦИТ ЖЕЛЕЗА В ГРУППЕ ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ

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

КДЦ Клиники ГОУВПО СПбГПМА, Санкт-Петербург, Россия;

¹*ВЦЭРМ МЧС России, Санкт-Петербург, Россия;*

²*СПбГПМА, Санкт-Петербург, Россия*

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

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

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

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

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

Институт биохимии и генетики УНЦ РАН,
Уфа, Россия

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

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

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

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

Результаты. Выявлены достоверные различия в распределении частот генотипов между больными ХОБЛ и контрольной группой ($\chi^2=5,73$, $p=0,05$). Частота гетерозиготного генотипа AG локуса Asp299Gly гена TLR4 у больных ХОБЛ достигала 12.06%, тогда как в группе здоровых индивидов частота данного генотипа была 7.82% ($\chi^2=2,67$, $p=0,09$; OR=1.61 CI 0.91-2.86). В то же время, среди здоровых жителей индивиды с редким генотипом GG встречались чаще (1,63% - 5 человек против 0,32% - 1 человек среди больных ХОБЛ). При анализе частот генотипов полиморфного локуса Asp299Gly гена TLR4 у больных ХОБЛ с различной степенью тяжести заболевания, показано, что независимо от стадии заболевания частота гетерозиготного генотипа AG остается на высоком уровне (11,33% и 12,73%, у больных с тяжелой и со средней степенью тяжести, соответственно).

Частоты генотипов у детей с ХОБЛ у здоровых индивидов были сходны ($\chi^2=0,593$, $df=2$ $p=0,74$). Самым распространенным генотипом в обеих группах был гомозиготный генотип AA, который встречался с частотой 92,47% у больных и 90.55% у здоровых. Выявлены различия в распределении частот генотипов между больными МВ и контрольной группой ($\chi^2=2,813$, $df=2$ $p=0,24$). Частота гетерозиготного генотипа AG у больных МВ достигала 13,13%, тогда как в группе здоровых индивидов частота данного генотипа была 7,82%. При анализе частот генотипов полиморфного локуса Asp299Gly гена TLR4 у больных МВ с различной тяжестью заболевания, показано, что частота гетерозиготного генотипа AG остается на высоком уровне (17,24%) у больных с тяжелым течением МВ и снижается до 9,68% у больных с мягким течением МВ, но различия между группами больных не были статистически достоверны ($\chi^2=0,23$ $df=2$ $p=0,63$), что обусловлено малочисленностью групп больных с МВ.

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

УРОВЕНЬ IL-10 И TNF α У ПАЦИЕНТОВ С ДЕМОДЕКОЗОМ

Кусая Н.В., Метляева Н.Б.

ВГМУ, Владивосток, Россия

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ОПТИМИЗАЦИЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ВТОРИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ У МОРЯКОВ

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

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

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

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

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

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

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

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

токинов (IL-1β, IL-1α, TNFα, IFNα, IFNγ) имеют меньшее значение в прогнозировании возможного развития ВИД у моряков.

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ ЛИМФАДЕНОПАТИЙ У ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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