

ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА И ИММУНОТЕРАПИЯ ИММУНОПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ

АУТОИММУННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

ИНТЕРЛЕЙКИНЫ И УРОВЕНЬ α 2-МАКРОГЛОБУЛИНА ПРИ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Аппельганс Т.В., Маклакова Т.П.

ГОУ ДПО Институт усовершенствования врачей,
г. Новокузнецк, Россия

Аутоиммунный тиреодит (АИТ) и диффузный токсический зоб (ДТЗ) - классические аутоиммунные заболевания, где в качестве ткани-мишени выступает щитовидная железа. Аутоиммунная патология щитовидной железы является одной из актуальных проблем современной эндокринологии, и связано это с недостаточной ясностью патогенетических механизмов и отсутствием объективных и надёжных методов диагностики, включая иммунологические. При этом, как в патогенезе, так и в развитии аутоиммунной патологии щитовидной железы значимая роль принадлежит цитокинам и их белкам-транспортёрам. Интерферон-гамма (IFN γ), фактор некроза опухоли-альфа (TNF α) и интерлейкин-6 (IL-6) - эти цитокины оказывают многогранное влияние на различные этапы иммунного ответа: развитие воспалительного ответа, пролиферацию клеток-антителопродуцентов, синтез белков острой фазы воспаления и антителогенез. В то же время, актуальным является определение роли белков-транспортёров для гормонов и интерлейкинов при аутоиммунном поражении щитовидной железы, поскольку имеются основания предполагать изменение данных взаимоотношений.

Цель. Определить уровень сывороточных цитокинов, концентрацию α 2-макроглобулина, выработку органоспецифических антител и свободного тироксина в сыворотке крови при ДТЗ и АИТ.

Материалы и методы. Обследованы больные ДТЗ - 28 женщин и АИТ - 31 женщина, средний возраст обследованных 39 \pm 3 года. Контрольную группу составили 26 женщин без патологии щитовидной железы, средний возраст 35 \pm 2,5 года. Клинический диагноз ДТЗ и АИТ был подтверждён лабораторными и ультразвуковыми исследованиями. Всем обследованным определён белок из семейства макроглобулинов - α 2-макроглобулин (α 2-МГ), антитела к тиреопероксидазе (АТ ПЕР), уровень свободного тироксина (сТ4) и цитокины: IL-6, TNF α , IFN γ ИФА-методами. Для статистической обработки данных использовалась программа Statistica 6.0, достоверными отличиями данных принимались значения с уровнем значимости $p < 0,05$.

Результаты. Уровень сТ4 в контрольной группе был равен 16,81 \pm 0,73 пмоль/л, у пациенток с ДТЗ повышался до 77,53 \pm 9,45 ($p=0,000$), а у больных с АИТ снижался до 12,90 \pm 1,25 пмоль/л ($p=0,009$). Количество АТ ПЕР в контроле составило 0,96 \pm 0,23 ед/л, в группе с ДТЗ 117,70 \pm 55,90 ($p=0,05$), а у пациенток с АИТ уровень антител был самым высоким - 458.10 \pm 28.46 ед/л ($p=0,000$ с ДТЗ и контролем). Данные цитокинов и α 2-МГ представлены в таблице.

Таким образом, выявлены различия в концентрации представленных в таблице цитокинов при ДТЗ и АИТ. При ДТЗ имеет место снижение TNF α и тенденция к увеличению IL-6 в сыворотке крови и умеренное, но достоверное увеличение α 2-МГ. При АИТ выявлено увеличение значений всех изученных нами цитокинов в сыворотке крови при практически стабильном уровне α 2МГ. Данные результаты можно связать с антипротеазной и транспортной функцией α 2МГ. Макроглобулины участвуют как в связывании цитокинов, так и в регуляции их концентрации, поскольку при попадании в «ловушку» α 2-МГ цитокины расщепляются иммобилизованными там протеиназами. Возможно, отсутствие повышения уровня α 2-МГ позволяет поддерживать хроническое аутоиммунное воспаление при АИТ, что может быть связано с незначительным уровнем свободного тироксина и, вероятно, снижением основного обмена при имеющемся гипотиреозе. Данное положение косвенно подтверждается высоким уровнем органоспецифических антител при АИТ. При ДТЗ увеличение α 2-МГ может быть связано с его транспортной функцией для значительного количества свободного тироксина. Полученные данные могут быть учтены при решении вопроса о применении иммуномодулирующих препаратов при лечении аутоиммунной патологии щитовидной железы.

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И ГИСТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ АКТИВНОСТИ ХРОНИЧЕСКИХ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОВ У ДЕТЕЙ

Арзамасцев А.Г., Кальметьева Л.Р.,
Хайруллина Р.М., Хасанова А.Ш.

Республиканская детская клиническая больница, г. Уфа

Цель исследования - определение клинических, иммунологических, гистоморфологических маркеров активности процесса при подборе иммуносупрессивной терапии хронических гломерулонефритов (ХГН).

ЦИТОКИНЫ И α 2-МАКРОГЛОБУЛИН ПРИ АУТОИММУННОЙ ПАТОЛОГИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

	TNF α пг/мл	IFN γ пг/мл	IL-6 пг/мл	α 2-МГ г/л
1-ДТЗ (n=28)	0,88 \pm 0,16	12,42 \pm 3,35	20,54 \pm 3,23	3,11 \pm 0,18
2-АИТ (n=31)	3,15 \pm 0,43	29,50 \pm 6,52	24,73 \pm 3,11	2,61 \pm 0,16
3-Контроль (n=26)	13,64 \pm 4,26	14,41 \pm 3,68	11,80 \pm 4,82	2,48 \pm 0,26
Достигнутый уровень значимости - p	1,2 p=0,000 1,3 p=0,003 2,3 p=0,01	1,2 p=0,028 1,3 p=0,690 2,3 p=0,061	1,2 p=0,354 1,3 p=0,133 2,3 p=0,024	1,2 p=0,042 1,3 p=0,049 2,3 p=0,661

Обследовано 25 детей в возрасте 8 - 17 лет, больных с гормонрезистентными формами ХГН. Гломерулонефрит проявлялся у 18 больных гематурическим синдромом, у 6 - в виде смешанной формы. В одном случае был диагностирован наследственный нефрит. Длительность заболевания составила от 2 до 5 лет. Двадцать пациентов в течение 5 лет получали гормональную терапию (преднизолон, медрол). Наряду с общеклиническими лабораторными и инструментальными исследованиями проводился иммунологический мониторинг концентрации сывороточных иммуноглобулинов (Ig) классов M, G, A; уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), определение размеров ЦИК; общего уровня комплемента, а также C1, C2, C3, C4, C5 компонентов комплемента. Микробицидная активность фагоцитов характеризовалась по данным люминисцентной гемилюминесценции цельной крови. Методом проточной цитометрии (прибор Fascalibur) с использованием моноклональных антител фирмы Becton Dickinson проводилось иммунофенотипирование лимфоцитов (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD19⁺, маркеры активации CD25⁺, CD95⁺, HLA-DR⁺). Клинико-лабораторными маркерами активности процесса были высокая протеинурия и гематурия в зависимости от формы ХГН.

Всем больным ХГН проведена нефробиопсия с последующим гистоморфологическим и иммунофлюоресцентным исследованием биоптата. Показаниями для проведения биопсии явились трудности в верификации клинического диагноза и отсутствие эффекта от проводимой базисной терапии. У 12 пациентов установлен мезангиопролиферативный ХГН, а у остальных мембранопрлиферативный гломерулонефрит. У 5 детей выявлены признаки перехода в фибропластический вариант. У 2-х пациентов с ХГН на основании гистологических и иммунофлюоресцентных данных был диагностирован липоидный нефроз. Группу больных с мезангиопрлиферативным ХГН составили 4 пациента с IgA-нефропатией (болезнь Берже), 2 – с IgM-нефропатией и 8 - с неспецифическими отложениями Ig и комплемента. При иммунофлюоресцентном исследовании у больных с IgA-нефропатией обнаруживались крупногранулярные отложения IgA (3+), при IgM-нефропатии - IgM (2+), а также C3 компонента комплемента. У остальных пациентов с мезангиопрлиферативным ХГН выявлялись мезангиальные отложения Ig A, M, G и компонентов комплемента различной степени выраженности. К особенностям иммунологической реактивности относились высокий уровень Т-хелперов (CD3⁺CD4⁺), естественных киллерных клеток (CD16⁺), В-лимфоцитов (CD19⁺), маркеров активации, гиперпродукция Ig A, M, высокий уровень ЦИК. При этом у 4 пациентов определялись мелкие размеры ЦИК в сочетании с низким уровнем C2, C3, C5 компонентов комплемента, что является прогностически неблагоприятным фактором, обуславливающим высокий риск формирования генерализованных васкулитов. В группе больных с мембранопрлиферативным ХГН при иммунофлюоресценции обнаруживались мелкогранулярные отложения по базальной мембране капилляров клубочков IgA, G, M, C3 и C1q компонентов комплемента. Клиническая картина заболевания характеризовалась в основном смешанной формой ХГН. Иммунологическими признаками активности явились высокий уровень Т-хелперов (CD3⁺CD4⁺), В-лимфоцитов (CD19⁺), маркеров активации. Гуморальное звено характеризовалось дисиммуноглобулинемией в виде гиперпродукции M и низкого содержания IgG, высоким уровнем ЦИК. У 1 пациента был установлен первичный иммунодефицит – селективный дефицит IgA.

Сохранение клинико-лабораторных, иммунологических маркеров активности в сочетании с результатами гистоморфологических и иммуногистохимических исследований явились основанием для включения в базисный курс цитостатических препаратов (циклофосфан, циклоспорин А, азатиоприн, хлорбутин).

СИМПАТИЧЕСКАЯ ОФТАЛЬМИЯ КАК АУТОИММУННОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ ИММУНОПРИВИЛЕГИРОВАННОГО ОРГАНА

Архипова Л.Т.

*ФГУ МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца
Росздрава, Москва, Россия*

Симпатическая офтальмия (СО) представляет собой двусторонний гранулематозный увеит, возникающий после проникающей травмы (ранения или операции) одного глаза. Обобщение многолетних собственных клинических, морфологических и иммунологических исследований, а также литературных данных последних лет позволяет нам представить современную концепцию иммунопатогенеза СО с позиции нарушения защитных механизмов, лежащих в основе иммунной привилегированности глаза. На основе клинических и морфологических исследований поврежденных симпатизирующих глаз выделены клинические факторы риска СО, определяемые характером травмы и неадекватностью ее хирургического и медикаментозного лечения, к которым относятся: проникающие ранения, локализующиеся преимущественно в корнеосклеральной зоне, осложненные выпадением под конъюнктиву глазного яблока увеальных оболочек и сетчатки, содержащих увеитогенные антигены, ущемлением в ране, нарушением проницаемости гематофтальмического барьера, развитием посттравматического аутоиммунного увеита в условиях оказания недостаточно профессиональной первичной хирургической обработки ран и неадекватной иммуносупрессивной терапии, требующих нередко повторных хирургических вмешательств. Такие ранения приводят к миграции увеитогенных антигенов в регионарные лимфоузлы по лимфатическим путям конъюнктивы, минуя классический путь миграции, что убедительно подтверждено в модельном эксперименте симпатизирующего увеита на кроликах, а также к длительной персистенции аутоантигенов в организме. Развитию СО способствует генетическая предрасположенность по антигенам гистосовместимости HLA-DRB1, HLA-DQA1, HLA-DQB1. Иммунные нарушения характеризуются дисбалансом основных субпопуляций Т-лимфоцитов, локального и системного цитокинового статуса, дисиммуноглобулинемией, ослаблением локальных и системных иммуносупрессорных факторов и формированием иммунопатологических реакций преимущественно клеточного типа к увеитогенным антигенам увеальной ткани, сетчатки и пигментного эпителия. Последние выявляются в РТМЛ в начальной стадии СО у 45,5% больных к увеитогенному антигену и почти у 80% больных при применении нескольких тканевых антигенов, в том числе очищенных фракций фоторецепторов сетчатки и пигментного эпителия. Адаптивная роль хронической инфекции, чаще туберкулезной, подтверждается клинико-иммунологическими исследованиями в РБТ и РПГА. Рассматривается патогенетическая роль подавления локальных иммуносупрессивных факторов передней камеры, в частности за счет снижения во влаге передней камеры уровня ТФР-β, особенно при повтор-

ных хирургических вмешательств. Тканевые повреждения симпатизирующего глаза характеризуются гранулематозной инфильтрацией увеального тракта, в которой обнаруживаются преимущественно Т-хелперы Th1 типа, молекулы адгезии ICAM-1. Иммунопатогенез СО состоит в повреждении клеток-мишеней - клеток пигментного эпителия, фоторецепторов сетчатки и меланоцитов хориоидеи по механизму ГЗТ и опосредован Th1 клетками.

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АКТИВНОСТИ КОМПЛЕМЕНТА В СЫВОРОТКАХ КРОВИ БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ

Бельтюков П.П., Климова А.С., Монахов К.Н.

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

При прогрессировании псориаза наблюдается усиление воспалительных процессов, в развитие которых вовлечена активация комплемента. Известно, что содержание С3 и С4 при их количественном определении в крови больных псориазом достоверно повышено по сравнению с кровью здоровых людей. Развитие воспаления при псориазе в определенной степени зависит от накопления циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК). Вместе с тем, накопление ЦИК является одной из причин активации комплемента и может сопровождаться понижением его функциональной активности. Поэтому практический интерес представляет анализ функциональных характеристик комплемента у больных псориазом и изменение этих параметров в ходе лечения.

Обследованы 32 пациента (18 женщин и 14 мужчин) клиники кожных болезней СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова с диагнозами вульгарный псориаз (18), экссудативный псориаз (6), себорейный псориаз (1), пустулезный псориаз (1), псориаз ладоней и подошв (2), и псориатический полиартрит (3) в возрасте от 17 до 75 лет. В качестве контроля использовали кровь здоровых доноров. Образцы крови для обследования функциональных характеристик активности комплемента получали от больных при поступлении в стационар и после проведения стационарного лечения. Больные получали детоксицирующую терапию (реамберин, тиосульфат натрия), десенсибилизирующую терапию (атаракс, кальций сандоз форте). Пациенты с псориатическим полиартритом получали циклоспорин А.

В сыворотках крови определяли следующие функциональные параметры активности комплемента: общую гемолитическую активность комплемента в отношении эритроцитов кролика в вероналовом буфере (рН 7,4) в присутствии 5,1 мМ Ca^{2+} и 17 мМ Mg^{2+} и сыворотки крови (1/16 от общего объема инкубационной смеси), активность комплемента по альтернативному пути (АПК) в ЭГТА-буфере (рН 7,4) в присутствии 17 мМ Mg^{2+} и сыворотки крови (1/8 от объема смеси), и функциональную активность С3 по гемолизу эритроцитов кролика с использованием реагента RC3 (1/4 от объема смеси) и сыворотки крови обследуемого (1/240 от объема смеси) в качестве источника С3. Общий объем инкубационной смеси всегда составлял 0,8 мл. Гемолиз регистрировали кинетическим методом по убыли экстинкции при 800 нм. При анализе альтернативного пути комплемента эритроциты кролика добавляли в инкубационную смесь дважды с целью примерной оценки уровня насцентного С3b, образующегося после полного гемолиза первой порции эритроцитов. При сравнении скоростей гемолиза (в млн эр./мин) в опытах с регистрацией

общей гемолитической активности комплемента выявлено, что средние величины составляют для больных до лечения $1,79 \pm 0,54$, после лечения $2,12 \pm 0,50$ и в контрольной группе $2,01 \pm 0,60$. Средние скорости гемолиза по АПК составили в этих же группах $0,77 \pm 0,27$, $0,75 \pm 0,15$ и $0,64 \pm 0,11$. При анализе активности С3 значения скорости гемолиза в системе RC3/С3 составили соответственно $0,68 \pm 0,26$, $0,81 \pm 0,23$ и $0,71 \pm 0,22$. Не было выявлено достоверных различий между средними величинами скоростей, рассчитанными для каждой группы. Это естественно, так как физиологические колебания гемолитической активности комплемента изменяются в широких пределах, поэтому при анализе данных уделено внимание не различиям между группами, а индивидуальным изменениям значений, наблюдаемым у каждого обследованного до и после лечения. Обнаружено, что в 90 % случаев в сыворотках крови больных с диагнозами вульгарный псориаз и экссудативный псориаз при наличии выраженного эффекта от проведенного лечения наблюдается достоверное различие между индивидуальными скоростями гемолиза по сравнению с исходными значениями при исследовании общей активности комплемента (от 110 до 240 %) и при регистрации гемолитической активности С3 в системе RC3/С3 (от 113 до 253 %). Параметры гемолиза по АПК после проведенного курса лечения не отличались от исходных значений у большинства обследованных и только в 20% случаев можно было говорить о достоверном повышении скорости гемолиза по АПК более чем на 50% по сравнению с исходными значениями. Лишь у двух больных с диагнозом вульгарный псориаз не зарегистрировано никаких достоверных изменений.

Выявленные изменения до и после проведения курса стационарного лечения указывают на наличие связи между выраженностью воспалительных реакций при псориазе и функциональными характеристиками активности комплемента, а также на возможность использования этих параметров для более объективной оценки эффективности проведенного лечения.

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ АНТИТЕЛ К ЦИКЛИЧЕСКОМУ ЦИТРУЛЛИНИРОВАННОМУ ПЕПТИДУ ПРИ РАННЕМ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

Беляева И.Б., Лапин С.В., Мазуров В.И., Тоголян Арег А.

Медицинская академия последипломного образования, Санкт-Петербург;

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

Введение. Диагностика раннего ревматоидного артрита (РРА) затруднена из-за отсутствия критериальных клинических, иммунологических и рентгенологических признаков. Предварительные данные свидетельствуют о высокой чувствительности антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦР) в его ранней диагностике.

Цель: изучить значение АЦЦР в диагностике и клиническом течении РРА.

Материалы и методы. Обследовано 129 больных с РРА длительностью заболевания $6,5 \pm 0,3$ месяцев, группу сравнения составили 55 больных недифференцированным артритом (НДА), в контрольную группу вошли 30 больных реактивным артритом (РеА) и 30 больных остеоартрозом (ОА). Больные с РРА и НДА обследованы в динамике

при поступлении в стационар и через 12 месяцев. Тяжесть течения РРА определяли по значениям индекса DAS4 и функционального индекса оценки здоровья HAQ. Концентрацию АЦЦР, ревматоидный фактор (РФ) класса IgM определяли иммуноферментным методом.

Результаты. Чувствительность АЦЦР при РРА превышала в диагностике РФ (63,5 и 51,2%) при $p < 0,01$. АЦЦР выявлялись у 44% больных РРА, серонегативных по РФ и у 84% больных, серопозитивных по РФ. Через 12 месяцев наблюдения у больных РРА чувствительность АЦЦР и РФ составила 88,9 и 82,14% соответственно и достоверно не различалась.

При НДА АЦЦР и РФ определялись у 34 и у 8% больных соответственно. Через 1 год наблюдения за больными с НДА у 45% больных, положительных по АЦЦР развились РА и ни у кого с серонегативным вариантом по этим антителам. В контрольных группах РФ и АЦЦР не выявлялись. Уровень АЦЦР был достоверно выше у больных с РРА, чем у больных с НДА ($56,7 \pm 23,4$ ЕД/мл и $29,8 \pm 18,9$ ЕД/мл ($p < 0,01$). Отмечалась прямая корреляционная зависимость между концентрацией АЦЦР и РФ ($r = 0,23$, $p < 0,001$). Отмечена также прямая корреляционная зависимость между уровнем АЦЦР и значениями DAS4 ($r = 0,23$, $p = 0,05$), HAQ ($r = 0,24$, $p < 0,02$) и СОЭ ($r = 0,4$, $p < 0,05$). Отмечено отсутствие зависимости уровня АЦЦР от длительности заболевания, возраста и пола.

Выводы: 1) АЦЦР являются серологическими маркерами для ранней и дифференциальной диагностики РА с другими ревматическими заболеваниями.

2) Выявление АЦЦР позволяет прогнозировать развитие РА у больных НДА с чувствительностью 45% и высокой специфичностью. 3) Высокий уровень АЦЦР, определяемый у больных РРА, коррелирует с тяжестью его течения по значениям DAS4 и HAQ, а также с показателями лабораторной активности по значениям СОЭ.

У БОЛЬНЫХ С СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ СНИЖЕНО КОЛИЧЕСТВО И ПОДАВЛЕНА ФУНКЦИЯ РЕГУЛЯТОРНЫХ Т-КЛЕТОК CD4⁺CD25⁺, КОТОРЫЕ ПОВЫШАЮТСЯ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ

Быковская С.Н., Соловьев С.К., Лысюк Е.Ю., Котовская М.А., Торгашина А.В., Шахов И.Н., Каптаева А.К., Насонов Е.Л.

Институт ревматологии РАМН, Москва, Россия

Последнее десятилетие ознаменовалось интенсивным изучением популяции Т-клеток-регуляторов CD4⁺CD25⁺ (Трег), которые оказывают супрессивный эффект на аутореактивные Т-клетки, постоянно экспрессируют высокий уровень Foxp3 и α-цепь рецептора Интерлейкина-2. У больных с аутоиммунными заболеваниями количество T_{рег}, включая интенсивность экспрессии CD25⁺, снижены, а их функциональная способность подавлена. Однако данные литературы о содержании T_{рег} клеток у больных системной красной волчанкой (СКВ) противоречивы.

Целью исследования было изучение количества и функции T_{рег} у первичных больных СКВ перед началом и после курса терапии в сравнении с показателями здоровых доноров.

Нами изучено 32 больных СКВ, включая 28 женщин и 4 мужчин в возрасте 14-49 лет. Пятнадцать здоровых доноров были взяты в качестве контроля. Лечение включало пульс-терапию метилпреднизолоном и циклофосфамидом. Экспрессия CD4⁺, CD25⁺, CD152⁺ и других маркеров

клеток периферической крови изучена с помощью метода проточной цитометрии. Для оценки функциональной способности T_{рег} ингибировать пролиферативный ответ эффекторных Т-лимфоцитов, Т-клетки CD8⁺, CD4⁺CD25⁺ и CD4⁺CD25^{hi} были выделены методом магнитной сепарации (MylteniBiotec) и окрашены красителем CFSE. T_{рег} смешивали с эффекторными Т-клетками в соотношении 1:1 и стимулировали анти-CD3 антителами в присутствии незрелых аутологичных дендритных клеток. Пролиферацию Т-клеток определяли через 6 дней по степени разведения CFSE и оценивали с помощью цитометрии.

Результаты экспериментов показали, что у 24 нелеченых больных выявлена самая низкая частота субпопуляций T_{рег} CD4⁺CD25^{total} ($4,38 \pm 1,68\%$) и CD4⁺CD25^{hi} ($0,49 \pm 0,22\%$). Ко-экспрессия CTLA-4 на T_{рег} клетках была оценена как $2,86 \pm 1,66\%$. Пульс-терапия 15 больных метилпреднизолоном и циклофосфамидом привела к редукции индекса активности СКВ SLEDAI ($23,33 \pm 5,75$ vs. $20,17 \pm 5,01$, $p < 0,05$), снижению уровня антител к ДНК (37 ± 10 vs 30 ± 9 ($p = 0,006$), восстановлению количества CD4⁺CD25^{total} ($7,9 \pm 4,7\%$), а также CD4⁺CD25^{hi} ($0,8 \pm 0,7$) до уровня, близкого к уровню контролей, где показана самая высокая экспрессия Т-клеток CD4⁺CD25^{total} ($10,1 \pm 3,5$) и CD4⁺CD25^{hi} ($1,3 \pm 0,6$). Более того, ко-экспрессия CTLA-4 на поверхности T_{рег} также повысилась после лечения до $3,28 \pm 1,31\%$ (vs. $4,46 \pm 2,50\%$ у доноров). Пульс-терапия способствовала также некоторому повышению пропорции CD4⁺ Т-клеток с $28,1 \pm 12,66$ до $33,08 \pm 11,1\%$; однако лечение не повлияло на содержание Т-клеток CD8⁺ ($34,33 \pm 12,57$ vs $36,61 \pm 11,82$). Наконец, способность T_{рег} ингибировать пролиферацию эффекторных Т-клеток после лечения была также слегка повышена, но оставалась ниже уровня здоровых доноров.

Заключение. У нелеченых больных СКВ значительно снижена пропорция и функциональная активность Т-клеток CD4⁺CD25⁺ по сравнению со здоровыми донорами. После лечения количество T_{рег} повышается, хотя и не достигает уровня здоровых доноров, их функциональная способность также остаётся недостаточной. Наши результаты свидетельствуют о дефектной иммунной регуляции у больных СКВ, которая может играть решающую роль в патогенезе этого заболевания.

ОЦЕНКА НЕКОТОРЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУНИТЕТА У ПАЦИЕНТОВ С ВЕГЕТО-СЕНСОРНОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИЕЙ

Григорьева М.В., Чистякова Г.Н., Газиева И.А.

Уральский центр радиационной медицины, ФГУ УНИИ ОММ Росздрава, Екатеринбург, Россия

Введение. Полинейропатия – это множественное поражение периферических нервов, которое может возникать под влиянием общетоксического, воспалительного, аллергического, обменного, радиационного и других видов воздействия. При этом возможно развитие следующих морфологических вариантов полинейропатии: валлеровского перерождения (реакция на пересечение нерва), атрофии и дегенерации аксона (аксональная полинейропатия), сегментарной демиелинизации (миелинопатия), первичного поражения тел нервных клеток (нейронопатическая полинейропатия). Клинически нейропатия может быть моторной, сенсорной, вегетативной и смешанной. В настоящее время большой интерес представляют исследования показателей иммунитета при смешанной форме полинейропатии.

Цель. Оценить состояние иммунной системы у пациентов с вегето-сенсорной полинейропатией.

Материалы и методы. Проведено обследование 107 пациентов со смешанной формой полинейропатии – вегето-сенсорной полинейропатией (ВСПН). Группу сравнения составили 30 практически здоровых мужчин, сопоставимых с основной группой по возрасту.

Определяли количество лейкоцитов, относительное и абсолютное содержание популяций и субпопуляций лимфоцитов ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$ - лимфоцитов, $CD22^+$ - лимфоцитов), содержание IgG, IgA, IgM, ЦИК, лимфоцитарно-гранулоцитарный индекс (ИЛГ, позволяет дифференцировать аутоиммунную и инфекционную интоксикацию), уровень общего белка, мочевины. При определении уровня ЦИК все пациенты были подразделены на 3 группы: в первой содержание ЦИК составило до 75 усл.ед., во второй – от 75 до 90 усл.ед., в третьей – свыше 90 усл.ед., во всех группах уровень ЦИК статистически значимо превышал аналогичный показатель в группе сравнения - 62,87 усл.ед. ($p < 0,001$).

Результаты. При увеличении уровня ЦИК отмечалось достоверное увеличение мочевины соответственно во второй и третьей группах (5,1 и 5,43 ммоль/л) по сравнению с данными группы сравнения (4,51 ммоль/л, $p < 0,05$ и $p < 0,01$). Содержание общего белка достоверно увеличивалось только во второй группе (77,81 против 75,52 г/л, $p < 0,05$).

Количество лейкоцитов во всех исследуемых группах не отличалось от значений в группе сравнения, наряду с этим отмечалось статистически значимое увеличение абсолютной численности лимфоцитов во второй и третьей группах ($2,12 \times 10^9$ /л) по сравнению с показателями в группе здоровых мужчин ($1,83 \times 10^9$ /л, $p < 0,05$ и $p < 0,001$ соответственно).

Относительное и абсолютное количество $CD3^+$, $CD4^+$ и $CD8^+$ -лимфоцитов не отличалось от аналогичных показателей в группе сравнения. При определении относительного содержания В-лимфоцитов не выявлено достоверных отличий от группы сравнения, а при оценке абсолютных значений во второй и третьей группах установлено достоверное увеличение количества этих клеток по сравнению с данными группы сравнения ($p < 0,05$ в обоих случаях).

Количество IgM и IgA во всех группах превышало аналогичные показатели группы сравнения в 1,2-1,3 раза. Количество IgG возрастало от 17,23 в первой группе до 18,15 г/л – в третьей и было также значительно выше данного показателя в группе практически здоровых мужчин - 15,67 г/л ($p < 0,001$ во всех случаях).

Показатели ИЛГ в первой и второй группах значительно превышали значения этого индекса в группе сравнения (6,83 и 7,4 против 5,12, $p < 0,001$ в обоих случаях), что свидетельствует о превалировании аутоиммунного процесса над инфекционным.

Полученные данные позволяют сделать следующие выводы: с увеличением уровня ЦИК у пациентов с вегето-сенсорной полинейропатией увеличивается количество мочевины, общее количество лимфоцитов, абсолютное содержание В-лимфоцитов, уровень иммуноглобулинов разных классов.

Заключение. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о поддержании активации клеточного иммунного ответа, пусковым механизмом которого являются повышенные уровни ЦИК, в свою очередь поддерживаемые высокими значениями иммуноглобулинов. Изменение значений ИЛГ дополнительно подтверждает

активацию клеточного и, возможно, аутоиммунного ответа, что характерно для процессов демиелинизации у пациентов с ВСПН.

ДИНАМИКА ИММУНИТЕТА И СТРУКТУРНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ЦЕЛИАКИИ

Гудкова Р.Б., Потапова В.Б.

ЦНИИ гастроэнтерологии, Москва, Россия

Цель. Определить зависимость иммунного ответа от метаболических нарушений в структурных белках слизистой оболочки тонкой кишки при целиакии (Ц).

Материалы и методы. Обследовано 102 больных Ц (у 39 – впервые установленный диагноз – 1 группа и 63 – находятся на аглютеновой диете более 1 года – 2 группа). В сыворотке крови определяли антитела к глиадину, к тканевой трансглутаминазе (Orgentec), к эндомиозию (At Эм) (Immco Diagnostics). Морфологическое исследование проведено на биоптатах слизистой оболочки тонкой кишки методами световой и электронной микроскопии. Изучены коллагеновые волокна интерстиция, базальная мембрана эпителия и кровеносных сосудов и эндомиозий гладкомышечных клеток, гликозамингликаны с помощью рутения красного. Коллагеновые белки изучали, используя моноклональные антитела к коллагену 111 типа, конъюгированных с пероксидазой.

Результаты. У больных 1 гр. в биоптатах тонкой кишки выявлено сглаживание рельефа слизистой оболочки с укорочением и исчезновением ворсинок, инфильтрация собственной пластинки лимфоцитами и плазматическими клетками. В эпителии увеличено количество межэпителиальных лимфоцитов ($47,6 \pm 2,3$ клетки на 100 энтероцитов). Изменены коллагеновые и ретикулиновые волокна, в коллагеновых фибриллах отсутствуют четкие очертания за счет набухания и деформации. На месте разрушающихся фибрилл образованы скопления плотного бесструктурного вещества, фиксирующего пероксидазную метку, которая выявляет антигенные детерминанты коллагена 111 типа. Гранулы пероксидазы обнаруживаются также на концах коллагеновых фибрилл и реже на их боковой поверхности, что отражает структурных изменениях коллагена в составе фибрилл. Базальная мембрана эпителия и кровеносных сосудов местами разрыхлена и утолщена, отмечены участки фрагментации и расслоения. В межклеточном матриксе выявлено неравномерное распределение гликозамингликанов в виде мелких гранул рутений (+) вещества. Эндомиозий имеет рыхлую структуру, в связи с чем утрачивается ограниченность его от окружающих тканей. Выявленные выраженные изменения в структурах, содержащих коллаген I, III и IV типов и гликозамингликаны, способствуют развитию реакций иммунной системы с увеличением количества лимфоцитов и в эпителии, и в собственной пластинке. В сыворотке крови больных Ц на фоне повышенного содержания антител к глиадину ($107,3 \pm 15,5$ нг/мл) обнаружены антитела к эндомиозию. В 1 гр. у 90 % больных титр антител к эндомиозию находится в пределах от 1:40 до 1:1280 и повышена концентрация At тТГ ($66,4 \pm 7,5$ нг/мл). Концентрация антител зависела от глубины повреждения стромы. У больных 2 группы концентрация изученных антител снижается постепенно, через 6 месяцев нормализуются At тТГ, а противотканевые - в течение 12 месяцев и более.

Выводы. Хронический патологический процесс при Ц сопровождается глубокими морфологическими изменениями

ями тонкой кишки с вовлечением элементов коллагеновой стромы. Повреждение коллагеновых фибрилл инициирует специфический иммунный ответ, направленный на выработку антител к структурным белкам слизистой оболочки.

АУТОИММУННЫЕ МАРКЕРЫ НА ФОНЕ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С

Жданов К.В., Гусев Д.А., Шахманов Д.М., Вавилова А.Н.¹, Лапин С.В.¹

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

¹Научно-методический центр по молекулярной медицине СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова, Санкт-Петербург, Россия

При хроническом вирусном гепатите С (ХГС) нередко выявляются различные аутоиммунные маркеры. Однако практически не изучено влияние противовирусной терапии, в частности препаратами интерферона, на аутоиммунные процессы в организме больного. В связи с этим, целью нашего исследования послужило изучение частоты обнаружения различных аутоиммунных маркеров на фоне противовирусной терапии ХГС.

Под нашим наблюдением находились 34 пациента с HCV-инфекцией (12 женщин и 22 мужчины). Возраст варьировал от 20 до 58 лет и в среднем составил $34,2 \pm 2,5$ года. Диагноз ХГС выставлялся на основании комплексного клинико-лабораторного и морфологического обследования. У всех больных определялся 1b генотип вируса (у троих его сочетание со 2 или 3a генотипами). Всем пациентам была назначена комбинированная противовирусная терапия: пегилированным интерфероном- α сроком на 48 недель.

Определяли ревматоидный фактор (РФ), антинуклеарный фактор (АНФ), антимитохондриальные антитела (АМА), антигладкомышечные антитела (АГМА), печеночно-почечные микросомальные антитела (ППМА) и антитела к обкладочным клеткам желудка (АОКЖ) на старте терапии (W0), 12 неделе (W12) и сразу после окончания лечения (W48). Исходно аутоантитела были обнаружены у двух пациентов (5,8%).

АОКЖ выявлялись у двух больных с ХГС, причем они сохранялись в неизменных титрах на всем протяжении терапии. Обнаружение АОКЖ было связано со сниженным уровнем гемоглобина ($p=0,02$) и эритроцитов ($p=0,05$), что является закономерным, учитывая нарушение процессов всасывания железа и витаминов у данной категории пациентов.

РФ был обнаружен у 7 больных на W0 и W12, однако на W48 он выявлялся лишь у 4 из них. При этом его титр достоверно снижался. АНФ, АГМА и ППМА не обнаруживались ни у одного пациента на W0 и W12, тогда как на W48 наблюдалось их появление у 5, 2 и 1 обследуемых соответственно. Необходимо отметить, что все антитела определялись в небольших титрах (1:40–1:80), за исключением АОКЖ (1:1280). АМА не выявлялись ни у одного пациента.

Таким образом, на фоне противовирусной терапии ХГС наблюдалась индукция АНФ, АГМА и ППМА у 8 больных (23,5%) к 48 неделе лечения. Данная ситуация, вероятно, свидетельствует об усилении аутоиммунных процессов при интерферонотерапии ХГС.

ОГРАНИЧЕНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ДЛЯ ОЦЕНКИ АКТИВНОСТИ СИСТЕМНЫХ ВАСКУЛИТОВ

Жилин С.А., Захарова Г.А.¹

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования,

¹Городской Ревматологический Центр Санкт-Петербурга (гор. больница № 25), Россия

Введение и цель. Оценка активности системных васкулитов представляет собой сложную и не до конца решенную проблему. Существующие методы оценки активности системных васкулитов (Бирмингемская шкала активности (BVAS), индекс активности васкулитов (VAI) представляют собой шкалы, требующие оценки состояния многих органов и систем. Они были разработаны для проведения многоцентровых исследований, оценивающих эффективность различных методов лечения, но малоприменимы в повседневной клинической практике. Традиционно с этой целью наряду с клиническими проявлениями используют различные иммунологические параметры, как специфические (антинейтрофильные цитоплазматические антитела), так и неспецифические (уровни циркулирующих иммунных комплексов, иммуноглобулинов, С-реактивного белка и тому подобное). Однако, несмотря на то, что по уровню активности необходимо корректировать иммуносупрессивную терапию, которая является общепринятой для лечения системных васкулитов, отсутствуют работы, в которых оценивалась бы корреляция клинических проявлений и иммунологических параметров на фоне проводимой иммуносупрессивной терапии. В связи с этим нами была проанализирована взаимосвязь клинических и иммунологических параметров на фоне проводимой иммуносупрессивной терапии и без таковой.

Материалы и методы. Нами было отобрано 29 больных, проходивших лечение в различное время в Городском ревматологическом центре г. Санкт-Петербурга с диагнозами микроскопический полиангиит, узелковый полиартериит и гранулематоз Вегенера. В группу было включено 17 женщин и 12 мужчин, средний возраст на момент исследования составил 45 ± 16 лет (от 16 до 75 лет). Диагнозы выставлялись согласно критериям ARA (1990) и номенклатуре Chapel Hill (1994). Все больные были разделены на 2 группы: в первую группу (11 человек) были включены больные, которым на момент исследования проводилась какая-либо иммуносупрессивная терапия (в том числе ингаляционными глюкокортикоидами). Во вторую группу были включены больные, которые на момент исследования либо не получали иммуносупрессивной терапии, либо она была отменена минимум за 2 нед. до момента исследования.

Исследовались ревматоидный фактор (латекс-метод), антитела к нативной ДНК (иммуноферментный анализ), уровень иммуноглобулинов (турбодиметрический метод), уровень циркулирующих иммунных комплексов (нефелометрия), антинейтрофильные цитоплазматические антитела (иммуноферментный метод и метод непрямой иммунофлюоресценции), антитела к фосфолипидам (иммуноферментный метод), антинуклеарный фактор (иммунофлюоресцентный метод).

Клиническая активность заболевания оценивалась с помощью Бирмингемской шкалы активности (BVAS).

Для статистического анализа использовались точный критерий Фишера и U-тест Манна-Уитни.

Результаты. Все иммунологические параметры были отрицательными у 9 больных, включенных в первую группу, и 3 больных, включенных во вторую группу. Хотя бы один иммунологический параметр выявлялся у 2 больных, включенных в первую группу, и у 15 больных, включенных во вторую группу. Различия между двумя группами были статистически достоверными ($p < 0,05$). Медиана активности была одинаковой в обеих группах (10,0).

Заключение. В том случае, если больной получает иммуносупрессивную терапию, иммунологические параметры использовать для оценки активности заболевания, по нашему мнению, нельзя. Активность в этом случае необходимо оценивать по клиническим и, возможно, морфологическим критериям. Возможность использования морфологических признаков для оценки активности требует дальнейшего изучения.

ИММУННЫЙ ОТВЕТ ПРИ ДЕФИЦИТЕ ЦИНКА У ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Иванова Л.В., Козлова С.Н.

АМЦ Семья и здоровое поколение ГОУ ВПО УГМА, Екатеринбург, Россия

В исследованиях последних лет возрастает доля инфекционных агентов, ведущих к запуску иммунопатологического процесса в коже и поддерживающих его хроническое течение при атопическом дерматите.

Цель исследования: изучить иммунный ответ при дефиците эссенциальных микроэлементов при атопическом дерматите с CMV инфекцией.

Материалы и методы: на базе МУ ДГКБ №9 и АМЦ Семья и здоровое поколение УГМА (директор - д.м.н., проф., член-корр. РАИН Козлова С.Н.) под наблюдением находилось 62 ребенка больных атопическим дерматитом в возрасте от 1 мес. до 3-х лет. В комплекс обследования включено определение маркеров цитомегаловирусной инфекции методами полимеразной цепной реакции (PCR) на многоканальном амплификаторе «Терцек» (Россия) и методом иммуноферментного анализа (ИФА) с определением в крови антител IgM, IgG тест-системами «Медикио-биологический союз» и «Вектор-Бест» на аппарате STATFAX 310-A. Иммунофенотипирование лимфоцитов проведено на проточном цитометре «Fascan» с использованием моноклональных антител диагностическими наборами фирмы «BECTON DICKINSON». Изучение аллергического профиля больных проведено с помощью определения аллергенспецифических антител методом иммуноферментного анализа (ИФА). Для объективизации оценки состояние больного оценивалось по шкале SCORAD. Содержание микроэлементов (Zn, Fe, S, Mg) сыворотки крови изучены атомно-эмиссионным методом на спектрометре Optima 4300DV фирмы Perkin Elmer. Определение уровня цитокинов в сыворотке крови TNF α , IFN γ , IL-4 изучено твердофазным иммуноферментным методом тест-системами ООО «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург).

Установлено, что в группе женщин, родивших детей с аллергической патологией с маркерами вирусной CMV инфекции урогенитальные инфекции (хламидиоз, уреоплазмоз, микоплазмоз) встречались в 80%, что в два раза превышает значения группы без инфекционных маркеров. Дебют бронхообструктивного синдрома (24%) и кожного процесса (45%) при атопическом дерматите в группе де-

тей с маркерами CMV инфекции наблюдается в возрасте 3-6 месяцев. Сочетанное поражение кожи и бронхолегочной системы выявлено у 47% детей с маркерами вирусной инфекции. В группе детей с PCR DNA+ CMV отмечено преобладание острофазно-воспалительного кожного процесса в течении атопического дерматита с обнаружением корок и мокнутия в 51,6% и тенденция к ранней хронизации у 35,5% детей, с появлениями симптомов лихенификации кожи ($p < 0,02$). Отмечена полиорганная заинтересованность патологического процесса с наличием гепатомегалии в 80,6% ($p < 0,05$) и симптомов поражения нервной системы (миотонический синдром, гипертензионный синдром) 83,87% ($p < 0,05$). Сенсибилизация к пищевым аллергенам (коровье молоко, пшеничная мука, куриное яйцо и др.) верифицирована у 25,5% пациентов, которая не различалась в исследуемых группах.

В иммунном статусе детей с маркерами цитомегаловирусной инфекции и клиническими проявлениями атопического дерматита прослежено увеличение уровня лейкоцитов $10,07 \pm 0,76$ ($p < 0,01$), с выявлением лимфоцитоза ($p < 0,01$) и моноцитоза ($p < 0,01$), а также увеличение количества CD8 цитотоксических лимфоцитов и натуральных киллеров CD16/56 лимфоцитов ($p < 0,05$), по сравнению с больными с атопическим дерматитом без маркеров герпесвирусной инфекции. В гуморальном звене иммунитета отмечается активация CD20 лимфоцитов $1,03 \pm 0,13$ ($p < 0,05$) со снижением выработки IgG и повышением уровня циркулирующих иммунных комплексов, что характерно для репликативной формы цитомегаловирусной инфекции. Гиперпродукция IgE отмечена в обеих исследуемых группах. В группе детей со снижением уровня TNF α у 62% отмечено выделение цитомегаловирусной инфекцией, а также выделение вируса определяется у 66,6% детей с низкими значениями IL-4 в сыворотке крови. В группе детей с атопическим дерматитом с PCR DNA+ CMV отмечается снижение эссенциальных микроэлементов цинка $0,79 \pm 0,01$ и сыв. $944,2 \pm 54,3$, в сравнении с группой детей без маркеров вирусной инфекции, где содержание цинка и сыв. составляет $0,96 \pm 0,02$ и $0,96 \pm 0,02$ соответственно ($p < 0,05$), что отражает взаимосвязь микроэлементного состава крови иммунного ответа и цитомегаловирусной инфекции. При снижении цинка в сыворотке крови детей с атопическим дерматитом развивается иммунодефицитное состояние со снижением CD16/56 лимфоцитов $0,39 \pm 0,07$ ($p < 0,05$) и преобладанием ответа Th2 типа и тенденции к гиперпродукции IgE.

Таким образом, цитомегаловирусная инфекция со снижением уровня провоспалительных цитокинов TNF α , IFN γ , IL-4 способствует ранней манифестации атопического дерматита и ведет к формированию ранней хронизации кожного процесса.

ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА ЛИМФОЦИТОВ КРОВИ В ДИНАМИКЕ ЛЕЧЕНИЯ ДИФFUЗНОГО ТОКСИЧЕСКОГО ЗОБА

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

ГУ НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, Красноярск, Россия;

Эндокринологический центр при Краевой клинической больнице №1, Красноярск, Россия

Диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса, ДТЗ) – генетически обусловленное аутоиммунное заболевание.

Течение заболевания сопровождается повышенным уровнем тиреоидных гормонов, а также специфическим уровнем цитокинов и других биологически активных веществ в крови, что не может не отразиться на функции лимфоцитов, обладающих богатым рецепторным аппаратом. В то же время, любое воздействие на клетку опосредуется ее метаболической системой, что и определяет уровень ее функциональной активности. Большим проводилось консервативное лечение тиреостатиками для достижения эутиреоза, которое, как правило, приводит к ремиссии. Следовательно, изменения метаболической системы лимфоцитов отражают как патогенез заболевания, так и действие лекарственных препаратов. Таким образом, целью исследования явилось выявление особенностей метаболизма лимфоцитов крови в динамике лечения женщин с ДТЗ.

Обследовано 30 женщин с ДТЗ в возрасте 20-45 лет. В качестве контроля обследовано 60 здоровых женщин того же возрастного диапазона. Содержание тиреотропного гормона (ТТГ), трийодтиронина (T_3), свободного тироксина (cT_4) в сыворотке крови определялось радиоиммунохимическими методами. Содержание антител к тиреоидной пероксидазе в сыворотке крови определялось иммуноферментным методом. Определение активности НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ в лимфоцитах проводили биOLUMИнесцентными методами. Активность дегидрогеназ выражали в ферментативных единицах на 10^4 клеток ($1E = 1$ мкмоль/мин). Достоверность различий между независимыми выборками оценивали по непараметрическому критерию Манна-Уитни.

На момент первичного обследования больные женщины находятся в состоянии клинического гипертиреоза. Через 1 месяц после начала лечения у пациентов с ДТЗ нормализовался только уровень cT_4 . При обследовании больных женщин через 3 месяца обнаружено, что уровни cT_4 и ТТГ нормализовались, а концентрации T_3 и аутоантител остаются повышенными.

Выявленные изменения в динамике лечения больных ДТЗ уровней активности НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ лимфоцитов крови носят различный характер. Так, уровни активности одних ферментов последовательно однонаправленно изменяются в динамике лечения. Например, активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФДГ) повышена изначально у женщин с ДТЗ, затем в динамике лечения ее уровень повышается, достигая максимума через 3 месяца. Изменения уровней активности других ферментов носят единичный характер, присущий определенному моменту обследования.

Исследование метаболизма лимфоцитов при первичном обследовании больных выявило повышение уровней активности Г6ФДГ, малик-фермента, анаэробной реакции лактатдегидрогеназы (ЛДГ), НАДН-зависимой малатдегидрогеназы (НАДНМДГ), глутатионредуктазы (ГР), НАДН- и НАДФН-зависимых глутаматдегидрогеназ. Через 1 месяц после начала лечения в лимфоцитах женщин с ДТЗ выявлено повышение уровней активности Г6ФДГ, аэробной реакции ЛДГ, малатдегидрогеназы (МДГ), НАД-зависимых глутаматдегидрогеназы и изоцитратдегидрогеназы, НАДНМДГ, ГР, НАДН- и НАДФН-зависимых глутаматдегидрогеназ. Обследование через 3 месяца после начала лечения больных ДТЗ выявило в лимфоцитах повышение активности Г6ФДГ, аэробной реакции ЛДГ, ГР, НАДФН-зависимой глутаматдегидрогеназы, также тенденцию к увеличению уровней МДГ, НАДФ-зависимой изоцитратдегидрогеназы, НАДНМДГ относительно контроля.

Таким образом, в динамике лечения женщин с ДТЗ метаболизм лимфоцитов претерпевает значительные изменения на фоне сохранения некоторых тенденций. Так, на протяжении всего периода обследования сохраняется повышенный уровень макромолекулярного синтеза и антиоксидантной способности с их постепенным нарастанием. На всех этапах исследования оставалась высокоэффективной малат-аспартатная челночная система. При повышенном уровне аминокислотного обмена необходимо отметить переключение на преимущественное использование НАДФН вместо НАДН. Также в динамике обследования выявлена активация энергетических процессов. Однако если уровень активности аэробной реакции ЛДГ увеличивается после начала лечения, то активность анаэробной реакции, наоборот – изначально повышенная постепенно снижается к нормальному уровню. При этом активация аэробной энергетики наблюдается только после начала лечения. В то же время стимуляция анаболизма липидов выявлена только до лечения.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ИММУНОПАТОГЕНЕЗЕ ПСОРИАЗА. ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ

Калинина Н.М., Серебрякова И.С.

Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины МЧС России, кафедра дерматовенерологии Санкт-Петербургской медицинской академии им. И.И. Мечникова

Поражение кожи при псориазе, Т-клеточном аутоиммунном заболевании, характеризуется образованием воспалительных приподнятых папул, с которых постоянно слущиваются чешуйки, возникающие из-за разрастания эпителиальных клеток кожи. Заболевание характеризуется серией взаимосвязанных клеточных изменений в коже: гиперплазией кератиноцитов, разрастанием сосудов и их эктазией и инфильтрацией пораженной кожи Т-лимфоцитами, нейтрофилами и другими клетками. В период обследования были обследованы 37 пациентов со следующими формами псориаза: пустулезный псориаз - 30 человек (81,1%), псориаз эритродермия - 6 человек (16,2%), распространенный псориаз - 1 человек (2,7%). При иммунологическом обследовании (до проведения терапии) было выявлено, что абсолютные средние значения НК клеток были выше нормы, цитотоксическая активность НК клеток была нарушена у 94,5% пациентов. У большинства пациентов число клеток с маркером CD25 было низким, что, по-видимому, связано со снижением числа регуляторных клеток с фенотипом $CD4^+CD25^+$. Неэффективность процессов апоптоза в элиминации аутореактивных клонов характеризовалось увеличением числа клеток с маркером CD95. У обследованных больных выявлено нарушение продукции TNF- α , которое характеризовалось повышением спонтанной продукции и увеличением уровня цитокина в сыворотке. У 81% пациентов отмечено значительное повышение уровня IgE. Пациенты были разделены на две группы. В схему терапии больных 1-й группы кроме общепринятой терапии, которая проводилась всем пациентам, был включен иммуномодулятор Деринат ($n=20$). Деринат использовался в инъекционной форме в виде 1,5% раствора, по 5 мл внутримышечно через день. Курс лечения составил 10 инъекций. Сравнительное наблюдение за пациентами обеих групп выявило укорочение сроков перехода из прогрессирующей в стационарную стадию боль-

ных, получавших Деринат. Переход в стационарную стадию характеризовался прекращением появления свежих и побледнением существующих высыпных элементов, уменьшением шелушения на поверхности папул, подсыханием пустулезных элементов, и в дальнейшем более длительными сроками ремиссии (до 8-12 месяцев). Данные иммунологического обследования пациентов после проведения терапии выявили следующие иммунологические эффекты применения препарата Деринат (в сравнении с моментом поступления в стационар и с пациентами контрольной группы):

- Увеличилось в периферической крови число CD8 лимфоцитов.
- Снизилось число NK клеток и в 40% случаев отмечена нормализация их цитотоксической функции.
- Достоверно уменьшилась продукция TNF- α .
- Достоверно снизился уровень сывороточного IgE, коррелирующий с тяжестью обострения при псориазе.

КАТАЛИТИЧЕСКИЕ АУТОАНТИТЕЛА С ПРОТЕОЛИТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ В ПАТОГЕНЕЗЕ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА:

**Кимова М.В.¹, Воробьев И.И.⁴,
Введенская О.Ю.³, Мисиков В.К.²,
Дурова О.М.², Шмидт Т.Е.³, Пономаренко Н.А.⁴,
Габибов А.Г.^{4,6}, Сучков С.В.^{2,3}**

¹ГУЗ ПНД, Нальчик, Россия

²МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия

³ММА им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

⁴Институт биоорганической химии РАН, Москва, Россия

⁶МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

Актуальность проблемы. Рассеянный склероз (РС) относится к аутоиммунным заболеваниям, для которых важнейшим критериальным признаком аутоиммунного синдрома является появление в крови анти-ОБМ (основной белок миелина) аутоантител (аутоАТ). Такие аутоАТ могут подвергаться в ходе эволюции основного заболевания созреванию с приобретением новых свойств. К одной из таких уникальных категорий природных неоаутоАТ принадлежат абзимы или аутоАТ с каталитическими свойствами, которые обнаруживаются на доклинических стадиях и активно участвуют в патогенезе.

Целью работы являлось исследование возможной патогенетической и клинической значимости аутоАТ с каталитической (протеолитической) активностью в сыворотках крови, полученных от больных с различными вариантами течения РС, и разработка дополнительных клинико-иммунологических критериев для использования в практике невропатолога.

Материалы и методы. В работе использовали сыворотки 68 больных РС и здоровых доноров (ЗД). Определение сывороточных IgG и IgM осуществляли по методу Mancini; анти-ОБМ аутоАТ - методом иммуноферментного анализа (ИФА). Определение неспецифической (против БСА) протеолитической активности в препаратах АТ проводили с помощью флуоресцентного метода. Для определения АГ (ОБМ)-специфической протеолитической активности очищенные анти-ОБМ АТ инкубировали с ОБМ, а детекцию продуктов протеолиза прово-

дили с помощью электрофореза в ПААГ с последующим окрашиванием Кумасси.

Результаты. Титр анти-ОБМ аутоАТ двух изотипов (IgG/IgM) в сыворотках больных РС достоверно превышает аналогичные показатели у ЗД. Препараты анти-ОБМ аутоАТ, выделенные из сывороток больных с РС, обладали как неспецифической (в отношении БСА), так и специфической (в отношении ОБМ) протеолитической активностью, варьирующей как по глубине, так и специфичности гидролиза субстрата. Достоверная корреляция между величинами активности и содержанием в крови анти-ОБМ аутоАТ наблюдалась для неспецифической и специфической активностей у более чем половины пациентов ($P < 0,001$ и $0,005$).

Анти-ОБМ аутоАТ обладают специфической протеолитической активностью, варьирующей по глубине и специфичности гидролиза субстрата в зависимости от клинической формы патологии - при ремиттирующем типе в стадии обострения и вторично-прогрессирующем типах течения РС преобладает мелкощепящий паттерн (pattern); у больных с первично-прогрессирующим и ремиттирующим типом течения в стадии ремиссии деградация субстрата протабзимами носит более ограниченный характер или отсутствует.

Участие протабзимов в патогенезе РС и формировании картины заболевания требует серьезного обоснования, а необходимость понимания клинической и патогенетической значимости такого рода АТ при различных вариантах течения РС и эффективности внедрения в клиническую практику серодиагностических тестов на основе абзимов (клиническая абзимодиагностика) станут предметом дальнейшей работы.

ОСОБЕННОСТИ СУБПОПУЛЯЦИОННОГО СПЕКТРА КЛЕТОК ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У БОЛЬНЫХ С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ

**Кимова М.В.¹, Воробьев И.И.⁴,
Введенская О.Ю.³, Мисиков В.К.²,
Дурова О.М.², Шмидт Т.Е.³, Пономаренко Н.А.⁴,
Габибов А.Г.^{4,6}, Сучков С.В.^{2,3}**

¹ГУЗ ПНД, Нальчик, Россия;

²МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия;

³ММА им. И.М. Сеченова, Москва, Россия;

⁴Институт биоорганической химии РАН, Москва, Россия;

⁶МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

Достигнутый прогресс в понимании патогенеза рассеянного склероза (РС), где ведущая роль принадлежит сочетанным сдвигам в составе клеточного и гуморального звеньев иммунитета, составил основу современных лечебных мероприятий в практике невропатолога. Тем не менее, проблемы диагностики, критерии прогнозирования, выбор схемы лечения и его мониторинг сохраняют свою актуальность.

Целью работы являлось сравнительное исследование наиболее значимых в патогенетическом отношении клеточных параметров субпопуляционной архитектоники периферической крови у больных с различными вариантами течения РС оценка их клинико-патогенетической значимости в практике врача-невропатолога.

Методы исследования. Исследование субпопуляционного состава клеток периферической крови проводили методом иммунофенотипирования с применением моноклональных антител.

Результаты. Наиболее яркие диспропорции в составе субпопуляций, отличающиеся широким диапазоном колебаний, наблюдаются у больных с ремиттирующим и вторично-прогрессирующим типами РС. Важнейшими критерияльными признаками, отражающими особенности субпопуляционной патоархитектоники в этой группе больных являлись: (а) пополнение кластера дендритных клеток (ДК), предназначенных для взаимодействия наследственной и адаптивной ветвей иммунитета; (б) формирование диспропорций в составе регуляторных звеньев, среди которых особо следует отметить рост экспрессии активационных маркеров (CD2⁺, CD2⁺CD150⁺, CD23⁺, CD25⁺, CD4⁺CD25⁺, CD30⁺, CD38⁺, CD69⁺, CD71⁺, CD158^{a/b}, HLA-DR⁺ и HLA-DR⁺CD3⁺), а также костимуляторных (CD21⁺, CD23⁺, CD27⁺, CD28⁺, CD40⁺, CD58⁺, CD80⁺CD83⁺, CD86⁺) и адгезионных (CD3⁺CD2⁺, CD22⁺, CD7⁺, CD11c⁺ и CD11d⁺, CD15⁺, CD18⁺, CD44⁺, CD44⁺CD62L⁺, CD54⁺, CD62L⁺, CD70⁺, CD96⁺) молекул, имеющих весомое значение для активности иммуноцитов и дальнейшей их кооперации при развитии аутоиммунного синдрома; (в) увеличение клеток, осуществляющих функции В-звена; (г) стабильная численность субпопуляций с традиционными цитотоксическими свойствами и, в ряде случаев (с продолжительными сроками и прогрессирующим течением заболевания), заметное обогащение кластеров, ориентированных для выполнения высокоспециализированных функций (CD23⁺, CD8⁺CD28⁺, CD57⁺, CD8⁺CD57⁺, CD68⁺, CD71⁺, CD94⁺, CD8⁺CD94⁺, CD158⁺, CD8⁺CD158⁺, CD161⁺, CD14⁺CD163⁺); (д) снижение интенсивности апоптоза Т-лимфоцитов, протекающего с участием сигнальной системы FasL/FasR и обуславливающее нарушение контроля за прогрессированием аутоиммунного синдрома.

КОСТИМУЛИРУЮЩЕЕ ВЛИЯНИЕ IL-1β НА ФУНКЦИЮ В-ЛИМФОЦИТОВ ПРИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКЕ

Коктыш И.В.¹, Зафранская М.М.¹, Батян Г.М.²

¹Международный государственный экологический университет им. А.Д.Сахарова;

²Белорусская государственная медицинская академия постдипломного образования, Минск, Республика Беларусь

Среди современных концепций развития аутоиммунных заболеваний (АИЗ) одно из основных мест занимает гипотеза иммунорегуляторных нарушений, включая дисбаланс продукции и рецепции цитокинов.

Цель работы – изучить влияние IL-1β на функциональную активность В-лимфоцитов при системной красной волчанке (СКВ).

Материалы и методы. Исследована периферическая кровь 14 детей, больных СКВ. Контрольную группу сравнения составили 18 здоровых детей в возрасте от 4-15 лет. Для определения пролиферативной активности лимфоцитов использовали культуральный метод со следующими стимуляторами: PWM в концентрации 5 мкг/мл, ЛПС в концентрации 5 мкг/мл, коллаген IV типа (Sigma, C7521) в концентрации 10 мкг/мл и человеческий рекомбинантный

IL-1β (NIBSC 86/680, UK) в концентрации 100МЕ/мл. Пролиферативный ответ оценивали по включению H³-тимидина, который вводили за 4 часа до окончания культивирования в дозе 37кБк на лунку. Для индукции аутоантител *in vitro* клетки культивировали в течение 7-ми суток и использовали те же активаторы, что и при оценке пролиферативной активности. Определение антинуклеарных антител (ANA) и антител к двуцепочечной ДНК (anti-dsDNA) в плазме и супернатантах проводили с помощью иммунофлуоресцентного метода (“HEp-2 ANA”, The Binding Site, Англия) и иммуноферментного анализа (“Captia™ anti-dsDNA”, Trinity Biotech, США) соответственно. Статистическая обработка результатов проводилась с помощью непараметрических методов.

Результаты. IL-1β не изменяет ответ лимфоцитов на митогены и коллаген IV типа у детей контрольной группы. Противоположная картина наблюдалась при изучении функциональной активности мононуклеаров периферической крови у детей с СКВ. Установлено достоверное увеличение пролиферации клеток в присутствии IL-1β (p=0,04) и при костимулирующем влиянии на пролиферацию под действием ЛПС (p=0,02). Однако в группе больных при добавлении IL-1β в культуру клеток PWM или аутоантигена, коллагена IV типа. Известно, что при СКВ имеется генетический дефект трансдукции сигнала в Т-лимфоцитах, проявляющийся замедленной транскрипцией генов IL-2 и IL-2R, в результате чего Т-лимфоциты преимущественно дифференцируются в Th2. Вероятно, IL-1β способен преактивировать эти дефектные клетки. У детей с лопус-нефритом отмечен высокий титр и концентрация ANA и антител к ds-DNA (1:1240 и более, 1000-1300 IU/ml) как в плазме, так и супернатантах по сравнению с соответствующими показателями в группе СКВ без нефрита. Добавление в культуру клеток IL-1β приводило к снижению митоген- и аутоантиген-индуцированной продукции аутоантител (p<0,05). Снижение продукции аутоантител, вероятно, связано с переключением профиля цитокинов с Th2 на Th1, приводя к блокированию гуморального иммунного ответа.

Заключение. Оценка патогенетической роли IL-1β позволит в дальнейшем разработать новые подходы эффективной иммуноактивной терапии АИЗ, основанной на коррекции процессов, приводящих к дисбалансу Т-клеточных популяций и гиперактивации В-лимфоцитов.

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ IL1B, IL1RN, IL4, IL4RA НА РАЗВИТИЕ СИНТРОПНЫХ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ: САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА, АУТОИММУННОГО ТИРЕОИДИТА, ЦЕЛИАКИИ

Кондратьева Е.И.¹, Пузырев В.П.², Рудко А.А.², Назаренко Л.П.², Янкина Г.Н.¹, Косянкова Т.В.², Степаненко Н.П.³, Лошкова Е.В.¹

¹Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск, Россия;

²ГУ НИИ медицинской генетики ТНЦ СО РАМН, г. Томск, Россия;

³ФГУ Томский НИИ курортологии и физиотерапии МЗСР РФ, г. Томск, Россия

Сахарный диабет 1 типа (СД1), аутоиммунный тиреоидит (АИТ), целиакия - заболевания, в патогенезе которых одна из ведущих ролей принадлежит аутоиммунной

компоненте, относятся к мультифакторной патологии, и немаловажное значение в их развитии играет генетическая предрасположенность человека. В последние годы наблюдается тенденция болезней (в том числе и перечисленных выше) к совместному развитию, что нашло отражение в концепции синтропий, то есть этиологически и патогенетически связанных сочетаний болезней. Несмотря на то, что аутоиммунное воспаление, приводящее к потере функции органа, разворачивается при СД1 в поджелудочной железе, при АИТ - в щитовидной железе, при целиакии - в кишечнике, его механизмы протекают по единому сценарию. Следовательно, гены-кандидаты и их полиморфные варианты, вносящие вклад в предрасположенность к одному из этих заболеваний, вероятно, оказывают влияние на развитие и других аутоиммунных болезней. Целью настоящего исследования являлось изучение влияния полиморфизма генов иммунного ответа (*IL1B*, *IL1RN*, *IL4*, *IL4RA*) на развитие СД1, АИТ, целиакии в популяции г. Томска.

Материалом для настоящего исследования послужило ДНК детей, больных СД1 типа (n=148), целиакией (n=31) и АИТ (n=60). В качестве контроля использовали ДНК здоровых жителей г. Томска (n=125). Были изучены полиморфные варианты 4 генов иммунного ответа: +3953A1/A2 гена *IL1B*, G/C 3'-UTR гена *IL4*, I50V гена *IL4RA* и полиморфизм VNTR гена *IL1RN*. Генотипирование проводили по опубликованным ранее методикам с помощью анализа ПДРФ.

Распределение генотипов изученных полиморфизмов и в контрольной выборке, и в выборках больных СД1, АИТ, целиакией соответствовало ожидаемому при равновесии Харди-Вайнберга. При сравнении частот аллелей по полиморфизму VNTR гена *IL1RN* между больными и контрольной выборкой обнаружены ассоциации для СД1 (p=0,046) и целиакии (p=0,03) за счет повышения у больных частоты аллеля A2**IL1RN*. Кроме того, выявлена ассоциация с СД1 полиморфизма +3953A1/A2 гена *IL1B* (p=0,049) за счет снижения частоты аллеля A1**IL1B*. Для других изученных полиморфизмов ассоциации с СД1, АИТ, целиакией выявлено не было. IL-1 является мощным иммунным агентом, и его секреция ведет к активации как клеточного, так и гуморального иммунитета. Известно, что полиморфизм генов *IL1B* и *IL1RN* оказывает значительное влияние на характер воспаления: носительство «диких» вариантов этих генов определяет адекватную продукцию соответствующих белков и регуляцию функционирования системы IL-1, аллель A2**IL1RN* даже в гетеро-

зиготном состоянии, приводит к увеличению в несколько раз экспрессии кодируемого продукта, в свою очередь, носительство аллеля A1**IL1B* приводит к увеличению продукции IL-1 β .

В целом планируется продолжить данное исследование на больших выборках с расширением спектра изучаемых генов и их полиморфизмов, что, вероятно, приведет к более полной оценке влияния генетической компоненты на развитие изучаемых аутоиммунных заболеваний.

АНАЛИЗ ВЗАИМОСВЯЗИ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНА *NOS3* С ПОКАЗАТЕЛЯМИ ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА

Кондратьева Е.И.¹, Косянкова Т.В.²,
Тарасенко Н.В.¹, Пузырев В.П.^{1,2}

¹Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск, Россия;

²ГУ НИИ медицинской генетики ТНЦ СО РАМН, г. Томск, Россия;

В настоящее время, наряду с внедрением новых клинико-инструментальных методов диагностики диабета, активно отрабатываются и методы молекулярной генетики. Особенно актуальны исследования полиморфных вариантов генов с различными качественными и количественными показателями, формирующих общую клиническую картину – диагноз.

Цель исследования состоит в изучении полиморфных вариантов гена эндотелиальной синтазы оксида азота (*NOS3*): C691T, C774T и варианта G894T с показателями иммунитета у больных сахарным диабетом 1 типа (СД1).

Материалом для настоящего исследования послужило ДНК детей, больных СД1 (n=148), для которых было проведено комплексное клинико-лабораторное и инструментальное обследование. Генотипирование проводили по опубликованным ранее методикам с помощью анализа ПДРФ.

С помощью однофакторного дисперсионного анализа показано, что с полиморфными вариантами гена *NOS3* у больных СД1 ассоциированы следующие признаки (таблица). Особый интерес представляет изучение структурно-метаболического статуса и функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов и лимфоцитов у детей с СД с учетом накопленных данных об их значении в раз-

СРЕДНИЕ ЗНАЧЕНИЯ (M \pm S.D) ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУНИТЕТА У НОСИТЕЛЕЙ РАЗНЫХ ГЕНОТИПОВ ПО ГЕНУ *NOS3* В ГРУППЕ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Признак	Генотипы	M \pm S.D	F	p
Полиморфизм C774T гена <i>NOS3</i>				
лог ПСН	CC	10,947 \pm 6,039	12,79	0,0006
	CT+TT	18,250 \pm 10,510		
	GC+CC	1,259 \pm 0,253		
Полиморфизм C-691T гена <i>NOS3</i>				
IgM	CC	2,011 \pm 0,061	6,311	0,014
	CC+CT	1,470 \pm 0,670		
Полиморфизм G894T гена <i>NOS3</i>				
лог ПСН	GG	10,333 \pm 6,409	3,640	0,0312

Примечание. F - статистика Фишера-Снедекора для однофакторного дисперсионного анализа влияния генотипической изменчивости на варьирование количественных признаков; p - уровень значимости.

витии диабета и имеющихся противоречивых результатов научных исследований. Полиморфные варианты С774Т и G894Т гена *NOS3* взаимосвязаны со значениями поглотительной способности нейтрофилов (ПЧН). Аллельные варианты полиморфизма С691Т гена *NOS3* - с показателями IgM.

Кроме описанных статистически значимых ассоциаций, можно отметить тенденции к взаимосвязи С691Т гена *NOS3* с показателями IgMCD72, С774Т с Тс и G894Т с IgGCD72 гена *NOS3*.

ПЕРЕКРЕСТНАЯ АКТИВНОСТЬ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ И АУТОАНТИТЕЛ ЧЕЛОВЕКА К ПЕРОКСИДАЗЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Кузьмина Н.С., Кириллова Г.А., Зубков А.В., Яковлева И.В., Кузнецова Г.И., Свиридов В.В.

ГУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова РАМН, Москва, Россия

Изучение этиологии и патомеханизмов аутоиммунных заболеваний (АИЗ) щитовидной железы (ЩЖ) остается одной из важнейших задач эндокринологии. При этом ведущим патогенетически значимым антигеном признается тиреопероксидаза (ТПО), аутоантитела к которой выявляются у 90-100% пациентов с аутоиммунной патологией ЩЖ и до 10% у лиц без проявлений заболевания ЩЖ. При этом ряд исследователей (Bergmann M. et.al., 1993; Guo J. et.al., 2002 и др.) указывает на различия в спектре специфичностей анти-ТПО аутоантител у больных с аутоиммунными заболеваниями ЩЖ и здоровых. Удобным инструментом для выявления таких различий могут служить моноклональные антитела (МкАт). Нами отобрана панель из 36 технологичных клонов гибридов-продуцентов анти-ТПО МкАт. Один из вариантов антител, МкАт ТПО-1 (клон 2Н7), был использован для получения ТПО путем аффинной очистки из ткани ЩЖ. Для более подробного изучения отобрано 10 МкАт, из которых 5 направлены к линейным (устойчивым к 2-меркаптоэтанолу и SDS) антигенным детерминантам ТПО (МкАт 1, 70, 76, 82 и 88) и 5 – к конформационным (МкАт 2, 3, 55, 77 и 79). При этом, по данным конкурентного ИФА, пятью вариантами МкАт к линейным эпитопам распознаются 4 различных эпитопа в молекуле ТПО. 5 МкАт к конформационным эпитопам не конкурировали между собой и с МкАт к линейным эпитопам за связывание с нативной ТПО. Ранее в экспериментах с химерными белками была установлена специфичность МкАт 1 к эпитопу, сформированному последовательностью 607-618 а.о. молекулы. С полученным новым химерным белком, содержащим последовательность 706-720 а.о. ТПО, активно взаимодействовали МкАт 70. В то же время отмечено взаимодействие с этим же пептидом в химерном белке и МкАт 1, взаимодействующих с последовательностью 607-618 а.о. из иммунодоминантной области А. Причина этого остается пока невыясненной.

Эпитопную направленность аутоантител к ТПО у больных с диффузно-токсическим зобом (ДТЗ, n = 23), узловым зобом (УЗ, n = 6), аутоиммунным тиреоидитом (АИТ, n=13) и гипотиреозом (ГТ, n = 6) пытались выявить в конкурентном ИФА, оценивая степень подавления связывания с ТПО аутоантител отобранными МкАт. Для этого планшеты, сенсibilизированные ТПО, преинкубировали с образцами МкАт (глобулиновая фракция асцитной жидкости). Планшеты отмывали и в лунки вносили в разведе-

ниях 1:100 - 1:1000 образцы сыворотки крови больных с различной патологией ЩЖ. Связавшиеся с ТПО аутоантитела выявляли с помощью пероксидазного конъюгата моноклональных антител к IgG человека. Контролем служили данные связывания аутоантител в лунках без преинкубации с МкАт. Значимым считали подавления связывания не менее 15%.

Найдено, что из всех использованных МкАт 3 оказывали наиболее выраженное подавление связывания аутоантител с ТПО: в 96% всех сывороток связывание аутоантител подавлялось в среднем на треть. МкАт 88 подавляли связывание аутоантител в 86% образцов сывороток в среднем на 20%. Примерно такую же ингибирующую активность проявляли МкАт 1 по отношению к 82% сывороток. МкАт 70 подавляли связывание аутоантител в 55% сывороток на границе значимых показателей. Ингибирующее влияние остальных МкАт рассматривалось как незначимое.

Полученные результаты позволяют заключить, что из всех отобранных для исследования МкАт наибольшей ингибирующей связывание аутоантител активностью обладают МкАт 3, распознающие конформационную детерминанту в молекуле ТПО, которую можно рассматривать как иммунодоминантную для системы иммунологического распознавания не только мыши, но и человека. При этом ассоциации направленности аутоантител к данному эпитопу с какой-то определенной нозологической формой патологии выявить не удалось. Значимыми для человека аутоантигенными структурами следует считать и линейные эпитопы, распознаваем МкАт 88, 86 и, в меньшей степени, МкАт 70.

Можно полагать, оценка конкурентных взаимодействий с аутоантителами других моноклональных антител, не включенных в проведенное исследование, а также расширение панели сывороток крови больных с различными формами аутоиммунной патологии, позволит выявить эпитопы, преимущественно ответственные за формирование пула аутоантител, характерного для различных АИЗ ЩЖ.

ЦИТОКИНОВЫЙ СТАТУС ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ У ДЕТЕЙ

Домакина Е.А., Корниенко Е.А., Калинина Н.М., Чиненова Л.В.

СПбГПМА, НИЛ клеточного и гуморального иммунитета сектора клинического лабораторно-диагностического Всероссийского центра экстренной и радиационной медицины МЧС России

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) – болезнь Крона (БК) и неспецифический язвенный колит (НЯК) характеризуются хроническим воспалением с участием многочисленных иммунопатологических механизмов, точный генез которых до конца не ясен. Немаловажная роль при этом отводится дисбалансу цитокинов. В литературе есть единичные работы по изучению уровня про- и противовоспалительных цитокинов в крови у детей, однако исследований их уровня непосредственно в слизистой оболочке толстой кишки (СО ТСК) не проводилось.

Целью работы стало изучение уровней провоспалительных (IL-6, IL-8, IFN-γ, TNF-α) и противовоспалительных (raIL-1) цитокинов в биоптатах слизистой оболочки толстой кишки при НЯК и БК у детей.

Материал и методы. Под нашим наблюдением находилось 24 ребенка, из них с НЯК - 13 человек, с БК -

11 человек. Возраст обследуемых детей от 8 до 18 лет. Уровни цитокинов определялись с помощью набора реагентов Pro Cyt (ООО «Протеиновый контур») твердофазным иммуноферментным методом.

Результаты. Уровень как про-, так и противовоспалительных цитокинов оказался повышенным у всех пациентов как при БК, так и при НЯК. Он имел достаточно широкие индивидуальные вариации для всех цитокинов, однако наблюдались некоторые общие тенденции. Так, отмечался более высокий уровень провоспалительных цитокинов: IL-6, IL-8, IFN- γ , TNF- α в стадии обострения ВЗК по сравнению со стадией ремиссии. Вопреки общему мнению, показатели TNF- α уступали всем другим провоспалительным цитокинам, особенно при БК (62,4 пг/мл), так и при НЯК (80 пг/мл). Из всех провоспалительных цитокинов самым высоким оказался IL-6: средний показатель 321 пг/мл при БК и 373 пг/мл при НЯК. Сравнение уровня каждого из провоспалительных цитокинов при БК и НЯК показало, что они недостоверно различались, но имели тенденцию к более высокому уровню при НЯК. IFN- γ был выше в группе больных БК в начальных стадиях обострения - средний показатель 530 пг/мл, при длительном течении БК он несколько снижался - до 72,3 пг/мл и сохранялся примерно на этом же уровне в ремиссии - 113 пг/мл.

Противовоспалительный цитокин гаIL-1 (эндогенный антагонист рецепторов IL-1) имел наиболее высокий уровень из всех цитокинов, как при НЯК - 944 пг/мл, так и при БК - 782 пг/мл. У большинства он превышал уровень провоспалительных цитокинов. При НЯК уровень гаIL-1 был выше при обострении - 1188 пг/мл (тогда как в стадии ремиссии он составил 731 пг/мл), а при БК выше в ремиссии - 825 пг/мл (в стадии обострения - 751 пг/мл).

При длительном течении ВЗК, как при БК, так и при НЯК отмечался высокий уровень гаIL-1 - при НЯК средний показатель составил 1061 пг/мл, а при БК - 1692 пг/мл.

Превалирование противовоспалительных цитокинов при длительном течении болезни свидетельствует о преимущественно Th2 характере иммунного ответа. Повышение гаIL-1 в стадии обострения может служить показателем неблагоприятного непрерывно - рецидивирующего течения.

ИНДУКЦИЯ АПОПТОЗА МОНОНУКЛЕАРОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА (СД-1)

Луговая А.В.

Центральная медико-санитарная часть 122, Санкт-Петербург, Россия

Роль апоптоза в иммунном ответе возрастает в условиях активации клеток, когда он выступает в качестве про-

цесса, альтернативного пролиферации (Ярилин А.А. и соавт., 2000). Оценка индуцированного апоптоза в ответ на стимуляцию митогеном или специфическим антигеном позволяет определить чувствительность клеток к индукции апоптоза, что даёт возможность выявить связь патологического процесса с усилением или ослаблением этой чувствительности.

Цель. Определить чувствительность мононуклеаров периферической крови у больных СД-1 к активационному апоптозу в ответ на стимуляцию фитогемагглютинином (ФГА) и инсулином и сопоставить с уровнем глюкозы и С-пептида.

Материал и методы. Обследовано 63 больных в разных фазах компенсации СД-1 и 30 здоровых лиц в качестве контрольной группы. Активационный апоптоз мононуклеаров оценивали методом проточной ДНК-цитометрии (EPICS XL, Beckman-Coulter) через 24 и 144 часа культивирования. Для активации мононуклеаров использовали ФГА в конечной концентрации 10 мкг/мл в качестве митогена и человеческий рекомбинантный инсулин в качестве антигена (3,5 мкг/мл). Процент гиподиплоидных клеток определяли в программе Multigraph (Beckman-Coulter).

Результаты. Как следует из представленных в таблице данных, уровень спонтанного апоптоза при СД-1 изменялся в зависимости от фазы компенсации заболевания. У больных с гипергликемией (IIa и IIб группы) достоверное повышение процента гиподиплоидных клеток по сравнению с больными в фазе компенсации СД-1 (IIIa и IIIб группы) и контрольной группой (I) ($p < 0,05$) наблюдалось сразу после выделения клеток (0 час инкубации), что позволяет предположить зависимость между уровнем гликемии и активностью спонтанного апоптоза у больных СД-1. Во всех группах больных СД-1 апоптотический ответ на стимуляцию ФГА был достоверно выше, чем в контрольной группе, и достигал максимальных значений у больных в состоянии декомпенсации СД-1 с длительностью заболевания более 1 года (IIб группа). Полученные данные свидетельствуют о повышенной чувствительности мононуклеаров больных СД-1 к активационному апоптозу, более выраженной при декомпенсации заболевания. Максимальный апоптотический ответ на инсулин был отмечен при компенсации СД-1 (IIIa и IIIб группы). У больных СД-1 была выявлена прямая корреляционная зависимость между уровнем спонтанного и индуцированного апоптоза мононуклеаров и содержанием глюкозы в крови ($r = 0,72$; $p < 0,05$ и $r = 0,78$; $p < 0,01$ соответственно) и обратная зависимость между уровнем спонтанного и индуцированного апоптоза и концентрацией С-пептида в крови ($r = -0,62$; $p < 0,05$ и $r = -0,65$; $p < 0,01$ соответственно).

СПОНТАННЫЙ И ИНДУЦИРОВАННЫЙ АПОПТОЗ МОНОНУКЛЕАРОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПРИ СД-1

Группы				% гиподиплоидных клеток							
				0 час		24 час		144 час			
				Спонтанный апоптоз	Спонтанный апоптоз	Индуцированный апоптоз		Спонтанный апоптоз	Индуцированный апоптоз		
						ФГА 10 мкг/мл	ИНС 3,5 мкг/мл		ФГА 10 мкг/мл	ИНС 3,5 мкг/мл	
Контроль				1,4	3,9	8,2	5,2	6,5	15,6	8,0	
СД-1	<1года		Декомпенсация	IIА	5,1*	9,4*	20,1*	8,9	30,1 [#]	59,4 [#]	18,6*
	>1года			IIБ	6,2*	14,1*	22,8 [#]	7,8	35,8*	66,9 [#]	16,1*
	<1года		Компенсация	IIIА	1,9	5,1	16,3*	11,8*	10,9	39,8*	30,2 [#]
	>1года			IIIБ	1,6	5,8	17,0*	12,1*	9,8	36,2*	29,5 [#]

*- $p < 0,05$, [#]- $p < 0,01$ -достоверные отличия по сравнению с контрольной группой.

Заключение. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что выраженность спонтанного и индуцированного апоптоза мононуклеаров больных СД-1 коррелирует с декомпенсацией заболевания и степенью деструкции β -клеток.

МЕХАНИЗМЫ УЧАСТИЯ АУТОАНТИТЕЛ В ПРОЦЕССЕ УТИЛИЗАЦИИ ПРОДУКТОВ НЕКРОБИОЗА

Лютфалиева Г.Т., Добродеева Л.К., Петреня Н.Н.

*Институт физиологии природных адаптаций
УрО РАН, Архангельск, Россия*

Функциональная роль аутоантител в регуляции гомеостаза не установлена, хотя они всегда присутствуют в норме, но в меньших количествах. Получение доказательств о физиологическом антителообразовании имеет принципиальное значение. Мнение о том, что аутоантитела участвуют только в формировании деструктивных процессов, не совсем объективно.

Цель исследования. Определить физиологические механизмы формирования аутоенсибилизации в регуляции иммунного гомеостаза.

Материалы и методы. Обследовано 158 практически здоровых жителей Архангельской области в возрасте от 15 до 80 лет. В группу больных включено 560 пациентов, которые разделены на группы по основным патологическим состояниям. Определяли показатели гемограммы, лимфоцитогаммы, моноцитогаммы. Методом ИФА исследовали содержание иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG, IgE), ЦИК, IL-1, IL-2, TNF- α , пропердина, аутоантител к двухспиральной ДНК, нуклеопротеидам, тромбоцитам, аутолейкоагглютинины, аутогемагглютинины.

Результаты. Проведенный нами анализ лабораторных исследований практически здоровых жителей Севера европейской территории РФ выявил широкий спектр аутоантител различной специфичности, который включает в себя образование аутоантител к двухспиральной ДНК, рибонуклеопротеидам, тромбоцитам, аутогемагглютининов, аутолейкоагглютининов. Повышенный уровень аутоантител в среднем у северян обнаружен у 31% практически здоровых людей. Частота регистрации повышенных концентраций аутоантител колеблется от 10,39% при обнаружении аутоантител к тромбоцитам до 31,43% при обнаружении аутолейкоагглютининов.

Установлено, что повышение аутоантител у практически здоровых лиц сопряжено с достоверным ($p < 0,05$) снижением содержания лейкоцитов ($5,70 \pm 0,48$ против $6,80 \pm 0,34 \times 10^9/\text{л}$), лимфоцитов ($32,42 \pm 1,14$ против $35,06 \pm 0,99 \times 10^9/\text{л}$), нейтрофилов ($3,18 \pm 0,27$ против $3,73 \pm 0,21 \times 10^9/\text{л}$) и сочетается с процессами пролиферации в системе моноцитов с повышением содержания промоноцитов в составе моноцитогаммы ($r = 0,46$ и $0,35$, $p < 0,001$). Токсическая концентрация ЦИК регистрируется в 84,38% случаев у лиц с повышенным содержанием аутоантител, усредненные показатели при этом составляют $3,04 \pm 0,17 \text{ г/л}$, что достоверно выше, чем в группе с нормальным содержанием аутоантител ($2,48 \pm 0,11 \text{ г/л}$, $p < 0,001$). Концентрация аутоантител находится в прямой зависимости с содержанием средних и крупных ЦИК ($r = 0,46$, $p < 0,001$), т.е. растет в условиях, когда организм не справляется с их элиминацией. В анализируемых группах практически здоровых лиц старшей возрастной группы (50-75 лет) и больных, вне зависимости от нозологии,

регистрируется прямая взаимосвязь уровней и спектра содержания аутоантител с IgG ($r = 0,38$, $p < 0,05$), IgM ($r = 0,36$, $p < 0,05$). Кроме того, у больных, вне зависимости от патологии, установлена прямая взаимосвязь между содержанием аутоантител и пропердином ($r = 0,32$, $p < 0,01$). Проведенные исследования не выявили взаимосвязи между содержанием аутоантител и провоспалительных цитокинов у практически здоровых людей. Данные взаимосвязи устанавливаются при повышенных концентрациях провоспалительных цитокинов. У больных, вне зависимости от патологии, всегда регистрируются положительные связи уровней содержания аутоантител и IL-2 ($r = 0,16$, $p < 0,05$), а также - TNF- α ($r = 0,19$, $p < 0,001$). В пользу наличия прямой взаимосвязи между содержанием аутоантител и степенью деструкции ткани также свидетельствует факт, что у оперированных больных в раннем послеоперационном периоде частота обнаружения повышенных концентраций аутоантител достигает 100%, у больных со злокачественными новообразованиями – 87%, что гораздо чаще, чем при аутоиммунной патологии и других патологических состояниях.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о том, что уровень аутоенсибилизации отражает степень некробиоза. При этом механизм участия аутоантител в процессах утилизации продуктов некробиоза реализуется за счет активизации комплемента классическим и альтернативным путем, а также пролиферации и дифференцировки системы моноцитов. Важной функцией аутоантител является удаление из организма структур, выполнивших свою функцию или потерявших ее, устаревших, поврежденных клеток, а также клеток и продуктов их распада, изменивших свой фенотип и обладающих антигенными свойствами.

СОСТОЯНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ КРОВИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 1 ТИПА У ДЕТЕЙ

Макина О.В., Кратнов А.Е.

*ГОУ ВПО Ярославская государственная
медицинская академия Минздрава России*

В настоящее время известно, что одним из патогенетических механизмов развития хронических осложнений при сахарном диабете является окислительный стресс (ОС). Он способствует нарушению функции эндотелия сосудов, приводит к ухудшению их релаксации и тканевой перфузии, развитию гипоксии, цитотоксичности. В физиологических условиях в организме имеется постоянный баланс между уровнем свободных радикалов (оксидантов) и активностью системы антиоксидантной защиты (АОЗ). Система АОЗ представлена группой ферментов – супероксиддисмутазой (СОД), каталазой и глутатионпероксидазой, что позволяет предотвратить избыток гидроксильных радикалов. При истощении АОЗ развивается ОС.

Цель: изучить показатели АОЗ крови у детей с СД 1 типа в зависимости от длительности заболевания, степени тяжести, наличия хронических осложнений.

Материалы и методы: обследовано 87 детей, из них 70 с СД 1 типа в возрасте от 6 до 16 лет (средний возраст $12,6 \pm 2,1$ лет). Группу контроля составили 17 детей в возрасте от 5 до 18 лет (средний возраст $12,2 \pm 4,3$ лет) I-II группы здоровья. Активность СОД в тесте торможения спонтанного восстановления нитросинего тетразолия исследовали по методу M.Nishikimi и соавторов, вариант N.Okamura

и соавторов в модификации Г.И.Клебанова с соавторами. Определение активности каталазы в сыворотке крови проводилось по методике Н.С.Мамонтовой. Активность глутатионредуктазы в лизате нейтрофилов определялась по Бьютлеру.

Результаты: средняя длительность заболевания СД 1 типа составила 3 года (от 0 до 12 лет). 64 (91,4%) пациента с СД 1 типа при поступлении в стационар находились в декомпенсированном состоянии, большее количество приходилось на декомпенсацию без кетоза – 46 (71,8%). 52 (74,3%) ребёнка имели среднюю степень тяжести СД 1 типа. Из хронических осложнений чаще наблюдалась дистальная симметричная полинейропатия с поражением сенсорных и вегетативных нервных волокон (42,9%) и диабетическая нефропатия стадии микроальбуминурии (МАУ) у (41,4%) больных. У детей с наличием вышеуказанных осложнений были обнаружены более высокие показатели глюкозы крови ($14,5 \pm 7,2 > 10,3 \pm 4,2$ ммоль/л, $p=0,02$; $19,6 \pm 9,3 > 10,8 \pm 4,4$ ммоль/л, $p=0,003$), гликированного гемоглобина, креатинина крови и мочи, триглицеридов, холестерина, диастазы мочи и снижение скорости клубочковой фильтрации. При изучении показателей АОЗ крови было выявлено, что у пациентов с СД 1 типа, по сравнению с группой контроля, достоверно снижен уровень глутатионредуктазы нейтрофилов ($23 \pm 36,7 < 201,6 \pm 64$ нмоль·л⁻¹·сек⁻¹, $p=0,0000001$) и повышен уровень каталазы сыворотки крови ($805,9 \pm 282,7 > 383,1 \pm 231,5$ мкат/л, $p=0,005$), количество СОД достоверно не различалось. Высокий показатель каталазы, вероятно, носит компенсаторный характер на повышенное содержание пероксида водорода в сыворотке крови. С нарастанием длительности СД 1 типа наблюдалось дальнейшее снижение глутатионредуктазы в нейтрофилах, достигая минимального значения у пациентов со стажем более 10 лет ($1,34 \pm 0 < 201,6 \pm 64$ нмоль·л⁻¹·сек⁻¹, $p=0,0000001$), а также некоторое уменьшение содержания каталазы. При тяжёлой степени СД 1 типа, по сравнению со средней, выявлено снижение глутатионредуктазы в нейтрофилах ($21,1 \pm 36,1 < 23,7 \pm 37,4$ нмоль·л⁻¹·сек⁻¹) и СОД в плазме крови ($30,8 \pm 4,9 < 31,7 \pm 4,8$ SED). Прогрессирующее снижение уровня глутатионредуктазы в нейтрофилах может предполагать активацию апоптоза (некроза) фагоцитов. При анализе показателей АОЗ в зависимости от наличия диабетической нефропатии стадии МАУ обнаружено снижение уровня СОД в плазме крови ($30,5 \pm 5,8 < 32,5 \pm 3$ SED) на фоне повышенного количества микроальбумина в моче ($0,02 \pm 0,008 > 0,001 \pm 0,005$ мг/л). Учитывая вышеизложенные данные, видно, что нарастание длительности и тяжести заболевания ассоциируется с депрессией АОЗ и ухудшением функционального состояния почек. Базальная мембрана клубочкового аппарата почек поражается опосредованным влиянием конечных продуктов гликозилирования. Развивающаяся при СД гипергликемия сопровождается увеличением количества гликозилированных и окисленных липопротеинов, способных образовывать циркулирующие иммунные комплексы, которые индуцируют образование фагоцитами активных форм кислорода (АФК). Таким образом, дефицит АОЗ при усиленной выработке АФК приводит к прогрессирующему ОС и неблагоприятному течению СД.

Вывод: у детей с СД 1 типа выявлено снижение продукции ферментов АОЗ крови, что усугубляет течение заболевания.

ВЫЯВЛЕНИЕ АУТОАНТИТЕЛ К СКЕЛЕТНОЙ МУСКУЛАТУРЕ МЕТОДОМ НЕПРЯМОЙ ИММУНОФЛЮОРЕСЦЕНЦИИ У БОЛЬНЫХ МИАСТЕНИЕЙ

Неустроева Ю.А., Лапин С.В., Тотолян Арег А.¹, Нуралиев С.М., Яблонский П.К.², Сергеева Т.В., Сайкова Л.А.³

¹НМЦ по молекулярной медицине СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова;

²Центр интенсивной пульмонологии и торакальной хирургии ГМПБ №2, Санкт-Петербург;

³МАПО, Санкт-Петербург

Введение. У больных миастенией гравис (МГ) и миастенией, ассоциированной с тимомой, наряду с выявлением патогенетически значимых антител к ацетилхолиновым рецепторам могут быть обнаружены антитела и к другим мышечным антигенам, в частности антитела к скелетной мускулатуре (АСМ).

Целью нашего исследования стало определение встречаемости и клинико-диагностической значимости выявления АСМ у больных МГ.

Материалы и методы. Нами было обследовано 62 больных МГ, из них - 15 мужчин и 47 женщин в возрасте от 17 до 78 лет. Средний возраст составил $52,5 \pm 3,6$ лет. В качестве группы контроля были использованы сыворотки 20 здоровых доноров, совпадающих по возрастному и половому соотношению с исследуемой группой.

Клинический диагноз больным МГ был установлен на основании определения формы и степени тяжести заболевания, данных электромиографического исследования и компьютерной томографии области средостения, а также определения гистологического типа тимомы и степени инвазии. АСМ определялись с помощью метода непрямой иммунофлюоресценции.

Результаты. Антитела были выявлены у 33 из 62 больных (53,2%), среди которых 81,8% составляли женщины. Средний возраст больных с АСМ составил $57 \pm 2,6$ лет и был достоверно выше, чем в группе больных без аутоантител, у которых средний возраст был $40,8 \pm 2,8$ лет ($p=0,0001$). Не было выявлено взаимосвязи между наличием аутоантител и длительностью, клинической формой и степенью тяжести заболевания, а также результатами инструментальных методов исследования.

С помощью гистологического исследования операционного материала ткани тимуса у 25 больных (42,4%) была выявлена тимома. У 15 (60%) из них были обнаружены АСМ. При этом, среди 8 больных с кортико-медулярным типом тимомы (тип АВ в соответствии с классификацией ВОЗ от 1999 г.) в 87,5% случаев достоверно чаще встречались АСМ, нежели в группе больных без тимомы ($p=0,029$).

Выводы. Исходя из полученных данных, можно заключить, что аутоантитела к скелетной мускулатуре при миастении обнаруживаются, преимущественно, у больных старше 50 лет. Чувствительность метода составляет 53,2%, при диагностике сочетания миастении с тимомой, чувствительность метода достигает 60%, а при диагностике тимомы типа АВ чувствительность повышается до 87,5%.

Выявление АСМ может являться диагностическим маркером наличия миастении, ассоциированной с доброкачественным типом тимомы.

АКТУАЛЬНОСТЬ И ИНФОРМАТИВНОСТЬ ИММУНОДИАГНОСТИКИ ЦЕЛИАКИИ

Орешко Л.С., Гайковая Л.Б., Фоминых Ю.А., Боганькова Н.А.

ГОУВПО Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова Росздрава, Санкт-Петербург, Россия

Введение. Целиакия является клинически гетерогенной патологией, объединенной одним общим морфологическим признаком – снижением высоты ворсинок и углублением крипт слизистой оболочки тонкой кишки. Наиболее актуальными патогенетическими механизмами считаются иммунными с вторичным развитием аутоагрессии.

Целью исследования являлось изучение особенностей иммунного статуса, выявляемых у больных с различными формами целиакии.

Материалы и методы. Было обследовано 86 пациентов с глютеновой энтеропатией. Первую группу составили 42 больных с типичной формой, во вторую группу вошли 44 пациента с атипичной формой заболевания. Иммунологическое исследование включало: определение уровня иммуноглобулинов классов А, М, G; ЦИК, фагоцитарной активности лейкоцитов.

Результаты. У 71,5 % больных с атипичной формой заболевания и 66,7 % больных с типичной формой заболевания уровень ЦИК был повышенным и составил $111,85 \pm 5,8$ ед. при сравнении с нормальными показателями. Причем у больных второй группы средние значения уровней ЦИК были достоверно выше, чем средние значения первой группы и составили соответственно 124,93 ед. и 98,88 ед. Обращает внимание, что наблюдается повышение неспецифического сывороточного иммуноглобулина класса М у больных как с типичной, так и с атипичной формой заболевания. При оценке фагоцитарной активности отмечается снижение показателей фагоцитарного числа и фагоцитарного индекса.

Заключение. Все формы целиакии имеют общие изменения иммунного статуса: повышение уровня ЦИК, повышение концентрации IgM, снижение фагоцитарной активности. Результаты проведенного исследования выявили высокую диагностическую чувствительность определения уровня ЦИК.

РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ: КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ

Повзун А.С., Богданов А.Н., Никитин В.Ю.

Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия

Целью работы являлось изучение клинико-иммунологических изменений у больных с различными вариантами ревматоидного артрита (РА).

Исследовано 75 больных с впервые выявленным РА. Всем больным до начала лечения выполнялась развернутая иммунограмма с определением основных субпопуляций лимфоцитов периферической крови и других иммунологических показателей.

Установлены различия клинических и иммунологических показателей в зависимости от пола и возраста больных, стадии, степени активности, иммунологической и клинико-иммунологической характеристики, варианта течения РА. Также выявлены изменения показателей в за-

висимости от степени функциональной недостаточности суставов, продолжительности утренней скованности, длительности времени, прошедшем с момента возникновения первых симптомов заболевания, оценки суставного счета и суставного индекса, варианта базисной терапии (БТ) и применения глюкокортикостероидов.

Выявленные различия сохранялись и при оценке клинико-иммунологических различий в группах через один и три месяца после начала БТ.

На основании процентного содержания и соотношения трех основных иммунологических показателей ($CD3^+ CD4^+$, $CD3^+ CD8^+$ и $CD19^+$ - лимфоцитов) выделено пять иммунологических групп: I – выраженных изменений нет - 16 больных; II - дисбаланс основных субпопуляций лимфоцитов - 32 пациента; III - Т-клеточный иммунодефицит цитотоксического типа - 15 больных; IV - Т-клеточный иммунодефицит хелперного типа - 7 больных; V - В-клеточный иммунодефицит - 5 пациентов.

Выявлены статистически достоверные различия субпопуляций лимфоцитов в указанных иммунологических группах, что подтверждало обоснованность их выделения.

Аналогичное разделение больных производилось и через один и три месяца терапии. При сравнении полученных данных об изменении соотношений основных субпопуляций через три месяца после начала терапии с данными, полученными через один месяц БТ, выявлена положительная динамика в виде уменьшения процента больных, имевших ухудшение соотношений данных субпопуляций (7 и 4%), и увеличения процента больных, имевших улучшение соотношений (14 и 35%). Это свидетельствовало о положительном влиянии иммуномодулирующей терапии, а также о его усилении через три месяца по сравнению с данными через один месяц БТ.

Таким образом, выявлена клинико-иммунологическая неоднородность популяции больных РА. Выраженность положительного иммуномодулирующего действия базисных препаратов зависит от исходного клинико-иммунологического статуса больного и характеризуется наличием определенной дискретности в возникновении клинических и лабораторных изменений.

ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АНТИТЕЛ К РЕЦЕПТОРУ ТИРЕОТРОПНОГО ГОРМОНА В ДИАГНОСТИКЕ И ПРОГНОЗЕ ДИФFUЗНОГО ТОКСИЧЕСКОГО ЗОБА У ДЕТЕЙ

Скородок Ю.Л., Дитковская Л.В.

Государственная педиатрическая медицинская академия; детская городская больница №19 им. К.А.Раухфуса, Санкт-Петербург, Россия

Цель. Установить диагностическую и прогностическую значимость уровней антител к рецептору тиреотропного гормона (АТ к рТТГ) у детей с диффузным токсическим зобом (ДТЗ).

Материалы и методы. В 2003-2006 гг. обследовали 52 ребенка с ДТЗ в возрасте 3-18 лет. Оценивали клинико-anamnestические данные, определяли уровни ТТГ, FT3 и FT4 с помощью реактивов Immunotech (Чехия). Уровни АТ к рТТГ измеряли методом твердофазного конкурентного рецепторного связывания с ферментной меткой с помощью системы Medizym & T.R.A.,

(Германия). За норму принимали уровень АТ к рТТГ < 1,0 МЕ/л. Значения 1,0- 4,0 МЕ/л расценивали как низкий диагностический уровень, 4,0 - 9,0 МЕ/л - средний и > 9,0 МЕ/л - высокий. Проводили УЗИ щитовидной железы с помощью аппарата Phillips ultrasound (Германия).

Результаты: АТ к рТТГ в дебюте заболевания были выявлены у 33 из 34 детей (2,0 - 40,0 МЕ/л, в среднем 15,5 МЕ/л). Высокий уровень антител отмечался у 67,64% больных и сочетался с каждым вторым случаем тяжелого гипертиреоза (значения FT3 и FT4 выше 9,0 и 60,0 нмоль/л соответственно). Кроме того, высокий уровень АТ к рТТГ был характерен для всех пациентов со средне-тяжелой офтальмопатией и только для половины - с офтальмопатией легкой степени.

АТ к рТТГ в стадии ремиссии были выявлены у 31 из 40 больных (1,4 - 25 МЕ/л, в среднем 7,8 МЕ/л), причем высокий их уровень отмечался всего в 20% случаев. АТ к рТТГ в стадии обострения (рецидив тиреотоксикоза) были обнаружены у всех 19 обследованных детей (3,6 - 49,2 МЕ/л, в среднем 20,1 МЕ/л), причем в 84,2% случаев в значениях, соответствующих высокому уровню. Определение АТ к рТТГ на протяжении заболевания у 34 больных показало, что достижение стойкой ремиссии в 64% случаях сопровождалось снижением, а в 36% - нормализацией титров антител. Рецидив тиреотоксикоза, напротив, у всех больных ознаменовался значительным повышением концентрации АТ к рТТГ, в среднем на 20,6 МЕ/л.

Выводы: 1. Определение АТ к рТТГ является высоко чувствительным методом диагностики ДТЗ. 2. Высокий уровень АТ к рТТГ чаще встречается у больных с сопутствующей аутоиммунной патологией (офтальмопатией).

3. По-видимому, уровни АТ к рТТГ достоверно отражают активность аутоиммунного процесса при ДТЗ и позволяют прогнозировать течение заболевания.

ПОДХОДЫ К ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ ДИФFUЗНЫХ БОЛЕЗНЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Созина А.В., Лапин С.В., Тоголян Арег А.

НМЦ по молекулярной медицине на базе СПбГМУ имени академика И.П. Павлова, Россия

Введение. Понятие диффузные болезни соединительной ткани (ДБСТ) объединяет ряд нозологических форм, для которых характерны системное поражение соединительной ткани и сосудов аутоиммунного генеза, полиморфизм клинической картины и прогрессирующий характер течения. Этиология данных заболеваний до сих пор не известна. Ведущую роль в диагностике этих заболеваний играет выявление широкого спектра антител, направленных к компонентам ядра - антинуклеарных антител (АНА). В настоящее время описано более 100 видов АНА и разработаны различные методы для их определения. Однако до сих пор обсуждается как их роль, так и оптимальные варианты использования тех или иных методов для диагностики ДБСТ.

Целью нашего исследования является определить клиническое значение использования различных методов для выявления АНА у больных с ДБСТ.

Материалы и методы. Нами было исследовано наличие антинуклеарного фактора (АНФ), антител к дсДНК и антител к кардиолипину в сыворотках

250 пациентов с подозрением на ДБСТ. Также были обследованы сыворотки 110 больных с клинически подтвержденным диагнозом системной красной волчанки (СКВ) и 12 больных с синдромом Шюгрена (СШ). Активность течения СКВ оценивалась путем подсчета индекса SLEDAI. АНФ выявлялся методом непрямой иммунофлуоресценции с использованием в качестве субстрата перевиваемой клеточной линии аденокарциномы гортани человека Нер-2. Антитела к двуспиральной ДНК IgG и кардиолипину IgG/IgM выявлялись иммуноферментным методом. Также у больных с СКВ антитела к дсДНК определялись методом РИФ с использованием простейшего *Cr.lucilliae*. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью программы SPSS 12.0.

Результаты. Среди пациентов с подозрением на ДБСТ было выделено две группы. В первую вошли больные, обследованные на наличие АНФ и антител к дсДНК (200 человек), а во вторую - те пациенты, объем обследования которых включал также определение антител к кардиолипину (50 человек).

У 54% (108/200) пациентов из первой группы АНФ и антитела к дсДНК выявлены не были. У 38% (76/200) больных совместно обнаруживались АНФ и антитела к дсДНК в диагностических титрах, причем у 70% (53/76) этих пациентов был выявлен гомогенный тип свечения ядра АНФ. У 7,2% (14/200) определялся АНФ с мелкогранулярным типом свечения ядра без антител к дсДНК. Только у 2,5% (5/200) обследованных лиц при отсутствии АНФ, антитела к дсДНК определялись в низкой концентрации.

У одной пациентки из второй группы были обнаружены в высоких титрах АНФ, антитела к дсДНК и кардиолипину, при этом у двух больных из этой же группы АНФ выявлялся совместно только с антителами к кардиолипину IgG, без антител к дсДНК. В дальнейшем, у этих трех пациентов с наличием одновременно АНФ с антителами к кардиолипину и/или дсДНК была диагностирована СКВ.

В группе больных с СКВ АНФ был выявлен в 90% (99/110) случаев, при этом у большинства пациентов 72% (80/110) АНФ определялся в титре 1/640 и выше. У 52% (57/110) был обнаружен гомогенный тип свечения ядра, у 20% (22/110) - крупногранулярный и у двух пациентов ядрышковый тип свечения АНФ. У больных с крупногранулярным свечением ядра АНФ индекс активности SLEDAI был в два раза ниже, чем в группе больных с гомогенным типом свечения ядра АНФ (8 баллов±3,3 против 15 баллов±6 соответственно, $p=0,003$). У всех больных с наличием гомогенного типа свечения ядра АНФ определялись антитела к дсДНК в высокой концентрации методом ИФА и у 80% выявлялись антитела к дсДНК в тесте с *Cr.lucilliae*. В группе больных с титром АНФ 1/640 и выше наблюдались повышение значений индекса SLEDAI. Также обнаружение АНА достоверно коррелировало с большинством общелабораторных показателей активности заболевания.

Среди больных с СШ в 100% (12/12) случаев выявлялся АНФ с гранулярным типом свечения. Также у 80% (9/12) были повышены значения ревматоидного фактора.

Выводы. Таким образом, применение комплексного и поэтапного подхода к выявлению антинуклеарных антител позволяет оптимизировать иммунологическую диагностику ДБСТ.

ЦИТОКИНЫ КАК ВОЗМОЖНЫЕ ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ИНСТРУМЕНТЫ В ИММУНОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

Солонин С.А.², Храпунова И.А.¹,
Пронина О.А.³, Карасева И.И.⁶, Пинегин Б.В.⁴,
Покровский В.И.⁵, Сучков С.В.^{2,3}

¹Центр госсанэпиднадзора в г. Москве, Россия;

²Московская медицинская академия
им. И.М. Сеченова, Москва, Россия;

³Московский областной научно-исследовательский
клинический институт им. М.Ф. Владимирского,
Москва, Россия;

⁴ГНЦ Институт иммунологии, Москва, Россия;

⁵ЦНИИ эпидемиологии МЗ РФ, Москва, Россия

⁶ЦРБ г. Павлов-Посад Московской области, Россия

Прогрессирование хронических (в первую очередь, инфекционных) заболеваний среди работников медицинских учреждений в значительной степени определяется неблагоприятными сдвигами в структуре иммунологической реактивности индивидуума под влиянием широкого спектра факторов производственного характера. Формирование таких сдвигов обусловлено высокой чувствительностью иммунной системы к воздействию биологических факторов (частый контакт с возбудителями инфекционных заболеваний, антибиотико-устойчивыми условно-патогенными микроорганизмами), стрессов, физических перегрузок. На этом фоне наблюдается тенденция к существенному росту инфекционных, аутоиммунных и аллергических заболеваний в условиях отдельных подразделений ЛПУ.

Одной из гипотез индукции аутоиммунных нарушений и формирования аутоиммунного синдрома на фоне первичной (в том числе, латентной) вирусной или, реже, бактериальной инфекции является дисбаланс в сети цитокинов, проявляющий себя в усилении продукции провоспалительных и подавлении синтеза противовоспалительных цитокинов.

Среди последствий такого рода дисбаланса наиболее существенное значение имеет утрата функциональной толерантности к определенным аутоантигенам и активация аутореактивных Т-лимфоцитов, обладающих цитотоксическим эффектом в отношении органа-мишени или группы мишеней (в случае системного аутоиммунного заболевания, например, системной красной волчанки или ревматоидного артрита).

Цель. Сравнительное изучение особенностей цитокинового статуса у медицинского персонала ожогового отделения многопрофильного стационара.

Материалы и методы. Оценка иммунного статуса проведена у 30 медицинских работников ожогового отделения многопрофильного стационара (27 женщин и 3 мужчин), имеющих стаж профессиональной деятельности от года до 48 лет и различную длительность контакта с ожоговыми больными в течение рабочего дня.

Выборку составили врачи-камбустиологи и медицинские сестры ожогового отделения многопрофильной больницы. Единицей наблюдения послужили случаи хронических заболеваний инфекционной и неинфекционной природы, которые указывались в анкетах. С целью определения различий в иммунном статусе медицинского персонала и обычных доноров иммунологическому исследованию подверглись 150 образцов крови (30 – медицинский персонал ожогового отделения и 120 – клинически здоровые доноры).

Количественную оценку параметров клеточного звена иммунитета проводили путем иммунофенотипирования субпопуляций клеток CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD25⁺, HLA-DR и CD95⁺ с применением соответствующих моноклональных антител. В работе использовали значения иммунорегуляторных индексов супрессии (CD4⁺/CD8⁺) и апоптоза (CD95⁺/CD3⁺). Концентрации IgG, IgM и IgA в сыворотках крови определяли методом радиальной иммунодиффузии по Манчини. Количественное определение циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) на основе их размера проводили с использованием двух концентраций (3,5 и 4%) ПЭГ-6000 на лазерном нефелометре при длине волны 810 нм. Для автоматической обработки данных по светорассеянию при расчете концентрации и молекулярной массы ЦИК использовали пакет компьютерных программ, входящих в состав комплекта к прибору. Оценку цитокинового статуса проводили по результатам определения концентрации в периферической крови следующих цитокинов: интерлейкинов IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 и интерферона IFN γ , а также TNF α с помощью иммуноферментного анализа (ИФА). Оценку продукции цитокинов мононуклеарными фагоцитами периферической крови в супернатантах 24-часовых клеточных культур (спонтанная и индуцированная продукция) проводили также методом ИФА. Сывороточные концентрации ревматоидного фактора (РА) и аутоантител к *H. pylori* определяли методом ИФА. Цифровые данные обрабатывались методами вариационной статистики с определением достоверности числовых различий.

Результаты. Анализ распределения значений основного интегрального показателя ИРИ среди работников ожогового отделения дал возможность классифицировать ИРИ в трех различных категориях:

- в границах нормы (в 43,3% случаев), стаж работы от 6-10 до 30 лет;
- по нижней границе нормы (в 12,2% случаев) стаж менее 4-9 лет;
- выше нормы (в 44,5% случаев) стаж более 10 лет, в отдельных случаях достигая 30 лет.

У работников, имеющих ИРИ в границах физиологических колебаний, серьезные заболевания в анамнезе либо отсутствовали, либо были минимальны.

У персонала с низкими значениями ИРИ в анамнезе доминировали заболевания бронхолегочной сферы, вызванные, как правило, внутрибольничной респираторной инфекцией и контактом с пациентами (частые ОРЗ, грипп, ангина, пневмонии и др.). У ряда лиц этой группы инфекционные заболевания приобретали затяжной и, в отдельных случаях, хронический рецидивирующий характер.

У лиц с высокими значениями ИРИ в анамнезе преобладали хронические и хронически рецидивирующие заболевания, имеющие аутоиммунную природу (язвенная болезнь желудка, аллергия и др.) или заболевания, в патогенезе которых аутоиммунный синдром играет немаловажную роль (гипертоническая болезнь, пиело- и гломерулонефрит и др.).

Сравнительный анализ показателей спонтанной и индуцированной продукции цитокинов среди работников анализируемой группы позволил установить прямую зависимость этих показателей. В первую очередь, в случае TNF α и IL-8 от профессионального стажа – в первые два года трудовой деятельности отмечен заметный рост сывороточной концентрации TNF α с выходом к этапу 2-8 лет на плато, после чего у большинства работников рост данного показателя продолжался, а у лиц со стажем более

10 лет, у которых уровень общей заболеваемости сократился, показатели TNF α были близки к границам физиологических колебаний. Заметной динамики в сывороточной концентрации IL-8 выявлено не было, однако спонтанная и индуцированная продукция этого цитокина в первые годы трудовой деятельности и спустя 8-12 лет после ее начала отличались – от высоких в первом случае до приближающихся к норме – во втором.

Выявленный дисбаланс в продукции цитокинов дает основания предполагать активное участие провоспалительных цитокинов в формировании предрасположенности и/или развитии некоторых форм аутоиммунной патологии у работников ЛПУ, занятых в интенсивных сферах производственной деятельности. А также были выявлены фазовые изменения иммунологической реактивности в зависимости от стажа работы, что определяет возможность и риски возникновения и развития ряда клинико-патогенетических вариантов ВИД и, соответственно, профессиональных инфекционных и аутоиммунных заболеваний.

К КОНЦЕПЦИИ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИ ОРИЕНТИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

Сперанский В.В., Гуфранова Р.Г., Новикова Л.Б.

Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

Нейроаутоиммунный генез рассеянного склероза (РС) предусматривает при лечении заболевания необходимость использования комплекса методов и средств селективной иммунореабилитации, ориентированной на восстановление ремиелинизации, клеточной архитектоники и функций пораженных отделов нервной системы [Завалишин И.А., Головкин В.И., 2000]. Комплекс включает стероидную пульс-терапию (метилпреднизолон, солумедрол, метипред), реже адренкортикотропный гормон (АКТГ), плазмаферез, интерфероны α - и β -, копаксон-антигенспецифический блокатор миелин-специфических аутоиммунных реакций, цитостатики (азатиоприн, метотрексат), средства симптоматической и общеукрепляющей терапии.

Однако поиск решений повышения эффективности лечения РС и снижения риска побочных эффектов от используемых препаратов остаются актуальной задачей клинической и теоретической нейроиммунологии.

Частным отражением нейроиммунных взаимоотношений при РС могут служить HLA-антигены (рецепторы) II класса, представленные на активированных антигенами нервной ткани Т- и В-лимфоцитах и моноцитах. Проведенное нами фенотипирование мононуклеаров крови больных РС на принадлежность их к HLA-DR изотипу с параллельным определением основного белка миелина (ОБМ) в сыворотке крови показало, что независимо от формы течения РС (ремиттирующая или непрерывно-рецидивирующая) у половины больных уровень HLA-DR⁺ мононуклеаров превышал физиологическую норму. На этом фоне частота выявления ОБМ в сыворотке крови была хотя и низкой, но тем не менее, совпадающей с обострением РС. Это обстоятельство свидетельствует о том, что система иммунитета находится в состоянии функционального напряжения.

Таким больным, из соображений необходимости ингибции аутоиммунного компонента и использования резервных возможностей нейроориентированных эндогенных (собственных) стволовых клеток, были предложены фармакотерапевтические возможности циклоспорина А

(сандиммун), избирательно супрессирующего аутоиммунный и трансплантационный компоненты, церулоплазмينا, активирующего генеративную функцию костного мозга (Кривохижина Л.В. и соавт., 2004) и корригирующего системный метаболизм, и, наконец, церебролизата (церебролизин), обладающего мультимодальным нейропротекторным действием.

В результате такой комплексной патогенетически ориентированной терапии РС получен обнадеживающий результат. Наблюдалась клинико-иммунологическая регрессия рецидива; на фоне активации миграции лейкоцитов снижался уровень HLA-DR⁺ мононуклеаров, приостанавливался рост уровня IgM, удлинялся до 1-1,5 лет межрецидивный период, сдерживалась инвалидизация. Кортикостероидные препараты на этом фоне были исключены. Исследования продолжаются.

ЭКСПРЕССИЯ мРНК ХЕМОКИНОВ В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ

Сысоев К.А., Гариб Т.Ф., Лешева М.С., Тотолян Арег А.

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

Введение. Рассеянный склероз (РС) – хроническое заболевание с проградентным течением, характеризующееся демиелинизирующим процессом. В основе патогенеза РС лежит аутоиммунное воспаление с вовлечением в него главным образом моноцитов и лимфоцитов. Пусковой фактор и механизмы прогрессирования заболевания остаются слабо изученными. Объектом исследования у больных РС в большинстве случаев является ликвор. Вместе с тем спинномозговая пункция является трудоемкой операцией и сопряжена с риском для пациента.

Цель: поиск диагностических маркеров, отражающих тяжесть воспалительного процесса, позволяющих использовать в качестве объекта исследования периферическую кровь. Представляется актуальным изучение экспрессии мРНК хемокинов – пептидов, участвующих в процессах миграции лейкоцитов в очаг воспаления: IL-8, MIP-1 β , MCP-1, RANTES, эотаксина и эотаксина-2 у пациентов с РС в клетках и плазме периферической крови. Сопоставление показателей экспрессии мРНК хемокинов в клетках крови и внеклеточной мРНК поможет оценить вклад в синтез IL-8, MIP-1 β , MCP-1, RANTES, эотаксина и эотаксина-2 клеток ЦНС.

Материалы и методы. В настоящей работе исследовалась кровь, взятая у 15 пациентов с РС в период ремиссии. После центрифугирования плазма и форменные элементы разносились в разные пробирки. Далее методом аффинной сорбции выделялась РНК, после чего проводили обратную транскрипцию. Полученная кДНК подвергалась ПЦР с использованием специфических для каждого хемокина праймеров, в качестве контрольного гена определялся β -актин. Визуализацию полученных результатов осуществляли в агарозном геле с бромистым этидием с последующим фотографированием. Полуколичественную оценку относительно β -актина проводили с помощью программы Gel-Pro.

Результаты. Полученные данные позволяют сделать вывод о повышенной экспрессии мРНК RANTES, эотаксина и эотаксина-2 как в плазме, так и в клетках крови

по сравнению с контрольной группой. Вместе с тем, при сопоставлении содержания мРНК в плазме и клетках отмечены разнонаправленные изменения в экспрессии различных хемокинов.

Выводы. Проведенная работа указывает на важность изучения экспрессии мРНК хемокинов в периферической крови пациентов с РС.

ВЭБ – ИНФЕКЦИЯ И АНТИТЕЛООБРАЗОВАНИЕ ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ НА ФОНЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА I ТИПА

Теплинская Л.Е., Ветров Ю.Д., Ястребова Н.Е.

ФГУ Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца, Москва, Россия

Цель. Изучение инфицированности вирусом Эпштейна – Барр (ВЭБ) и спектра аутоантител (ААТ) больных диабетической ретинопатией (ДР) на фоне сахарного диабета I типа (СД I).

Материал и методы. На содержание антител (АТ) к ВЭБ обследовано 58 больных ДР / СД I на наличие ААТ к органонеспецифическим и органоспецифическим антигенам (АГ) – 91 больной, из них к микросомальным и цитоплазматическим антигенам (АГ) гипофиза, поджелудочной и щитовидной желез (ПЖ и ЩЖ) – 56 больных. Определение ВЭБ – АТ проводилось с помощью ИФА с диагностическим набором «Векто-ВЭБ NaIgG», «ВЭБ EA-IgG», «ВЭБ VCA – IgM», ААТ – ИФА с тест-системами фирмы «Навина», этапы которых были общепринятыми.

Результаты. Исследования показали, что ВЭБ – АТ обнаружены у 93,1% больных. В структуре АТ чаще (68,9% больных) определялись АТ к ядерному белку EBNA-IgG, свидетельствующие о поздних АТ, реже – АТ к капсидному VCA-IgM (5,2%) и «раннему» EA-IgG (1,7%) антигенам, являющимся маркерами активной инфекции. У 17,2% больных выявлялись комбинации АТ: EBNA – IgG + EA-IgG – 10,3%, EBNA-IgG + VCA-IgM – 6,9%, что предполагает реактивацию ВЭБ. Зависимости между обострениями и/или острой фазой инфекции и стадиями ДР не обнаружено. Установлена в 78,6% случаев связь «ранних» АТ с зимне-весенним (февраль–апрель) периодом года.

ААТ различной специфичности определялись у 56,0% больных в разных сочетаниях. С наибольшей частотой выявлялись АТ к гипофизу (23,2%), ОБМ (18,7%), ДНКд (17,6%), реже – к микросомальной и цитоплазматической фракциям ПЖ и ЩЖ (по 8,9%), тканям почек, сердца (по 5,5%), печени (4,4%), коллагену (3,3%). Установлены взаимосвязи между ААТ и длительностью СД I свыше 20 лет (78,3%, $p < 0,05$), между АТ к ОБМ и энцефалопатией (31,3%, $p < 0,05$), между ААТ к ДНКд и повышенной проницаемостью сосудов сетчатки (29,3%, $p < 0,05$), что предполагает их патогенетическую значимость в нарушении целостности сосудистой стенки. Корреляционных связей между наличием ААТ к гипофизу, ПЖ, ЩЖ и явной патологией желез установить не удалось.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о широкой распространенности ВЭБ-инфекции у больных ДР/СД I, в т.ч. острых ее форм в зимне-весенний период, что патогенетически обосновывает необходимость щадящего режима труда и быта, профилактического курса лечения в период, когда наиболее высок риск острых респираторных вирусных инфекций. Наличие широкого спектра ААТ различной специфичности говорит о генера-

лизованном диабетзависимом аутоиммунном процессе, разных функциях ААТ, и полигландулярной заинтересованности обменно-эндокринной системы на фоне ВЭБ-инфекции.

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ АНТИТЕЛ ПРИ АУТОИММУННОМ ТИРЕОИДИТЕ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Федорова Н.В., Скородок Ю.Л.

Санкт-Петербургская Педиатрическая медицинская академия;

Детская городская больница № 19, Санкт-Петербург, Россия

Цели и задачи: изучить диагностическую значимость различных видов антител при аутоиммунном тиреоидите у детей.

Материалы и методы: в исследование включены 65 детей с АИТ в возрасте 1,7 - 18 лет, 57 девочек и 8 мальчиков. Использовали данные амбулаторных карт, историй болезни. Проводили клиническое обследование, УЗИ щитовидной железы с помощью аппарата Phillips ultrasound (Германия), определяли уровни ТТГ, FT3 и FT4, антитела к тиреоглобулину и тиреопероксидазе (Ат к ТГ, Ат к ТПО) методом иммуноферментного анализа с помощью реактивов фирмы «Алкор-Био».

Результаты. Диагностические титры Ат к ТПО имели 52 пациента (80%), в том числе, 27 (41,5%) - в сочетании с нормальными и 25 (38,5%) - повышенными значениями Ат к ТГ. Наличие Ат к ТГ в отсутствие Ат к ТПО обнаружили еще у 5 детей (7,7%), 8 пациентов (12,3%) оказались серонегативными. Высокие уровни Ат к ТПО сочетались с гипотиреозом, в том числе явным в 53,8% случаев. В отсутствие повышенных значений Ат к ТПО явных нарушений тиреоидной функции не было; 3 пациентам (23%) диагностировали субклинический гипотиреоз.

Выводы. 1. Ат к ТПО являются достаточно чувствительным (80%) маркером АИТ у детей и подростков. 2. Одновременное определение Ат к ТПО и Ат к ТГ незначительно повышает диагностическую ценность серологического метода (87,7%). 3. Вероятность гипотиреоза при АИТ у детей снижается в отсутствие Ат к ТПО.

МЕТАБОЛИТЫ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА И ИНТЕРЛЕЙКИН-6 У БОЛЬНЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Фирстова Л.П., Колбина М.В., Долгих Т.И., Елисеева И.П., Остапенко В.А., Елисеева Л.Н.

Омская государственная медицинская академия, Омск, Россия

Введение: Метаболический синдром – это комплекс метаболических нарушений, в основе которых лежит инсулинорезистентность. Вопрос о существовании тканевой гипоксии у больных с данной патологией очень актуален. В последние годы в литературе появились данные о том, что лактат, количество которого увеличивается в условиях гипоксии, стимулирует продукцию таких провоспалительных цитокинов, как TNF- α , IL-6, макрофагами (Crowter et al., 2001). Стимулирующая роль лактата в последние годы изучается в исследованиях *in vitro*.

Цель: изучить содержание лактата, пирувата и цитокина интерлейкина-6 (IL-6) в сыворотке крови пациентов с метаболическим синдромом.

Материалы и методы. Обследовано 70 пациентов с метаболическим синдромом. Все обследованные были мужского пола в возрасте от 37 до 66 лет. Средний возраст составил $53,3 \pm 6,8$ лет. Диагноз метаболический синдром устанавливался на основании критериев ВОЗ (1998 г.). Необходимым критерием диагноза является наличие инсулиновой резистентности, которая устанавливается на основании выявления одного из перечисленных признаков: сахарный диабет 2 типа (СД 2), повышение уровня глюкозы в крови натощак, нарушение толерантности к глюкозе. Все обследованные пациенты были разделены на II группы. I группу составили 35 пациентов с СД 2 типа. Диагноз сахарного диабета 2 типа подтверждался клинической картиной заболевания и данными лабораторных методов исследования: гликемия натощак, постпрандиальная гликемия, гликированный гемоглобин. Во II группу были включены 35 пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), стабильной стенокардией напряжения. Диагноз ИБС устанавливался на основании характерного клинического течения заболевания, данных инструментальных методов исследования: суточное мониторирование ЭКГ, пробы с дозированными физическими нагрузками. У 65% больных II группы отмечалось повышение гликемии натощак, а у 46% - нарушение толерантности к глюкозе. У всех обследованных имели место и другие признаки метаболического синдрома: повышение артериального давления (более 140/90 мм рт ст), повышение уровня атерогенных фракций холестерина и снижение антиатерогенной фракции ниже нормы. У большинства пациентов индекс массы тела составлял более 30 кг/м², что свидетельствует об ожирении.

С целью выявления и оценки степени выраженности гипоксии использовали косвенный индекс гипоксии – повышение соотношения лактат/пируват.

Контрольную группу составили 30 здоровых лиц. Материалом исследования служила сыворотка крови. Содержание хемокина IL-6 в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа на тест-системах производства ООО «Протеиновый контур» (г. Санкт-Петербург), а содержание лактата энзиматическим методом с использованием наборов «Hronolab» (Швейцария). Определение пирувата проводилось колориметрическим методом. Статистическую обработку проводили с помощью параметрических и непараметрических методов.

Результаты. Обследование показало, что и в I и во II группах уровень лактата и пирувата был повышен, что свидетельствовало о повышении индекса гипоксии. В I группе среднее значение лактата составило $5,14 \pm 0,93$ ммоль/л, что в 3,5 раза больше, чем в контроле ($p < 0,001$), во II группе лактат превышал контрольные показатели в 3,4 раза ($5,08 \pm 1,01$ ммоль/л, $p < 0,01$). Уровень пирувата, также был повышен в обеих группах, в I – в 1,9 раза ($0,25 \pm 0,13$ ммоль/л, $p < 0,1$), а во II – в 3,5 раза ($0,45 \pm 0,13$ ммоль/л, $p < 0,01$). Индекс гипоксии в I группе составил $23,48 \pm 7,9$, а во II – $12,6 \pm 6,03$, что превышает данные контрольной группы в 2,5 ($p < 0,01$) и 1,3 раза ($p < 0,01$) соответственно. Содержание IL-6 в крови обследованных пациентов было повышено по сравнению с контролем. В I группе в 1,2 раза ($56,8 \pm 6,3$ пг/мл; $p < 0,01$), во II – в 1,1 раза ($56,25 \pm 5,2$ пг/мл; $p < 0,01$). Отмечалась положительная корреляция между лактатом и IL-6 ($r = 0,4$), а также между индексом гипоксии и IL-6 ($r = 0,34$) в I группе.

Выводы. У больных с метаболическим синдромом имеет место значительное повышение индекса гипоксии. В большей степени высокий индекс гипоксии обусловлен гиперпродукцией лактата, что свидетельствует о преобладании анаэробных путей получения энергии. При метаболическом синдроме отмечается повышение уровня интерлейкина-6, что при наличии гиперлактацидемии, вероятно, обусловлено активацией системы провоспалительных цитокинов в условиях гипоксии у данной категории пациентов.

ОСОБЕННОСТИ НАСЛЕДСТВЕННОГО ИММУНИТЕТА ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

Хитров А.Н.¹, Огнева Е.А.², Elbeik Т.³, Алекберова З.С.⁴, Сучков С.В.^{1,5}

¹ММА им. И.М. Сеченова, Москва, Россия;

²ГКБ №3, Астрахань, Россия;

³Институт клинической микробиологии Калифорнийского университета, Сан-Франциско, США;

⁴Институт ревматологии РАМН, Москва, Россия;

⁵МОНИКИ им. М.В. Владимирского, Москва, Россия

Цель. Сравнительное исследование параметров наследственного иммунитета при различных вариантах течения ревматоидного артрита (РА).

Материалы и методы. Исследованы сыворотки крови 400 больных с РА и 48 клинически здоровых доноров. Диагноз РА ставился на основании критериев Американской коллегии ревматологов. Медленнопрогрессирующее течение отмечено у 59,8% больных; быстро прогрессирующее – у 40,2%. Внеуставные проявления РА выявлены в 76,3% случаев. Концентрации IgG, IgM и IgA в сыворотках крови определяли методом радиальной иммунодиффузии по Манчини. Количественное определение циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови на основе их размера проводили на лазерном нефелометре. Активность естественных клеток-киллеров (НК-клеток) анализировали в стандартном ³H-уридиновом цитотоксическом тесте (против клеток-мишеней линии K562). Содержание в крови дендритных клеток (ДК) и НК-клеток определяли методом проточной цитометрии.

Результаты. Нами показано существование у больных с IgM-РФ-вариантом РА четырех иммунологических фенотипов - фенотипа I (больные с выраженным аутоиммунным синдромом), II (больные с умеренновыраженным аутоиммунным синдромом), III (больные с умеренновыраженным аутоиммунным синдромом, ассоциированным с вторичным иммунодефицитом - ВИД) и IV (больные без признаков иммунопатологии). Сравнительное исследование механизмов наследственного иммунитета позволило установить для фенотипов I и II резкое увеличение C5a-компонента при стабильности остальных компонентов комплекса; увеличение CD11b⁺- и CD11c⁺-лимфоцитов, CD21⁺- и CD1⁺-лимфоцитов, CD2⁺CD150⁺-клеток; снижение CD1d⁺, CD2⁺, CD16⁺- и CD56⁺-лимфоцитов; нормальные у большинства больных показатели активности фагоцитарной системы (за исключением роста содержания субпопуляции CD14⁺CD163⁺-моноцитов). На фоне подавления значительной части НК-клеток (с каноническими фенотипами CD8⁺CD16⁺-, CD8⁺CD56⁺, CD8⁺CD94⁺- и CD8⁺CD158b⁺) отмечено возрастание двух особых субпо-

пуляций клеток-киллеров – с фенотипом CD8⁺CD57⁺, утилизирующих редкие наборы Т-клеточных рецепторов (TCR) и уникальным фенотипом CD4⁺CD7⁻CD28⁻, способных к клональной экспансии и реализации цитотоксических свойств в отсутствие костимуляторных сигналов. Таким образом, у больных с фенотипами I и II наблюдаются сочетанные нарушения в составе наследственного звена иммунитета – подавление фагоцитарной и цитотоксической функции и снижение уровня ДК, а также рост С5а - важнейшего индикатора аутоиммунного синдрома. У больных с фенотипом III доля субпопуляций CD16⁺- и CD56⁺-лимфоцитов, а также CD11b⁺- и CD11c⁺-клеток, несущих лиганды для макрофагальных CD23-рецепторов, заметно снижена. У больных с фенотипом IV (менее 5% от IgM-РФ⁺-больных) признаки иммунопатологии не обнаружено.

Выводы. Принципиальным для современной модели РА является доминирующее участие механизмов наследственного иммунитета на ранних (в том числе, доклинических) стадиях и аутоиммунитета - в фазе прогрессирования заболевания и развернутой клинической симптоматики.

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ОЦЕНКА ГУМОРАЛЬНОГО ЗВЕНА ИММУНИТЕТА ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

Хитров А.Н.¹, Огнева Е.А.², Elbeik Т.³, Алекберова З.С.⁴, Сучков С.В.^{1,5}

¹ММА им. И.М. Сеченова, Москва, Россия;

²ГКБ N3, Астрахань, Россия;

³Институт клинической микробиологии Калифорнийского университета, Сан-Франциско, США;

⁴Институт ревматологии РАМН, Москва, Россия;

⁵МОНИКИ им. М.В. Владимирского, Москва, Россия

Цель. Сравнительное исследование параметров гуморального звена иммунитета при различных вариантах течения ревматоидного артрита (РА).

Материалы и методы. Исследована сыворотка крови 400 больных с РА и 48 клинически здоровых доноров. Диагноз РА ставился на основании критериев Американской коллегии ревматологов. Концентрации IgG, IgM и IgA определяли методом радиальной иммунодиффузии по Манчини. Количественное определение циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови проводили на лазерном нефелометре. Сывороточные криоглобулины оценивали методами, описанными ранее. Определение ревматоидного фактора (РФ) и концентрации иммуноглобулина Е (IgE) в сыворотке крови осуществляли методом ИФА. Сывороточные концентрации неоптерина, остеопротегерина (OPG), стромального фактора дермы (SDF-1), аутоантител (аутоАТ) к суммарному коллагену (анти-Col), коллагену II-типа (анти-Col II), антигену В7-Н1 и цитруллинизированному циклическому пептиду (анти-CCP2), а также антинуклеарных (ANA), антиперинуклеарных (APNA), антинуклеосомальных (ANSA), антикератиновых (АКА) и антинейтрофильных цитоплазматических (ANCA) аутоАТ определяли методом ИФА. Экспресс-скрининг образцов крови на наличие ДНК-абзимов проводили разработанным ранее способом аффинной сорбции.

Результаты. Нами показано существование у больных с IgM-РФ⁺-вариантом РА четырех иммунологических фенотипов - фенотипа I (больные с выраженным аутоиммунным синдромом), II (больные с умеренно выраженным

аутоиммунным синдромом), III (больные с умеренно выраженным аутоиммунным синдромом, ассоциированным с вторичным иммунодефицитом - ВИД) и IV (больные без признаков иммунопатологии). Сравнительное исследование особенностей гуморального звена иммунитета позволило установить для фенотипов I и II появление у больных анти-CCP2-аутоАТ и анти-В7-Н1 аутоАТ; появление в сыворотке ЦИК и криоглобулинов; увеличение сывороточных титров аутоАТ к PNA (APNA), Col, анти-ДНК-аутоАТ изотипов IgG и IgM (в том числе, и ДНК-абзимов), антинуклеосомальных (ANSA) и антинуклеарных (ANA) аутоАТ, АК- и ANCA аутоАТ в среднем в 2,5-4 раза от средних значений в общей популяции больных РА; увеличение сывороточных концентраций sCD23 и IgE в среднем на 14-28%, на 22-45% - неоптерина, OPG и SDF-1; повышение содержания АТ-продуцирующих В-лимфоцитов (CD19⁺ и CD20⁺) в среднем на 8-15% с одновременным ростом сывороточных концентраций IgG, IgA и IgM на 4-12%, 2-10% и 6-18% соответственно. У больных с фенотипом III минимальные отклонения выявлены в составе гуморального звена иммунитета – у ряда больных обнаружены анти-Col II, анти-ДНК (в том числе, ДНК-абзимы) и анти-CCP2 аутоАТ, характерные для аутоиммунного синдрома. Других признаков аутоиммунных нарушений у этой категории пациентов не выявлено. У больных с фенотипом IV (менее 5% от IgM-РФ⁺-больных) признаков иммунопатологии не обнаружено. Основным серодиагностическим критерием РА является наличие в крови IgM-РФ аутоАТ. При РФ⁻-варианте РА и в результате сероконверсии в направлении РФ⁺ → РФ⁻ часть из пациентов сохраняет диагноз аутоиммунного варианта заболевания, однако масштаб патогенетических сдвигов и объем клинической симптоматики у таких пациентов значительно меньше, нежели в РФ⁺-позитивной группе.

Выводы. Серопозитивность по IgM-РФ аутоАТ является одним из важнейших критериев, определяющих риск и размах аутоиммунного синдрома при прогрессировании РА.

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ОЦЕНКА КЛЕТОЧНОГО ЗВЕНА ИММУНИТЕТА ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

Хитров А.Н.¹, Огнева Е.А.², Elbeik Т.³, Алекберова З.С.⁴, Сучков С.В.^{1,5}

¹ММА им. И.М. Сеченова, Москва, Россия;

²ГКБ N3, Астрахань, Россия;

³Институт клинической микробиологии Калифорнийского университета, Сан-Франциско, США;

⁴Институт ревматологии РАМН, Москва, Россия;

⁵МОНИКИ им. М.В. Владимирского, Москва, Россия

Цель работы. Сравнительное исследование параметров клеточного звена адаптивного иммунитета при различных вариантах течения ревматоидного артрита (РА).

Материалы и методы. Исследована сыворотка крови 400 больных с РА и 48 клинически здоровых доноров. Диагноз РА ставился на основании критериев Американской коллегии ревматологов. Исследование субпопуляционного состава клеток периферической крови проводили путем иммунофенотипирования методом проточной цитометрии с применением соответствующих моноклональных антител. Содержание и активность Th1- и Th2-кле-

ток в периферической крови анализировали путем оценки продукции внутриклеточных цитокинов (IL-2 и IFN γ в случае Th1-клеток и IL-4 в случае Th2-клеток) в CD4⁺-лимфоцитах с использованием проточной цитометрии.

Результаты. Нами показано существование у больных с IgM-RF⁺-вариантом РА четырех иммунологических фенотипов - фенотипа I (больные с выраженным аутоиммунным синдромом), II (больные с умеренно выраженным аутоиммунным синдромом), III (больные с умеренновыраженным аутоиммунным синдромом, ассоциированным с вторичным иммунодефицитом - ВИД) и IV (больные без признаков иммунопатологии). Для больных с фенотипами I и II наиболее на фоне подавления функции значительной части NK-клеток (с каноническими фенотипами CD8⁺CD16⁺, CD8⁺CD56⁺, CD8⁺CD94⁺ и CD8⁺CD158b⁺-, несущих низкоаффинные Fc-рецепторы) отмечено возрастание двух особых субпопуляций клеток-киллеров – с фенотипом CD8⁺CD57⁺, утилизирующих для механизма узнавания клеточных мишеней относительно редкие наборы Т-клеточных рецепторов (TCR), и уникальным фенотипом CD4⁺CD7⁻CD28⁻, способных к клональной экспансии, гиперпродукции γ -IFN и реализации цитотоксических свойств в отсутствие костимуляторных сигналов. У больных с фенотипом III установлено снижение содержания CD3⁺-лимфоцитов и относительный рост клеток-супрессоров (с фенотипом CD8⁺) с одновременным уменьшением ИРИ (CD4/CD8). В функциональном плане у больных зарегистрировано подавление пролиферативного ответа и Т-, и В-клеток на стимуляцию митогенами, тогда как функциональная (цитотоксическая) активность группы клеток-киллеров (NK- и LAK-) полностью сохранена, притом, что доля соответствующих субпопуляций (CD16⁺- и CD56⁺-лимфоцитов) заметно снижена. У больных с фенотипом IV признаков иммунопатологии не обнаружено. К наиболее значимым иммунорегуляторным Т-клеткам принадлежат CD4⁺-лимфоциты, экспрессирующие ранние активационные маркеры.

Выводы. Формирование субпопуляционного состава клеток и нарушения клеточного иммунитета ведет к развитию тяжелых аутоиммунных нарушений, свидетельствуя о важнейшей роли такого рода субпопуляций в контроле иммунного гомеостаза.

ЗАВИСИМОСТЬ ФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ОТ СТЕПЕНИ ВЫРАЖЕННОСТИ АУТОИММУННОГО КОМПОНЕНТА

Шарипова З.Ф., Фархутдинова Л.М., Кильсенбаева Ф.А.

Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

Патология щитовидной железы является одной из наиболее актуальных проблем здравоохранения в Республике Башкортостан, эндемической по тиреопатиям.

Целью нашего исследования являлось уточнение характера иммунологических сдвигов в зависимости от функциональной активности щитовидной железы (ЩЖ). Было обследовано в условиях отделения эндокринологии РКБ им. Г.Г. Куватова 25 больных с синдромом гипотиреоза, в возрасте от 28 до 70 лет (1 группа) и 45 больных с синдромом гипертиреоза, в возрасте от 17 до 74 лет (2 группа), контрольная группа составляла 55 человек в возрасте от 15 до 75 лет. Во всех группах проводились гормональ-

ное («Вектор Бест») и иммунологическое исследование первого и второго уровня («МедБиоСпектр»). ДТЗ клинически проявляется синдромом гипертиреоза, АИТ синдромом гипотиреоза.

В группе больных с синдромом гипотиреоза выявлено статистически значимое увеличение IgG (17,69±1,22) и HLA-DR локуса, кодирующего MHC II класса (30,7±1,33), повышенный уровень процентного содержания лимфоцитов (34,0±1,67) и АТ к ТПО (402,89±95,0), снижение субпопуляций Т-лимфоцитов CD3 (60,0±1,0), CD4 (35,2±0,8), CD8 (20,2±0,6) и увеличение хелперно-супрессорного отношения CD4/8 (1,8±0,07) по сравнению с контролем (13,75±0,68; 21,4±0,8; 28±0,9; 98±0,1; 65,93±1,05; 39,65±1,12; 28,15±1,52; 1,53±0,05) (p<0,05). Во второй группе пациентов с синдромом гипертиреоза обнаружен повышенный уровень Ig G (27,5±1,0), HLA-DR локуса (27,0±1,0), процентного содержания лимфоцитов (37,38±1,46) и АТ к ТПО (173,26±45,7), увеличение хелперно-супрессорного отношения CD4/8 (1,8±0,07) за счет снижения субпопуляции Т-лимфоцитов CD8 (21,3±0,8) относительно группы здоровых лиц (p<0,05).

По результатам проведенного исследования сниженная функциональная активность ЩЖ сопровождается более выраженными иммунологическими сдвигами, которые характерны для текущего аутоиммунного процесса. Более высокий уровень антителообразования при гипотиреозе подтверждается также повышенными значениями IgG по сравнению с гипертиреозом. Для синдрома гипертиреоза признаки аутоиммунного процесса менее выражены. Полученные результаты исследования совпадают с литературными данными.

Таким образом, изменения функционального состояния (гипо- и гиперфункция) ЩЖ сопровождаются сдвигами в иммунном статусе, что подтверждает патогенетическую значимость системы иммунитета в развитии тиреопатий.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ОЦЕНКИ АКТИВНОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ

Шульман А.М., Шульман М.А., Созина А.В.¹, Лапин С.В.¹, Тотолян Арег А.¹, Шемеровская Т.Г.

СПб ГУЗ Городская больница № 25 – Городской Ревматологический центр, Россия;

¹НМИЦ по молекулярной медицине на базе СПбГМУ имени академика И.П.Павлова, Россия

Введение. Системная красная волчанка (СКВ) – хроническое системное аутоиммунное заболевание. Правильный и многосторонний подход к определению активности болезни является важным фактором в подборе и коррекции терапии, а также оценке прогноза заболевания.

Целью нашего исследования было оценить взаимосвязи различных клинических и лабораторных показателей с активностью заболевания и их применимость в практической работе.

Материалы и методы. Нами была обследована группа из 67 больных с подтвержденным диагнозом СКВ, находящихся на госпитализации в Городском ревматологическом центре. У всех больных были собраны данные анамнеза, было проведено объективное обследование и собраны данные клинико-лабораторных исследований. Имму-

нологическое обследование больных включало выявление антинуклеарного фактора (АНФ) методом непрямой иммунофлуоресценции с использованием в качестве субстрата клеточной линии HEp-2, антител к двуспиральной ДНК (дсДНК), методами ИФА и с использованием тест-системы «Вектор тест балтика» (Россия) и непрямой иммунофлуоресценции на *St.lucilliae*, ревматоидного фактора (РФ) методом агглютинации частиц латекса, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) методом осаждения с 3,5% раствором полиэтиленгликоля. Для оценки активности течения СКВ нами был использован опросник SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Index). Также использовался индекс повреждения SLICC/ACR Damage Index и шкала оценки динамики заболевания - BILAG (British Isles Lupus Assessment Group).

Статистический анализ осуществлялся с использованием стандартного пакета статистических программ SPSS 12.0.

Результаты. В исследуемую группу вошли 67 больных с СКВ 9 мужчин, 58 женщин в возрасте от 18 до 75 лет с активностью болезни, по оценке лечащего врача, 1-3 степеней и длительностью заболевания 0,5-49 лет. Среди обследуемых пациентов поражение кожи регистрировалось в 53 случаях (79,10%), нервной системы – в 44 (66,67%), опорно-двигательного аппарата в 58 (86,57%), сердечно-сосудистой системы – в 39 (58,21%), почек – в 35 (52,24%).

У 46 больных (73,01%) были выявлены АНФ, из которых у 24 (52,17%) отмечен гранулярный тип свечения и у 22 (47,83%) – гомогенный тип свечения ядра. У 26 пациентов (38,81%) выявлялись антитела к dsДНК.

Было выявлено, что с активностью заболевания достоверно положительно коррелирует оценка активности по шкале SLEDAI ($r=0,58$, $p<0,05$) при отсутствии корреляции с индексом повреждения, а также с возрастом и длительностью заболевания.

Присутствие АНФ достоверно коррелировало с большинством общелабораторных показателей активности заболевания – уровнем СОЭ ($r=0,57$, $p<0,01$), гамма-глобулинов ($r=0,57$, $p<0,01$), гемоглобина ($r=-0,51$, $p<0,01$), числом лейкоцитов ($r=-0,32$, $p<0,01$) и с наличием РФ ($r=0,35$, $p<0,01$). Также достоверно различалась выявляемость АНФ, антител к dsДНК у пациентов с минимальной и максимальной степенями активности, однако достоверных различий по типам свечения не наблюдалось. Достоверных различий в количестве ЦИК в указанных группах не было выявлено.

Выводы. Для оценки активности течения СКВ необходим комплексный подход с оценкой клинико-лабораторных, иммунологических данных, из которых наиболее значимыми являются АНФ, антитела к dsДНК, а также применение шкал активности течения заболевания.