

ИММУНОЛОГИЯ ИНФЕКЦИЙ

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ ЦИТОКИНОВ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ (ХГС): ВЛИЯНИЕ НА ЕСТЕСТВЕННОЕ ТЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Абдуллаев С.М., Самоходская Л.М.,
Игнатова Т.М.¹, Мухин Н.А.¹, Ткачук В.А.

Факультет Фундаментальной медицины МГУ
им. Ломоносова, Москва, Россия;

¹Клиника нефрологии, внутренних
и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева,
ММА им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

Хронический гепатит С (ХГС) представляет собой воспалительное заболевание с неуклонно прогрессирующим течением и характеризующееся значительной межиндивидуальной вариабельностью клинической картины и исходов. Основной причиной морбидности и смертности больных ХГС является цирроз печени, скорость формирования которого варьирует от нескольких лет до нескольких десятков лет. В литературе последних лет уделяется особое внимание изучению полиморфизма ряда генов, играющих ключевую роль в процессе фиброгенеза и воспаления. Предполагается, что носительство определенных аллелей, ассоциированных с изменением продукции цитокина, может объяснить, по крайней мере отчасти, особенности фиброгенеза у конкретного больного. Вследствие этого, целью нашего исследования было определение клинического и прогностического значения носительства определенных полиморфизмов генов цитокинов (-511 СТ гена IL-1b, -1082 GA гена IL-10, -174 GC гена IL-6 и +915 GC гена TGF- β 1) у больных ХГС.

Нами было обследовано 105 больных ХГС и 250 здоровых доноров, составивших контрольную группу. У всех больных была установлена стадия поражения печени на основании морфологического исследования (F1-F4). Определение полиморфизма исследуемых генов проводилось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующей обработкой продуктов ПЦР соответствующей эндонуклеазой рестрикции.

Распределение генотипов исследуемых генов в контрольной группе находилось в соответствии с равновесием Харди-Вайнберга. Медленное прогрессирование фиброза (1 стадия фиброза через 10 или более лет после инфицирования) ассоциировалось с носительством -174 GG полиморфизма гена IL-6 (OR=7,1; p=0,01). Имелась тенденция к более частому выявлению -511 TT генотипа гена IL-1b у больных с циррозом печени (15,5%) по сравнению с больными с медленным темпом прогрессирования фиброза печени (2,7%) (OR=5,6; p=0,08). Не было выявлено статистически значимых отличий в частоте обнаружения генотипов исследуемых полиморфизмов гена IL-10 и TGF- β 1.

-174 GC полиморфизм гена IL-6 и -511 СТ гена IL-1b влияют на естественное течение ХГС и имеют прогностическое значение, вследствие чего могут быть использованы в качестве предикторов неблагоприятного течения ХГС.

НАРУШЕНИЯ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ РЕАКТИВНОСТИ ПРИ КАНДИДОЗНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ

Агафонова Е.В., Велижинская Т.А.,
Зиятдинова Н.В., Нарыков Р.Х.

Казанский государственный медицинский
университет Республиканская клиническая
больница № 2, Россия

Широкое распространение ВИД, маркируемых хроническими воспалительными заболеваниями определяет рост поражений, инициированных грибами рода кандиды. Исследовали иммунный статус при соматических заболеваниях у детей, маркируемых инфекционным синдромом – хронических пиелонефритах (n=25), хронических гастродуоденитах (n=35), ассоциированных с грибами рода кандиды. С использованием проточной двухцветной цитофлуориметрии ("Facs Calibur", BD USA) изучали содержание CD3⁺CD19⁻, CD3⁺CD4⁺, CD3⁺CD19⁺, CD16/56⁺CD3⁻, CD3⁺CD8⁺, CD3⁺CD16/56⁺, CD3⁺CD4⁻CD8⁻, CD4⁺CD8⁺ лимфоцитов и экспрессию маркеров активации - CD95, CD25, HLA-DR. Оценивалось количество CD14⁺DR⁺, CD14⁺16⁺ моноцитов периферической крови. Изучалась экспрессия рецепторов -11b/18, 16, 95 на гранулоцитах. Оценивали кислородзависимую биоцидность N, процессы захвата и переваривания патогена (культура *St. aureus*).

У детей с кандидозной инфекцией по сравнению с контрольной, имело место снижение содержания CD3⁺CD19⁻ -45,5%±5,5, CD3⁺CD4⁺ - 29,8 %±4,6; p<0,05- лимфоцитов, при этом выявлена взаимосвязь между уровнем маннано-протеинового антигена *C. albicans* (MA) и содержанием CD3⁺CD4⁺ лимфоцитов (% - r=-0,67, p<0,05: x 10⁹/л, r=-0,77 p<0,05). Отмечено повышенное содержание двойных позитивных (CD4⁺CD8⁺) в 27,5 % и двойных негативных клеток CD3⁺CD4⁻CD8⁻ в 12,8 %, которые относят к популяции функционально неактивных Т-лимфоцитов. Выявлено повышенное содержание популяции CD4⁺CD25⁺ (4,1±0,9%, p<0,05), при этом имела место взаимосвязь между их количеством и MA (p<0,05). При изучении экспрессии активационных маркеров на ИКК имело место достоверное снижение содержания CD3⁺DR⁺ (3,5±0,6%, p<0,05). По сравнению с контрольной группой отмечалось снижение как относительного, так и абсолютного количества гранулоцитов, экспрессирующих CD11b, CD16⁺ рецепторы - для 11b > чем в 2, для 16 > чем в 3 раза. Отмечено повышенное содержание CD95+N, как по относительному, так и по абсолютному содержанию (p<0,05), что, по-видимому, связано с нарастанием антигенной нагрузки при циркуляции MA. Достоверная разница отмечена для интегральных показателей N фагоцитоза – ИПЗФ (интегральный показатель завершенности фагоцитоза), p<0,05 по сравнению с контрольной группой, КМ (коэффициент мобилизации) - p<0,05. Выявлено угнетение экспрессии рецепторов адгезии (35,6±0,41%, p<0,05), HLA-DR (76,8±0,92, p<0,05) на моноцитах и повышение содержания CD16⁺CD14⁺ (6,02%±0,02%, p<0,05) клеток. В лите-

ратуре данную популяцию рассматривают как провоспалительные или супрессорные моноциты, им придается большая роль в угнетении антигенспецифического Th1 иммунного ответа. Таким образом, при проточной цитофлюориметрии получены новые сведения о дифференцированных нарушениях иммунного статуса при кандидозной инфекции у детей.

СНИЖЕНИЕ ИНТЕРФЕРОНОГЕННОЙ АКТИВНОСТИ КЛЕТОК КРОВИ БОЛЬНЫХ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПАРОДОНТА

Алексеева Е.С.

НПЦ стоматологического факультета СПбГМУ им.акад.И.П.Павлова, Россия

Роль интерферонов в защите организма от инфекций, регуляции клеточных и иммунологических процессов показана многими исследователями (Кетлинский С.А. с соавт., 1992).

В интерфероновом обеспечении гомеостаза организма имеет значение потенциальная способность клеток к продукции интерферона и факторы, воздействующие на эту способность.

Цель этой работы установить способность клеток здоровых лиц и страдающих от хронических заболеваний пародонта (ВЗП) к индукции интерферонов I и II классов.

Было обследовано 80 больных хроническим катаральным гингивитом и 35 больных легкой формой хронического пародонтита. Больные обследовались до проведения санации, непосредственно после завершения лечения и через 6 месяцев и 1 год – при контрольном обследовании.

Для определения интерферонов образцы цельной крови обследуемых инкубировали в присутствии индукторов: вируса Ньюкасла, индуцирующего преимущественно α/β интерфероны и со стафилококковым энтеротоксином, индуцирующим продукцию γ интерферона. Далее определяли уровень интерферона по торможению репродукции вируса в монослое клеток тест-культуры.

Было установлено, что в указанных условиях клетки крови практически здоровых контрольных лиц продуцировали $198,5 \pm 14,2$ МЕ/мл интерферонов α/β и $101,3 \pm 8,9$ МЕ/мл IFN γ .

Способность клеток крови больных гингивитом и пародонтитом к продукции IFN α/β была снижена до $165,2 \pm 0,14$ МЕ/мл и $169,1 \pm 0,7$ МЕ/мл против контроля (соответственно, $p < 0,05$ – $p < 0,01$). Продукция IFN γ снижена до $75,0 \pm 0,09$ МЕ/мл и $71,3 \pm 0,16$ МЕ/мл сравнительно с контролем ($p < 0,01$). То есть средний уровень IFN α/β был снижен на 15%, а IFN γ – на 25-30%.

После проведения лечения с санацией ротовой полости уровень продукции IFN α/β и IFN γ достоверно нарастал. Однако сразу после лечения и через 6 и 12 месяцев он не достигал контрольных величин. Так при гингивите через 12 месяцев уровень IFN α/β достигал $175,1 \pm 1,5$ МЕ/мл, уровень IFN γ – $80,3 \pm 0,7$ МЕ/мл ($p < 0,05$). В группе с пародонтитом – соответственно $176,1 \pm 1,2$ МЕ/мл и $81,9 \pm 0,46$ МЕ/мл ($p < 0,01$).

Число больных, у которых через 12 месяцев уровень продукции IFN α/β соответствовал контролю, составляло 20 и 25%, уровень IFN γ выше 100 МЕ/мл не встречался ни разу.

Таким образом, было установлено, что хронический гингивит и пародонтит сопровождается снижением потенциальной способности клеток крови к продукции IFN α/β

и IFN γ . Подавление резервных возможностей клеток сохраняется в течение года после проведения лечения.

ФЕНОТИП АКТИВИРОВАННЫХ ЛИМФОЦИТОВ, УРОВЕНЬ TNF α И IL-4 У БОЛЬНЫХ УРОГЕНИТАЛЬНЫМ ХЛАМИДИОЗОМ

Алимухамедова Ю.А., Ризопулу А.П.¹, Гариб Ф.Ю.¹, Абидов А.М.

НИИ дерматологии и венерологии МЗ РУз, Ташкент, Узбекистан;

¹Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им.акад.И.П.Павлова, Россия

Изучены характеристики некоторых маркеров активации лимфоцитов, а также состояние оппозитных цитокинов TNF α и IL-4 в периферической крови у 63 больных урогенитальным хламидиозом в возрасте от 19 до 50 лет и 19 здоровых доноров. Для этого использовали моноклональные антитела к следующим рецепторам: маркеры ранней активации - CD25, CD38; маркеры поздней активации - CD95, HLA-DR.

Результаты исследования показали, что у больных урогенитальным хламидиозом отмечалось достоверное повышение абсолютного количества клеток с фенотипом ранних маркеров активации CD25 - 495 ± 25 ($P < 0,05$), при этом у 26 (41,2%) пациентов с урогенитальным хламидиозом индивидуальные абсолютные значения числа CD25⁺ лимфоцитов отклонялись от границ нормы. Относительное число CD25⁺ клеток в среднем по группе у больных было $25,51 \pm 0,76\%$ и не имело достоверных отличий от показателей у здоровых ($24,05 \pm 0,60\%$). Несмотря на это процент положительных проб здесь был даже выше, чем при анализе абсолютных значений этого показателя и составил 30/63 (48%).

У обследованной группы больных наблюдалось значительное – в 1,7 раза - снижение относительного ($15,11 \pm 0,66\%$, $P < 0,001$), и в 1,6 раза - абсолютного (291 ± 17 кл/мкл, $P < 0,001$) количества клеток с CD38⁺ активационными маркерами по сравнению с данными контрольной группы ($26,21 \pm 0,53\%$ и 470 ± 18 кл/мкл, соответственно). У 79,3% по относительному и у 75% пациентов по абсолютному значению были обнаружены отклонения от $M \pm 2\sigma$. Отмечена прямая связь между сниженной экспрессией CD38⁺ лимфоцитов и Т-клеточным иммунодефицитом, что возможно, связано с блокированием клеточной активации через CD38⁺ антигены.

Не выявлено статистической разницы с контролем в экспрессии CD95⁺ рецепторов поздней активации лимфоцитов при анализе относительного их содержания в среднем по группе. В то же время абсолютное число клеток с фенотипом CD95⁺ было достоверно повышено и составило 481 ± 22 кл/мкл против 424 ± 16 кл/мкл – в контроле ($P < 0,05$). Причем процент пациентов, у которых готовность к апоптозу была высокой, составил 40%.

Анализ лимфоцитов, имеющих на поверхности антигены HLA-DR, у больных с урогенитальным хламидиозом показал сниженную их экспрессию при изучении относительных параметров. Так, относительное число лимфоцитов, экспрессирующих маркеры HLA-DR составило $20,29 \pm 0,57\%$ против $23,26 \pm 0,74\%$ в контроле ($P < 0,01$). Причем, у 18 пациентов (29%) искомым показателем выходил за пределы нормативных границ. Абсолютное число

лимфоцитов с HLA-DR-молекулами также имело тенденцию к снижению, что, однако, не имело статистически значимой разницы с данными контрольной группы. Тем не менее, практически у 1/4 части больных были выявлены отклонения от $M \pm 2\sigma$.

Результаты исследования состояния цитокиновых молекул TNF α и IL-4 показали, что у больных урогенитальным хламидиозом, наблюдалось статистически достоверное снижение концентрации IL-4, что составило $14,10 \pm 0,51$ пг/мл и увеличение содержания TNF α до $2,85 \pm 0,09$ пг/мл по сравнению с данными контрольной группы ($20,26 \pm 0,65$ пг/мл и $2,50 \pm 0,08$ пг/мл, соответственно). Причем, практически у половины больных были зарегистрированы отклонения от нормативных границ сыровоточного уровня IL-4 и TNF α .

Анализ полученных данных свидетельствует о том, что у больных урогенитальным хламидиозом регистрируется резкое подавление экспрессии ранних активационных маркеров CD38⁺ с параллельным усилением CD25⁺ фенотипа лимфоцитов, а также дисбаланс экспрессии поздних маркеров активации – повышенная готовность к апоптозу и снижение молекул антигенной презентации МНС II класса HLA-DR белков. У больных урогенитальным хламидиозом, при инфицировании внутриклеточными *Chl.trachomatis* наблюдается дисбаланс в иммунной регуляции, что выражается снижением экспрессии белков IL-4 и усилением продукции провоспалительных цитокинов - TNF α , которые, в свою очередь влияют на пролиферацию антигенспецифических Т-лимфоцитов и Т-хелперов.

Следовательно, цитокины занимают ключевую роль в развитии иммунодефицитных состояний, обусловленных урогенитальным хламидиозом.

Таким образом, результаты нашего исследования свидетельствуют, что у пациентов при инфицировании урогенитальным хламидиозом развиваются глубокие нарушения в иммунной системе, характеризующиеся диспропорцией экспрессии маркеров ранней и поздней активации лимфоцитов, усилением провоспалительной составляющей иммунного ответа.

РЕТРОСПЕКТИВНАЯ ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В (ВГВ) У ДЕТЕЙ ГРУПП РИСКА

Байдакова Л.И., Горячева Л.Г., Харит С.М.

ФГУ НИИ детских инфекций Росздрава, Санкт-Петербург, Россия

Вакцинация является единственным эффективным способом снижения заболеваемости ВГВ, который, по-прежнему, широко распространен во всем мире. Многочисленные результаты проведенных исследований позволили получить доказательства возможности рассматривать ВГВ как инфекцию, управляемую средствами специфической профилактики, особенно в закрытых детских учреж-

дениях, где высока опасность заражения за счет тесного контакта и снижения напряженности поствакцинального иммунитета.

Цель исследования. Оценить эффективность вакцинации против ВГВ, проведенной детям из групп риска в 1996-2000 гг. и разработать тактику введения бустерных доз вакцины.

Задачи. 1. Провести сравнительную оценку различных схем вакцинации против ВГВ у детей из групп риска, иммунизированных в 1996-2000гг. по данным клинико-биохимического и серологического контроля. 2. Разработать тактику ревакцинации против ВГВ у детей групп риска.

Материалы и методы. На базе НИИДИ в 2004-06гг. проведен анализ сохранности противогепатитного иммунитета у 100 (из 216) детей из групп риска, привитых в 1996-2000 гг. Группы риска составляли дети из семейного очага ВГВ (57 чел.) и дети из детских домов (43 чел.). Настоящее исследование включало сбор анамнеза, осмотр, биохимический анализ крови (АЛТ, билирубин), определение уровня анти-НВs и других маркеров HBV-инфекции в ИФА.

Результаты. Вакцинация детей проводилась по 3-м схемам: 0-1-6, 0-1-2-12 и нестандартной, с удлинением интервалов между прививками по разным причинам.

Протективный иммунитет после завершения вакцинации с использованием 3-х схем установлен через месяц в 94,9%, а через год в 87,8% случаев. Через год число детей с незащитными титрами выросло с 5,1% до 12,2% (см. табл.). Достоверно чаще низкие титры антител регистрировались в группе привитых с нарушенным графиком (44,4% против 5% при схеме 0-1-6). Катамнестический анализ показал, что уровень анти-НВs 10 и более мМЕ/мл через 7-10-лет отмечался только в 69% случаев.

Столь низкий процент детей с защитным титром антител - результат обработки данных 2-х групп, существенно отличающихся между собой по состоянию здоровья. Дети из семейных очагов составляли группу относительно здоровых и частота регистрации анти-НВs в защитной концентрации у них была существенно выше, чем у детей из домов ребенка (80,7%; $53,3\% p < 0,05$), которые являлись воспитанниками специализированных учреждений с отклонениями в психическом развитии, имели органические поражения ЦНС и другие пороки развития.

У 11 детей через 7-10 лет были выявлены НВs_с IgG-антитела, что свидетельствовало о встрече и инфицировании HBV. Все они были привиты в возрасте после 1 года без предвакцинального скрининга. У 1 ребенка на момент обследования выявились НВsAg(+), анти-НВs_с IgG(+), анти-НВs(-), что указывало на течение хронического ВГВ. У 7 пациентов - сочетание анти-НВs_с IgG(+) и анти-НВs(+) указывало на выработку защитных антител в результате перенесенной инфекции, а не вакцинации. У 3-х детей - анти-НВs_с IgG(+), анти-НВs(-), НВsAg(-) говорило о встрече этих детей с инфекцией, но без выработки защитных антител.

СРОКИ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПОСЛЕ ЗАВЕРШЕНИЯ ВАКЦИНАЦИИ

Сроки обследования после завершения вакцинации	n	Число детей (в %) с титрами анти-НВs:		
		менее 10 мМЕ/мл	10-99 мМЕ/мл	100 мМЕ/мл и более
Через 1-2 месяца	216	$5,09 \pm 1,5$	$6,48 \pm 1,7$	$88,41 \pm 2,2$
Через 1 год	41	$12,2 \pm 5,1$	$9,76 \pm 4,6$	$78,1 \pm 6,5$
Через 7-10 лет	100	$31,0 \pm 4,6$	$28,0 \pm 4,5$	$41,0 \pm 4,9$
P 1-2		$>0,05$	$>0,05$	$>0,05$
P 1-3		$<0,001$	$<0,001$	$<0,001$
P 2-3		$<0,01$	$<0,01$	$<0,001$

Таким образом, ретроспективный анализ показал, что через 7-10 лет после иммунопрофилактики 62,0% детей были защищены от ВГВ, а 27% нуждались в дополнительной вакцинации. Однократное введение бустерной дозы вакцины, проведенное 16 детям, указывало на высокую ее эффективность - наличие защитных титров антител на 30 день в 93,8% случаев.

Заключение. Детям из групп риска, прививаемым против ВГВ, в возрасте старше 6 месяцев необходим предварительный скрининг, исключающий наличие HBV-инфекции, а через 7-10 лет – обязательное определение титров анти-HBs. При их значении менее 10 мМЕ/мл показано введение бустерной дозы вакцины, эффективность которой составляет 93,8%.

УЛЬТРАСТРУКТУРНАЯ ДИАГНОСТИКА ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Бархина Т.Г., Никитина Г.М.

*ГУ НИИ морфологии человека РАМН,
Москва, Россия*

Развитие патологического состояния, в особенности при действии вирусных агентов, сопровождается рядом функциональных, ультраструктурных и молекулярных изменений клеточных систем организма, имеющих свои характерные популяционные признаки.

Действие на клетки РНК- и ДНК-геномных вирусов в начальные стадии процесса имеют сходные черты, при внедрении же их в цитоплазму и/или в нуклеоплазму носят как аналогичные, так и отличительные характеристики.

Цель настоящей работы заключается в ультраструктурной диагностике ряда вирусных инфекций в клинике и эксперименте.

Материал и методы. С помощью различных методов электронной микроскопии получены дифференциально-диагностические критерии папилломавирусной, герпетической инфекции, ВИЧ-инфекции и прослежена динамика гриппозной инфекции в эксперименте. Помимо изучения биопсийного материала на различных органах, исследованы эритроциты периферической крови с помощью трансмиссионной (ТЭМ) и сканирующей (СЭМ) электронной микроскопии.

Результаты. При изучении различных тканей, органов и клеток при вышеназванных инфекциях мы констатировали, что из всех популяций клеток наиболее уязвимыми оказались лимфоциты, плазмодциты, тучные клетки и нейтрофилы. Повреждения же органов было в значительной степени адресно по отношению к различным нозологиям. Так, при ВИЧ-инфекции нами обнаружены наибольшие изменения в органах систем, непосредственно соприкасающихся с окружающей средой: дыхательной, пищеварительной системами и кожей. Эти изменения заключаются в следующем: 1) наличие вирусных частиц и включений в цитоплазме клеток вблизи гранулярного эндоплазматического ретикулума (ГЭР), 2) образование так называемых мембранно-гранулярных структур (МГС), характерных только для ВИЧ-инфекции, 3) резкая деструкция клеточных органелл, ответственных за метаболические процессы, 4) ослабление активности основного метаболического фермента – аденилатциклазы на мембранах многих клеток. Изучение папилломавирусной и герпетической инфекций не отличалось таким разнообразием изменений, нам только удалось выявить наличие вирусных частиц и вклю-

чений в некоторых эпителиальных клетках органов женской половой сферы.

Исследование эритроцитов периферической крови при различных вирусных инфекциях выявило полиморфизм изменений их формы и дезорганизацию их мембраны. Сходными для всех вирусных инфекций является появление значительного количества патологических форм эритроцитов и нарушение структуры мембраны. Однако при ВИЧ-инфекции эти процессы усиливаются в зависимости от прогрессирования заболевания и в терминальной стадии заболевания обнаруживаются мощные дефекты эритроцитарных мембран, ведущие к необратимым гемолитическим нарушениям с обнаружениями «теней» эритроцитов.

Таким образом, с помощью методов электронной микроскопии получены ультраструктурные критерии диагностики ряда вирусных инфекций.

ВЫЯВЛЕНИЕ ТОКСИНОВ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЯХ БОЛЬНЫХ ИММУНОЛОГИЧЕСКИМИ МЕТОДАМИ

Белая Ю.А., Белая О.Ф., Вахрамеева М.С.

ГУ НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи РАМН;

ММА им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

Арсенал методов выявления антигенов и токсинов в биологических жидкостях организма при изучении их патогенетической роли в развитии желудочно-кишечных заболеваний (ЖКЗ) ограничен.

Цель работы. Выявление токсинов возбудителей по их иммунологическим маркерам (антигенам) в биологических жидкостях больных ЖКЗ реакцией коагулирования (РКА) и определение их клинико-патогенетического значения.

Материалы и методы. Исследовано 1268 больных ЖКЗ в возрасте от 1 года до 73 лет. Для выявления антигенов и токсинов использованы разработанные нами тест-системы для РКА, изготовленные на основе специфических сывороток к ЛПС возбудителей разных видов: шигелл Флекснера и Зонне; сальмонелл В, С₁, С₂, Д, Е серогрупп; иерсиний псевдотуберкулеза I, III сероваров, иерсиний энтероколита O:3, O:9, O:7,8; кампилобактерий и хеликобактер пилори, а также сывороток к очищенным токсинам и рекомбинантным белкам их (Cag A и Vac A, шига-шигаподобных, холеро-холероподобных).

Результаты. Частота выявления O-антигена в копрофильтратах, слюне, циркулирующих иммунных комплексах (ЦИК) сывороток крови варьировала в зависимости от вида возбудителя и была наибольшей для хеликобактер пилори (42%), сальмонелл (29%) и иерсиний (21%), в меньшей степени – для шигелл (10%) и кампилобактерий (8%). Отмечена значительная частота (32%) одновременного выявления двух и более антигенов, что свидетельствует о микст-инфекциях.

Обнаружение антигенов токсинов хеликобактерий составляло для Cag A – 34%, Vac A – 31%. Шига-шигаподобные токсины определялись в 42%, холеро-холероподобные токсины – в 31% проб. Частота положительных реакций и их интенсивность коррелировала с клиническими проявлениями и тяжестью ЖКЗ. Выявление антигенов возбудителей было наибольшим в остром периоде заболевания, постепенно снижалось в период реконвалесценции и не наблюдалось при полной санации организма. При ранней

диагностике заболеваний наиболее информативным являлось исследование проб кала и слюны, в более поздние сроки антигены обнаруживались в ЦИК сывороток крови.

Тест-системы для РКА целесообразно использовать при внутрибольничных инфекциях, для выявления источников заражения, контроля пищевых продуктов, контаминация которых в настоящее время достигает 46%.

Полученные данные свидетельствуют о широком присутствии в организме больных ЖКЗ токсинов различных возбудителей и их важном клинико-патогенетическом значении. Представленный метод и наличие соответствующих тест-систем создают реальную возможность для быстрой этиологической и дифференциальной диагностики, оценки эффективности лечения и длительного мониторинга при минимальной травматизации больного.

ИММУНОДИАГНОСТИКА И ИММУНОКОРРЕКЦИЯ ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН И НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

Беловолова Р.А., Евдокимова И.А.,
Елизарова И.М., Борисенкова И.М., Митченко Е.И.

НИИ Клинической иммунологии РостГМУ,
Гор.больница №20, г. Ростов-на-Дону, Россия

Цель. Выявление среди беременных женщин группы риска по внутриутробному герпесвирусному инфицированию плода и определение показаний для лечебно-профилактической интерферонотерапии у новорожденных детей.

Проведенный серологический скрининг методом ИФА-диагностики по TORCH-инфекциям у 1502 беременных женщин выявил у 75,48% обследуемых наличие антител к ЦМВ и ВПГ (1 и 2-го типов). У серопозитивных беременных женщин anti CMV IgM определялись в 1,25%; только anti CMV IgG – в 18,87% случаев; anti HSV IgM регистрировались в 0,58%; anti HSV IgG - у 16,38% обследуемых. Одновременное наличие anti CMV IgG и anti HSV IgG определялось у 78,61% беременных женщин. При осложненном течении беременности и/или отягощенном акушерско-гинекологическом анамнезе почти у 96% беременных женщин обнаруживались противогерпетические антитела. Учитывая особенности персистенции герпесвирусов в организме и иммуносупрессирующее влияние беременности, эти женщины представляли группу риска по внутриутробному инфицированию плода. Обследование 40 новорожденных детей, родившихся от серопозитивных матерей включало определение уровня иммуноглобулинов классов М, G, А, лизоцима, циркулирующих иммунных комплексов, молекул средней массы; фагоцитарной активности нейтрофилов, специфических антител к ЦМВ и ВПГ методом ИФА, наличие генома ЦМВ и ВПГ методом ПЦР в пуповинной или периферической крови. Обнаружение генома ЦМВ, ВПГ или anti IgM расценивалось как показатель начальных проявлений внутриутробного инфицирования плода. Высокий титр anti CMV IgG и/или anti HSV IgG при сопоставлении с титром аналогичных антител у матери в сочетании с данными иммунограммы, проявляющимися дисиммуноглобулинемией, повышением уровней ЦИК и СМ, изменением фагоцитарной и лизоцимной активности пуповинной крови и наличие клинических проявлений у ребенка расценивалось как подозрение на внутриутробную инфекцию герпесвирусной природы. Включение в комплексную терапию таким детям препаратов α , β -интерферонов (реаферон-ЕС-липид)

в дозе 125000 ед. 5-10-дневным курсом приводило к улучшению общего состояния новорожденных детей, оптимизации их адаптационных процессов, более значимому снижению титра антител через 1,5 и 3 месяца после лечения в сравнении с детьми (15 новорожденных), не получавших интерферонотерапию.

Заключение. Обнаружение генома ВПГ и/или ЦМВ при ПЦР-диагностике или антител IgM и даже IgG в титрах, превышающих материнский уровень, в сочетаниями с данными иммунологического обследования при наличии клинических проявлений ВУИ, подтверждает её герпесвирусную этиологию и обосновывает необходимость раннего включения в комплексную терапию α , β -интерферонов.

ИССЛЕДОВАНИЕ ГУМОРАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ ГЕРПЕТИЧЕСКИМ КЕРАТОУВЕИТОМ, ОСЛОЖНЕННЫМ ВТОРИЧНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Булатова А.А., Сунцова И.Г., Зубова Ю.Е.,
Рябцева А.А.

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

Актуальность проблемы кератоувеита, вызванного герпес-инфекцией (ГК), обусловлена тяжелым течением заболевания, частыми рецидивами и, вследствие этого, высокой частотой инвалидизации, развитием многочисленных осложнений, в том числе благодаря присоединяющейся вторичной инфекции - бактериальной или грибковой природы. При этом интенсификация лечения часто сопровождается синдромом эндогенной интоксикации, угнетением кроветворения, токсическим поражением клеток внутренних органов.

Целью нашей работы было исследование гуморальных факторов иммунитета у больных ГК, осложненных вторичной инфекцией для обоснования включения в комплексную терапию иммуномодуляторов - полиоксидония и актипола.

Материалы и методы. Обследовано 18 человек в возрасте 22-74 лет с рецидивирующим герпетическим кератоувеитом, осложненным язвами и эрозиями роговицы, вторичной глаукомой, абсцессом роговицы с перфорацией. В посевах из глаз и носа у всех больных определялась смешанная инфекция – акантамебная, гемолитический стафилококк. Длительность заболевания у больных колебалась от 2-х месяцев до 2-х лет. Некоторые больные до этого лечились с использованием противовирусных препаратов (ацикловир), кортикостероидов, метаболитов, иммуномодуляторов (тимоген, тималин), многократно без клинического эффекта. В комплексную схему лечения больных в настоящем исследовании был включен актипол (ПАБК 0,007% раствор по 0,3 мл 1 раз в день под конъюнктиву) и полиоксидоний (6-12 мг внутривенно, курсом 5-10 инъекций).

У больных определяли в крови ЦИК в реакции флукуляции с ПЭГ 3% и 4%, исследовали показатели фагоцитарной и переваривающей активности нейтрофилов Латекс-тестом и НСТ-тестом, концентрацию IgA, IgG, IgM методом радиальной иммунодиффузии (Manchini, 1969) до лечения, в процессе лечения и после лечения.

Все значения определяли по отношению к нормальным уровням. Использовали значения нормы из Методических

рекомендаций Института иммунологии МЗ РФ: “Оценка иммунного статуса”, Москва, 1984.

Результаты. В ходе исследования обнаружено, что, несмотря на активность воспалительного процесса, среди больных до лечения содержание IgM было повышено по отношению к норме только у 30%, содержание IgG снижено у 50%, повышение поглотительной способности нейтрофилов было выявлено у 15% больных, переваривающей у 30% пациентов. Кроме того, у всех больных были обнаружены изменения ЦИК. Количество комплексов среднего размера было повышено у 60% больных. Снижение количества Ig и переваривающей и поглотительной способности нейтрофилов не коррелировало у больных с повышенным содержанием ЦИК в крови. После включения в схему лечения индуктора интерферона – актипола и полиоксидония наблюдали усиление переваривающей способности нейтрофилов у 66% больных. Количество IgM, IgG повысилось у 50% больных. Клиническое улучшение процесса наблюдалось у всех больных. Даже в случае проведения последующей кератопластики, вновь пересаженная роговица приживалась без осложнений. Время наблюдения пролеченных больных - 2,5 года. За это время лишь 5% больных обратились за консультацией по поводу обострения.

Заключение. У больных ГК, осложненным вторичной инфекцией, была обнаружена недостаточность системы гуморального звена иммунитета. Выявлено, что у больных ГК повышено количество ЦИК средних размеров при снижении переваривающей способности нейтрофилов и недостаточном увеличении содержания Ig на подъеме воспалительной реакции, что может быть обусловлено аутоиммунной реакцией, связанной с повреждением тканей глаза в результате персистенции вируса. Иммуномодулирующее действие препаратов Полиоксидония и актипола проявляется в нормализации гуморальных показателей ЦИК, фагоцитоза, Ig даже при тяжелом течении ГК, что подтверждается клиническим улучшением, в том числе удлинением срока безрецидивного периода.

ФЕРМЕНТАТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ МОНОЦИТОВ КРОВИ БОЛЬНЫХ ЛИХОРАДКОЙ КУ РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

Василькова В.В., Вишневецкая И.Ф.

ГОУ ВПО АГМА Росздрава, Астрахань, Россия

В последнее время все большее число исследователей приходит к целесообразности изучения макрофагального звена клеточного иммунитета. В клинике инфекционных болезней изучение макрофагального звена клеточного иммунитета, в частности, моноцитов, проводится достаточно редко и носит весьма односторонний характер.

Целью нашей работы являлся анализ метаболической активности моноцитов крови больных лихорадкой Ку в зависимости от возраста. Было обследовано 150 больных лихорадкой Ку, из них 70 больных в возрасте до 50 лет и 80 – старше 50 лет. В качестве контроля было обследовано 47 здоровых лиц в возрасте от 18 до 70 лет.

Моноциты выделяли по методике И.С.Фрейдлин. В моноцитах определяли активность окислительно-восстановительных ферментов: сукцинатдегидрогеназа (СДГ); лактатдегидрогеназа (ЛДГ); глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа (Г-6-ФДГ) по методу Р.П.Нарциссова. Оценку результатов проводили методом Карлов.

Моноцитарная активность СДГ у больных лихорадкой Ку первой группы (до 50 лет) до лечения была значительно выше таковой у контрольной группы ($46,00 \pm 0,03$). Основной процент реагирующих клеток классифицировался как степень «б». После проведенного курса стандартной терапии активность СДГ в моноцитах имела четкую тенденцию к нормализации, не достигая при этом контрольных цифр ($20,21 \pm 0,12$). В группе больных старше 50 лет наблюдалось некоторое угнетение активности СДГ ($9,06 \pm 0,01$). После лечения активность фермента в моноцитах больных данной группы практически не изменилась.

В моноцитах больных 1-й группы до лечения наблюдалось заметное напряжение активности ЛДГ ($36,05 \pm 0,01$). После лечения активность фермента восстанавливалась не полностью, ($26,01, \pm 0,12$). В группе больных старше 50 лет активность СДГ была снижена более, чем в два раза ($9,90 \pm 0,02$). После лечения активность фермента имела некоторую тенденцию к снижению ($8,94 \pm 0,01$). В моноцитах больных 1-й группы активность Г-6-ФДГ до лечения была гораздо выше таковой в контрольной группе ($38,01 \pm 0,03$). После лечения в моноцитах данной группы больных СЦП реакции остался на прежнем уровне. Во второй группе больных моноцитарная активность Г-6-ФДГ была резко угнетена ($8,04 \pm 0,07$). После лечения активность фермента имела тенденцию к восстановлению, но до нормальных цифр не доходила ($11,76 \pm 0,04$).

Таким образом, в моноцитах крови больных лихорадкой Ку до 50 лет до лечения отмечалась повышенная активность всех метаболических ферментов. После проведенного стандартного лечения происходило восстановление активности всех ферментов, кроме Г-6-ФДГ, которая оставалась повышенной. У больных старше 50 лет до лечения наблюдалось угнетение активности всех исследуемых энзимов. После лечения восстановление активности не отмечалось.

ОСОБЕННОСТИ АПОПТОЗА ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ЛИМФОЦИТОВ У ДЕТЕЙ С ЛИМФОАДЕНОПАТИЕЙ НА ФОНЕ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ

Ведь В.В., Вторушина В.В., Сотникова Н.Ю.

ФГУ «Ивановский НИИ материнства и детства имени ВН Городкова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», Иваново, Россия

Инфекция, обусловленная вирусами герпетической группы, широко распространена, и частота этой инфекции на современном этапе продолжает расти. Развитию инфекции способствуют факторы, снижающие иммунные механизмы защиты. Клинически герпетическая инфекция может проявляться как острым, так и латентным инфекционным процессом. Латентный инфекционный процесс чаще всего проявляется лимфоаденопатией, субфебрилитетом и лейкомоидной реакцией. Все выше перечисленное свидетельствует о том, что при лимфоаденопатии инфекционного генеза возможно нарушение процессов апоптоза и/или его регуляции.

Целью работы было уточнить особенности иммунного апоптоза периферических лимфоцитов у детей с лимфоаденопатией, развившейся на фоне инфекции герпетической группы. Всего было обследовано 90 детей в возрасте 3-14 лет, из них 60 с диагнозом лимфоаденопатия инфекционного генеза и 30 практически здоровых детей, которые составили контрольную группу. Для того, чтобы

уменьшить вариабельность показателей, дети были подразделены на 3 возрастные группы: 3-6, 7-11 и 12-14 лет. Иммунологическое обследование проводилось до начала терапевтических мероприятий.

Материалом для исследований служила периферическая, выделенная кровь, из кубитальной вены. Методом проточной цитофлюорометрии оценивались следующие параметры: экспрессия Fas, FasL на поверхности лимфоцитов (CD95⁺, CD95L⁺) и цитотоксических лимфоцитов (CD8⁺CD95⁺, CD8⁺CD95L⁺), а также показатели аннексинового теста. Установлено, что показатели экспрессии Fas и FasL на поверхности лимфоцитов, в том числе и на поверхности ЦТЛ, зависели от возраста детей. В возрастных группах 3-6 и 12-4 лет содержание Fas⁺ и FasL⁺ лимфоцитов было практически одинаковым, но в возрасте 7-11 лет уровень их заметно снижался. У детей с лимфоаденопатией младшего возраста отмечалось снижение количества периферических лимфоцитов, экспрессирующих Fas и FasL молекулы, при этом уменьшение содержания лимфоцитов, экспрессирующих Fas лиганд происходило за счет ЦТЛ. У детей с лимфоаденопатией в возрасте 7-11 лет изменения в экспрессии Fas и FasL отмечались только на поверхности ЦТЛ, причем в этой группе возрастал уровень как Fas⁺, так и FasL⁺ ЦТЛ, в старшей возрастной группе – был снижен уровень Fas⁺, FasL⁺ лимфоцитов, но повышено содержание ЦТЛ, экспрессирующих FasL⁺. Параметры аннексинового теста у здоровых детей мало зависели от возраста и были примерно одинаковыми во всех возрастных группах. У детей с лимфоаденопатией во всех возрастных группах отмечалось повышение уровня лимфоцитов на ранних этапах апоптоза и снижение количества клеток на поздних его стадиях. Таким образом, у детей лимфоаденопатия инфекционного генеза развивается на фоне нарушения иммунного апоптоза.

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЕ ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЙ ИММУНИТЕТА ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ПИЕЛОНЕФРИТАХ У ДЕТЕЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С БАКТЕРИАЛЬНЫМИ УРОПАТОГЕНАМИ И ГРИБАМИ РОДА КАНДИДА

Велижинская Т.А., Ситкина К.В., Агафонова Е.В., Зиятдинова Н.В., Файзрахманова Е.Э.

Республиканская клиническая больница №2, Казанский государственный медицинский университет, Россия

Биоагрессивный потенциал уропатогенов, нарушение иммунного статуса, длительная антибактериальная терапия при хронических пиелонефритах (ХП) у детей определяют рост поражений грибами рода кандиды (ГРС). Персистенция грибов - своеобразный маркер иммунодефицитных состояний, дифференцированные особенности которого, в зависимости от этиологического фактора являются недостаточно изученными. Важнейшей составляющей иммунного статуса являются показатели естественного (врожденного) и раннего индуцибельного иммунитета. Проводили изучение иммунитета у детей с ХП, при этом выделяли больных с ХП (n=25), ассоциированными с бактериальной флорой (группа 1) и группу больных (n=19, группа 2) с высевом *Candida albicans* в монокультуре или ассоциациях. Изучали рецепторный аппарат нейтрофилов и моноцитов с использованием ПЦ ("FACs Calibur", BD USA и панели МКАТ). Оценивалась экспрессия рецепторов адгезии - CD11b/CD18, цитолиза CD16; проапопто-

тического CD95 на N, с помощью 2-х параметрического анализа количество - CD14⁺DR⁺, CD14⁺16⁺, CD16⁺CD3⁻ (ЕКК) и CD16⁺CD3⁺ (ЕКТ) лимфоцитов. Контрольную группу составили 20 детей того же возраста.

В группе 1 имело место увеличение экспрессии CD11b/CD18 - 58,51±0,73; p<0,05, CD16 15,88±0,18; p<0,05; CD95⁺ - 36,23±0,41 p<0,05 рецепторов на N, что определяется инфекционным процессом в тубулоинтерстициальной ткани почек. В группе 2 имело место снижение N экспрессирующих CD11b, CD16-рецепторы - для 11b более чем в 2 раза, для 16 более чем в 3 раза и увеличение CD95⁺ N-49,52±0,43; 0,97±0,01, что, по-видимому, связано с нарастанием антигенной нагрузки при циркуляции маннанового антигена ГРС. В группе 1 имело место повышение содержания CD11b⁺CD14⁺ - 60,7%±0,71 и CD4⁺CD16⁺ - 4,14±0,04% клеток по сравнению с контрольной, преимущественно по относительным показателям, за счет достоверного повышения % CD14⁺клеток (8,71±0,01 в контроле, 9,52±0,01 в группе 1). Достоверных отличий по содержанию CD14⁺HLADR⁺ (88,5-86,8) в группе 1 по сравнению с контрольной не отмечено (P>0,05). В группе 2 имела место дискордантность по экспрессии моноцитарных рецепторов, так отмечено угнетение экспрессии рецепторов адгезии (35,6±0,41, p<0,05), антигенов гистосовместимости 2 класса (76,8±0,92, p<0,05) и повышение содержания CD16⁺CD14⁺ моноцитов (6,02%±0,02, p<0,05). В литературе данную минорную популяцию рассматривают как провоспалительные или супрессорные моноциты, им придается большая роль в угнетении антигенспецифического Th1 иммунного ответа. Не выявлено достоверных отличий по содержанию ЕКК (CD3⁺CD16⁺) между группами, в группе 2 выявлено повышение содержания популяции НКТ лимфоцитов (2,3±0,00 в группе 1; 5,09±0,00 в группе 2, p<0,05), количество которых увеличивается при антигенной нагрузке. Таким образом, выявлены дифференцированные особенности нарушений врожденного и раннего индуцибельного клеточного иммунитета при ХП, ассоциированных с различными уропатогенами.

АКТИВНОСТЬ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ФЕРМЕНТОВ НЕЙТРОФИЛОВ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ЛИХОРАДКОЙ КУ

Вишневецкая И.Ф., Василькова В.В.

ГОУ ВПО АГМА Росздрава, Астрахань, Россия

Лихорадка Ку занимает одно из первых мест среди эндемичных заболеваний в нашей стране. Заболеваемость Ку-лихорадкой в Астраханской области составляет 88% всех случаев, регистрируемых в Российской Федерации. Мы проводили определение метаболической активности нейтрофилов и моноцитов у больных лихорадкой Ку в зависимости от возраста. Было обследовано 70 больных до 50 лет и 80 больных старше 50 лет. В качестве контроля обследовали 52 человека в возрасте от 18 до 70 лет. В нейтрофилах и моноцитах определяли активность окислительно-восстановительных ферментов: сукцинатдегидрогеназа (СДГ); лактатдегидрогеназа (ЛДГ); глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа (Г-6-ФДГ) по методу Р.П.Нарцисова. Оценку результатов проводили методом Karlow в световом микроскопе. Активность СДГ у больных лихорадкой Ку до 50 лет до начала терапии была намного выше таковой у контрольной группы. После применения стандартной терапии (доксциклин) активность СДГ в нейтрофилах данной группы больных полностью нормализовалась.

У больных старше 50 лет до лечения наблюдалось снижение активности СДГ ($6,0 \pm 0,01$). После проведенного курса лечения наблюдалась тенденция к нормализации активности СДГ, но полной нормализации активности фермента не происходило.

Активность ЛДГ в нейтрофилах крови больных до 50 лет до лечения превышала таковую у контрольной группы больше, чем в два раза ($44,08 \pm 0,01$). После лечения активность фермента полностью нормализовалась, причем все реагирующие клетки были низшей степени активности. У больных старше 50 лет активность фермента до лечения была снижена почти в два раза ($9,42 \pm 0,01$) по сравнению с контрольной группой. После лечения активность фермента оставалась на прежнем уровне. Активность Г-6-ФДГ в нейтрофилах крови больных до 50 лет до лечения была значительно выше таковой в контрольной группе ($78,07 \pm 0,03$). После лечения активность фермента полностью восстанавливалась. У больных старше 50 лет отмечалось снижение активности Г-6-ФДГ почти в два раза ($35,20 \pm 0,12$) по сравнению с контрольной группой. После лечения активность фермента увеличилась почти в два раза ($23,21 \pm 0,03$), но не достигала нормальных показателей.

Таким образом, из всего вышесказанного следует, что у больных лихорадкой Ку до 50 лет в нейтрофилах крови до лечения отмечалось напряжение всего спектра изучаемых энзимов. После проведенного курса стандартной терапии активность всего ферментативного спектра в нейтрофилах нормализовалась. У больных старше 50 лет до лечения наблюдалось угнетение всего изучаемого ферментативного спектра. После проведенной стандартной терапии восстановления активности энзимов не происходило.

ИЗМЕНЕНИЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ, ЦИТОКИНОВ И КОНЦЕНТРАЦИИ МОЛЕКУЛ АДГЕЗИИ У БОЛЬНЫХ ХИРУРГИЧЕСКОГО И ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ ПРИ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ (СМV) ИНФЕКЦИИ

Войлокова Р.Я., Хоробрых Т.В., Воронова О.И., Чумак О.Б., Хоробрых В.В., Кейян А.В., Вокуев И.А., Берзина Т.Б.

ГУ НИИ трансплантологии и искусственных органов Росздрава, ММА им. И.М. Сеченова, клиническая больница 119 ФМБА, Москва, Россия

Цель. Изучить особенности иммунологических и реологических параметров крови при СМV-инфекции с учетом наличия аллеля – 308*А гена фактора некроза опухоли (TNF).

Материалы и методы. Определение уровня специфических антител IgM и IgG класса к СМV, молекул адгезии и аллеля 308*А гена TNF проводили в ИФА. ДНК СМV идентифицировали с помощью ПЦР. Концентрацию провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-8, TNF α) определяли с помощью ImmLite с приданными реактивами. Фенотипирование лимфоцитов проводили с помощью проточной цитометрии.

Результаты. В работе изучали особенности течения средней и тяжелой формы СМV-инфекции у больных как на фоне сепсиса, так и при его отсутствии. При этом у всех больных при тяжелом течении СМV-инфекции развивался ДВС-синдром с выраженной тромбоцитопенией. У этих больных число Т-лимфоцитов (CD3) было достоверно снижено по сравнению с донорами ($p < 0,01$) и составляло $1,053$ клеток/ мм^3 (у доноров – $1,763$ клеток/ мм^3) с одно-

временным увеличением числа лимфоцитов с маркером апоптоза (CD95, $p < 0,001$). Достоверно снижалось число CD4 ($p < 0,05$) и недостоверно увеличивалось CD8. Иммунорегуляторный индекс был снижен и приближался к 1. У всех больных был в 4-7 раз повышен титр IgG антител к СМV (при норме до 1/50). Как при средней, так и при тяжелой формах течения СМV-инфекции наблюдали достоверное увеличение IL-1 ($p < 0,05$), TNF α ($p < 0,01$) и IL-8 ($p < 0,01$). Количество тромбоцитов при тяжелой форме составляло 32,4%, при средней – 59,8% от величины физиологических параметров. Несмотря на это, у больных выявляли тромбоз мелких сосудов с последующим развитием ДВС-синдрома и полиорганной недостаточности. У этих больных практически не определялся тромбомодулин, простациклин и тканевой активатор плазминогена – т.е. наблюдали подавление естественных антикоагуляционных факторов, предотвращающих адгезию тромбоцитов и лейкоцитов, препятствующих свертыванию крови и прикреплению тромбоцитов к стенке сосуда. Одновременно увеличивалось содержание молекул эндотелиально-лейкоцитарной адгезии-1 (ELAM-1) и межклеточной адгезии-1 (ICAM-1), которые также могли способствовать образованию тромбов и развитию ДВС-синдрома. 6 больных, у которых был зарегистрирован сепсис в сочетании с СМV-инфекцией и наличием аллеля-308*А гена TNF погибли. У 7 больных с сепсисом и СМV-инфекцией при отсутствии аллеля-308*А гена TNF удалось спасти 3 человека. Все больные получали антибактериальную, противовирусную, дезинтоксикационную терапию.

Заключение. Приведенные данные свидетельствуют о том, что несмотря на выраженную тромбоцитопению, у больных, как правило, развивался тромбоз мелких артерий практически во всех органах (миокарде, головном мозге, легких, желудке, мезентериальных сосудах). Это диктует необходимость исследования при СМV-инфекции не только маркеров вируса, но и молекул адгезии и естественных факторов, ответственных за физиологические показатели реологии крови. Тяжесть течения СМV-инфекции связана с продукцией TNF α , а для прогноза септического состояния и полиорганной недостаточности целесообразно определение аллелей гена TNF.

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА ЛИМФОЦИТОВ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ В ДИНАМИКЕ ХИМИОТЕРАПИИ

Воронкова О.В., Уразова О.И., Серебрякова В.А.

ГОУВПО Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия

Введение. Снижение эффективности иммунного надзора организма рассматривается как один из ключевых факторов предрасположенности к развитию туберкулезной инфекции, а качественные изменения микобактериальной популяции, появление лекарственно-устойчивых штаммов возбудителя приводят к утяжелению течения туберкулезного процесса в легких. Длительное применение сразу нескольких противотуберкулезных препаратов (ПТП) на фоне снижения общей реактивности организма может приводить к истощению клеточных гомеостатических механизмов, что не исключает возможности прямого повреждающего действия ПТП на иммунокомпетентные клетки крови.

Целью настоящего исследования явилось изучение структурно-функциональных особенностей лимфоцитов периферической крови у больных лекарственно-устойчивым туберкулезом легких (ЛУТЛ) до и на фоне противотуберкулезной химиотерапии (ПХТ).

Материал и методы. Обследовано 45 больных в возрасте от 20 до 59 лет с инфильтративным, диссеминированным, фиброзно-кавернозным ЛУТЛ до лечения, после курса интенсивной ПХТ (4-6 мес. от начала лечения), а также после курса поддерживающей ПХТ (18-20 мес. от начала лечения). Лекарственную устойчивость микобактерий туберкулеза определяли методом абсолютных концентраций на среде Левенштейна-Йенсена. Изоляты микобактерий, выделенных от обследуемых пациентов, имели устойчивость как минимум к трем препаратам – изониазиду, рифампицину, стрептомицину (множественная лекарственная устойчивость). Контрольную группу составили 25 здоровых доноров. Пролиферативную и цитокинпродуцирующую активность (интерлейкин (IL)-2, интерферон IFN γ) лимфоцитов периферической крови изучали в культуре клеток. Для стимуляции клеток использовали бактериальный липополисахарид (ЛПС), фитогемагглютинин (ФГА), очищенный туберкулин (ППД). Фенотипический профиль лимфоцитов исследовали методом иммунофлюоресценции с ФИТЦ-мечеными моноклональными антителами к CD-маркерам клеток. Поверхностную архитектуру лимфоцитов изучали методом сканирующей электронной микроскопии.

Результаты. До лечения иммунный статус больных распространенным деструктивным ЛУТЛ вне зависимости от его клинической формы характеризовался снижением количества CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ лимфоцитов, а также увеличением содержания CD20⁺, CD25⁺-лимфоцитов и клеток, экспрессирующих Fas-антиген (CD95). Было установлено снижение базальной выработки IL-2 лимфоцитами крови больных по сравнению с таковой у здоровых доноров. Уровень спонтанной продукции IFN γ у больных не отличался от контрольного, однако стимуляция клеточных культур ЛПС приводила к усилению выработки данного цитокина более чем в 3,5 раза относительно нормы; ППД-стимулированная продукция IFN γ , напротив, оказалась пониженной в среднем на 65%. Кроме этого, у больных ЛУТЛ бласттрансформация лимфоцитов, стимулированных ФГА, оказалась достоверно более выраженной по сравнению с нормой, а также при стимуляции клеток ЛПС. Изучение поверхностной архитектуры лимфоцитов периферической крови больных ЛУТЛ выявило достоверно значимое увеличение количества переходных форм лимфоцитов и клеток с углублениями на поверхности по сравнению с контрольными показателями. После курса интенсивной химиотерапии CD-фракционный состав лимфоцитов крови не менялся, регистрировалось более выраженное, чем на предыдущем этапе исследования, угнетение пролиферативной активности лимфоцитов и секреции IL-2. Уровень продукции IFN γ при стимуляции клеточных культур достоверно превышал контрольные значения. В крови резко снижалось количество гладких форм лимфоцитов, отмечалось повышение содержания переходных форм клеток и лимфоцитов с пузырями на поверхности. После полного курса терапии у больных с ЛУТЛ отмечалось увеличение числа CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ лимфоцитов, однако их количество все еще не достигало нормы, регистрировалось резкое увеличение числа клеток, экспрессирующих Fas-антиген. Пролиферативная и IL-2-продуцирующая способность клеток не восстанавливалась, степень

выраженности морфоструктурных изменений мембраны лимфоцитов еще более возрастала: регистрировалось большое количество клеток с углублениями на поверхности.

Заключение. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что признаки иммунной дезорганизации при ЛУТЛ имеют место не только до лечения, но и в процессе специфической противотуберкулезной химиотерапии. Очевидно, что выраженное в той или иной степени иммуносупрессивное действие ПТП ограничивает возможности организма в борьбе с туберкулезной инфекцией и требует своевременной диагностики и коррекции иммунных нарушений на всех этапах комбинированной противотуберкулезной химиотерапии.

ЭКСПРЕССИЯ TLR-9 И ВЫРАБОТКА ЦИТОКИНОВ МОНОНУКЛЕАРНЫМИ КЛЕТКАМИ БОЛЬНЫХ ГЕНИТАЛЬНЫМ ГЕРПЕСОМ

Ганковская О.А., Ганковская Л.В.¹,
Лавров В.Ф., Ковальчук Л.В.¹

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

¹ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, Москва, Россия

Введение. В запуске механизмов противовирусного врожденного иммунитета большое значение имеют сигнальные молекулы - Toll-подобные рецепторы (TLR). Взаимодействие вирусов с TLR индуцирует выработку цитокинов, обеспечивая развитие реакций врожденного и адаптивного иммунитета. Лигандом TLR-9 является неметилованная CpG- ДНК вируса. TNF α , наряду с IFN α и IFN β , вырабатываются в ранние сроки после инфицирования, обеспечивают реализацию врожденных механизмов противовирусной защиты, оказывают прямое противовирусное действие. IL-12 индуцирует выработку IFN γ ЦТЛ и ЕК, играет ключевую роль в направлении дифференцировки CD4 Th0-лимфоцитов в Th1. В настоящей работе проведено исследование действия вируса простого герпеса 2 типа (ВПГ-2) на экспрессию TLR-9 и выработку TNF α и IL-12 в культуре мононуклеарных клеток (МНК) периферической крови здоровых доноров и больных генитальным герпесом.

Целью работы было изучение экспрессии TLR-9, секреции IL-12 и TNF α мононуклеарными клетками периферической крови больных генитальным герпесом и здоровых доноров.

Методы. МНК выделяли центрифугированием в градиенте плотности фиколл-пака. Для получения супернатантов, содержащих цитокины, 1x10⁶ МНК культивировали в 1 мл полной культуральной среды (RPMI-1640) в течение 48-часов, после чего отбирали бесклеточные супернатанты для определения концентрации IL-12 и TNF α методом ИФА (тест системы BioSource). Методами обратной транскрипции и ПЦР была изучена экспрессия TLR-9 МНК периферической крови здоровых доноров и больных генитальным герпесом. Праймеры были моделированы с помощью программы VectorNTI 8,0 в соответствии с последовательностью мРНК TLR-9 (база данных GenBank).

Основные результаты. МНК здоровых доноров спонтанно не экспрессировали TLR-9, в то время, как нестимулированные мононуклеары больных генитальным герпесом экспрессировали повышенный уровень TLR-9. Культивирование клеток с вирусным антигеном в течение 48-и часов приводило к значительному увеличению экспрессии TLR-9 по сравнению с контролем (МНК без вируса).

МНК доноров спонтанно не секретировали TNF α . Выработку TNF α доноров стимулировал липополисахарид (ЛПС). ЛПС также стимулировал выработку TNF α у больных герпетической инфекцией в стадии обострения в 2 раза большую, чем в контроле. Уровень TNF α у больных герпетической инфекцией в стадии ремиссии от контроля практически не отличался. Спонтанная выработка IL-12 у здоровых доноров составляла 194 пкг/мл, у больных герпетической инфекцией спонтанная выработка IL-12 повышалась практически в 2 раза. Вирусные антигены стимулировали выработку TNF α МНК больных герпетической инфекцией в стадии ремиссии, в то время как выработка IL-12 МНК больных герпетической инфекцией даже заметно снижалась.

Заключение. На основании полученных данных можно сделать вывод, что вирус герпеса стимулирует экспрессию TLR-9, таким образом включая механизмы врожденного противовирусного иммунитета. Вирусные антигены в культуре МНК здоровых доноров и больных генитальным герпесом подавляют выработку IL-12 и увеличивают выработку TNF α . Это можно объяснить тем, что ВПП-2, взаимодействуя с TLR рецепторами клетки-мишени, активирует передачу сигналов, ведущих к экспрессии и секреции провоспалительных цитокинов: TNF α , IL-6, IL-8.

ВЫЯВЛЕНИЕ СПЕЦИФИЧЕСКИХ АНТИТЕЛ ПРИ ТУБЕРКУЛЁЗНОЙ ИНФЕКЦИИ

Гладкова С.Е., Решетников С.С., Пряхина В.Н.¹

ЗАО «Вектор-Бест», Кольцово,
Новосибирская обл., Россия;

¹Тубдиспансер, Новосибирск, Россия

Введение. Ведущую роль в диагностике туберкулёза в настоящее время продолжают играть классические методы: идентификация культуры возбудителя в посевах мокроты пациента, гистологическое определение микобактерий в мазках после окраски прочным синим (AFB-метод), рентгеноскопия грудной клетки. Общепризнанными ограничениями этих методов диагностики являются абацеллярные формы туберкулёза, длительность процедуры культивирования возбудителя, смазанность картины рентгеноскопии при ряде сопутствующих заболеваний (СПИД, онкологические заболевания и др.). Используются и серологические методы, классикой которых является комбинация методов РНГА, РПК и РПГ. В то же время постоянно дискутируется обоснованность диагностики туберкулёза, опирающейся на определение специфических антител (АТ) в периферической крови с помощью твердофазного ИФА. Известно, что туберкулёзная инфекция (без клинических признаков заболевания!) широко распространена в популяции и охватывает 60-80% населения старше 35-40 лет. Объективно это, как правило, может быть подтверждено пробой Манту, отражающей напряженность клеточного иммунитета. Уровни специфических антител в крови при этом остаются достаточно низкими. При активизации заболевания и «пробое» иммунитета уровни соответствующих антител в крови и/или других биологических жидкостях могут возрастать, нередко опережая появление клинических признаков. Своеобразие туберкулёза заключается в том, что при развитии заболевания достаточно часто формируются различного типа преходящие (лабильные) иммунодефициты, осложняющие иммунодиагностику, уровни специфических АТ при этом могут снижаться даже ниже базового для здо-

ровых людей. С улучшением состояния или в ходе лечения иммунодефицит преодолевается и уровни АТ снова возрастают. После излечения довольно значительные концентрации специфических IgG в крови могут сохраняться долгие годы.

Таким образом, диагностика туберкулёза, основанная на определении специфических циркулирующих АТ, имеет некоторые ограничения. Учитывая иммунологический феномен заболевания и интерпретируя результаты анализа АТ с учётом клинических данных и данных, полученных другими методами вырисовывается более чёткая картина фаз болезни, что поможет составить обоснованный прогноз лечения. Поэтому, определение специфических АТ имеет свою, вполне очерченную нишу среди других методов диагностики туберкулёза. С учётом возможности наличия у пациентов селективных иммунодефицитов, приоритет, на наш взгляд, следует отдавать тест-системам, способным регистрировать антитела всех трёх основных классов иммуноглобулинов (G, M и A).

Цель. Выявление антител трех основных классов (IgG, IgM, IgA) к антигенам микобактерий туберкулёза в сыворотках больных туберкулёзом лёгких, в сыворотках крови здоровых доноров и некоторых групп «нетуберкулёзных» пациентов.

Материалы и методы. Исследовались сыворотки крови больных одного из туберкулёзных диспансеров г.Новосибирска, сыворотки или плазма относительно здоровых доноров из СПК г. Новосибирска, Томска, Междуреченска и г.Рубцовска Алтайского края (не содержащих антител к антигенам гепатитов В и С, антигенам ВИЧ и сифилиса), сыворотки больных пневмонией нетуберкулёзной этиологии (обл. больница г. Новосибирска), а также сыворотки нескольких групп риска (контактные лица, наркоманы, больные с иммунодефицитами). Специфические противотуберкулёзные антитела (ПТАТ) определяли при помощи иммуноферментной тест-системы для выявления суммарных антител (G, M, A) к возбудителю туберкулёза в сыворотке (плазме) крови человека «АТ-Туб-БЕСТ-стрип» производства ЗАО «Вектор-Бест» г.Новосибирск.

Результаты. Согласно полученным результатам повышенные уровни АТ были выявлены у большинства больных независимо от дифференциального диагноза заболевания (см. таблицу). Особенно высокий процент больных с повышенным уровнем АТ был отмечен при фиброзно-кавернозном (87%), диссеминированном (71%) туберкулёзе лёгких и при казеозной пневмонии туберкулёзной этиологии (86%). Среди доноров уровень специфических АТ был повышен только у 5,6%, тогда как у контактных лиц (родственники больных или персонал туберкулёзного диспансера) процент выявления АТ был выше в 4 раза. Уровень АТ оказался повышен почти у трети пациентов наркологического диспансера и у ВИЧ-положительных пациентов, а также у 16% больных гепатитами В или С. Повышенные уровни АТ у контактных лиц вероятно объясняются постоянным инфицированием и повышенной нагрузкой на иммунную систему, а у последних трёх групп скорее всего обусловлены социальными условиями (наркоманы) на фоне развития хронических заболеваний, ослабляющих систему иммунитета (гепатиты, ВИЧ-инфекция). Повышенные уровни АТ у части здоровых доноров, вероятно, связаны либо с прошлым заболеванием, либо с т.н. региональным фоном ПТАТ, обусловленным различными социальными причинами. По нашим данным, доноры из г.Рубцовска (Алтайский край) имеют самый высокий процент выявления ПТАТ (до 9%) по сравнению

ДОЛЯ СЫВОРОТОК С УРОВНЕМ ПТАТ ВЫШЕ ДИАГНОСТИЧЕСКОГО У БОЛЬНЫХ С РАЗНЫМИ ФОРМАМИ ТУБЕРКУЛЁЗА (НОВОСИБИРСК), У ЗДОРОВЫХ* (НОВОСИБИРСК, ТОМСК, РУБЦОВСК, МЕЖДУРЕЧЕНСК) И В ГРУППАХ РИСКА

Группы исследуемых образцов сывороток	Объём выборки	Всего положительных в ИФА
Инfiltrативный туберкулёз лёгких	n=90	68%
Диссеминированный туберкулёз лёгких	n=82	71%
Фиброзно-кавернозный туберкулёз лёгких	n=70	87%
Экссудативный плеврит (все БК+)	n=3	100%
Казеозная пневмония (все БК+)	n=14	86%
Туберкулёз лимфатических узлов	n=20	61%
Контактные лица	n=58	24%
Пациенты наркологического диспансера	n=42	29%
Больные гепатитами В или С	n=106	16%
ВИЧ-положительные пациенты	n=18	28%
Здоровые*	n=580	5,6%

* в эту выборку вошли здоровые доноры и лица с некоторыми заболеваниями нетуберкулёзной этиологии в фазе ремиссии (углублённому обследованию на туберкулёз не подвергались!).

с донорскими выборками из других регионов Западной Сибири (Новосибирск - 4,8%, Междуреченск - 5%, Томск - 5,5%).

Заключение. На наш взгляд, определение ПТАТ методом твердофазного ИФА в силу своей простоты, освоённости метода и быстроты действия может быть с успехом применен для скрининга, оценки эпидемиологической обстановки, выявления групп риска. Хотя сам по себе факт превышения порогового уровня АТ не свидетельствует о заболевании, он является весомым поводом для прохождения углублённого обследования с привлечением других методов и данных клиники. Наконец, определение специфических АТ может помочь дифференцировать диагноз в сложных и сомнительных случаях, например, при онкопатологии в области грудной клетки или при внелёгочной локализации процесса.

ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО СТАТУСА И ВНУТРИКЛЕТОЧНОГО ОБМЕНА ЛИМФОЦИТОВ КРОВИ У ДЕТЕЙ С ИНФЕКЦИОННЫМ МОНОНУКЛЕОЗОМ

Голованова А.Е.

*Красноярский государственный университет,
Красноярск, Россия*

Инфекционный мононуклеоз – лимфопролиферативное заболевание, возбудителем которого является вирус Эпштейна-Барр (EBV). В настоящее время до конца не изучены иммунные механизмы патогенеза данного заболевания, а также отсутствуют средства специфической профилактики и этиотропной терапии.

Целью данного исследования явилось изучение иммунного статуса и уровней активности НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ лимфоцитов крови у детей с инфекционным мононуклеозом.

Всего обследовано 53 ребенка в возрасте 4-6 лет (33 – здоровых, 20 – больных). Популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов крови оценивали с помощью метода непрямой иммунофлуоресценции с использованием моноклональных антител к CD3, CD4, CD8, CD16 и CD19. Концентрацию иммуноглобулинов классов А, М, G в сыворотке крови оценивали методом радиальной иммунодиффузии в геле. Для определения активности НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ в лимфоцитах крови использовали биолюминесцентный метод.

Результаты проведенного исследования показали, что у детей с инфекционным мононуклеозом наблюдалось значительное увеличение количества лейкоцитов в перифе-

рической крови и повышение абсолютного числа лимфоцитов. При изучении иммунофенотипического спектра лимфоцитов периферической крови у больных установлено повышение процентного и абсолютного количества CD3⁺- и CD8⁺-клеток, уменьшение относительного количества CD4⁺-лимфоцитов на фоне снижения величины иммунорегуляторного индекса. Кроме того, отмечалось достоверное снижение процентного содержания CD16⁺-лимфоцитов, относительного и абсолютного содержания В-лимфоцитов, экспрессирующих CD19⁺-антиген. При оценке гуморального иммунитета у больных обнаружено увеличение уровней IgM и IgG в сыворотке.

Исследование ферментативного статуса показало, что у детей с EBV-инфекцией в лимфоцитах крови повышается активность глицерол-3-фосфатдегидрогеназы (ГЗФДГ), НАД-зависимой изоцитратдегидрогеназы (НАДИЦДГ), глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФДГ) и НАД-зависимой малатдегидрогеназы (МДГ), НАДН-зависимой реакции лактатдегидрогеназы (НАДН-ЛДГ), НАД-зависимой глутаматдегидрогеназы (НАД-ГДГ), но при понижении уровня малик-фермента (НАДФМДГ). Исследуемые ферменты занимают ключевые позиции в метаболизме, регулируют субстратные потоки в клетке и поэтому, в конечном итоге, определяют степень функциональной активности лимфоцитов. Так, повышение активности Г6ФДГ (ключевой реакции пентозофосфатного цикла), приведет к увеличению наработки интермедиатов для процессов синтеза. Пентозофосфатный цикл является основным конкурентом гликолиза за субстрат. Однако, анаэробная реакция ЛДГ в лимфоцитах крови у больных детей повышена, что характеризует активацию анаэробного окисления глюкозы. Ферментативная реакция, которая может компенсировать отток субстратов с гликолиза, катализируется ГЗФДГ, активность, которой повышена в лимфоцитах у детей с EBV-инфекцией. Данный фермент осуществляет перенос продуктов липидного катаболизма на окислительно-восстановительные реакции гликолиза. При этом необходимо отметить, что в лимфоцитах больных детей снижается активность НАДФМДГ, которая является ключевой в реакциях липидного анаболизма.

Лимфоциты являются клетками, где энергетические реакции определяются интенсивностью как анаэробных, так и аэробных процессов. Обнаружено, что уровни активности МДГ и НАДИЦДГ (оксидоредуктаз цикла Кребса) в лимфоцитах крови у больных детей повышены. Кроме того, отмечено повышение активности НАДГДГ в лимфоцитах крови у детей с EBV-инфекцией, которое характе-

ризует субстратную стимуляцию реакций цикла трикарбоновых кислот за счет интермедиатов аминокислотного обмена.

Таким образом, результаты проведенных исследований установили у детей с инфекционным мононуклеозом в острый период заболевания изменения показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета. Реактивность метаболизма иммунокомпетентных клеток при инфекционном мононуклеозе характеризуется активацией пентозофосфатного цикла, гликолиза и реакций, определяющих аэробные процессы. Кроме того, в лимфоцитах больных детей активированы реакции липидного катаболизма и снижена активность ключевой реакции липидного анаболизма. Подобное метаболическое состояние лимфоцитов на клеточном уровне характеризует иммунную реакцию организма к инфекционному фактору.

ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО СТАТУСА И ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ГРАНУЛОЦИТОВ КРОВИ У ДЕТЕЙ С ИНФЕКЦИОННЫМ МОНОНУКЛЕОЗОМ

Голованова А.Е., Савченко А.А., Куртасова Л.М.

Красноярский Государственный Университет, ГУ НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, Красноярская государственная медицинская академия, Красноярск, Россия

Инфекционный мононуклеоз - один из вариантов течения инфекционного процесса, вызванного вирусом Эпштейна-Барр (EBV). Известно, что EBV может оказывать непосредственно цитопатическое воздействие на клетки иммунной системы и способен инфицировать не только В-лимфоциты, но также Т-лимфоциты, макрофаги и нейтрофилы. В результате поражения клеток иммунной системы может происходить нарушение их функций. Установлено, что EBV играет немаловажную роль в онкогенезе и является этиологическим фактором в формировании лимфомы Беркитта, назофарингеальной карциномы и неопластических процессов при иммунодефицитах.

Целью данного исследования явилось изучение показателей иммунного статуса и функционального ответа нейтрофильных гранулоцитов периферической крови у детей с инфекционным мононуклеозом.

Всего обследовано 122 ребенка в возрасте 1-3 лет (54 – здоровых, 68 – больных). Популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов крови оценивали с помощью метода непрямой иммунофлуоресценции с использованием моноклональных антител к CD3, CD4, CD8, CD16 и CD19. Концентрацию иммуноглобулинов классов А, М, G в сыворотке крови оценивали методом радиальной иммунодиффузии в геле. Содержание циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови изучали методом селективной преципитации в полиэтиленгликоле. Хемилюминесцентный анализ функциональной активности лейкоцитов крови производился по методу De Sole P. et al. в модификации.

Результаты проведенного исследования показали, что у детей с инфекционным мононуклеозом наблюдалось значительное увеличение количества лейкоцитов в периферической крови и повышение абсолютного числа лимфоцитов.

При изучении иммунофенотипического спектра лимфоцитов периферической крови у детей с инфекционным мононуклеозом по сравнению с контрольными показате-

лями установлено повышение относительного и абсолютного количества зрелых Т-лимфоцитов (CD3⁺), уменьшение процентного содержания CD4⁺-клеток и увеличение относительного числа CD8⁺-клеток на фоне снижения величины иммунорегуляторного индекса. Кроме того, обнаружено снижение процентного содержания CD16⁺-клеток и В-лимфоцитов у больных относительно показателей контрольной группы.

При оценке гуморального звена иммунитета у больных EBV-инфекцией выявлено повышение содержания IgA, М и G в сыворотке крови и повышение уровня относительного синтеза IgA. Содержание ЦИК в крови у детей с инфекционным мононуклеозом также увеличивается по сравнению с контрольными величинами.

Исследование параметров хемилюминесцентного ответа нейтрофилов у больных детей показало, что функциональная активность гранулоцитов характеризуется статистически значимым повышением величины площади как спонтанной, так и индуцированной хемилюминесценции по сравнению с параметрами контрольной группы. Также у детей с инфекционным мононуклеозом установлено увеличение времени выхода на максимум и снижение максимального уровня индуцированной хемилюминесценции относительно показателей в группе здоровых детей.

Увеличение общего количества активных форм кислорода, продуцированных клетками больных инфекционным мононуклеозом при базовом уровне функциональной активности, относительно уровня продукции окислительных метаболитов в нейтрофилах здоровых детей свидетельствует об исходно повышенных энергетических затратах гранулоцитов крови детей с исследуемой патологией. При дополнительной стимуляции «дыхательного взрыва» опсонизированным зимозаном происходит усиление генерации окислительных метаболитов нейтрофильными гранулоцитами у больных EBV-инфекцией, что характеризует достаточные резервные метаболические возможности данной клеточной популяции больных детей.

Таким образом, результаты проведенных исследований установили у детей с инфекционным мононуклеозом в острый период заболевания изменения показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета. Кроме того, в группе больных детей наблюдаются изменения со стороны неспецифического звена иммунной системы: обнаружено увеличение интенсивности функционально-метаболического ответа нейтрофильных гранулоцитов крови.

КОМПЛЕКСНАЯ ДИАГНОСТИКА РЕСПИРАТОРНОГО МИКОПЛАЗМОЗА

Горина Л.Г., Шершнева Н.Н., Гончарова С.А.

ГУ НИИЭМ им. Н.Ф.Гамалеи, РАМН, Москва, Россия

В последние годы широкое распространение получили заболевания респираторного тракта человека, обусловленные *M.pneumoniae* (M.p.), которая является основным возбудителем респираторного микоплазмоза, *M.hominis* (M.h.) также может вызывать острые респираторные заболевания. Респираторный микоплазмоз не имеет патогномических особенностей, общность симптоматики чрезвычайно затрудняет клиническую диагностику микоплазмозов и это обстоятельство выделяет раздел лабораторной диагностики в один из наиболее важных. Диагностика микоплазмозов человека основана на микробиологических, иммунологических (реакция пассивной гемагглютинации - РПГА, реакция агрегат-гемагглютинации – РАГА),

иммунохимических (иммуноферментный анализ - ИФА, реакция иммунофлюоресценции – РИФ) и генетических (полимеразная цепная реакция - ПЦР) методах.

Используя данный комплекс методов для выявления микоплазм у детей с различными заболеваниями респираторного тракта, установили, что при остром бронхите (n=123) антиген *M.p.* в РАГА выявлялся в 30,8% случаев, при хроническом (n=63) и обструктивном (n=46) бронхитах, пневмонии (n=63), бронхиальной астме (n=62) и у детей, часто болеющих ОРЗ (n=25), этот показатель составил 38,7, 21,7, 40,3, 37,1 и 48,0%, соответственно. Показатели в ИФА манифестации специфических антител при остром, хроническом и обструктивном бронхитах и ОРЗ были в два раза ниже уровня антигенов, в других группах больных эти значения были гораздо выше. Частота обнаружения антигенов *M.h.* в тех же группах детей с острым, хроническим и обструктивным бронхитами составила 26,8, 13,3 и 21,7% соответственно, а при пневмонии и бронхиальной астме - в 33,8% и 25,8% случаев. Следует отметить, что ассоциация двух видов микоплазм (*M.p.* и *M.h.*) из этого числа положительных результатов была выявлена у 19 из 123 пациентов с острым бронхитом и у 7 при хроническом бронхите. У детей с бронхиальной астмой в 22,4% случаев также обнаруживали антигены обоих видов микоплазм. Антитела к *M.h.* были зафиксированы в пределах от 53,2% (при пневмонии) до 10,2% (обструктивный бронхит). Дифференцируя антигенный состав иммунных комплексов (ИК) в крови детей с острой пневмонией (n=30), у которых в первые 10 дней болезни в РАГА и ИФА в 93,3% и 90,0%, соответственно были обнаружены антигены *M.p.*, установили, что через месяц у 66,1% детей антигены находились в составе специфических ИК, свободный антиген - в 44,4%.

Сравнение результатов выявления антигенов микоплазм различными методами у 22 больных детей с БА показало, что РАГА, ИФА и РИФ близки по своей чувствительности (35,5, 37,1 и 32,3%, соответственно). При анализе клинических образцов в ПЦР получены такие же результаты (32,3%). Чувствительность выявления антител в ИФА значительно выше чувствительности РПГА (53,2% и 40,3%, соответственно).

Учитывая все выше сказанное, и, принимая во внимание то обстоятельство, что в РИФ, РАГА и ИФА выявляются антигены микоплазм, а в ПЦР – ДНК живых клеток возбудителя, полагаем, что в качестве экспресс-методов и для определения уровня антигенемии можно использовать ИФА и РИФ, а метод ПЦР наиболее полезен при контрольном обследовании пациентов после проведения эти-

отропной терапии, и для обнаружения персистирующих микоплазм, что особенно актуально для эффективной диагностики хронических форм инфекции.

АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ФАКТОРОВ ПЕРСИСТЕНЦИИ *S.AUREUS* НА ПРОДУКЦИЮ ЦИТОКИНОВ ЛЕЙКОЦИТАМИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ УСЛОВНО-ЗДОРОВЫХ ЛИЦ

Городечный П.П., Зурочка А.В., Гриценко В.А., Кузьмина Е.Е.

ГОУ ВПО ЧелГМА Росздрава, г. Челябинск, Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН, г. Оренбург, Россия

Целью настоящего исследования стала оценка влияния антиинтерцидной и анти-ТКБ (тромбоцитарный катионный белок) активности *S.aureus* на продукцию IL-1 β , IFN γ , IL-4 и IL-10 у здоровых лиц.

Продукцию IL-1 β , IFN γ , IL-4 и IL-10 оценивали с применением тест-систем для иммуноферментного анализа ООО «Цитокин» (г. Санкт-Петербург) в супернатантах 72-х часовых клеточных культур крови 14 условно-здоровых доноров (18,8 \pm 0,17 лет) при индукции различными митогенами. Учет производили на ридере «Antos 2020» (Италия). В качестве митогенов применяли ЛПС *E.coli* (30 мкг/мл), ФГА (50 мкг/мл) и фильтраты суточных культур *S.aureus* штаммов 2634, 2727, 2767, 2807, выделенных от пациентов с дисбактериозом кишечника и штамма «Cowan» 209 (взвеси бактерий 10 Ед по стандарту мутности). Стимуляцию продукции цитокинов производили как каким-либо одним митогеном, так и комбинацией ЛПС или ФГА с фильтратами культур. Антиинтерцидную и анти-ТКБ активность стафилококков оценивали путем инкубирования взвеси бактерий с растворами соответствующих белков с последующей регистрацией оптической плотности на КФК-2 при длине волны 540 нм. Индекс резистентности высчитывали по формуле (ИндРез, %) = (ОД_о/ОД_к) \cdot 100, где ОД_о – оптическая плотность опытной пробы, ОД_к – оптическая плотность контрольной пробы. Результаты обработаны в программе «Statistica 6.0».

Оценка индукции цитокинов фильтратами суточных культур золотистых стафилококков выявила достоверное усиление продукции IL-1 β , IFN γ и IL-10 и угнетение продукции IL-4 при воздействии клинических штаммов (см. табл. 1).

Уровень резистентности штаммов к интерциду и тромбоцитарному катионному белку представлен в табл. 2.

ТАБЛИЦА 1.

Индукторы	Стат. показ.	IL-1 β	IL-4	IL-10	IFN γ
Спонт. продукция	M \pm m	340,80 \pm 49,84	86,01 \pm 15,42	99,90 \pm 22,30	636,27 \pm 179,87
<i>S.aureus</i> Cowan	M \pm m	472,61 \pm 64,73	98,42 \pm 14,05	132,77 \pm 16,61	732,59 \pm 302,20
<i>S.aureus</i> 2634	M \pm m	869,01\pm114,19*	33,79\pm3,68*	165,32\pm22,19*	1714,75\pm262,73*
<i>S.aureus</i> 2727	M \pm m	934,40\pm75,90*	38,90\pm1,17*	175,02\pm30,65*	1352,71\pm253,85*
<i>S.aureus</i> 2767	M \pm m	965,85\pm97,87*	35,99\pm1,43*	169,59\pm27,18*	1544,99\pm219,71*
<i>S.aureus</i> 2807	M \pm m	998,24\pm106,13*	42,56\pm3,16*	166,05\pm12,55*	1264,79 \pm 319,80

* – достоверность отличий от спонтанной продукции цитокинов по критерию Wilcoxon p<0,05.

ТАБЛИЦА 2.

	<i>S.aureus</i> Cowan	<i>S.aureus</i> 2634	<i>S.aureus</i> 2727	<i>S.aureus</i> 2767	<i>S.aureus</i> 2807
ИндРез к Интерциду	21,2	36,1	28,6	28,6	18,6
ИндРез к ТКБ	7,1	21,2	15,4	17,4	16,9

Отмечено формирование достоверных прямых корреляций средней силы между устойчивостью золотистых стафилококков к белку лейкоцитов интерциду и активностью продукции IL-1 β и IFN γ при воздействии ЛПС *E.coli* на фоне влияния стафилококков. При оценке влияния резистентности стафилококков к ТКБ отмечено не только формирование таких же корреляций, но и положительные корреляции с продукцией IFN γ при индукции стафилококками и продукцией IL-1 β при воздействии ФГА на фоне влияния стафилококков. Кроме этого, формируются отрицательные корреляции средней силы с уровнями продукции IL-4 под влиянием стафилококков и при дополнительном воздействии ФГА и ЛПС.

Продукты метаболизма патогенных изолятов золотистых стафилококков приводят к дезинтеграции процессов иммунорегуляции, в частности – угнетению функциональной активности лимфоцитарного звена, что может приводить к хронической персистенции *S.aureus*. Факторы персистенции стафилококков, инактивируя некоторые бактерицидные соединения приводят к более длительному контакту иммунной системы с патогенами и формированию явления иммунологической толерантности, что при развитии воспаления, вызванного этими микроорганизмами приводит к замедлению их элиминации.

ПОКАЗАТЕЛИ КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО МОНИТОРИНГА У ДЕТЕЙ ГРУДНОГО ВОЗРАСТА ПРИ СЕПСИСЕ

Давлетбаева Г.А., Хисамова Н.Ф.,
Хайруллина Р.М.

Республиканская детская клиническая больница,
Уфа, Россия

Септический процесс у детей раннего возраста обуславливает формирование стойких отклонений в состоянии здоровья, оказывает существенное влияние на детскую смертность.

Целью работы было определение особенностей иммунологической реактивности у детей с бронхолегочной патологией, способствующих длительному затяжному течению заболевания и формированию септических осложнений.

Клинико-иммунологический мониторинг проводился 30 детям отделения патологии детей раннего возраста. Наряду с общеклиническими и гематологическим обследованием проводилась оценка клеточного звена системы иммунитета методом проточной лазерной цитометрии (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD19⁺), определение концентрации иммуноглобулинов классов А, М, G, уровня ЦИК, метаболической активности фагоцитов в реакции восстановления нитросинего тетразолия и методом спонтанной люминолзависимой хемилюминесценции цельной крови.

Было обследовано 30 детей - 16 мальчиков и 14 девочек в возрасте от 1 месяца до 1 года. Диагноз был верифицирован на основании клинических данных, бактериологического обследования, при котором в гемокультуре была обнаружена условно-патогенная флора – клебсиелла, протеи, а также синегнойная палочка.

Подавляющее большинство обследованных детей поступало в стационар в тяжелом состоянии, 62,5 % из них находились в отделении реанимации. Дети поступали в РДКБ после длительного приема антибактериальных препаратов в условиях лечения в центральной районной больнице.

При анализе результатов обследования все пациенты были разделены на 2 группы - от 1 до 6 мес. и от 6 до 12 мес. У детей I возрастной группы отмечалась гипериммуноглобулинемия классов М и G, повышение уровня ЦИК (у 4 детей показатели ЦИК превышали 100 у.е.). Перечисленные изменения, патогномичные для активной воспалительной реакции организма коррелировали с показателями клиники и характеризовали быстро прогрессирующий септический процесс. У детей старше 6 месяцев заболевание носило затяжной, торпидный характер.

Гуморальное звено иммунной системы характеризовалось высоким уровнем ЦИК на фоне нормального содержания иммуноглобулинов всех трех классов.

У детей обеих возрастных групп (81,2% случаев) отмечалась депрессия показателей неспецифического клеточного звена по данным НСТ-теста и хемилюминесценции крови.

По результатам иммунофенотипирования лимфоцитов у детей до 6 месяцев отмечался высокий уровень CD3⁺ и CD16⁺ - лимфоцитов, 36% и 26,6% случаев, соответственно, по сравнению с показателями II возрастной группы. В-лимфоцитоз (CD19⁺) в 56,6%, и высокие показатели цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8⁺), в 50 % случаев маркеры активации CD25⁺ выявлялись с одинаковой частотой в обеих возрастных группах.

Таким образом, на основании проведенных исследований можно сделать вывод о наличии клинико-иммунологического параллелизма у детей в возрасте до 6 месяцев (адекватная реакция на инфекционно-воспалительный процесс).

Наряду с дезинтоксикационной антибактериальной терапией больным этой группы проводилась преимущественно иммунозаместительная терапия препаратами иммуноглобулинов.

В группе детей в возрасте старше 6 месяцев, учитывая затяжной, вялотекущий характер процесса, отсутствие адекватной реакции гуморального и Т-клеточного звена иммунитета, наряду с заместительной терапией проводилась коррекция препаратами тимуса (тимоген, Т-активин).

ЛОКАЛЬНАЯ И СИСТЕМНАЯ ПРОДУКЦИЯ IL-12 У БОЛЬНЫХ ОФТАЛЬМОГЕРПЕСОМ

Дербасова Н.Н.

Владивостокский государственный медицинский университет, МУЗ Клинический диагностический центр, г. Владивосток, Россия

В 2005 году с вирусным поражением органа зрения в МУЗ КДЦ г. Владивостока обратились 320 человек из них в 85% случаев подтверждена этиологическая роль вируса простого герпеса (ВПГ) и/или цитомегаловируса (ЦМВ) методом ИФА в сыворотке крови и ПИФ в отделяемом конъюнктивы. В ряде работ показано, что в развитии иммуносупрессии важное значение имеет нарушение Th1 типа иммунного ответа и недостаточность стимулированной продукции IL-12p70.

Цель. Изучить уровень системной и местной продукции IL-12(p70 и p40) у пациентов с офтальмогерпесом.

Материалы и методы. Обследовано, в соответствии с приказом МЗ РФ № 324 от 1995 г. и № 109 от 2003 г., 43 человека, обратившихся в МУЗ КДЦ г. Владивостока. Большинство пациентов (68%) были в возрасте 30-50 лет. Из них с герпетическим конъюнктивитом-17 чел (40,0%), кератоконъюнктивитом- 15 чел (34,8%), кератитом - 7 чел

(16,3%) кератоувеитом - 4 человека. Определение IL-12p70 и IL-12p40 в сыворотке крови и слезной жидкости проводилось методом твердофазного ИФА с применением специфических реактивов «R&D Diagnostics inc.» (США). Контролем служили результаты, полученные при обследовании 30 практически здоровых добровольцев. Статистическая обработка материала проводилась параметрическими и непараметрическими методами с использованием программы «Statistica-5».

Результаты. Нами установлено некоторое увеличение уровня IL-12p70 в сыворотке крови больных офтальмогерпесом ($11,94 \pm 4,12$ пг/мл против $7,44 \pm 0,72$ пг/мл у здоровых людей), в то время как содержание IL-12p40 в сыворотке крови больных было достоверно снижено ($33,08 \pm 5,16$ пг/мл против $57,58 \pm 6,95$ пг/мл, $p < 0,01$). Наиболее выраженные нарушения установлены у больных с герпетическим увеитом, в крови которых уровень IL-12p40 был снижен более чем в 3 раза, а содержание IL-12p70 не отличалось от показателей здоровых людей ($8,52 \pm 2,05$ пг/мл против $7,44 \pm 0,72$ пг/мл).

При оценке локального уровня субъединиц IL-12 выявлено, что их продукция нарастает при глубоких формах офтальмогерпеса, в отличие от системного уровня, превалирует увеличение функционального антагониста IL-12p40.

Выводы. Установлены различия в локальной и системной продукции субъединиц IL-12.

Более выраженные изменения выявлены при глубоких формах офтальмогерпеса. Комплексное изучение системы цитокинов позволит понять патогенетическое значение выявленных изменений.

ПРОТЕКТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ ХОЛОДОАДАПТИРОВАННОГО (ХА) РЕАССОРТАНТНОГО ШТАММА ВИРУСА ГРИППА А(Н5N2) ПРОТИВ ВЫСОКОПАТОГЕННЫХ ВИРУСОВ ПТИЧЬЕГО ГРИППА А(Н5N1)

Дешева Ю.А., Рекстин А.Р., Лу Х.¹, Кац Д.¹,
Климов А.И.¹, Руденко Л.Г.

*НИИ Экспериментальной медицины РАМН,
Санкт-Петербург, Россия;*

*¹Центр по контролю и предупреждению
заболеваний, Атланта, США*

Широкое распространение высокопатогенных вирусов гриппа птиц Н5N1 среди диких и домашних птиц продолжает вызывать заражение людей в различных регионах мира. Начиная с 1997 года, когда впервые вирус Н5N1 был выделен от человека, вирусы подтипа Н5N1, циркулирующие среди дикой и домашней птицы в странах Юго-Восточной Азии, претерпели ряд генетических изменений и в настоящее время представлены двумя антигенными линиями, что создает необходимость разработки вакцин с как можно более широким спектром перекрестной реактивности по отношению к антигенно отличающимся вариантам.

Целью настоящего исследования было изучение перекрестного иммунитета к антигенно отличающимся вариантам высокопатогенных вирусов гриппа подтипа Н5N1 и протективной эффективности реассортантного штамма подтипа Н5N2, полученного на основе донора аттенуации А/Ленинград/134/17/57(Н2N2). Реассортантный штамм А/17/утка/Потсдам/86/92 унаследовал гены, кодирующие нейраминидазу (NA) и негликозилированные белки от ХА донорского штамма А/Ленинград/134/17/

57(Н2N2), а ген, кодирующий гемагглютинин (HA) - от апатогенного птичьего вируса А/утка/Потсдам/1402-6/86(Н5N2) (композиция генома 7:1).

Методы. Живой реассортантный вирус - прототип живой гриппозной вакцины (ЖГВ) подтипа Н5N2 вводили белым мышам линии BALB/с интраназально; инактивированный формалином вирус (ИГВ) вводили внутримышечно как без адьюванта, так и с добавлением гидроксида алюминия. Иммунный ответ изучали в реакции микронейтрализации (РН) с сыворотками иммунизированных мышей и иммуноферментном анализе (ИФА) с сыворотками и смывами из дыхательных путей. Протективную активность изучали при экспериментальной инфекции иммунизированных мышей высокопатогенными вирусами Н5N1, выделенными от больных людей в 1997 в Гонконге и в 2004 году во Вьетнаме: А/Тонконг/483/97 и А/Вьетнам/1203/2004.

Результаты. Введение как ЖГВ, так и ИГВ вызывало образование специфических IgG к антигенно отличающимся вирусам подтипа Н5N1, даже когда уровень перекрестно реагирующих нейтрализующих антител был низким. Специфические IgA в носовых и бронхолегочных смывах были выявлены только после введения ЖГВ, в то время как внутримышечное введение ИГВ не стимулировало выработку этих антител.

Мыши, иммунизированные однократно ЖГВ были полностью защищены от летальности при заражении высокопатогенными вирусами Н5N1, выделенными в 1997 и 2004 годах. Инфекция в контрольной группе приводила к 100% гибели животных, при этом, заражающие вирусы проявляли пантропизм и были выделены не только из легочной ткани (средние титры $5,9-6,1$ lg ЭИД₅₀/мл), но и из головного мозга и тимуса. Титры заражающего вируса в легких в группе ЖГВ были значительно ниже - $1,6-1,9$ lg ЭИД₅₀/мл, при этом вирус не был выделен ни из носовых ходов, ни из головного мозга. Однократное введение ИГВ без добавления адьюванта защищало мышей от летальности на 87-100%, при этом выделение заражающего высокопатогенного вируса из легких составило $1,5-2,8$ lg ЭИД₅₀/мл, некоторое количество вируса было выделено также из носовых ходов и головного мозга ($1,0-1,1$ lg ЭИД₅₀/мл).

Таким образом, было показано, что однократное введение ЖГВ не только было эффективным против генерализованной летальной инфекции высокопатогенными вирусами Н5N1, значительно отличавшимися по антигенным свойствам, но и полностью предотвращало выделение заражающего вируса из ВДП. При использовании ИГВ для достижения подобного эффекта требовалось применение адьюванта или двукратное введение препарата.

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКИХ ГЕПАТИТОВ У ДЕТЕЙ

Ефимова Е.Л., Насретдинова Е.К.,
Хайруллина Р.М., Черненко Ю.В.

*Детская Республиканская клиническая больница,
г. Уфа;*

*Саратовский государственный медицинский
университет, Россия*

Цель исследования - изучение этиопатогенетической роли вирусных и инфекционных агентов, иммунопатологических реакций в формировании хронической патологии печени.

В отделении гастроэнтерологии Республиканской детской клинической больницы с 2002 по 2005 гг. наблюдались 69 детей (32 девочки и 37 мальчиков), преимущественно подросткового возраста (от 9 до 17 лет) с хроническим активным гепатитом различной этиологии (как вирусной, так и невирусной), 41 из них (59,4%) со сформированным циррозом печени (22 девочки и 19 мальчиков). У 30 детей (17 девочек и 13 мальчиков) выставлен диагноз аутоиммунного гепатита, причем у 21 из них (30,4%) (12 девочек и 9 мальчиков) с переходом в цирроз (различной степени формирования).

Наряду с клиническими и биохимическими исследованиями проведено иммунологическое обследование, включающее: определение основных классов иммуноглобулинов, ЦИК, проточную цитофлюориметрию с определением субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови (CD3, CD4, CD5, CD8, C16, CD19), определение маркеров апоптоза клеток крови p53, BCl-2, CD95⁺; ДНК-цитометрию. Все дети обследованы методом ИФА на выявление HBsAg, антител к ВГС, цитомегаловирусной, токсоплазменной инфекциям. Для выявления аутоиммунного компонента проведено определение антител к ДНК и антиядерных антител. У 29 обследованных детей (42%, 1 группа) выявлены антитела к вирусам гепатита В и С; 30 детей (43,4%, 2 группа) были серонегативными в отношении вирусов гепатита.

Результаты иммунологических тестов экспресс-диагностики позволили установить высокую активность гуморального звена (гипериммуноглобулинемия IgM и IgG, превышающая верхние возрастные границы в 2–3 раза), высокий уровень ЦИК, превышающий нормативные значения в 2,5–6 раз. Особенностью ответа Т-клеточного звена являлась активация CD4, цитотоксических лимфоцитов, а также NK – клеток, кроме того, отмечалось стойкое повышение иммунорегуляторного индекса.

Клинические признаки цирроза различной степени активности на фоне выраженного цитолитического компонента выявлены у 12 детей 1 группы (41,3%) и у 21 ребенка из 2 группы (70%).

В группе подростков, серонегативных в отношении гепатитов В, С и А определялись стабильно высокие уровни антител к цитомегаловирусной и токсоплазменной инфекциям. Степень тяжести клинических проявлений, также как и стадий цирроза печени, коррелирует с инфицированием только CMV (37,5%) или mixt – инфекцией CMV+ toxoplasma (31%) и в последней группе значительно более выражены.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о комбинированном характере иммунологических нарушений при безусловном участии инфекционного фактора в формировании хронической патологии печени.

ХАРАКТЕР ИММУННОГО ОТВЕТА ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗЕ ВНУТРИГРУДНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ У ДЕТЕЙ

Ефремова С.Н., Сахарова И.Я., Довгалоук И.Ф., Новикова Н.С., Потапенко Е.И.

ФГУ «СПб НИИ Фтизиопульмонологии Росздрава»;

ГУ «НИИ Экспериментальной медицины РАМН», Санкт-Петербург, Россия

Введение. Основной клинической формой туберкулеза у детей является туберкулез внутригрудных лимфати-

ческих узлов (ТВГЛУ), протекающий как по типу ограниченных малых форм, так и распространенных процессов. Преимущественную роль играют осложнения, связанные с активностью воспалительных изменений во внутригрудных лимфатических узлах – туберкулез бронхов, бронхолегочные поражения, вовлечение в специфический процесс плевры. Известно, что решающую роль в обеспечении купирования или инволюции туберкулезного процесса играет состояние клеточного и гуморального иммунитета, цитокинового статуса больных. В настоящее время не вызывает сомнений активное участие в противотуберкулезном иммунитете нейтрофильных лейкоцитов, гранулы которых содержат широкий спектр бактерицидных катионных белков, что предполагает возможность использования показателей функционального состояния нейтрофилов для оценки течения специфического процесса у детей.

Целью исследования являлось изучение показателей врожденного и приобретенного иммунитета при туберкулезе внутригрудных лимфатических узлов у детей на фоне этиотропной терапии.

Материал и методы. Клинико-иммунологическое обследование выполнено у 66 детей с ТВГЛУ. Пациенты были разделены на две группы: 1 группа – от 3 - 6 лет (27 человек), из них 10 с осложненным ТВГЛУ (ОТВГЛУ), 17 – с неосложненным течением заболевания (НОТВГЛУ); 2 группа: 7– 14 лет (39 человек), из них 27 с ОТВГЛУ, остальные с НОТВГЛУ. Иммунологическое исследование включало оценку следующих показателей: специфического клеточного ответа (РБТЛ с туберкулином - ППД в стандартном разведении 1/10 и в разведении 1/5) и гуморального ответа по уровню противотуберкулезных антител (ПТАТ) в серологических реакциях (РНГА, РПК, РИГ). Содержание внутриклеточных катионных белков оценивали цитохимическим методом по лизосомально-катионному тесту (ЛКТ). Уровень IL-8 в сыворотке крови определяли по ИФА.

Результаты. Показано, что для большинства детей с ТВГЛУ характерны высокие показатели специфического клеточного ответа и значительная частота обнаружения ПТАТ. Степень выраженности иммунологического ответа зависит от возраста ребенка и от наличия осложнений ТВГЛУ. Установлено, что у детей старше 6-ти лет чаще встречаются положительный ответ на туберкулин >3,0% (при НОТВГЛУ - в 80% случаев, с ОТВГЛУ – в 65,5%), уровень ПТАТ выше диагностического титра (при НОТВГЛУ – в 83%, с ОТВГЛУ – в 88%) по сравнению с детьми от 3 до 6-ти лет: (РБТЛ с ППД при НОТВГЛУ – в 70,6% случаев, с ОТВГЛУ – в 20% и титры ПТАТ выше диагностических в 63%, 50%, соответственно). Максимальное снижение специфического клеточного иммунного ответа выявлено у пациентов ОТВГЛУ младшего возраста. В отличие от детей старшего возраста использование более высокой концентрации туберкулина в РБТЛ с ППД (в разведении 1/5) у детей младшего возраста увеличивает частоту встречаемости положительных ответов >3,0% (при НОТВГЛУ - 88,2%; при ОТВГЛУ – 30%). Выявлено повышение концентрации IL-8 в сыворотке детей обеих групп, более значительное у детей старшего возраста - 618,0±286,45 пг/мл, тогда как для детей младшего возраста уровень IL-8 в среднем - 230,0±164,12 пг/мл при норме < 50 пг/мл. Анализ содержания внутриклеточных катионных белков по данным ЛКТ выявил функциональную недостаточность нейтрофильных гранулоцитов у детей обеих групп. Более резкое снижение показателей ЛКТ выявлено у детей младшего возраста (1,23±0,042 у.е.,

при норме: 1,55 – 1,65 у.е.) по сравнению с детьми старшего возраста (1,36±0,042 у.е.). На фоне лечения у детей старшего возраста происходила нормализация показателей, так через шесть месяцев от начала лечения – ЛКТ=1,53±0,032 в отличие от детей младшего возраста, у которых показатели ЛКТ не превышали 1,4).

Заключение. Обнаружено, что показатели специфического клеточного и гуморального иммунитета при ТВГЛУ у детей являются высокоинформативными тестами при комплексной клинико-лабораторной оценке активности туберкулезного процесса у детей. Выявлено, что для детей с ТВГЛУ характерно низкое содержание внутриклеточных катионных белков в нейтрофильных гранулоцитах. Более высокие показатели клеточно-иммунитета регистрируются у детей старшего возраста. При осложнённом течении ТВГЛУ у детей младшего возраста выявлены наиболее низкие значения специфического клеточного ответа и функциональной активности нейтрофилов.

ОЦЕНКА ИНТЕРФЕРОНОВОГО СТАТУСА У ЖЕНЩИН С ГЕНИТАЛЬНЫМ ГЕРПЕСОМ

Жабборов У.У, Расул-Заде Ю.Г.,
Гариб Ф.Ю.¹

Ташкентская медицинская академия,
Узбекистан;

¹СПбГМУ им.акад.И.П.Павлова, Санкт-Петербург,
Россия

Обследованы женщины с генитальным герпесом легкой, средней и тяжелой степени в возрасте 24-48 лет. Длительность заболевания составляла в среднем у больных с легкой - 3,2 года, средней - 4,6 года и тяжелой степенью болезни - 8,4 года. Многие пациентки длительное время находились под наблюдением гинеколога женской консультации в связи с рецидивирующими бактериально-кандидозными кольпитами и хроническими эндоцервицитами. Типичная картина генитального герпеса отмечена у 2/3 больных, у остальных - атипичная.

Лабораторно подтверждено отсутствие ВИЧ, вирусного гепатита, сифилиса, гонореи. Методом ПЦР в соскобах с поверхности очагов поражения и клеток цервикального эпителия у всех больных выявлены ВПГ II типа и у 1/3 - ВПГ I типа. Вместе с тем у большинства больных этой группы, было зарегистрировано сочетание герпетической инфекции с хламидийной, микоплазменной, уреаплазменной, а также бактериально-кандидозной инфекциями шейки матки.

В период исследования отсутствовали обострения хронических заболеваний, а также отменялось ис-

пользование гормональных и химических контрацептивов.

Проводилось определение интерферонов статуса - содержание сывороточного IFN и продукции IFN α лейкоцитами при его индукции *in vitro* с помощью LPS (Sigma, USA), а IFN γ - PHA (Sigma, USA).

Установлено, что при генитальном герпесе в несколько раз усиливается продукция эндогенного интерферона ($p<0,001$), циркулирующего в сыворотке больных (Таблица). Наиболее высокой она оказалась при легкой степени заболевания по сравнению со средней и тяжелой ($p<0,001$). Но и при тяжелой степени болезни поступление интерферона в сыворотку было выше по сравнению с контролем - данными практически здоровых людей ($p<0,001$).

В системе *in vitro*, напротив, активация лейкоцитов крови LPS или PHA индуцировала более высокий α - и γ -интерфероновый ответ у практически здоровых людей по сравнению с больными ($p<0,001$). В группах больных наиболее активно продуцировались IFN α и IFN γ при средней степени болезни по сравнению с легкой и тяжелой ($p<0,01$). Интересно отметить, что индекс продукции индуцированного интерферона (IFN α /IFN γ) очень близок у здоровых и больных, что может свидетельствовать об отсутствии грубых расстройств в системе иммунитета при герпесвирусной инфекции и ее сочетаний с другими возбудителями.

По-видимому, с целью длительной персистенции в организме, патогены модулируют иммунный ответ, в т.ч. продукцию IFN, значительно снижая ее активность, что проявилось при использовании интерферонов в системе *in vitro*. Относительное повышение сывороточного уровня IFN свидетельствует, во-первых, о наличии инфекции и, во-вторых, о сохранении определенных резервов в противoinфекционной резистентности. Однако, наблюдаемый интерфероновый ответ недостаточно эффективен, поскольку санации от возбудителей болезни не происходит.

МЕХАНИЗМЫ ПРОТИВОСТОЯНИЯ ВОЗБУДИТЕЛЯ ИНФЕКЦИИ И ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ХОЗЯИНА

Железникова Г.Ф.

ФГУ НИИ детских инфекций Росздрова,
Санкт-Петербург, Россия

Многие микроорганизмы в процессе длительной синхронной коэволюции с видом хозяина приобрели целый арсенал приемов противодействия механизмам его иммунитета, позволяющих им создавать «дружественное» себе микроокружение и выживать в организме хозяина в течение всей его жизни. Выделяют три основных вида стратегии возбудителя по отношению к иммунной сис-

ПОКАЗАТЕЛИ ИНТЕРФЕРОНОВОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ С ГЕНИТАЛЬНЫМ ГЕРПЕСОМ (МЕ/мл)

Степень тяжести болезни	Сывороточный IFN	Индукцированная продукция		
		IFN α	IFN γ	IFN α /IFN γ
Легкая (n=9)	22,3±1,6	162,2±13,5	71,6±4,3	2,26
Средняя (n=11)	13,4±1,0	264,8±15,7	104,5±8,2	2,52
Тяжелая (n=10)	11,2±0,9	145,9±14,9	62,2±4,8	2,33
В среднем по группе больных (n=30)	15,2 ±0,8	187,8 ±11,4	76,9±4,2	2,44
Здоровые доноры (n=15)				
M±m	5,6±0,4	386,2±23,6	172,8±13,8	2,24
M±2 σ	0-13	220-560	106-260	

Избегание	Повреждение	Использование
Латенция вирусов	Ингибция активации макрофагов и ДК	Инфекция циркулирующих клеток
Мутация эпитопов	Нарушение экспорта МНС, снижение экспрессии рецепторов	Размножение в активированных лимфоцитах
Инфекция привилегированных мест	Ингибция активности ЕК	Делеция Т-клеток через сверхстимуляцию
Внутриклеточная секвестрация	Нарушение ответа IFN и других цитокинов	Индукция иммунной атаки на Т-клетки
Инфекция через иммунные рецепторы	Синтез гомологов цитокинов/хемокинов и их рецепторов	Инфекция толерогенных клеток
Молекулярная мимикрия	Ингибция апоптоза	Использование сигналов от IFN I типа

Примечание: по материалам обзора М. Brodsky, 1999 с дополнениями.

теме хозяина: избегание, повреждение и использование. Каждая из этих стратегий обеспечивается целым рядом конкретных механизмов (табл.). Некоторые вирусы с успехом применяют все три вида стратегии, результатом чего является их пожизненная персистенция в организме человека. Стратегия повреждения составляет основу индуцированной возбудителем иммуносупрессии. Внутриклеточные патогены разных видов (вирусы, бактерии, грибы, простейшие) подавляют эффективный клеточный ответ Th1-типа двумя способами: нарушая синтез IL-12, необходимый для генерации Th1, или стимулируя синтез IL-10 и TGF-β антигенпредставляющими клетками.

По-видимому, для нейтрализации вредных для организма хозяина приемов возбудителя иммунная система в ходе эволюции «изобрела» принцип многообразия механизмов и факторов иммунной защиты, клеточных и растворимых. Адаптивный иммунитет развивается с участием основных субпопуляций Т-клеток: Th1, Th2, Th3, Tr1, осуществляющих функции помощи/супрессии через свои главные цитокины IFN-γ, IL-4, TGF-β и IL-10, соответственно. Принцип многообразия в полной мере реализован в системе цитокинов. Известно уже более 100 цитокинов, среди них более 30 интерлейкинов и около 50 хемокинов. Вероятно, разнообразные комбинации этих молекул обеспечивают необходимый баланс двух форм иммунной защиты (клеточной и гуморальной) на местном и системном уровнях в зависимости от свойств и локализации возбудителя.

АНАЛИЗ ВЗАИМОСВЯЗЕЙ МЕЖДУ ПОКАЗАТЕЛЯМИ ПОЗИТИВНОЙ И НЕГАТИВНОЙ АКТИВАЦИЙ ЛИМФОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ (ЛПК) НА РАЗНЫХ СТАДИЯХ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Залялиева М.В., Прохорова Р.С., Аскарова Л.И.

Институт иммунологии АН РУз, Ташкент, Узбекистан

Исследования активационных маркеров ЛПК позволяют определить функциональное состояние лимфоцитов, установить их роль в развитии и прогрессировании ВИЧ-инфекции, поскольку они характеризуют связанные с клеточным циклом процессы активации, пролиферации, дифференцировки и апоптоза.

Цель. Оценка экспрессии маркеров активации и корреляционных взаимоотношений между ними на разных стадиях ВИЧ-инфекции.

Проведено исследование маркеров активации на ЛПК 88 ВИЧ-инфицированных пациентов в возрасте от 19 до 45 лет. Из них 37 на I клинической бессимптомной стадии ВИЧ-инфекции, 27 – на II клинической стадии и 14 – в III клинической стадии (по классификации ВОЗ, 2004 г.). Маркеры активации CD25, CD38, CD95 и HLA-DR определяли с помощью моноклональных антител производства МедБиоСпектр (Москва, РФ).

Изучение показателей активационных маркеров ЛПК у ВИЧ-инфицированных пациентов в бессимптомной стадии заболевания не выявило достоверных изменений в экспрессии CD25, CD95, HLA-DR-рецепторов. Отмечен рост экспрессии CD38-рецепторов. Во II клинической стадии заболевания, в стадии вторичных проявлений наблюдалось почти двукратное снижение экспрессии CD25 и HLA-DR-рецепторов ($p < 0,001$) и значимый рост экспрессии CD38 и CD95-рецепторов на ЛПК пациентов. В III клинической стадии пре-СПИД отмечено снижение лимфоцитов, несущих CD25-рецепторы в 2,5 и HLA-DR в 1,9 раза относительно контроля. А вот количество лимфоцитов, несущих CD38 и CD95-рецепторы, выросло в 1,7 и 1,5 раза, соответственно.

Полученные нами **результаты** показывают, что по мере прогрессирования течения ВИЧ-инфекции происходит выраженный сдвиг в отношении активационных маркеров в сторону увеличения потенциала негативной активации ЛПК.

Корреляционный анализ между изученными показателями активационных маркеров у ВИЧ-инфицированных пациентов на разных стадиях ВИЧ-инфекции выявил динамику взаимосвязей. В бессимптомной стадии ВИЧ-инфекции между изученными параметрами наблюдалась достоверная взаимосвязь той или иной степени интенсивности: от $r = +0,3$ в паре CD25-CD38 до $r = +0,62$ в паре CD95-HLA-DR, что свидетельствует о нарастании напряженности функциональной активности лимфоцитов в этой стадии заболевания. Во II клинической стадии вторичных проявлений ВИЧ-инфекции корреляционные связи были иными, чем в бессимптомной стадии заболевания. Утрачивались корреляционные взаимоотношения между показателями в парах – CD25-CD38, CD25-HLA-DR, CD83-HLA-DR, CD95-HLA-DR, снижалась в паре CD25-CD95. В этой стадии заболевания мощная антигенная стимуляция патогенами оппортунистических инфекций заставляет работать иммунную систему в режиме, разобщающем важные взаимосвязи, возникающие в ответ на антигены ВИЧ. По-видимому, в этой стадии ВИЧ-инфекции возникают предпосылки для истощения количества и функци-

ональной активности как Т, так и В-лимфоцитов. В III клинической стадии наблюдалось образование новых корреляционных взаимоотношений: слабые положительные в парах CD25-HLA-DR и CD38-HLA-DR и отрицательные в паре CD95-HLA-DR. Возникновение новых, связанных с маркером активации HLA-DR связей свидетельствует об определяющей роли молекул II класса во взаимодействии и функционировании клеточного звена иммунитета в III клинической стадии ВИЧ-инфекции при переходе в IV стадию СПИД.

Полученные данные позволяют предположить, что последовательность изменений в корреляционных взаимоотношениях между активационными маркерами имеет важное значение в запуске апоптотической гибели лимфоцитов и прогрессии ВИЧ-инфекции.

Таким образом, в бессимптомной стадии заболевания корреляция обнаруживалась между всеми активационными маркерами, которые в стадии клинических проявлений полностью утрачивались и в стадии пре-СПИД возникали новые, связанные в основном с маркерами HLA-DR. Это свидетельствует об определяющей роли в функционировании Т-системы иммунитета маркера поздней активации HLA-DR.

ОЦЕНКА УРОВНЯ IL-8 У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ

Залялиева М.В., Ярулина Г.Д.

Институт иммунологии АН РУз, Ташкент, Узбекистан

Каскад включения специфического иммунного ответа начинается с макрофагов. Активированные макрофаги высвобождают провоспалительные цитокины, в том числе IL-8. Интерлейкин 8 – это сильнейший хемоаттрактант для нейтрофилов, появляющийся в области внедрения патогена и повреждения тканей для организации защитной реакции. Имеются данные о том, что у ВИЧ-1 инфицированных пациентов и у больных СПИДом (Alonso K. et. al.) количество циркулирующих IL-8 увеличивается, а моноциты, инфицированные ВИЧ-1, проявляют усиленную экспрессию IL-8.

Целью нашего исследования явилась оценка спонтанного уровня хемокина IL-8 у ВИЧ-1 инфицированных пациентов на разных стадиях заболевания в зависимости от наличия сопутствующих вторичных инфекций.

В работе были использованы образцы сыворотки крови 30 ВИЧ-инфицированных лиц, находящихся на диспансерном учете в Республиканском Центре СПИДа МЗРУз. В I клинической стадии находилось 8 пациентов, во II – 10, в III – 8 и в IV – 4. Для определения концентрации IL-8 в сыворотке крови использовали метод твердофазного ИФА и тест-системы производства ООО «Цитокин» (СПб, РФ).

Анализ полученных результатов показал широкий размах индивидуальных значений содержания IL-8 на разных стадиях ВИЧ-инфекции. Концентрация IL-8 в I ст. заболевания составляла $8,3 \pm 2,56$ пг/мл, что было ниже данных контроля $18,33 \pm 0,44$ ($p < 0,05$). Во II ст. нами наблюдалось повышение уровня IL-8 до $18,49 \pm 1,9$ пг/мл в среднем. В патогенезе ВИЧ-инфекции решающее значение имеет подавление и истощение макрофагально-моноцитарного звена иммунной системы, которые являются клетками-мишенями и одновременно резервуаром вируса. Под действием антигенов ВИЧ происходит постоянная активация фагоцитирующих клеток, что сопровождается их усиленной

миграцией. По мере прогрессирования заболевания и перехода в следующую III клиническую стадию и развития оппортунистических инфекций (туберкулез легких, кандидоз, присоединение вторичных бактериальных инфекций и др.) отмечалось снижение среднего уровня IL-8 в сыворотке крови до $8,56 \pm 1,2$ пг/мл ($p < 0,05$). В стадии СПИД, когда происходит истощение всех Т-клеток иммунной системы, нами отмечено повышение продукции IL-8 до $18,6 \pm 1,23$ пг/мл ($p < 0,05$). Согласно некоторым данным, лимфоциты отвечают на IL-8 только после активации, например, после взаимодействия с очищенным белком *M.tuberculosis*; в фибробластах человека цитомегаловирус индуцирует экспрессию рецепторов к IL-8 и подвергается повышенной репликации именно в клетках, экспрессирующих рецептор в присутствии IL-8. Эти данные подтверждают, что экспрессия рецепторов к хемокину IL-8 на инфицированных клетках может способствовать размножению некоторых вирусов. По всей вероятности, развитие клинических проявлений цитомегаловируса и туберкулеза, наблюдающиеся в стадии СПИД, способствует росту спонтанной продукции IL-8.

ОЦЕНКА СОДЕРЖАНИЯ IFN γ И ОБЩЕГО УРОВНЯ IgE НА РАЗНЫХ СТАДИЯХ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Залялиева М.В., Ярулина Г.Д.

Институт иммунологии АН РУз, Ташкент, Узбекистан

Известно, что уровень продукции IgE зависит от соотношения образующихся цитокинов – IL-4 и IFN γ . Это, в свою очередь, определяется преимущественной активацией клеток, продуцирующих цитокины: Тх1-клетки продуцируют IFN γ , а Тх2-клетки – IL-4. Имеются сведения об индуцирующем и ингибирующем влияниях на продукцию IgE IL-4 и IFN γ , соответственно.

Целью нашего исследования явилась оценка зависимости показателей продукции IgE от IFN γ , отражающей функциональную активность Т-лимфоцитов-хелперов 1 типа, у ВИЧ-инфицированных пациентов на разных стадиях заболевания.

Нами обследовано 50 ВИЧ-инфицированных больных, находящихся на диспансерном учете в Республиканском Центре СПИДа МЗ РУз. 1-ю группу составили 7 пациентов в стадии 2А-2Б, 2-ю – 11 пациентов в стадии 2В, 3-ю – 24 пациента в стадии 3А-3Б и 4-ю группу – 8 пациентов в стадии 3В-4. В качестве контроля были использованы образцы сыворотки крови 10 практически здоровых лиц. Концентрацию IFN γ в сыворотке крови ВИЧ-инфицированных и здоровых лиц определяли иммуноферментным методом с использованием наборов ООО «Протеиновый контур» (НИИ особо чистых биопрепаратов, СПб). Количественное содержание IgE определяли методом твердофазного ИФА с использованием тест-систем ООО «Хема-Медика» (Москва).

Установлено, что у ВИЧ-инфицированных средняя концентрация IFN γ в крови составила $440,8 \pm 9,0$ пг/мл, что превышало данные контроля в 3,5 раза ($124,1 \pm 16,3$ пг/мл, $p < 0,01$). Содержание IgE в сыворотке крови ВИЧ-инфицированных пациентов в среднем составило $392,4$ МЕ/мл, что превышало данные контроля в 5 раз (72 МЕ/мл). В начальной бессимптомной стадии ВИЧ-инфекции (2А-2Б) средняя концентрация IFN γ и IgE была наиболее высокой и составила $597,5 \pm 123$ пг/мл и 480 МЕ/мл, соответственно. При переходе в стадию генерализованной

лимфаденопатии (2В) выявлена тенденция к снижению IFN γ до 519 ± 35 пг/мл и IgE до $342,8$ МЕ/мл. Снижение уровня IFN γ способствует снижению противовирусной протекции и переходу в следующую стадию ВИЧ-инфекции – стадию вторичных заболеваний (3А-3Б), сопровождающуюся ростом оппортунистических инфекций у обследуемых пациентов. Содержание IFN γ в этот период составило в среднем 425 ± 32 пг/мл, а IgE – $383,8$ МЕ/мл. В завершающую стадию ВИЧ-инфекции и СПИД (3В-4) средняя концентрация IFN γ снизилась до 248 ± 14 пг/мл, однако среднее количество IgE составило 449 МЕ/мл. Анализ клинических данных не выявил достоверной связи гиперпродукции IgE с наличием аллергических либо паразитарных заболеваний. Возможно, гиперпродукция IgE на всех стадиях ВИЧ-инфекции связана с воздействием антигена ВИЧ gp120, который действует как вирусный суперантиген.

Таким образом, полученные нами результаты исследований показывают определенную зависимость уровня продукции IgE от IFN γ на разных стадиях ВИЧ-инфекции: значительное увеличение концентрации IFN γ в бессимптомной стадии заболевания с дальнейшим её снижением по мере прогрессирования болезни и гиперпродукцию IgE на всех стадиях заболевания. Данные наблюдения позволяют использовать их в клинической практике для прогноза течения болезни к неблагоприятному быстрому темпу перехода ВИЧ-инфекции в СПИД, что важно учитывать в выборе тактики поддерживающей терапии ВИЧ-инфицированных пациентов.

АКТИВНОСТЬ ФАГОЦИТИРУЮЩИХ КЛЕТОК ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ ДО И В ПРОЦЕССЕ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ТЕРАПИИ

Земляная Н.А., Филинюк О.В., Уразова О.И., Воронкова О.В.

ГОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия

В течение последнего десятилетия повсеместно отмечен рост заболеваемости туберкулезом, в том числе лекарственно-устойчивыми его формами, особенно тяжело протекающими и трудно поддающимися терапии. Развитие, течение и исход туберкулезного процесса во многом определяются состоянием иммунной системы организма. Кроме того, противотуберкулезные химиопрепараты оказывают токсическое влияние на систему неспецифической резистентности и специфического иммунитета, обеспечивающие регрессию туберкулезного воспаления.

В связи с этим, целью настоящего исследования явилась оценка фагоцитарной активности моноцитов и нейтрофилов периферической крови у больных туберкулезом легких (ТЛ) до и в процессе противотуберкулезной химиотерапии.

Было обследовано 103 больных (72 мужчины и 31 женщина) в возрасте от 20 до 60 лет с распространенным деструктивным ТЛ. Пациенты были разделены на две группы. В первую группу были включены 53 больных, у которых сохранялась чувствительность микобактерий туберкулеза (МБТ) к противотуберкулезным препаратам. Вторая группа была сформирована из 50 больных, у которых отмечалась устойчивость МБТ минимум к трем препаратам – изониазиду, рифампицину, стрептомицину. Исследование проводилось до начала специфической терапии, на момент окончания интенсивной фазы и всего курса ле-

чения. Контрольную группу составили 25 здоровых мужчин и женщин аналогичного возраста.

Фагоцитарную способность нейтрофильных гранулоцитов исследовали методом бактериального фагоцитоза со *Staphylococcus aureus* Н-209 и в спонтанном и индуцированном тестах восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест). Поглощительную способность моноцитов оценивали по интенсивности захвата клетками частиц нейтрального красного с помощью фотоколориметра КФК-2 при длине волны 540 нм. Уровень продукции оксида азота определяли по концентрации нитритов в культуральных супернатантах мононуклеаров периферической крови с помощью реактива Грисса. Статистическую обработку результатов осуществляли с использованием критериев Стьюдента и Манна-Уитни.

В результате проведенного исследования у больных до лечения в обеих группах было установлено снижение (сравнительно с контролем) количества Fc γ + и C3b+ моноцитов, процента активных нейтрофилов и показателя завершенности фагоцитоза. Однако поглощительная способность моноцитов, напротив, была выше нормального уровня. Указанные изменения сохранялись после 2 мес интенсивной и курса поддерживающей химиотерапии. При этом при лекарственно-устойчивом варианте инфекции показатель завершенности фагоцитоза (через 2 мес лечения) оказался ниже, а поглощительная способность моноцитов (после поддерживающей терапии), наоборот, была выше, чем величины таковых у больных с лекарственно-чувствительным ТЛ в соответствующие периоды исследования ($P < 0,05$). В нейтрофилах у пациентов обеих групп на всех этапах исследования отмечалось повышение уровня спонтанного НСТ-теста при одновременном снижении в них резерва кислородзависимой бактерицидной реактивности.

При изучении продукции оксида азота (NO \cdot) было выявлено, что до начала лечения спонтанная секреция NO \cdot мононуклеарными фагоцитами крови варьировала в пределах нормы как у больных с лекарственно-чувствительным ТЛ, так и у пациентов с лекарственно-устойчивым вариантом туберкулезной инфекции. После окончания интенсивной фазы химиотерапии у пациентов первой группы устанавливалось усиление продукции NO \cdot (в среднем в 3 раза) на базальном уровне. У больных лекарственно-устойчивым ТЛ уровень спонтанной выработки NO \cdot , напротив, оказался значительно ниже контрольных значений. После окончания полного курса лечения у больных лекарственно-чувствительным ТЛ выявлялось снижение спонтанной генерации NO \cdot моноцитами периферической крови. У больных лекарственно-устойчивым ТЛ, наряду с незначительным увеличением спонтанной продукции NO \cdot в динамике терапии, уровень туберкулин-индуцированной продукции радикала после завершения курса противотуберкулезной терапии возрастал более чем в 15 раз относительно величины показателя на предыдущем этапе обследования.

Таким образом, при ТЛ вне зависимости от чувствительности возбудителя к противотуберкулезным химиопрепаратам до и на фоне лечения отмечается снижение фагоцитарной активности нейтрофилов и уровня экспрессии на моноцитах Fc γ - и C3b-рецепторов при одновременном повышении поглощительной способности моноцитарных клеток. В процессе противотуберкулезной терапии у больных лекарственно-устойчивым и лекарственно-резистентным ТЛ отмечаются реципрокные изменения спонтанной продукции NO \cdot мононуклеарными фагоцитами крови.

ПРИМЕНЕНИЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Иванова М.Б., Иванова О.И., Шатиль М.А.

Городская больница Святого Великомученика
Геоργия, Санкт-Петербург, Россия

Введение. В хирургической практике в настоящее время все больше внимания уделяют изучению параметров иммунной системы. Этиология и патогенез такого заболевания как рожистое воспаление изучены достаточно хорошо. Однако, наличие рецидивирующих форм этого заболевания указывает на необходимость поиска адекватных и, возможно, индивидуализированных методов лечения и проведения противорецидивирующей терапии. Выявление степени недостаточности отдельных механизмов иммунитета и мониторинг маркерных показателей позволит улучшить качество проводимых лечебных и профилактических мероприятий.

Цель и задачи. Поскольку в антибактериальном иммунном ответе основную роль играют гуморальные механизмы, то, традиционно, при оценке иммунного статуса и в свете рекомендаций алгоритма иммунологического обследования (Пр.№ 465 Комитета по здравоохранению администрации СПб) больных рожистым воспалением были изучены гуморальные показатели. Однако, интересным представлялось, хотя бы косвенно, выявить собственные компенсаторные механизмы недостаточности иммунитета за счет, например, клеточных показателей.

Материалы и методы. Обследовано 26 больных, страдающих рожистым воспалением, в возрасте от 42 до 77 лет. Состояние гуморального звена иммунитета оценивали по уровню ЦИК с ПЭГ-6000, по уровню IgA, M и G в реакции радиальной преципитации в геле по Манчини. Исследовали спонтанную миграцию лейкоцитов и функциональную активность лимфоцитов в РТМЛ с ФГА в 5-канальных капиллярах фирмы СПб ООО «БиоВитрум». Фагоцитарную активность нейтрофилов оценивали в тесте с латексом (показатели фагоцитарное число и фагоцитарный индекс). Состояние клеточного звена иммунитета оценивали по абсолютному и относительному количеству субпопуляций лимфоцитов методом иммунофенотипирования с МКАТ (CD3, CD4, CD8, CD16, CD20 и CD25).

Результаты. Анализ полученных данных показал, что уровни Ig основных классов А, М и G и ЦИК у больных рожистым воспалением не выходили за рамки референтных границ. Однако, клинические проявления воспаления (гиперемия, болезненность, региональный лимфаденит, температурная реакция) предполагают наличие лабораторных подтверждений воспалительного процесса. Лишь у 1/3 обследованных больных Ig классов А и G превышали референтные границы и у 10% такое повышение уровня иммуноглобулинов сочеталось с повышенным уровнем ЦИК. Отсутствие ответной реакции со стороны организма на микробный агент следует рассматривать как недостаточность иммунитета. Отсутствие должной опсонизации микробных тел иммуноглобулинами привело к достоверному снижению фагоцитарной активности нейтрофилов периферической крови (ФЧ $47,7 \pm 2,1$ %, $p < 0,05$). При этом поглощательная способность микрофагоцитов не выходила за референтные границы. Исследуя в РТМЛ миграционную способность лейкоцитов, было выявлено, что у 1/3 больных показатель SM находился ниже референтных границ, у 1/3 – в пределах референтной нормы и у остальных – значительно превышал ее. Однако, у всех обследованных отмечали повышение функциональной активности лимфоцитарного звена в РТМЛ с ФГА, где ИМФГА составил

$0,19 \pm 0,027$ (норма $0,3-0,5$). Изменение показателей клеточного звена иммунитета связано с нарушениями кооперативных отношений отдельных субпопуляций лимфоцитов. Индекс соотношения $CD4^+$ и $CD8^+$ лимфоцитов снижен ($1,25 \pm 0,2$ против $1,5-2,0$ в норме). Такое изменение индекса связано с уменьшением $CD4$ субпопуляции лимфоцитов ($CD4$ % $26,9 \pm 2,0$ против колебаний в норме от 33 до 50 % и $CD4$ абс. 557 ± 67 против колебаний в норме от 600 до 1700 в мл). $CD20$ (Вкл) лимфоциты находились в пределах референтных границ нормы. Субпопуляция натуральных киллеров ($CD16$) и функционально активных лимфоцитов ($CD25$), несущих рецептор к IL-2 имели лишь тенденцию к увеличению их относительного количества. Возможно, что эти изменения связаны с компенсаторными механизмами недостаточности гуморального звена иммунитета.

Заключение. Таким образом, рецидивы заболевания у больных с рожистым воспалением связаны с дефектами в гуморальном звене иммунитета, снижением уровня Ig основных классов и фагоцитарной активностью. Изменения во взаимоотношениях между субпопуляциями лимфоцитов могут быть связаны с компенсаторными приспособительными механизмами недостаточности гуморального звена, в том числе и за счет субпопуляции натуральных киллеров. Необходимо сохранить в качестве мониторинговых показателей определение уровня IgA, M, G и ЦИК, определение фагоцитарной активности нейтрофилов. Следует изучить изменение функциональной активности Т-клона лимфоцитов. Проводимая лечебная и профилактическая терапия должна сохранять, а, возможно, и стимулировать у больного гуморальные и компенсаторные клеточные механизмы защиты.

ДНК-АБЗИМЫ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ ПРИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКЕ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ

Ишмухаметова Д.Г.¹, Темесген Б.К.¹,
Гизатулина Л.Р.¹, Фазылов В.Х.²

¹Казанский государственный университет;

²Казанский государственный медицинский университет, Россия

Иммунный ответ на вирусные и бактериальные инфекции часто сопровождаются появлением в сыворотке крови больных наряду с антителами к инфекционному агенту, аутоантител (ААТ) к собственным антигенам организма и развитием аутоиммунных процессов, осложняющих течение заболевания.

Методом иммуноферментного анализа (ИФА) нами исследовано содержание аутоантител к нативной и денатурированной ДНК в сыворотке крови 60 больных ГЛПС и 25 здоровых лиц. Установлено, что у 77% больных уровень содержания ААТ к нДНК близок к норме, у 20% обследованных больных – несколько превышает уровень нормы. Достоверного различия между средним уровнем содержания ААТ к ДНК в сыворотке крови больных ГЛПС ($0,11 \pm 0,07$ отн. ед.) и здоровых лиц ($0,13 \pm 0,07$) не обнаружено. Уровень содержания антител к дДНК у всех исследованных больных ГЛПС ($0,60 \pm 0,11$ отн.ед.) почти в 2 раза превышает норму ($0,31 \pm 0,12$).

С целью выяснения патогенетического потенциала аутоантител к ДНК при развитии почечного синдрома при геморрагической лихорадке нами исследована ДНК-абзимная активность сыворотки крови больных ГЛПС. ДНК гид-

ролизующую активность в прогретых при 56°C образцах сыворотки крови определяли по их способности гидролизовать суперспирализованную плазмидную ДНК до кольцевой и линейной форм. Установлено, что ДНК-абзимная активность в сыворотке крови больных ГЛПС проявляется уже через 30 минут инкубации с плазмидной ДНК образованием небольших количеств ДНК в кольцевой форме, и в течение 4 часов инкубации вся суперспирализованная ДНК переходит в кольцевую форму. У образцов сыворотки крови здоровых лиц кольцевая форма ДНК появляется лишь в следовых количествах через 1,5 часа инкубации с плазмидной ДНК, основная часть плазмидной ДНК и через 72 часа инкубации с образцами сыворотки крови здоровых лиц сохраняется в суперспирализованном состоянии.

Большинство исследованных образцов сыворотки крови проявляют выраженную ДНК-абзимную активность, сопоставимую с активностью в образцах сыворотки крови больных системной красной волчанкой. Выявлены индивидуальные различия по кинетическим характеристикам ДНК гидролизующей активности образцов сыворотки крови больных ГЛПС, связанные с особенностями течения заболевания.

Полученные результаты делают актуальным исследование возможности участия ДНК-абзимов в развитии почечного синдрома при геморрагической лихорадке.

РОЛЬ ИНФЕКЦИОННОГО ФАКТОРА В ФОРМИРОВАНИИ РЕЦИДИВОВ И ПРОГРЕССИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКИХ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОВ У ДЕТЕЙ

Кальметьева Л.Р., Арзамасцев А.Г., Хасанова А.Ш., Минибаева Г.Ф.

Республиканская детская клиническая больница, Уфа, Россия

Целью исследования явилось определение этиопатогенетической роли инфекционного фактора в формировании рецидивов и прогрессировании хронических гломерулонефритов (ХГН).

За период с 2004 по 2005 год обследовано 25 детей в возрасте 8-17 лет, больных ХГН с проявлениями в виде гематурического синдрома. Длительность заболевания составила от 1 до 5 лет. Наряду с общегематологическими и лабораторными методами исследования, проводилась оценка иммунного статуса, включающая определение концентрации сывороточных иммуноглобулинов (Ig) классов М, G, А; уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК); уровня комплемента. Проводилось иммунофенотипирование лимфоцитов методом проточной цитометрии (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD19⁺, маркеры активации CD25⁺, CD95⁺, HLA-DR⁺). Роль инфекционного фактора оценивалась методом люминолзависимой хемилюминесценции цельной крови с бактериальными и грибковыми антигенами. Учитывались также результаты бактериологических исследований с определением чувствительности к антибиотикам. Методом иммуноферментного анализа (ИФА) определялись специфические антитела к цитомегаловирусу, токсоплазме, хламидиям, вирусу простого герпеса (ВПГ). У 18 больных ХГН проведена нефробиопсия с последующим гистоморфологическим и иммунофлюоресцентным исследованием биоптата. Показаниями для проведения биопсии явились сложности в верификации клинического диагноза и отсутствие эффекта от проводимой базисной терапии. У 10 пациентов установлен мезангиопролиферативный ХГН, а у остальных мембранопролиферативный гломерулонефрит. Группу больных с мезангиопролиферативным ХГН составили 4 пациента с IgA-

нефропатией (болезнь Берже), 1 – с IgM-нефропатией и 4 - с неспецифическими отложениями Ig и комплемента.

Клинико-лабораторными критериями активности процесса явились гематурия и микропротеинурия. Наиболее значимыми иммунологическими маркерами активности были высокий уровень общих Т-лимфоцитов (CD3⁺), естественных киллерных клеток (CD16⁺), Т-хелперов (CD4⁺), В-лимфоцитов (CD19⁺), а также наличие маркеров ранней (CD25⁺) и поздней (CD95⁺ и HLA-DR⁺) активации. Гуморальное звено характеризовалось гиперпродукцией IgA у 32% обследованных, IgM - у 35%, и IgG - у 61% больных ХГН. У 15% пациентов установлен высокий уровень ЦИК. У 75% детей с ХГН по данным хемилюминесценции выявлена выраженная сенсибилизация к бактериальным и грибковым антигенам. При этом полученные результаты коррелировали с данными бактериологических исследований. У 2-х больных с ХГН выявлены острофазные IgM к цитомегаловирусной инфекции. При гистоморфологическом исследовании нефробиоптата у первого пациента установлен мезангиопролиферативный ХГН. При иммунофлюоресцентном исследовании - обнаруживались крупногранулярные отложения IgM (2+), а также С3 компонента комплемента, что было расценено как IgM-нефропатия. Во втором случае - установлен мембранопролиферативный вариант ХГН, иммунофлюоресцентное исследование не проводилось. У обоих больных выявлены признаки перехода в фибропластический вариант. У 30% обследованных детей с ХГН обнаружен высокий уровень специфических антител класса IgG к ВПГ, у 15% больных выявлены антихламидийные сывороточные иммуноглобулины и у 5% - антитела классов IgM и IgG к токсоплазме. Клиническая картина у инфицированных детей характеризовалась стойким прогрессированием патологического процесса и отсутствием эффекта от проводимой терапии. При включении в базисную терапию цитостатических и гормональных препаратов отмечалось ухудшение клинико-лабораторных показателей и манифестация инфекционного процесса. Сохранение клинико-лабораторных и иммунологических маркеров активности процесса в сочетании с данными об инфекционной сенсибилизации явились основанием для включения в базисный курс адекватной антибактериальной, противовирусной и противогрибковой терапии. Препаратами выбора явились антибиотики из группы цефалоспоринов III-IV поколения, фторхинолоны, карбопены. При вирусной этиологии процесса применялись ганцикловир, фамвир, виферон. С противогрибковой целью использовали дифлюкан, нистатин. В результате лечения удалось добиться улучшения клинико-лабораторных показателей у большинства больных. Уровень сенсибилизации к инфекционным антигенам, титр специфических антител достоверно снизился.

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ В ФОРМИРОВАНИИ ГЕПАТИТА ПРИ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Кашуба Э.А., Дроздова Т.Г., Бертрам Л.И., Любимцева О.А., Герасименко С.М., Огошкова Н.В., Князева Е.Ф., Кечерукова Л.М., Полуэктова Л.В., Перетягин А.Л., Яркова Е.В.

ФГОУ ВПО ТюмМА Росздрава, г. Тюмень, Россия

Болезни печени разделены на две группы по этиологическому и патогенетическому принципам. Выделяют болезни печени (наследственные и приобретенные) и пора-

жения печени при заболеваниях других органов и систем (сердца и сосудов, желудочно-кишечного тракта, системных заболеваниях соединительной ткани, инфекционных заболеваниях).

Целью работы было определить значение иммунологических факторов в механизмах формирования гепатита при инфекционных заболеваниях, этиологическими агентами которых не являются «гепатотропные» вирусы.

Материалы и методы. Под нашим наблюдением находилось 86 пациентов, из которых 61 с псевдотуберкулезом, 25 с инфекционным мононуклеозом в возрасте от 7 до 15 лет. Диагноз инфекционного мононуклеоза подтверждался обнаружением атипичных мононуклеаров и ИФА, а псевдотуберкулеза – серологически. У 72% детей с инфекционным мононуклеозом и у 69% с псевдотуберкулезом заболевание сопровождалось гепатолиенальным синдромом. На 6-10 день болезни, когда проявления симптомокомплекса инфекционного мононуклеоза были наиболее выраженными, проводилось фенотипирование лимфоцитов периферической крови с помощью расширенной панели моноклональных антител (МАТ) на лазерном цитометре «FacsScan Becton Dickinson». Изучали антигенный ландшафт лимфоцитов в следующей панели МАТ: CD3, CD4, CD8, CD16, CD20, CD7, CD23, CD38, CD50, CD54, CD11b, CD71, HLA-DR. Уровни основных классов иммуноглобулинов определяли по Манчини (А, М, G). Контрольную группу составили 12 здоровых детей сопоставимого возраста.

Результаты. При инфекционном мононуклеозе с гепатолиенальным синдромом (по сравнению с детьми, у которых не было клинико-лабораторной симптоматики поражения печени) выявлены особенности со стороны клеточного звена иммунитета: повышение уровня зрелых Т-лимфоцитов ($p < 0,05$), высокие цитотоксические Т-лимфоциты ($CD8^+$) ($48,52 \pm 3,0$ против $27,16 \pm 2,04$, $p < 0,001$), более выраженное снижение хелперов-индукторов ($CD4^+$) ($16,97 \pm 1,3$ против $24,54 \pm 2,5$, $p < 0,01$), низкий иммунорегуляторный индекс ($0,52 \pm 0,07$ против $1,06 \pm 0,1$, $p < 0,001$). Показатели активированных клеток HLA-DR⁺, CD54⁺ повышались, а CD11b⁺, CD38⁺ имели тенденцию к снижению у всех больных. Уровни молодых Т и В лимфоцитов ($CD7^+$) у детей без поражения печени оказались выше ($83,5 \pm 2,0$ против $72,7 \pm 3,1$, $p < 0,05$). В этой же группе определялись более низкие CD16⁺ клетки ($p < 0,05$). Гуморальный иммунитет характеризовался более выраженным снижением В лимфоцитов ($CD20^+$, $p < 0,05$) с активным нарастанием иммуноглобулинов основных классов у пациентов с гепатолиенальным синдромом. Значения ЦИК3, ЦИК5 у пациентов с поражением печени были практически в два раза выше, чем в группе сравнения, а ЦИК7 оказались высокими у всех больных ($p < 0,001$).

При псевдотуберкулезе общее количество Т-лимфоцитов, значения хелперов-индукторов не отличались в анализируемых группах, а уровни Т-цитотоксических лимфоцитов были выше у больных с клинико-лабораторной симптоматикой поражения печени ($p < 0,05$), что определяло более низкий иммунорегуляторный индекс у данных пациентов. Уровни активированных клеток в популяциях CD7⁺, CD71⁺, CD11b⁺, CD54⁺, CD38⁺, CD50⁺ у детей с псевдотуберкулезом не различались в зависимости от наличия гепатолиенального синдрома, а значения HLA-DR-антигенов у пациентов с вовлечением в процесс печени оказались выше ($p < 0,05$). В этой же группе оказались выше уровни ЦИК3 ($p < 0,05$) Достоверных различий со стороны гуморального иммунитета при псевдотуберкулезе в группах не выявлено.

Таким образом, анализ закономерностей иммуногенеза при инфекционных заболеваниях, этиологически не связанных с «гепатотропными» вирусами, свидетельствует о том, что развитие гепатолиенального синдрома не связано с прямым цитопатическим действием возбудителя и сопровождается Т-клеточной реакцией формирования иммунного ответа, а Т-цитотоксические клетки осуществляют цитоллиз инфицированных гепатоцитов. Иммунологические реакции при инфекционном мононуклеозе и псевдотуберкулезе оказались однонаправленными, но более выраженными при вирусной, чем при бактериальной инфекции.

АКТИВНОСТЬ ВОСПАЛЕНИЯ В СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКЕ ЖЕЛУДКА У БОЛЬНЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ

Кириллук Д.В., Асанина Л.М., Бутлицкий Д.А., Матюшечкин Е.В., Серебряная Н.Б., Шишкин А. Н.

СПбГУ, медицинский факультет, Санкт-Петербург, Россия;

НИИ ОЧБ, Санкт-Петербург, Россия

Важной задачей в лечении заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) является оценка степени воспалительных изменений и прогнозирование течения патологического процесса.

Целью исследования было изучение активности воспаления слизистой оболочки антрального отдела желудка у больных с различными метаболическими нарушениями - сахарным диабетом (СД) 2 типа и хронической почечной недостаточностью (ХПН).

Материалы и методы. Было обследовано 60 пациентов, из них 25 больных сахарным диабетом 2 типа в состоянии декомпенсации, 15 пациентов с ХПН на стадии гемодиализа, 10 пациентов составила группа сравнения - больные хроническим НР-ассоциированным гастритом. Контрольная группа была представлена 10 пациентами с минимальными изменениями слизистой при эндоскопическом обследовании. Всем больным выполнялась ФГДС с биопсией слизистой антрального отдела желудка. Биоптат подвергался морфологическому исследованию для оценки степени воспаления, микроангиопатии и обсемененности *H.pylori*. Наличие *H.pylori* подтверждалось также методом ПЦР. Для оценки активности воспаления использовалось определение экспрессии про- и противовоспалительных цитокинов (IL-1, -2, -6, -10) методом ПЦР с обратной транскрипцией (RT-PCR). РНК выделялась стандартным фенол-хлороформным методом, с помощью набора «Рибозоль-микро» (Амплисенс, Россия). Приготовление кДНК проводилось с помощью реакции обратной транскрипции (набор «Reverta», Амплисенс, Россия). Реакция амплификации с кДНК проводилась в микропробирках отдельно для каждого из цитокиновых генов на амплификаторе TECHNE (ProGene, Германия) с использованием набора «Амплификация ДНК» (НПО «Силекс М», Россия). Контроль контаминации реактивов проводился при помощи обязательной постановки отрицательного контроля (ЦО вместо кДНК). Оценку ПЦР-продукта проводили путем электрофореза в 2% агарозном геле с визуализацией бромистым этидием. На геле учитывалось наличие сигнала после амплификации с бета-актином, а также наличие или отсутствие специфического сигнала от соответствующего цитокина.

Результаты. По данным морфологического исследования в группе больных сахарным диабетом язвенная болезнь (ЯБ) ДПК была выявлена у 2 пациентов, эрозивный гастрит - у 5 пациентов, НР-ассоциированный гастрит - у 6 пациентов, атрофический гастрит - у 12 пациентов. В группе больных ХПН на стадии диализа ЯБ желудка была найдена у 1 пациента, эрозивный гастрит - у 5 пациентов, атрофический гастрит - у 9 пациентов. У больных ЯБ имела место высокая частота экспрессии IL-1, -6, -10 (3 больных из 3). Менее высокой была частота их экспрессии у больных эрозивным гастритом (IL-1 у 7 больных из 10, IL-6 у 6 из 10, IL-10 у 8 из 10) и больных хроническим НР-ассоциированным гастритом (IL-1 в 5 случаях из 6, IL-6 - в 4 из 6, IL-10 в 5 из 6). У пациентов с атрофическим гастритом экспрессия IL-1 наблюдалась в 13 случаях из 21, IL-6 и IL-10 - в 11 из 21. У всех пациентов имела место экспрессия IL-2. *H.pylori* был выявлен у 92% больных сахарным диабетом и у 90% больных ХПН.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что при нарастании тяжести морфологических проявлений увеличивалась частота экспрессии воспалительных цитокинов в слизистой оболочке желудка. Также у больных с выраженными метаболическими нарушениями - сахарным диабетом, декомпенсированной ХПН повышается вероятность поражения желудка, проявляющегося диспепсической симптоматикой, нарушениями моторики желудка, воспалительными изменениями его слизистой оболочки, а также высокой частотой инфицированности *H.pylori*. В свете этого целесообразно выполнение эндоскопического исследования желудка с биопсией у этих групп больных даже с неярко выраженной диспепсической симптоматикой.

НАРУШЕНИЯ СПЕЦИФИЧЕСКОГО ИММУННОГО ОТВЕТА У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

Кисина Т.Е., Фрейдлин И.С., Кноринг Б.Е., Елькин А.В., Басек Т.С.

ГУ НИИ Экспериментальной медицины РАМН, Санкт-Петербург, Россия

ФГУ «СПб НИИ Фтизиопульмонологии Росздрава», Санкт-Петербург, Россия

Помимо кожной туберкулиновой пробы, методами оценки клеточного иммунитета у больных туберкулезом являются тесты, позволяющие *in vitro* оценить ответ Т-лимфоцитов крови на контакт с различными белками микобактерий. Для оценки ответа Т-лимфоцитов на специфические стимулы используют: пролиферативный тест, а также анализ продукции лимфоцитами IFN γ . С помощью кожных проб, а затем и другими методами было обнаружено, что Т-лимфоциты у значительной части больных не отвечают на антигены туберкулезных микобактерий, у таких лиц была выявлена популяция регуляторных Т-клеток, супрессирующих клеточный иммунный ответ.

Целью работы был поиск наиболее информативных тестов, позволяющих судить об особенностях иммунной системы у больных туберкулезом и выявлять нарушения специфического иммунного ответа на антигены микобактерий. Обследовано 37 больных туберкулезом легких с диагнозом фиброзно-кавернозный туберкулез (ФКТ). Контрольную группу составили здоровые доноры крови (31 человек). Изучали пролиферацию клеток крови в ответ на туберкулин (PPD) и ФГА методом подсчета про-

цента клеток, окрашенных пропидий йодидом на проточном цитофлюориметре. Оценивали индуцированный РМА окислительный взрыв мононуклеаров в ответ на IFN γ и PPD по способности восстанавливать тетразолий в НСТ-тесте. Определяли уровень противотуберкулезных антител в сыворотках больных методом ИФА. Пролиферативный ответ лимфоцитов больных в ответ на туберкулин в среднем по группе был выражен сильнее, чем в группе доноров, процент пролиферирующих клеток составил $6,7 \pm 1,1\%$, а у доноров - $2,9 \pm 0,6\%$ ($p < 0,01$). Средний индекс пролиферации у больных был также повышен по сравнению с донорами ($5,0 \pm 1,0$ и $1,9 \pm 0,6$, соответственно; $p = 0,01$). По пролиферации лимфоцитов в ответ на неспецифический митоген ФГА больные не отличались от доноров ($22,2 \pm 2,0$ и $24,2 \pm 1,9$, соответственно, $p = 0,47$). При сравнении пролиферативных ответов лимфоцитов индивидуальных больных с доверительным интервалом нормальных колебаний процента и индекса пролиферации доля больных, не отвечающих пролиферацией на PPD, составила более половины (16 из 22 человек, 73%). Таким образом, по особенностям пролиферативного ответа на PPD изученная группа больных разделилась на 2 подгруппы: больные, лимфоциты которых отвечали на туберкулин и больные, лимфоциты которых не отвечали на туберкулин. В НСТ-тесте мононуклеары больных туберкулезом в среднем по группе из 37 человек отвечали менее выраженным окислительным взрывом на контакт с PPD ($2,07 \pm 0,14$ и $3,18 \pm 0,24$, соответственно, $p < 0,01$) и IFN γ ($2,07 \pm 0,14$ и $3,26 \pm 0,29$ соответственно, $p < 0,01$) на фоне активатора РМА по сравнению со здоровыми донорами. Отдельно взятый РМА вызывал одинаковый эффект у доноров и больных ($1,63 \pm 0,12$ и $1,46 \pm 0,08$, соответственно, $p = 0,251$). При сопоставлении значений индексов НСТ-теста индивидуальных больных туберкулезом с доверительными интервалами нормальных колебаний индексов НСТ-теста у доноров оказалось, что больше половины больных (16-17 человек из 31, 52-55%) не отвечали окислительным взрывом на те же индукторы: PPD и IFN γ на фоне активатора РМА. Даже по ответу только на PPD треть больных (11 из 37 человек, 30%) попали в число не отвечающих. Таким образом, и по способности отвечать респираторным взрывом одновременно на PPD и на активирующий цитокин IFN γ на фоне РМА больные разделились на отвечающих и на не отвечающих. В подгруппе больных с пониженным пролиферативным индексом ($2,19 \pm 0,41$ против $8,31 \pm 1,64$) индексы НСТ-теста незначительно отличались от индексов НСТ-теста в подгруппе с выраженным пролиферативным ответом. Судя по титрам антител, определенных методом ИФА, в сыворотках больных, гуморальный иммунный ответ не был выражен у 12 из 31 человека. В целом, не удалось выявить какой-либо корреляции между выраженностью гуморального ответа и способностью мононуклеаров отвечать на PPD. Однако была обнаружена отрицательная корреляция между гуморальным иммунным ответом и активностью пролиферации лимфоцитов в ответ на ФГА ($r = -0,49$, $p < 0,05$). Для изученной группы больных не было характерно сочетанное нарушение одновременно пролиферативной функции лимфоцитов, окислительного взрыва мононуклеаров и уровня противотуберкулезных антител. Напротив, у разных больных обнаружены различные варианты иммунологической гипореактивности на микобактериальные антигены. Варибельность результатов разных тестов, характеризующих различные дефекты иммунного ответа у больных туберкулезом позволяет предположить, что у разных больных могут

встречаться различные варианты гипореактивности на специфические антигены. Это может быть связано с индивидуальными особенностями регуляции иммунного ответа у отдельных больных или с генетическими особенностями микобактерий-возбудителей.

ЦИТОКИНОВАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ИММУННОГО ОТВЕТА ПРИ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (ЦМВИ) И ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ

Козлова С.Н., Савельева Е.В., Бутабаева Ж.Б., Куцая Е.Г.

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

Понимание и расшифровка механизмов иммунного ответа позволяет разрабатывать новые технологии иммунотерапии и оценивать их эффективность в клинике. Особую актуальность и значимость приобретают исследования по изучению оппортунистических герпесвирусных инфекций у детей раннего возраста и поиск возможного применения иммуностимулирующих препаратов при патологии ЦНС, ассоциированной с прогрессирующим течением герпесвирусных инфекций.

Цель исследования: уточнение механизмов цитокиновой регуляции и разработка современных технологий иммунотропной терапии с вирусологической, иммунологической и клинической оценкой эффективности новых технологий иммунореабилитационной терапии.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 76 детей раннего возраста с CMV-инфекцией и 36 лактирующих матерей. Оценка поверхностных структур лимфоцитов выполнена у 36 детей с применением моноклональных антител фирмы «Becton Dickinson» на проточном цитометре Facs CAN с индикацией CD3, CD19, CD4, CD8, CD16/56, CD23 антигенов. У 36 детей методом ИФА определен уровень IL-2, TNF α , IFN γ , IL-4, IL-6 в крови и одновременно изучен иммунобиологический состав грудного молока (TNF α , IFN γ , IL-4, лактоферрина, sIgA). Иммунодиагностика IgG и IgM к CMV выполнена методом ИФА тест системами «Вектор Бест» на аппарате Stat Fax 303+. Индикация DNA CMV в крови, грудном молоке проведена молекулярно-генетическим методом в АМЦ с использованием аппарата «Терцик МС-2».

Многолетнее изучение CMV-инфекции уточнили характер иммунологических нарушений в клеточном и гуморальном звеньях иммунитета. Выявлено снижение содержания CD3, CD16, CD19-лимфоцитов при репликативной и латентной формах. Иммуносупрессия клеток с фенотипом CD3, CD4, CD8, CD19, CD16/56 установлена у 56% детей с репликативной формой и не наблюдалась при латентной форме ЦМВИ. Изучение иммунного ответа Th1-го типа по продукции IL-2 и IFN γ выявила следующие типы регуляции иммунного ответа. По содержанию IFN γ в крови детей у 51,3% уровень достигал 71 пг/мл и соответствовал у 67% индикации PCR DNA CMV крови и низкими параметрами продукции IgG к CMV у 63,1% детей. Высокая продукция IFN γ наблюдалась у 10,8% детей и проявлялась более высокими показателями продукцией специфических антител - более 1/12800, при этом в 2,5 раза реже регистрировалось в PCR DNA CMV в крови. У детей с CMV-инфекцией, получавших грудное молоко с экскрецией PCR DNA CMV, средний уровень IFN γ (80,6 \pm 1,9) превышал значение контрольной группы (23 \pm 2,8) и уро-

вень IFN γ был ниже параметров у детей, вскармливавшихся молоком без индикации DNA CMV. При низких значениях TNF α в крови детей процент позитивных результатов PCR DNA CMV в грудном молоке возрастает до 65,2% ($p < 0,001$). Иммунный ответ Th2-го типа по продукции IL-4 выявил повышение нормативных параметров у 86,5% детей в крови и позитивные результаты PCR CMV в крови наблюдались у 37,5% детей. Изучение продукции IFN γ в грудном молоке сопровождалось у 83,3% матерей повышенной продукцией, достигающей 126 пг/мл и у 65% наблюдалась экскреция CMV с грудным молоком. У 16,7% отмечались более высокие показатели продукции IFN γ с параллельным выделением PCR DNA CMV у всех обследуемых. При низких значениях sIgA в грудном молоке уровень IFN γ (140,1 \pm 20,5 пг/мл) достоверно выше показателей матерей, имевших высокие значения sIgA, при которых содержание IFN γ составило 80,6 \pm 22,8 пг/мл. Показано прогностическое значение повышения продукции IFN γ на риск развития эписиндрома, который регистрируется в 2 раза чаще в исходе CMV-инфекций ($r = 0,68$, $p < 0,001$) и обратная корреляционная связь между формированием синдрома двигательных нарушений у детей с ЦМВИ и IFN- γ в крови. Повышение IL-4 в крови коррелировало с задержкой речевого развития ($r = 0,44$, $p < 0,05$) и наружной гидроцефалией ($r = 0,34$, $p < 0,05$). Изучение цитокиновой регуляции с повышением IFN γ в крови являются маркером репликации герпесвирусных инфекций у детей с эписиндромом, диссомнией, негативизмом, задержкой речевого развития и наружной гидроцефалией.

Применение ронколейкина в терапии CMV-инфекций сопровождается повышением продукции IL-6, взаимосвязи между IL-6 и IgG CMV ($r = 0,85$, $p < 0,05$), IL-6 и IgM CMV ($r = 0,84$, $p < 0,05$), и маркером раннего неспецифического ответа IFN α с подавлением репликации CMV, получивших иммунотропную терапию с модуляцией иммунного ответа Th1-го типа.

Ранняя диагностика герпесвирусных инфекций в системе «мать-дитя» позволяет уточнить типы иммунологических нарушений по Th1 и Th2 варианту иммунного ответа и выделить группу риска детей и матерей, нуждающихся в назначении противовирусной и иммунотропной терапии.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ УРОВНЯ ФЕРРИТИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

Колочева Т.И., Гладкова С.Е., Решетников С.С., Пряхина В.Н.¹

ЗАО «Вектор-Бест», Кольцово, Новосибирская обл., Россия;

¹Туберкулезный диспансер, Новосибирск, Россия

Введение. Железо выполняет в организме человека очень важную роль. Одним из высокоинформативных маркеров, характеризующим метаболизм железа, является ферритин, который представляет собой растворимый комплекс белка апоферритина с гидроксифосфатом железа. Определение ферритина в клинической практике позволяет проводить дифференциальную диагностику заболеваний, сопровождающихся нарушениями метаболизма железа и анемиями, а также следить за развитием опухолей. Измерение сыровоточного ферритина имеет клиническую значимость также при мониторинге железа в организме беременных женщин, доноров крови и пациентов, проходящих гемодиализ или лечение препаратами железа.

Определение уровня ферритина в сыворотке крови и других биологических жидкостях (например, в плазме, ликворе, содержимом кист, секретах, мокроте) можно использовать для выбора тактики проводимого лечения и оценки его эффективности.

Цель. Определение уровня содержания ферритина в сыворотках крови больных туберкулезом (Новосибирский областной тубдиспансер) и сравнение с практически здоровыми донорами крови Новосибирской области (СПК, г. Новосибирск) и Алтайского края (СПК, г. Рубцовск).

Материалы и методы. Для определения уровня ферритина в сыворотках крови больных туберкулезом были исследованы образцы крови больных с подтвержденными диагнозами. Для контроля были изучены случайные выборки образцов сывороток практически здоровых доноров крови с отсутствием HBsAg, антител к ВИЧ, гепатитом В и С. Определение концентраций ферритина проводили с использованием наборов «Ферритин-ИФА-Бест» (ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск). Параллельно проводили определение антител к туберкулезу в исследуемых сыворотках с использованием наборов реагентов «АТ-Туб-БЕСТ-стрип» (ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск).

Результаты. В таблице представлены результаты по изучению уровня ферритина, наличия антител к туберкулезу в сыворотках крови больных туберкулезом легких и практически здоровых доноров крови. Для определения нормы по содержанию уровня ферритина были изучены 352 образца сывороток доноров СПК г. Новосибирска и г. Рубцовска. В 330 образцах уровень ферритина не превышает 150 нг/мл (91%). И только у 9% доноров крови содержание ферритина незначительно превышает данный уровень. Наличие антител к туберкулезу также было обнаружено у 9% практически здоровых доноров. В то время как у больных туберкулезом легких количество сывороток, содержащих уровень ферритина, превышающий 150 нг/мл, составляет 52%. Противотуберкулезные антитела обнаружены у 88% больных.

Заключение. В последние годы отмечен повышенный интерес к изучению ферритина в пульмонологии. Следует отметить, что повышение содержания ферритина выявляется при состояниях с избыточным содержанием железа (при гиперхроматозе, некоторых заболеваниях печени), при воспалительных процессах (легочные инфекции, остеомиелит, артрит, системная красная волчанка, ожоги), при некоторых острых и хронических заболеваниях с поражением печеночных клеток (алкогольное поражение печени, гепатит), при раке молочной железы, остром ми-

лобастном и лимфобластном лейкозе, лимфогранулематозе. Полученные результаты хорошо коррелируют с литературными данными, касающимися повышенного уровня ферритина у больных туберкулезом (Малышева О.К., Шнигер Н.У., Молодык А.А.). Показано, что при воспалительно-деструктивных процессах в легких, при малигнизации легочной ткани, в сыворотке крови повышается содержание ферритина. Сохранение устойчивой гиперферритинемии, превышающей нормальные значения в 2-3 раза и более, свидетельствует о продолжающемся распаде легочной ткани и указывает на необходимость продолжения специфического противотуберкулезного лечения больных, определяет особенность течения заболевания и прогноз. Таким образом, определение содержания ферритина в сыворотке крови может служить дополнительным критерием оценки эффективности лечения больных туберкулезом легких.

ОЦЕНКА ПОСТВАКЦИНАЛЬНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА К ВИРУСАМ ГРИППА ПО ИНДУКЦИИ Т-КЛЕТОЧНОЙ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ ПАМЯТИ

Кореньков Д.А., Петухова Г.Д., Рекстин А.Р., Найхин А.Н.

НИИ экспериментальной медицины РАМН, Санкт-Петербург, Россия

Общепризнано, что Т- и В-клеточная иммунологическая память определяет полноценность развития поствакцинального иммунитета. Поэтому индукция клеток иммунологической памяти является одной из главных проблем вакцинологии вообще и вакцинопрофилактики гриппа в частности. В-клеточную память оценивают по выраженности переключения секреции данными клетками IgM-антител на IgG-антитела. Т-клеточная память характеризуется экспрессией Т-лимфоцитами определенных мембранных молекул, в том числе CD45RO. Для наивных клеток характерен CD45RA маркер. Традиционно иммуногенность как инаktivированных (ИГВ), так и живых гриппозных вакцин (ЖГВ) оценивают по стимуляции продукции антител, выявляемых в реакции торможения геммаглютинации (РТГА). Этот тест совершенно не отражает поствакцинальное состояние клеточной иммунологической памяти, то есть способность организма быстро и активно продуцировать факторы противовирусного иммунитета при возможном контакте с возбудителем в период эпидемического сезона. Недавно американскими автора-

УРОВЕНЬ ФЕРРИТИНА И НАЛИЧИЕ АНТИТЕЛ К ТУБЕРКУЛЕЗУ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ И ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ ДОНОРОВ КРОВИ

	Всего	БК+	АТ к туберкулезу	Ферритин <150 нг/мл	Ферритин >150 нг/мл
Контроль (доноры СПК)	352		33 (9%)	320 (91%)	32 (9%)
Больные туберкулезом (туб.диспансер)	65	54 (83%)	57 (88%)	31 (48%)	34 (52%)
Фиброзно-кавернозный туберкулез легких	10	10 (100%)	9 (90%)	5 (50%)	5 (50%)
Диссеминированный туберкулез легких	30	23 (77%)	26 (87%)	11 (37%)	19 (63%)
Инфильтративный туберкулез легких	21	17 (81%)	18 (86%)	14 (67%)	7 (33%)
Казеозная пневмония	4	4 (100%)	4 (100%)	1 (25%)	3 (75%)

ми проведена оценка ИГВ с позиции активации Т-клеточной памяти: Th (CD4⁺) и CTL (CD8⁺).

Настоящая работа является первой попыткой проанализировать этот вопрос в отношении отечественной ЖГВ.

Цель. Изучить иммунный ответ на вакцинацию ЖГВ с точки зрения индукции Т-клеток иммунологической памяти.

Задачи. (I) Провести исследование поствакцинального иммунного ответа у молодых людей по активации CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеточной памяти. (II) Оценить эффективность вакцинации у тех же людей по данным о гуморальном иммунном ответе. (III) Сравнить эти результаты.

Материалы и методы. У 67 людей 18-20 лет, иммунизированных коммерческой ЖГВ или препаратом плацебо в проточной цитофлуориметрии определяли до и после введения препаратов количество CD4⁺-, CD8⁺-, CD45RA⁺-, CD45RO⁺-, CD4⁺CD45RO⁺-, CD4⁺CD45RA⁺-, CD8⁺CD45RO⁺-, CD8⁺CD45RA⁺-клеток периферической крови. Параллельно у этих же лиц оценивали параметры специфического клеточного (РБТЛ) и гуморального иммунного ответа системной и локальной природы (РТГА, ИФА).

Результаты. Среди всех привитых ЖГВ людей число достоверных увеличений количества Т-лимфоцитов, несущих мембранные маркеры CD45RO⁺, CD4⁺CD45RO⁺ и CD8⁺CD45RO⁺, составили соответственно 28, 22 и 38%. Среди привитых, ответивших достоверным приростом титров сывороточных антител в РТГА, эти показатели были существенно выше: соответственно 50, 36 и 58%. Однако у лиц с отсутствием конверсий этих антител также наблюдались достоверные увеличения концентраций этих клеток: CD45RO⁺ - 11%, CD4⁺CD45RO⁺ - 11% и CD8⁺CD45RO⁺ - 25%. Не отмечено снижения уровня экспрессии Т-клетками ни CD4⁺CD45RA⁺ ни CD8⁺CD45RA⁺ в поствакцинальный период.

Заключение. 1) У людей активацию поствакцинальной иммунологической Т-клеточной памяти можно оценивать по CD45RO⁺ - маркеру. 2) ЖГВ индуцирует у молодых людей полноценный иммунный ответ в системе Т-клеточной памяти. Это касается в большей степени CTL (CD8⁺), чем Th (CD4⁺). 3) Между данными оценки иммуногенности ЖГВ по продукции циркулирующих антител и по изменению CD-маркеров Т-клеточной иммунологической памяти в этой группе лиц существуют расхождения.

СОДЕРЖАНИЕ И ФУНКЦИИ КЛЕТОК, ОБЕСПЕЧИВАЮЩИХ ЛОКАЛЬНЫЙ ИММУННЫЙ ОТВЕТ В ЛЕГКОМ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ С ВЫСОКОЙ И НИЗКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ К ИНФЕКЦИИ *MUSCOBACTERIUM TUBERCULOSIS*

Космиади Г.А.¹, Ульрихс Т.², Йорг С.², Пради Л.², Хромова Н.В.¹, Евгущенко Г.В.¹, Диденко Г.В.³ Кауфман Ш.²

¹ГУ ЦНИИ туберкулёза РАМН, Москва, Россия;

²Институт биологии инфекции Макса Планка, Берлин, Германия;

³МНПЦ борьбы с туберкулёзом, Москва, Россия

Механизмы и роль участников локального иммунного ответа на *M.tuberculosis*, обеспечивающие баланс между организмом и персистирующей микобактерией, мало изучены. Мы исследовали фенотипическую принадлежность и некоторые биологические функции клеток, обеспечива-

ющих локальный иммунный ответ у больных с стабилизированной и прогрессирующей формами туберкулёза (с диагнозами туберкуломы и фиброзного туберкулёза), полагая что у больных с стабилизированной формой инфекции протективный иммунитет может быть выражен в максимальной степени. Количественно (в пересчёте на 1 г ткани) определяли содержание микобактерий и инфильтрирующих легкое клеток воспаления, цитологически определяли соотношение клеток макрофагального и лимфоцитарного типов в ткани. Из взвесей клеток легкого получали высокоочищенные суспензии CD4⁺ и CD19⁺ клеток, которые исследовали соответственно на способность к пролиферативному/цитокиновому ответу на антигены *M.tuberculosis* и к продукции антител и презентации антигена *in vitro*. Установлен ряд отличительных особенностей удельно резистентного к туберкулёзу фенотипа человека, который включает в себя низкое удельное содержание микобактерий и инфильтрирующих клеток в легком, отсутствие гранулоцитов в инфильтрате, низкое содержание лимфоцитов (5-8%) и десяти-пятнадцатикратное преобладание макрофагов (79-95%), а также высокий уровень пролиферативного ответа на микобактериальные антигены *in vitro*. У всех больных выработка интерферона-гамма легочными лимфоцитами была высокой, а В клетки продуцировали противотуберкулёзные антитела классов IgA, IgM и IgG, но не обладали четко выраженной способностью к презентации микобактериальных антигенов. Обсуждается роль лимфоцитарно-макрофагальной кооперации в локальном протективном ответе на *M.tuberculosis*

БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ВАКЦИНЫ КАК ИММУНОМОДУЛЯТОРЫ

Краснопрошина Л.И., Сходова С.А., Панурина Р.Л.

ГУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова РАМН;

НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Г. Габричевского, Москва, Россия

В настоящее время в практике здравоохранения широко используются бактериальные терапевтические вакцины – рибомунил, бронхомунал, респивак, ИРС-19, имудон, иммуновак ВП-4, анатоксин стафилококковый очищенный, нуклеинат натрия и некоторые другие. Все они являются иммуномодуляторами микробного происхождения. Их клиническая эффективность установлена при лечении хронических воспалительных процессов, бронхиальной астмы, вторичных иммунодефицитных состояний. В эксперименте показана их способность стимулировать синтез антител к антигенам, входящим в состав препаратов. При клиническом применении, как правило, антитела к антигенам условно-патогенных микроорганизмов имеются в сыворотке больных исходно, и изменение их уровня при лечении подчинено более сложным закономерностям. Применение ВП-4 и бронхоमुнала приводит к изменению (нормализации) соотношений между определяемыми типами иммунокомпетентных клеток (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD72⁺). Эффективность лечения в 90% случаев коррелирует с нормализацией содержания в крови CD8⁺ Т-лимфоцитов. Также нормализация содержания в крови В-лимфоцитов (CD72⁺) сочетается с повышением содержания в сыворотке IgA и IgG. Антитела к условно-патогенным бактериям в крови больных относятся к обо-

им изотипам, и применение иммуномодуляторов приводит к повышению титров именно IgA антител. Сходным образом, в процессе лечения наблюдается повышение содержания IgA антител в слюне. Установлена зависимость накопления IgA антител в сыворотке и слюне от возраста пациентов: минимальные титры определяются у детей младшей возрастной группы, максимальный – у лиц старшего возраста. Применение ИРС-19 у детей, больных хроническими фарингитами или рецидивирующим бронхитом приводит к повышению уровня специфических IgA в сыворотке и слюне, сопровождающемуся благоприятными изменениями в течении заболевания.

ДИНАМИКА СИНТЕЗА И РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ПРОТИВОВИРУСНЫХ АНТИТЕЛ, ОТНОСЯЩИХСЯ К РАЗЛИЧНЫМ КЛАССАМ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ, ПРИ РЕАКТИВАЦИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ

Кричевская Г.И., Анджелов В.О., Звонарев А.Ю., Кулякина М.Н., Цуцкиридзе Н.П.

ФГУ МНИИ ГБ им. Гельмгольца Росздрава, ФГУП НПО МИКРОГЕН МПБП, Москва, Россия

Введение. Вирус простого герпеса 1 типа (ВПГ-1) вызывает пожизненную инфекцию, протекающую в латентной, персистирующей или активной форме. Эти формы инфекции различаются отсутствием или наличием, а также интенсивностью вирусной репликации. Персистирующий вирус обуславливает постоянное наличие в крови специфических противовирусных IgG-антител. Серологическими маркерами активной ВПГ-1 - инфекции являются противовирусные IgM-антитела, IgG-антитела к неструктурным вирусным антигенам и низкоавидные IgG-антитела.

Цель. Изучить частоту выявления и динамику синтеза разных антител - маркеров активной ВПГ-1-инфекции у пациентов с воспалительной офтальмопатологией.

Материалы и методы. Обследовано 350 пациентов с заболеваниями глаза различной локализации и генеза в возрасте от 4 до 75 лет. Сыворотки крови исследовали в твердофазном иммуноферментном анализе (ИФА) с диагностическими наборами ЗАО «Вектор-Бест» (Кольцово), ПКБ. им. И.И.Мечникова (Петрово-Дальнее), фирмы «Human» (Германия), ЗАО «Биосервис», Москва.

Результаты. 92% больных были инфицированы ВПГ-1, о чем свидетельствовало наличие в крови IgG-противовирусных антител.

Низкоавидные IgG-антитела к ВПГ-1, маркеры активной первичной инфекции, не выявлены ни у одного пациента.

IgM-антитела к ВПГ-1 найдены в целом у 27,3% пациентов. Достоверно чаще они выявлялись при заболеваниях заднего отрезка глаза (75%) по сравнению с воспалением переднего отрезка (21,8%) ($p < 0,01$).

IgG-антитела к неструктурному раннему ДНК-связывающему белку ВПГ-1 (IgG –HC антитела) обнаружены у 58,4% больных (25-70% в зависимости от клинического диагноза), у 20% из них одновременно выявляли специфические Ig M-антитела. Отрицательные результаты на оба маркера активности ВПГ-1 типа отмечены у 31% пациентов.

Сроки выявления IgM- и IgG –HC- антител к ВПГ-1 в динамике заболевания различались, однако определить временные закономерности не удалось: были пациенты, у которых вначале продуцировались IgM-, затем IgG – HC- антитела, у других больных вначале появлялись IgG – HC, затем

IgM-антитела. IgM-антитела обнаруживались значительно более короткий срок (1-1,5 месяцев), чем IgG- HC- антитела, которые выявлялись у некоторых больных в течение всего срока наблюдения. В отличие от IgM-антител IgG – HC антитела определялись у отдельных пациентов в период ремиссии за 2-3 недели до возникновения рецидива.

Заключение. Реактивации инфекции, вызванной ВПГ 1 типа, отмечена более чем у половины обследованных пациентов с различными воспалительными заболеваниями глаза, что, по-видимому, обусловлено оппортунистическим характером этой инфекции. Более редкое выявление противовирусных IgM-антител, можно частично объяснить тем, что у пациентов была активизация персистирующей инфекции, а не первичное заражение, что подтверждалось высокой авидностью обнаруженных у них IgG - специфических антител. Возможно, что для синтеза IgM-антител требуется большая антигенная нагрузка, чем для синтеза IgG - HC-антител, которая вряд ли имеет место при субклинической реактивации вируса.

Не выявлена четкая последовательность синтеза различных серологических маркеров активной ВПГ-1-инфекции, что согласуется с литературными данными, полученными для другого представителя вирусов герпеса человека - ЦМВ, у пациентов с трансплантацией органов.

ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО ОТВЕТА У ЛИЦ, ИНФИЦИРОВАННЫХ ВИРУСОМ КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА

Крылова Н.В., Леонова Г.Н.

НИИ эпидемиологии и микробиологии СО РАМН, Владивосток, Россия

Вирус клещевого энцефалита (вКЭ) относится к нейротропным вирусам, которые способны длительно персистировать в макроорганизме. У вируса КЭ выражен тропизм к лимфоидной ткани. Нуклеотидные последовательности вирусной РНК выявляются в моноцитах/макрофагах, нейтрофилах, Т- и В-лимфоцитах периферической крови (Амосов А.Д., 2002). Инфицирование лимфоцитарных клеток может существенным образом влиять на их функциональную активность, обуславливая клинический полиморфизм заболевания, а также исход патологического процесса.

Целью настоящей работы явилось сравнительное изучение иммунного ответа у лиц, инфицированных вирусом КЭ, с различной длительностью антигенемии.

Материалы и методы. В динамике наблюдения находилось 48 человек после присасывания клеща (в возрасте от 20 до 55 лет) без клинических проявлений КЭ. В зависимости от длительности антигенемии вируса КЭ были выделены 3 группы. Первая группа (22 человека) - это были лица, у которых отмечалась кратковременная антигенемия (в течение 3-5 дней). Вторая группа (17 человек) – лица, у которых антигенемия была более длительной (4-5 недель). Третья группа (9 человек) – лица с антигенемией более 6 месяцев. Для выявления антигенемии исследовали лейкоциты крови в иммуноферментном анализе (ИФА) с использованием тест-системы ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск). Контрольную группу составили 25 здоровых доноров.

Иммунологическое обследование включало: определение субпопуляций лимфоцитов периферической крови по маркерам клеточной дифференцировки (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD20⁺, CD16⁺, CD25⁺, HLA-DR⁺, CD95⁺, CD11b⁺, CD45RA⁺) методом непрямой иммунофлюоресценции с использовани-

ем моноклональных антител производства «Клоноспектр» (НПЦ «Медбиоспектр»); определение концентраций сывороточных иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG) по G. Manchini, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) – методом осаждения полиэтиленгликолем (ПЭГ-6000), изучение фагоцитарной активности нейтрофилов в латекс-тесте согласно стандартным методикам (Хайтов Р.М. и соавт., 1995).

Результаты сравнительного изучения иммунного ответа у пациентов всех 3-х групп показали достоверно значимое увеличение относительного числа лимфоцитов периферической крови (1-я группа – $36,5 \pm 2,5\%$, 2-я группа – $41,4 \pm 2,4\%$, 3-я группа – $45,7 \pm 3,0\%$), по сравнению со здоровыми донорами ($29,8 \pm 1,6\%$, $p < 0,05$).

При изучении иммунофенотипического спектра лимфоцитов периферической крови у пациентов 1-ой группы отмечалось достоверное повышение ($p < 0,05$) по сравнению с контролем количества только $CD16^+$ -лимфоцитов ($23,4 \pm 2,6\%$ и $15,3 \pm 2,7\%$, соответственно) и $CD25^+$ -лимфоцитов ($16,6 \pm 3,2\%$ и $6,8 \pm 2,6\%$, соответственно).

У лиц 2-ой и 3-ей групп обнаружены более выраженные изменения популяционного и субпопуляционного состава лимфоцитов. Так, у лиц 3-ей группы снижено количество зрелых Т-клеток ($CD3^+$) – $53,2 \pm 3,5\%$ по сравнению с контролем – $64,2 \pm 3,6\%$. Достоверно значимое снижение ($p < 0,05$) содержания $CD4^+$ -лимфоцитов отмечалось у лиц 2-ой и 3-ей групп. Иммунорегуляторный индекс $CD4^+/CD8^+$, сниженный у лиц только 3-ей группы ($1,04 \pm 0,09$ и в контроле – $1,55 \pm 0,14$, $p < 0,05$), отражает соотношение регуляторных субпопуляций Т-клеток и свидетельствует о дисбалансе регуляторных механизмов клеточного иммунитета при вирусной персистенции. При длительной антигенемии выявлено увеличение числа клеток с мембранным маркером готовности к апоптозу ($CD95^+$): во 2-й группе – $29,8 \pm 3,2\%$, в 3-й группе – $30,5 \pm 3,5\%$, в контроле – $19,9 \pm 3,1\%$ ($p < 0,05$). При этом у них было отмечено снижение количества $CD45RA^+$ -клеток (наивные клетки памяти) по сравнению с контролем: – во 2-й группе – $35,9 \pm 3,4\%$, в 3-й группе – $33,3 \pm 3,6\%$, в контроле – $49,3 \pm 2,1\%$ ($p < 0,05$).

Анализ гуморального звена иммунитета у лиц с разной длительностью антигенемии в КЭ не выявил угнетения функций В-клеток. У лиц 2-ой и 3-ей групп отмечалась тенденция к повышению концентрации сывороточных иммуноглобулинов, что сочеталось с некоторым увеличением количества антителопродуцирующих В-лимфоцитов ($CD20^+$ -клеток). Незначительное нарастание концентрации иммуноглобулинов в сыворотке крови лиц с длительной антигенемией можно связать с образованием ЦИК, концентрация которых (2-я группа – $208,4 \pm 10,9$ у.е., 3-я группа – $249,4 \pm 17,1$ у.е.) значимо превышала ($p < 0,05$) показатели контрольной группы ($148,4 \pm 7,5$ у.е.).

Установлено, что уровень экспрессии молекул адгезии ($CD11b$) на клетках крови у лиц 2-ой и 3-ей групп был несколько повышен по сравнению с контролем, но статистически достоверной разницы не наблюдалось. При этом у них отмечалась тенденция к снижению фагоцитарной активности лейкоцитов. Некоторая дискордантность между активированным рецепторным аппаратом лейкоцитов и их сниженной фагоцитарной активностью, по-видимому, отражает адекватное реагирование клеток на постоянное наличие антигена в КЭ, но является все же недостаточной для полноценной активации фагоцитоза.

Заключение. Полученные данные позволяют говорить о том, что при инфицировании лиц вирусом КЭ отмечается разнонаправленность иммунного ответа у лиц с кратковременной и длительной антигенемией. Так, с кратковременной антигенемией в КЭ выявленную активацию кле-

точного звена иммунного ответа можно рассматривать как адекватный иммунный ответ организма, который способствует быстрой элиминации вируса. У лиц с длительной антигенемией в КЭ угнетение клеточного и незначительная активация гуморального иммунного ответа не способствует полной элиминации возбудителя. Это является одним из ведущих факторов длительной персистенции в КЭ.

РЕГУЛЯТОРНЫЕ Т-КЛЕТКИ В ПАТОГЕНЕЗЕ ИММУНОДЕПРЕССИИ ПРИ СЕПСИСЕ

**Курганова Е.В., Тихонова М.А.,
Стрельцова Е.И., Останин А.А, Черных Е.Р.**

*ГУ НИИ клинической иммунологии СО РАМН,
Новосибирск, Россия*

Т-клеточная недостаточность при сепсисе признается большинством авторов и расценивается в качестве неблагоприятного прогностического фактора. В качестве возможных причин Т-клеточных дисфункций в литературе обсуждается нарушение баланса регуляторных Т-клеток, например Th1/Th2 или Tc1/Tc2 переключения, а также индукция анергии Th1. Кроме того, угнетение Т-клеточной пролиферации может быть следствием активности регуляторных Т-клеток с супрессорной активностью (Treg), характеризующихся состоянием анергии. Однако вопрос о том, какие из этих механизмов имеют место при хирургическом сепсисе, остается во многом открытым. Исходя из этого, целью работы стало изучение роли регуляторных Т-клеток в патогенезе иммунной недостаточности при сепсисе. Исследование пролиферативной активности Т-клеток у больных с хирургическим сепсисом выявило, что практически в половине случаев уровень ответа при стимуляции через Т-клеточный рецептор был снижен в 2 и более раза («анергичные» больные), тогда как у другой группы больных пролиферативная активность Т-клеток оставалась сохранной («реактивные» больные). По сравнению с группой «реактивных» пациентов больные с дефектом Т-клеточной пролиферации характеризовались меньшим абсолютным количеством лимфоцитов, относительным содержанием моноцитов с высокой экспрессией HLA-DR молекул и уровнем КонА-индуцированной пролиферации, то есть более выраженными проявлениями иммунной недостаточности. Угнетение пролиферации Т-лимфоцитов было сопряжено с блоком клеточного цикла в субпопуляции $CD4$ клеток и частично преодолевалось в присутствии экзогенного $IL-2$, что позволило расценить дефект пролиферации как состояние анергии Т-клеток. При этом выявленное угнетение продукции $IL-2$, $IFN-\gamma$, $IL-4$ в совокупности со снижением $IFN-\gamma$ и $IL-4$ -содержащих $CD4$ клеток указывало на анергию как Th1, так и Th2. Исследование естественных регуляторных Т-клеток показало, что «анергичные» пациенты характеризовались достоверным увеличением относительного количества $CD4^+CD25^+$, и особенно субпопуляции $CD4^+CD25^{bright}$. Увеличение количества $CD4^+CD25^+$ клеток ассоциировалось с появлением супрессорной активности МНК, которая частично нивелировалась в присутствии экзогенного $IL-2$. Супрессорная активность $CD4^+CD25^+$ клеток подтверждалась также наличием обратной корреляционной связи между количеством $CD4^+CD25^{bright}$ Т-клеток и пролиферативным ответом Т-лимфоцитов ($r = -0,56$; $p = 0,05$), и существенным усилением пролиферативной активности Т-клеток больных после удаления $CD25$ -позитивных лимфоцитов. С другой стороны, обнаружение повышен-

ного уровня продукции IL-10 у анергичных пациентов (61 ± 11 vs $32 \pm 7,9$ пг/мл у доноров) при установленной анергии Th2-клеток могло быть результатом увеличения индуцированных Treg (Tr1). Подтверждением тому явились полученные данные об увеличении IL-10-экспрессирующих клеток в субпопуляции CD4 T-лимфоцитов, наличии гуморально-опосредованной супрессорной активности МНК этих пациентов и возможности частичной отмены супрессорной активности в присутствии нейтрализующих антител к IL-10. В целом полученные данные свидетельствуют о том, что одним из механизмов дефекта пролиферации T-лимфоцитов у больных сепсисом является увеличение количества естественных и индуцированных регуляторных T-клеток с супрессорной активностью.

УРОВЕНЬ ЦИТОКИНОВ ПЛАЗМЫ КРОВИ ПРИ СТАФИЛОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ

Курлович Н.А., Тимочко В.Р., Кашуба Э.А., Тимохина Т.Х., Варницына В.В., Паромова Я.И.

Тюменская государственная медицинская академия, г. Тюмень, Россия

Введение. Известно, что генетически детерминированное преобладание Th1 или Th2 варианта иммунного ответа имеет различные механизмы реализации микробного киллинга. В свете этих представлений актуальное выявление взаимосвязи развития клинических форм гнойно-септического процесса и доминирующего типа иммунного ответа. Концентрация цитокинов - медиаторов межклеточной коммуникации – выбрана в качестве маркера преобладающей формы и степени реализации иммунного ответа при гнойно-септических осложнениях.

Цель исследования - охарактеризовать общие закономерности и особенности перестройки цитокинового профиля плазмы крови при различных формах стафилококковой инфекции.

Материалы и методы. Обследовано 40 пациентов в возрасте 20-45 лет с посттравматическими гнойными процессами, в анамнезе у которых отсутствовали нарушения обмена веществ, заболевания легких, желудочно-кишечного тракта, нарушения кровотока. Данные пациенты распределены по группам. Первая - 15 человек с отграниченным воспалением (абсцесс) мягких тканей, вторая - 14 человек с разлитым воспалением (флегмона) мягких тканей, третья - 11 человек с генерализованной формой воспаления (сепсис). Также обследована группа пациентов (четвертая группа) - 20 человек со злокачественными новообразованиями различной локализации, у которых после хирургического лечения развилось распространенное гнойное воспаление (эмпиема плевры, гнойный перитонит и т.д.). Контрольную группу составили здоровые добровольцы 20-45 лет в количестве 20 человек. Во всех группах пациентов этиологическим фактором патологического процесса явился золотистый стафилококк, по совокупности биологических свойств, не являющийся госпитальным. Определение концентрации цитокинов (IL-1, 2, 4, 6, 8, 10, TNF α) в плазме крови проводили с использованием тест-систем «BCM Diagnostics» (США) на планшетном ридере «Мультискан» (Финляндия).

Результаты. У обследованных с локализованным воспалением содержание в плазме IL-1 увеличено в 3,2 раза, IL-6 – в 16,3, IL-8 – в 4,7, TNF α - в 23,5 раза по сравнению с контрольной группой. В группе пациентов с распространенным воспалением концентрация IL-1, IL-8, TNF α выше, чем в кон-

трольной и 1-й группах, а количество IL-6 в плазме крови у этих пациентов ниже в 1,5 раза, чем у пациентов с локализованным воспалением. Похожая картина наблюдается и при генерализованном воспалении, когда наряду с наиболее высокими концентрациями TNF α и IL-1, относительно других групп, выявлено снижение количества IL-6 по отношению к 1-й и 2-й группам, а также IL-8 по отношению ко 2-й группе обследуемых. У пациентов с локализованным воспалительным процессом наблюдается увеличение концентраций цитокинов, вырабатываемых Th1- и Th2-лимфоцитами, но с несколько иным соотношением, чем таковым в контрольной группе – большую роль приобретает Th1 – ответ. При распространенном воспалении продукция Th2-цитокинов (IL-4, IL-10) возрастает значительно больше, чем у пациентов с локализованным воспалением, но это происходит на фоне снижения концентрации Th1-цитокина (IL-2). В группе пациентов с септическим процессом уровень IL-2 в плазме крови ниже, чем в группе обследуемых с распространенной формой воспаления. Регрессу в накоплении, хотя и не столь выраженному, подлежат также IL-4, IL-10 в сравнении со 2-й группой.

У пациентов с разлитым воспалением, возникшим после оперативного вмешательства по поводу злокачественной опухоли, определяются наиболее низкие концентрации IL-8, TNF α в плазме крови по сравнению с другими группами. Средняя концентрация IL-1 практически равнозначна концентрации IL-1 при локализованном воспалении. Концентрация IL-6, напротив, более близка к концентрации IL-6 при септическом процессе. Уровень IL-2 приближен к таковому у пациентов с сепсисом, концентрации IL-4, IL-10 немногим отличаются от концентраций соответствующих цитокинов у пациентов с локализованным воспалением. Но, тем не менее, соотношение концентраций цитокинов выявляет преобладание Th2-ответа.

Заключение. Таким образом, на фоне гнойно-септических осложнений стафилококковой этиологии происходит выраженная стимуляция продукции монокинов и лимфокинов. Развитие клинической формы – отграниченное, распространенное и генерализованное – воспалительного процесса сопряжено с преобладанием цитокинов определенного типа. Распространенные и генерализованные формы стафилококковой инфекции протекают на фоне преимущественной стимуляции Th2 иммунного ответа. У пациентов с онкопатологией распространение и генерализация инфекционного воспаления потенцируется недостаточной продукцией монокинов.

ЧАСТОТА ОБНАРУЖЕНИЯ АНТИНУКЛЕАРНЫХ АНТИТЕЛ У БОЛЬНЫХ С ДЛИТЕЛЬНЫМ СУБФЕБРИЛИТЕТОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ АКТИВНОСТИ ВИРУСА ЭПШТЕЙНА-БАРР

Майлян Э.А., Прилуцкий А.С., Жданюк Ю.И., Мамсурова М.Н.

Донецкий государственный медицинский университет, Донецк, Украина

Аутоиммунные болезни представляют собой большую группу различных по своему происхождению нозологических форм. Эти заболевания распространены среди всех возрастных групп населения и характеризуются существенным ростом их регистрации.

Установлено, что предрасполагающими факторами развития аутоиммунной патологии являются генетические особенности организма, нарушения иммунологической реактивности. Среди запускающих факторов важную

роль отводят различным инфекционным агентам. Причем, одними из наиболее вероятных инфекций, играющих немаловажную роль в инициации аутоиммунных изменений в организме человека, считают герпесвирусные заболевания. Одним из представителей семейства герпесвирусов является вирус Эпштейна-Барр (EBV).

В связи с вышеизложенным, целью работы явилось изучение возможности формирования антинуклеарных антител у больных с хронической активной EBV-инфекцией.

Материалы и методы. При выполнении работы было обследовано 95 детей в возрасте от 8 мес. до 15 лет с длительным (более 6 мес.) субфебрилитетом. Контролем служили данные исследования группы здоровых лиц ($n=48$) соответствующего возраста. Наличие инфицированности вирусом EBV устанавливалось определением в сыворотке крови специфических антител класса IgG к нуклеарному антигену данного возбудителя (EBNA). Активность инфекционного процесса подтверждалась выявлением ДНК вируса в лейкоцитах крови при помощи полимеразной цепной реакции и/или специфичных к нему антител класса IgM в иммуноферментном анализе. Определение антител и ДНК вируса осуществлялось с использованием иммуноферментных тест-систем фирмы «Укрмедсервис» (Донецк, Украина) и наборов для ПЦР анализа производства НПО «Литех» (Москва, Россия), соответственно. Сыворотки всех обследованных тестировались на наличие антинуклеарных антител (ANA) в реакции иммунофлюоресценции.

Результаты исследования показали, что наличие субфебрилитета в 38,9 % случаев сочеталось с выявлением маркеров репликации вируса, что подтверждалось положительными тестами на ДНК EBV в лейкоцитах крови и/или обнаружением в сыворотке крови специфичных к возбудителю антител класса IgM. Кроме того, обследование детей с субфебрилитетом показало, что в 14 (14,7 %) образцах их сывороток были обнаружены антинуклеарные антитела, что было значительно выше ($P<0,01$), чем в группе здоровых лиц (2,1 %).

Таким образом, проведенными исследованиями установлено, что дети, страдающие субфебрилитетом, значительно чаще ($p<0,001$), чем здоровые лица соответствующего возраста, имеют маркеры репликации EBV и положительные тесты на антинуклеарные антитела. Наличие связи между репликацией ЭБВ и синтезом антинуклеарных антител свидетельствует о целесообразности проведения дальнейших исследований с целью разработки соответствующих лечебно-профилактических мероприятий у детей с субфебрилитетом.

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ МЕСТНОЙ ЦИТОКИНОВОЙ РЕГУЛЯЦИИ ИММУННОГО ОТВЕТА ПРИ МИКСТ-ИНФИЦИРОВАНИИ *H. PYLORI* И *HERPESVIRIDAE* СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖКТ

Нелюбин В.Н., Мудров В.П., Трофимов Д.Ю.¹, Батенева Е.Л.¹, Чеканов А.В.²

Центральная больница № 6 ОАО «РЖД»;

¹Центральная поликлиника ОАО «РЖД», НПФ «ДНК-технология»;

²НИИ физико-химической медицины, Москва, Россия

Известно, что не во всех случаях инфицирования *H.pylori* развивается антральный гастрит или язвенная болезнь. Конкретное заболевание с определенными клиническими проявлениями и прогнозом зависит от характера

взаимоотношений микроба и иммунной системы хозяина. В последнее время большое внимание уделяется цитокиновой регуляции иммунного ответа в очаге воспаления.

Обследовано 32 пациента с воспалительными заболеваниями желудка и 12-перстной кишки. Методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) определяли инфекционную составляющую воспалительного процесса слизистой ЖКТ. Исследовали мононуклеарные клетки периферической крови (МНК), выделенные на градиенте $\rho=1,077$, методом ПЦР на наличие этиологического микробного фактора. В МНК, слизистой желудка и 12-перстной кишки пациентов методом ПЦР в реальном времени определяли профиль мРНК цитокинов: IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-18, IFN γ , TNF α . Статистические различия в количественной экспрессии мРНК между группами оценивали по расширенному t – критерию [1]. Степень повреждения слизистой ЖКТ оценивали по данным гастроскопии, цитологического и гистологического исследований.

По результатам исследований выделили три группы пациентов:

- 1) моноинфекция *H.pylori* (6 чел.);
- 2) инфекция вирусами Эпштейна-Барр и герпеса человека 6 типа (5 чел.);
- 3) микст-инфекция *H.pylori* и *Herpesviridae* (21 чел.).

Выявлено, что при гастродуоденальной патологии вирусы Эпштейна-Барр и герпеса человека 6 типа могут вызывать эрозивно-язвенные повреждения слизистой оболочки.

Обнаружена персистенция фрагментов ДНК *H.pylori* и *Herpesviridae* в МНК. В профиле мРНК цитокинов мононуклеарных клеток периферической крови различий между группами не обнаружили. При сравнении профилей мРНК в нормальной и деструктивно измененной слизистой были выявлены следующие различия. При моноинфицировании *H.pylori* статистически значимых различий не обнаружено. При инфицировании вирусами Эпштейна-Барр и герпеса человека 6 типа выявлено повышение экспрессии мРНК IL-1 β , IL-4, IL-6, TNF α в очаге воспаления. При микст-инфицировании выявлено повышение экспрессии мРНК IL-4, IL-6 в очаге воспаления.

Полученные данные могут свидетельствовать о различиях в местной цитокиновой реакции, обусловленной моно- и микст-инфицированием *H.pylori* и *Herpesviridae* слизистой оболочки при патологии ЖКТ.

ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО ОТВЕТА НА ИНФЕКЦИИ, ПЕРЕДАВАЕМЫЕ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ

Нестеренко В.Г.

ГУ НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи РАМН РФ, Москва, Россия

Характерными признаками иммунных реакций на инфекционные агенты, вызывающие заболевания, передаваемые половым путем (ЗППП), являются интенсивный первичный и слабый вторичный иммунные ответы, а также часто наблюдающийся срыв иммунологической толерантности к аутологичным антигенам. К особенностям эпидемического распространения этих инфекций следует отнести отсутствие приобретенного иммунитета у лиц, перенесших ЗППП. Высказывается предположение, что отсутствие полноценных иммунных реакций по вторичному типу на эволюционно долгоживущие популяции инфекционных агентов, передаваемых половым путем,

может быть следствием наличия специальных эволюционно закрепившихся защитных механизмов, запрещающих мощные иммунные реакции в местах проникновения возбудителей ЗППП, могущих привести к повреждению и гибели клеток «зародышевых линий» (“germ lines”). Тем самым обеспечивается защита вертикальной передачи генетической информации.

ИЗУЧЕНИЕ ПОВЕРХНОСТНЫХ АКТИВАЦИОННЫХ МАРКЕРОВ Т-ЛИМФОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ ХГС С РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНЬЮ ФИБРОЗА

Никитин В.Ю., Сухина И.А., Цыган В.Н.

Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия

Введение. Тяжесть течения ХГ выражается степенью распространения фиброза и развитием цирроза печени. Клеточный иммунный ответ играет ключевую роль не только в элиминации HCV, но и в патологии печени при хронической HCV-инфекции. Поэтому в настоящее время интенсивно ведутся исследования по изучению CD4⁺ и CD8⁺-Т-клеточного ответа в периферической крови и печени больных ХГС с целью поиска надежных иммунологических маркеров прогрессирования заболевания.

Целью работы являлось изучение экспрессии маркеров активации на поверхности основных субпопуляций Т-лимфоцитов периферической крови у больных хроническим гепатитом С (ХГС) с различной степенью фиброза печени.

Материалы и методы. Объектом настоящего исследования являлись больные ХГС (n=41) с различной степенью фиброза печени (Ф1, Ф2, Ф3, Ф4). Для иммунофенотипирования использовали моноклональные антитела (МКА) фирмы “Becton Dickinson”, США. Образцы лизированных клеток цельной крови в следующих комбинациях – CD95/CD3/CD19, CD25/CD4/CD3, CD25/CD8/CD3, HLA-DR/CD4/CD3, HLA-DR/CD8/CD3 - анализировали на проточном цитометре FACScan (“Becton Dickinson”, США). Для анализа количества активированных CD4⁺- и CD8⁺-Т-лимфоцитов использовали процедуру Т-гейтинга.

Основные результаты. Результаты исследований представлены в таблице.

Сравнительный анализ полученных данных не выявил статистически значимых различий между сравниваемыми группами. Тем не менее, наблюдается некоторая тенденция к увеличению содержания CD3⁺CD4⁺CD25⁺, CD3⁺CD4⁺HLA-DR⁺ и CD3⁺CD8⁺HLA-DR⁺ субпопуляций лимфоцитов с ростом степени фиброза у больных ХГС.

Заключение. Таким образом, наши исследования не выявили четкой взаимосвязи между содержанием субпопуляций активированных Т-лимфоцитов в периферической крови со степенью фиброза печени.

КАТАЛИТИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ АНТИТЕЛА КРОВИ БОЛЬНЫХ СПИД

Одинцова Е.С., Барановский А.Г., Бунева В.Н., Невинский Г.А.

Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск, Россия

Введение. В последние 15 лет были открыты новые биологически активные вещества – природные каталитически активные антитела (АТ). Природные каталитически активные АТ (абзимы) обнаружены в крови при ряде аутоиммунных патологий (АИП: системная красная волчанка, аутоиммунный тиреоидит, или тиреоидит Хашимото, полиартрит, рассеянный склероз, а также вирусный гепатит) и у беременных женщин, а также в молоке рожениц. В то же время, согласно нашим данным, АТ из крови здоровых доноров, а также больных гриппом, пневмонией, туберкулезом, тонзиллитом, язвой 12-перстной кишки и некоторыми онкологическими заболеваниями (рак матки, молочной железы, кишечника) не проявляли тестируемой каталитической активности. СПИД – заболевание иммунной системы, представляющее собой серьезную медицинскую и социальную проблему. Выраженный иммунный ответ на вирус является важнейшим фактором, определяющим медленное прогрессирование ВИЧ-инфекции до стадии СПИД. Исследование ферментативных свойств абзимов при СПИД поможет выявить

СОДЕРЖАНИЕ СУБПОПУЛЯЦИЙ Т-ЛИМФОЦИТОВ, ЭКСПРЕССИРУЮЩИХ МАРКЕРЫ АКТИВАЦИИ У БОЛЬНЫХ ХГС

Показатели	Ф1 (n=13)	Ф2 (n=11)	Ф3(n=11)	Ф4(n=6)
	M±m	M±m	M±m	M±m
	1	2	3	4
CD3 ⁺ CD25 ⁺ (%)	11,6±1,43	12,6±1,92	11,44±1,27	13,64±2,19
×10 ⁹ /л	0,2±0,05	0,18±0,02	0,17±0,03	0,23±0,09
CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD25 ⁺ (%)	10,4±1,34	11,23±1,62	10,4±1,1	12,67±2,02
×10 ⁹ /л	0,15±0,02	0,16±0,02	0,15±0,02	0,22±0,08
CD3 ⁺ CD8 ⁺ CD25 ⁺ (%)	1,01±0,15	0,96±0,20	1,67±0,43	1,05±0,12
×10 ⁹ /л	0,01±0,02	0,013±0,02	0,03±0,004	0,02±0,005
CD3 ⁺ HLA-DR ⁺ (%)	4,82±0,72	4,13±0,72	5,89±1,06	5,72±1,31
×10 ⁹ /л	0,07±0,08	0,06±0,01	0,09±0,02	0,07±0,01
CD3 ⁺ CD4 ⁺ HLA-DR ⁺ (%)	1,99±0,19	1,81±0,4	2,32±0,38	2,25±0,4
×10 ⁹ /л	0,03±0,08	0,026±0,05	0,04±0,008	0,024±0,002
CD3 ⁺ CD8 ⁺ HLA-DR ⁺ (%)	2,11±0,42	1,77±0,3	2,49±0,38	2,57±0,68
×10 ⁹ /л	0,03±0,04	0,024±0,03	0,04±0,006	0,03±0,005
CD3 ⁺ CD95 ⁺ (%)	15,7±1,64	14,92±2,69	15,76±1,81	15,57±2,07
×10 ⁹ /л	0,32±0,03	0,31±0,05	0,34±0,05	0,4±0,14

механизмы их возникновения и установить их биологическую роль.

Цель данного исследования – детальный анализ ферментативных свойств (субстратной специфичности, рН-оптимума, кинетических характеристик реакций) абзимов крови больных СПИД с различными активностями.

Материалы и методы. Электрофоретически гомогенные препараты IgG выделены из сыворотки крови больных СПИД хроматографией на Protein A-Sepharose, в условиях, при которых удаляются неспецифически связанные белки (Барановский А.Г. и др., 1998). Реакционная смесь при анализе протеолитической активности содержала: 0,1-0,3 мг/мл субстрата и 0,05-0,2 мг/мл АТ. В качестве субстратов использовали: казеин, α -лактальбумин, альбумин, лактоферрин, лизоцим – белки человека, а также казеин, α -лактальбумин коров и обратную транскриптазу (ОТ) ВИЧ-1, кроме того, для исследования типа протеолитической активности использовали следующие ингибиторы протеаз: ЭДТА, PMSF, йодацетамид, пепстатин А и лейпептин. Все реакционные смеси инкубировали 1-14 ч при 35°C и продукты реакции анализировали с помощью DS-Na-электрофореза в ПААГ. ДНК-гидролизующую активность АТ определяли, как описано ранее (Andrievskaya, et al., 2002). Глубину протекания реакций оценивали по убыли субстрата в исходной полосе в опыте по сравнению с контролем с помощью компьютерной программы Gel-Pro Analyzer, версия 9.11.

Результаты. В соответствии с рядом жестких критериев показано, что ДНКазная и протеазная активности являются собственными свойствами АТ, а не примесных ферментов. Показано, что АТ проявляют особенно высокую активность в гидролизе β -казеина и в меньшей степени гидролизуют ОТ ВИЧ, а также человеческий сывороточный альбумин. АТ, гидролизующие β -казеин, обнаружены у 95% больных СПИД и показано, что они являются сериноподобными протеазами. Поликлональные протеазы-абзимы обладают отличной от протеаз человека субстратной специфичностью. Установлено, что спектры продуктов гидролиза β -казеина антителами и трипсином, химотрипсином или протеиназой К полностью не совпадают. Показано, что в зависимости от большого АТ могут проявлять разное число оптимумов рН. Анализ ДНК-гидролизующей активности 110 препаратов IgG антител из крови больных СПИД показал, что относительная активность препаратов сильно варьирует от пациента к пациенту, но 96 % препаратов демонстрируют достоверно тестируемую ДНКазную активность. Показано, что каталитическую активность могут проявлять не только интактные IgG, но также изолированные легкие цепи поликлональных препаратов антител. Абзимы эффективно катализируют гидролиз ДНК в широком диапазоне рН (5,0–9,5). Величины K_M и V_{max} , характеризующие реакцию АТ-зависимого гидролиза ДНК, составили (53 \pm 9)-нМ и (1,9 \pm 0,5) мМ мин⁻¹.

Заключение. Впервые обнаружены и исследованы природные каталитически активные АТ из крови больных СПИД, проявляющие ДНК-гидролизующую и протеолитическую активности, которые по ферментативным свойствам отличаются от протеаз и ДНКаз человека.

Выполнение работы поддержано грантами Программ фундаментальных исследований Президиума РАН «Молекулярная и клеточная биология» (№ 10.5) и «Фундаментальные науки – медицине» (№ 11.9), а также РФФИ (04-04-48211) и РФФИ–БФФИ (04-04-81017).

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ВОЗДУШНО-АБРАЗИВНОГО МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПАРОДОНТА

Оксас Н.С., Косицкая Л.С.

*СПбГМУ им.акад.И.П.Павлова,
СПб НИИЭМ РАМН, Россия*

С целью совершенствования лечения больных с воспалительными заболеваниями тканей пародонта (ВЗП) и проведения профессиональной гигиены полости рта был применен воздушно-абразивный метод с использованием воздушно-абразивных смесей на основе карбоната кальция (I группа) и гидрокарбоната натрия (II группа). Применяли аппарат фирмы KaVo (Германия) Profiflex. Процедуру обработки зубов 120 человек проводили однократно в течение 30 минут. За больными наблюдали в течение 6 месяцев. Стоматологическое состояние полости рта оценивали с помощью гигиенического индекса Грина-Вермиллиона (ИГТВ) – индекса, определяющего наличие воспаления тканей пародонта (РМА), а также уровня иммуноглобулинов в ротовой жидкости (ИФА) с моноклональными антителами (Климович В.Б., 1996). Начальный уровень индекса РМА в I группе равен 31,4%, во II группе – 30,6%; через 2 недели в I группе он составил 17%, во II группе – 25,8%, через 1 месяц в I группе – 9,9%, во II группе – 16,9% и через 6 месяцев в I группе – 9,4%, во II группе – 16,7%. Показатели данного индекса отражают наиболее значительное снижение воспаления тканей пародонта в I группе по сравнению со II. Так, при оценке индекса Грина-Вермиллиона начальный уровень гигиены полости рта оценивался как «очень плохой» в обоих случаях. По истечении 2-х недель показатели индексов снизились и составили: при использовании карбоната кальция 0,38 балла, гидрокарбоната натрия – 0,4 балла, что свидетельствует о хорошем состоянии гигиены полости рта. Через 1 месяц гигиена полости рта в I группе продолжала оставаться хорошей (ИГТВ=0,48 балла), а во II группе она стала удовлетворительной (ИГТВ=0,83 балла). Через 6 месяцев в I группе гигиена полости рта оставалась хорошей (ИГТВ=0,6 балла), а во II группе – удовлетворительной (ИГТВ=1,24 балла). Было установлено, что уровень sIgA в ротовой жидкости при использовании препарата кальция снижался в течение месяца с 19,0 \pm 2,2 мкг/мг до 16,8 \pm 0,8 мкг/мг, через 3-6 месяцев – до 8,1 \pm 1,0 мкг/мг. При применении препарата соды, соответственно, с 15,8 \pm 2,6 мкг/мг до 13,9 \pm 1,3 мкг/мг и 9,1 \pm 0,7 мкг/мг. Уровень IgG при использовании кальция составлял, соответственно, 1,8 \pm 0,4 мкг/мг, нарастая до 3,1 \pm 0,3 мкг/мг и 2,1 \pm 0,14 мкг/мг. При использовании соды показатели IgG составляли, соответственно, 2,7 \pm 0,3 мкг/мг, 3,6 \pm 0,4 мкг/мг и 0,7 \pm 0,2 мкг/мг. Уровень IgM ротовой жидкости при лечении ВЗП кальцием составил 0,8 \pm 0,17 мкг/мг, 1,4 \pm 0,2 мкг/мг и 0,93 \pm 0,1 мкг/мг, а при лечении содой – 1,3 \pm 0,2 мкг/мг, 1,2 \pm 0,2 мкг/мг и 0,84 \pm 0,6 мкг/мг. Таким образом, конфигурация динамики иммуноглобулинов ротовой жидкости сводилась к снижению уровня всех трех иммуноглобулинов к концу срока наблюдения с подъемом IgG и IgM в середине срока наблюдения. Таким образом, было установлено, что использование воздушно-абразивного метода лечения воспалительных заболеваний пародонта обеспечивает в обоих случаях (как при использовании карбоната кальция (I группа), так и гидрокарбоната натрия (II группа) повышение уровня гигиены полости рта и снижение воспалительных явлений

тканей пародонта, о чем свидетельствуют показатели индексов Грина-Вермиллиона и РМА. О нормализации уровня иммунной гуморальной защиты ротовой полости свидетельствует снижение содержания в слюне иммуноглобулинов sIgA, G и M. Появление в ротовой жидкости тканевого антигена отмечено редко, что свидетельствует о невысокой травматичности использования воздушно-абразивного метода. Однако наблюдается явное преимущество при использовании воздушно-абразивного порошка на основе карбоната кальция, которое отражается в снижении показателей индексов по сравнению с исходными значениями и таковыми при использовании порошка на основе гидрокарбоната натрия.

СТАБИЛЬНОСТЬ СПЕЦИФИЧЕСКИХ АНТИТЕЛ КЛАССА IgG К АНТИГЕНАМ УСЛОВНО-ПАТОГЕННЫХ БАКТЕРИЙ В ПЛАЗМЕ КРОВИ ДОНОРОВ

Орлова М.Л., Мигунов В.Н., Орлова Г.К., Шумилова Л.Л., Седова А.А., Дергунова Н.Н., Винник Т.М., Рекстынь Т.В., Давыдова Т.И., Евстегнеева Т.Г.

Гематологический научный центр РАМН, Москва, Россия

В проблеме диагностики этиопатогенетических факторов гнойных и септических осложнений у больных отделения реанимации и интенсивной терапии до 2003 года не был решён вопрос о быстром выявлении инфекционного агента. До последнего времени Госреестр лекарственных средств (МЗ РФ, 2000) не содержал сведений о коммерческих наборах, позволяющих контролировать антитела к условно-патогенным бактериям (УПБ) в сыворотке и плазме крови человека, как подтверждающий диагностический тест. 24 декабря 2003 г. ГИСК им. Л.А.Тарасевича утвердил тест-системы для определения титра антител к антигенам условно-патогенных бактерий. В 2003-2005 гг. на Станции Переливания Крови ГНЦ РАМН было проведено исследование содержания антител к антигенам условно-патогенных бактерий в плазме крови доноров, сыворотки крови больных отделения реанимации и интенсивной терапии ГНЦ, а также в препаратах внутривенных иммуноглобулинов с помощью стандартизованных тест-систем. Полученные данные свидетельствовали о гетерогенности антител к антигенам условно-патогенных бактерий в исследуемых образцах.

Цель исследования: оценить стабильность IgG антител к антигенам условно-патогенных бактерий (УПБ) в образцах плазмы крови доноров в конце срока хранения в зависимости от метода заготовки плазмы.

Образцы плазмы крови доноров были заготовлены стандартными методами, разрешёнными РД МЗСР России: донорский аппаратный плазмаферез, двукратный прерывистый плазмотромбоцитаферез. Донорские образцы плазмы крови доноров были разморожены через 8-12 месяцев после хранения при температуре -30°С.

Исследование проводили с помощью тест-системы – иммуноферментного анализа, предназначенного для выявления специфических антител класса IgG к антигенам УПБ (ИФА-АТ-IgG-УПБ). Тест-система была представлена четырьмя различными тест-наборами, выявляющими специфические антитела к антигенам клеточной стенки *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*. Результаты исследования представлены в таблице.

Статистический анализ выявил достоверность различий в группе *Pseudomonas aeruginosa* и *Escherichia coli*. Не выявлено существенных различий между показателями содержания антител к антигенам *Klebsiella pneumoniae* и *Staphylococcus aureus*.

Таким образом, IgG антитела к антигенам УПБ – гетерогенны по физико-химическим свойствам. По истечении срока хранения плазмы наиболее устойчивы к предложенным условиям хранения IgG антитела к антигенам синегнойной палочки и кишечной палочки в группе аппаратного плазмафереза.

АУТОИММУННЫЕ РЕАКЦИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОМ ФАРИНГИТЕ

Панова Н.В., Пачкория М.Г., Косицкая Л.С.

НИЦ стоматологического факультета СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, СПб НИИЭМ РАМН, Россия

В ходе развития хронических заболеваний может происходить деструкция тканей с поступлением антигенов поврежденной ткани в кровь и другие среды пациентов. В крови больных хроническим гипертрофическим фарингитом (ХГФ) был обнаружен антиген глотки в 7 случаях из 29 (24,1%), при хроническом гипертрофическом фарингите, сочетающимся с деструктивным тонзиллитом (ХГФДТ), столь же часто – в 21 случае из 80 (26,3%). В ротовой жидкости антиген был обнаружен, соответственно, в 89,0% и 86,3% случаев.

Проникновение антигена поврежденной ткани из воспалительного очага в циркуляцию и элементы иммунной системы ротоглоточной полости приводило к формированию аутоантител и комплексов антиген-антитело, выяв-

СОДЕРЖАНИЕ IgG АНТИТЕЛ В ПЛАЗМЕ КРОВИ ДОНОРОВ

УПБ	Содержание IgG антител в плазме крови доноров (1/Т) к антигенам УПБ (расчётная средняя, ошибка средней, доверительный интервал) в зависимости от метода заготовки		p
	Двукратный плазмаферез	Аппаратный плазмаферез	
<i>P. aeruginosa</i>	286±83 73÷499	631±91 428÷834	<0,05
<i>E. coli</i>	400±51 269÷531	544±44 446÷642	<0,05
<i>Kl. pneumoniae</i>	81±13 48÷114	77±10 55÷99	>0,05
<i>St. aureus</i>	1694±231 1100÷2288	1741±329 1007÷2075	>0,05

ляемых и в сыворотках крови и в ротовой жидкости обследуемых.

В сыворотках крови больных ХГФ антитела были обнаружены в 79,3%, у больных ХГФДТ — в 96,9%. В ротовой жидкости антитела выявлены, соответственно, в 34,4% и 43,7% случаев. Циркулирующие иммунные комплексы обнаружены в крови больных в 10,3% и 32,5% случаев. В ротовой жидкости до лечения ЦИК были обнаружены только у больных ХГФДТ в 12,5% случаев. Между обнаружением антител и ЦИК выявлена корреляция, что позволяет считать, что ЦИК, определяемые антигеннеспецифическим методом, содержали изучаемые антитела и антиген.

Для суждения о возможной роли аутоантител и ЦИК были сопоставлены клинические показатели больных, у которых были обнаружены и не обнаружены проявления аутоиммунных реакций. Выраженных отличий установлено не было.

Далее была прослежена динамика аутоиммунных проявлений при лечении больных. При консервативном лечении через 10 суток отмечалось выраженное улучшение состояния больных, снижались уровни СОЭ, снижался лейкоцитоз. Однако, после прекращения лечения воспалительный процесс в глотке возобновлялся, что сопровождалось повышением лабораторных показателей воспаления на 30 сутки после начала лечения. Динамика антител и ЦИК повторяла динамику клинической картины. На 10 сутки антитела выявлялись в 2-6 раз реже, чем до начала лечения, ЦИК не были обнаружены ни разу. К 30 суткам антителогенез восстанавливался и антитела в крови обнаруживались практически у всех больных, в ротовой жидкости — более чем в половине случаев. На этом сроке у 21,1% пациентов выявлялись и ЦИК.

При криохирургическом лечении оперативная травма и усиленная деструкция воспаленной ткани приводили к тому, что иммунологическое выздоровление на 10 сутки не наступало: в ротовой жидкости и крови выявлялись значительные количества тканевого антигена, что активизировало продукцию аутоантител у всех больных и формирование ЦИК, обнаруживаемых в крови в 41-47% случаев.

К 30 суткам картина резко менялась. Одновременно с клиническим выздоровлением при ХГФ переставал обнаруживаться антиген, антитела и ЦИК. При ХГФДТ антиген не был выявлен, а антитела и ЦИК обнаруживались достоверно реже, чем до лечения — в 45,8% и 5,1%.

Таким образом, нет оснований для заключения о патогенной роли аутоиммунных процессов при ХГФ. Вероятнее всего, что антитела и формируемые ими иммунные комплексы играют защитную роль, способствуя нейтрализации и элиминации антигена, поступающего из поврежденной ткани в ротовую жидкость и внутреннюю среду организма.

ИЗУЧЕНИЕ АПОПТОЗА НЕЙТРОФИЛОВ, АКТИВИРОВАННЫХ БАКТЕРИЯМИ, ВХОДЯЩИМИ В СОСТАВ МИКРОФЛОРЫ УРОГЕНИТАЛЬНОГО ТРАКТА ЖЕНЩИН

Плеханова Е.В., Долгушин И.И.,
Андреева Ю.С., Свиридов М.А., Матвеева Д.Н.,
Поддубная Л.В.

НИИ иммунологии ГОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», Челябинск, Россия

Введение. Нейтрофилы служат важным звеном противoinфекционного иммунитета, формируя первую линию защиты от инфекции. Эти высоко дифференцированные клетки являются основным составляющим звеном цервикального секрета (95-96%). Доказано, что в верхних отделах репродуктивного тракта женщин в основном встречаются жизнеспособные и функционально активные нейтрофилы, а в цервикальном секрете доля жизнеспособных нейтрофилов гораздо ниже. Можно предположить, что нейтрофилы, встречаясь с представителями нормофлоры, обильно обсеменяющей нижние отделы уrogenитального тракта женщины, реализуют свой эффекторный потенциал, активируются и секретируют бактерицидные продукты. Их гибель может быть как следствием апоптоза, так и некролиза, возможно, в результате активации структурами микроорганизмов, составляющих резидентную микрофлору биотопа. Важной особенностью апоптоза является то, что при этом не происходит повреждения мембран и выхода содержимого клетки в окружающую среду.

Цель работы — оценка влияния микроорганизмов, составляющих резидентную микрофлору биотопа и цервикального секрета на апоптоз нейтрофилов у практически здоровых женщин репродуктивного возраста.

Материалы и методы. Было обследовано 30 практически здоровых женщин в возрасте 19-25 лет. Апоптоз нейтрофилов определяли методом проточной цитометрии, на базе иммунологической лаборатории Всероссийского центра глазной и пластической хирургии, г.Уфа. Нейтрофилы выделяли из гепаринизированной венозной крови, доводили до концентрации $5 \cdot 10^6$ клеток в 1 мл. Определяли процент апоптозных клеток. С этой целью 0,1 мл взвеси нейтрофилов сразу после выделения помещали в 0,9 мл 70° спирта, охлажденного при температуре -15°С. Далее к 0,2 мл взвеси нейтрофилов в физиологическом растворе (концентрация $5 \cdot 10^6$) добавляли по 0,02 мл цервикального секрета, взвеси контрольных штаммов *S.aureus* (штамм 209), *E.Coli* (штамм М-17), *Lactobacterium spp.* (препарат «Лактобактерин сухой»), *Bifidobacterium spp.* (препарат «Бифидумбактерин сухой»), доведенный до концентрации 1 млрд. микробных тел в 1 мл (по стандарту мутности БАК-10, ООО «Ормед», г. Екатеринбург) и разведенный в 10 раз, все пробы инкубировали 30 мин при 37°С. Контролем

Опыт	n	M±m (%)
Неактивированные нейтрофилы после выделения	11	4,60±1,19
Неактивированные нейтрофилы через 30 мин инкубации в термостате	11	4,5±1,06
Нейтрофилы + слизь	9	6,6±2,76*
Нейтрофилы + <i>Lactobacterium spp</i>	10	49,12±9,72*
Нейтрофилы + <i>Bifidobacterium spp.</i>	8	19,2±6,6
Нейтрофилы + <i>S.aureus</i>	10	5,97±1,2
Нейтрофилы + <i>E.Coli</i>	9	3,8± 2,5

* достоверные отличия с контролем 1 и 2

служила взвесь нейтрофилов в физиологическом растворе (концентрация 5×10^6) сразу после выделения клеток и через 30 мин инкубации при 37°C . После инкубации в термостате взвесь клеток в объеме 0,1 ml помещали в 0,9 ml 70° спирта охлажденного при температуре -15°C . И хранили в холодильнике в течение 1,5 месяцев до постановки опыта. Доставленный материал ресуспендировали, центрифугировали при 1000 оборотах в минуту 7 минут, надосадочную жидкость сливали, добавляли краситель пропидий иодид, инкубировали при $+4^\circ\text{C}$ 1,5 часа. Пробу снимали на проточном цитометре.

Основные результаты. Полученные результаты представлены в таблице.

При этом достоверные отличия получены при оценке уровня апоптоза у нейтрофилов, активированных лактобактериями и бифидобактериями, по сравнению с не активированными нейтрофилами, нейтрофилами активированных слизию, *E.coli*, *S.aureus*.

Все полученные данные обрабатывались с использованием пакета статистических программ Statistica for Windows 6.0, о достоверности судили с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни.

Заключение. При активации нейтрофилов бактериями, входящими в состав нормальной флоры урогенитального тракта женщин, отмечено, что при воздействии *Lactobacterium spp.*, *Bifidobacterium spp.* процент апоптозных клеток был достоверно выше, чем при активации *E.coli* и *S.aureus*.

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТУБЕРКУЛЕЗА ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ПРИ СПЕЦИФИЧЕСКОМ ПРОЦЕССЕ В ОРГАНАХ ДЫХАНИЯ

Потапенко Е.И., Семенченко П.В., Прохорович Н.А., Якунова О.А., Тулякова Т.В., Короленок О.Л., Сушкова Е.А.

ФГУ «Санкт-Петербургский НИИ Фтизиопульмонологии Росздрава», Россия

За последние годы туберкулез периферических лимфатических узлов (ТПЛУ) в структуре заболеваемости внелегочным туберкулезом перешел на одно из ведущих мест и возрос до 50%, причем в 31,6% наблюдений отмечается сочетание ТПЛУ с туберкулезом органов дыхания (ТОД). Иммунологические аспекты реактивности при данной патологии представляют большой интерес в плане течения, развития, исхода заболевания.

Целью работы явилось изучение иммунологических особенностей ТПЛУ с ТОД. Объектом исследования стали 118 больных изолированным ТПЛУ и в сочетании с ТОД. У всех больных ТПЛУ специфический процесс подтвержден гистологически и был выявлен в активной стадии. Активность и форму легочного процесса определяли на момент выявления ТПЛУ. Все больные были разделены на 3 группы: 1гр.- больные изолированным ТПЛУ (59 человек), 2гр.- больные ТПЛУ при неактивном ТОД (30 человек), 3гр.- больные ТПЛУ с активным ТОД (29 человек). Иммунный статус больных определяли с помощью комплекса серологических реакций – РПК, РПГ, ИФА и реакции бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ) в присутствии сухого очищенного туберкулина (ППД).

На основании клинико-иммунологического анализа полученного материала установили, что выявленные про-

тивотуберкулезные антитела (ПТАТ) в сыворотке крови в диагностически значимых титрах по отдельным реакциям и по комплексу, а также РБТЛ с ППД зависели от наличия сочетания ТПЛУ с ТОД и активности ТОД. При начальном обследовании отмечено, что у больных 3 группы наблюдали более высокую серопозитивность по сравнению с 1 и 2 гр., причем за счет всех типов ПТАТ, что, очевидно, отражает высокую степень активности и генерализацию туберкулезного процесса у больных ТПЛУ с активным ТОД. В то же время при динамическом наблюдении максимум информативности приходился на комплексы связывающие антитела (КСАТ). Так, количество КСАТ в диагностических титрах в ходе лечения достоверно повышалось во 2 гр. больных (27,4% случаев – 56,0%, $p < 0,05$) и в 3 гр. (с 41,4% до 62,5% случаев, $p < 0,05$). Кроме того, туберкулезный процесс в легких у больных ТПЛУ сопровождался достоверным повышением серопозитивности больных за счет КСАТ во 2 гр. по сравнению с 1 гр. (56,0% и 30,1%, соответственно, $p < 0,05$) и в 3 гр. по сравнению с 1 гр. (62,5% случаев и 30,1%, соответственно, $p < 0,05$). Прирост выявляемости ПТАТ за счет повышения положительных значений в ИФА установлен не более чем у 5% больных.

Изучение специфической пролиферации сенсibilизированных лимфоцитов в РБТЛ с ППД показало, что для больных во всех наблюдаемых группах характерен высокий клеточный ответ с максимумом положительных значений в 1 гр. (до лечения – 97,7% случаев, после лечения – 82,1%). При этом частота положительных значений РБТЛ с ППД у больных с изолированным ТПЛУ была достоверно выше, чем у больных ТПЛУ с активным ТОД (94,7% случаев и 70,0%, соответственно, $p < 0,05$). У больных 1 и 2 гр. наблюдалась тенденция к снижению частоты положительных РБТЛ с ППД на фоне лечения, что свидетельствует об относительно благоприятном течении процесса и эффективности лечения. Динамическое наблюдение за больными 3 гр. показало некоторое увеличение специфического пролиферативного ответа по сравнению с больными 1 и 2 гр., что указывает на выраженность патологических изменений в очагах воспаления и наличие высокой степени активности туберкулезного процесса.

Таким образом, для всех больных ТПЛУ характерно преобладание специфического клеточного ответа над гуморальным. В случае сочетанного поражения ТПЛУ и ТОД характер иммунного ответа на фоне лечения изменялся в сторону увеличения серопозитивности больных в основном за счет КСАТ, причем в большей степени у больных 3 гр. Также для больных 3 гр. характерно увеличение РБТЛ с ППД на фоне лечения, что может быть объяснено высокой активностью специфического процесса в органах дыхания. Полученные данные свидетельствуют о том, что изучение спектра ПТАТ и специфической сенсibilизации лимфоцитов может иметь важное прогностическое значение и определять тенденцию развития туберкулезного процесса.

ФАГОЦИТОЗ, АПОПТОЗ И ВОСПАЛЕНИЕ

Потапнев М.П.

ГУ РНПЦ гематологии и трансфузиологии, Минск, Беларусь

Известно, что фагоцитоз используется макрофагальными клетками для удаления естественно отмирающих клеток, гораздо реже - для захвата и переваривания микро-

бов, попадающих внутрь организма млекопитающих. В этих случаях процесс фагоцитоза имеет принципиальные отличия.

Распознавание и захват апоптотических клеток осуществляется с использованием CR3, CR4, рецептора к фосфатидилсерину, scavenger («мусорщики») рецепторов (SRA, CD36, Lox-1, CD68, SCREC), $\alpha_3\beta_5$ и $\alpha_3\beta_3$ интегринов, рецептора к β_2 -гликопротеину-1, лектинподобного рецептора, рецептора к коллектину, рецептора к Мег тирозинкиназе, CD14, рецептора к витронектину. Захват макрофагами микробных частиц, приводящих к воспалению, осуществляется многими рецепторами, при этом подчеркивается роль маннозного рецептора, FcR и TLR.

Опсонины важны для захвата как апоптотических клеток, так и микробных частиц. Тромбоспондин, компоненты комплемента C1q и iC3b, манноза-связывающий лектин, β_2 -гликопротеин-1, глобулярный белок жира молока MgF-E8 используются для опсонизации апоптотических клеток. Опсонинами микробных частиц выступают С-реактивный белок, сывороточный амилоид S, антитела.

Хемокины и цитокины, инициирующие воспаление, характеризуют Th1- тип иммунного ответа (IL-8/CXCL8, MIP-3 α /CCL20, IL-12, IL-18, IL-2, IL-1 β , TNF α , GM-SCF, MIP-2). Апоптоз ассоциируется с отсутствием иммунного ответа или Th2 –типом иммунного ответа (IL-10, TGF- β , PAF, MCP-1, MDC). Апоптотические клетки прямо или опосредовано подавляют воспаление.

Рецепторы клеток, участвующие в апоптозе или воспалении, важны для инфекционного процесса. Микробы (*M.tuberculosis*, *L.pneumophila*, *P.aureginosa*) стараются избегать острой воспалительной реакции макрофагов, проникая внутрь клеток через рецепторы, инициирующие апоптоз клеток (CR3, SRA). Запуск программы раннего апоптоза в таких случаях сопровождается не только подавлением острого воспаления, но и подавлением программы позднего апоптоза, ведущего к некрозу и вторичному воспалению.

Баланс клеточного апоптоза и некроза выступает в качестве важной характеристики патологического процесса, определяя разные стадии инфекционно-воспалительных и аутоиммунных заболеваний, острое или хроническое течение заболевания, эффективность патогенетической терапии.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ АВИДНОСТИ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ КЛАССА G К АНТИГЕНАМ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСА В ДИАГНОСТИКЕ АКТИВНОЙ ФОРМЫ ИНФЕКЦИИ

Прилуцкий А.С., Лесниченко Д.А., Прилуцкая О.А.

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

Введение. Определение активности цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) является очень важной проблемой в связи с широким ее распространением, способностью возбудителя к персистенции с периодической реактивацией. Установлено, что специфические антитела класса IgG присутствуют в крови в среднем у 60-80% населения. При этом определение активации ЦМВИ представляет собой одну из важнейших практических задач, так как зачастую является основополагающим критерием назначения специфической терапии. Вместе с тем, использование для этих целей динамики интенсивности выработки IgG антител к цитомегаловирусу (ЦМВ) во многих случаях невозможно, результат может быть получен через

3-4 недели после первого анализа, а выработка IgM антител к антигенам ЦМВ не всегда наблюдается при активации инфекции. Следует отметить, что в настоящее время в отдельных работах показано, что определение авидности антител класса IgG может быть использовано для диагностики первичной инфекции, прогноза развития врожденной цитомегаловирусной инфекции. Однако до сих пор нерешенной проблемой остается то, что данные о диагностической ценности метода фрагментарны, отечественных тест-систем для диагностики авидности антител не разработано.

Цель и задачи. Оценка возможности использования разработанной ООО «Укрмедсервис» тест-системы (CMV – IgG – AVIDITY) для определения авидности антител класса IgG к антигенам цитомегаловируса, активации цитомегаловирусной инфекции.

Материалы и методы. Исследования выполнены с использованием вышеуказанной иммуноферментной тест-системы. Обследовано 207 человек, из них 68 студентов, 139 пациентов, среди которых у 55 лиц в лейкоцитах крови была выявлена ДНК цитомегаловируса. Достоверность различий результатов определения низкоавидных антител в различных группах обследуемых (студентов, доноров и пациентов, как положительных, так и отрицательных на ДНК цитомегаловируса) определялась с помощью критерия Фишера.

Результаты. При определении наиболее информативного уровня низкоавидных антител было выяснено, что оптимальным в диагностическом отношении (дифференцирующим активную инфекцию от неактивной) является содержание их, равное или превышающее 30% от общего количества специфических иммуноглобулинов класса G (при сравнении здоровых и ДНК-положительных лиц $p \leq 0,001$). Установлено, что частота выявления диагностических уровней низкоавидных антител среди лиц с активной формой инфекции составляет в среднем $39,7 \pm 6,4\%$, в то время, как среди лиц без детекции ДНК вируса в клетках крови исследуемый показатель регистрировался в $11,4 \pm 4,8\%$ случаев ($p < 0,005$ при сравнении с использованием критерия χ^2 -тест).

Заключение. Таким образом, установлено, что диагностические уровни низкоавидных антител класса IgG к цитомегаловирусу значительно чаще регистрируется среди пациентов с детекцией в лейкоцитах крови ДНК возбудителя. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности и необходимости внедрения определения количества низкоавидных антител к цитомегаловирусу в дальнейшем с целью диагностики активной цитомегаловирусной инфекции.

ПОКАЗАТЕЛИ ИММУННОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ С УРОГЕНИТАЛЬНЫМИ МИКОПЛАЗМОЗАМИ

Ракитина Е.Л., Марченко Л.А., Титаренко А.И., Первушин Ю.В., Пожарская В.О.

Ставропольский краевой клинический консультативно-диагностический центр;

Ставропольская медицинская академия, Ставрополь, Россия

Заболевания человека, вызываемые микоплазмами, объединяют в группу микоплазмозов человека. Возбудители этой группы инфекций – микоплазмы, являются самыми мелкими свободно живущими прокариотами. В настоящее время известно около 100 видов микоплазм, они имеются у растений, моллюсков, насекомых, рыб, птиц, млеко-

питающих и человека. Наиболее широко распространенные - это *M.pneumoniae* передаются воздушно-капельным путем, является возбудителем заболеваний респираторного тракта. *M.hominis* и *U.urealyticum* – урогенитальные микоплазмы, обитают в урогенитальном тракте человека, передаются половым и контактно-бытовым способом и вызывают иногда острые, но, как правило, хронические воспалительные заболевания урогенитального тракта. Эти микроорганизмы являются причиной целого ряда расстройств репродуктивной функции человека. Они играют значительную роль в развитии уретритов, простатитов и эпидидимитов у мужчин, неспецифических вагинитов, эндометритов и сальпингитов у женщин, плохо поддаются традиционному лечению и имеют склонность к рецидивам.

Микоплазмы оказывают влияние на иммунные механизмы макроорганизма. Они снижают фагоцитарную активность нейтрофилов, способствуют развитию незавершенного фагоцитоза, тем самым содействуя генерализации инфекции.

Целью настоящей работы явилось изучение влияния микоплазменной инфекции на показатели иммунного статуса пациентов и анализ чувствительности урогенитальных микоплазм к антибиотикам.

Материалы и методы. Было обследовано 62 пациента, из них 45 женщин и 17 мужчин. С диагнозом урогенитальный уреоплазмоз обследовано 42 пациента, 14 - с урогенитальным микоплазмозом, 6 пациентов с урогенитальным мико- и уреоплазмозом. Контрольную группу составляли 30 практически здоровых людей. Оценка иммунного статуса включала изучение клеточного и гуморального звеньев иммунитета. Определение содержания лимфоцитов с фенотипом CD2⁺, CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD19⁺, CD16⁺, CD25⁺, HLA-DR⁺ проводили методом проточной цитометрии на аппарате BRYTE-HS с использованием моноклональных антител американской фирмы «Calteg». Уровень иммуноглобулинов А, М, G изучали методом радиальной иммунодиффузии по Манчини. Чувствительность к антибиотикам определяли с помощью стандартизированного диагностического набора «Mycoplasma SIR» производства BIO-RAD лаборатории, Франция.

Результаты. При исследовании фенотипического состава лимфоцитов крови установлено, что у больных урогенитальным микоплазмозом снижено относительное содержание клеток с фенотипом CD2⁺, CD3⁺ (52,00±3,25 и 49,56±3,17) по сравнению с контрольными величинами (79,24±4,36 и 68,87±3,25 p<0,01). Также наблюдается снижение и абсолютного значения этих показателей (p<0,01). У пациентов отмечено снижение уровня Т-хелперов CD4⁺ и Т-цитотоксических CD8⁺ клеток (27,89±2,09 и 12,67±2,16) по сравнению с этими показателями контрольной группы (39,10±2,38 и 24,18±2,24, p<0,01). Снижено также содержание естественных киллеров CD16⁺. У больных урогенитальным уреоплазмозом эти значения составили 5,75±0,09, в контроле 10,19±0,15, p<0,01. Снижение показателей Т-клеточного звена иммунитета соответствует литературным данным, о том, что микоплазмы оказывают токсическое действие на лимфоциты, они способны подавлять пролиферацию лимфоцитов и активацию естественных киллеров. Анализ содержания лимфоцитов с маркером ранней активации CD25⁺ и поздней активации HLA-DR достоверного различия в двух изучаемых группах не выявил. Содержание уровня В-лимфоцитов и сывороточных иммуноглобулинов класса А, М и G у обследованных пациентов соответствовало нормальным значениям этих параметров.

При анализе чувствительности микроорганизмов к антибиотикам было выявлено, что у 75% обследованных *U.urealyticum* и *M.hominis* обладают сравнительно высокой чувствительностью к большинству предложенных фирмой BIO-RAD антибиотиков. Для *U.urealyticum* высокая чувствительность отмечалась к препаратам доксициклину, пристициклину, джозамицину (98-100%), миноциклину, тетрациклину (92-97%), офлоксацину (76%). Для *M.hominis* к доксициклину, миноциклину, тетрациклину, джозамицину, пристициклину она составила 95-97%, к офлоксацину – 79%. К эритромицину была выявлена низкая чувствительность как для *U.urealyticum* (29%), так и для *M.hominis* (37%), что соответствует результатам исследований лабораторий г. Москвы и г. Санкт-Петербурга. К клиндамицину у *M.hominis* чувствительность составила 58%, а у *U.urealyticum* была зафиксирована чрезвычайно низкая – всего 4%. По литературным данным отмечается большой разброс для штаммов уреоплазмы по чувствительности к клиндамицину, эритромицину и офлоксацину. Это может быть связано с региональными особенностями распространения резистентных штаммов.

Таким образом, при исследовании иммунологического статуса пациентов с урогенитальным микоплазмозом было обнаружено снижение показателей Т-клеточного звена иммунитета, что является основанием для проведения у этих пациентов иммуннокорректирующей терапии. Использование теста на чувствительность к антибиотикам урогенитальной инфекции выявили высокую чувствительность к доксициклину, джозамицину, тетрациклину и миноциклину. Определена низкая чувствительность к эритромицину и клиндамицину, что может быть связано с региональными особенностями распространения резистентных штаммов в Ставропольском крае. Эти особенности необходимо учитывать при назначении антибиотиков в данном регионе.

СОСТОЯНИЕ ИММУННОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ В (ОВГВ) ПРИ РАЗНОЙ СТЕПЕНИ ВИРУСНОЙ НАГРУЗКИ

Родина Д.В., Савченко А.А., Цуканов В.В.

ГУ НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, Красноярск, Россия

Вирусный гепатит В – широко распространенная инфекция человека, отличается многообразием клинических проявлений и исходов заболевания. Вирус гепатита В (ВГВ) не оказывает прямого цитопатического действия, лизис инфицированных гепатоцитов определяется иммунным ответом хозяина. Недостаточность лизиса инфицированных вирусом гепатоцитов может быть связана с усиленной супрессорной Т-клеточной функцией, дефектом цитотоксических лимфоцитов, увеличенным уровнем апоптоза специфических Т-лимфоцитов, наличием блокирующих антител на клеточной мембране.

Целью работ было изучение состояния иммунного статуса у больных ОВГВ в зависимости от степени вирусной нагрузки.

Обследовано 76 пациентов инфекционных больниц г. Красноярска с диагнозом «острый вирусный гепатит В, среднетяжелое течение». Диагноз ОВГВ устанавливался при помощи стандартных клинико-биохимических методов и верифицировался обнаружением специфических маркеров. В качестве контроля обследовано 106 здоровых людей. ДНК ВГВ выявляли методом ПЦР с использова-

нием флуоресцентно-меченых гибридизационных зондов ("ДНК-технология", Москва). Фенотипический состав лимфоцитов крови оценивали с помощью метода непрямой иммунофлюоресценции. Концентрацию иммуноглобулинов А, М и G в сыворотке крови определяли методом радиальной иммунодиффузии по Манчини. Содержание циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови изучали методом селективной преципитации в полиэтиленгликоле.

Исходя из распределения количества ДНК ВГВ, мы разделили всех больных ОВГВ на три подгруппы: с низкой степенью вирусной нагрузки (ниже уровня соответствующего величине C_{25}), со средней степенью вирусной нагрузки (лица с интерквартильным размахом ДНК ОВГВ: $C_{25} - C_{75}$) и с высокой степенью вирусной нагрузки (выше уровня, соответствующего величине C_{75}). Установлено, что у больных ОВГВ независимо от степени вирусной нагрузки снижено процентное содержание циркулирующих лимфоцитов. Причем, максимальное снижение содержания лимфоцитов выявляется при средней степени вирусной нагрузки, минимальное снижение – при высокой степени вирусной нагрузки. Также независимо от степени вирусной нагрузки в периферической крови больных ОВГВ снижается относительное количество $CD4^+$ -лимфоцитов с понижением величины иммунорегуляторного индекса и повышено процентное содержание $CD20^+$ -клеток. Однако, у больных ОВГВ с высокой степенью вирусной нагрузки выявляется максимальное содержание $CD20^+$ -лимфоцитов. Только у больных со средней и высокой степенью вирусной нагрузки в периферической крови снижается относительное содержание $CD56^+$ -лимфоцитов как относительно контрольного диапазона, так и уровня, выявленного при низкой степени вирусной нагрузки. Характерной особенностью у больных со средней степенью вирусной нагрузки является повышение процентного содержания $HLA-DR^+$ -клеток и снижение относительного количества $CD95^+$ -лимфоцитов. Только у больных с высокой степенью вирусной нагрузки повышается процентное содержание $CD95^+$ -лимфоцитов, причем относительно уровня, выявляемых у всех обследованных групп. У больных ОВГВ с высокой степенью вирусной нагрузки снижается величина коэффициента активации Т-лимфоцитов. Только относительно уровня, выявляемого при средней степени вирусной нагрузки у больных с высокой степенью вирусной нагрузки повышается процентное содержание $CD25^+$ -клеток. Независимо от вирусной нагрузки у больных ОВГВ повышаются уровни концентраций Ig A, M и G в сыворотке. Только у больных с низкой и средней степенью вирусной нагрузки повышается уровень относительного синтеза IgA. Только у больных со средней степенью вирусной нагрузки повышаются уровни относительного синтеза IgM и G.

Таким образом, у больных ОВГВ выявляется иммунная недостаточность по клеточному типу при повышении активности гуморального звена иммунной системы. При исследовании состояния иммунного статуса в зависимости от степени вирусной нагрузки установлено, что наименее выраженные изменения величин показателей иммунной системы выявляются при низкой степени вирусной нагрузки. При средней степени вирусной нагрузки выявляется снижение реактивности иммунитета за счет понижения содержания NK-клеток и пролиферативной способности лимфоцитов, но при повышении функциональной активности В-лимфоцитов. При высокой степени вирусной нагрузки в периферической крови больных ОВГВ выявляется максимальное содержание В-лимфоцитов и

повышенный уровень способности лимфоцитов к интерлейкин-2-зависимому пролиферативному ответу. Однако, при выраженном увеличении вирусной нагрузки у больных данной группы выявляется тенденция к снижению количества клеток с $CD25^+$ -маркером.

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ НА ИСХОД ХРОНИЧЕСКОЙ HCV-ИНФЕКЦИИ

Романов А.О., Беляева Т.В., Эсауленко Е.В.

СПбГМУ им.акад.И.П.Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Введение. Хронический вирусный гепатит С (ХВГС) характеризуется развитием фиброза печени, темпы прогрессирования которого среди больных не одинаковы, что связано преимущественно не с вирусологическими факторами, а с особенностями макроорганизма. Среди наиболее перспективных областей исследования HCV-инфекции в этом направлении является изучение роли иммуногенетических факторов в инициации, развитии и исходах цирроза печени. Функциональные полиморфизмы генов RNASEL, MBL, MCP-1, CTLA-4 и TGF- β 1, кодирующих синтез иммунопротеинов, могут изменять характер противовирусного ответа. Замена нуклеотидов в области полиморфных участков ДНК данных генов приводит к изменению свойств, скорости синтеза и процессинга их белковых продуктов, что в свою очередь ведет к изменению характера иммунного ответа на вирусную инфекцию.

Цель и задачи. Оценить вклад полиморфизмов генов RNASEL, MBL, MCP-1, CTLA-4 и TGF- β 1, кодирующих синтез белков иммунного ответа, в развитии цирротической стадии хронического вирусного гепатита С.

Материалы и методы. Для изучения роли соответствующих наследственных факторов использовали получивший широкое распространение ассоциативный анализ, предполагающий сравнение частот аллелей в зависимости от присутствия или отсутствия фенотипа заболевания. Полиморфизмы генов +1385G/A RNASEL, +230G/A MBL, -2518A/G MCP-1, +49A/G CTLA-4, +29T/C TGF- β 1 идентифицировали методом ПЦР-ПДРФ у 76 больных с цирротической стадией ХВГС, 88 больных ХВГС без клинико-биохимических и инструментальных признаков цирроза печени. Контрольную группу составили 122 здоровых донора.

Основные результаты. Распределение композитного вариантного генотипа +1385 GA(AA) RNASEL/+230 GA(AA) MBL/-2518 AG(GG) MCP-1/+49 AG(GG) CTLA-4/+29 TC(CC) TGF- β 1, суммирующего гетерозиготные и монозиготные генотипы, в группе больных с цирротической стадией ХВГС и группе больных ХВГС без проявлений отечно-асцитического синдрома значительно отличалось ($p=0,0009$), сравнение данных первой и второй групп с контрольной группой не выявило достоверного отличия ($p=0,10$ и $p=0,13$, соответственно). Особо обращает внимание отсутствие лиц с таким генотипом среди больных ХВГС без проявлений отечно-асцитического синдрома.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют, что наследование композитного генотипа +1385 GA(AA) RNASEL/+230 GA(AA) MBL/-2518 AG(GG) MCP-1/+49 AG(GG) CTLA-4/+29 TC(CC) TGF- β 1, обуславливающего синтез белков иммунного ответа, оказывает влияние на формирование цирроза печени при хронической HCV-инфекции. Это диктует необходимость расширения спектра полиморфных маркеров и проведения дальнейших исследований по изучению сочетанного влияния полиморфиз-

мов генов иммунного ответа на течение и исход ХВГС. Приведенные данные свидетельствуют о высокой степени достоверности использования композитного вариантного генотипа полиморфизмов генов RNASEL, MBL, CTLA-4, MCP-1 и TGF- β 1 для прогнозирования исхода ХВГС в цирроз печени с последующей его декомпенсацией.

ДИНАМИКА ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ ПРИ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ГНОЙНЫХ МЕНИНГИТАХ

Рычкова О.А., Кашуба Э.А., Дроздова Т.Г., Пряхина О.В., Петров В.Г., Кухтерин А.А., Федоров В.В.

ФГОУ ВПО ТюмМА Росздрава; Областная инфекционная клиническая больница, г. Тюмень, Россия

Несмотря на постоянное совершенствование антибактериальной терапии гнойные менингиты занимают ведущее место в структуре нейротинфекций в связи с тяжелым течением и частыми остаточными явлениями. Состояние иммунной системы до заболевания и реакция ее на внедрение возбудителя во многом обуславливают течение и исход заболевания. Концентрация в плазме крови цитокинов – медиаторов межклеточной коммуникации показывает степень реализации иммунного ответа на инфекцию.

Целью настоящей работы было исследование цитокинового профиля плазмы крови (IL-1, TNF α , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10) у пациентов с гнойными бактериальными менингитами.

Материалы и методы. Было обследовано 20 больных с гнойными менингитами в возрасте от 18 до 45 лет в 1-3 сутки и в конце второй недели от начала заболевания. Контрольную группу составили здоровые добровольцы в возрасте от 20 до 45 лет в количестве 20 человек. Определение концентрации цитокинов в плазме крови проводили методом ИФА реактивами фирмы «Biosursh» (Бельгия) на ридере «Мультискан» (Лабсистем, Финляндия).

Результаты. У больных гнойными бактериальными менингитами в первые дни заболевания концентрация провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8) повышена. При этом отмечается значительное повышение IL-6 (в 10 раз по сравнению с контрольной группой) и IL-8 (в 4,5 раза), что свидетельствует об активации макрофагального звена иммунной системы. В то же время остается нормальной концентрация основных провоспалительных цитокинов (IL-1, TNF α), что может обуславливать низкий уровень реализации противоинфекционной защиты и способствует генерализации процесса с поражением мягких мозговых оболочек. В динамике к концу второй недели заболевания отмечается снижение до нормальных значений концентрации в плазме крови пациентов всех провоспалительных цитокинов. В начале болезни наблюдается увеличение концентрации лимфокинов, вырабатываемых Th1-лимфоцитами (IL-2) при разнонаправленном изменении концентрации в плазме лимфокинов, вырабатываемых Th2-лимфоцитами (IL-4, IL-10). Концентрации IL-10 не отличается от таковой в группе сравнения, в то время как концентрация IL-4 в плазме увеличивается в 3,2 раза по сравнению с контрольной группой. В динамике к концу второй недели заболевания отмечается нормализация концентрации лимфокинов, продуцируемых Th2-лимфоцитами и незначительно отличается от таковой в контрольной группе. В то же время концентрация IL-2 остается на высоком уровне, что

указывает на преобладание Th1-ответа. При анализе корреляционных связей исследуемых цитокинов выявлена регулирующая роль TNF α в начале болезни максимальная с противовоспалительным IL-10.

Таким образом, при гнойных бактериальных менингитах происходит выраженная стимуляция продукции цитокинов. При этом в первые дни болезни отмечается повышение концентрации как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов, что может быть расценено как необходимое условие для защиты от инфекционного агента и в то же время направлено на защиту организма от системного повреждающего действия высоких концентраций провоспалительных цитокинов.

ИЗМЕНЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ НЕЙТРОФИЛОВ И УРОВЕНЬ СИНТЕЗА ИНТЕРФЕРОНА- γ И ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ- α В ДИНАМИКЕ ИНФЕКЦИОННОГО ПРОЦЕССА У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ В

Савченко А.А., Родина Д.В., Цуканов В.В.

ГУ НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, Красноярск, Россия

Доказано, что прогрессирование острого вирусного гепатита В зависит от продолжающейся репликации вируса в печени и состояния иммунной системы больного. Уровень противовирусной активности в значительной степени определяется интенсивностью синтеза различных цитокинов и состоянием функциональной активности фагоцитирующих клеток. Однако, в динамике инфекционного процесса данные факторы противовирусной резистентности не изучены, что затрудняет прогноз исхода острого инфекционного заболевания. Целью исследования явилось изучение состояния функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов и уровней спонтанного и индуцированного синтеза интерферона- γ (IFN γ) и фактора некроза опухоли- α (TNF α) у больных ОБГВ в динамике инфекционного процесса.

Обследовано 76 пациентов инфекционных больниц г. Красноярска с диагнозом «острый вирусный гепатит В, среднетяжелое течение». Диагноз ОБГВ устанавливался при помощи стандартных клинико-биохимических методов и верифицировался обнаружением специфических маркеров – HBsAg, HBeAg, специфических иммуноглобулинов G и M к HBsAg, общих антител к HBeAg и вирусной ДНК. В качестве контроля обследовано 106 здоровых людей. Функциональную активность нейтрофилов определяли с помощью хемилюминесцентного анализа. Усиление хемилюминесценции, индуцированной зимозаном, определяли как индекс активации. Спонтанная и индуцированная продукция IFN γ и TNF α оценивалась иммуноферментным методом с использованием тест-систем производства Вектор-Бест (г. Новосибирск) после *in vitro* инкубации цельной крови с индуктором синтеза цитокинов фитогемагглютинином (ФГА) и рекомбинантным HBsAg (вакцина HBVax II производства Merk Sharp Doun, США) в CO₂-инкубаторе в течение 24 часов.

При исследовании функциональной активности нейтрофилов крови у больных ОБГВ до лечения установлено, что относительно показателей контрольной группы у них укорочено время выхода на максимум и повышена максимальная интенсивность спонтанной хемилюминесценции. Повышение интенсивности зимозан-индуцированной хемилюминесценции нейтрофилов у больных ОБГВ значи-

тельно превалирует относительно повышенного уровня спонтанного синтеза активных форм кислорода и азота, что проявляется в повышении величины индекса активации. Через 3 месяца после начала инфекционного процесса время выхода на максимум спонтанной хемилюминесценции гранулоцитов остается сниженным относительно контрольного диапазона и еще более повышается максимальная интенсивность хемилюминесценции, остается повышенным максимум интенсивности индуцированной хемилюминесценции. Через 6 месяцев после начала инфекционного процесса время выхода на максимум спонтанной хемилюминесценции гранулоцитов снижено и повышен уровень максимальной спонтанной хемилюминесценции. Выявляется тенденция к снижению максимума индуцированной хемилюминесценции, который при этом остается повышенным относительно контрольного диапазона.

У больных до начала лечения уровень спонтанного синтеза IFN γ и TNF α превышает контрольный диапазон, при одновременном снижении уровня синтеза цитокинов при инкубации с ФГА. Уровень HBsAg-индуцированного синтеза цитокинов у больных ОБГВ до начала лечения не изменен относительно спонтанного диапазона. Через 3 месяца после начала инфекционного процесса уровень спонтанного синтеза IFN γ у больных ОБГВ соответствует контрольному диапазону, тогда как спонтанный синтез TNF α в 7 раз превышает контрольный диапазон. Появляется чувствительность клеток к HBsAg, что проявляется в увеличении HBsAg-индуцированного синтеза цитокинов относительно спонтанного уровня. Через 6 месяцев уровень спонтанного синтеза IFN γ соответствует контрольному при более высоком уровне синтеза TNF α .

Таким образом, функциональная активность нейтрофилов крови у больных ОБГВ сохраняется на всем протяжении инфекционного процесса. Только на 6 месяце после начала заболевания выявляется тенденция к снижению интенсивности зимозан-индуцированной хемилюминесценции гранулоцитов. До начала лечения уровень спонтанного синтеза IFN γ и TNF α значительно превышает контрольный, но при отсутствии чувствительности мононуклеарных клеток к HBsAg. Уже через 3 месяца после начала заболевания уровень спонтанного синтеза IFN γ снижается до контрольного. Восстанавливается чувствительность мононуклеаров к HBsAg. Уровень спонтанного синтеза TNF α остается повышенным на всем протяжении инфекционного процесса.

ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО ОТВЕТА ПРИ ДИССЕМИНИРОВАННОМ ТУБЕРКУЛЕЗЕ ЛЕГКИХ С ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВЫМИ ШТАММАМИ МИКОБАКТЕРИЙ

Сахарова И.Я., Васильева Г.Ю., Кноринг Б.Е., Скворцова Л.А.

ФГУ СПб НИИ фтизиопульмонологии Росздрава, Россия

Введение. В структуре клинических форм туберку-

леза отмечается явная тенденция к увеличению числа больных с диссеминированным туберкулезом легких (ДТЛ). В зависимости от региона ДТЛ диагностируется от 18% до 22% у вновь выявленных больных и приобретает черты эпидемически значимой клинической формы. Одним из основных факторов, ограничивающих эффективность лечения больных туберкулезом, является эволюция лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза (МБТ).

Целью нашего исследования стало изучение особенностей иммунного ответа при ДТЛ в зависимости от показателей лекарственной устойчивости штаммов МБТ.

Материал и методы. В клинико-иммунологическое обследование были включены 32 больных с ДТЛ. Для всех пациентов характерно наличие обширных деструктивных изменений и бактериовыделения. Для изучения взаимосвязи параметров иммунитета и показателей лекарственной устойчивости МБТ больные ДТЛ были разделены на три группы: 1 группа - 9 пациентов, возбудитель заболевания которых устойчив не более чем к одному противотуберкулезному препарату; 2 группа - 13 больных, у которых выделенные МБТ устойчивы к двум и более препаратам (полирезистентные); 3 группа - 10 пациентов, у которых выделенные МБТ устойчивы к рифампицину, изониазиду и другим препаратам (мультирезистентные). Иммунологическое обследование включало оценку иммунного и цитокинового статуса по общепринятым методам.

Результаты. Установлено, что больные с полирезистентными и мультирезистентными МБТ отличаются от пациентов, инфицированных МБТ, устойчивыми не более, чем к одному препарату низкими показателями пролиферативной активности лимфоцитов на туберкулин (ППД) и фитогемагглютинин (ФГА), уровня циркулирующих иммунокомпетентных клеток, а именно CD4⁺, CD8⁺, CD20⁺, CD25⁺ клеток, а также значениями индекса стимуляции IL-8 и концентрации IL-8 в сыворотке крови. В то же время у больных с полирезистентными и мультирезистентными МБТ зарегистрирована более высокая продукция противотуберкулезных антител (ПТАТ) и иммуноглобулинов классов А, G, М. Отличия для показателей пролиферативной активности лимфоцитов в ответ на ППД (РБТЛ с ППД), содержания ПТАТ (ИФА) у больных в зависимости от нарастания лекарственной устойчивости являются статистически достоверными ($p < 0,05$). Наряду с этим, в отличие от пациентов с полирезистентными штаммами микобактерий (2 группа), у больных с мультирезистентными МБТ (3 группа) по сравнению с пациентами 1 группы отмечено достоверное снижение функциональной активности лимфоцитов по данным РБТЛ в ответ на ФГА и относительного содержания Т-хелперов, что указывает на большее угнетение клеточного иммунного ответа в этой группе больных.

Заключение. Таким образом, выраженность факторов иммунитета при диссеминированном туберкулезе легких находится в тесной взаимосвязи с показателями

ПОКАЗАТЕЛИ ИММУНИТЕТА ПРИ ДИССЕМИНИРОВАННОМ ТУБЕРКУЛЕЗЕ ЛЕГКИХ (M \pm m)

Показатели	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Границы нормы
ИФА у.е. (ПТАТ)	0,23 \pm 0,05	1,03 \pm 0,34*	0,57 \pm 0,17**	<0,20
РБТЛ с ППД (%)	6,7 \pm 3,1	1,6 \pm 0,9*	2,4 \pm 1,2**	0,5-3,0
РБТЛ с ФГА (%)	50,4 \pm 5,0	48,4 \pm 5,8	37,1 \pm 2,1**	>50
CD4 ⁺ (%)	30,2 \pm 3,2	23,3 \pm 2,3	22,9 \pm 1,7**	31-46

*- отличия между больными 2 и 1 групп достоверны ($p < 0,05$); ** - отличия между больными 3 и 1 групп достоверны ($p < 0,05$).

лекарственной устойчивости микобактерий. Наибольшее угнетение клеточного иммунного ответа выявлено у больных с мультирезистентными штаммами микобактерий. Показано, что при диссеминированном туберкулезе легких с лекарственно-устойчивыми штаммами микобактерий туберкулеза иммунный ответ развивается преимущественно по гуморальному типу, что выделяет эту группу больных как приоритетную в отношении иммунотропной терапии на ранних этапах лечения.

ОЦЕНКА ИММУННОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ СИНОСИТОМ

Селянина Г.А., Долгушин И.И., Колесников О.Л., Додонов Н.П., Колесникова А.А.

НИИ иммунологии Челябинской государственной медицинской академии, Челябинск, Россия

Введение. Наличие повторных эпизодов различных инфекционных заболеваний, которые трудно поддаются традиционной антибиотикотерапии, рассматривается как клинический признак наличия иммунной недостаточности.

Целью настоящей работы явилось изучение состояния иммунной системы у пациентов с хроническим синуситом для определения лабораторных признаков иммунодефицитного состояния.

Материалы и методы. Нами обследовано 138 клинически здоровых человек и 28 пациентов с хроническим синуситом. Всем обследованным проводили расширенную иммунограмму 2 уровня. Данные представлены в виде средней величины и стандартной ошибки средней, различия между группами определяли с помощью непараметрических критериев. При обработке результатов использован пакет прикладных статистических программ «STATISTICA for Windows».

Результаты. Полученные результаты представлены в таблице.

Данные демонстрируют снижение содержания в периферической крови у больных хроническим синуситом нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов. При этом достоверно снизились уровни CD16, CD20 и HLA-DR позитивных клеток. Уменьшилась и способность нейтрофилов отвечать на дополнительную стимуляцию, а активность системы комплемента и содержание IgE возросли.

Заключение. Результаты работы свидетельствуют о наличии у лиц с хроническим синуситом иммунной недостаточности.

СИСТЕМНЫЙ УРОВЕНЬ IFN γ И IL-10 ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ ТУБЕРКУЛЕЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ У БОЛЬНЫХ ОТ 3-х ДО 17-ти ЛЕТ

Серета В.Г., Маркелова Е.В.¹

Приморская детская туберкулезная больница;

¹Владивостокский государственный медицинский университет, г. Владивосток, Россия

Как известно, IFN γ и IL-10 – это основные оппозитные медиаторы хронического иммунного воспаления, каким является туберкулез, по уровню содержания которых, можно судить о превалировании механизмов Th1 или Th2 иммунных реакций и степени выраженности местного воспаления.

Целью исследования явился анализ уровня IFN γ и IL-10 в сыворотке крови при различных формах, распространенности и характере туберкулезного воспаления органов дыхания у детей и подростков.

В обследование были включены 74 больных в возрасте от 3 до 17 лет: 60 – с первичными формами туберкулеза органов дыхания с превалированием поражения лимфоидной ткани (туберкулез внутригрудных лимфатических узлов); 14 - с вторичными формами (инфильтративный, очаговый туберкулез легких). Контролем служили данные, полученные при обследовании 30 детей 1 группы здоровья. Уровень цитокинов в сыворотке крови определялся методом твердофазного иммуноферментного анализа. Полученные данные обрабатывались методами непараметрического статистического анализа.

В результате установлено, что содержание цитокинов в сыворотке крови характеризовалось гетерогенностью их продукции, а направленность изменений уровней IFN γ и IL-10 было однотипным. При первичных формах туберкулеза наблюдался рост системного уровня изученных цитокинов. Напротив, при вторичных формах отмечено формирование дефицита IFN γ и IL-10 в сыворотке крови. При первичных формах туберкулеза степень увеличения продукции IFN γ преобладала над синтезом IL-10. В то же время, при вторичных формах туберкулеза снижение содержания IL-10 в сыворотке крови было более выраженное, чем IFN γ . В этой связи отмечался рост коэффициента IFN γ /IL-10 до 3,5 и более – при первичных формах и 3,6 и более – при вторичных формах туберкулеза.

При распространенных первичных формах туберкулеза увеличение системного уровня IFN γ – было более выражено (254,6 \pm 232,3 пг/мл), а IL-10 – менее заметно (28,8 \pm 16,1 пг/мл), чем при ограниченных процессах (соответственно 206,7 \pm 67,3 пг/мл и 68,2 \pm 25,2 пг/мл).

Показатели	Здоровые лица	Пациенты с синуситом	P
Лимфоциты (%)	28,13 \pm 1,04	35,58 \pm 2,35	= 0,003
Лимфоциты (10 ⁹ /л)	1,87 \pm 0,08	2,29 \pm 0,19	= 0,030
Моноциты (%)	6,85 \pm 0,49	2,88 \pm 0,33	= 0,002
Моноциты (10 ⁹ /л)	0,455 \pm 0,034	0,186 \pm 0,022	= 0,002
Лимфоциты CD16 ⁺ (%)	18,57 \pm 0,77	15,0 \pm 1,12	= 0,031
Лимфоциты CD20 ⁺ (%)	16,60 \pm 0,61	13,07 \pm 0,86	= 0,012
Нейтрофилы (%)	63,51 \pm 0,77	59,96 \pm 1,60	= 0,032
Нейтрофилы (10 ⁹ /л)	3,76 \pm 0,12	3,24 \pm 0,21	= 0,040
HLA-DR ⁺ (%)	15,85 \pm 0,67	12,82 \pm 0,67	< 0,05
Интенсивность индуцированного НСТ-теста (у.е.)	0,619 \pm 0,028	0,496 \pm 0,060	= 0,048
СН50	55,46 \pm 1,06	61,05 \pm 2,77	= 0,046
IgE	99,79 \pm 13,93	149,7 \pm 43,6	= 0,029

Исследуемые группы	IFN γ , M \pm m, (min-max), пг/мл,	IL-10, M \pm m, (min-max), пг/мл
Здоровые дети (р1)	34,2 \pm 1,1 (10,1-60,2)	14,4 \pm 1,7 (1,1-48,0)
Первичные формы туберкулеза (р2)	212,3 \pm 64,3 (1,6-1756,2); р1-3<0,05	59,7 \pm 20,1 (0-799,1); р1-3<0,05
Вторичные формы туберкулеза (р3)	24,5 \pm 8,6 (2,7-92,9); р2-3<0,05	7,2 \pm 3,7 (0-7,5); р2-3<0,05

При распространенном, осложненном течении вторично-го туберкулеза наблюдалось значительное снижение синтеза IL-10 (1,3 \pm 1,3 пг/мл) на фоне отсутствия динамики изменения системного уровня IFN γ (35,6 \pm 28,8 пг/мл). В то же время при локальном, ограниченном поражении легкого снижение продукции IFN γ было более значительным (20,4 \pm 7,0 пг/мл), чем IL-10 (8,8 \pm 4,6 пг/мл). В итоге при распространенном, осложненном процессе коэффициент IFN γ /IL-10 нарастал как при первичных формах (8,8 \pm 0,4), так и наиболее заметно при вторичных деструктивных, осложненных формах туберкулеза (27,3 \pm 1,1). Ограниченные формы заболевания характеризовались нормальным или незначительным увеличением коэффициента IFN γ /IL-10 (при первичном туберкулезе – 3,0 \pm 0,1, при вторичном – 2,3 \pm 0,2).

Таким образом, как при первичном, так и при вторичном туберкулезе соотношение IFN γ к IL-10 не зависело от гетерогенности продукции цитокинов. Наряду с этим выявлена взаимосвязь между клинико – рентгенологической картиной, течением туберкулеза органов дыхания с соотношением и степенью изменения IFN γ и IL-10. Увеличение соотношения IFN γ /IL-10 при всех формах туберкулеза позволило нам считать, что как при первичных, так и при вторичных формах заболевания имело место преобладание иммунного ответа по Th-1 типу, особенно при распространенном, осложненном характере процесса.

ИММУНОТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПИОДЕРМИИ

Сорокина Е.В., Курбатова Е.А., Масюкова С.А., Егорова Н.Б., Грубер И.М.

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

В патогенезе хронической пиодермии важное место занимает нарушение иммунологической реактивности организма.

Цель. Оценить влияние поликомпонентной бактериальной вакцины Иммуновак-ВП-4 на клинический эффект и иммунологические показатели у пациентов с хронической пиодермией.

Материалы и методы. Под наблюдением было 95 пациентов с различными клиническими формами хронической пиодермии в возрасте от 16 до 73 лет. 59 пациентов получали иммунотерапию поликомпонентной вакциной из антигенов условно-патогенных микроорганизмов Иммуновак-ВП-4 на фоне базисной терапии, 36 пациентов получали только базисную терапию. Иммунологические методы исследования включали оценку функциональной активности нейтрофилов, определение продукции индуцированного IFN α и IFN γ , содержание субпопуляций лимфоцитов в периферической крови методом проточной ци-

ХАРАКТЕРИСТИКА ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ ПИОДЕРМИЕЙ, ПОЛУЧАВШИХ ИММУНОТЕРАПИЮ ИММУНОВАК-ВП-4 НА ФОНЕ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ

Показатель	Ед. измерения	Иммуновак-ВП-4+ базисная терапия (n=59)		
		До лечения	Через 1,5 мес. после лечения	Через 6 мес. после лечения
Фагоцитарный индекс	%	51,9 \pm 2,9	55,6 \pm 1,8	58,9 \pm 1,3*
Цитологический показатель.	у.е.	0,08 \pm 0,004	0,108 \pm 0,005***	0,127 \pm 0,004***
Фагоцитный показатель, %	%	7,9 \pm 0,6	9,5 \pm 0,5*	10,9 \pm 0,4***
Индекс активации лейкоцитов латексом	>3	1,53 \pm 0,07	1,93 \pm 0,05***	2,19 \pm 0,07***
IFN- α	титр	106,3 \pm 37,5	356,3 \pm 50,6***	562,0 \pm 49,0***
IFN- γ	титр	17,0 \pm 2,3	84,9 \pm 7,7***	128,0 \pm 0***
CD3	% x10 ⁶ /л	70,8 \pm 0,1 1713,1 \pm 94,7	72,0 \pm 0,7 1743,0 \pm 92,3	74,5 \pm 0,4*** 1618,0 \pm 44,6
CD4	% x10 ⁶ /л	43,1 \pm 1,0 1030,6 \pm 64,9	44,9 \pm 0,8 1076,0 \pm 55,1	45,3 \pm 0,5* 1014,5 \pm 76,0
CD8	% 10 ⁶ /л	25,9 \pm 0,9 605,4 \pm 37,0	27,9 \pm 0,8 635,9 \pm 38,0	35,6 \pm 0,4*** 738,0 \pm 30,4**
ИРИ	CD4/CD8	1,8 \pm 0,1	1,7 \pm 0,1	1,3 \pm 0,02***
CD16	% x10 ⁶ /л	13,3 \pm 0,8 306,9 \pm 20,3	12,2 \pm 0,5 308,9 \pm 18,4	11,3 \pm 0,4* 260,6 \pm 11,0*
CD72	% x10 ⁶ /л	11,9 \pm 0,6 287,1 \pm 21,8	12,9 \pm 0,4 322,9 \pm 18,3	15,0 \pm 0,3*** 384,9 \pm 17,3***
Аффинность IgG антител	>1000 у.е.	918,5 \pm 87,1	1649,8 \pm 106,0***	1896,1 \pm 114,1***

Достоверность разности между показателями до и после лечения: * p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001;

тометрии, общих иммуноглобулинов А, G, М классов, титров специфических антител в реакции пассивной гемагглютинации, относительной аффинности IgG-антител в отношении общей антигенной детерминанты - N-ацетил-глюкозаминил-(β1-4)-N-ацетил-мурамил-аланил-D-изоглутамину методом твердофазного ИФА.

Результаты. До лечения у больных пиодермией была снижена функциональная активность нейтрофилов, продукция лейкоцитами индуцированного IFN α и IFN γ , уровень субпопуляции лимфоцитов CD8 $^{+}$; аффинность антител. Более выраженные изменения этих показателей отмечали у больных с частыми рецидивами (более 3 в год) при длительности заболевания более 2 лет. Включение Иммуновак-ВП-4 в комплексную терапию обеспечило терапевтический эффект у 84,7% пациентов, что значительно превышало результаты базисной терапии (41,6%). Тяжесть течения заболевания по среднему баллу на больно-го за 12 месяцев при иммунотерапии Иммуновак-ВП-4, снижалась с 26,5 до 7,2, а в группе, получавшей базисную терапию - с 25,8 до 18,9 балла, соответственно. Число больных без рецидивов в течение 12 месяцев после иммунотерапии составило 62,7%; в группе контроля - 22,2%. После проведения иммунотерапии Иммуновак-ВП-4 происходила выраженная коррекция иммунологических показателей проявляющаяся в повышении функциональной активности нейтрофилов, продукции индуцированного IFN α и IFN γ , увеличении содержания субпопуляций лимфоцитов, повышении титров антител к антигенам условно-патогенных микроорганизмов у лиц с исходно низким их уровнем, а также аффинности антител (табл.).

Заключение. Включение поликомпонентной вакцины Иммуновак-ВП-4 повышает клинический эффект базисной терапии и приводит к коррекции иммунологических показателей.

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ ЛЕЧЕНИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА (ВЗП) У БОЛЬНЫХ С НЕЙРОЦИРКУЛЯТОРНОЙ АСТЕНИЕЙ

Софронов Б.Н., Пачкорья М.Г., Косицкая Л.С.

*СПбГМУ им.акад.И.П.Павлова;
СПб НИИЭМ РАМН, Россия*

Среди хронических процессов, осложняющих течение воспалительных заболеваний, в частности пародон-та, значительное место занимает нейроциркуляторная астенция (НЦА).

По данным Левиной Л.И., Щегловой Л.В. (1996) в 40,8% случаев с НЦА выявляются хронические воспалительные процессы в ротовой полости и ротоглотке.

Имеются основания полагать, что воспалительные заболевания ротовой полости при НЦА связаны с дефектами иммунной защиты, которые могут быть первичными по отношению к развитию воспалительного процесса (Пачкорья М.Г. и соавт., 2004, Карповская Е.Б. и соавт., 2005).

Цель этого исследования: оценить эффект лечения ВЗП у больных с НЦА. Было обследовано 42 больных с ВЗП, из которых у 20 ВЗП сочеталось с НЦА.

Состояние воспаления в ротовой полости оценивали по стандартному стоматологическому показателю – индексу воспаления (ПМА) в модификации Рагма (1960). Всем больным проводили профессиональную гигиену по-

лости рта с полосканием раствором антисептического средства «Весна».

Иммунологическое обследование включало определение уровня иммуноглобулинов в ротовой жидкости и крови (ИФА), лизоцима по нефелометрическому тесту (Шубик В.М., Левин М.Я., 1985), а также фагоцитарной и ферментативной активности лейкоцитов крови по общепринятым методам (Лебедев К.А., Поныкина И.Д., 2003). Обследование проводили до начала лечения и через 3 месяца.

Результаты. Было установлено, что индекс активности воспаления (ПМА) снижался в результате лечения при неосложненном ВЗП с $6,27 \pm 0,5$ до $2,32 \pm 0,4$ ($p < 0,01$), в случаях с НЦА с $15,3 \pm 1,6$ до $9,47 \pm 1,1$ ($p < 0,01$). В первой группе после лечения не было обнаружено больных с ПМА ≥ 7 , во второй группе такие больные составляли 75,0%.

При неосложненном ВЗП активность лизоцима в слюне возрастала с $74,2 \pm 1,4\%$ до $80,7 \pm 1,1\%$ ($p < 0,01$), что приближалось к показателям контрольной группы ($85,8 \pm 0,6\%$).

В случаях с НЦА эти показатели составляли $67,6 \pm 3,2\%$ и $76,3 \pm 2,0\%$ ($p < 0,01$). Лизоцимная активность крови больных с ВЗП нарастала с $46,9 \pm 0,8\%$ до $50,9 \pm 0,1\%$ ($p < 0,01$) (контроль – $57,5 \pm 1,5\%$). При НЦА активность лизоцима крови составляла $44,3 \pm 2,4\%$ – $47,4 \pm 1,0\%$.

В результате сниженный уровень лизоцима слюны после лечения имел один больной с ВЗП и 4 больных с ВЗП+НЦА (4,8% и 25,0%). Сниженные показатели лизоцима крови после лечения зарегистрированы у 9,1% и 38,5% больных.

Содержание sIgA в слюне больных обеих групп до лечения было повышено $56,9 \pm 4,1$ мкг/мг ($p < 0,01$) и $52,4 \pm 5,2$ мкг/мг ($p < 0,01$) ($37,2 \pm 2,7$ мкг/мг в контроле). После лечения уровень sIgA снижался до $40,0 \pm 3,6$ мкг/мг и $43,0 \pm 6,0$ мкг/мг, то есть достигал показателя в контрольной группе ($p > 0,1$).

Уровень IgA в сыворотке крови, который до лечения был повышен в обеих группах с $1,8 \pm 0,07$ г/л до $2,6 \pm 0,1$ г/л ($p < 0,01$) и $3,4 \pm 0,3$ г/л ($p < 0,01$), в результате лечения доходил в обеих группах до $1,9 \pm 0,1$ г/л. Уровень IgG в ротовой жидкости до лечения был повышен до $2,16 \pm 0,2$ мкг/мг и $1,97 \pm 0,4$ мкг/мг при ВЗП снижался до $1,87 \pm 0,1$ мкг/мг и оставался на прежнем уровне $2,06 \pm 0,2$ мкг/мг при наличии НЦА. В контрольной группе средний уровень IgG составлял $1,11 \pm 0,09$ мкг/мг.

Содержание IgG в крови до начала лечения было повышено с $11,5 \pm 0,4$ г/л в контрольной группе до $19,8 \pm 0,8$ г/л ($p < 0,01$) и $19,9 \pm 2,4$ г/л ($p < 0,01$). После лечения уровень IgG в крови снижался до $14,2 \pm 1,3$ г/л и $14,9 \pm 1,3$ г/л в обеих группах, но не достигал показателей контрольной группы ($p < 0,05$).

Активность фагоцитоза при ВЗП была снижена, при ВЗП+НЦА – снижена еще в большей степени. Фагоцитарный индекс, который до лечения составлял $67,9 \pm 2,5\%$ ($p < 0,01$) и $55,1 \pm 1,2\%$ против контроля $75,0 \pm 0,8\%$ ($p < 0,01$) после лечения повысился до $71,0 \pm 1,6\%$ при ВЗП (приблизился к уровню контроля) и $58,8 \pm 2,6\%$ в случаях с НЦА.

Фагоцитарное число до лечения составляло при ВЗП $5,8 \pm 0,3$ ($p < 0,01$), при ВЗП+НЦА $4,3 \pm 0,3$ и $8,6 \pm 0,2$ в контрольной группе ($p < 0,01$). После лечения значение фагоцитарного числа возрастало до $7,3 \pm 0,2$ и $5,1 \pm 0,6$, не достигая значений контроля ($p < 0,01$).

Показатели ферментативной активности фагоцитов в НСТ-тесте были умеренно повышены по сравнению с контрольной группой. Показатели НСТ составляли $85,7 \pm 3,3\%$ и $86,1 \pm 1,2\%$ против контроля $81,4 \pm 0,7\%$. После лечения показатели НСТ снижались до $82,1 \pm 3,3\%$ и $75,7 \pm 2,1\%$ ($p < 0,01$). После активации клеток зимозаном индекс стимуляции составил у больных ВЗП около 2,0 и не менялся после лечения. У больных ВЗП+НЦА индекс стимуляции до лечения составлял $2,3 \pm 0,41$, после лечения имел тенденцию к возрастанию до $2,4 \pm 0,01$ при показателе $1,99 \pm 0,23$ в контрольной группе.

Приведенные материалы показывают, что общепринятые методы лечения ВЗП, которые обеспечивают хорошие результаты у больных без НЦА, в случаях с НЦА недостаточно эффективны. Больные нуждаются в дополнительных курсах лечения.

Недостаточность клинического эффекта лечения связана с недостаточным восстановлением уровня иммунологических показателей, недостаточно повышается уровень лизоцима в слюне и крови, недостаточно нормализуются уровни иммуноглобулинов в слюне. Остаются сниженными показатели активности фагоцитоза.

Поскольку две группы больных ВЗП получили одинаковое лечение можно считать, что иммунологическая недостаточность, приводящая к снижению эффекта лечения, является первичной по отношению к развитию воспалительного процесса.

ПОКАЗАТЕЛИ ИММУННОГО СТАТУСА ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ГЕРПЕСВИРУСНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ В СТАДИИ ОБОСТРЕНИЯ И РЕМИССИИ

Стрижаков А.Н., Каграманова Ж.А., Малиновская В.В., Парфенов В.В.

ММА им. И.М. Сеченова, Москва;

НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи, Москва, Россия

В настоящее время возросла частота воспалительных заболеваний матки и придатков (ВЗМП) вирусной этиологии у женщин репродуктивного возраста. Огромная роль в развитии ВЗМП вирусной этиологии принадлежит состоянию иммунной системы.

Цель исследования: изучить динамику показателей иммунного статуса у больных ВЗМП вирусной этиологии в стадии обострения и ремиссии для обоснования иммунотерапии препаратом виферон (1000000 МЕ).

Материалы и методы. Проведено клинико-иммунологическое обследование 45 женщин с ВЗМП в возрасте от 18 до 45 лет, средний возраст составил 26,4 лет.

Динамику показателей иммунного статуса изучали у 11 женщин в стадии стойкой ремиссии герпесвирусной инфекции и у 34 женщин в стадии обострения и через 1-2 месяца после иммунотерапии.

Исследовали клеточный, гуморальный иммунитет, систему фагоцитов с использованием проточной лазерной цитометрии и МКАТ, ИФА, для выявления вирусной инфекции использовали ПЦР.

Результаты. У больных в стадии ремиссии герпесвирусной инфекции количественные показатели Т-клеточного звена, их иммунорегуляторные субпопуляции $CD4/CD8^+$ были в пределах нормальных значений, как и активационные субпопуляции ($CD38^+$, $CD25^+$, $CD71^+$, $CD95^+$). В гуморальном звене при норме количественных показателей В-лимфоцитов $CD19$ наблюдалась

дисиммуноглобулинемия: снижение IgG, повышение IgA, что свидетельствует о воспалительно-инфекционном процессе слизистой, неизмененные показатели IgM. Отмечено повышение количества палочкоядерных нейтрофилов и их метаболической оксидазной активности (НСТ-тест), со сниженной поглотительной способностью и функцией абсолютного фагоцитарного показателя (АФП).

У больных хронической герпесвирусной инфекцией в стадии обострения было отмечено снижение количества Т-лимфоцитов ($CD3$) за счет повышения цитотоксических лимфоцитов $CD8^+$, $CD16^+$, нарушение иммунорегуляции по дефицитному типу: иммунорегуляторный индекс (ИРИ) снижен до 1,0 при норме 1,5-2,0 и повышение цитотоксического потенциала $CD8^+HLA-DR^+$, $CD3^+CD56^+$. Отмечался дефицит количества В-лимфоцитов, дисиммуноглобулинемия при нормальных показателях IgG, IgA, повышении IgM.

Количество нейтрофилов было в пределах нормальных значений, с повышением метаболической оксидазной активности палочкоядерных нейтрофилов, что приводит к деструктивным процессам в эндотелии сосудов.

Таким образом, у пациенток, обследованных в стадии ремиссии хронической герпесвирусной инфекции на фоне нормальных показателей клеточного звена отмечаются изменения фагоцитарного звена при повышенном количестве фагоцитов, снижении их поглотительной активности (истощение) на фоне хронического воспалительного процесса на слизистой, что выражено повышением сывороточного IgA в 3 раза и подтверждено показателями уровней IgG к ВПГ в титрах 12,0.

У больных хронической герпесвирусной инфекцией в стадии обострения выявлен дефицит в гуморального звена, повышение функциональной активности фагоцитарной системы. Препарат виферон назначался по 1 свече 2 раза в сутки с интервалом в 12 часов, №20-40 на курс лечения.

Через месяц после иммунотерапии препаратом виферон (1000000 МЕ) отмечена нормализация количественных показателей Т-клеточного звена иммунитета без нарушения иммунорегуляции. Оставалось повышенным количество NK-клеток ($CD16$), снижено $HLA-DR^+$ лимфоцитов, ответственных за антигенпрезентирующую функцию.

По гуморальному звену наблюдалась высокая концентрация уровней IgG, что косвенно свидетельствует о нормализации показателей IgM, характерного для снижения остроты воспалительного процесса. После иммунотерапии препаратом виферон показатели IgA были ниже нормы за счет снижения степени выраженности воспалительного процесса на слизистых оболочках, наблюдалось снижение титра антител IgG к ВПГ 1 и 2 типов в 3 раза в сыворотке крови. Отмечалось понижение функции фагоцитарного звена, нормализация метаболической активности фагоцитов, нейтрофилов со сниженной функциональной активностью, что коррелировало с отсутствием клинической симптоматики.

Заключение. Таким образом, изучение динамики показателей иммунного статуса у больных хронической герпесвирусной инфекцией в стадии обострения и ремиссии позволяет выявить различия иммунного статуса, разработать и обосновать адекватную иммунотерапию препаратом виферон.

ИММУННЫЙ ОТВЕТ НА АНТИГЕНЫ ВОЗБУДИТЕЛЯ И ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУННОГО СТАТУСА У ДЕТЕЙ С ИНФИЛЬТРАТИВНОЙ И НАГНОИТЕЛЬНОЙ ФОРМАМИ ЗООАНТРОНОЗНОЙ ТРИХОФИТИИ

Султанбаева А.Ю., Хисматуллина З.Р., Медведев Ю.А.

ВПО Башкирский государственный медицинский университет МЗ и СР РФ, г.Уфа, Россия

У детей с инфильтративной и нагноительной формами зооантропонозной трихофитии, вызванной грибами *Trichophyton mentagrophytes var.gypseum* и *Trichophyton verrucosum*, при поступлении выявляется сходная интенсивность гуморального и клеточного иммунного ответа на антигены возбудителя (положительные результаты реакции пассивной гемагглютинации и реакции торможения миграции лейкоцитов с цитоплазматическими антигенами трихофитонов) и подавленная способность лейкоцитов крови инактивировать клетки (микрोगонидии) живых грибов-возбудителей, достоверно выраженная у больных с нагноительной трихофитией.

При исследовании иммунного статуса у больных детей отмечено формирование нейтрофильного лейкоцитоза, при этом увеличение содержания нейтрофилов у больных нагноительной трихофитией было достоверным. У больных с той и другой формами микоза в крови выявлялось достоверное возрастание содержания иммуноглобулинов “первичного иммунного ответа” IgM и IgG, включающих в себя большую часть разнообразных “анамнестических антител”. В фагоцитарном звене иммунитета у всех больных имело место достоверное снижение содержания среди нейтрофилов крови числа активных фагоцитов, чему сопутствовало также достоверное возрастание среди них клеток с неиндуцированной активацией кислородзависимого метаболизма, определяемой в спонтанном НСТ-тесте (один из косвенных признаков присутствия в организме воспалительного процесса).

В ходе серологического типирования лимфоцитов крови больных выявлено увеличение концентрации зрелых периферических лимфоцитов (CD3⁺ клетки), достоверное у пациентов с нагноительной формой трихофитии.

Изменения субпопуляционного состава Т-лимфоцитов при этом характеризовались незначительным возрастанием числа хелперов/индукторов (CD4⁺ Т-лимфоциты), несколько большим – цитотоксических лимфоцитов (CD8⁺ - клетки) и снижением величины иммунорегуляторного индекса (соотношение CD4⁺/CD8⁺ - лимфоцитов), достоверно выраженного у больных с нагноительной формой заболевания.

Кроме того, среди лимфоцитов крови больных как инфильтративной, так и нагноительной формами заболевания отмечено увеличение клеток с экспрессией одного из маркеров их активации – HLA-DR.

Концентрация в крови ведущих цитокинов у больных инфильтративной и нагноительной трихофитией возрастала в сходной степени: провоспалительных (TNF α , IL-1 β и IFN γ) - в 4-6 раз, а противовоспалительного IL-4 – в 2 раза.

ПРОДУКЦИЯ ЦИТОКИНОВ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ АЛЬВЕОЛЯРНЫХ МАКРОФАГОВ В ОЧАГЕ ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ

Суркова Л.К., Шпаковская Н.С., Дюсьмикеева М.И., Яковлева Л.Ф., Белько А.Ф.

ГУ «НИИ пульмонологии и фтизиатрии» МЗ РБ, Минск, Беларусь

Развитие и широкое распространение туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) резко ограничило возможности этиотропной полихимиотерапии туберкулеза, переводя его в разряд неизлечимой болезни с тяжелым прогрессирующим течением и высокой летальностью. Многие вопросы, связанные с развитием МЛУ МБТ и особенностями регуляции и течения иммунного ответа больного не изучены.

Цель работы: изучить уровень продукции цитокинов и функциональное состояние альвеолярных макрофагов в очаге туберкулезного воспаления на фоне неэффективной химиотерапии МЛУ туберкулеза легких. Обследовано 37 больных (29 мужчин и 8 женщин в возрасте 22-45 лет), прооперированных в клинике по поводу туберкулеза с МЛУ (острое прогрессирование туберкулеза было у 14 человек, умеренное – у 23). Исследован БАС резецированного легкого, полученного по методике J.Hobson et. al. (1986). Определяли клеточный состав и поглотительную способность альвеолярных макрофагов (АМ) в реакции фагоцитоза со стафилококком. Содержание IL-1 α , IL-8, TNF- α и γ -IFN оценивали методом ИФА с помощью тест-систем ООО “Цитокин” (Санкт-Петербург); уровень IL-4 - с наборами IL-4 ИФА-БЕСТ (г.Новосибирск) в крови и БАС.

При умеренном прогрессировании туберкулезного воспаления функциональная активность АМ в БАС была значительно выше (в 1,5 раза) по сравнению с острым прогрессированием. При остром прогрессировании туберкулеза уровень всех исследуемых цитокинов был значительно ниже, чем при умеренном прогрессировании процесса, особенно содержание γ -IFN, IL-8 и IL-4 (почти в 2 раза). Так уровень γ -IFN при остром прогрессировании составил 40,6 \pm 8,5, а при умеренном – 78,9 \pm 14,6 пг/мл; а уровень IL-4 соответственно 42,5 \pm 2,6 и 51,7 \pm 2,8 (p<0,05). Достоверных корреляционных взаимосвязей между уровнем исследуемых цитокинов и клеточным составом БАС не выявлено, хотя и отмечалась прямая умеренная зависимость между уровнем IL-8 и количеством макрофагов в смывах (r=0,41, p>0,05).

При сравнительной оценке содержания цитокинов в крови и БАС установлено снижение в крови содержания γ -IFN (p<0,05), при значительном увеличении IL-1 α (p<0,01). В БАС уровень γ -IFN существенно не отличался от среднegrупповых показателей крови, а значение IL-4 было значительно выше (p<0,01) и накопление IL-4 в очаге поражения при туберкулезе легких, является, по-видимому, благоприятным признаком, тем более, что при остром прогрессировании процесса содержание его в БАС было ниже. Уровень IL-1 α в очаге поражения по данным БАС существенно ниже, чем в крови больных туберкулезом, причем при умеренном прогрессировании среднegrупповое значение IL-1 α было несколько выше, чем при остром прогрессировании туберкулезного процесса. Общegrупповое значение IL-8 в БАС у больных составило

43,3±10,2 пг/мл, что значительно ниже, чем в крови (96,7±40,0 пг/мл). Следует отметить более низкие значения IL-8 в смывах при остром прогрессировании процесса (в среднем снижение до 27,2±17,0 пг/мл). Содержание TNF-α было выше в БАС, чем в крови, при этом среднее значение его было выше при умеренном прогрессировании процесса ($p>0,05$). Количество γ -IFN в смывах резецированных легких колебалось в широких пределах – от 13,5 до 180,0 пг/мл, а среднегрупповое значение его было выше при умеренном прогрессировании туберкулезного процесса, чем при остром. Значительное снижение γ -IFN в крови больных распространенными формами туберкулеза легких с МЛУ (в среднем до 49,6±6,6 пг/мл при 106,65±21,6 в группе здоровых лиц, $p<0,05$), вероятно, способствовало утяжелению процесса, его прогрессирующему течению.

Таким образом, выявлены достоверные различия в поглощательной способности АМ и местной продукции цитокинов в зависимости от степени активности туберкулезного воспаления и состояния компенсаторно-приспособительных реакций. При остром прогрессировании туберкулезного воспаления, срыве компенсаторно-приспособительных и репаративных реакций выявлены более значительные нарушения исследуемых показателей. Отмечается глубокое угнетение функциональной активности АМ. Низкие концентрации IL-8, наблюдаемые в БАС, являются неблагоприятным прогностическим критерием, что обусловлено ключевой ролью данного цитокина в запуске иммунного ответа и реализации эффекторных механизмов клеточного и гуморального иммунитета, межклеточной кооперации в зоне повреждения, что подтверждается более выраженным снижением его при остром прогрессировании туберкулезного процесса. Прогностически неблагоприятным критерием может быть и снижение в БАС уровня IL-4.

АНАЛИЗ ФАКТОРОВ РЕГУЛЯЦИИ КЛЕТОЧНОЙ ПОДВИЖНОСТИ ПРИ ОРВИ У ДЕТЕЙ

Тимохина В.И., Гурина О.П., Блинов А.Е.

Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия, Россия

В настоящее время не вызывает сомнения, что контроль хемотаксического ответа полиморфноядерных лейкоцитов (ПМЛ) и мононуклеаров (МН) осуществляется как на клеточном уровне, так и на уровне хемотаксических факторов (ХФ) – блокирование его продукции или ингибирование активности, поэтому исследование генерации комплементзависимых ХФ (КЗХФ), ингибиторов и инактиватора ХФ необходимо для определения характера нарушений клеточной подвижности, как одного из важнейших параметров реализации воспаления при вирусных и бактериальных инфекциях.

Цель работы: изучение гуморальных факторов регуляции клеточной подвижности при ОРВИ у детей в зависимости от их возраста, преморбидного фона и проводимой терапии.

В работе исследована сыворотка крови 24 детей в возрасте от 6 месяцев до 10 лет, больных ОРВИ (грипп А, В, парагрипп, РС-вирус, аденовирус, микоплазма пневмония). ОРВИ у детей протекало в средне-тяжелой и тяжелой форме и осложнилось развитием острого ларинготрахеобронхита, отеком гортани, бронхообструктивным синдромом, бронхопневмонией. У 88% в анамнезе отмечались

недоношенность, нефропатия беременных у матери, частые вирусные заболевания, ангины, пневмонии, аллергодерматит, рахит.

Исследование факторов регуляции клеточной подвижности в сыворотке крови больных проведено в миллипорных фильтрах с использованием индикаторных тест-клеток (тест-ПМЛ, тест-МН) – клетки периферической крови лабораторных животных, для исключения влияния имеющегося у больных ОРВИ клеточного дефекта хемотаксиса.

Анализ гуморальных факторов регуляции хемотаксиса в сыворотке крови больных разных возрастных групп показал, что хемотаксическая активность сыворотки детей младшего возраста (до 3 лет) в острый период ОРВИ была достоверно выше по сравнению с детьми более старшего возраста ($p<0,05$). Инактиватор хемотаксического фактора появлялся с первых дней заболевания только у старших детей. В динамике заболевания его уровень снижался.

Ингибиторная активность сыворотки в острый период заболевания для ПМЛ была достоверно более выражена у детей старше 3 лет ($p<0,05$), а для МН – у детей младшего возраста ($p<0,05$). Сыворотка крови детей до 3 лет достоверно больше генерирует КЗХФ для ПМЛ при активации компонентов комплемента по альтернативному пути ($p<0,001$).

У больных ОРВИ, осложненной бронхопневмонией, регуляция хемотаксиса имеет некоторые особенности: достоверно снижена генерация КЗХФ для МН в острый период болезни ($p<0,05$), на поздних сроках в сыворотке крови обнаружен высокий уровень ингибитора хемотаксиса ПМЛ ($p<0,05$).

Аллергодерматит мало влиял на механизмы регуляции клеточной подвижности при ОРВИ. Достоверные различия наблюдались лишь в уровне инактиватора ХФ для МН в поздний период болезни ($p<0,01$).

Работами ряда авторов показано, что глюкокортикоиды, в частности преднизолон, оказывают тормозящее влияние на клеточные механизмы хемотаксиса. Исследование влияния гормонотерапии на гуморальные механизмы регуляции клеточной подвижности позволило выявить целый ряд закономерностей. Оказалось, что хемотаксическая активность сыворотки крови больных, получавших преднизолон, была достоверно снижена для ПМЛ ($p<0,05$) и для МН ($p<0,001$). Подобные изменения наблюдались и в генерации КЗХФ в острый период заболевания ($p<0,05$). Уровень клеточнонаправленных ингибиторов хемотаксиса был выше у детей, получавших преднизолон ($p<0,05$). Инактиватор ХФ для ПМЛ появлялся в поздний период заболевания в сыворотке больных, в комплексную терапию которых глюкокортикоиды не входили ($p<0,05$).

Таким образом, гуморальные факторы регуляции хемотаксиса при ОРВИ зависят от возраста больных, их преморбидного фона, включения преднизолона в комплексную терапию и, наконец, осложнения ОРВИ бронхопневмонией.

ФОРМИРОВАНИЕ СПЕЦИФИЧЕСКОГО ГУМОРАЛЬНОГО ОТВЕТА НА ВИРУСНЫЕ АНТИГЕНЫ У ДЕТЕЙ

Топтыгина А.П., Алешкин В.А.

ФГУН Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, Москва, Россия

У 60 детей (32 мальчика и 28 девочек в возрасте от 1 до 2 лет) и 10 детей (5 мальчиков и 5 девочек в возрасте

от 4 до 6 лет), впервые привитых вакциной Приорикс, содержащей живые штаммы вирусов кори, краснухи и паротита, собирали сыворотку крови до, а также через 1 месяц и 1 год после вакцинации. Иммуноферментным методом определяли специфические IgM, IgG и IgA антитела, их субклассы и авидность. Все дети до вакцинации были серонегативны. Спустя 4 недели после прививки IgM-антител к паротиту не обнаруживалось у 35% привитых детей, к кори – у 16% и к краснухе – у 13% детей. Хороший IgM-ответ продемонстрировали: к краснухе – 71%, кори – 52% и к паротиту – только 36% детей. Специфические IgG-антитела к кори, краснухе и паротиту наблюдали, соответственно, в 98,5%, 95,6% и 85,3% случаев. Тем не менее, 9 детей не развили защитного титра антител на краснуху и 10 детей – на паротит. Через 1 год специфические IgG против кори, краснухи и паротита были выявлены у 98,5%, 100% и 95,3% детей соответственно. При этом один ребенок так и не ответил на корь, и два ребенка не имели антител к паротиту. Через год у большинства детей отмечалось повышение абсолютного количества специфических антител, в большей степени это было характерно для краснухи, и в наименьшей – для паротита. И, напротив, понижение напряженности специфического иммунитета было более характерно для паротита и в наименьшей степени – для краснухи. Абсолютное количество специфических IgG-антител также менялось с течением времени. По мере созревания иммунного ответа значительно повысилось количество антител к кори и краснухе ($p < 0,01$). При этом среднее количество антител к паротиту практически не изменилось. Через 1 месяц после вакцинации в сыворотке крови были выявлены специфические IgA-антитела против всех трех компонентов вакцины. Через год после прививки специфические IgA-антитела также были обнаружены. При этом количество специфических сывороточных IgA-антител осталось практически без изменений. Абсолютное количество специфических сывороточных IgA-антител было значительно ниже, чем количество специфических IgG-антител ($p < 0,01$), но достоверно отличалось от нуля. В процессе созревания антител менялась их авидность. Авидность антител к кори и краснухе через месяц после вакцинации составила 29% и 25% соответственно. Через год эти показатели увеличились до 80% и 71% соответственно. Различия оказались высоко значимыми ($p < 0,01$). В группе детей моложе 3 лет основная противокоревая активность была сосредоточена в IgG3 субклассе. Эти антитела присутствовали в 100% сывороток, и их вклад составил 63,3% от общего количества специфических противокоревых антител. Вклад IgG1 и IgG4 был значительно меньше (19,9% и 16,8% соответственно). Специфических противокоревых антител, принадлежащих к субклассу IgG2, обнаружено не было. Основная специфическая активность антител к краснухе и паротиту сосредоточилась в IgG1 и IgG3 субклассах и составила 47% и 45% для краснухи и 48,4% и 41, 2% для паротита. Количество IgG4 было значительно меньше (8% и 10,4%). Специфических IgG2 антител к краснухе и паротиту также обнаружено не было. Напротив, в группе детей старше 4 лет ведущим субклассом в специфическом противокоревом ответе оказались IgG2-антитела. Они присутствовали в 90% сывороток и составили 42,6% от общего количества специфических антител. Противокоревые антитела субклассов IgG1, IgG3 и IgG4 составили 12%, 22,1% и 23,3% соответственно. Различия в спектрах противокоревых IgG между двумя возрастными группами привитых детей оказались высоко значимыми ($p < 0,001$). При исследовании спектра субклассов краснушных и паротитных IgG, ведущими оказались IgG1 и IgG3 антитела. Достоверных различий с группой детей до 3 лет выявлено не было. Через год после прививки как в группе детей моложе 3 лет, так и в группе старше 4 лет основным субклассом оказался IgG1. Он составил для кори, краснухи и паротита 67%, 87,2% и 58% соответственно. Другие субклассы были представлены в меньшем количестве. Различия между спектрами специфических субклассов IgG через месяц и через год после прививки оказались значимыми ($p < 0,05$).

Мы считаем, что спектр субклассов специфических противовирусных IgG зависит от вида вируса, степени зрелости иммунной системы реципиента, а также от степени зрелости данного специфического иммунного ответа.

РЕКОМБИНАНТНЫЕ БЕЛКИ *M. TUBERCULOSIS* В ДИАГНОСТИКЕ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ

Туманов Ю.В., Смирнова О.Ю., Болдырев А.Н., Носарева А.В., Вараксин Н.А.², Татьков С.И., Ивлев-Дунтау А.П.¹

ФГУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора, Кольцово, Новосибирская обл., Россия;

¹НМУ СМО «Фтизиатрия», г. Новосибирск;

²ЗАО «Вектор-Бест», Кольцово, Новосибирская обл., Россия

Методы серодиагностики, основанные на определении антител к антигенам микобактерий, в настоящее время нашли широкое применение для скрининговых исследований благодаря относительно невысокой стоимости, скорости, высокой чувствительности и специфичности среди инфицированных людей. Серологические методы отличаются большим разнообразием. Чувствительность и специфичность тестов, использующих технологию ИФА, варьируется в довольно широком диапазоне и составляет 40-85% и 67-100% соответственно. Однако зачастую показатели гуморального иммунного ответа при туберкулезе снижены, и это приводит к тому, что вирулентные микобактерии, вызывающие туберкулез у человека, перекрестно реагируют с набором антигенов непатогенных микобактерий и многих возбудителей других болезней. С другой стороны, антимиkobактериальная и гормональная терапия оказывают супрессирующее влияние на продукцию антител при туберкулезе. Именно этот фактор является основным при выявлении маркеров гуморального иммунитета у больных туберкулезом (происходит снижение уровня антител), и таким образом, процент позитивных результатов в ИФА оказывается сравнительно невысоким. При развитии туберкулезной инфекции важная роль принадлежит Т-клеткам или Т-клеточным эффекторам (CD4, CD8). Сопоставление характера изменения Т-клеточного и В-клеточного звеньев иммунитета позволяет выявить уровень защитной реакции иммунной системы организма, направленной на синтез антител к бактериальным антигенам. Высокий уровень продукции γ -IFN стимулирует Т-клеточную активацию, характеризуя клеточный иммунитет при туберкулезной инвазии. Наиболее подходящими полипептидами, играющими роль микобактериальных антигенов в гамма-интерфероновом анализе, являются белки, высокоспецифичные для вирулентных штаммов возбудителей

туберкулеза, и одновременно отсутствующие в вакцинных штаммах BCG. Высокий уровень Т-клеточного ответа на видоспецифичные антигены коррелирует с протективным иммунитетом при туберкулезе и с риском развития активной формы туберкулеза.

Наработка гибридного белка *M. tuberculosis* нами осуществлена путем конструирования рекомбинантной плазмидной ДНК рTSE6, кодирующей химерный полипептид: глутатион-S-трансфераза (GST) + ESAT-6 (далее гESAT-6). При этом ген, кодирующий полипептид со свойствами микобактериального антигена ESAT-6, находится в одной рамке считывания с геном глутатион-S-трансферазы из *Schistosoma japonicum* (GST S.j.). Наличие в составе химерного рекомбинантного полипептида гESAT-6 GST-фрагмента позволяет набирать препаративные количества целевого белка с использованием аффинной хроматографии. Расположенный между полипептидными фрагментами GST и ESAT-6 сайт гидролиза тромбином позволяет при необходимости получать микобактериальный антиген ESAT-6, свободный от N-концевого полипептидного фрагмента GST. Для получения бактериального штамма-продуцента химерного белка гESAT-6 компетентные клетки *Escherichia coli* BL21 трансформируют сконструированной целевой плазмидой рTSE6. Туберкулезный контроль проводится для выявления активного туберкулеза и скрининга лиц, имеющих контакт с использованием туберкулиновой пробы. Быстрый путь раннего выявления инфекции в крови с использованием рекомбинантных белков является альтернативным кожному тесту. Выявление уровня IFN- γ коррелирует со стадией и степенью туберкулезной инфекции, уровнем иммунного ответа и вероятностью прогрессирования активной формы туберкулеза. Как показывают проведенные исследования, полученные рекомбинантные белки *M. tuberculosis* позволяют выявлять активный туберкулезный процесс среди больных туберкулезом легких. Уровень IFN- γ среди здорового контингента не превышает предельные значения (> 300 пг/мл IFN- γ), соответствующие группе риска или больных туберкулезом. Эти данные свидетельствуют о специфичности метода. Значения Cutoff для IFN- $\gamma > 300$ пг/мл – положительные. Результаты подсчитывали из среднего значения ОП в трех лунках ($p < 0,05$) и выражали в пг/мл, используя калибровочный график.

С использованием IFN- γ теста были проанализированы 98 человек с активной формой туберкулеза. Исследованные группы больных туберкулезом легких имели положительную реакцию с использованием микроскопических методов, культуральных, рентгеноскопии и молекулярно-биологических (ПЦР-анализ). Из общего количества исследуемых, 7 человек по результатам IFN- γ теста показали неопределенные результаты. Возрастной уровень обследуемых составил 20-45 лет. При анализе здорового контингента доноров (102 пациента), 22 человека отнесены к группе риска с латентной формой туберкулеза (эти пациенты имели непосредственный контакт с лицами, переболевшими активной туберкулезной инфекцией). Анализ Т-клеточных тестов проводили в дубликатах для каждого антигена гESAT-6 и гCFP-10. Чувствительность IFN- γ теста составила 83-94% для лиц с культурально подтвержденным туберкулезом. Результаты с рекомбинантными ESAT-6 и CFP-10 *M. tuberculosis* подтвердили связь между *in vitro* стимуляцией видоспецифическими белками *M. tuberculosis* и поздним развитием туберкулезной инфекции среди группы здоровых контактных пациентов.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОЙ ПРЕГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТИЛОРОНА У ЖЕНЩИН С ГЕНИТАЛЬНЫМ ГЕРПЕСОМ: КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Тупиков В.А., Долгушина В.Ф.

Челябинская государственная медицинская академия, Челябинск, Россия

Введение. Генитальный герпес играет важную роль в патологии беременности, перинатальной заболеваемости и смертности и способствует развитию различной внутриутробной патологии и неонатальной инфекции. В публикациях многих авторов доказана роль вируса простого герпеса в генезе самопроизвольных выкидышей, неразвивающейся беременности, частота его встречаемости среди женщин репродуктивного возраста составляет до 25% и имеет тенденцию к росту. По данным многих авторов, генитальный герпес у беременных встречается в 7-35% случаев. Вирус простого герпеса является вторым по частоте после вируса краснухи тератогенным вирусным агентом, вызывающим преждевременные роды и внутриутробную инфекцию плода и новорожденного (В.М. Сидельникова, 2002; А.Д. Макацария, Н.В. Долгушина, 2005). В этой связи особое значение приобретает комплексная прегравидарная подготовка женщин с невынашиванием беременности, ассоциированном с генитальным герпесом.

Цель исследования: на основании клинико-иммунологического исследования оценить эффективность комплексной прегравидарной подготовки с использованием тилорона (Амиксин) у женщин с генитальным герпесом.

Материалы и методы. Было проведено клинико-иммунологическое обследование 25 пациенток с генитальным герпесом. Диагноз генитального герпеса ставился на основании данных анамнеза, жалоб больных, результатов клинико-лабораторного обследования (определение ДНК вируса простого герпеса I, II типов в репродуктивном тракте, наличие специфических иммуноглобулинов класса М и G в периферической крови этих женщин). Контрольную группу составили 20 практически здоровых женщин, планирующих беременность. Для оценки иммунного статуса было проведено определение в цервикальной слизи общего количества лейкоцитов, процента жизнеспособных клеток, исследовалась лизосомальная, фагоцитарная активность и кислородзависимый метаболизм нейтрофилов.

Результаты. У больных изучаемой группы акушерско-гинекологический анамнез был отягощен воспалительными процессами гениталий, бесплодием, невынашиванием беременности, самопроизвольными абортными, регрессирующей беременностью и внутриутробной гибелью плода. У всех женщин данной группы генитальный герпес имел рецидивирующее течение (количество рецидивов 1-6 раз в год). Изучение клеточных факторов местного иммунитета выявило, что генитальный герпес приводит к возрастанию общего количества лейкоцитов и абсолютного содержания живых клеток в цервикальной слизи. У пациенток с хронической генитальной герпетической инфекцией регистрировались признаки дисфункции нейтрофилов шеечной слизи – повышение лизосомальной активности и кислородзависимого метаболизма в спонтанном НСТ-тесте, уменьшение функционального резерва нейтрофилов, угнетение активности и интенсивности фагоцитоза.

Выявленные нарушения в иммунологических показателях послужили основанием для включения в комплекс прегравидарной подготовки женщин с генитальным герпесом

помимо противовирусных средств (ацикловир), препаратов, обладающих иммуномодулирующим действием (тилорон (Амиксин)). Все женщины исследуемой группы получали иммуномодулятор тилорон по схеме, одобренной Фармакологическим Комитетом МЗ РФ (инструкция по медицинскому применению препарата Амиксин, 20.11.2003 г.).

Через 6 месяцев после проведенного лечения у женщин с генитальным герпесом было отмечено достижение стойкой клинической ремиссии, отсутствие ДНК вируса простого герпеса I, II типов в материале из цервикального канала и специфических иммуноглобулинов класса М, снижение титра иммуноглобулинов класса G в периферической крови. При проведении контрольного иммунологического исследования была установлена нормализация иммунологических показателей цервикальной слизи у женщин с генитальным герпесом.

Заключение: на основании проведенного исследования было показано, что включение в комплексную прегради-дарную подготовку женщин с генитальным герпесом иммуномодулятора тилорон (Амиксин) способствует повышению клинической эффективности терапии и приводит к нормализации иммунологических показателей цервикального секрета.

СЫВОРОТОЧНЫЙ ИНТЕРФЕРОН ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПАРОДОНТА

Улитовский С.Б., Левин М.Я., Алексеева Е.С.

НПЦ стоматологического факультета СПбГМУ им.акад.И.П.Павлова, Россия

Цитокины группы интерферонов играют существенную роль как в регуляции воспалительных реакций, так и в деятельности иммунной системы в целом. Интерфероны действуют как при локальном взаимодействии клеток-продуцентов, так и поступают в окружающую среду, кровь и лимфу. Препараты на основе интерферонов используются для лечения ряда заболеваний (Кетлинский С.А. и соавт., 1992, Шмагель К.В. и соавт., 2003, Praby A. et al., 1996, Mathur A. et al., 1996, Ukai T. et al., 2001).

Цель настоящей работы - установить динамику уровня сывороточного интерферона (IFN) у больных с хроническими воспалительными заболеваниями пародонта.

Обследовано 125 больных в стадии обострения генерализованного гингивита и легкой степени пародонтита.

Определяли уровень общего сывороточного интерферона по способности подавлять продукцию интерферона клетками монослоя карциномы L-41, стимулированных индуктором - вирусом болезни Ньюкасла (Кондратьева Г.А. и соавт., 1981). Обследование проводили до лечения - санации ротовой полости, сразу после лечения, через 6 и 12 месяцев.

Было установлено, что уровень сывороточного интерферона у больных гингивитами составлял в среднем $21,0 \pm 0,08$ МЕ/мл ($p < 0,01$), при пародонтите - $21,7 \pm 0,2$ МЕ/мл ($p < 0,01$) против $8,7 \pm 2,3$ МЕ/мл в контрольной группе (соответственно, $p < 0,01$ при гингивите и $p < 0,01$ при пародонтите). После проведения санации полости рта уровень сывороточного интерферона снижался до $9,9 \pm 0,5$ МЕ/мл и $14,8 \pm 0,2$ МЕ/мл ($p < 0,01$). Соответственно до начала лечения у всех больных уровень IFN γ превышал 20 МЕ/мл. После лечения в обеих группах не было выявлено больных с уровнем 20 МЕ/мл и выше.

Через 1 год после лечения уровень IFN γ нарастал у больных с гингивитами до $18,6 \pm 0,3$ МЕ/мл, при пародонтите до $19,3 \pm 0,5$ МЕ/мл против контроля $8,7 \pm 2,3$ МЕ/мл (соответственно, $p < 0,01$ для обеих групп). Высокие уровни IFN γ (> 20 МЕ/мл) обнаружены у 1 человека (6,7%) при гингивите и у 25,0% больных при пародонтите.

Уровень IFN γ зависел от уровня воспаления в момент исследования. При отсутствии выраженных признаков воспаления у 42,0% больных уровень IFN γ соответствовал показателям контрольной группы. Случаев с высоким уровнем IFN γ не было. При наиболее выраженной степени воспаления (ПМА ≥ 30) низкие (нормальные) значения не встречались. Высокий уровень IFN γ обнаружен у 45,5% пациентов.

Определение общего уровня сывороточного интерферона может служить критерием активности воспаления пародонта и оценки эффективности лечения.

ВЫСОКИЙ УРОВЕНЬ АПОПТОЗА В ЗОНАХ ЛОКАЛЬНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА ХОЗЯИНА НА MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS ПРИ ТУБЕРКУЛЁЗЕ ЛЁГКОГО У ЧЕЛОВЕКА

Ульрихс Т.¹, Космиади Г.А.², Пради Л.¹, Йорг С.¹, Кауфман Ш.¹

¹Институт биологии инфекции Макса Планка, Берлин, Германия;

²ГУ ЦНИИ туберкулёза РАМН, Москва, Россия

Инфекция легких человека микобактериями туберкулёза в 90% случаев переходит в латентную фазу, причём возбудитель остаётся в пределах образовавшейся гранулёмы. Локальный иммунный ответ, постоянно активируемый остаточными микобактериями, ограничивает дальнейшее размножение и распространение возбудителя. Нарушение этой функции локального иммунного ответа приводит к реактивации туберкулёзного процесса. Однако механизмы локального ответа, необходимые для обеспечения баланса между стремящейся к размножению микобактерией и иммунной системой человека, остаются неясными. Для характеристики этих механизмов мы исследовали ряд биологических функций, активность и взаимодействие клеток иммунной системы больных туберкулезом и кавернозным туберкулёзом.

Используя методы иммуногистологии, на многочисленных серийных срезах легочной ткани больных, определяли ряд клеточных маркёров, характеризующих субпопуляционную принадлежность и функции клеток иммунной системы.

Полученные данные свидетельствуют о том, что взаимодействие иммунной системы и возбудителя проявляется не столько в механическом отграничении микобактерий внутри центрального некроза в гранулёме, сколько в активном иммунном ответе на микобактерию. Показано, что зоны интенсивного локального иммунного ответа характеризуются низким содержанием кислорода - гипоксией - и выраженным апоптозом клеток. При замещении погибших клеток вновь инфильтрирующими лейкоцитами происходит формирование фолликулоподобных активных центров. Результаты позволяют заключить, что для эффективного контроля иммунной системы за распространением *Mycobacterium tuberculosis* необходимо специальное микроокружение и сдерживание активности микобактерий происходит, вероятней всего, не в некротических центрах, а в зонах гипоксии.

АПОПТОТИЧЕСКИЕ РЕГИОНЫ ФОРМИРУЮТ БИТВАЮЩЕЕ ПОЛЕ МЕЖДУ *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* И РЕАКЦИЕЙ ХОЗЯИНА НА ВИРУС ГЕПАТИТА С В ЛЮДСКОМ ЛЕГКОМ

Ulrichs T.¹, George A. Kosmiadi², Jörg S.¹, Pradl L.¹, Kaufmann S.H.E.¹

¹Department of Immunology, Max-Planck-Institute for Infection Biology, Berlin, Germany;

²Department of Immunology, Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

Mycobacterium tuberculosis infection is transformed into latency in 90% of all cases, with the pathogen residing within the granulomatous lesions. The local immune response ensures containment of the pathogen by a continuous activation. Failure of this containment results in reactivation of post-primary tuberculosis. The local immune processes necessary to maintain the balance between replicating *M.tuberculosis* and the human immune system, however, remain unclear. By dissecting a large number of human tuberculous lung granulomas, we attempt to characterize the necessary immune functions by investigating activity, biologic functions and interactions of host immune cells in human tuberculoma and cavitary TB lung tissue. From our results we conclude that the cross talk between host and pathogen is an active immune process rather than a mechanical restriction of the pathogen to the central necrosis of the granuloma. The zone of host-pathogen interaction is hypoxic and characterized by large areas of apoptosis. The infiltrating leukocytes form active follicle-like regions where the turn-over of cells is focused. We conclude that a special microenvironment is necessary to control the spread of *M.tuberculosis* and that the hypoxic regions in the granulomatous tissue rather than the necrotic core form the center of mycobacterial containment.

ИММУНОФЕНОТИП ЛИМФОЦИТОВ КРОВИ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С ГЕПАТИТОМ С

Умарова А.А., Мунасипова Н.М., Петрова Т.А., Нуриева Э.И., Арипова Т.У.

Институт иммунологии АН РУз, Ташкент, Узбекистан

Обеспечение рождения здорового ребенка и сохранение здоровья беременной женщины является основной задачей акушерства. Плод развивается в сложных условиях взаимоотношений с организмом матери, поэтому наличие у беременной очагов инфекции является фактором риска для развития различных патологических состояний плода и новорожденного. Исследованиями гепатологов установлено, что вирусный гепатит С и беременность оказывают взаимно-отягощающее влияние, проявлением которого является высокий процент недонашиваемости, преждевременные роды, самопроизвольные выкидыши и т.п. Кроме того, создается угроза инфицирования ребенка. Не вызывает сомнения и тот факт, что хроническое вирусное поражение печени является иммуноопосредованной инфекцией. Повреждение гепатоцитов и развитие очагов воспаления в ткани печени обусловлено не прямым цитотоксическим действием вируса, а реализуется опосредованно - путем активации иммунокомпетентных клеток.

В связи с этим целью исследования явилось изучение особенностей межклеточных нарушений в иммунном ответе у беременных женщин с вирусным гепатитом С.

Материалы и методы. Обследовано 15 HCV-позитивных беременных женщин, находящихся во II и III триместрах беременности. Средний возраст женщин $26,5 \pm 1,5\%$ лет. В группу контроля вошло 10 беременных женщин, негативных по HCV антителам аналогичного возраста и срока беременности. Диагноз был верифицирован на основании клинико-лабораторных данных. Серологическую диагностику идентификации маркеров вирусного гепатита С (антител к HCV) в сыворотке крови больных проводили с использованием тест-систем «Serodia» (FUJIRIO INC., Japan), основанных на методе пассивной агглютинации желатиновых частиц. Чувствительность метода составила 2,7 н/л. Наличие вируса гепатита С у женщин было подтверждено методом ПЦР. Иммунологические исследования включили оценку клеточного и гуморального иммунитета. Фенотип основных популяций лимфоцитов (CD3, CD4, CD8, CD19, CD16), а также активированных лимфоцитов (CD25 и CD38) оценивали с использованием моноклональных антител. Иммуноглобулины А, М и G определяли методом радиальной иммунодиффузии в геле по Манчини (1969).

Результаты. Проведенные исследования показали, что у всех обследованных нами беременных женщин отмечался высокий уровень антител к вирусу гепатита С, который находился в пределах от 1:512 до 1:8192. Важно подчеркнуть, что титр 1:8192 был выявлен у 60% обследованных. Анализ клеточного звена иммунитета показал достоверные различия числа лимфоцитов с CD3 фенотипом, количество их было снижено и составило $42,8 \pm 2,4\%$ против $56,7 \pm 1,0\%$ в контроле ($p < 0,001$). Известно, что лимфоциты с CD4 маркерами, обладающие характеристиками Т-хелперов-индукторов, через цитокиновый каскад в процессе межклеточных взаимодействий включают иммунный ответ на внедрившийся антиген. Подавление экспрессии маркерных рецепторов Т-хелперов свидетельствует об их функциональной несостоятельности. Анализ иммунофенотипа лимфоцитов крови HCV-позитивных беременных женщин показал достоверное снижение экспрессии рецепторов CD4 по сравнению с данными контроля и составил $21,7 \pm 1,8\%$, против $28,6 \pm 0,7\%$ у здоровых ($p < 0,001$). Надо отметить, что относительное содержание цитотоксических лимфоцитов в группе HCV-позитивных женщин имело лишь тенденцию к повышению и не отличалось от группы контроля ($p > 0,05$). В результате Т-клеточного дисбаланса у беременных женщин с гепатитом С отмечается подавление индекса иммунорегуляции. Относительное содержание CD19 и CD16 при данном заболевании оставалось в пределах нормативных величин.

Иммуноглобулины играют важную роль посредников в каскадном развитии иммунного ответа и частично могут обуславливать эффективность конечных, эффекторных реакций по инактивации и элиминации бактериальных и вирусных антигенов. В гуморальном звене иммунитета HCV-позитивных беременных женщин было отмечено достоверное снижение продукции основных иммуноглобулинов IgG и IgM. Так как IgG относится к основному классу иммуноглобулинов, ответственных за антибактериальный иммунитет, снижение его содержания при активации инфекционного процесса у беременных может свидетельствовать об угнетении иммунологической реактивности организма.

При исследовании маркеров активированных лимфоцитов было выявлено достоверное повышение экспрессии рецепторов преплазматических клеток (CD38) с одновременным снижением рецепторов к IL-2 (CD-25).

Таким образом, выявленные нарушения в иммунной системе беременных женщин являются следствием как иммуносупрессивного влияния плода, так и персистенции вируса гепатита С в организме.

ХАРАКТЕР ИЗМЕНЕНИЙ В ЦИТОКИНОВОЙ СЕТИ ПРИ КОКЛЮШЕ

Федорова И.М., Котелева С.И., Капустин И.В., Попова О.П.

ФГУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского, Москва, Россия

Коклюш является инфекционным заболеванием, при котором выраженные респираторные нарушения сохраняются длительно – не менее 4 недель. Эти характеристики коклюша могут быть факторами риска по формированию гиперчувствительности бронхов у больных детей.

Проведено исследование цитокинового статуса у 20 детей, госпитализированных с серологически подтвержденным диагнозом «коклюш». Сывороточная концентрация TNF α , IFN γ и IL-4 у большинства больных не выходила за пределы нормы. Индуцированная продукция TNF α была существенно выше, чем у здоровых детей, а также у часто и длительно болеющих детей после ОРЗ. Повышенная способность лейкоцитов крови к индуцированной продукции IL-4, наблюдаемая у больных коклюшем, при его осложнении вирусной инфекцией, сочеталась с повышением у них же индуцированной продукции IFN γ .

У детей с легким течением коклюша повышенный уровень IgE не наблюдался. У 7 детей в сыворотке крови выявлена повышенная концентрация IgE, но этот показатель не коррелировал с повышением индуцированной продукции IL-4.

Повышение способности лейкоцитов больных к продукции TNF α , вероятно, может иметь патогенетическое значение для формирования гиперчувствительности бронхов.

ФЕНОТИПИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЦИТОТОКСИЧЕСКИХ ЛИМФОЦИТОВ ПРИ ИНФЕКЦИОННОМ МОНОНУКЛЕОЗЕ, ВЫЗЫВАЕМОМ ВИРУСОМ ЭПШТЕЙНА-БАРР

Фомичев М.А., Попова О.В., Гуляев М.М., Шепелева Г.К.

Московский государственный медико-стоматологический университет;

Научно-исследовательский медико-стоматологический институт, г.Москва, Россия

Введение. Вирус Эпштейна-Барр (ЭБВ) – гаммагерпесвирус, которым инфицировано более 90% населения. Вирус является этиологическим агентом при инфекционном мононуклеозе и способен неопределенно долго сохраняться в организме человека. Доказано участие ЭБВ в качестве этиологического или патогенетического фактора при различных онкологических, в том числе, лимфопролиферативных заболеваниях. Важную роль в контроле за Эпштейна-Барр вирусной инфекцией играет Т-клеточное звено иммунитета.

Цель работы. Провести анализ субпопуляционного состава цитотоксических лимфоцитов при ЭБВ инфекционном мононуклеозе.

Материалы и методы. В исследуемую группу вошли больные ЭБВ инфекционным мононуклеозом средней степени тяжести (62 человека) в возрасте 17-25 лет. Диагноз был поставлен клинически и подтвержден выявлением IgM и IgG к капсидному антигену вируса. В контрольную группу вошли практически здоровые лица 18-30 лет (20 чел.).

Иммунофенотипирование лимфоцитов периферической крови проводили с помощью моноклональных антител CD3, CD19, CD8, CD16/56, CD11b, CD28, CD57, HLA-DR. Внутриклеточную экспрессию гранзима В определяли с помощью комбинации моноклональных антител CD3/CD8/Granzyme B.

Анализ выполнялся на проточном лазерном цитофлуориметре.

Иммунологическое исследование проводили при поступлении больного в стационар, на 10-14 день болезни и при выписке на 20-24 день болезни.

Результаты. В исследуемой группе при поступлении на фоне лимфоцитоза наблюдалось достоверное увеличение CD3 клеток (81,4%), CD8 клеток (59,4%), уменьшение количества CD4 (20,65%) и CD19 клеток (3,5%), а также резко выраженное снижение ИРИ (0,35) по сравнению с группой доноров.

При анализе субпопуляционного состава CD8⁺ лимфоцитов выявлено значительное увеличение количества цитотоксических эффекторных клеток по сравнению с донорской группой с фенотипом CD8⁺CD11b⁺ (50,4 \pm 7,8% и 25,3 \pm 8,3% соответственно) и CD8⁺CD28⁻ (36,6 \pm 13,2% и 17,3 \pm 3,1% соответственно). Количество CD3⁺CD8⁺ лимфоцитов, содержащих внутриклеточно гранзим В также достоверно выше в исследуемой группе (19,2 \pm 8,1%) по сравнению с контрольной (6,6 \pm 2,4%). Количество НК-клеток значительно колебалось, но доля гранзим В содержащих клеток в группе больных инфекционным мононуклеозом была более, чем в 3 раза выше.

Выраженные изменения в популяционном составе лимфоцитов сохранялись у 90% пациентов при выписке из стационара.

Заключение. ЭБВ инфекционный мононуклеоз характеризуется активацией Т клеточного звена иммунитета, значительным увеличением количества CD8⁺ лимфоцитов, снижением ИРИ и уменьшением количества В-клеток.

Увеличение пула цитотоксических клеток при ЭБВ инфекционном мононуклеозе свидетельствует о ключевой роли этих клеток в контроле над вирусом Эпштейна-Барр.

РОЛЬ НАРУШЕНИЙ МЕСТНОГО ИММУНИТЕТА В ФОРМИРОВАНИИ АТИПИЧНЫХ ФОРМ ПАРОДОНТИТОВ

Фролова Л.Б., Агафонова Е.В., Бариев Р.Ф., Решетникова И.Д.

Казанский НИИ эпидемиологии и микробиологии;

Стоматологическая поликлиника №9 г. Казань, Россия

Воспалительные заболевания пародонта занимают одно из ведущих мест среди современных проблем стоматологии. В последние годы прослеживается тенденция к увеличению распространенности атипичных, быстро прогрессирующих форм пародонтита (АФП). АФП развивается в возрасте 20-40 лет, характеризуется агрессивным течением, приводит к преждевременной потере зубов,

ранним косметическим и функциональным дефектам. Недостаточная эффективность консервативных методов терапии АФП требуют поиска новых патогенетических механизмов развития болезни и более эффективных подходов к терапии. В последние годы показана роль нарушений местного иммунитета в формировании заболеваний пародонта, в частности таких его составляющих как sIgA. Последние публикации свидетельствуют о возрастающем интересе к «цитокиновой концепции» патогенеза.

Цель исследования - сравнительное изучение показателей местного иммунитета и цитокинового профиля при АФП и типичных формах пародонтита (ТФП).

Материалы и методы. Проведено изучение показателей местного иммунитета у больных с атипичным (n=20) и типичным (n=10) течением заболевания. Контрольная группа состояла из 10 здоровых доноров, сопоставимых с больными по возрасту и полу. Определяли содержание цитокинов – IL-8 и TNF α , а также секреторного IgA (sIgA) в содержимом зубодесневых карманов - зубодесневой жидкости (ЗДЖ). ЗДЖ представляет собой экссудат крови из подлежащих капилляров, содержит лейкоциты (в норме единичные), набор ферментов, белков и иммунных факторов. Нами адаптирован микрометод забора ЗДЖ, который заключался в следующем - подлежащую область очищали от зубного налета, изолировали ватными валиками от слюны и высушивали ватными тампонами. Полоски фильтровальной бумаги (10x2 мм) в количестве 3, вводили в зубодесневой карман с вестибулярной стороны на 5 мин, после чего проводили элюцию ЗДЖ в 100 мкл забуференного физиологического раствора (рН=7,2). Использовали коммерческие наборы для ИФА производства ТОО «Протеинный контур», Санкт-Петербург и «Вектор-Бест», Новосибирск.

Результаты. При ТФП выявлено достоверное повышение уровня SigA (176,46 мкг/дл) по сравнению с группой здоровых доноров (151,3 \pm 23 мкг/дл) (p<0,05), при АФП отмечено достоверное его снижение -144,2 \pm 20 мкг/дл. При тяжелых формах АФП уровень SigA был ниже более чем в 5 раз по сравнению с контролем и достигал критических значений -14,415,83 мкг/дл. При изучении уровня IL-8 достоверных различий между группой здоровых и больных с ТФП не выявлено - 50,8 \pm 4,3; 60,3 \pm 3,1 пг/мл, соответственно, p>0,05. Значительное различие по уровню IL-8 выявлено между группами ТФП и АФП, при этом уровень IL-8 при АФП превышал показатели в контроле в 4, при ТФП в 3,5 раза. Отмечено достоверное повышение уровня TNF α в целом по группе больных пародонтитом, по сравнению с контрольной (55,5 \pm 4 пг/мл), при этом достоверно более высокий уровень отмечен в группе больных с ТФП по сравнению с АФП (31,7 \pm 4,8 пг/мл против 80,7 \pm 7,4 пг/мл, p<0,05). Таким образом, на фоне нарастания уровня провоспалительных цитокинов при ТФП и АФП, выявлено истощение уровня sIgA и дисбаланс содержания провоспалительных цитокинов с усилением выработки IL-8 при АФП.

ДНК - ЦИТОМЕТРИЯ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПОЧЕК

Хайруллина Р.М., Кальметьева Л.Р., Хасанов Р.Р., Ялаев А.А.

Республиканская детская клиническая больница, Уфа, Россия

Введение в клиническую практику метода проточной цитометрии позволило характеризовать такие параметры

как плоидность ДНК иммунокомпетентных клеток, пролиферативную активность, распределение клеток по фазам клеточного цикла, которые отличаются достаточно высоким постоянством. Возможности ДНК-цитометрии в онкологии для выявления агрессивности опухолевого процесса не вызывает сомнений. Однако применение данного метода с целью определения дополнительных критериев активности процесса в других областях медицины недостаточно изучено.

Целью исследования явилось выявление объективных критериев активности процесса у детей с хроническими гломерулонефритами. Обследовано 19 детей с ХГН, из них 8 находилось на программном гемодиализе. Всем больным проведена биопсия почек, из них у 3 установлен мезангиокапиллярный гломерулонефрит с переходом в фибропластический. Пациенты получали комбинированную иммуносупрессивную терапию (преднизолон + азатиоприн, преднизолон + хлорбутин, преднизолон + циклоспорин А). Комплексное иммунологическое обследование включало иммунофенотипирование лимфоцитов методом прямой иммунофлюоресценции (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD19⁺, CD25⁺, CD95⁺, HLA-DR⁺, p53, Bcl2), ДНК-цитометрию крови и биопсийного материала, определение цитокинового статуса, концентрации сывороточных иммуноглобулинов А, М, G, уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), С1, С2, С3, С4, С5 компонентов комплемента, титра комплемента по 50% гемолизу негепаринизированной крови. Роль инфекционного фактора при подборе иммуносупрессивной терапии оценивалась методом люминолзависимой хемилюминесценции цельной крови с бактериальными и грибковыми антигенами. Интересной находкой явилось выявление анеуплоидии в крови и в почке у 5 больных без клинических признаков опухолевого процесса. Полученные результаты позволили сделать предположение о транзитном характере выявленной анеуплоидии, которая очевидно характеризует глубокие структурные нарушения в клетке.

ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ СЕРОРЕАКЦИЙ И ИММУННОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ СИФИЛИСОМ, СОЧЕТАННЫМ С УРОГЕНИТАЛЬНЫМ ХЛАМИДИОЗОМ

Хасанов И.З., Хисматуллина З.Р., Медведев Ю.А.

ВПО Башкирский государственный медицинский университет МЗ и СР РФ, г.Уфа, Россия

При серологическом диагностическом обследовании групп больных с первичным, вторичным и скрытым сифилисом установлено, что наличие сопутствующего урогенитального хламидиоза обуславливает у пациентов с первичным сифилисом снижение интенсивности микрореакций преципитации (МР), вторичным и скрытым – увеличение интенсивности реакции Вассермана (РВ) с трепонемным и кардиолипиновым антигенами и снижение – иммуноферментных реакций с антигеном трепонем (ИФА), а при скрытом и МР. В процессе лечения пенициллином (не оказывает влияния на возбудитель хламидиоза) у больных сифилисом сопутствующий хламидиоз вызывает задержку негативации результатов: РВ до 15-24 (трепонемный антиген) и 15-18 (кардиолипиновый антиген) месяцев, МР до 24-42 месяцев, ИФА до 36-45 месяцев; наименьшая задержка была при первичном, а наибольшая – при скрытом сифилисе. Иммунный статус больных сифилисом до лечения характеризовался увеличением в крови поглотительной активности фагоцитов и

содержания иммуноглобулинов IgM, а при первичном и вторичном, но не скрытом сифилисе – IgA; циркулирующих иммунных комплексов, провоспалительных цитокинов TNF α и IL-1 β и снижением содержания Т-хелперов (CD4⁺ лимфоцитов) при уменьшении иммунорегуляторного индекса (CD4⁺/CD8⁺). После лечения пенициллином казатели иммунограммы нормализуются. При наличии сопутствующего хламидиоза эти изменения дополняются увеличением в крови числа полиморфно ядерных лейкоцитов и их более высокой активностью в спонтанном НСТ-тесте, большим увеличением содержания TNF α и IL-1 β и возрастанием числа активных HLA-DR⁺ - лимфоцитов, а после только противосифилитического лечения в крови сохраняется повышенная поглотительная способность и спонтанная активация в НСТ-тесте фагоцитов, увеличенное содержание ЦИК и HLA-DR⁺ - лимфоцитов, а также провоспалительных цитокинов TNF α и IL-1 β . Параллельное лечение у больных сифилиса и хламидиоза доксициклином (оказывает действие на возбудителей как сифилиса, так и урогенитального хламидиоза) с иммуномодулятором метилурацилом обеспечивает ускоренную негативацию результатов КСР (к 12 месяцу терапии) и нормализацию, всех показателей иммунного статуса.

ОСОБЕННОСТИ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ РЕАКТИВНОСТИ У ДЕТЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ ОСТРУЮ ДЕСТРУКТИВНУЮ ПНЕВМОНИЮ, ОСЛОЖНЕННУЮ ЭМПИЕМОЙ ПЛЕВРЫ

Хасанов Р.Р., Хайруллина Р.М., Кальметьева Л.Р.

Республиканская детская клиническая больница, г. Уфа

Цель исследования – изучение особенностей иммунологической реактивности у детей после лечения острой бактериальной деструктивной пневмонии, осложненной эмпиемой плевры.

Обследовано 48 детей в возрасте 3-14 лет, перенесших острую деструктивную пневмонию (ОДП). Клинико-иммунологический мониторинг проводился через 1, 3 и 6 лет после лечения пневмонии. Комплексное обследование включало тщательный сбор анамнеза, общегематологические, рентгенологические методы, оценку функции внешнего дыхания, определение концентрации сывороточных иммуноглобулинов (Ig) классов М, G, A; уровня циркулирующих иммунных комплексов, общего уровня комплемента. Микробицидная активность фагоцитов характеризовалась по данным НСТ теста и люминолзависимой хемилюминесценции 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⁺, HLA-DR⁺, CD95⁺).

Течение пневмонии в остром периоде характеризовалось выраженной интоксикацией, легочно-сердечной недостаточностью и сопровождалось развитием различных осложнений, таких как пиопневмоторакс, эмпиема плевры, сепсис. В связи с тяжелым состоянием больные с ОДП получали лечение в условиях реанимационного отделения. Всем пациентам проводилось хирургическое лечение, включающее санацию, пунктирование и дренирование плевральной полости в сочетании с антибакте-

риальной, детоксикационной, иммунозаместительной (СЗП, препараты иммуноглобулинов) терапией и коррекцией водно-электролитных нарушений. Эффективность лечения оценивалась по комплексу клинико-рентгенологических признаков, таких как общее состояние больных, сроки нормализации температуры тела, динамика расправления легкого, длительность пребывания больного в стационаре. Все пациенты были выписаны в удовлетворительном состоянии через 1-3 месяца после начала лечения.

При контрольном осмотре у 16 пациентов обнаружены хронические очаги инфекции, такие как пиелонефрит, гастродуоденит, периодонтит, тонзиллит, риносинусит. У 7 детей, перенесших ОДП, наблюдалось формирование хронических воспалительных заболеваний бронхолегочной системы. По данным рентгенологического исследования выявлено усиление легочного рисунка за счет интерстициального, сосудистого и перибронхиального компонентов. При функциональном исследовании легких в ряде случаев отмечались незначительные отклонения от нормы.

По данным иммунологического мониторинга у детей через 1, 3 и 6 лет после перенесенной ОДП выявлены следующие особенности иммунологической реактивности: нейтрофиллез, моноцитоз в сочетании с депрессией метаболической активности фагоцитов в виде гипопродукции активных форм кислорода ($p \leq 0,05$). Клеточное звено системы иммунитета характеризовалось угнетением эффекторных механизмов, а именно, депрессией уровня цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8⁺) на фоне достоверного повышения процентного содержания индукторных CD4⁺ клеток. К особенностям гуморального ответа у пациентов через 1 - 3 года после лечения ОДП относились В-лимфопения и гипои иммуноглобулинемия G. В группе обследованных через 6 лет после перенесенной пневмонии наблюдалось восстановление нормальной концентрации антител класса G, на фоне сохраняющейся депрессии уровня В-лимфоцитов ($p \leq 0,05$).

Таким образом, в результате проведенных исследований можно сделать заключение о глубоких изменениях в системе иммунитета у детей, перенесших ОДП. Выявленные особенности иммунологической реактивности заключаются, прежде всего, в нарушении иммунорегуляторных механизмов в виде угнетения эффекторных и повышения индукторных реакций, депрессии микробицидной активности фагоцитов. Установленный комплекс иммунопатологических реакций обуславливает развитие торпидных воспалительных процессов в виде формирования хронических очагов инфекций различной локализации и хронических заболеваний бронхолегочной системы. Полученные данные являются основанием для включения в базисный курс лечебно-реабилитационных мероприятий иммуностропных препаратов (рибомунил, деринат, миелопид, тимоген, иммуноглобулины для внутривенного введения).

Комплексное иммунологическое обследование проводилось через 1-4 года после лечения ЭП и включало иммунофенотипирование лимфоцитов методом проточной цитофлуориметрии с использованием основной панели (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD19⁺, HLA-DR⁺); определение концентрации сывороточных иммуноглобулинов классов А, М, G; уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК); титра комплемента; проводилась люминолзависимая хемилюминесценция цельной крови.

СЕРОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ХЕЛИКОБАКТЕРИОЗА ПРИ БОЛЕЗНЯХ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

Царегородцева Т.М., Лазебник Л.Б.,
Серова Т.И., Ильченко Л.Ю., Винницкая Е.В.,
Гладилина М.В., Губина А.В.

ЦНИИ Гастроэнтерологии, Москва, Россия

Цель исследования: изучение содержания антихеликобактерных антител (АХБА), их диагностического и прогностического значения при болезнях органов пищеварения (БОП)

Материал и методы. 640 больным с поражениями желудка, поджелудочной железы, желчного пузыря, печени, двенадцатиперстной, тонкой и толстой кишки иммуноферментным методом определяли в периферической крови содержание антихеликобактерных антител (IgM+IgG+IgA, IgG, IgA) к очищенным и рекомбинантным антигенам *Helicobacter pylori* (HP) с применением тест-систем «Вектор-Бест» (Новосибирск), ЭкоЛаб (Загорск), Биомерика (США).

Результаты. Максимальные значения (1:80 - 1:160) суммарных (IgM+IgG+IgA к СаgА-HP) и IgG-HP (1:540 - 1:980) антител отмечены при полипах желудка, обострениях хронического гастрита, язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, хронического панкреатита. Наиболее высокая частота обнаружения и концентрация IgA-HP выявлены у больных язвенной болезнью желудка, раком, полипами желудка, с декомпенсированным циррозом печени алкогольной этиологии. Повышение уровня IgG-HP отражает интенсивность воспалительных, IgA-HP – атрофических процессов, ассоциированных с HP. При БОП преобладает увеличение концентрации IgG-HP, по сравнению с IgA-HP, как в процентном отношении (72% и 36%), так и абсолютных величинах (1:608 и 1:446). Эрадикационная терапия в сочетании с базисной при БОП сопровождается достоверным снижением концентрации всех видов определяемых АХБА с одновременной позитивной динамикой клинико-лабораторных показателей активности заболевания.

Заключение. БОП сопровождаются увеличением содержания спектра циркулирующих АХБА, отражающих интенсивность инфекционного, иммунного, воспалительного, атрофического процессов, ассоциированных с HP, их динамику, прогноз. Наиболее информативным для первичной диагностики хеликобактериоза является определение содержания сывороточных суммарных и IgG-HP. Повышение уровня разных видов антител к HP отражает интенсивность инфекционного, иммунного, воспалительного, атрофического процессов, ассоциированных с HP, их динамику, прогноз. Многократное увеличение концентрации антител к HP может служить одним из показателей к применению эрадикационной терапии при БОП, а снижение содержания антихеликобактерных антител - дополнительным критерием в оценке ее эффективности.

ГЕРПЕС ВИРУСНАЯ КОНТАМИНАЦИЯ ПРИ ЭРОЗИВНО-ЯЗВЕННОМ ПОРАЖЕНИИ И РАКЕ ЖЕЛУДКА

Черноусов А.Ф., Хоробрых Т.В., Жаров А.А.

ММА им. Сеченова, Москва, Россия

Цель. Изучить иммунологические показатели крови у больных с воспалительными заболеваниями желудка,

оценить инфицированность данных больных вирусами герпеса человека (ВГЧ) и *Helicobacter pylori* (HP).

Материалы и методы: Производились желудочные биопсии у больных раком желудка и дальнейшее определение ДНК ВГЧ 1-8 с помощью полимеразной цепной реакции. Концентрацию провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-8, TNF α) определяли с помощью immLite с реактивами. Фенотипирование проводили с помощью проточной цитометрии.

Результаты. В работе изучали наличие ГВЧ и HP у больных с воспалительными заболеваниями желудка. Было обследовано 33 пациента с эрозивно-язвенными поражениями желудка в том числе - 4 больных с аденокарциномой желудка подтвержденной маркером СА-72-4, определявшимся иммунохимическим методом. HP был выявлен у 28 (85%) больных, при этом HP выделялся у всех больных раком желудка (100%). ВГЧ были обнаружены у 12 больных (36%). У всех больных раком желудка отмечался тот или иной вирус, хотя отмечалось преобладание лимфопротерогенных вирусов. ВГЧ-6 выявлен у 3 больных (75%), ВГЧ-7 также у 3 больных (75%). У всех больных с вирусами было сочетание с инфицированием HP. Из 12 больных изолированное инфицирование было выявлено CMV - у 2 больных, ВГЧ-6 у 3 больных, ВГЧ-7 у 2 больных и ВГЧ-8 у одного больного. У оставшихся 4 больных отмечалось сочетание нескольких вирусов. В группе доноров из 25 человек инфицирование отмечалось у 6 пациентов (24%). У больных, инфицированных вирусами герпеса отмечалось достоверное снижение Т-лимфоцитов (CD3) по сравнению с донорами (p<0,01) и CD4 (p<0,05), а также достоверно увеличился уровень CD8 клеток. У больных с аденокарциномой отмечалось достоверное увеличение числа лимфоцитов с маркером апаптоза (CD95, p<0,001), а также более выраженное снижение ранее описанных Т-лимфоцитов. У больных с аденокарциномой, а также с CMV и сочетанием CMV и ВГЧ-1, и CMV и ВГЧ-4 отмечалось достоверное увеличение IL-1 (p<0,05), IL-8 (p<0,01) и TNF α (p<0,01), количество тромбоцитов при этом составляло 32,4% от величины физиологических параметров.

Заключение. Приведенные данные могут свидетельствовать о том, что у больных с эрозивно-язвенными поражениями желудка, и особенно с раковым поражением желудка отмечается достоверное снижение Т-клеточного звена иммунитета – то есть противоопухолевого контроля. Герпесвирусная инфекция наравне с HP практически всегда сопровождает тяжелые формы дисплазии слизистой желудка, поддерживая хроническое воспаление и усугубляя патологический процесс.

ОСОБЕННОСТИ ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ ГАЙМОРИТА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ХЛАМИДИЙНОГО НОСИТЕЛЬСТВА

Чижмотря Н.М., Коленчукова О.А.,
Парилова О.В., Новицкий И.А.

ГУ НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН,
Красноярск, Россия

Высокая распространенность хламидийной инфекции является серьезной проблемой современной мировой медицины. В настоящее время имеются немногочисленные исследовательские работы, доказывающие возможность поражения хламидийной инфекцией верхних дыхательных путей. Неуклонный рост среди детского и взрослого населения Российской Федерации острой и хронической

патологии носа, придаточных пазух и глотки, а также часто неэффективное лечение этих заболеваний традиционной противомикробной терапией, позволяет предположить возможность участия хламидийной инфекции в этиологии и патогенезе этих патологических состояний. В большинстве случаев инфицирование носит вирусно-вирусный или вирусно-бактериальный характер. Этиопатогенетическая цепь событий складывается из трех основных звеньев: инфекционного процесса, вторичного иммунодефицита, основного заболевания.

Хламидии являются облигатными внутриклеточными паразитами и имеют некоторые механизмы защиты от иммунной системы. Через активацию других инфекций хламидии способствуют усугублению иммунодефицита. Низкая эффективность специфической антибиотикотерапии обусловлена несколькими причинами: возникновение резистентности хламидий к антибиотикам путем обмена плазмидами с другими бактериями, наличие в цикле развития нескольких форм, возможность аномального развития под воздействием медикаментов и несостоятельность иммунной системы больных. При хламидиозах наблюдается длительная персистенция хламидий в организме хозяина. По этому существует потенциальная опасность реактивации инфекции и неконтролируемое ее распространение.

Учитывая значительный рост в последнее время хронических воспалительных заболеваний горла и носа, трудно поддающихся лечению, перспективным и актуальным является изучение эпидемиологии, биохимических и клинических особенностей хламидийной инфекции, ее роли в развитии хронической ЛОР-патологии и разработка путей оптимизации лечения и профилактики.

Целью данного исследования явилось изучение гуморального и клеточного звеньев иммунитета у лиц с различными формами гайморита в зависимости от носительства хламидийной инфекции.

Исследование иммунной системы проведено у 78 человек в возрасте от 20 до 45 лет с диагнозом острый и хронический гайморит с хламидийным носительством.

Популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов крови оценивали с помощью метода непрямой иммунофлуоресценции с использованием моноклональных антител к CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD72⁺, HLA-DR⁺. (ОО «Сорбент» г. Москва). Определение иммуноглобулинов А, М, G проводили методом радиальной иммунодиффузии в геле по Манчини. Содержание циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови изучали методом селективной преципитации в полиэтиленгликоле.

В результате исследования обнаружено у больных с хронической формой гайморита увеличение IgA и G, а также относительного уровня синтеза IgA относительно группы больных с острой формой гайморита. У больных с различными формами гайморита с носительством хламидийной инфекции наблюдается увеличение абсолютного и процентного показателей CD16⁺-лимфоцитов и снижение IgA. В группе больных с хронической формой гайморита с носительством хламидийной инфекции обнаружено увеличение процентного показателя CD16⁺-лимфоцитов в отличие от группы больных с хроническим гайморитом без хламидийного носительства. У больных с острой формой гайморита с хламидийным носительством выявлено снижение IgA по сравнению с данной группой больных без хламидийного носительства. В группе больных с хронической формой гайморита, являющихся носителями хламидийной инфекции обнаружено снижение иммунорегуляторного индекса и увеличение IgA и относительно уров-

ня синтеза IgA по сравнению с группой больных с острой формой гайморита.

Таким образом, в результате исследования наблюдается при наличии хламидийной инфекции независимо от формы гайморита в основном страдает гуморальное звено иммунной системы, а именно иммуноглобулин А, который отвечает за защиту слизистых оболочек дыхательных путей.

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ И СОЧЕТАННАЯ СТРЕПТОКОККОВО-ГЕРПЕТИЧЕСКАЯ ИНФЕКЦИЯ

Шабанова Л.Ф., Бычкова Е.В., Стюф И.Ю., Серебряная Н.Б., Фабричников С.В., Накатис Я.А.

Центральная медико-санитарная часть №122, Санкт-Петербург, Россия

Воспалительные заболевания верхних дыхательных путей (ВДП) относятся к числу наиболее распространенных заболеваний, часто трансформирующихся в затяжные и хронические формы. Одной из возможных причин трансформации может являться сочетанная бактериально-вирусная инфекция.

Цель настоящего исследования заключалась в определении степени распространенности герпетической и стрептококковой инфекции у пациентов с неспецифическими воспалительными заболеваниями ВДП (НВЗВДП) и сопоставление клинических и лабораторных данных.

Материалы и методы. Обследовано 56 пациентов с НВЗВДП, у которых не выявлено тяжелой сопутствующей патологии, и которые не получали системного и/или местного антибактериального лечения (АБЛ) в течение 2 месяцев до начала исследования.

Все пациенты обследовались по стандартной схеме, принятой на отделении оториноларингологии ЦМСЧ-122. На основании данных собранного анамнеза и опроса, проведенного через 12 месяцев после лечения в ЛОР-отделении, введен дополнительный критерий частоты предшествующих и последующих обострений и рецидивов (редкие – менее 3-х раз в год, частые – 3 и более раза в год). Диагностика возбудителей инфекционных заболеваний [стрептококк группы А (*Str.A*), вирусы герпеса человека 4-го, 6-го и 8-го типов (EBV, HHV-6, HHV-8)] осуществлялась методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в соскобах из лакун миндалин и задней стенки носоглотки. Определение секреторного иммуноглобулина А (sIgA) в смывах из носоглотки проводилось у 25 пациентов с НВЗВДП методом иммуноферментного анализа. Забор всех видов материала проводился до начала лечения. Сопоставление клинических и лабораторных данных выполнялось методом χ^2 .

Результаты. Лабораторные исследования показали, что *Str.A* обнаружен у 91% обследованных пациентов (51 из 56), вирус EBV обнаруживается в 57% случаев (32 пациента из 56), HHV-6 – в 25% случаев (14 из 56 пациентов), HHV-8 – в 26% (10 из 38 пациентов). Достоверных отличий по частоте встречаемости вирусов герпеса у пациентов с различными нозологическими формами НВЗВДП выявить не удалось.

Сопоставление клинических признаков позволило распределить пациентов по двум группам: I-я группа – пациенты, нуждающиеся в назначении системного АБЛ (26 человек), II-я группа – системное АБЛ не требовалось (30 человек). Кроме того, согласно данным анамнеза и последующего опро-

са все пациенты были разделены на группы: группу "Р" составили пациенты, у которых в анамнезе частота обострений и рецидивов была менее 3-х раз в год (29 человек), группу "Ч" – обострения и рецидивы у пациентов в анамнезе отмечались чаще 3 раз в год (27 человек); в группу "Р-1" вошли пациенты, отмечавшие редкие (менее 3-х) обострения и рецидивы в течение 12 месяцев после лечения (27 человек), в группу "Ч-1" – пациенты, у которых в течение периода наблюдения отмечены частые (3 и более) обострения и рецидивы (13 человек).

Результаты анализа свидетельствуют, что частота встречаемости *Str.A* была одинаково высокой во всех группах. Однако распространенность ННВ-6 была достоверно выше во II-ой группе пациентов по сравнению с I-ой группой ($p < 0,05$). Достоверность различия между группами II и I повышалась ($p < 0,02$), если вводился еще один лабораторный показатель – наличие *Str.A* в соскобах со слизистой оболочки ВДП. Кроме того, частота обнаружения ННВ-6 у пациентов группы "Ч" и "Ч-1" была достоверно выше, чем у пациентов группы "Р" ($p < 0,02$) и "Р-1" ($p < 0,02$) соответственно.

Содержание sIgA в смывах из носоглотки, отличное от нормы, отмечено у 84% обследованных пациентов, однако достоверной взаимосвязи изменения этих показателей с определенной группой пациентов не выявлено.

Выводы. Наличие вирусной (ННВ-6) или сочетанной бактериально-вирусной (*Str.A*+ННВ-6) инфекции слизистой оболочки ВДП утяжеляет клиническое течение НВЗВДП. Определение методом ПЦР сочетанной колонизации слизистой оболочки ВДП *Str.A* и ННВ-6 является простым и надежным прогностическим маркером неблагоприятного течения заболевания ВДП. Группа пациентов с НВЗВДП, у которых в соскобах из лакун миндалин и задней стенки носоглотки обнаруживается сочетанная стрептококково-герпетическая инфекция, нуждаются в более пристальном диспансерном наблюдении.

ВЗАИМОСВЯЗЬ ПРОДУКЦИИ ЦИТОКИНОВ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ С БАКТЕРИОВЫДЕЛЕНИЕМ

Шпаковская Н.С., Суркова Л.К., Яковлева Л.Ф., Бобрукевич Е.Л.

ГУ «НИИ пульмонологии и фтизиатрии» МЗ РБ, Минск, Беларусь

С целью изучения взаимосвязи и взаимовлияния продукции отдельных цитокинов (IL-1 α , IL-1 β , IL-4, IL-8, γ -IFN, TNF α , гранулоцит-колонию стимулирующий фактор (G-CSF)) с некоторыми иммунологическими показателями (CD3, CD4, CD8, CD16, CD22, CD25, сывороточные иммуноглобулины, фагоцитарная активность нейтрофилов) в периферической крови у 57 больных распространенными формами туберкулеза легких, выделяющих микобактерии туберкулеза (МБТ), проведен корреляционный анализ. Среди больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) МБТ к антибактериальным препаратам было 29 человек (22 мужчин и 7 женщин) в возрасте 20-66 лет. Впервые выявленных было 6 человек (20,7%), инфильтративный туберкулез был у 10 (34,5%), диссеминированный – у 2 (6,7%), фиброзно-кавернозный – у 16 (55,2%), туберкулез бронхов – у 1 (6,9%), сопутствующая патология наблюдалась у 16 больных (55,2%).

В группе больных, выделяющих лекарственно-чувствительные (ЛЧ) штаммы МБТ мужчин было 21, женщин 7, в возрасте 22-60 лет. Впервые выявленных было 19 (67,9%),

инфильтративный туберкулез был у 23 человек (82,14%), диссеминированный – у 2 (7,14%), фиброзно-кавернозный – у 2 (7,14%), цирротический туберкулез у 1 больного (3,58%).

Корреляционный анализ взаимосвязей продукции цитокинов – IL-8, IL-1 α , IL-1 β , IL-8, TNF α , G-CSF и других иммунологических показателей у больных распространенным туберкулезом легких, выделяющих как ЛЧ, так и МЛУ штаммы МБТ выявил достоверную положительную связь между IL-8 и количеством естественных киллеров (CD16 $^+$), $r = 0,567$ ($p < 0,05$).

Уровень IL-1 α коррелировал с уровнем сывороточного IgA ($r = 0,576$, $p < 0,05$). Имелась прямая положительная взаимосвязь между содержанием IL-1 β и НК клеток (CD16 $^+$), ($r = 0,713$, $p < 0,001$). Необходимо отметить, что чем выше продукция IL-8, тем выше и уровень IL-1 β ($r = 0,71$, $p < 0,01$). Высокая обратная связь выявлена между уровнем IL-1 α и IgM ($r = -0,704$, $p < 0,01$); имелась выраженная тенденция к высокой отрицательной связи продукции IL-8 и количества CD8 $^+$, CD25 $^+$, продукции IgA. Выявлена прямая связь уровня TNF α и индекса соотношения Т-хелперы/Т-супрессоры ($r = 0,62$, $p < 0,05$), секрецией TNF α и G-CSF ($r = 0,96$) (увеличение продукции этих цитокинов идет параллельно); отмечается высокая, хотя и не достоверная связь продукции TNF α и уровня IgA; TNF α и фагоцитарного показателя; уровня G-CSF и фагоцитарного показателя и IgA.

Достоверная отрицательная связь была между уровнем IL-4 и фагоцитарным показателем нейтрофилов ($p < 0,05$, $r = -0,61$); TNF α и количеством лейкоцитов ($p < 0,05$, $r = -0,59$); G-CSF и количеством лейкоцитов ($p < 0,05$, $r = -0,57$). Высокая прямая связь наблюдалась между продукцией γ -IFN и количеством В-лимфоцитов (CD22 $^+$) ($p = 0,055$).

Отмечалась высокая (хотя и недостоверная) корреляционная зависимость общего количества Т-лимфоцитов (CD3 $^+$) с уровнем IL-4 (прямая) и TNF α (отрицательная). Содержание Т-хелперных (CD4 $^+$) клеток в крови больных туберкулезом легких с бактериовыделением имело довольно высокую корреляционную связь с уровнем γ -IFN и G-CSF.

Высокая обратная связь выявлена между содержанием CD16 (НК-клетки) и TNF α , и γ -IFN при значимой положительной зависимости этих цитокинов и В-лимфоцитов (CD22 $^+$), т.е. увеличение продукции TNF α , и γ -IFN наблюдалось при повышении количества В-лимфоцитов и снижении естественных киллеров; увеличение γ -IFN - при увеличении числа Т-хелперов, а увеличение числа CD3 $^+$ -лимфоцитов сопровождалось снижением уровня TNF α . С увеличением числа активированных лимфоцитов, несущих рецепторы к IL-2 (CD25), увеличивается уровень G-CSF и снижается уровень TNF α .

Следовательно, у больных туберкулезом легких, выделяющих МБТ, отмечается однонаправленность действия IL-8 и IL-1 β (увеличение количества естественных киллеров с увеличением их содержания); TNF α и G-CSF – на уровень IgA и фагоцитарную активность нейтрофилов крови (прямое стимулирующее действие), а также положительную взаимосвязь G-CSF и содержанием Т-хелперов. Отмечено синхронное действие TNF α и γ -IFN - увеличение содержания В-лимфоцитов и снижение НК-клеток. При распространенных формах туберкулеза легких с бактериовыделением выявлены закономерности действия цитокинов, их многоуровневая прямая и обратная корреляционная связь с иммунологическими параметрами и однонаправленность действия (IL-8 и IL-1 β ; TNF α и G-CSF; TNF α и γ -IFN) вне зависимости от лекарственной чувствительности МБТ.