

# ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ИММУНОГЛОБУЛИНОТЕРАПИИ У ЛИЦ С ПЕРВИЧНЫМ ИММУНОДЕФИЦИТОМ ГУМОРАЛЬНОГО ЗВЕНА

Сизякина Л.П.

Андреева И.И.

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет», г. Ростов-на-Дону.

msiziakina@mail.ru

## POSSIBLE WAYS TO IMPROVE THE EFFECTIVENESS OF REPLACEMENT IMMUNOGLOBULINOTHERAPY IN PATIENTS WITH PRIMARY HUMORAL IMMUNODEFICIENCY.

Sizyakina L.P., Andreeva I.I.

В настоящее время направление клинической иммунологии, связанное с первичными иммунодефицитами (ПИД), вышло за рамки непреодолимой проблемы. Это связано с успехами молекулярной биологии и, с одной стороны, определяется раскрытием патогенеза различных форм ПИД, а с другой – развитием диагностических и терапевтических приемов. Так, существующая сегодня концепция ведения пациентов с ПИД гуморального звена предусматривает замещение недостающего компонента иммунной защиты. Накопленный опыт лечения таких больных показывает, что изолированная заместительная терапия, приводя к уменьшению частоты и тяжести реактивации хронических воспалительных заболеваний, не способна в ряде случаев полностью стабилизировать состояние пациентов, а применение антибиотиков со всеми сопутствующими недостатками, включая микробиота-опосредованную иммуносупрессию, остается неизбежным [1,2,3,4]. Вместе с тем представляет интерес развитие и внедрение концепции комбинированной терапии ПИД гуморального звена, идеология которой основана на сочетании заместительной терапии с изменением функционирования клеточного звена иммунной системы. Основой такого предположения являются результаты иммунологического мониторинга пациентов с ОВИН и X-АГГ, демонстрирующие угнетение кислородпродуцирующей активности нейтрофилов, снижение количества и цитолитической функции натуральных киллеров. Указанные свойства клеточных компонентов врожденного иммунитета не достигают нормативных значений в условиях заместительной терапии [5,6]. Одним из перспективных вариантов влияния на потенциал клеточных компонентов иммунного реагирования является использование агонистов рецепторов врожденного иммунитета. Взаимодействие патоген-ассоциированных молекулярных образов (РАМР) с соответствующими паттернраспознающими рецепторами (PRR) приводит

к изменению экспрессии генов цитокинов, активации их секреции с последующим подключением таких систем защиты, как фагоцитоз, продукция активных форм кислорода, киллерные функции лимфоцитов. Наиболее изученными из PRR являются Toll-подобные рецепторы (TLR), а среди РАМР наиболее известны бактериальный липополисахарид, липотейхоевые кислоты, пептидогликаны клеточных стенок бактерий [7,8]. С позиции конкретного клинического применения заслуживает внимание отечественный лекарственный препарат ликолипид (глюкозаминилмурамилдипептид) – полусинтетический аналог мурамилдипептида, минимального биологически активного универсального фрагмента пептидогликана клеточной стенки всех известных бактерий. Литературные данные убедительно демонстрируют, что улучшение течения хронических инфекционных заболеваний на фоне приема ликолипида происходит за счет нормализации иммунологических показателей [9,10]. В силу перечисленных фактов представляется целесообразным применение данного препарата для восстановления сниженных ресурсов клеточных факторов иммунного ответа у пациентов с первичным дефектом гуморального звена.

**Цель исследования.** Изучить эффективность комбинированной иммунотерапии больных с первичной а(гипо)гаммаглобулинемией.

**Материалы и методы.** Под наблюдением находились 10 пациентов в возрасте 18-60 лет (6 мужчин, 4 женщины) с диагнозом ОВИН (6 человек) и X-АГГ (4 человека). Представлены результаты клинико-диагностического мониторинга до назначения комбинированной терапии на фоне регулярного замещения внутривенными иммуноглобулинами (ВВИГ) и после курса комплексной иммунотерапии, включающей помимо ВВИГ применение ликолипида (1 мг, 2 раза в сутки по 10 дней в течение двух месяцев). Оценку параметров иммунного статуса проводили методом проточной лазерной цитометрии на

приборе «FC 500» с использованием соответствующих моноклональных антител (Becton Coulter). Кислородзависимую метаболическую активность нейтрофилов оценивали в НСТ-тесте, уровень сывороточных иммуноглобулинов – в реакции иммунодиффузии в геле по Манчини. Контрольную группу составили 10 практически здоровых доноров крови в возрасте 22-45 лет. Математическую обработку полученных данных проводили, используя программу Statistica 7.0.

**Результаты и обсуждение.** Содержание сывороточных иммуноглобулинов у обследованных пациентов документирует эффективность регулярной ВВИГ-терапии: средний претрансфузионный уровень IgG в группе составил  $8,7 \pm 1,3$  г/л. Между тем, у пациентов, отобранных для проведения комбинированной терапии, продолжали регистрироваться эпизоды обострений очагов хронической инфекции, число которых в среднем в течение предшествующего года составило  $4,5 \pm 1,5$ , а среднее количество дней применения антибиотиков для лечения инфекционных процессов за этот период оказалось равным  $36,3 \pm 12,4$ . Анализ параметров иммунного статуса показал, что в системе врожденного иммунитета на фоне длительной заместительной терапии показатели количества (CD16+  $9,03 \pm 2,81\%$ ) и функции (CD16+Gr+  $4,9 \pm 1,1\%$ ) лимфоидных клеток врожденного иммунитета статистически значимо ниже критериев практически здоровых (в контроле соответственно  $14,1 \pm 1,3\%$  и  $10,2 \pm 1,6\%$ ). Помимо этого, способность к усилению синтеза активных форм кислорода в условиях дополнительного стимула не восстановлена до уровня группы сравнения (Кст. НСТ  $1,29 \pm 0,11$  у.е., в контроле  $2,1 \pm 0,1$  у.е.). Приведенные данные клинической характеристики и результатов иммунологического тестирования предполагают, что ВВИГ-терапия не восстанавливает полностью все ресурсы противоинфекционной защиты, а сниженный адаптационный потенциал нейтрофильных фагоцитов и литических свойств натуральных киллеров вносят свой вклад в поддержании очагов хронической инфекции. При дальнейшем мониторинге все пациенты в дополнение к ВВИГ получали ликопид. Анализ характера заболеваемости пациентов в течение этого периода показал отсутствие эпизодов обострений очагов хронической инфекции у восьми человек, в том числе и у одного из пациентов, для которого ранее характерным состоянием было ежемесячное обострение гнойного конъюнктивита. У двух человек зарегистрирована однократная ОРВИ легкого течения, не потребовавшая использования антибиотиков. Различия в показателях иммунного статуса по сравнению с данными до комбинированной терапии состояли в параметрах, отражающих метаболические потенциалы нейтрофильных фагоцитов. Через два месяца от начала курса лечения

Кст. НСТ повысился до  $1,74 \pm 0,14$  у.е. В показателях лимфоидных клеток врожденного иммунитета нет изменений в их количестве (CD16+  $9,1 \pm 3,7\%$ ), однако следует отметить тенденцию к увеличению относительного числа функционально активных натуральных киллеров (CD16+Gr+  $7,9 \pm 2,4\%$ ).

Таким образом, применение комбинированной терапии у пациентов с первичной а-(гипо)гаммаглобулинемией способствовало снижению частоты обострений хронических воспалительных заболеваний в течение периода наблюдения. Положительный клинический эффект может быть обусловлен активацией кислород-продуцирующих возможностей нейтрофилов и усилением функциональных свойств натуральных киллеров. Полученные данные позволяют продолжить указанную терапию в установленном режиме и мониторинг клинического и иммунологического статуса пациентов с первичным нарушением антителопродукции для конкретизации точек приложения эффектов ликопида.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Латышева Е.А., Латышева Т.В., Пашенков М.В. Первичные иммунодефициты у взрослых – анализ регистра Института иммунологии. Росс. Аллергол. Журн. 2018, Т. 15 (9), с. 17-26.
2. Латышева Е.А., Латышева Т.В., Мартынова И.А. Оценка эффективности и безопасности препарата иммуноглобулина для внутривенного введения И.Г. ВЕНА у пациентов с преимущественным нарушением синтеза антител. Росс. Аллергол. Журн. 2016, № 1, с. 16-22.
3. Baumann U., Miescher S., Vonarburg C. Immunoglobulin replacement therapy in antibody deficiency syndromes: are we really doing enough. British Society for Immunology, Clinical and Experimental Immunology. 2014: 178-183.
4. Marron T. U., Yu J. E., Cunningham-Rundles C. Toll-like receptor function in primary B cell defects. Front Biosci (Elite Ed). 2012, № 4: 1853–1863.
5. Сизякина Л.П., Андреева И.И., Кролевец Д.И. Функциональная активность клеточных факторов врожденного иммунитета при первичной агаммаглобулинемии. Иммунология. 2017, № 4, с. 223-226.
6. Сизякина Л.П., Андреева И.И., Кролевец Д.И. Способ оценки эффективности лечения больных с общевариабельной иммунной недостаточностью. пат. 2683242 С1 Рос. Федерация, опубли. 27.03.2019. Бюл. № 9.
7. Medzhitov R. Toll-like receptors and innate immunity. Nat. Immunol. 2001, Vol. 1 (2): 135–145.
8. McDermott A.J., Huffnagle G. B. The microbiome and regulation of mucosal immunity. Immunology. 2013, Vol. 142: 24–31.

9. Козлов И.Г. Микробиота, мукозальный иммунитет и антибиотики: тонкости взаимодействия. РМЖ. 2018, № 8(1), с. 19–27.
10. Козлов И.Г., Колесникова Н.В., Воронина Е.В., Гурьянова С.В., Андропова Т.М. Глюкозаминил-

мурамилдипептид и другие агонисты рецепторов врожденного иммунитета в патогенетической терапии аллергических заболеваний. Аллергология и иммунология. 2013, Т. 14 (4), с. 281-287.

## ОСОБЕННОСТИ ИММУНОРЕГУЛЯТОРНОГО ДИСБАЛАНСА У ПАЦИЕНТОВ С СЕЗОННЫМ АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ ТЕЧЕНИЯ

Сизякина Л.П.

Андреева И.И., Семенова Н.И., Закурская В.Я.

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет», г. Ростов-на-Дону.

msziakina@mail.ru

## FEATURES OF IMMUNOREGULATORY DISBALANCE IN PATIENTS WITH SEASONAL ALLERGIC RHINITIS OF VARIOUS VARIANTS OF THE COURSE

Sizyakina L.P., Andreeva I.I., Semenova N.I.

State Medical University, Rostov-on-Don.

Сезонный аллергический ринит (САР) – один из наиболее частых вариантов клинической манифестации атопии, патогенетической основой которого является аллергическое воспаление слизистой оболочки носа, опосредованное контактом с аллергеном. В зависимости от выраженности симптоматики различают легкое или среднетяжелое течение АР. Анализ характера изменений общей системы иммунного реагирования у больных САР в условиях прогрессии аллергии является патогенетической базой для формулирования объективных критериев прогноза заболевания [1,2,3,4].

**Целью** настоящего исследования является сопоставительная характеристика количественных и функциональных параметров иммунной системы у больных САР легкой и средней тяжести течения в условиях клинической ремиссии и в период паллиации.

**Материалы и методы.** Под наблюдением находились 62 человека в возрасте 18-50 лет (средний – 31,7±5,6 лет), из которых 34 больных с легким, а 28 – со среднетяжелым вариантами течения САР. Диагноз выставлялся в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями, с учетом Классификации международных согласительных документов по АР (ЕААСИ//WAO, ARIA 2008). Для контроля четырех основных симптомов САР (заложенность носа, ринорея, зуд в носу, чиханье) использовали общепринятую балльную систему – шкалу общей тяжести симптомов ринита Total nasal symptom score (TNSS) [5]. При оценке

степени тяжести клинического течения САР применяли стандартизированный опросник качества жизни Rhinitis Quality of Life Questionnaire (RQLQ) [6,7]. Скарификационные пробы выявили сенсibilизацию к аллергенам сорных трав: амброзии (91,9%), полыни (85,4%), цикламены (62,9%), подсолнечнику (35,4%), при этом в 85,5% случаев определена полисенсibilизация к трем и более аллергенам. Оценку иммунного статуса проводили в период выраженной клинической манифестации, при первичном обращении, до назначения терапии, а также в зимний период, в условиях отсутствия контакта с аллергеном и стойкой клинической ремиссии. С использованием методологии проточной цитофлюориметрии (Cytomics FC 500) определяли количественный и активационный потенциал лимфоцитов и моноцитов периферической крови с применением соответствующего набора моноклональных антител (Beckman Coulter). Метаболическую активность нейтрофилов оценивали в НСТ-тесте, содержание сывороточных иммуноглобулинов – в реакции радиальной иммунодиффузии в геле по Манчини, уровень IgE, ИФН-γ, ФНО-α, ИЛ-6, ИЛ-4 – методом ИФА. В качестве группы сравнения были обследованы 20 практически здоровых доноров крови в возрасте 22-35. Статистическая обработка полученных данных проводилась с применением пакета прикладных программ Statistica 7.0.

**Результаты и обсуждение.** Сопоставление баллов i-TNSS и г-TNSS выявило достоверные отличия в кри-