

только для стафилококковых и клебсиеллёзных антител IgA-изотипа: с 648,0 до 938,0 ($p=0,04$) и с 86,0 до 104,0 ($p=0,01$), соответственно.

Проведенное исследование выявило, что при назально-оральном введении вакцины ВП-4 у взрослого контингента из всех исследованных параметров статистически значимо изменялся (увеличивался) только уровень антибактериальных IgA-антител в слюне. В то время как у детей при местной схеме вакцинации значимо повышался не только уровень антибактериальных антител А-изотипа в слюне и назальном секрете, но и статистически значимо возрастал уровень бактериальных антител в сыворотке к обоим антигенам, причем как А-, так и G-изотипа. Это свидетельствует о различных механизмах воздействия местной вакцинации на иммунную систему взрослых и детей: у взрослого контингента стимулировался только местный антимикробный иммунитет, в то время как у детей был задействован и системный иммунный ответ. Полученные данные выявили значительную эффективность местного применения

вакцины ВП-4 для взрослых в отношении формирования мукозального антибактериального иммунитета и для детей в плане активации широкого антибактериального местного и системного иммунного ответа.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.

1. Калюжин О.В. Топические бактериальные лизаты в профилактике и лечении респираторных инфекций. // Практическая медицина, 2016, №2(94) апрель, том 2, с.69-74.
2. Liu YW, Dong SH, Zhan GY, Tan HZ, Peng YO, Wei F. Analysis of the effect of bacterial lysate and the immunologic mechanism in treating infant bronchiolitis. // Eur.Rev.Med Pharmacol Sci. 2017 Jul,21(14). 3332-3336.
3. Yin J, Xu B, Zenq X, Shen K. Broncho-Vaxom in pediatric recurrent respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis. // Int.Immunopharmacol. 2018.Jan,54.198-209.
4. Малахов А.Б., Колосова Н.Г., Хабибулина Е.В. Бактериальные лизаты в программах профилактики респираторных инфекций у детей. // Практическая пульмонология, 2015, №4, с.44-48.

ОСОБЕННОСТИ ВРОЖДЕННОГО И АДАПТИВНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ ТЕЧЕНИЯ НАСЛЕДСТВЕННОГО АНГИОНЕВРОТИЧЕСКОГО ОТЕКА.

Сизякина Л.П., Андреева И.И., Кролевец Д.И.

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

THE FEATURES OF THE INNATE AND ADAPTIVE IMMUNE RESPONSE IN PATIENTS WITH DIFFERENT VARIANTS OF THE COURSE OF HEREDITARY ANGIOEDEMA.

Sizyakina L.P., Andreeva I.I., Krolevets D.I.

State Medical University, Rostov-on-Don.

Наследственный ангионевротический отек (НАО) – заболевание, связанное с формированием рецидивирующих отеков любой области тела (лицо, конечности, слизистые оболочки дыхательных путей, гортани, желудочно-кишечного и урогенитального трактов)

[1]. Развитие заболевания обусловлено генетическим дефектом, приводящим к нарушению синтеза ингибитора эстеразы C1 компонента комплемента и формированием НАО 1-го типа, либо снижению только функциональной активности C-1 ингибитора (НАО 2-го типа) [2].

Результатом дефекта C1-ингибитора является увеличение концентрации брадикинина, что вызывает расширение сосудов, выход жидкости из кровеносного русла и формирование отека [3,4,5]. С другой стороны – система комплемента – один из факторов цельной системы иммунного реагирования, а C-1 ингибитор как компонент классического пути активации комплемента, является непосредственным участником иммунных реакций, основанных на взаимодействии приобретенных и адаптивных механизмов иммунного ответа. Что происходит с ними в отсутствии или снижении функции C-1 ингибитора, сколь существенны процессы иммунной дисрегуляции, есть ли зависимость выраженности клинических проявлений от характера дисрегуляторных изменений [7]. Это вопросы, требующие дальнейшей расшифровки.

Целью настоящей работы является анализ количественных и функциональных параметров факторов врожденного и приобретенного иммунитета у пациентов с НАО в зависимости от вариантов клинической манифестации.

Материалы и методы. Проведено клинико-иммунологическое обследование и лечение 12 больных (средний возраст $38,8 \pm 18,6$ лет, мужчин – 6, женщин – 6), страдающих НАО 1-го типа. Диагноз верифицирован с учетом Федеральных клинических рекомендаций по диагностике и лечению больных с НАО [6] на основании анамнестических данных (средний период манифестации заболевания составил $26,8 \pm 16,7$ лет, наличие семейного анамнеза), жалоб на возникающие спонтанно, либо индуцированные травмой, плотные отеки различной локализации, результатов лабораторной диагностики, выявившей снижение содержания C-1 ингибитора $< 30\%$ от нормативных значений. Клиническая манифестация заболевания у всех больных проявлялась периферическими отеками (верхние и нижние конечности), у 4-х человек регистрировались отеки гортани, у двух пациентов отмечен абдоминальный синдром. По частоте приступов в течение одного года все пациенты были разделены на 2 группы: в первую вошли больные с отеками до 6 раз (6 чел., средний возраст $40,8 \pm 12,1$ лет, длительность заболевания $25,8 \pm 13,2$ лет), вторую груп-

пу составили больные, у которых частота формирования отеков от 10 до 12 раз в год (6 чел., средний возраст $34,1 \pm 10,3$ лет, $19,7 \pm 16,2$). Иммунологическая диагностика осуществлялась в момент верификации диагноза, до назначения терапии НАО. При оценке показателей иммунного статуса использовали проточную цитофлюориметрию с соответствующим набором моноклональных антител (anti-CD3, CD4, CD8, CD16, CD25, CD14, CD282, CD284, HLA DR, Foxp3, GransimB). Фенотипирование мононуклеаров периферической крови осуществляли на проточном цитофлюориметре Cytomics FC 500 (Beckman Coulter). В связи с одновременным определением количества клеток и их активационного потенциала, использованы антитела с двух- и трехцветной меткой в соответствии с методиками производителя. Количественное определение иммуноглобулинов А, М, G в сыворотке крови проводили методом радиальной иммунодиффузии, оценку образования активных форм кислорода нейтрофилами осуществляли с помощью НСТ-теста. В качестве группы сравнения были обследованы 10 практически здоровых доноров крови в возрасте 22-35 лет. Статистическая обработка данных проводилась с применением пакета прикладных программ Statistica 7.0 и электронных таблиц Excel 2007. Значимость различий оценивалась с помощью критерия Манна-Уитни. Сравнение связанных групп осуществлялось с использованием критерия Вилкоксона.

Результаты и обсуждение. Полученные данные иммунологического тестирования пациентов первой группы, у которых клиническая манифестация НАО характеризовалась отеками периферической либо смешанной локализации при частоте приступов от 3 до 6 раз в год, а содержание в плазме C-1 ингибитора было снижено до $0,065 \pm 0,014$ г/л (норма $0,210-0,390$ г/л), выявлены изменения в адаптивном иммунитете, связанные с активационными потенциалами Т-лимфоцитов. Так, определяется снижение количества Т-лимфоцитов, экспрессирующих маркер поздней активации HLA DR+ ($CD3+HLA DR+$ $2,12 \pm 1,28\%$, в контроле $8,04 \pm 0,14\%$), а также выявлены изменения других параметров, свидетельствующих об усилении функциональных свойств Т-эффекторной

субпопуляции. Так, отмечается повышение как количества CD3+ CD8+ цитотоксических лимфоцитов ($33,6 \pm 6,3\%$, в контроле $21,88 \pm 0,3\%$), так и их литического потенциала ($CD8+Gr+29,2 \pm 4,9\%$, в контроле $9,38 \pm 2,21\%$). В показателях, отражающих функциональные свойства клеточных факторов врожденного иммунитета, отмечено снижение адаптационных ресурсов кислородзависимого метаболизма нейтрофилов (Кст НСТ $1,62 \pm 0,13$ у.е., в контроле $2,15 \pm 0,02$ у.е.)

У больных НАО с более выраженной клинической манифестацией (частота формирования отеков 10-12 раз в год при среднем содержании в плазме С-1 ингибитора $0,064 \pm 0,012$ г/л) ряд изменений в параметрах иммунного статуса соответствовали критериям, которые отмечены при характеристике пациентов первой группы. Так, выявляется снижение Т-лимфоцитов с маркерами поздней активации ($CD3+HLA DR+2,78 \pm 1,4\%$) при увеличении количества ($CD3+CD8+28,6 \pm 2,97\%$) и литических потенциалов ($CD8+Gr+\% - 25,8 \pm 8,6\%$) цитотоксических лимфоцитов, также выявлено угнетение адаптационных резервов нейтрофилов (Кст НСТ $1,60 \pm 0,16$ у.е.). В то же время, при более частой манифестации НАО изменения затрагивают и В-звено адаптивного иммунитета, у больных данной группы выявлено увеличение числа циркулирующих В-клеток ($CD20+15,05 \pm 5,09\%$), регистрируется статистически значимое повышение, по отношению к контрольным цифрам ($1,4 \pm 0,3$ г/л), содержания в сыворотке крови IgA ($2,34 \pm 0,4$ г/л). Также прогрессируют изменения в системе врожденных иммунных процессов. У пациентов с более частыми отеками регистрируется увеличение как количества клеток лимфоцитарной популяции врожденного иммунитета ($CD16+19,2 \pm 4,5\%$, в контроле $12,12 \pm 0,25\%$), так и активация их Гранзим-опосредованных литических свойств ($CD16+Gr+18,5 \pm 3,4\%$, в контроле $10,21 \pm 1,10\%$). Сопоставление полученных данных, характеризующих параметры функционирования иммунной системы в зависимости от частоты клинической манифестации НАО, показывает, что критериями, ассоциированными с выраженностью клиннки НАО, являются показатели эффекторных лимфоцитов адаптивного и врожденного

иммунного ответа. При этом первично изменения затрагивают цитотоксическую субпопуляцию Т-клеток. Усиление литических свойств CD8+Т-эффекторов проявляются при частоте до 6 раз в год и остаются высокими в условиях прогрессии клинической манифестации (до 12 отеков в год), тогда как увеличение количества В-лимфоцитов, а также числа CD16+-натуральных киллеров ассоциировано только с высокой частотой формирования отеков.

Таким образом, анализ параметров иммунного реагирования у больных с первичным дефектом системы комплемента выявил нарушение активационных потенциалов как клеточного, так и гуморального компонентов адаптивного иммунитета, а также ассоциацию изменений с частотой формирования отеков – чем выраженнее клиническая манифестация первичного дефекта системы комплемента, тем более значимо меняются показатели системного адаптивного и врожденного иммунного ответа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Nzeako, U.C. Hereditary angioedema: a broad review for clinicians / U.C.Nzeako, E.Frigas, W.J.Tremaine // Arch Intern Med. – 2001. – №20. – P.2417–2429.
2. Zanichelli, A. Hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency: delay in diagnosis in Europe Allergy Asthma / A.Zanichelli, M.Magerl, H.Longhurst, V.Fabien, M.Maurer // Clin Immunol. – 2013. – №1. – P.29.
3. Davis, A.E. The pathophysiology of hereditary angioedema / A.E.Davis // Clin Immunol. – 2005. – №1. – P.3–9.
4. Cugno, M. C1-inhibitor deficiency and angioedema: molecular mechanisms and clinical progress / M.Cugno, A.Zanichelli, F.Foieni, S.Caccia, M.Cicardi // Trends Mol Med. – 2009. – №9. – P.69–78.
5. Жадова Таисия Алексеевна, Заикина Мария Васильевна, Туев Александр Васильевич Наследственный ангионевротический отек у пациента 18 лет // Пермский медицинский журнал. 2016. №1. С.111-115
6. Латышева Т.В., Латышева Е.А. Наследственный ангиоотек: клинические рекомендации для врачей. Российский аллергологический журнал. - 2015.- 4.-С. 27–34.
7. Сизякина Л.П., Андреева И.И. Интраиммунная дисрегуляция как парадигма сближения иммунодефицитов и аутоиммунитета // Аллергология и иммунология. -2017.-Т.18,№2.- С.94-96