

# ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОЙ ИММУНОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ПЕРВИЧНОЙ А(ГИПО) ГАММАГЛОБУЛИНЕМИЕЙ

Сизякина Л.П., Андреева И.И., Кролевец Д.И., Антонова Е.А.

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

## THE EFFICIENCY OF COMPLEX IMMUNOTHERAPY IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH PRIMARY A (HYPO) GAMMAGLOBULINEMIA

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

State Medical University, Rostov-on-Don.

Одной из важных проблем современной клинической иммунологии являются первичные иммунодефициты (ПИД) – генетически обусловленная неполноценность иммунной системы. Более половины всех ПИД приходится на иммунодефициты с дефектами антителообразования, большую долю среди которых составляет общевариабельная иммунная недостаточность (ОВИН) и X-сцепленная агаммаглобулинемия (X-АГГ). [1,2]. Несмотря на различия в патогенезе, манифестация перечисленных клинических вариантов ПИД имеет сходную картину, связанную с рекуррентными бактериальными инфекциями респираторного тракта. Эти нозологии также объединяет единый подход к проведению патогенетически значимой терапии, заключающейся в замещении врожденного дефекта антителообразования экзогенным введением иммуноглобулинов. Следствием регулярной адекватной заместительной терапии является снижение частоты и длительности обострений хронических инфекций [3,4]. Тем не менее, далеко не во всех случаях отмечается полное купирование клинических проявлений иммунодефицита [5,6].

Цель исследования – изучить эффективность дополнительной иммунокоррекции в лечении больных с первичной а(гипо)гаммаглобулинемией.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 28 пациентов в возрасте 10-60 лет (18 мужчин, 10 женщин) с диагнозом ОВИН (16

человек) и X-АГГ (12 человек). Представлены результаты клинико-диагностического мониторинга сразу после верификации диагноза, через два года регулярной заместительной терапии, а также после года комплексной иммунотерапии, включающей помимо ВВИГ (Привиджен, 0,4 г/кг массы, ежемесячно) применение глюкозаминилмурамилдипептида Ликопид (1 мг, 2 раза в сутки по 10 дней каждого месяца). Комплексную 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 [7]. Контрольную группу составили 10 практически здоровых доноров крови в возрасте 20-32 лет. Математическую обработку полученных данных проводили, используя программу Statistica 7.0.

Результаты и обсуждение. На момент верификации диагноза ПИД у всех больных сформировались очаги хронической инфекции ЛОР-органов и бронхолегочной системы. Частота рецидивирования хронического синусита, хронического бронхита составляла 10-12 раз в год, пневмонии – от одного до трех эпизодов в год. Поражение бронхолегочной системы сопровождалось развитием осложнений в виде бронхоэктазов у 4-х пациентов. Среднее количество дней применения антибиотиков

для лечения инфекционных процессов составило  $112,2 \pm 34,6$  а частота обострений хронических инфекций  $9,2 \pm 2,7$  эпизодов в год. При иммунологическом обследовании пациентов, проведенном до начала заместительной терапии, выявлено снижение суммарного содержания иммуноглобулинов классов А, М, G сыворотки крови до  $2,34 \pm 1,15$  г/л. Генетически обусловленный дефект гуморального звена иммунного ответа сопровождался изменениями в параметрах, характеризующих клеточные компоненты врожденной защиты. Так, отмечалось угнетение кислородзависимого метаболизма нейтрофилов, верифицируемое снижением НСТсп. до  $79,1 \pm 6,2$  у.е. (в контроле  $99,1 \pm 5,0$  у.е.) при снижении адаптационных возможностей нейтрофильного фагоцитоза (Кст НСТ  $1,5 \pm 0,3$  у.е., в контроле  $2,1 \pm 0,1$  у.е.). Кроме того, выявлено уменьшение числа CD16+ -лимфоцитов ( $6,30 \pm 1,13\%$ ; в контроле  $12,1 \pm 1,2\%$ ) и угнетение их литического потенциала (CD16+Gr+  $4,30 \pm 1,3\%$ , в контроле  $10,21 \pm 1,10\%$ ). Все пациенты после верификации диагноза получали заместительную терапию ВВИГ. Количество сывороточных иммуноглобулинов пациентов через два года ВВИГ-терапии стало объективным свидетельством ее эффективности: средний претрансфузионный уровень IgG составил  $9,1 \pm 1,7$  г/л. В то же время, у пациентов продолжали регистрироваться эпизоды обострений очагов хронической инфекции, которые в среднем составили в течение первого года  $6,4 \pm 1,8$ , а второго года –  $5,7 \pm 1,9$ . Среднее количество дней применения антибиотиков для лечения инфекционных процессов в течение второго года наблюдения составило  $27,7 \pm 14,2$ . Анализ параметров иммунного статуса показал, что в системе врожденного иммунитета в результате длительной заместительной терапии не выявлено изменений в количестве (CD16+  $7,03 \pm 2,81\%$ ) и функции (CD16+Gr+  $4,4 \pm 2,6\%$ ) лимфоидных клеток врожденного иммунитета. Эффект заместительной терапии отразился на повышении спонтанной кислородзависимой метаболической активности нейтрофилов (НСТ сп.  $91,35 \pm 12,91$  у.е.), но способность к активации в условиях дополнительного стимула не была восстановлена (Кст НСТ  $1,39 \pm 0,13$  у.е.). Полученные результаты свидетельствуют, что ВВИГ-терапия полностью

не восстанавливает адаптационный потенциал нейтрофильных фагоцитов и сниженные литические потенции натуральных киллеров. При дальнейшем мониторинге все пациенты были разделены на 2 группы. В первую вошли 17 человек, продолжавших получать терапию только внутривенными иммуноглобулинами, пациенты второй группы (11 человек) в дополнение к ВВИГ получали ликолипид по следующей схеме: 1 мг, 2 раза в сутки, 10 дней каждого месяца в течение года. Анализ характера заболеваемости пациентов в течение года показала, что частота эпизодов обострений очагов хронической инфекции в первой группе, получавшей только заместительную терапию, составила  $5,1 \pm 2,1$  при количестве дней применения антибиотиков  $23,2 \pm 10,3$ . У пациентов, получавших дополнительную регулярную коррекцию МГДП, частота эпизодов была  $1,9 \pm 1,5$ , а количество дней применения антибиотиков  $9,2 \pm 4,1$ . Различия в показателях иммунного статуса между группами состояли в параметрах, отражающих метаболические потенции нейтрофильных фагоцитов. У больных, получавших комбинированную терапию, К ст. НСТ повысился до  $1,94 \pm 0,14$ , тогда как в группе сравнения (только ВВИГ) остался на прежнем уровне и составил  $1,41 \pm 0,18$  у.е.

Таким образом, полученные результаты демонстрируют, что дополнение стандартной заместительной терапии иммуноотропными препаратами, точкой приложения которых являются клеточные элементы системы врожденного иммунитета, повышают эффективность заместительной терапии ВВИГ.

#### ЛИТЕРАТУРА.

1. Hurst J.R., Workman S., Garcha D.S., Seneviratne S.L., Haddock J.A., Grimbacher B. Activity, severity and impact of respiratory disease in primary antibody deficiency syndromes. *J. Clin. Immunol.*, 2013, vol. 10, pp. 643-695
2. Латышева Е.А. Первичные иммунодефициты: состояние проблемы на сегодняшний день. *ИМФ-центры в России. Вопросы современной педиатрии.* 2013. Т.12. №6. С. 73-77.
3. 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. *Рос.аллергол. журн.* 2016; (1): 16-22.

4. Agarwal S., Cunningham-Rundles C. Treatment of hypogammaglobulinemia in adults: a scoring system to guide decisions on immunoglobulin replacement. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2013, vol. 131, no. 6, pp. 1699-1701.
5. Сизякина Л.П., Андреева И.И. Дискордантность параметров адаптивного и врожденного иммунного ответа при заместительной терапии у больных X-сцепленной агаммаглобулинемией. *Иммунология*. 2014. Т. 35. №2. С. 89-91
6. Сизякина Л.П., Андреева И.И., Кролевец Д.И. Функциональная активность клеточных факторов врожденного иммунитета при первичной агаммаглобулинемии//*Иммунология*. - 2017. -Т38., №4.- С.223-226
7. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Ярилин А.А. Руководство по клинической иммунологии. Диагностика заболеваний иммунной системы: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009.

## ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ МЕМБРАННЫХ МАРКЕРОВ В-ЛИМФОЦИТОВ ПРИ СЕРОНЕГАТИВНОМ ВАРИАНТЕ ТЕЧЕНИЯ СУСТАВНОЙ И ВИСЦЕРАЛЬНОЙ ФОРМЕ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Сизякина Л.П., Харитоновна М.В.

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

### ESPECIALLY THE EXPRESSION OF MEMBRANE MARKERS OF B-LYMPHOCYTES IN SEROPOSITIVE OPTION, THE CURRENT ARTICULAR AND VISCERAL FORM OF RHEUMATOID ARTHRITIS.

Sizyakina L. P., Kharitonova M. V.

State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Серопозитивный вариант ревматоидного артрита (РА) характеризуется потерей В-клеточной толерантности, приводящей к синтезу широкого спектра аутоантител, синтезу ревматоидного фактора (РФ), к активации системы комплемента, Т-лимфоцитов и развитию воспаления и деструкции тканей организма. Учитывая, что продуцентами РФ являются В-лимфоциты и что серонегативный вариант характеризуется отсутствием РФ, а также неоднородностью субпопуляций В-клеток актуальным является вопрос о динамике субпопуляций В-лимфоцитов их дифференцировки и созревания при серонегативном варианте РА, степени экспрессии мембранных маркеров их функциональной активности при серонегативном варианте.

Целью работы является изучение особенностей иммунофенотипа В-лимфоцитов на раз-

ных этапах иммуногенеза, при серонегативном варианте течения суставной и висцеральной формы ревматоидного артрита (РА).

Материалы и методы

Обследовано 38 пациентов с серонегативным вариантом и висцеральной формой РА, в стадии обострения, вторая степень активности, медленно прогрессирующее течение. Средний возраст обследуемых 54±5 года. Диагноз устанавливался на основании диагностических критериев Американской ревматологической ассоциации 1987 года и классификации Ассоциации ревматологов России 2007 года. Пациенты были разделены на две группы по вариантам течения. Первую группу составили 23 больных, с суставной формой течения РА. Вторую группу - 15 больных с висцеральной формой. Контрольную группу составили 10 практически здоровых доноров в возрасте 40-50 лет.