

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.