

Общероссийская общественная организация
«Ассоциация ревматологов России»



Rheumatology science & practice



ISSN 1995-4484 (Print)
ISSN 1995-4492 (Online)

научно-практическая РЕВМАТОЛОГИЯ



2018;56(3, прил. 3)

ТЕЗИСЫ ДОКЛАДОВ
III ВСЕРОССИЙСКОГО КОНГРЕССА
«АУТОИММУННЫЕ
И ИММУНОДЕФИЦИТНЫЕ
ЗАБОЛЕВАНИЯ»

Москва, 16–17 ноября 2018 г.

**Тезисы докладов
III Всероссийского конгресса
«АУТОИММУННЫЕ
И ИММУНОДЕФИЦИТНЫЕ
ЗАБОЛЕВАНИЯ»**

Москва, 16–17 ноября 2018 г.

Организаторы



Российская академия наук



**МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

Минздрав РФ



Совет молодых ученых РАН



Российское научное медицинское
общество терапевтов



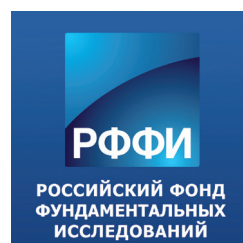
Совет при Президенте Российской Федерации
по науке и образованию

Координационный совет по делам молодежи
в научной и образовательной сферах

При поддержке



Российский
научный
фонд



Соорганизаторы



НМИЦ
эндокринологии
Минздрава России



Институт
иммунологии ФМБА
России



Институт
Ревматологии
им. В.А. Насоновой



Ассоциация
ревматологов
России



Научный центр
неврологии



НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева



ЦНИИОИЗ



НМИЦ онкологии
им. Н. Н. Блохина



РНИМУ
им. Н.И. Пирогова



Национальное
общество детских
гематологов
и онкологов



ФИЦ питания
и биотехнологии



Московский
клинический
научный центр
им. А.С. Логинова



Федерация
лабораторной
медицины



НМИЦ кардиологии
Минздрава России



Общество
офтальмологов
России



Институт
биоорганической
химии Российской
академии наук



НИИ
биомедицинской
химии имени
В.Н. Ореховича



НМИЦ акушерства,
гинекологии
и перинатологии
им. Кулакова



Государственный
научный центр
дерматовенерологии
и косметологии



Российское
кардиологическое
общество



Российская
медицинская
академия
непрерывного
профессионального
образования



Научный центр
здоровья детей



Союз педиатров
России



МОНИКИ
им. М.Ф. Владимирского



Российское научное
общество
иммунологов



Институт
усовершенствования
медицинских специалистов

ПОСТМОРТАЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ИММУНОЗАВИСИМОЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

Guojun Liu¹, Xue Lei², Болков М.А.³, Дерябина С.С.³,
Крохалева Я.М.⁴, Тузанкина И.А.³

¹Институт естественных наук и математики УрФУ,
Екатеринбург, Россия;

²Физико-технологический институт, УрФУ, Екате-
ринбург, Россия;

³Химико-технологический институт, УрФУ, Екате-
ринбург, Россия;

⁴ГБУЗ СО «Свердловское областное патологоанатоми-
ческое бюро», Екатеринбург, Россия

Введение и цель.

Проводился анализ причин смерти детей с признаками иммунопатологии, в том числе такими как лимфопения, нейтропения, агранулоцитоз, тяжелые аутоиммунные и инфекционные проявления.

Материалы и методы.

Для установления причины смерти проводился ретроспективный анализ истории развития ребенка, истории болезней, результатов лабораторных и инструментальных исследований. Анализировались протоколы патологоанатомических исследований и гистологических исследований тканей. Математическая обработка данных проводилась с использованием программы R-Studio.

Результаты.

Выявлен предварительный список морфологических критериев ПИД, среди которых на первом месте различные дисплазии тимуса, в том числе гипоплазии, свидетельствующие о дисэмбриогенезе органа, комбинация дисплазии тимуса с пороками развития. Имеет значение лимфоидная, эозинофильная или гистиоцитарная инфильтрация, признаки шока. Среди 87 случаев смертей детей с клиническими и лабораторными признаками иммунопатологии в 48 случаях (55%) постмортально установлен диагноз первичного иммунодефицита (ПИД). Из них 46 — комбинированные ПИД, 1 синдром Ди Джорджи, 1 X-сцепленная врожденная нейтропения. В 4 случаях выборочно проводилось исследование уровня TREC и KREC, полученных из сухих пятен крови, взятых при неонатальном скрининге. Во всех случаях у детей при жизни была лимфопения, а причиной смерти указывалась инфекция или врожденные пороки развития. Однако, значения TREC (75 % случаев) и KREC (100%) в этих случаях были близки к нулю.

Выводы.

Анализ сухих пятен крови на уровень TREC и KREC продолжается. Ведется математическая обработка множества клинических и морфологических критериев.

Работа выполнена при финансовой поддержке постановления № 211 Правительства Российской Федерации, контракт № 02.А03.21.0006

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ СЛУЧАЯ БЕРЕМЕННОСТИ НА ФОНЕ МОЗАИЧНОГО СИНДРОМА ШЕРЕШЕВСКОГО–ТЕРНЕРА И ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ В ИСХОДЕ АУТОИММУННОГО ГЕПАТИТА 1 ТИПА

Абдулганиева Д.И., Одинцова А.Х., Мухаметова Д.Д.,
Бодрягина Е.С.

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский
университет» Минздрава России, Казань, Республика
Татарстан, Россия;

ГАОУ «Республиканская клиническая больница МЗ РТ»,
Казань, Республика Татарстан, Россия

Введение.

Бесплодие при синдроме Шерешевского–Тернера (СШТ) является наиболее частой проблемой, однако при мозаичных вариантах возможно наступление беременности.

Цель.

Изучить течение и ведение беременности при сочетании СШТ и цирроза печени в исходе аутоиммунного гепатита (АИГ).

Результаты.

Пациентка М., 25 лет, беременность 26 недель, обратилась с жалобами на умеренную общую слабость, дневную сонливость. Из анамнеза известно, что в детском возрасте отмечалось отставание в росте, в связи с чем в 5 лет консультирована генетиком, был диагностирован СШТ, мозаичный вариант 46,XX/45,X. Нарушения менструального цикла не отмечались. В 2004 г. появилась желтуха, повышение трансаминаз, проведена биопсия печени, подтвердившая АИГ. Назначен преднизолон 30 мг/сутки, на фоне которого нормализация трансаминаз. В 2006 г. на фоне терапии развилась спленомегалия. Проведена повторная биопсия, выявившая цирроз печени. Пациентка продолжила преднизолон в дозе 15–5 мг. В 2016 г. возникла беременность — первая, незапланированная, желанная. На сроке 10 недель — угроза выкидыша, стационарное лечение. На сроке 12 и 24 недель — УЗИ плода в норме. Из перенесенных заболеваний отмечает с 2007 г. эпилепсию, принимает бензобарбитал, ремиссия с 2009 г. При осмотре были определены «стигмы» СШТ — низкий рост, короткая шея, низкий уровень роста волос на шее и широко поставленные глаза. Цирроз печени находился в компенсации, класс А по Чайлд-Пью. Решено пролонгировать беременность, продолжить преднизолон 7,5 мг, бензобарбитал. Учитывая имеющиеся риски, планировалось родоразрешение путем кесарева сечения, которое было проведено на сроке 37 недель, родился здоровый мальчик.

Выводы.

Данный клинический пример демонстрирует возможность наступления, пролонгирования и вынашивания беременности при СШТ, а также успешность родоразрешения при сопутствующем циррозе печени в исходе АИГ с рождением здорового ребенка.

СЛУЧАЙ РАДИОЛОГИЧЕСКИ ИЗОЛИРОВАННОГО СИНДРОМА

Абусуева Б.А., Гебекова Р.Р., Манышева К.Б.,
Рахманова А.А.

ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Республика Дагестан, Россия;

ГБУ РД «Республиканская клиническая больница», Республика Дагестан, Россия

Введение.

Постановка диагноза достоверного рассеянного склероза требует соответствия двум критериям: диссеминации в пространстве и времени. В случае, когда вероятные очаги демиелинизации являются асимптомными, пациенту ставится диагноз радиологически изолированный синдром является.

Цель.

Описание клинического случая радиологически изолированного синдрома из собственных наблюдений.

Результаты.

Пациентка 57 лет поступила в неврологическое отделение с жалобами на постоянную распирающую головную боль без четкой локализации. Больной себя считала около 1 года, возникновение заболевания связывала с перенесенными стрессами в связи с тремя оперативными вмешательствами (микродискэктомия грыжи МПД L5-S1, повторное вмешательство в связи с послеоперационными инфекционными осложнениями, повторная микродискэктомия, обусловленная рецидивом грыжи МПД). В невростатусе: Сознание ясное. Менингеальных знаков нет. Глазные щели D=S. Зрачки D=S. Фотореакции живые. Движения глазных яблок в полном объеме. Нистагма нет. Лицо симметричное. Язык при высовывании по средней линии. Глотание и фонация не нарушены. Сухожильные рефлексы с рук симметричные, коленный справа снижен, ахиллов рефлекс справа abs. Гипестезия в зоне иннервации S1 корешка справа. Патологических знаков нет. Гипотония и гипотрофия мышц правой голени. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. В позе Ромберга устойчива. Речь не нарушена. Когнитивно-мнестические функции сохранены. Эмоционально лабильна. Функцию тазовых органов контролирует. На МРТ головного мозга: множественные очаги в субкортикальных отделах лобно-теменных долей обоих полушарий головного мозга и в мозолистом теле, вероятнее всего демиелинизирующего характера. При контрастном усилении выявлен субкортикальный очаг в правом полушарии мозжечка, накопивший контраст. Зрительные вызванные потенциалы: имеются признаки ухудшения проведения зрительной афферентации на хиазмальном уровне (нельзя исключить демиелинизацию). При детальном расспросе ремиттирующих неврологических симптомов в анамнезе не выявлено. Люмбальную пункцию с целью определения олигоклональных Ig G выполнить не удалось. В связи с соответствием очагов диагностическим критериям радиологически изолированного синдрома, пациентке поставлен клинический диагноз: *Suspicio Multiplex*. Радиологически изолированный синдром.

Выводы.

Радиологически изолированный синдром является диагностической находкой, в связи с чем достоверно установить его эпидемиологию невозможно. Каждый отдельно взятый задокументированный случай представляет научный интерес и углубляет представления клиницистов о рассеянном склерозе.

CD4+ CD25^{high} FoxP3-РЕГУЛЯТОРНЫЕ Т-КЛЕТКИ ПРИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКЕ: КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ АССОЦИАЦИИ

Александрова Е.Н.¹, Меснянкина А.А.²,
Александркин А.А.², Новиков А.А.¹, Соловьев С.К.²

¹ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия;

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой», Москва, Россия

Введение.

Ключевым звеном в нарушении периферической толерантности к собственным антигенам с развитием аутоиммунных реакций и воспаления при системной красной волчанке (СКВ) является снижение количества и супрес-

сорной активности CD4+ CD25^{high} FoxP3 регуляторных Т-клеток (Трег)

Цель.

Изучить количество CD4+CD25+FoxP3+ Трег периферической крови при СКВ в зависимости от клинико-лабораторных проявлений заболевания.

Материалы и методы.

Обследовано 20 больных СКВ (критерии SLICC/ACR 2012 г.): 19 женщин, 1 мужчина в возрасте 32±13 лет с длительностью заболевания 5,0 (1–10) лет. Активность СКВ у 14 больных была высокой степени (SLEDAI-2K ≥10) – 15 (10–22) баллов, у 6 – средней степени (SLEDAI-2K <10) – 7(6–8) баллов. Все больные получали стандартную глюкокортикоидную и иммуносупрессивную терапию без применения генно-инженерных биологических препаратов. Контрольную группу составили здоровые доноры (ЗД) (n=21). Иммунофенотипирование Трег проводили методом многоцветной проточной цитофлуориметрии.

Результаты.

При СКВ процент Трег периферической крови был выше (8,8;7,5–10,5 vs 12,0;8,8–17,0%, p<0,02), а их абсолютный уровень – ниже (0,05; 0,04–0,06 vs 0,03;0,02–0,05x10⁹/L, p<0,036), чем у ЗД. У пациентов с острым течением СКВ отмечено более низкое процентное содержание Трег по сравнению с данным показателем при хроническом течении заболевания (9,0;8,3–9,9 vs 13,5;12,7–18,7%, p<0,02). Выявлена отрицательная корреляция между относительным уровнем Трег и активностью болезни (r=-0,52, p<0,05). Дефицит абсолютного количества Трег ассоциировался с повышением уровня IgG в крови (r=-0,52, p<0,05).

Выводы.

При СКВ отмечается снижение абсолютного количества CD4+CD25+FoxP3+Трег периферической крови по сравнению с донорами. Дефицит Трег наиболее выражен у пациентов с острым вариантом течения заболевания, высокой активностью патологического процесса и гиперпродукцией IgG.

ПРИНЦИПЫ И ЭТАПЫ ДИАГНОСТИКИ ПЕРВИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Андрееш Л.П., Ревенко Н.Е., Сакарэ В.К.,
Барба Д.В., Цуркану Т.В., Ярмолук О.В.

Университет Медицины и Фармации имени Николая Тестемицану, Республика Молдова

Введение.

Ранняя диагностика первичных иммунодефицитов (ПИД) остаётся сложной проблемой медицины и требует новых подходов и методов обследования.

Цель.

Оптимизация протокола обследования больных с ПИД.

Материалы и методы.

Обследованно 632 больных с подозрением на ПИД с использованием клинических и параклинических методов (функциональные, инструментальные, лабораторные, в том числе иммунологические, молекулярно-генетические и др.

Результаты.

Одним из первых этапов исследования было повышение уровня знаний врачей учреждений первичного ока-

заявления медицинской помощи путем проведения научно-практических конференций по вопросам клиники, диагностики и лечения ПИД. На этом этапе обследования больных в Центрах Семейных Врачей и районных больницах использовали клиничко-анамнестический и, по показаниям, функциональные, рентгенологические, лабораторные методы. Этот спектр обследований был дополнен определением концентрации сывороточных иммуноглобулинов класса М, G, A, и E-общий с использованием метода ELISA. Внедрение тестирования Т и В — наивных лимфоцитов с использованием метода TREC/KREC будет способствовать ранней диагностики и улучшению лечения больных. Следующий этап включал клиничко-иммунологическое обследование на уровне специализированных отделений Центра Охраны Матери и Ребенка с определением показателей иммунограммы популяции и субпопуляции лимфоцитов на флуцитометре, концентрация основных классов и подклассов сывороточных иммуноглобулинов, активности фагоцитоза и компонентов комплемента, антител различного генеза и спектра. Подтверждение клиничко-иммунологического диагноза ПИД осуществлялось молекулярно-генетическим тестированием соответствующего гена. Новым подходом ранней диагностики ПИД было внедрение тестов TREC/KREC для обследования новорожденных на 2–3 день жизни с определением количества эксцизионных колец и Т и ВН — наивных лимфоцитов.

Выводы.

Диагностика ПИД является сложной и трудной задачей требующая использования комплекса клиничко-лабораторных методов исследования с использованием новых подходов и методов. Внедрение теста TREC/KREC в диагностике ПИД будет способствовать ранней их диагностике и оптимизации лечения.

TNFR2- И Т-РЕГУЛЯТОРНЫЕ КЛЕТКИ КАК МИШЕНИ ПРИ ТЕРАПИИ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

Атретхань К.-С.Н.^{1,2}, Муфазалов И.А.^{1,3}, Кучмий А.^{1,4}, Гоголева В.С.^{1,2}, Андришевски Д.³, Друцкая М.С.^{1,2}, Круглов А.А.^{2,4}, Вайсман А.³, Недоспасов С.А.^{1,2}

¹ФГБУН «Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта» РАН, Москва, Россия;

²Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, биологический факультет, кафедра иммунологии, Москва, Россия;

³Institute for Molecular Medicine, University Medical Center of the Johannes Gutenberg University of Mainz, Mainz, Germany;

⁴German Rheumatism Research Center (DRFZ), a Leibniz Institute, Berlin, Germany

Введение.

Нарушенная регуляция TNF характерна для целого ряда аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит, болезнь Крона, псориаз и рассеянный склероз (РС). При этом, системная блокировка TNF широко применяется в терапии некоторых из них, но оказалась неэффективной в лечении РС. Помимо ключевой роли TNF в воспалении, этот цитокин обладает регуляторными свойствами, необходимыми для поддержания гомеостаза в организме, поэтому системная блокировка TNF может иметь побочные эффекты и нежелательные последствия. Новым подходом в лечении различных аутоиммунных патологий может быть активация регуляторного сигнального пути, опосредованного TNF.

Целью данной работы было изучение роли TNFR2 на Т-регуляторных клетках в контроле нейровоспаления.

Материалы и методы.

Для исследования этого вопроса в нашей лаборатории были созданы новые гуманизированные по генам TNF и TNFR2 мыши с возможностью кондиционного удаления TNFR2 в FoxP3+ Т-регуляторных клетках.

Результаты.

Мы обнаружили, что удаление TNFR2 на Т-регуляторных клетках приводит к усилению клинических симптомов ЕАЕ, сопровождающихся экспансией патогенных Th17 клеток как в ЦНС, так и на периферии. Также мы обнаружили, что TNFR2 участвует в поддержании супрессорного фенотипа Т-регуляторных клеток. Удаление TNFR2 приводит к снижению экспрессии FoxP3, CD25, CTLA-4 и GITR, ключевых молекул, участвующих в подавлении аутоиммунных реакций. Более того, в функциональном тесте Т-регуляторные клетки с генетическим удалением TNFR2 не способны подавлять пролиферацию Т-клеток *in vitro*, что также свидетельствует о важной роли TNFR2 в регуляции иммунного ответа. Таким образом, мы обнаружили, что TNFR2 участвует в поддержании супрессорного фенотипа Т-регуляторных клеток и обеспечивает контроль патогенных Th17 клеток в модели ЕАЕ.

Выводы.

В связи с этим, мы считаем, что TNFR2 на Т-регуляторных клетках потенциально может быть мишенью для агонистов в терапии аутоиммунных заболеваний.

Работа осуществлена при поддержке гранта Российского научного фонда №14-50-00060.

АНТИЛИМФОЦИТАРНЫЕ АНТИТЕЛА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ЛЮДЕЙ

Атгаб Мургада Имад Атгаб, Снигирёв А.Я., Храмова Т.В., Бедулева Л.В., Меньшиков И.В.

¹ФГБОУ ВО «Удмуртский государственный университет», Ижевск, Россия;

²БУЗ УР «Удмуртский Республиканский Центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями», Ижевск, Россия

Введение.

Согласно аутоиммунной гипотезе СПИДа причиной гибели незараженных CD4 Т лимфоцитов могут быть аутоантител против CD4+клеток, образующиеся в результате идиотип-антиидиотипических реакций на gp120 гликопротеин ВИЧ. Однако, данные об аутоантителах к CD4 Т лимфоцитам, для выявления которых обычно используют рекомбинантную форму CD4 белка, противоречивы. В некоторых исследованиях показано, что эти антитела — причина гибели CD4 Т лимфоцитов при ВИЧ-инфекции, в других, что данные антитела либо не обнаруживаются, либо не связываются с лимфоцитами, и, как следствие, не принимают участие в их гибели. Поэтому выяснение роли аутоантител к CD4 в гибели CD4 Т лимфоцитов при ВИЧ-инфекции остается актуальной задачей. Также необходимо подобрать метод выявления антител к CD4 Т лимфоцитам, ассоциированных с ВИЧ-инфекцией.

Цель.

Исследовать связь антител к лимфоцитам с уровнем CD4 Т лимфоцитов у ВИЧ-инфицированных людей.

Материалы и методы.

Были исследованы образцы крови 33 ВИЧ-положительных больных, находящихся на учете в Удмуртском Рес-

публиканском Центре по профилактике и борьбе со СПИ-Дом и инфекционными заболеваниями, и 14 ВИЧ-отрицательных доноров. В плазме крови определяли уровень антител против аллогенных лимфоцитов. Аллогенные лимфоциты были получены из крови здоровых людей. Уровень антилимфоцитарных антител выражали в процентах лимфоцитов, их связавших. Для этого использовали антитела против IgG человека, подсчитывали методом проточной цитометрии.

Результаты.

У 16 из 33 ВИЧ-инфицированных обнаружены антитела, связывающие аллогенные лимфоциты здоровых людей. У ВИЧ-отрицательных доноров данные антитела не выявлены. Обнаружено, что у ВИЧ-инфицированных больных, имеющих антилимфоцитарные антитела, количество CD4 Т лимфоцитов достоверно ниже (280 ± 324 клеток/мкл крови), чем у ВИЧ-инфицированных, в крови которых антилимфоцитарные антитела не выявлены (604 ± 272 клеток/мкл).

Выводы.

Таким образом, антилимфоцитарные антитела обнаружены у 49% ВИЧ-инфицированных людей и ассоциированы с низким количеством CD4 Т лимфоцитов в крови.

ЛЕЧЕНИЕ РЕЗИСТЕНТНОГО К БЛОКАТОРАМ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ ВТОРИЧНОГО ФЕНОМЕНА РЕЙНО ПРИ АУТОИММУННЫХ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Багаутдинова З.Р.¹, Гайсин И.Р.²

¹БУЗ УР «Республиканский клинико-диагностический центр МЗ УР», Ижевск, Россия;

²ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, Ижевск, Россия

Введение.

Лечение вторичного феномена Рейно (ФР), кроме немедикаментозных методов, начинается с препаратов, обладающих вазодилатирующим действием — блокаторов кальциевых каналов (БКК). При неэффективности антагонистов кальция в качестве базисных препаратов для лечения выраженного ФР назначаются препараты группы простаноидов: простагландин E1 алпростадил и стабильный аналог простациклина I2 внутривенный илопрост (поддержан рекомендациями Европейской антиревматической лиги EULAR и Ассоциации ревматологов России). Препараты простаноидов в клинической практике продемонстрировали эффекты выраженной вазодилатации и подавления агрегации тромбоцитов. Однако, несмотря на доказанные успехи в изучении данного вопроса, на сегодняшний день сохраняются неотвечки на один из видов терапии.

Цель.

Оценить эффективность простаноидов в терапии дигитальной ишемии у пациентов с различным уровнем выраженности ФР при резистентности к БКК.

Материалы и методы.

Терапия по показаниям препаратами простаноидов (внутривенный илопрост — Иломедин®, алпростадил — Вазпростан® или их комбинации) проведена 40 больным со вторичным ФР на фоне аутоиммунных ревматических заболеваний (АРЗ). Алпростадил назначался пациентам без дигитальных язв на момент включения в исследование. Илопрост применялся преимущественно у пациентов с постоянными атаками Рейно и у пациентов с дигитальными язвами. Применение двух простаноидов последовательно было у па-

циентов с неэффективностью терапии алпростадилем (сохранении частых атак ФР) или при непереносимости илопроста (снижение АД 90/60 мм рт.ст., головные боли, боли в месте введения препарата). В течение трехлетнего наблюдения были оценены клинико-инструментальные данные (частота атак Рейно, образование дигитальных язв (ДЯ), интенсивность боли по визуально-аналоговой шкале — ВАШ).

Результаты.

Частота атак Рейно более 1 раза в день была у 34 (85%) пациентов, субъективно атака сопровождалась болью и/или онемением. Трофические нарушения в виде дигитальных рубчиков и ДЯ наблюдались у 26 (65%) пациентов. Тяжесть ФР и неэффективность БКК у данных пациентов обосновали целесообразность назначения препаратов из группы простаноидов. Илопрост был эффективен при лечении ФР, осложненного дигитальными язвами (ДЯ), отмечалось урежение частоты атак у 60% пациентов ($p < 0,05$), недостоверное уменьшение боли (по ВАШ) в области пальцев на 13% ($p > 0,05$), сохранение онемения пальцев в 70% случаев. На фоне терапии алпростадилем не отмечено образование ДЯ, отмечалось статистически значимое урежение частоты атак у 40% пациентов ($p < 0,05$) и уменьшение онемения во время атаки ФР ($p < 0,01$), уменьшение боли по ВАШ с 32 [0;52] до 0 [0;50] ($p < 0,05$). Комбинация простаноидов имела противоречивый клинический эффект: уменьшились боль на 47% ($p < 0,05$) и частота атак ФР у 30% пациентов ($p > 0,05$), но при этом было отмечено образование ДЯ и новые случаи ампутаций фаланг.

Выводы.

Применение препаратов из группы простаноидов у больных с резистентными к БКК случаями вторичного ФР представляется эффективным и особенно перспективным в предотвращении образования новых язв.

АКТИВНОСТЬ КСАНТИНОКСИДАЗЫ И КСАНТИНДЕГИДРОГЕНАЗЫ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ: ЭНЗИМНЫЙ ПРОФИЛЬ ПЛАЗМЫ КРОВИ

Бедина С.А.¹, Мозговая Е.Э.¹, Тихомирова Е.А.¹, Мамус М.А.¹, Доценко С.С.^{1,2}, Трофименко А.С.^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии им. А.Б. Зборовского», Волгоград, Россия;

²ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия

Введение.

В последние годы активно обсуждается роль нейтрофильных внеклеточных ловушек в патогенезе ревматоидного артрита (РА). Однако участие прооксидантных ферментных систем в механизмах ловушкообразования изучено не достаточно. Изучить профиль КО и КДГ в плазме крови у больных РА серонегативных и серопозитивных по ревматоидному фактору.

Материалы и методы.

В исследование включены 75 больных РА и 35 практически здоровых людей. Диагноз устанавливался на основе критериев ACR/EULAR 2010. Серопозитивная форма РА наблюдалась у 49, серонегативная — у 26 больных. Активность ферментов в плазме определяли спектрофотометрическим методом. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного пакета Statistica 6.0. Достоверными различия считались при $p < 0,05$.

Результаты.

Референтные пределы ($M \pm 2\sigma$) активности КО — 2,60–3,96 нмоль/мин/мл, КДГ — 4,49–5,93 нмоль/мин/мл. У больных РА по сравнению с референтной группой выявлено повышение активности КО ($p < 0,001$), незначительное снижение активности КДГ ($p > 0,05$). У больных РА с серонегативной формой выше активность КО ($p < 0,001$), активность КДГ ниже ($p < 0,001$). У больных РА с серопозитивной формой выше активность обоих ферментов: КО ($p < 0,001$), КДГ ($p < 0,05$). У больных РА с серопозитивной формой по сравнению с серонегативной выше активность КО и КДГ (все $p < 0,001$). Таким образом, у больных с серопозитивным РА активность КО в плазме повышена в большей степени, чем при серонегативном варианте, а активность КДГ, сниженная при серонегативной форме РА, повышается у больных с серопозитивным РА.

Выводы.

Исходя из полученных данных, мы можем предположить, что одним из механизмов индукции аутоиммунного ревматоидного процесса может выступать активация ферментного комплекса ксантиноксидаза/ксантиндегидрогеназа. Для энзимного профиля плазмы крови больных РА характерно повышение активности КО. У больных с серопозитивным РА активность КО и КДГ выше, чем у больных с серонегативным РА.

ОТВЕЧАЕМОСТЬ Т-КЛЕТОК НА СТИМУЛЯЦИЮ ГОМЕОСТАТИЧЕСКИМИ ФАКТОРАМИ И УРОВЕНЬ ЭКСПРЕССИИ РЕЦЕПТОРОВ К IL-7 И IL-15 В НОРМЕ И ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ *IN VITRO*

Блинова Е.А., Пашкина Е.А., Балясников В.Е., Чумасова О.А., Сизиков А.Э., Козлов В.А.

ФГБНУ «НИИ фундаментальной и клинической иммунологии», Новосибирск, Россия

Введение.

В последнее время отмечается важная роль гомеостатических цитокинов в патогенезе ревматоидного артрита (РА). Повышенный уровень IL-7 и IL-15 способствует выживанию аутоагрессивных клеток и их пролиферации, тем самым поддерживая воспаление.

Цель.

Исследование пролиферативного ответа Т-клеток на стимуляцию IL-7 и IL-15, а также динамику экспрессии CD127 и CD215 *in vitro* у здоровых доноров и пациентов с РА.

Материалы и методы.

В исследование были включены 6 больных с РА ($61 \pm 4,5$ год) и 5 условно-здоровых доноров ($59 \pm 4,9$ лет). МНК периферической крови культивировали в присутствии IL-7 (50 нг/мл), IL-15 (50 нг/мл) и комбинации IL-7 с IL-15 (IL-7+15) в течение 7 дней. Число пролиферирующих Т-клеток оценивали с помощью CFSE. Для фенотипирования клеток использовали моноклональные антитела, конъюгированные с флюорохромами. Анализ проводили на проточном цитофлуориметре FACS Canto II (BD Biosciences, США). Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0. Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты.

При РА снижено число пролиферирующих под действием IL-7 клеток в популяциях CD4+/CD8+, CD8+45RO+, CD8+45RO+62L- и CD8+45RO+62L+. Так-

же был снижен пролиферативный ответ на IL-15 у CD4+ клеток пациентов с РА, однако, CD4+45RO+62L+ клетки демонстрировали усиленный ответ по сравнению с клетками доноров. Исследовав уровень экспрессии рецепторов гомеостатических цитокинов, было установлено, что у пациентов CD4+ и CD8+ лимфоциты периферической крови характеризовались более низким содержанием CD127-позитивных клеток, чем у доноров, что может объяснить низкую отвечаемость на IL-7 при РА. Интересно, что IL-15 и IL-7+15 способствовали более высокому содержанию CD4+CD127+ и CD8+CD127+ клеток в группе пациентов. По экспрессии CD215 различий между группами выявлено не было.

Выводы.

Полученные данные свидетельствуют о нарушениях гомеостаза Т-клеток, отвечаемости на гомеостатические факторы при РА.

КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА

Бодрягина Е.С., Минкина А.Н., Зайнетдинов М.Р.

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет», Казань, Республика Татарстан, Россия

Введение.

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) — значимая проблема современного общества. Эти заболевания поражают в основном молодой трудоспособный возраст, снижают качество жизни пациентов.

Цель.

Изучить клинические характеристики язвенного колита и болезни Крона в Центральной районной больнице (ЦРБ) Республики Татарстан.

Материалы и методы.

Проанализированы карты 57-и стационарных больных с ВЗК, наблюдавшихся в терапевтическом отделении ЦРБ Республики Татарстан с 2012 по 2016 годы.

Результаты.

Из 57-и пациентов с язвенным колитом (ЯК): 36 (63,2%), с болезнью Крона (БК) — 21 (36,8%). Среди больных с ЯК мужчин — 19 (53%), женщин — 17 (47%). Больные с БК: мужчин — 7 (33%), женщин — 14 (67%). Средний возраст пациентов с ВЗК — 49,6 лет, из них с ЯК — 46,3 лет, с БК — 51,2 лет. Локализация ЯК: дистальный колит — 15 (42%), левосторонний — 15 (42%), тотальный — 6 (16%). Локализация БК: колит — 11 (50%), терминальный илеит — 7 (33%), илеоколит — 1 (6%), желудочно-дуоденальная форма — 1 (5%), еюноилеит — 1 (6%). Тяжесть ЯК: легкое — 13 (36%), средней степени — 16 (44%), тяжелое — 7 (20%). Тяжесть БК: легкое — 9 (43%), средней степени — 4 (19%), тяжелое — 8 (38%). У 22 (38%) пациентов наблюдались различные осложнения ВЗК: анемия 16 (28%), кишечное кровотечение — 5 (9%), кишечная непроходимость — 2 (3%). Оперативное лечение проведено в 13 (23%) случаях. В лечении применялись: преднизолон — 19 (33%), 5-аминосалициловая кислота — 15 (26%), азатиоприн — 3 (5%), метронидазол — 12 (21%), другие препараты — 8 (15%).

Выводы.

Среди 57 пациентов с ВЗК преобладали пациенты с язвенным колитом — 36 (63,2%) трудоспособного возраста — 49,6 лет. Наиболее часто встречались средняя тяжесть ЯК и легкое течение БК. Самое распространенное осложнение ВЗК — анемия 16 (28%).

ЭФФЕКТИВНОСТЬ, БЕЗОПАСНОСТЬ И ИММУНОГЕННОСТЬ ТРЕХВАЛЕНТНОЙ ИНАКТИВИРОВАННОЙ СПЛИТ-ВАКЦИНЫ ПРОТИВ ГРИППА У ПАЦИЕНТОВ

С РЕВМАТИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ
Буханова Д.В., Белов Б.С., Тарасова Г.М., Эрдес Ш.,
Дубинина Т.В., Лукина Г.В., Демидова Н.В.,
Черкасова М.В., Диатроптов М.Е.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия

Введение.

В современной ревматологии инфекции оказывают значительное влияние на морбидность, летальность и качество жизни пациентов.

Цель.

Изучение безопасности и эффективности вакцинации против гриппа у больных ревматоидным артритом (РА) и анкилозирующим спондилитом (АС).

Материалы и методы.

В исследование включено 86 пациентов (в т.ч. 52 больных РА, 34 больных АС) и 40 человек контрольной группы, имеющих в ближайшем анамнезе эпизоды ОРВИ и гриппа. 39 больных РА получали метотрексат, 12 — иФНО α и метотрексат, 2 — сульфасалазин, 8 — лефлуномид, 1 — тофацитиниб+метотрексат, 1 — абатацепт. 4 пациента с АС получали НПВП, 7 — иФНО α . Инактивированную сплит-вакцину "Ваксигрип", включавшую актуальные штаммы вируса гриппа, в количестве 1 дозы (0.5 мл) вводили подкожно на фоне продолжающейся антиревматической терапии. Длительность периода наблюдения после вакцинации — 6 месяцев.

Результаты.

В группе с РЗ у 81% больных отсутствовали поствакцинальные реакции. В 14% случаев отмечены боль и гиперемия кожи диаметром до 2 см в месте введения вакцины, в 5% случаев — субфебрилитет. Частота поствакцинальных реакций значимо не отличалась от группы контроля. Случаев обострения РЗ или возникновения каких-либо новых аутоиммунных заболеваний в течение периода наблюдения не отмечалось. За весь период наблюдения случаев гриппа или гриппоподобного заболевания не зарегистрировано. Показатели гуморального иммунного ответа у пациентов с РЗ значимо не отличались от таковой в контрольной группе. Доля ответчиков на вакцину составляла 70% в группе пациентов с РЗ, и 75% в контрольной группе. Ответ на вакцину не зависел от получаемой пациентом базисной терапии.

Выводы.

Полученные данные свидетельствуют о хорошей клинической эффективности и переносимости трехвалентной сплит-вакцины против гриппа у пациентов с РА и АС.

ПОИСК ПРИЧИН МЕДИКАМЕНТОЗНОГО СИНДРОМА ИЦЕНКО—КУШИНГА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ПОДДЕРЖИВАЮЩИЕ ДОЗЫ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ

Витебская А.В., Духанин А.С.

*Университетская детская клиническая больница
ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия;*

*Кафедра молекулярной фармакологии и радиобиологии
ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия*

Введение.

Для лечения ряда тяжелых аутоиммунных и воспалительных заболеваний у детей и подростков используются длительные курсы терапии глюкокортикоидами (ГК). Это может приводить к развитию медикаментозного синдрома Иценко—Кушинга (МСИК), в частности формированию задержки роста. Снижение дозы ГК до поддерживающей не всегда приводит к исчезновению симптомов МСИК.

Цель.

Выявление факторов, влияющих на выраженность клинических проявлений МСИК, у пациентов, получающих поддерживающие дозы ГК для лечения хронических аутоиммунных и воспалительных заболеваний.

Материалы и методы.

Проведено обследование 30 детей и подростков (11 мальчиков, 19 девочек) в возрасте 6,9–17,9 лет, получавших на протяжении 0,6–12,4 лет ГК для лечения системной красной волчанки (11 пациентов), ювенильно дерматомиозита (9), ювенильной системной склеродермии (3), пурпуры Шенлейн—Геноха (3), ювенильного хронического артрита (2), саркоидоза (1), гранулематоза Вегенера (1). На момент обследования все пациенты получали ГК в поддерживающей дозе (0,08–0,34 мг/кг) в составе комбинированной терапии. Выраженность клинических проявлений МСИК, сохранявшихся при снижении дозы ГК до поддерживающей, оценивалась в баллах (по 1 баллу за симптом — низкий рост, снижение скорости роста, ожирение, увеличение щек, матронизм, климактерический горбик, гипертрихоз, дистрофия кожи, стрии) и составляла среди пациентов от 0 до 7 баллов. В сыворотке крови проводилось исследование показателей GR α /GR β (отн.ед.) и NF- κ B (2- $\Delta\Delta$ CT), отражающих экспрессию рецепторов ГК и выраженность противовоспалительного действия ГК соответственно. Для оценки связи показателей рассчитывался коэффициент корреляции Спирмена.

Результаты.

Уровень показателей GR α /GR β и NF- κ B не зависел от пола и возраста пациентов, длительности приема ГК и величины дозы поддерживающей терапии. У 5 из 8 пациентов без МСИК (0 баллов) выявлены высокие значения соотношения GR α /GR β (>0,30), не выявлявшиеся у пациентов с клиническими проявлениями МСИК (1–7 баллов), однако связь этого показателя с тяжестью МСИК оказалась статистически незначимой ($p>0,05$). Выраженности МСИК статистически значимо коррелировала с уровнем NF- κ B ($p<0,05$).

Выводы.

Полученные результаты позволяют предположить, что высокий уровень экспрессии рецепторов ГК способствует минимизации клинических проявлений МСИК, а недостаточно выраженная противовоспалительная активность рецепторов ГК, наоборот, повышает вероятность развития МСИК.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ (СКВ) ЧЕРЕЗ 12 МЕСЯЦЕВ НАБЛЮДЕНИЯ ПО ДАННЫМ РЕГИСТРА РЕНЕССАНС

Воробьева Л.Д., Асеева Е.А., Соловьев С.К.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия

Введение.

В последние годы значительно возрос интерес к изучению когорт и регистров больных СКВ. В связи с этим был

создан межнациональный регистр пациентов с СКВ, Евразийская когорта (РЕНЕССАНС), в котором одной из задач является оценка эффективности современной терапии.

Цель.

Оценить эффективность терапии у пациентов с СКВ через 12 месяцев с использованием индексов активности, повреждения и качества жизни, связанного со здоровьем (КЖСЗ).

Материалы и методы.

В исследование включено 128 пациентов с достоверной СКВ, соответствующих критериям SLICC 2012 г. Оценивалась активность СКВ по индексу SLEDAI 2K, индекс повреждения SLICC/ACR (ИП), заполнялся опросник LupusQoL для оценки КЖСЗ при поступлении в клинику ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой и при повторной госпитализации через 12 месяцев, проводилось лабораторное и иммунологическое обследование. Выбор терапии (стандартная или терапия ГИБП) зависел от активности заболевания на момент первичного обследования.

Результаты.

Включено 128 пациентов, преимущественно женщины (92,1%), молодого возраста (в среднем $33,02 \pm 11,04$ лет), средняя длительность заболевания — $100 \pm 84,3$ месяцев. Все 100 % получали глюкокортикоиды (ГК) в средней суточной дозе $16,8 \pm 10,9$ мг в пересчете на преднизолон. Также назначался гидроксихлорохин — 58,5 %, микофенолата мофетил — 19,5 %, циклофосфан — 21,2 % случаев, терапия ГИБП (ритуксимаб — 40,6 %, белимумаб — 8,5 %) проводилась у 49,1 % больных СКВ. При первичном обследовании, пациенты группы ГИБП, были достоверно более активными по индексу SLEDAI 2K ($15,4 \pm 7,6$ по сравнению с группой стандартной терапии $8,0 \pm 7,3$ ($p < 0,001$) и с достоверно более высоким ИП $1,8 \pm 1,8$ ($p = 0,008$). Среди клинических проявлений СКВ в группе ГИБП наблюдалось более частое поражение почек (56,6 %), кожи (60 %) и нервной системы (26,6 %), и отмечалась достоверно более высокая иммунологическая активность (АТ к ДНК ($p = 0,03$), снижение С3 ($p = 0,007$) и С4 ($p < 0,001$) компонентов комплемента). При оценке КЖСЗ на 1 визите, у пациентов группы ГИБП, КЖСЗ ($p = 0,005$) было достоверно ниже, чем у пациентов группы стандартной терапии. Через 12 месяцев лечения у всех пациентов отмечено достоверное ($p = 0,000029$) снижение активности СКВ по SLEDAI-2K с $11,2 \pm 8,5$ до $6,94 \pm 6,93$ баллов, достоверно ($p = 0,04$) уменьшилась доза ГК с $16,8 \pm 10,9$ до $12,2 \pm 7,3$ мг/сутки, однако при этом отмечалось достоверное ($p = 0,04$) нарастание ИП SLICC с $1,03 [0;2]$ до $1,7 [0;3]$ баллов. Также отмечено достоверное улучшение КЖСЗ в группе ГИБП, как внутри самой группы ($p < 0,05$), так и отмечено уравнивание КЖСЗ по всем шкалам опросника обеих групп ($p = 0,1$).

Выводы.

Эффективность 12 месячной терапии пациентов СКВ может быть оценена как при помощи индексов активности, ИП, так и опросника LupusQoL. Терапия ГИБП более эффективна у пациентов с высокой активностью заболевания.

УВЕИТЫ У ПАЦИЕНТОВ С АНКИЛОЗИРУЮЩИМ СПОНДИЛИТОМ, ПОЛУЧАЮЩИХ ИНГИБИТОРЫ ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ АЛЬФА (и-ФНОα)

Гайдукова И.З.^{1,2}, Самигулина Р.Р.¹,
Василенко Е.А.¹, Инамова О.В.², Гайдукова Е.К.³,
Трофимов Е.А.¹, Мазуров В.И.¹

¹ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия;

²ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница 25», Санкт-Петербург, Россия;

³ФГАОУ ВО «Университет ИТМО», Санкт-Петербург, Россия

Цель работы — анализ встречаемости и особенностей увеитов у пациентов с анкилозирующим спондилитом (АС), получающих и-ФНО α.

Материалы и методы.

В работе оценили частоту появления и особенности увеитов на фоне применения и-ФНОα для лечения 119 пациентов с АС старше 18 лет, получающих терапию и-ФНОα не менее 5 лет (средний срок наблюдения $7,1 \pm 1,3$ г). Пациенты включены в Санкт-Петербургский регистр генно-инженерной биологической терапии и программу мониторинга активности, функционального статуса и коморбидности у пациентов с аксиальными спондилоартритами Северо-Западного федерального округа (ЛАДОГА) — регистрационный номер ЕГИСУ НИОКТР АААА-А17-117100370030-9 от 03.10.2017. 35 пациентов получали инфликсимаб, 35 — голимумаб, 29 — адалимумаб, 11 — этанерцепт, 6 — цертолизумаб пегол согласно Федеральным рекомендациям. Возраст пациентов составил $42,57 \pm 13,51$ г. ($M \pm SD$), мужчины — 91 пациент (76,4 %), средняя длительность АС — $12,91 \pm 9,1$ г., курильщики — 68,9 %. Оценили встречаемость увеитов на фоне терапии и-ФНОα и проанализировали их особенности (время возникновения первого эпизода увеита относительно времени начала ГИБТ, частота рецидивов увеита на фоне ГИБТ, наличие увеитов до начала ГИБТ, необходимость замены ГИБП и её эффективность, взаимосвязь риска появления увеитов с эффективностью терапии опорно-двигательного аппарата). Работа одобрена комитетом по этике СЗГМУ им. И.И. Мечникова.

Результаты.

32 пациента АС (26,8 %) указывали на наличие хотя бы одного эпизода увеита: 26 (81,25 %) — до начала и 6 (18,75 %) — на фоне лечения и-ФНОα. Вероятность развития увеита у пациентов, имевших и не имевших увеит до начала терапии ГИБП, не отличалась ($OR = 1,89$, 95% ДИ 0,44–8,15, $p = 0,41$).

Из 26 пациентов с увеитами до начала терапии и-ФНОα, 23 (88,46 %) пациента не развили увеитов после начала лечения, у 3 пациентов (11,5 %) увеиты рецидивировали. Достижение низкой активности или ремиссии позвоночных и суставных проявлений АС ассоциировалось с меньшим риском рецидива ранее имевшегося увеита при лечении и-ФНОα ($OR = 0,154$, 95% ДИ 0,027–0,49, $p = 0,0056$).

Из 93 пациентов без увеита перед лечением и-ФНОα 6 (6,4 %) развили острый увеит в среднем через 4 ± 2 г. от начала ГИБТ (мин 2 — макс 6 лет), рецидивы ранее существовавших увеитов происходили уже в первые месяцы после инициации биологической терапии (мин 1 — макс 6 мес). Взаимосвязи между эффективностью лечения и риском возникновения увеита de novo не установлено ($OR = 0,96$, 95% ДИ 0,012–2,14, $p = 1,1$).

Выводы.

Рецидивы увеитов у пациентов, имевших увеиты в анамнезе, вероятно, являются признаком неэффективности лечения АС, а появление вновь возникших увеитов на фоне и-ФНОα чаще является парадоксальной реакцией на

и-ФНО α , не связанной с их эффективностью. Необходимо длительное наблюдение за большими выборками пациентов с АС, получающих ГИБП, а также проведение дополнительных клинических, лабораторных и генетических исследований для формирования представления о патогенезе и факторах риска развития увеита на фоне ГИБТ.

ПРИМЕНЕНИЕ ЭТАНЕРЦЕПТА В ЛЕЧЕНИИ ПСОРИАТИЧЕСКОГО АРТРИТА, АССОЦИИРОВАННОГО С ВИЧ- И HCV-ИНФЕКЦИЯМИ – РЕЗУЛЬТАТЫ ДВУХ 16- НЕДЕЛЬНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ

Гайдукова И.З.^{1,2}, Шмелькова М.Ю.³, Мелехина И.Ф.³, Инамова О.В.², Поликарпова Т.В.², Гапонова Т.В.^{1,2}, Чудинов А.А.², Ребров А.П.⁴, Мазуров В.И.¹

¹ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия;

²ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница 25», Санкт-Петербург, Россия;

³ГУЗ «Областная клиническая больница», Саратов, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского», Саратов, Россия

Введение.

Псориаз (ПсА), псориаз (ПсО) и ВИЧ имеют синергизм в реализации некоторых патогенетических путей, проявляющийся в увеличении концентрации ФНО α и NF κ B, приводящих к ускоренной прогрессии и злокачественному течению как ПсА, так и ВИЧ-инфекции у пациентов с их сочетанием.

Цель настоящей работы – продемонстрировать возможность контроля активности ПсА путем применения и-ФНО α у пациентов с ВИЧ и HCV – инфекциями.

Материалы и методы.

Представлены два клинических наблюдения за пациентами мужского пола 34 и 42 лет (пациент 1 и 2 соответственно), с верифицированными ВИЧ и HCV – инфекциями (продолжительность верифицированного инфицирования – 5 и 20 лет соответственно) и смешанной клинической формой ПсА. Обоим пациентам назначен этанерцепт (enbrel, Pfizer®) по 50 мг в неделю подкожно. На момент начала терапии оба пациента в течение 3 и 18 лет соответственно получали эффективную антиретровирусную терапию и демонстрировали неэффективность максимальной противовоспалительной, анальгетической и синтетической базисной терапии ПсА. Пациенты информированы о высоком риске нежелательных явлений лечения и-ФНО α , в том числе – риске активации и неконтролируемого течения инфекций и опухолей, с возможным летальным исходом, после чего подписали форму согласия на лечение.

Результаты.

Исходно пациенты имели высокую активность ПсА и ПсО (PASI 34 и 2,2 соответственно), периферических суставов (DAS 7,2 и 5,8), энтезисов (MASES 13 и 6), позвоночника (BASDAI 9,2 и 8,8), с наличием дактилитов (счет дактилитов 16 и 6), рецидивирующего увеита, двустороннего сакроилиита III ст. Имелись снижение массы тела более 10% за 6 мес (ИМТ пациента 1 15,2 кг/м²), волосатая лейкоплакия языка, кожный микоз. Лабораторно СОЭ 86 и 102 мм/ч, СРБ 55 и 156 мг/л, CD4 234*10⁹ и 554 *10⁹ /л, ВИЧ копий менее 20 в мл, репликация HCV минимальная

(пациент 1) и отсутствует (пациент 2). Фиброз печени 1 и 0 ст. согласно фиброэластомерии соответственно. На неделе 12 у пациентов 1 и 2 отмечено улучшение: (PASI 3,4 и 0), дактилиты, энтезисы и артриты меньше (счет дактилитов 2 и 0, MASES 4 и 2, DAS 1,3 и 0,9 соответственно), увеит не рецидивирует с недели 4, СРБ 0,6 и 12 мг/л, CD4 556 *10⁹ и 528 *10⁹ /л, по признакам активации ВИЧ и гепатитов С не зафиксировано. Отмечена нормализация массы тела. Пациенты отказались от приема НПВП и анальгетиков, пациент 1 продолжает получать 10 мг преднизолона. Из нежелательных явлений через 2 недели лечения пациент 2 продемонстрировал рецидив увеита смешанной (аутовоспалительной и цитомегаловирусной) этиологии, купированный на фоне местной глюкокортикоидной и анти-CMV терапии без отмены энбрела (на время лечения доза снижена до 25 мг в нед).

Выводы.

Применение и-ФНО α может приводить к контролю ПсА и псориаза у пациентов с ВИЧ и HCV – инфекциями. Результаты наблюдений необходимо подтвердить последующими рандомизированными исследованиями с комплексной оценкой эффективности и безопасности применения и-ФНО α у больных с ПсА и ВИЧ.

НОВЫЕ МЫШИНЫЕ МОДЕЛИ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ СО СВЕРХЭКСПРЕССИЕЙ ИНТЕРЛЕЙКИНА-6

Горшкова Е.А.^{1,2}, Зварцев Р.В.¹, Коршунова Д.С.³, Гоголева В.С.^{1,2}, Носенко М.А.^{1,2}, Корнеев К.В.^{1,2}, Купраш Д.С.^{1,2}, Друцкая М.С.^{1,2}, Дейкин А.В.³, Недоспасов С.А.^{1,2}

¹ФГБУН «Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта» РАН, Москва, Россия;

²Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия;

³Институт биологии гена РАН, Москва, Россия

Введение.

Интерлейкин-6 (IL-6) обладает множеством функций в организме, таких как регуляция воспаления и энергетического метаболизма. Известно, что он также может играть патогенную роль в аутоиммунных заболеваниях. Поэтому нейтрализующие терапевтические антитела к IL-6 человека (hIL-6) (силтуксимаб, сирукумаб, клазакизумаб, олокизумаб) проходят клинические испытания или уже применяются при терапии ревматоидного артрита и других аутоиммунных заболеваний. Перспективным подходом к изучению механизмов действия блокаторов hIL-6 in vivo является использование «гуманизированных» мышей, так как большинство этих лекарств в обычных мышах неактивны.

Целью работы являлось получение мышей со сверхэкспрессией hIL-6 в миелоидных клетках для определения клеточных источников патогенного цитокина, а также эффектов его блокировки.

Материалы и методы.

При помощи Cre-LoxP системы геномного редактирования мы впервые получили мышей, у которых регулируется сверхэкспрессия hIL-6 и маркерного флуоресцентного белка GFP в миелоидных клетках – конститутивно, либо в ответ на индукцию тамоксифеном.

Результаты.

Корректная работа генетической системы была под-

тверждена *in vitro* в культурах костномозговых макрофагов. *In vivo* врожденная сверхэкспрессия hIL-6 в миелоидных клетках приводит к гибели мышей в первую неделю жизни. На третий день жизни у таких мышей наблюдается увеличение числа миелоидных клеток на периферии и анемия, выражающаяся в значительном снижении количества эритроцитов селезенки, которая, по всей видимости, и приводит к гибели организма. При индуцибельной сверхэкспрессии hIL-6 нам удастся избежать неонатальной гибели мышей, при этом после введения тамоксифена воспроизводится воспалительный фенотип на фоне высокой концентрации hIL-6 крови у мышей. Полученные в нашей работе уникальные линии мышей, а также клетки, выделенные из таких мышей, могут быть использованы для оценки эффективности блокаторов IL-6 при различных патофизиологических состояниях.

Выводы.

Использование индуцируемой системы сверхэкспрессии позволит применять модель для исследования аутоиммунных заболеваний *in vivo*.

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ 14-25-00160

РОЛЬ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В ИММУННОМ ОТВЕТЕ СЛИЗИСТЫХ В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ТЯЖЕЛОЙ АСТМЕ У МЫШЕЙ

Губернаторова Е.О., Намаканова О.А., Друккая М.С., Недоспасов С.А.

¹ФГБУН «Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта» РАН, Москва, Россия;

²Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия

Введение.

Тяжелая астма является хроническим воспалительным заболеванием дыхательных путей, в развитии которого важную роль играет избыточный ответ иммунной системы слизистых на антигены окружающей среды. Цитокины выполняют важнейшую роль в формировании гиперчувствительности слизистых оболочек, следовательно, изучение функций цитокинов имеет важное значение для понимания механизмов патогенеза тяжелой астмы и поиска терапевтических мишеней.

Целью данной работы было изучение роли ключевых провоспалительных цитокинов, IL-6 и TNF, в моделях тяжелой астмы у мышей.

Материалы и методы.

Индукцию тяжелой эозинофильной астмы у мышей осуществляли посредством интраназального введения 15 мкг экстракта пылевого клеща (HDM) в течение недели с сенсибилизирующим введением 3 мкг HDM за неделю до основного курса. Индукцию нейтрофильной астмы проводили посредством сенсибилизации смесью 10 мкг HDM, 100 нг липополисахарида, и 20 мкг бета-1,3-глюкана и индукции 10 мкг HDM через 3 недели в течение 5 дней. Роль IL-6 и TNF исследовали в опытах с фармакологической блокировкой этих цитокинов на фоне индукции астмы. В конце экспериментов определяли уровни экспрессии генов в легких методом количественной ПЦР, продукцию IgE в сыворотке и бронхоальвеолярной жидкости (BALF) методом иммуноферментного анализа и лейкоцитарный состав BALF и легких методом проточной цитометрии.

Результаты.

Было показано, что индукция как эозинофильной, так и нейтрофильной тяжелой астмы приводит к значительному повышению уровней экспрессии IL-6 и TNF в сыворотке и BALF. Кроме того, фармакологическая блокировка этих цитокинов приводила к снижению продукции IgE в BALF и снижению числа гранулоцитов в легких мышей.

Выводы.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что IL-6 и TNF являются релевантными мишенями терапии тяжелой астмы. В нашей работе охарактеризованы мышинные модели тяжелой астмы и описаны эффекты анти-цитокиновой терапии.

Работа была осуществлена при поддержке гранта РНФ 14-25-00160

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ТАРГЕТНОГО МУЛЬТИГЕННОГО СЕКВЕНИРОВАНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ПЕРВИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТОВ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ

Гусева М.Н., Суспицын Е.Н., Костик М.М., Махова М.А., Бизин И.В., Соколенко А.П.

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», Санкт-Петербург, Россия;

ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия;

ФБУН «Научно-исследовательский институт им. Пастера», Санкт-Петербург, Россия;

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова», Санкт-Петербург, Россия

Введение.

Число нозологических форм первичных иммунодефицитов (ПИД) неуклонно увеличивается и в настоящий момент составляет более 350. Подобное разнообразие, а также нередко отсутствие специфичных клинико-лабораторных критериев многих разновидностей ПИД, делает целесообразным использование ДНК-диагностики, основанной на высокопроизводительном секвенировании.

Цель.

Поиск мутаций в генах ПИД у детей с клиническими признаками возможного первичного иммунодефицита.

Материалы и методы.

Для проведения ДНК-анализа были отобраны образцы крови 101 ребенка с подозрением на наличие ПИД; отбор осуществлялся на основании наличия клинических признаков ПИД, предложенных Jeffrey Modell Foundation и клинических критерий диагностики аутовоспалительных заболеваний, т.к с классификации 2015 г эта группа заболеваний вошла отдельной группой в классификацию первичных иммунодефицитов. Однако, следует учитывать, что клинические признаки ПИД были предложены достаточно давно и были ориентированы на диагностику тяжелых форм ПИД, описанных на тот момент. Поиск мутаций проводился посредством высокопроизводительного таргетного секвенирования на платформе Illumina. Целевому обогащению подвергались кодирующие последовательности 338 известных генов первичных иммунодефицитов. Отбор потенциально патогенных вариантов проводился с учетом типа мутации, популяционной частоты, наличия сведений о патогенности, а также данных *in silico*.

Результаты.

У 33 пациентов (33%) были выявлены патогенные мутации, соответствующие наблюдаемой клинической картине; при этом, в 16 случаях отмечалось полное совпадение предварительного иммунологического диагноза и результата генетического обследования. Выявлены разнообразные нозологические формы ПИД, включая аутоиммунный полиэндокринный синдром 1 типа, синдром IPREX, атаксия-телеангиэктазия, аутовоспалительные синдромы, синдром активированной PI3-киназы. Генетический анализ позволил описать необычные фенотипические проявления у пациентов с синдромами Нетертона, Блума, CHARGE, PAMI. , в одном случае у пациента описано 2 патогенные мутации (тяжелая врожденная нейтропения и CANDLE) Некоторые генетически подтвержденные диагнозы ПИД впервые описаны в Санкт-Петербурге.

Выводы.

Мультигенное таргетное секвенирование существенно повышает возможности диагностики ПИД, а также расширяет представления клиницистов о спектре фенотипических проявлений заболеваний этой группы. Эффективность выявления генетических причин ПИД в проведенном исследовании соответствует данным зарубежных работ, выполненных с использованием аналогичных подходов. Опыт, накопленный в результате работы, будет учтен в дальнейшей деятельности. Полученные данные имеют практическое значение для ведения пациентов с первичными иммунодефицитами в России и других странах.

ВЛИЯНИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА И АУТОИММУННОГО ТИРЕОИДИТА НА КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Дворовкин А.Э., Один В.И., Тыренко В.И., Топорков М.М., Евич Е.Л.

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», Санкт-Петербург, Россия

Введение.

Известно, что ревматоидный артрит может входить в состав аутоиммунного полигланулярного синдрома и сочетаться с эндокринными заболеваниями.

Цель.

Изучить особенности влияния аутоиммунного тиреоидита и сахарного диабета на клинико-лабораторные проявления ревматоидного артрита.

Материалы и методы.

В исследование включено две группы пациентов. В первую группу пациентов вошли 24 больных (20 женщин и 4 мужчины, средний возраст — $68,37 \pm 1,75$ лет) с сочетанием ревматоидного артрита и сахарного диабета. Во вторую же группу вошли 24 пациента (20 женщин и 4 мужчины, средний возраст — $59,1 \pm 2,13$ лет) с сочетанием ревматоидного артрита и аутоиммунного тиреоидита. Все больные прошли общеклиническое обследование, диагноз был установлен согласно общепринятым критериям.

Результаты.

В группе пациентов с сочетанием ревматоидного артрита и сахарного диабета 2 пациента были с диабетом 1 типа, 22 — с диабетом второго типа. В группе больных ревматоидным артритом и аутоиммунным тиреоидитом у 15 пациентом отмечался эутиреоз, у 8 — гипотиреоз и у 1 — гипертиреоз, последние больные были в лекарственном эутиреозе. Группы пациентов сравнивались методом статистической обработки

и методом корреляционного анализа по следующим показателям ревматоидного артрита: выявлению в сыворотке крови ревматоидного фактора, наличию эрозий на рентгенограммах кистей/стоп, рентгенологической стадии и по шкале активности DAS-28. В обеих группах пациентов были получены схожие данные по средним результатам по исследуемым показателям (выявление в сыворотке РФ отмечено у 75% и 87,5% пациентов, эрозии — в 87,5% и 83% случаев, у 50% и 54% выявлена III рентгенологическая стадия ревматоидного артрита, высокая степень активности ревматоидного артрита выявлена у 67% и 50%). Однако при использовании корреляционного анализа по методу Спирмена в первой группе пациентов (сочетание ревматоидного артрита и сахарного диабета) обнаружена прямая связь между наличием эрозий и степенью активности ревматоидного артрита (DAS-28, коэффициент корреляции — 0,39 при $p < 0,05$), а также между выявлением в крови ревматоидного фактора и степенью активности болезни (коэффициент корреляции — 0,63 при $p < 0,05$). Во второй группе пациентов (сочетание ревматоидного артрита и аутоиммунного тиреоидита) обнаружена прямая связь между выявлением ревматоидного фактора и степенью активности болезни (коэффициент корреляции — 0,39 при $p < 0,05$).

Выводы.

Таким образом, в первой группе пациентов (сочетание ревматоидного артрита и сахарного диабета) отмечается более сильная корреляция между клинико-лабораторными показателями ревматоидного артрита, в том числе с выраженностью деструкции костной ткани, чем у пациентов с сочетанием ревматоидного артрита и аутоиммунного тиреоидита, что может говорить о синергичном усилении повреждения суставной ткани патогенетическими механизмами присущими как диабету, так и ревматоидному артриту.

ИЗМЕНЕНИЯ ЦИТОХИМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НЕЙТРОФИЛОВ У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ АЦЕТОНЕМИЧЕСКОЙ РВОТОЙ С КЕТОАЦИДОЗОМ

Демидов А.А., Башкина О.А., Кокуев А.В., Ильенко Т.Л.

ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань, Россия;

ГБУЗ АО «ОДКБ им. Н.Н. Силищевой», Астрахань, Россия

Введение.

В последние годы появились сведения о чрезвычайно важной функции нейтрофильных гранулоцитов в поддержании потенциальных ресурсов местного иммунитета. Изменение структуры клеточной популяции с преобладанием высоко- или низкоактивных клеток неспецифично и может наблюдаться при различных заболеваниях, так как характеризует фундаментальный уровень организации.

Цель.

Установить изменения цитохимической активности у детей, больных ацетонемической рвотой (АР) с кетоацидозом.

Материалы и методы.

Проводилось полное клинико-лабораторное исследование 50 пациентов с кетоацидозом при ацетонемической рвоте (АР), находившихся на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии №2 ГУЗ «Областная детская клиническая больница им. Н.Н. Силищевой» г. Астрахани. Контрольная группа составила 57 здоровых детей. Возрастные группы: младшая (от 3 до 6 лет), средняя (от 6

до 12 лет) и старшая (от 12 до 16 лет). У всех детей проводилось цитохимическое исследование СДГ, ЛДГ И Г-6-ФДГ в нейтрофилах по методике Р.П. Нарциссова. Оценку результатов проводили полуколичественным методом Karlow. Выделяли клетки степени «а» — низкая активность, степени «б» — средняя, степени «в» — высокая. Средний цитохимический показатель (СЦП) определяли по формуле: $\text{СЦП} = a + 2b + 3v$.

Результаты.

У детей младшей и старшей групп с АР и кетоацидозом активность всех трех ферментов была снижена по сравнению с контрольной группой, а у детей старшей группы — повышена. Качественно СЦП у детей младшей группы формировался клетками степени «а», у средней — степени «б», у старшей — степени «в».

Выводы.

Цитохимическая активность нейтрофилов у детей, больных АР с кетоацидозом отличается от таковой у здоровых детей количественно и качественно. У детей различных возрастных групп отмечается различная качественная и количественная ферментативная активность нейтрофилов.

ИЗМЕНЕНИЯ АКТИВНОСТИ МИТОХОНДРИАЛЬНЫХ ФЕРМЕНТОВ НЕЙТРОФИЛОВ У ДЕТЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА

Демидов А.А., Башкина О.А., Стариченкова Ю.М.
ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань, Россия;
ГБУЗ АО «ОДКБ им. Н.Н. Силищевой», Астрахань, Россия

Введение.

Митохондриальные ферменты — кардинальный признак нейтрофилов и моноцитов периферической крови, отражает состояние организма в целом. Динамика активности митохондриальных ферментов иммунокомпетентных клеток описывает жизненный цикл человека, одновременно характеризуя течение заболевания, эффективность лечения и прогноз его последствий. Сукцинатдегидрогеназа (СДГ), лактатдегидрогеназа (ЛДГ) и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа (Г-6-ФДГ) являются маркерами основного энергообмена митохондрий любой клетки.

Целью исследования являлось изучение изменения активности митохондриальных ферментов нейтрофилов у детей в зависимости от возраста.

Материалы и методы.

В условиях детской поликлиники МУЗ ГБ № 5 было обследовано 57 здоровых детей в возрасте от 1 года до 16 лет: младшая (от 3 до 6 лет), средняя (от 6 до 12 лет) и старшая (от 12 до 16 лет). У всех детей проводилось цитохимическое исследование СДГ, ЛДГ И Г-6-ФДГ в нейтрофилах по методике Р.П. Нарциссова. Оценку результатов проводили полуколичественным методом Karlow. Выделяли клетки степени «а» — низкая активность, степени «б» — средняя, степени «в» — высокая. Средний цитохимический показатель (СЦП) определяли по формуле: $\text{СЦП} = a + 2b + 3v$.

Результаты.

У детей младшей и средней групп СЦП всех исследуемых ферментов формировался за счет клеток средней степени активности. Клетки степеней «а» и «в» не встречались. СЦП активности ферментов старшей группы был ниже двух предыдущих и формировался клетками низшей активности.

Выводы.

У здоровых детей старшей возрастной группы ферментативная активность нейтрофилов ниже, чем у младшей и старшей групп как количественно, так и качественно.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ CD16+ NK-КЛЕТОК В ТКАНИ ЯИЧНИКОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ АУТОИММУННОМ ООФОРТЕ

Дмитриева М.Л., Мустафина Л.Р., Тихоновская О.А., Логвинов С.В.

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия

Введение.

В функции NK-клеток при аутоиммунных заболеваниях отмечено их участие в контроле иммунного ответа. Воспалительный инфильтрат при аутоиммунном поражении яичников представлен мононуклеарами, в частности Т-лимфоцитами, В-клетками и плазмócитами. Интерес представляет детекция NK-клеток для понимания процессов аутоиммунных реакций.

Цель.

Изучить экспрессию CD16 NK-клетками в яичниках животных с моделью аутоиммунного оофорита в динамике.

Материалы и методы.

Эксперимент выполнен на половозрелых беспородных крысах-самках. Основная группа (n=25) — животные с моделью аутоиммунного оофорита (патент №2439712 от 10.01.2012 г.). Контроль — интактные животные (n=20). Вывод из эксперимента на 5, 10, 15, 30, 60 сутки. Выполнено окрашивание срезов яичников гематоксилином и эозином; иммуногистохимия экспрессии CD16 (Abcam, США); подсчет численной плотности клеток в 1 мм² среза; иммуноферментный анализ концентрации антиовариальных антител в сыворотке крови; статистическая обработка с помощью программы SPSS 22.0, для оценки различий использовали непараметрический критерий Манна-Уитни.

Результаты.

Максимальная выраженность проявлений патологии в ткани яичников отмечалась к 30-м суткам эксперимента. Повышение концентрации сывороточных антиовариальных антител определялась на 30-е сутки опыта: 10,3 (9,4; 11,3) (1,2 (0,3; 2,5) нг/мл в контроле, p<0,05). NK-клетки CD16+ обнаруживались в интерстициальной ткани яичников, редко отмечались в корковом веществе только к 30-м суткам эксперимента. Численная плотность CD16+ клеток сопоставима во все сутки эксперимента: 147,9 (73,99; 197,19) на 5-е, 147,9 (73,99; 221,8) на 30-е, 197,1 (73,9; 271,1) на 60-е сутки; p=0,864 и p=0,605 соответственно. Статистически значимых отличий от группы контроля не выявлено (49,3 (0;98,6), p=0,06).

Выводы.

Количество CD16+ NK-клеток в срезах яичников животных с моделью аутоиммунного оофорита не отличается от интактного контроля и достоверно не изменяется в долгосрочном аспекте.

При поддержке Гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых МК-591.2017.7 договор №14.W01.17.591-МК/22 от 22.02.2017 г.

РОЛЬ СЫВОРОТОЧНОГО БЕЛКА 14-3-3-ЭТА И КАЛЬПРОТЕКТИНА ПЛАЗМЫ КРОВИ В ОЦЕНКЕ АКТИВНОСТИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Дмитрук А.А., Беневоленская С.С., Маслянский А.Л., Козлова Д.И., Васильев Д.С., Карлина О.П.

ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург Россия;

ООО «Научно-производственная фирма «АБРИС+», Санкт-Петербург, Россия

Введение.

В настоящее время оценка активности ревматоидного артрита (РА) остается не разрешенной проблемой, так как традиционные острофазовые маркеры (СОЭ, СРБ) и клинические методы оценки суставного синдрома обладают ограниченной информативностью и недостаточной специфичностью. Поэтому поиск новых биомаркеров активности РА, таких как белок 14-3-3-эта и кальпротектин крови, является перспективным направлением

Цель.

Оценить потенциал белка 14-3-3-эта и кальпротектина крови как биомаркеров активности воспалительного процесса при РА.

Материалы и методы.

Обследовано 48 больных с достоверным диагнозом РА возрастом 59 лет, длительностью заболевания 12,8 лет и разной степенью активности. В данной группе 4 пациента находились в ремиссии, двое имели низкую степень активности заболевания, 20 — среднюю, 22 — высокую, активность определялась согласно индексу DAS28. Концентрации белка 14-3-3-эта в сыворотке и кальпротектина в плазме крови определялись методом ИФА (ООО «НПФ «АБРИС+»). Полученные данные сопоставлялись с лабораторными (СОЭ, СРБ) и клиническими (число болезненных суставов (ЧБС), число припухших суставов (ЧПС), ВАШ, DAS28) параметрами активности РА.

Результаты.

Белок 14-3-3-эта, кальпротектин и СОЭ имели высокую положительную корреляцию с активностью РА ($r=0,84$; $r=0,65$; $r=0,53$), при этом СРБ имел среднюю положительную корреляцию в оценке активности заболевания ($r=0,34$). Белок 14-3-3-эта и кальпротектин имели среднюю положительную корреляцию с ЧБС ($r=0,68$; $r=0,61$) и ЧПС ($r=0,56$; $r=0,41$), а СОЭ и СРБ — низкую ($r=0,15$; $r=0,13$; $r=0,02$; $r=0,08$) соответственно. Проведение ROC-анализа показало, что чувствительность и специфичность в определении степени активности РА значимо выше для белка 14-3-3-эта (AUC=0,98) и кальпротектина крови (AUC=0,89), чем для СОЭ (AUC=0,81) и СРБ (AUC=0,72), $p<0,001$. При проведении ROC-анализа для определения активности суставного синдрома, выявлено, что большей чувствительностью и специфичностью в определении ЧБС обладает кальпротектин крови (AUC=0,8, $p<0,001$), 14-3-3-эта (AUC=0,79, $p<0,001$), чем СОЭ (AUC=0,57, $p=0,4$) и СРБ (AUC=0,52, $p=0,8$). Белок 14-3-3-эта и кальпротектин крови также лучше показывают взаимосвязь с ЧПС (AUC=0,89, $p<0,0001$; AUC=0,79, $p=0,002$), чем СОЭ (AUC=0,63, $p=0,19$) и СРБ (AUC=0,51, $p=0,88$). При определении взаимосвязи между биомаркерами и субъективной оценкой пациентом активности РА (ВАШ), значимых различий между 14-3-3-эта (AUC=0,68, $p=0,06$), кальпротектином (AUC=0,63, $p=0,16$), СОЭ (AUC=0,64, $p=0,14$) и СРБ (AUC=0,56, $p=0,57$) получено не было.

Выводы.

Сывороточный белок 14-3-3-эта и кальпротектин плазмы крови — новые перспективные лабораторные биомаркеры в оценке активности суставного синдрома при РА. По данным проведенного ROC-анализа они потенциально более чувствительные и специфичные маркеры активности заболевания, чем традиционные острофазовые показатели СОЭ и СРБ

КЛИНИКО-РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ИНФЛИКСИМАБА В ТЕРАПИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Доценко С.С.^{1,2}, Шилова Л.Н.², Трофименко А.С.^{1,2}, Бедина С.А.¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского», Волгоград, Россия;

²ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия

Введение.

В случаях, когда монотерапия ревматоидного артрита (РА) метотрексатом не приводит к достаточному эффекту, результаты лечения могут быть улучшены за счет присоединения ингибиторов ФНО.

Цель.

Оценить клиническую и рентгенологическую эффективность использования инфликсимаба в комбинации с метотрексатом в комплексной терапии РА.

Материалы и методы.

В исследование были включены 18 пациентов с РА, получающих метотрексат в дозе 12,5 — 20 мг в неделю на протяжении не менее 6 месяцев, а также различные нестероидные противовоспалительные препараты. Инфликсимаб назначался по стандартной схеме. Для определения активности заболевания использовали DAS28-CRP(4). До назначения комбинированной терапии (неделя 0) и на 54 неделе после начала лечения инфликсимабом оценивались число болезненных и припухших суставов, показатель ВАШ по оценке пациента, изменения на рентгенограммах кистей и стоп.

Результаты.

Средний возраст исследуемых больных РА составлял $46 \pm 8,4$ лет, стадия заболевания была развернутой или поздней, при этом 83,3% были серопозитивны по ревматоидному фактору, 16,6% — АЦЦП-позитивны. У 2/3 пациентов регистрировались III и IV рентгенологические стадии РА. Большинство пациентов имели высокую активность воспалительного процесса (DAS28-CRP(4) > 5,2). Отмечался выраженный позитивный эффект инфликсимаба в отношении активности РА: наблюдались уменьшение интенсивности суставного синдрома, времени утренней скованности, числа болезненных и припухших суставов. К концу 54-й недели все пациенты имели низкую или умеренную активность заболевания. Показатель ВАШ активности пациентом к 54 неделе снижался с $66,7 \pm 12,1$ до $18,4 \pm 10,4$ мм ($p<0,05$). На рентгенограммах кистей и стоп, выполненных на 54-й неделе, не прослеживался прирост кистовидных просветлений и узураций.

Выводы.

Комбинированная терапия инфликсимабом и метотрексатом значительно повышает эффективность лечения

РА с точки зрения клинической активности и рентгенологического прогрессирования.

РОЛЬ ЦИТОКИНОВ ДЛЯ ПРОГНОЗА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ ИНГИБИТОРАМИ ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛЕЙ α ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

Доценко С.С.^{1,2}, Шилова Л.Н.², Трофименко А.С.^{1,2}, Бедина С.А.¹, Тихомирова Е.А.¹, Мамус М.А.¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского», Волгоград, Россия;

²ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия

Введение.

В настоящее время широко используются ингибиторы ФНО- α , представителем которых является инфликсимаб (ИФ). Актуальным остаётся изучение иммунологических методов прогноза эффективности проводимого лечения.

Цель.

Оценить связь эффективности терапии больных ревматоидным артритом (РА) с уровнями основных циркулирующих провоспалительных (ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-2) цитокинов.

Материалы и методы.

В исследование включались больные РА, установленным согласно критериям ACR 2010, получающие метотрексат как монотерапию в дозировке от 12,5 до 20 мг в неделю, а также различные нестероидные противовоспалительные препараты. ИФ назначался из расчета 3 мг/кг по стандартной схеме. На 0-й (до назначения комбинированной терапии) и 30-й неделях (после назначения ИФ) проводился подсчет индекса DAS28-CRP(4), на 0-й неделе определялись концентрации ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-2.

Результаты.

В группу обследованных вошли 18 больных РА $46 \pm 8,4$ лет, с развернутой и поздней клиническими стадиями, III и IV рентгенологическими стадиями, при этом 15 (83,3%) пациентов были серопозитивны по ревматоидному фактору, 3 (16,6%) – АЦЦП-позитивны. Большинство пациентов имели DAS28-CRP(4) $> 5,2$. На 30-й неделе больные были разделены на три группы. В первую группу вошли 9 пациентов с хорошим эффектом от терапии согласно критериям улучшения EULAR. У 6 человек из 2-й группы отмечался удовлетворительный эффект. В третью группу вошли 3 человека с минимальным клиническим эффектом, не достигнув целевых значений по DAS28-CRP(4). В группе с хорошим эффектом исходные концентрации ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-2 были статистически значимо ниже ($p \leq 0,05$) по сравнению с двумя другими группами.

Выводы.

Исходные уровни ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-2, измеренные до лечения ИФ, могут использоваться для прогнозирования хорошего эффекта в сочетании с МТ, определяя тактику ведения каждого отдельного пациента.

УЗИ-ХАРАКТЕРИСТИКИ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ НЕРВОВ ПРИ ДИЗИММУННЫХ НЕЙРОПАТИЯХ

Дружинин Д.С., Наумова Е.С., Никитин С.С.

РОО «Общество специалистов по нервно-мышечным болезням», Клиника «Практическая неврология», Москва, Россия

Введение.

В диагностике дизиммунных нейропатий (ДН) широко используется УЗИ периферических нервов (ПН). Увеличение площади поперечного сечения (ППС) нервов при разных формах ДН не позволяет их дифференцировать.

Цель.

Описать пространственный паттерн изменений ППС ПН по результатам УЗИ у пациентов с разными формами ДН.

Материалы и методы.

Проведено УЗИ ПН у 100 пациентов с ДН с оценкой ППС срединного, локтевого, спинномозговых нервов плечевого сплетения и икроножных нервов с двух сторон по выбранному протоколу.

Результаты.

При сравнении с группой здоровых людей у всех пациентов с демиелинизирующими формами ДН выявлено достоверное увеличение ППС исследуемых нервов. У пациентов с хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатией (ХВДП) выявлено симметричное, диффузное увеличение ППС ПН ($p < 0,01$) – диффузный паттерн; у больных с ММН – обнаружено асимметричное, фокальное увеличение ППС ПН на проксимальных участках нервов, а также плечевого сплетения ($p < 0,001$); у пациентов с острой воспалительной демиелинизирующей полинейропатией обнаружено увеличение ППС исследуемых нервов на проксимальных участках, а также икроножных, тогда как при аксональных формах синдрома Гийена–Барре ППС нервных стволов достоверно не изменялась ($p < 0,05$). Степень увеличения ППС спинномозговых нервов при разных ДН не позволяет их дифференцировать.

Выводы.

У пациентов с разными формами демиелинизирующих ДН выявлено одинаковое увеличение ППС нервов рук и ног с разным пространственным распределением изменений, что позволяет дифференцировать эти состояния.

НОВЫЙ БИСПЕЦИФИЧЕСКИЙ TNF-БЛОКАТОР ПРЕПЯТСТВУЕТ РАЗВИТИЮ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АРТРИТА У МЫШЕЙ

Друцкая М.С., Носенко М.А., Горшкова Е.А., Гоголева В.С., Зварцев Р.В., Атретханы К.С., Недоспасов С.А.

ФГБНУ «Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта» РАН, Москва, Россия; МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

Введение.

Нейтрализация TNF широко применяется для эффективного лечения ряда аутоиммунных воспалительных заболеваний, включая ревматоидный артрит. Системная блокада TNF, однако, может приводить к серьезным нежелательным побочным эффектам, таким как реактивация инфекций, что связано с важными иммунорегуляторными и защитными функциями этого цитокина *in vivo*. TNF продуцируется миелоидными клетками, например, макрофагами, а также лимфоцитами и многими другими типами клеток.

Цель.

Изучить последствия избирательного таргетирования TNF из миелоидных клеток в сравнении с системной блокировкой инфликсимабом в модели экспериментального артрита

Материалы и методы.

Для изучения роли TNF-производимого отдельными типами клеток в экспериментальном артрите мы использовали коктейль из 5-моноклональных антител к коллагену

для индукции заболевания (CAIA) у мышей с полной или тканеспецифичной инактивацией гена TNF в миелоидных (M-TNF) или Т-клетках (T-TNF). Для оценки влияния фармакологической блокировки системным блокатором TNF, инфликсимабом, в сравнении с новым биспецифическим блокатором MYSTI также индуцировали CAIA у гуманизированных по гену TNF мышей (hTNF KI) на фоне введения блокаторов.

Результаты.

Было показано, что мыши с полным дефицитом TNF, а также мыши с тканеспецифичной инактивацией TNF в миелоидных клетках, но не контрольные мыши дикого типа (WT) или T-TNF, устойчивы к CAIA. Фармакологическая блокировка TNF приводила к значительному снижению патогенеза заболевания, о чем свидетельствуют данные макроскопического и гистологического анализа суставов, продукции провоспалительных цитокинов в сыворотке больных мышей и цитофлуориметрического анализа популяций воспалительных миелоидных клеток в селезенке.

Выводы.

что избирательное таргетирование и нейтрализация TNF только на макрофагах приводит к значительному снижению тяжести артрита, при этом hTNF KI мыши представляют собой удобную модель для сравнительной оценки препаратов, нейтрализующих TNF человека в экспериментальном артрите.

Работа поддержана грантом РФФИ 14-50-00060

СПЕКТР АУТОАНТИТЕЛ К ГЛИКАНАМ ПРИ РАННЕЙ И ПОЗДНЕЙ ПРЕЭКЛАМПСИИ

Зиганшина М.М.¹, Тютюнник Н.В.¹, Шилова Н.В.², Хасбиуллина Н.Р.², Ракитко А.С.³, Кан Н.Е.¹, Тютюнник В.Л.¹, Бовин Н.В.², Сухих Г.Т.¹

¹ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБУН «ИБХ им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова» РАН, Москва, Россия;

³МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

Введение.

Преэклампсия (ПЭ) — мультисистемное патологическое состояние, клинически проявляющееся после 20-й недели беременности и имеющее многофакторную природу. Описаны два фенотипических варианта проявления ПЭ — ранняя преэклампсия (рПЭ) — манифестация до 34 недель беременности и поздняя преэклампсия (пПЭ) — манифестация после 34 недель, которые имеют различные этиологические причины и патогенез и протекают с проявлениями гиперактивации иммунной системы разной степени выраженности. Иммунная активация проявляется, в частности, появлением аутоиммунных антител, однако вклад аутоиммунного фактора в патогенез ПЭ не изучен в полной мере.

Целью исследования явилась характеристика представительного спектра анти-гликановых антител (AgAT) при рПЭ и пПЭ микрочиповым методом.

Материалы и методы.

В одномоментное исследование была включена 191 пациентка. Группу сравнения составили условно здоровые пациентки II-го и III-го триместра беременности. В основную группу вошли пациентки II-го триместра с рПЭ тяжелой степени и пациентки III-го триместра с пПЭ умеренной и тяжелой степени. AgAT в сыворотке периферической

крови определяли с помощью микрочипа, содержащего 473 лиганда: олиго-/полисахаридов и пептидов. Одновременно детектировали AgAT IgM и IgG классов. Результаты считывали на сканере для микрочипов и обрабатывали с помощью Microsoft Office Excel и программы R.

Результаты.

Охарактеризован широкий спектр AgAT обоих классов при физиологической беременности и при рПЭ и пПЭ. Однако, значимые различия между группами по AgAT были выявлены только на сроках после 34 недель. Спектр AgAT IgG по которому различались здоровые беременные и беременные с умеренной ПЭ включал аутоантитела против 25 структур гликанов, в том числе фрагменты бактериальных полисахаридов, коровые структуры N-О-цепей гликопротеинов, опухлеассоциированные антигены, гиалуроновую кислоту и ее структурный дисахарид. К подавляющему большинству гликанов уровень аутоантител был снижен. Повышенное содержание AgAT IgG отмечалось к фрагменту бактериального полисахарида из E. coli O150 и к неприродному дисахариду — димеру GalNAc². Беременные с тяжелой ПЭ характеризовались снижением AgAT IgM со специфичностью к олигосахариду изомальтотриозе, фрагменту бактериального полисахарида из клеточной стенки Sh. boydii type 7.

Выводы.

Представленные результаты свидетельствуют о дисбалансе иммунного ответа на углеводные антигены при преэклампсии и выраженном влиянии аутоиммунного фактора на патогенез ПЭ с поздней манифестацией.

ИНТЕРЛЕЙКИН-6, КАЛЬПРОТЕКТИН И БУТИРИЛХОЛИНЭСТЕРАЗА КАК НАИБОЛЕЕ ПЕРСПЕКТИВНЫЕ БИОМАРКЕРЫ ДЛЯ СОЗДАНИЯ СКРИНИНГОВЫХ ТЕСТ-СИСТЕМ ОЦЕНКИ АКТИВНОСТИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Карлина О.П.¹, Васильев Д.С.¹, Козлова Д.И.¹, Маслянский А.Л.², Беневоленская С.С.², Дмитрук А.А.²

¹ООО «Научно-Производственная фирма «АБРИС+», Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Введение.

Содержание интерлейкина-6 (ИЛ-6) и кальпротектина в синовиальной жидкости пациентов с диагнозом ревматоидного артрита (РА) возрастает по сравнению с пациентами контрольной группы (КГ). Нами ранее было продемонстрировано увеличение общей активности бутирилхолинэстеразы (БХЭ) в плазме крови при развитии данной патологии.

Цель.

Оценить возможность использования комплекса данных маркеров в плазме крови для оценки степени поражения суставов пациента с РА.

Материалы и методы.

В исследовании приняли участие РА (n=48) и КГ (n=30) пациенты, плазму крови которых исследовали методом ELISA (оценка маркеров ИЛ-6, кальпротектин) и методом Элмана в сочетании с ингибиторным анализом (активность форм БХЭ). Корреляцию между исследуемыми параметрами и индексом оценки активности заболевания DAS оценивали с использованием коэффициента Пирсона.

Результаты.

Показано, что коэффициент корреляции между содержанием кальпротектина и индексом DAS (1,000) в 2–2,5 раза выше, чем аналогичный коэффициент между DAS и используемыми в диагностике параметрами: скоростью оседания эритроцитов, содержанием С-реактивного белка; выше такового между DAS и ревматоидным фактором или содержанием аутоантител к циклическому цитруллин-ированному пептиду, в 5 и в 8 раз соответственно. Содержание ИЛ-6 в плазме крови при РА (66,3 г/мл) почти в 5,5 раз больше, чем у КГ (12,1 нг/мл). Исследование активности форм БХЭ плазмы крови при РА продемонстрировало наибольшую активность её типичной формы (610 ± 19 пмоль субстрата/мг/мин), тогда как активность атипичной и минорных изоформ не отличалась от таковых у КГ. Также выявлена сильная корреляция данного показателя с DAS.

Выводы.

Изменения изученных биомаркеров дополняют имеющиеся диагностические критерии, а также могут позволить отслеживать активность РА, тогда как у общепринятых маркеров (РФ и АЦЦП) такая возможность практически отсутствует.

ПРЕДИКТОРЫ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ИСХОДА БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКЕ

Кирсанова Т.А., Колыванова А.И., Виноградова М.А., Федорова Т.А.

ФГБУ «НМИЦ акушерства и гинекологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

МГУ имени М.В.Ломоносова, Москва, Россия

Введение.

Планирование беременности у пациенток с СКВ расширяет круг медицинских задач, стоящих перед врачами. Необходимо оценить степень влияния болезни матери на развитие плода, риски лекарственной терапии и передачи заболевания ребенку. До настоящего времени важной практической проблемой остается недооценка возможности гестационных осложнений, таких как преэклампсия и HELLP-синдром, риск которых даже при ремиссии основного заболевания достигает 20%. Кроме этого, не ясны возможные предикторы этих осложнений. В нашем предшествующем исследовании, изучавшем популяцию больных с HELLP-синдромом [Кирсанова Т.В., Виноградова М.А., Колыванова А.И., Шмаков Р.Г. HELLP-синдром: клинико-лабораторные особенности и дисбаланс плацентарных факторов ангиогенеза. Акушерство и гинекология. 2018; 7: 46-55. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.7.46-55>], было обнаружено, что у каждой четвертой пациентки (23%) была СКВ. До манифестации HELLP-синдрома вне активности основного заболевания у них уже были признаки тромбоцитопении и повышения ЛДГ, что позволило говорить о наличии у них симптомов тромботической микроангиопатии (ТМА).

Цель.

Сравнить течение и исходы беременностей, частоту развития преэклампсии и HELLP синдрома у больных с СКВ с признаками ТМА и без них.

Материалы и методы.

В исследование включены женщины с СКВ в возрасте от 24 до 43 лет ($n = 21$, средний возраст $31,05 \pm 5,24$ года), наблюдавшиеся в ФГБУ НИЦАГиП им. В.И. Кулакова МЗ РФ в период с 2012-го по 2016 год. Был оценен широкий

спектр клинико-лабораторных параметров.

Результаты. Средний возраст 21 исследуемой пациентки с СКВ составил $31,05 \pm 5,24$ года (от 24 до 43 лет). Все пациентки имели стойкую клинико-лабораторную ремиссию СКВ. У 7 пациенток из 21 (33,33%) с СКВ отмечались признаки ТМА. Три пациентки (14%) перенесли HELLP-синдром. У 3 из 7 пациенток с признаками ТМА (42,86%) произошла антенатальная гибель плода. У всех живорожденных детей в этой группе были зафиксированы признаки недоношенности. Несмотря на то, что 5 из 7 (71,25%) пациенток с признаками ТМА развили преэклампсию, лабораторные данные SFLT-1/PLGF оказались незначительно выше нормы (по сравнению с группой 2 и 3), но по сравнению с пациентками без ТМА значение SFLT-1/PLGF в 2 раза выше. У беременных с признаками ТМА показатели САД и ДАД оказались значимо выше, кроме того у них были зарегистрированы более высокие значения креатинина сыворотки крови и более низкие значения скорости клубочковой фильтрации, чем у пациенток без ТМА-признаков. Максимальные значения креатинина и минимальные значения СКФ наблюдаются у пациенток перенесших HELLP-синдром или ПЭ в группе пациенток с ТМА-признаками. АФА в диагностических титрах были выявлены у трех пациенток с ТМА.

Таблица 1. Клинико-лабораторные показатели у пациенток с СКВ с признаками ТМА и без признаков ТМА

	С признаками ТМА (n=7)	Без признаков ТМА (n=14)	p
Гемоглобин, г/л	$95,85 \pm 9,42$	$98,71 \pm 4,30$	0,73
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	$107,00 \pm 13,86$	$235,42 \pm 19,08$	0,00
ЛДГ, ед/л	$746,76 \pm 193,06$	$318,80 \pm 41,39$	0,04
АСТ, ед/л	$56,96 \pm 23,54$	$20,85 \pm 2,76$	0,02
АЛТ, ед/л	$74,01 \pm 36,01$	$24,92 \pm 4,96$	0,03
D-dimer, нг/мл	$1446,60 \pm 476,57$	$2173,40 \pm 673,73$	0,52
SFLT-1/PLGF	$83,39 \pm 61,77$	$23,73 \pm 13,72$	0,38
СКФ, мл/мин	$60,65 \pm 12,28$	$82,22 \pm 7,01$	0,10
Креатинин, мкмоль/л	$110,51 \pm 26,58$	$77,32 \pm 5,66$	0,07
Протеинурия, г/сут	$1,03 \pm 0,62$	$0,26 \pm 0,05$	0,07
Рост плода, см	$40,75 \pm 4,62$	$49,05 \pm 0,89$	0,01
Масса плода, г	$1628,75 \pm 705,59$	$2947,8 \pm 136,92$	0,00
Живорожденность	57,14%	85,7%	

Выводы.

Признаки ТМА имеются у каждой 3ей беременной с СКВ, тогда как АФА выявляются только у 14%. Наличие симптомов ТМА является предиктором неблагоприятных исходов.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ РИТУКСИМАБОМ (РТМ) ПРИ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ (ССД)

Комаров В.Т., Никишина А.Ю., Носанова М.Н., Никишин А.В., Хичина Н.С.

ГБУЗ «Пензенская областная клиническая больница имени Бурденко», Пенза, Россия

Введение.

ССД — хроническое аутоиммунное заболевание соединительной ткани с гетерогенной клинической картиной. Наряду с применением вазоактивной терапии, глюкокортико-стероидов и цитостатиков, несомненный интерес

вызывает применение РТМ, однако исследования весьма малочисленны и противоречивы.

Цель.

Изучить эффективность лечения РТМ у больных с ССД.

Материалы и методы.

В 2017–2018 годах в отделение ревматологии лечилось 42 пациента с ССД, из них 7 больных с ССД получали РТМ. В исследование включено 7 больных (2 мужчин и 5 женщин) с диффузной формой ССД со средним возрастом 48,3 года с длительностью заболевания 7,5 лет. Обследование пациентов включало клинические, инструментальные (СКТ органов грудной клетки, эхокардиография, спирография, фиброгастродуоденоскопия), лабораторные методы, включая антинуклеарный фактор (АНФ), ревматоидный фактор (РФ), антитела к ДНК, антицентромерные антитела, антитела к Scl – 70. Диагноз ССД устанавливался согласно Классификационным критериям системного склероза ACR/EULAR 2013 года.

Результаты.

В клинике у всех пациентов отмечались склеродактилия, синдром Рейно с рубчиками на кончиках пальцев, двусторонний интерстициальный фиброз легких, у 5 пациентов – суставной синдром, эзофагит, маскообразность лица, похудание, у 4 больных – миокардоз с блокадами ножек пучка Гиса и желудочковой экстрасистолей, телеангиоэктазии, у 2 – подкожные кальцинаты. Поражения почек не наблюдалось. Из лабораторных показателей у всех больных отмечен положительный АНФ крапчатого типа свечения, у 3 – положительный РФ в среднем 24,1 г/л у 5 больных обнаружены антитела к Scl – 70, у 2 – антицентромерные антитела. Все пациенты консультированы в НИИ ревматологии имени В.А.Насоновой, диагноз был подтвержден. Показаниями для назначения РТМ при ССД являлись системные проявления заболевания: интерстициальное поражение легких, миокардоз, высокая активность заболевания с высокими показателями АНФ и РФ, а также рекомендации из НИИ ревматологии для лечения РТМ. До назначения РТМ пациенты получали лечение антиагрегантами, преднизолоном 10 мг в сутки, 2 – селлсепт 2,0 в сутки, по одному циклофосфан в/мышечно и метотрексат 15 мг в неделю. РТМ назначался по 500 мг в/венно капельно еженедельно N3 курсами 2 раза в год. Премедикация проводилась метилпреднизолоном 250 мг в/венно капельно перед введением препарата. Продолжительность наблюдения составила 12 месяцев, ответ оценивали через 6 и 12 месяцев после лечения. Оценку лечения проводили по данным спирографии и индекса активности болезни.

Снижение активности ССД отмечалось уже к 6 месяцу после первого курса лечения, а после 2 курса сохранялся частичный клинический и иммунологический ответ у 6 пациентов. Он проявлялся в заживлении язвочек на кончиках пальцев, уменьшении одышки, учащенных сердцебиений, дыхательной и сердечной недостаточности, проявлений синдрома Рейно, исчезновении болей в суставах, снижении титров АНФ и РФ. Эффект от лечения отмечен более высокий при небольшой продолжительности болезни. После первого введения РТМ уменьшилась общая активность болезни, включая кожный синдром. Контрольные исследования СКТ органов грудной клетки показали сохранение зон воздушности по типу «матового стекла». Хороший эффект наблюдался у 5 больных, удовлетворительный у 1, отсутствие эффекта – у 1 пациента. Отмечено увеличение ЖЕЛ по данным спирограммы примерно на 9%

через 12 месяцев после второго введения. У одного пациента отмечено обострение заболевания через 6 месяцев и было купировано повторным введением РТМ. Инфузионных реакций и осложнений от терапии РТМ не было.

Выводы.

Комбинированная терапия с применением РТМ у больных с ССД, резистентной к традиционной терапии, способствовала достижению контроля над активностью заболевания, не вызвала побочных реакций и положительно отразилась на качестве жизни.

КЛОНАЛЬНЫЕ РЕПЕРТУАРЫ Т-ЛИМФОЦИТОВ ОЧАГОВ ВОСПАЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ СО СПОНДИЛОАРТРОПАТИЯМИ

Комеч Е.А., Мясоутова А.А., Колтакова А.Д., Коротаева Т.В., Логинова Е.Ю., Шмидт Е.И., Сальникова М.А., Минервина А.А., Лебедев Ю.Б., Звягин И.В.

ФГБУН «Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова» РАН, Москва, Россия;

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; Городская клиническая больница № 1 им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия

Введение.

Спондилоартропатии (СпА) – группа хронических заболеваний суставов аутоиммунной природы со сходными клиническими проявлениями. Ассоциации риска развития СпА с генами, участвующими в процессинге и презентации антигена (HLA-B*27, ERAP1/2, RUNX3), а также инфильтрация Т-лимфоцитов в очаги воспаления, указывают на роль Т-клеток в патогенезе данной группы заболеваний.

Целью данного исследования является сравнительный анализ клональных репертуаров Т-лимфоцитов периферической крови и синовиальной жидкости пациентов с СпА.

Материалы и методы.

С помощью проточной цитометрии и иммуномагнитной селекции из образцов периферической крови и синовиальной жидкости пациентов с анкилозирующим спондилитом (АС, n=8) и псориатическим артритом (ПсА, n=12) были выделены различные субпопуляции Т-лимфоцитов. Для получения кДНК библиотек бета-цепей Т-клеточного рецептора (TCR) была применена оригинальная методика пробоподготовки, адаптированная для последующего высокопроизводительного секвенирования на платформе Illumina. Ее преимуществами является (1) двойное баркодирование каждого образца, что позволяет исключить контаминации между образцами, а также (2) введение уникальных молекулярных баркодов на стадии синтеза кДНК, что позволяет устранить ошибки ПЦР и секвенирования, а также корректно оценивать численность каждого клона Т-клеток в репертуаре. Для восстановления клональных репертуаров каждого образца проводили биоинформатическую обработку результатов секвенирования с помощью специализированного программного обеспечения MiGEC и MiXCR. Последующий анализ проводили с помощью пакета "tcr" и отдельных скриптов в среде программирования R.

Результаты.

Клональное разнообразие репертуаров Т-клеток синовиальной жидкости пациентов с АС и ПсА значимо снижено по сравнению с разнообразием клонов в перифери-

ческой крови. Кроме того, мы наблюдали олигоклональность репертуаров синовиальной жидкости пациентов. В среднем до 7% клонов периферической крови обнаруживалось в парном репертуаре синовиальной жидкости вне зависимости от принадлежности к CD4 или CD8 субпопуляции Т-клеток. Присутствие клонов в сайте воспаления не зависело от их представленности в крови. Наиболее высокочисленные клоны CD4 и CD8 субпопуляций, а также субпопуляций активированных Т-лимфоцитов синовиальной жидкости, уникальны для каждого донора. Всего несколько клонов присутствовали синовиальной жидкости разных пациентов. В частности, в репертуарах HLA-B*27+ пациентов с АС и ПсА были выявлены клоны Т-лимфоцитов, идентифицированные ранее в периферической крови пациентов с АС.

Выводы.

Клональные репертуары Т-лимфоцитов воспаленного сустава у пациентов с СпА являются скорее уникальными для каждого пациента. Присутствие высокомолекулярных клонов Т-клеток в синовиальной жидкости исключительно у HLA-B*27+ пациентов с ПсА свидетельствует о возможных различиях в патогенезе между пациентами с разным генотипом по аллелю HLA-B*27.

Исследование выполнено при поддержке гранта Российского Научного Фонда №17-75-10220. Комеч Е.А. — получатель Стипендии Президента РФ No СП-1264.2016.4.

ПЕРВИЧНЫЙ ИММУНОДЕФИЦИТ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С ЭНТЕРОПАТИЕЙ

Крумс М.Л., Быкова С.В., Гудкова Р.Б., Парфенов А.И.

ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

Введение.

Первичный иммунодефицит — хроническое заболевание, характеризующееся нарушениями в гуморальном иммунитете. Клинически проявляется хроническими, рецидивирующими очаговыми инфекциями (хронический бронхит, хроническая пневмония, синуситы, отиты, пиелонефрит). Около 60% больных имеют нарушения со стороны органов пищеварения.

Цель работы: изучить особенности течения первичного иммунодефицита, протекающего с нарушениями функций кишечника.

Материалы и методы.

Обследованы в динамике 34 больных (22 женщины и 12 мужчин) в возрасте от 17 до 60 лет. У 9 пациентов заболевание началось в детском возрасте, у остальных — после 20 лет. Определяли в сыворотке крови: содержание общего белка и фракции гамма-глобулинов, иммуноглобулинов — А, М и G, секреторный иммуноглобулин А, антитела к овалбумину и бычьему сывороточному альбумину (ОВА и БСА), количество В-лимфоцитов, морфологическая структура слизистой тонкой кишки.

Результаты.

Клиническое течение заболевания характеризовалось сочетанием бактериальных инфекций с диареей, синдромом нарушенного всасывания (СНВ) III, II степени тяжести. Снижались: содержание гамма-глобулинов в сыворотке крови, уровень иммуноглобулинов G, А и М, секреторного Ig А, В-лимфоцитов, антител (ОВА) и (БСА), Типичным эндоскопическим признаком являлась узелковая

лимфоидная гиперплазия. При гистологическом исследовании слизистой оболочки тонкой кишки отмечалось резкое уменьшение или полное отсутствие плазматических клеток. Терапия больных первичным иммунодефицитом состоит в ежемесячном введении гамма-глобулина, коррекции метаболических нарушений, диареи, антибиотикотерапии при сопутствующих воспалительных очагах в других органах,

Выводы.

1. Первичный иммунодефицит — с вовлечением тонкой кишки — заболевание, характеризующееся: частыми воспалительными заболеваниями, снижением иммуноглобулинов всех классов. 2. Своевременная диагностика и адекватная терапия улучшают прогноз заболевания.

СПЕКТР КЛЕТОЧНЫХ СУБПОПУЛЯЦИЙ ЛИМФОЦИТАРНЫХ ФОКУСОВ МАЛОЙ СЛЮННОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ БОЛЕЗНИ ШЕГРЕНА КАК ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЙ КРИТЕРИЙ ДИАГНОСТИКИ

Кувардин Е.С.¹, Григорьева И.Н.¹, Маслянский А.Л.¹, Хохлов Д.С.², Бехтерева И.А.², Криволапов Ю.А.²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Введение.

Синдром Шегрена (СШ) — это мультисистемное аутоиммунное заболевание, характерной особенностью которого является поражение экзокринных желез с развитием их гипопункции. Гистологическое исследование является одним из важнейших критериев диагностики. Характерной гистологической картиной для СШ является очаговый лимфоцитарный сиалоаденит, при значении Focus Score (FS) ≥ 1 . Однако, в ряде клинических случаев при достоверном диагнозе СШ FS < 1, при этом FS ≥ 1 отмечается у ряда здоровых добровольцев. В связи с чем, разработка дополнительных критериев, которые позволят увеличить чувствительность и специфичность гистологического исследования, представляется весьма актуальным.

Цель.

Изучение состава клеточных популяций лимфоцитарных фокусов в малой слюнной железе при СШ, как дополнительного критерия диагностики заболевания.

Материалы и методы.

В исследование было включено 52 пациента с достоверным диагнозом первичного СШ согласно критериям ACR/EULAR от 2016 года, не получавших генно-инженерную биологическую терапию ранее. В качестве группы контроля выступали 17 здоровых добровольцев. Всем исследуемым выполнялась биопсия малой слюнной железы, с последующим проведением иммуно-гистохимического исследования с целью оценки экспрессии CD3, CD4, CD8, CD20, CD21, CD68, CD138. Для сопоставления диагностической ценности маркеров между собой, определения оптимальных пороговых уровней проводился ROC-анализ с использованием статистического пакета «SPSS 23».

Результаты.

На основании показателя площади под кривой, которая представляет абсолютную величину диагностической полезности, наиболее значимыми оказались маркеры CD3

(0,76; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,66 – 0,87), CD8 (0,71; 95% ДИ 0,59 – 0,83), CD 20 (0,77; 95% ДИ 0,67 – 0,88). Чувствительность и специфичность для установленных пороговых значений данных маркеров составляли 73% и 76%, 69% и 71%, 73% и 83% соответственно.

Выводы.

Определение состава клеточных субпопуляций, их количественная оценка в лимфоцитарных фокусах малой слюнной железы представляется перспективными дополнительными гистологическими критериями СШ.

ОЦЕНКА РОЛИ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА ПРИ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Лагутина С.Н., Чижков П.А.

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко», Воронеж, Россия

Введение.

Аутоиммунные заболевания до сих пор не остаются без повышенного внимания медицинских специалистов. До сих пор важными вопросами остаются причины развития данного процесса, своевременная диагностика, принципы профилактических и лечебных мероприятий. Не маловажную роль играет и окислительный стресс, показатели которого влияют на назначение лекарственных препаратов, используемых для диагностики и лечения данной группы заболеваний.

Цель.

Провести оценку роли окислительного стресса при аутоиммунных заболеваниях. Определение показателей окислительного стресса и активности антиоксидантных систем в ротовой жидкости проводили на базе НИИ экспериментальной биологии и медицины ВГМУ им. Н. Н. Бурденко.

Материалы и методы.

Материал для исследования получали путем сплевывания в стерильные пробирки, затем центрифугировали 15 минут при 6000 об/мин. Для анализа использовали надосадочную жидкость. Исследования проводили на биохимическом анализаторе ClimaMC-15 (Испания). Результаты опытов сравнивали с контролем. Данные обрабатывали с использованием t-критерия Стьюдента с расчетом среднего значения, стандартного отклонения, различия считали достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты.

Как известно, окислительный стресс, сопровождающийся пероксидным окислением липидов (ПОЛ) и накоплением свободных радикалов лежит в основе многих заболеваний. Нами была проведена оценка окислительного стресса у студентов с аутоиммунными заболеваниями (аутоиммунный тиреоидит, аутоиммунная бронхиальная астма). В качестве контроля использовали ротовую жидкость студентов. О степени развития оксидативного стресса судили по показателям, как малоновый диальдегид (МДА) и по концентрации динитрофенилгидразинпроизводных (ДНФГ) — производных, свидетельствующих об окислительной модификации белков. Проведена также оценка функционирования антиоксидантных систем: супероксиддисмутазы (СОД), глутатионпероксидазы (ГП), глутатионредуктазы (ГР) и восстановленного глутатиона. Было установлено, что при аутоиммунном тиреоидите уровень МДА увеличился 1,3 раза, концентрация ДНФГ-производных в 1,4 раза. Это говорит об интенсификации процессов ПОЛ и окисли-

тельной модификации белков при данном заболевании. Активность ГП достоверно не отличалась от контрольных значений. Уровень СОД был выше в 1,3 раза, но активность ГР снижена в 1,35 раза по сравнению с контролем. В 1,2 раза снижена концентрация восстановленного глутатиона. При аутоиммунной бронхиальной астме данные показатели не отличались от контрольных значений. Мы предполагаем, что протекание аутоиммунного тиреоидита может сопровождаться развитием окислительного стресса. Повышение активности СОД при данной патологии свидетельствует о том, что антиоксидантные системы организма продолжают обезвреживать свободные радикалы. Однако, снижение концентрации ГР и восстановленного глутатиона вероятно связано с дисбалансом между про и антиоксидантными системами при развитии заболевания.

Выводы.

При аутоиммунном тиреоидите наблюдается активация процессов ПОЛ, при аутоиммунной бронхиальной астме активации данных процессов выявлено не было.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ИЗМЕНЕНИЙ ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ СИНДРОМЕ АКТИВАЦИИ МАКРОФАГОВ, ОСЛОЖНЯЮЩЕМ ТЕЧЕНИЕ СИСТЕМНОГО ЮВЕНИЛЬНОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО АРТРИТА

Литвицкий П.Ф., Попова Е.Ю.

ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России» (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Введение.

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) является наиболее распространенным ревматическим заболеванием среди детей. Несмотря на то что случаи системного ЮИА (сЮИА) занимают приблизительно 10–20% от всех ЮИА, из-за особо тяжелого течения сЮИА становится причиной около 2/3 смертности от всех ревматических заболеваний среди детей. Это обусловливается тем, что у некоторых детей на фоне сЮИА может развиваться опасное осложнение — синдром активации макрофагов (САМ), который зачастую становится причиной множественного повреждения внутренних органов и, следовательно, неблагоприятного прогноза для пациента.

Цель.

Рассмотреть патогенез изменения гематологических показателей при неблагоприятном течении системного ювенильного идиопатического артрита для выявления наиболее специфических ранних маркеров синдрома активации макрофагов.

Материалы и методы.

Был проведен анализ обзорных и оригинальных научных статей за последние 5 лет из баз данных NCBI MedLine, Scholar.Google и Elsevier.

Результаты.

САМ — это тяжелый системный воспалительный процесс, обусловленный чрезмерной выработкой провоспалительных цитокинов, также известный как «цитокиновый шторм». САМ стоит подозревать у пациента с постоянной умеренной либо высокой лихорадкой при уровне ферритина больше, чем 684 нг/мл, если совпадают хотя бы 2 показателя из нижеследующих: 1) Тромбоциты $\leq 181 \times 10^9/\text{л}$; 2) АСТ более 48 Ед/л; 3) Триглицериды крови более 156 мг/дл; 4) Фибриноген ≤ 360 мг/дл Экстремально высокий уровень ферритина (более, чем 10000 нг/мл) при САМ объ-

ясняется дисфункцией печени и серьезными нарушениями обмена железа в организме в условиях гиперпродукции в первую очередь именно IL-6. Гипофибриногенемия и реактивная тромбоцитопения связаны с развитием ДВС-синдрома у пациентов с САМ.

Таблица 1. Уровни антител к фосфолипидам в обследованных группах

	1-я	2-я	p
Кол-во исследований	43	32	
Ig G к кардиолипину	52,1 (37,5-58,5)	35,8(24,8-48,25)	p=0,0022
Ig M к кардиолипину	18,6 (12,6-43,4) p>0,05	22,15(11,0-56,25)	
Ig G к B ₂ гликопротеину-1	9,4 (7,1-13,1)	6,85(5,1-8,61)	p=0,0039
Ig M к B ₂ гликопротеину-1	3,54 (2,9-5,7)	4,29(1,88-7,91)	p>0,05
IgG к оЛПНП	515,0 (262,0-1060)	305,0 (220,0-540,0)	p>0,05

Выводы.

В настоящем научном обзоре подчеркивается особая значимость понимания патогенетических звеньев развития синдрома активации макрофагов у детей с сЮ-ИА и расставляются акценты на том, какие ранние маркёры разворачивающегося САМ являются наиболее информативными.

ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА НА УРОВНИ АНТИФОСФОЛИПИДНЫХ АНТИТЕЛ

Маслинская Л.Н.

ГУО Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Республика Беларусь

Введение.

Антифосфолипидные антитела (аФЛ) — гетерогенная группа антител с различной антигенной специфичностью, обладающих способностью вмешиваться в коагуляционный каскад, что определяет их влияние на сердечно-сосудистую заболеваемость у пациентов с ревматоидным артритом (РА). В данную группу входят антитела к окисленным липопротеинам низкой плотности (антитела к кардиолипину (АТ к КЛ), антитела к B₂-гликопротеину 1 (АТ к B₂-ГП1), АТ к оЛПНП), волчаночный антикоагулянт. Учитывая важную роль воспаления в развитии атеросклероза, можно предположить, что мощная противовоспалительная терапия глюкокортикостероидными препаратами (ГКС) способна снижать риск прогрессирования атеросклероза.

Целью данной работы является определение влияния терапии ГКС на уровни антифосфолипидных антител у пациентов с РА.

Материалы и методы.

Для достижения поставленной цели были обследованы 75 женщин, страдающих серопозитивным высокоактивным РА (DAS 28 у всех пациенток выше 5,1), средний возраст 48,2±10,4 лет, средняя длительность заболевания 9,4 (3,0–14,0). Диагноз РА установлен в соответствии с критериями АРА (1987). Включенные в исследование пациентки с РА были разделены на группы:

1-я группа —принимающие базисную терапию в виде метотрексата.

2-я группа — пациентки с РА, принимающие комбинацию метотрексата и метилпреднизолона.

Средняя доза метотрексата в обеих группах составила 10 мг/неделю и метилпреднизолона 6 мг/сут. Группы были сопоставимы по возрасту и длительности РА. В первую группу вошли 43 пациентки, во вторую 32. Пациенткам с РА проводилось определение уровня антифосфолипидных антител иммуноферментным методом с помощью тест-систем фирмы Human. Результаты приведены в МЕ/л.

Результаты.

Как следует из данных, представленных в таблице 1, у пациентов 1-ой группы уровень антител к КЛ класса G статистически значимо выше чем у пациентов, получающих комбинированную терапию метотрексатом и метилпреднизолоном. Аналогичная закономерность прослеживается и по уровню антител к B₂-ГП1 класса G.

Выводы.

Прием ГКС на фоне базисной терапии ревматоидного артрита способствует снижению уровня антител класса IgG к кардиолипину и к B₂ гликопротеину-1 у пациентов с РА, что может иметь определенное значение для снижения риска развития и прогрессирования атеросклероза у данной группы пациентов.

ОЦЕНКА НЕЭФФЕКТИВНОСТИ И РАЗВИТИЯ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ КАК ПРИЧИН ОТМЕНЫ ПРОТИВРЕВМАТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СУСТАВОВ

Муравьев Ю.В.¹, Гриднева Г.И.¹, Муравьева Н.В.¹, Алексеева А.В.¹, Нурбаева К.С.², Михайлов К.М.², Розов А.В.²

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой», Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Введение.

Воспалительные заболевания суставов — часто встречающиеся в популяции болезни, которые ведут к ухудшению качества жизни, инвалидизации и преждевременной смерти. В настоящее время для лечения воспалительных заболеваний суставов используется широкий спектр лекарственных препаратов. Известно, что своевременно начатая терапия, может привести к снижению скорости прогрессирования заболевания и ремиссии. Поэтому актуальной проблемой в современной ревматологии является назначение максимально эффективных и безопасных препаратов, своевременная оценка их эффективности и связанная с этим коррекция терапии.

Цель.

Оценить частоту назначения и отмен из-за развития неэффективности (НЭ) и неблагоприятных реакций (НР) базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и глюкокортикоидов (ГК) у больных с воспалительными заболеваниями суставов, госпитализированных в 2013–2015 году.

Материалы и методы.

В исследование было включено 1980 больных, находившихся на стационарном лечении в НИИР в 2013–2015 гг.

Были разработаны специальные бланки, в которые лечащие врачи вносили данные фармакологического анамнеза и результаты клинических, лабораторных, инструментальных исследований.

Результаты.

Проанализирован фармакологический анамнез 1980 больных, из них с ревматоидным артритом — 1654 (83,54%), с ювенильным артритом — 208 (10, 51%), с анкилозирующим спондилитом — 106 (5,35%), с псориатическим артритом — 12 (0, 6%). Метотрексат (преимущественно в таблетированной форме) получали 998 больных, препарат был отменен из-за НЭ у 34% больных, из-за развития НР — у 25% больных. Лефлуномид принимали 345 больных, препарат был отменен из-за НЭ у 60% больных, из-за развития НР — у 27% больных. Сульфасалазин получали 274 больных, препарат был отменен из-за НЭ у 74% больных, из-за развития НР — у 19% больных. Другие базисные препараты (аминохинолиновые препараты, циклоспорин, хлорамбуцил, золото, циклофосфан) принимали менее 10% больных. Каждый 3-й больной получал ГК. Ингибиторы ФНО- α принимали 227 больных: адалимумаб — 82, инфликсимаб — 68, этанерцепт — 61, голимумаб — 9, цертолизумаб — 7. Из-за НЭ адалимумаб отменен у 55%, инфликсимаб — у 63%, этанерцепт — у 52%, голимумаб — у 33%, цертолизумаб — у 57% больных. НР послужили причиной отмены у 10% больных, получавших адалимумаб, у 22% больных, получавших инфликсимаб, у 18% больных, получавших этанерцепт; НР как причина отмены голимумаба и цертолизумаба не зафиксированы. Абатацепт получали 59 больных, препарат был отменен из-за НЭ у 49% больных, из-за развития НР — у 7% больных. Тоцилизумаб принимали 33 больных, препарат был отменен из-за НЭ у 15% больных, из-за развития НР — у 39% больных. Ритуксимаб получали 166 больных, препарат был отменен из-за НЭ у 15% больных, из-за развития НР — у 3% больных.

Выводы.

Самым часто назначаемым БПВП был метотрексат, из ГИБП — ингибиторы ФНО- α . Неэффективность как причина отмены реже всего указана: из БПВП у метотрексата, из ГИБП — у ритуксимаба и тоцилизумаба. Наименьшее число случаев развития НР во время терапии ритуксимабом. Треть больных длительно получали глюкокортикоиды.

ВСТРЕЧАЕМОСТЬ БОЛЕЗНИ СТИЛЛА СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ С ИДИОПАТИЧЕСКИМ РЕЦИДИВИРУЮЩИМ ПЕРИКАРДИТОМ

Мячикова В.Ю., Маслянский А.Л.

ФГБУ «НМИЦ имени В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Введение.

Рецидивирующий идиопатический перикардит (РИП) — редкое, потенциально жизнеугрожающее состояние, возникающее через 4–6 недель после купирования 1 эпизода перикардита, затрагивающее лиц молодого трудоспособного возраста. В настоящее время в качестве одного из патогенетических механизмов РИП рассматривается аутовоспаление, что обуславливает интерес ревматологов к данной проблеме. Принимая во внимание отсутствие строгой эндемичности, наличия чётких диагностических критериев, в качестве аутовоспалительного заболевания была выбрана болезнь Стилла взрослых.

Цель.

Выявить встречаемость болезни Стилла взрослых

среди когорты пациентов с РИП.

Материалы и методы.

Ретроспективный анализ данных амбулаторных карт пациентов по обращаемости в НМИЦ ФГБУ им В.А. Алмазова РФ с 2013 года по 2018 год с диагнозом «перикардит», наблюдение за пациентами данной группы, выявление рецидивных форм идиопатического перикардита, применение критериев Болезни Стилла в группе пациентов с РИП.

Результаты.

Среди всех пациентов, обследованных в ФГБУ НМИЦ с 2013 по 2018 гг выявлено 459 пациентов с диагнозом «перикардит» различной этиологии. Постперикардиотомный синдром составил 51%, перикардит в рамках ревматологической патологии — 24%, перикардит на фоне онкологического заболевания и проведения лучевой терапии органов грудной клетки — 12%. Идиопатических форм выявлено 13% (61 пациент), среди которых рецидив перикардита возник у 40 наблюдаемых (65%). Дообследование пациентов с РИП выявило 8 случаев болезни Стилла взрослых (20%), согласно критериям Ямагучи (1992 г), Фаутрел (2004 г), с поражением серозных оболочек (перикард, плевра) в качестве ведущего клинического проявления.

Выводы.

Применение критериев болезни Стилла взрослых к пациентам с РИП позволило выявить группу пациентов с недиагностированной ранее ревматологической патологией, что определяет необходимость мультидисциплинарного подхода к данной когорте пациентов.

МОДИФИЦИРОВАННЫЕ ЛИПОПРОТЕИДЫ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ АКТИВИРУЮТ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СИГНАЛЬНЫЕ ПУТИ В МАКРОФАГАХ: ТРАНСКРИПТОМНЫЙ АНАЛИЗ

Никифоров Н.Г., Кубекина М.В., Петухова А.В., Сухоруков В.Н., Колмычкова К.И., Орехов А.Н.

Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России, Москва, Россия; Институт биологии гена РАН, Москва, Россия

Введение.

Врожденный иммунитет играет важную роль в атерогенезе. Моноциты крови способны проникать в интиму стенки артерий и дифференцироваться в макрофаги. Моноциты-макрофаги взаимодействуют с атерогенными модифицированными липопротеидами низкой плотности (ЛНП), которые вызывают накопление внутриклеточных липидов, что приводит к формированию пенных клеток. Внутриклеточное накопление липидов, вызываемое атерогенными модифицированными ЛНП, является ключевым фактором инициации атерогенеза. В настоящем исследовании был проведен транскриптомный анализ человеческих макрофагов, нагруженных холестерином, и идентифицированы гены, вовлеченные и ответственные за внутриклеточное накопление липидов.

Цель.

Установить причинно-следственные связи между внутриклеточным накоплением холестерина и реакцией врожденного иммунитета при атерогенезе.

Материалы и методы.

Моноциты были выделены из крови здоровых доноров. Внутриклеточное накопление липидов индуцировалось инкубацией культивируемых клеток с модифицированными ЛНП: окисленными, ацетилованными и десилированными. Неатерогенные ЛНП были выделены из

крови здоровых доноров. Общая РНК была выделена из макрофагов и затем секвенирована с использованием Illumina HiSeq 3000. Затем транскриптом анализировали, с целью выяснить, экспрессия каких генов изменилась вследствие накопления липидов.

Результаты.

Модифицированные ЛНП приводили к увеличению уровня внутриклеточного холестерина в 1,5–3 раза в культивируемых макрофагах по сравнению с нативными ЛНП. Ожидается, что добавление модифицированных ЛНП вызвало изменения в активности сотен генов макрофагов. Биоинформатический анализ выявил гены-регуляторы, ответственные за накопление липидов: PERK, IL-7, IL8, IL15 и др. Следует отметить, что большинство из идентифицированных генов связаны с функцией врожденного иммунитета. Для детального анализа роли выявленных генов в атерогенезе были получены культуры первичных макрофагов с нокдауном по выявленным генам. Оказалось, что нокдаун сам по себе не оказывал существенного влияния на базальное содержание внутриклеточного холестерина. Нокдаун гена PERK неожиданно приводил к избыточному накоплению липидов при взаимодействии макрофагов с неатерогенными нативными ЛНП. Нокдаун IL-7, IL8 и IL15 приводил к избыточному накоплению холестерина при взаимодействии макрофагов с атерогенными модифицированными ЛНП.

Выводы.

Наибольшие изменения в экспрессии генов при внутриклеточном накоплении холестерина наблюдались в группах генов, участвующих в реакциях иммунного ответа. Этот результат хорошо коррелирует с результатом нашего недавнего исследования, в котором было продемонстрировано, что внутриклеточное накопление липидов, вызванное модифицированными ЛНП, инициирует экспрессию как провоспалительного маркера TNF, так и противовоспалительного маркера CCL18. Влияние нокдауна выявленных генов в ходе биоинформатического анализа транскриптома нагруженных холестерином макрофагов демонстрирует высокий потенциал идентифицированных генов в качестве регуляторов липидного обмена. Результаты исследования указывают на верность гипотезы о том, что накопление холестерина обусловлено реакцией врожденного иммунитета.

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 18-34-00997).

РОЛЬ IL-6 В СНИЖЕНИИ ВЫНОСЛИВОСТИ В УСЛОВИЯХ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ

Носенко М.А.^{1,2}, Яковлева А.С.³, Атретханы К.-С.Н.^{1,2}, Друккая М.С.^{1,2}, Недоспасов С.А.^{1,2}

¹Кафедра иммунологии биологического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия;

²ФГБУН «Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта» РАН, Москва, Россия;

³Лицей «Вторая школа», Москва, Россия

Введение.

Системное воспаление является неотъемлемой частью многих метаболических, аутоиммунных и онкологических заболеваний. Известно, что воспаление может приводить к перестройке энергетического обмена и метаболизма в организме, однако молекулярные основы этого взаимодействия не до конца изучены. Провоспалительный цитокин интерлейкин-6 (IL-6) участвует в регуляции энер-

гетического обмена, в том числе при интенсивных физических нагрузках, что позволяет предположить его роль в перестройке метаболизма при воспалении.

Целью работы было установить вклад IL-6 в снижение способности мышечной ткани выполнять физические упражнения в нормальном состоянии и в условиях системного воспаления при введении липополисахарида (ЛПС).

Материалы и методы.

Мы анализировали способность контрольных мышечных и мышечных с генетическим дефицитом IL-6 выполнять упражнения на беговом тренажере Rotarod как в обычном состоянии, так и при введении ЛПС. Мыши участвовали в двух последовательных тестах — тест на координацию и тест на выносливость. После выполнения упражнений у мышечных брали образцы сыворотки и мышечной ткани для анализа продукции IL-6 с помощью ИФА, а также анализировали степень активации транскрипционного фактора STAT3 в мышечной с помощью Вестерн блота.

Результаты.

Мыши с полным нокдауном IL-6 характеризовались снижением способности выполнять тест на координацию на беговом тренажере Rotarod. С другой стороны, в отличие от мышечных дикого типа у таких мышечных не снижалась выносливость после введения ЛПС. В мышцах дикого типа ЛПС вызывал продукцию IL-6, который, в свою очередь, участвовал в регуляции энергетического обмена в организме, тем самым, способствуя снижению выносливости у мышечных. При этом на фоне воспаления у мышечных дикого типа наблюдалась значительная активация транскрипционного фактора STAT3 в мышцах, которая, к нашему удивлению, не пропадала у дефицитных по IL-6 мышечных.

Выводы.

Таким образом, IL-6 опосредует угнетение физической активности в условиях системного воспаления, а его генетическая инактивация предотвращает этот эффект. Поскольку системные блокаторы IL-6 или его рецептора применяются в клинике для лечения целого ряда заболеваний, в том числе аутоиммунных, результаты нашей работы могут иметь клиническую значимость.

ВЕНООКЛЮЗИОННАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕВЛОВЫХ КЛЕТОК (алло-ТГСК) У ПАЦИЕНТА С ЮВЕНИЛЬНЫМ МИЕЛОМОНОЦИТАРНЫМ ЛЕЙКОЗОМ (ЮММЛ) И СОПУТСТВУЮЩИМИ ГЕТЕРОЗИГОТНЫМИ МУТАЦИЯМИ ГЕНОВ JAG1 И SERPINA1

Овечкина В.Н., Быкова Т.А., Осипова А.А., Зубаровская Л.С.

ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия;

НИИДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербург, Россия

Введение.

Несмотря на успехи алло-ТГСК для лечения онкогематологических заболеваний в последние годы, такие посттрансплантационные осложнения, как ВОБ, продолжают быть причиной относительно высокого уровня трансплантационной летальности.

Цель.

На примере клинического случая определить вклад наследственной предрасположенности в генез посттрансплантационной ВОБ.

Результаты.

Пациент, возраст 1 год, диагноз ЮММЛ, установлен на основании лейкоцитоза с абсолютным моноцитозом $>1000 \times 10^9/\text{л}$, спленомегалии, бластов в костном мозге 8%, отсутствия транслокации (9;22) BCR/ABL, кариотип 46 XY, мутация гена NRAS. Циторедуктивная терапия по схемам AIE и FLAM со стабилизацией заболевания в течение 3 месяцев. Алло-ТГСК — 27.04.2017 от HLA-совместимого неродственного донора, режим кондиционирования — флударабин 30 мг/м², бусульфан 16 мг/кг, профилактика острой РТПХ циклофосфан 100 мг/кг Д+3, +4, такролимус, селл-септ. Приживление трансплантата на Д+30. В раннем периоде на Д+35 развитие веноокклюзионной болезни печени (ВОБ), тяжелой степени при наличии следующих симптомов: тромбоцитопения, задержка жидкости (асцит, прибавка веса $>5\%$), гепатомегалия +5 см, билирубинемия — 270 мкмоль/л (New EBMT criteria for the diagnosis of SOS/VOD in children, 2018). Терапия глюкокортикостероиды, дефибротид, урсодезоксихолиевая кислота без эффекта. В последующем в течение 6 мес от дебюта ВОБ наблюдали персистенцию гипербилирубинемии до 300 мкмоль/л. Проводился дифференциальный диагноз с РТПХ, вирусными гепатитами, гепатитом неутонченной этиологии. Выполнена лапароскопическая биопсия печени, комбинированная с дренированием желчных протоков с положительным терапевтическим эффектом. При гистологическом исследовании выявлены признаки хронического слабовыраженного неактивного гепатита с тенденцией к формированию цирроза. С целью определения наследственных факторов предрасположенности к гепатопатии выполнено генетическое исследование. Выявлены гетерозиготные мутации в генах JAG1 и SERPINA1, которые могут быть ассоциированы с синдромом Алажиля I типа и недостаточностью альфа-1-антитрипсина. Клиническая значимость обнаруженных мутаций не однозначна.

Выводы.

На основании полученных результатов предполагается, что генез тяжелой гепатопатии после алло-ТГСК связан не только с ВОБ печени, применением гепатотоксичных препаратов, но и наличием коморбидного фона — двух гетерозиготных мутаций генов, ответственных за наследственные заболевания печени.

HLA-МАРКЕРЫ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1-ГО ТИПА В РУССКОЙ ПОПУЛЯЦИИ**Осокина И.В.**

*Федеральный исследовательский центр
«Красноярский научный центр» СО РАН,
НИИ медицинских проблем Севера*

Введение.

Сахарный диабет 1-го типа (СД 1) является полиэтиологическим аутоиммунным заболеванием, существенная роль в развитии которого принадлежит генетической предрасположенности. В последние десятилетия наибольшие успехи в исследовании иммуногенетических механизмов развития СД 1 получены при изучении связи заболевания с системой HLA, играющей центральную роль в поддержании иммунологического гомеостаза.

Цель.

Установить маркеры предрасположенности и резистентности к развитию СД 1 в русской популяции.

Материалы и методы.

HLA-типирование в русской популяции проведено у

100 больных СД 1 и 150 здоровых доноров. HLA-генотипирование проводилось в ГНЦ «Институт Иммунологии» МЗ РФ (директор — академик РАН Р.М. Хаитов). В анализе учитывали 59 HLA-антигенов I и II классов: A, B, DR, DQ локусов. Для типирования по антигенам HLA- A,B,C использовали полную суспензию лимфоцитов, по антигенам HLA DR и DQ локусов — обогащенную суспензию В-лимфоцитов, полученную методом, основанным на элиминации Е-розеткообразующих клеток с использованием эритроцитов барана, обработанных нейраминидазой. HLA-фенотип устанавливался в стандартном микролимфоцитотоксическом тесте (антигены II класса — в удлинённом тесте). Полученные результаты обработаны методом вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента и корреляционного анализа с применением программы Statistica (StatSoft, США) для Windows. Результаты оценивались с уровнем значимости $p < 0,05$. Частоту HLA-аллелей и расчет 3-х локусных гаплотипов выполняли при помощи компьютерной программы «Арлекин» (Excoffier, Schneider and Kuffer). Относительный риск (ОР) заболеваемости вычисляли по методу Woolf. Статистическую достоверность отличия ОР от 1 (р) определяли по точному двустороннему критерию Фишера с поправкой Бонферрони на количество исследованных аллелей. Выраженность ассоциации HLA-антигенов с заболеванием определялась по значению относительного риска (ОР), величина которого показывает во сколько раз выше вероятность развития болезни при наличии конкретного антигена, чем при его отсутствии. Значимыми положительными ассоциациями являются такие, ОР которых равен или выше 2,0. При значениях ОР ниже 1,0 ассоциированные с патологией аллели рассматриваются как протекторы заболевания.

Результаты.

Наиболее выраженная положительная ассоциация с СД 1 обнаружена для гетерозигот DR3/4 (ОР=18,0; $P=2,7 \times 10^{-11}$). Положительно ассоциированными с сахарным диабетом 1 типа оказались также DR4 (ОР=8,1; $P=1,3 \times 10^{-13}$), DR3 (ОР=4,9; $P=1,1 \times 10^{-8}$), DQw3 (ОР=4,3; $P=5,8 \times 10^{-7}$), B8 (ОР=3,7; $P=4,4 \times 10^{-5}$), DRw52 (ОР=3,0; $P=2,0 \times 10^{-4}$), DQw2 (ОР=2,1; $P=5,5 \times 10^{-3}$), DRw53 (ОР=2,1; $P=4,6 \times 10^{-3}$). Наибольшая отрицательная ассоциация с СД 1 выявлена для антигена DQw7 (ОР=0,02; $P=1,8 \times 10^{-11}$). Отрицательная ассоциация с СД 1 установлена также для антигенов HLA-B7 (ОР=0,46; $P=0,04$), DR5 (ОР=0,27; $P=0,01$) и DR2 (ОР=0,5; $P=0,05$).

Выводы.

1. Маркерами высокого риска развития СД 1 в русской популяции являются HLA-антигены DQw3, DR3/4, DR4, DR3, B8, наибольший риск установлен для гетерозигот DR3/4. Протективное действие оказывают HLA-DQw7, DR5, DR2 и B7.

АУТОИММУННЫЙ ПОЛИГЛАНДУЛЯРНЫЙ СИНДРОМ I ТИПА**Осокина И.В.**

Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр» СО РАН, НИИ медицинских проблем Севера

Введение.

Аутоиммунные полигландулярные синдромы (АПС) представляют собой редкие аутоиммунные полиэндокринопатии. Выделяют аутоиммунный полигландулярный синдром 1 типа (АПС1), аутоиммунный полигландуляр-

ный синдром 2 типа (АПС2) и ПС1), аутоиммунный полигландулярный синдром 2 типа (АПС1), аутоиммунный полигландулярный синдром 2 типа (АПС2) и ПС2) и аутоиммунный полигландулярный синдром 3 типа (АПС1), аутоиммунный полигландулярный синдром 2 типа (АПС2) и ПС3). АПС1), аутоиммунный полигландулярный синдром 2 типа (АПС2) и ПС1 характеризуется хроническим слизисто-кожным кандидозом, гипопаратиреозом и первичной надпочечниковой недостаточностью, а также другими эндокринными и неэндокринными аутоиммунными проявлениями. Классической триаде могут сопутствовать гипогонадизм, гипотиреоз, сахарный диабет 1 типа, пернициозная анемия, витилиго, алопеция, хронический аутоиммунный гепатит, синдром мальабсорбции, бронхиальная астма, гломерулонефрит. АПС-1 является моногенным аутосомно-рецессивным заболеванием. Ген, мутации в котором приводят к развитию АПС-1, расположен на хромосоме 21 (21q22.3). АПС1), аутоиммунный полигландулярный синдром 2 типа (АПС2) и IRE (аутоиммунный регулятор) ген кодирует белок, являющийся регулятором транскрипции. Пять мутаций в АПС1), аутоиммунный полигландулярный синдром 2 типа (АПС2) и IRE гене найдено при АПС-1. В основе патогенеза АПС-1 лежит аутоиммунная деструкция эндокринных желез. АПС1), аутоиммунный полигландулярный синдром 2 типа (АПС2) и ПС2 и АПС1), аутоиммунный полигландулярный синдром 2 типа (АПС2) и ПС3 связаны с мутациями в областях HLAПС1), аутоиммунный полигландулярный синдром 2 типа (АПС2) и DQ / DR, которые регулируют представление антигена рецепторам Т-клеток. АПС1, аутоиммунный полигландулярный синдром 2 типа (АПС2) и ПС2 характеризуется сахарным диабетом 1 типа, болезнью Аддисона и гипотиреозом. АПС3 подобен АПС2, но без болезни Аддисона. Как и другие аутоиммунные расстройства, эти синдромы чаще встречаются у женщин.

Цель.

Провести анализ ДНК и выявить мутации АПС1), аутоиммунный полигландулярный синдром 2 типа (АПС2) и IRE гена у больных аутоиммунным полигландулярным синдромом 1 типа.

Материалы и методы.

Обследованы больные с аутоиммунным полигландулярным синдромом 1 типа (девочки 12 и 15 лет) и их здоровые родители. Обе пациентки имели слизисто-кожный кандидоз, гипопаратиреоз с гипокальциемией, гиперфосфатемией и низкими концентрациями паратгормона (ПТГ), а также болезнь Аддисона с дефицитом кортизола, альдостерона и выраженным повышением АКТГ. Клинические проявления манифестации первичной надпочечниковой недостаточности включали гиперпигментацию, боль в животе, рвоту, потерю веса и электролитные нарушения, гипогликемию. У больных также отмечались хронические запоры, алопеция. Дефицит витамина В12, эктодермальная дистрофия. Пациентки принимали препараты кальция, витамина D3 (альфа D3), гидрокортизон, кортинеф, дифлюкан. На фоне проводимой терапии состояние больных было удовлетворительным. Забор крови для генетического анализа проводили утром натощак. ДНК для анализа мутаций АПС1), аутоиммунный полигландулярный синдром 2 типа (АПС2) и IRE гена получали из лейкоцитов крови методом фенол-хлороформной экстракции. Аллель специфичную полимеразную цепную реакцию проводили в 2 этапа. Молекулярно генетические исследо-

вания проведены в Институте медицинских технологий в г.Тампере, Финляндия.

Результаты.

Молекулярно-генетическое исследование установило R257X мутации в обоих аллелях АПС1), аутоиммунный полигландулярный синдром 2 типа (АПС2) и IRE гена у больных с аутоиммунным полигландулярным синдромом 1 типа. В гормональных анализах выявлен низкий уровень кортизола (38 и 46 нмоль / л, норма 190–750 нмоль / л) и паратгормона (3,7 и 7,1 нмоль / л, норма 8–76 нмоль / л); высокие уровни антител к кандидам, к ферментам надпочечникового стероидогенеза, к фибробластам.

Выводы.

Мутации R257X в обоих аллелях АПС1), аутоиммунный полигландулярный синдром 2 типа (АПС2) и IRE гена явились причиной развития аутоиммунного полиэндокринного синдрома 1 типа у больных.

ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1-ГО ТИПА В ТУВИНСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

Осокина И.В.

Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр» СО РАН, НИИ медицинских проблем Севера

Введение.

Сахарный диабет 1-го типа (СД1) — аутоиммунное заболевание, существенная роль в развитии которого принадлежит наследственной предрасположенности. Установление генетических факторов предрасположенности к СД1 и патогенетически значимых маркеров заболевания имеет большое значение для выявления лиц, входящих в группу повышенного риска развития болезни, для прогноза течения СД1, а также для выяснения генетически обусловленных механизмов патогенеза заболевания.

Цель.

Анализ ассоциаций генетических маркеров предрасположенности и резистентности к СД1, локализованных в системе HLA, с помощью ДНК-генотипирования полиморфных аллелей этой системы в тувинской популяции.

Материалы и методы.

Обследованы 15 тувинцев, больных сахарным диабетом 1 типа. Все пациенты получали инсулинотерапию. Контрольную группу составили 164 произвольно набранных доноров-тувинцев без аутоиммунных заболеваний и отягощенной наследственности по ним. HLA типирование больных СД1 и здоровых представителей тувинской национальности выполнялось по трем генам: DRB1 (13 специфичностей на уровне «низкого разрешения» — 01,03,04,07,08,09,10,11,12,13,14,15,16, DQA1 (8 аллелей — 0101,0102,0103,0201,0301,0401,0501,0601) и DQB1 (13 аллелей — 0201,0301,0302,0303,0304,0305,04,0501,0502/4,0503,0601,0602—8) методом мультипраймерной полимеразной цепной реакции. Идентификацию продуктов амплификации проводили после электрофореза в 3% агарозном геле и окрашивания продуктов амплификации бромистым этидием. Частоту аллелей и расчет 3-х локусных гаплотипов выполняли при помощи компьютерной программы «Арлекин» (Excoffier, Schneider and Kuffer). Относительный риск (ОР) заболеваемости вычисляли по методу Woolf. Статистическую достоверность отличия ОР от 1 (р) определяли по точному двустороннему критерию Фишера с поправкой Бонферрони на количество исследованных аллелей.

Результаты.

При исследовании DRB1 специфичностей было установлено, что наиболее частотным у лиц с СД 1 был DRB1*03 (26,7% у больных СД 1 против 6,1 % в контрольной группе, относительный риск, ОР=6,3, $p<0,05$). Другие различия частот оказались недостоверными. При исследовании DQA1 аллелей в тувинской популяции (контрольная группа) и в группе больных диабетом наблюдались значительные отличия в частоте аллелей DQA1*0501 (50% против 24,4%). Для этого аллеля характерен и самый высокий показатель относительного риска (ОР=5,11, $p<0,05$), т.е. данный ген может рассматриваться как маркер предрасположенности к СД 1 в тувинской популяции. Реже у больных СД 1 по сравнению со здоровыми тувинцами обнаруживали аллели DQA1*0102 и DQA1*0101, однако эти различия оказались недостоверными. При исследовании распределения DQB1 аллелей наиболее частотными аллелями у больных СД 1 оказались DQB1*0201, (33,33% у пациентов с СД 1 против 13,72% в контрольной группе) и DQB1*0302 (10% у больных СД 1 против 6,1% у здоровых). Среди вычисленных показателей относительного риска единственно значимое значение отмечено для аллеля DQB1*0201 (ОР=4,22, $p<0,5$). Это значение ОР свидетельствует о положительной ассоциации данного аллеля с СД 1. Анализ HLA DRB1-DQA1-DQB1 гаплотипов и генотипов у больных СД1 тувинцев и в контрольной группе продемонстрировал, что маркерным гаплотипом для тувинской популяции является 03-0501-0201, относительный риск развития заболевания при наличии которого составляет 6,3. Наиболее впечатляющим оказался показатель относительного риска для генотипа, включающего оба «маркерных» гаплотипа: 03-0501-0201 и 04-0301-0302. Относительный риск составил 409,8. Такой генотип не был обнаружен ни у одного из 164 здоровых тувинцев.

Выводы.

1. Проведенное генотипирование аллелей HLA-DRB1, HLA-DQA1 и HLA-DQB1 у больных СД 1 и у здоровых доноров в тувинской популяции обнаружило маркеры предрасположенности к СД 1. 2. Сравнение частот, выявленных аллелей в норме и у больных СД 1, показало наличие выраженной положительной ассоциации СД 1 как с отдельными аллелями DRB1*03, DQA1*0501, DQB1*0201, так и с гаплотипом DRB1*03-DQA1*0501-DQB1*0201. 3. Наиболее выраженная ассоциация (ОР=409,8) обнаружена

для «классического» маркерного генотипа DRB1*03-DQA1*0501-DQB1*0201/DRB1*04-DQA1*0301-DQB1*0302, не встречающегося среди здоровых тувинцев.

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ СОЧЕТАННОЙ ПАТОЛОГИИ: ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА И ПЕРВИЧНЫЙ СКЛЕРОЗИРУЮЩИЙ ХОЛАНГИТ

Пазенко Е.В., Райхельсон К.Л., Кондрашина Э.А.

Научно-клинический и образовательный центр гастроэнтерологии и гепатологии,

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

Введение.

Наиболее часто диагностируемым гепатобилиарным расстройством при ВЗК является первичный склерозирующий холангит (ПСХ). Известно, что сочетание с ПСХ ухудшает прогноз пациентов с ВЗК. В связи с чем остро стоит вопрос выявления предикторов развития сочетанной патологии для ранней верификации диагноза и назначения терапии с целью профилактики осложнений, улучшения качества и продолжительности жизни данной категории пациентов.

Цель.

Выявление факторов риска и построение прогностической модели развития сочетанной патологии ВЗК/ПСХ с применением широко используемых в клинической практике маркеров.

Материалы и методы.

Для выявления предикторов развития ВЗК произведен ретроспективный анализ клинико-лабораторных, инструментальных признаков (согласно рекомендациям ECCO, 2017; ACG, 2015; EASL, 2009) у 21 пациента с первостепенным дебютом ПСХ (из которых мужчин — 47,6 %, средний возраст пациентов — $38,3 \pm 17,1$ лет). Для выявления факторов риска развития ПСХ произведен аналогичный анализ историй болезни 26 пациентов с исходным ВЗК (язвенным колитом (ЯК) — 15 человек, болезнью Крона (БК) — 10 человек, ВЗК неклассифицированными (ВЗКН) — 1 человек), из которых мужчин — 50,0 %, средний возраст — $35,2 \pm 16,2$ лет). Выявление прогностических факторов и построение моделей проводилось с использованием метода логистической регрессии. Относительный вклад отдельных предикторов выражали величи-

Таблица 1. Предикторы развития сочетанной патологии ВЗК/ПСХ

Параметр	p	Коэффициент детерминации (β) $\pm$ SD	Статистика критерия Вальда χ^2	Отношение шансов (ОШ), (95% ДИ)
При исходном ПСХ повышения активности щелочной фосфатазы выше 5,6 ВПН	<0,02	0,54 $\pm$ 0,27	1,98	1,72 (1,12 $\pm$ 3,39)
При исходном ВЗК повышение активности АЛТ выше 4,6 ВПН	<0,005	0,12 $\pm$ 0,06	2,10	1,13 (1,03 $\pm$ 1,30)
При исходном ЯК возраст установления диагноза ВЗК (лет, абс.)	<0,04	-0,05 $\pm$ 0,02	-2,00	0,95 (0,91 $\pm$ 1,00)
наличие диареи	<0,01	-1,75 $\pm$ 0,62	-2,83	0,17 (0,05 $\pm$ 0,56)

Примечание: ВПН —

ной статистики Вальда χ^2 и стандартизованного коэффициента регрессии β . Проводилась проверка выявленных предикторов на коллинеарность и взаимодействие методами корреляционного анализа, рассчитывались отношение шансов (ОШ) и его 95 % доверительный интервал (ДИ). Качество полученных моделей оценивалось методом характеристических ROC – кривых (Receiver Operator Characteristic). Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05.

Результаты.

Выявлен ряд независимых предикторов развития сочетанной патологии (табл. 1).

При БК/ПСХ независимых предикторов выявлено не было.

На основании полученных данных была разработана модель развития ПСХ у пациентов с ЯК:

$$P = 1 / (1 + \exp(-2.54 + 0.06 \cdot A + 1.96 \cdot B)),$$

где А – возраст постановки диагноза ЯК (лет, абс.); В – наличие диареи (стул более 3 раз в сутки) (0 – отсутствие диареи, 1 – наличие диареи), свободный член - $2,54 \pm 1,01$. При значениях $p > 0,5$ – прогнозируется высокая вероятность развития ПСХ, при $p < 0,5$ – прогнозируется низкая вероятность ПСХ.

Качество построенной модели было оценено при помощи ROC - анализа, AUC = 0,81 (рис. 1).

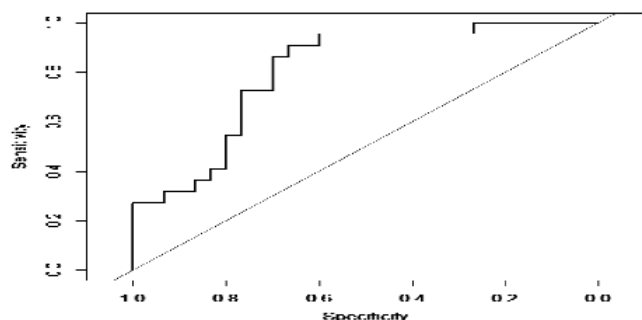


Рисунок 1. ROC – анализ прогностической модели развития ПСХ у пациентов с ЯК

Модель была апробирована на пациентах с ЯК/ПСХ, не входивших в группу исследования, результаты совпали с предсказанными.

Выводы.

Активности ЩФ выше 5,6 ВПН в дебюте ПСХ может рассматриваться, как маркер развития ВЗК. Предикторами развития ПСХ служат повышение активности АЛТ от 4,6 ВПН в дебюте ВЗК, а также возраст постановки диагноза и отсутствие диареи при манифестации ЯК. Разработанная модель может использоваться в практической медицине для прогнозирования развития сочетанной патологии.

ОЦЕНКА ОСОБЕННОСТЕЙ ТЕЧЕНИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА У БОЛЬНЫХ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Панина А.А., Рудобаба Е.Л.

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия

Цель исследования: оценка особенностей течения аллергического ринита (АР) у больных с ревматоидным артритом (РА).

Материалы и методы.

Основную группу составили пациенты с РА, страдающие АР, из них 97 % женщин. ($n = 68$ из 70). В группе сравнения (пациенты с АР без РА) женщин было 67 %. Средний возраст пациентов с РА составил $42 \pm 7,6$ лет, пациентов группы сравнения $33 \pm 5,3$ лет.

Результаты.

В основной группе персистирующий аллергический ринит был отмечен у 94 % больных ($n = 66$ из 70), в группе сравнения – у 33 % пациентов, эти различия были статистически значимыми (F критерий – 6,161, $p < 0,05$).

У 73 % ($n = 51$ из 70) больных основной группы имелась сенсibilизация к бытовым и эпидермальным аллергенам, у пациентов группы сравнения чаще (в 56%) отмечалась сенсibilизация к пыльцевым аллергенам.

У пациентов с сочетанием РА и АР легкое течение ринита отмечалось в 30 % ($n = 21$ из 70) случаев, в основной группе – всего в 2%; статистически эти различия являются достоверными (F-критерий – 7,016, $p < 0,05$).

Практически у всех больных основной группы отмечалось повышение уровня IgE (в среднем значение этого показателя составило $102 \pm 4,6$ МЕ/мл, при референсном значении 87 МЕ/мл). По сравнению с пациентами группы сравнения это повышение было незначительным. Кроме того, у пациентов с РА было отмечено повышение уровня IgG в сыворотке крови до $2130 \pm 43,2$ мг/дл (нормальный показатель уровня иммуноглобулина G в сыворотке крови колеблется в пределах 700–1600 мг/дл), что является типичным для аутоиммунных заболеваний.

Для лечения АР использовались топические стероиды (мометазона фуроат), антигистаминные препараты (цетиризин), барьерные средства (превалин-спрей). Эффективность подобной схемы лечения аллергического ринита была оценена у 93 % ($n = 65$ из 70) пациентов основной группы.

На фоне проводимого лечения в основной группе количество больных с средне-тяжелым вариантом течения АР уменьшилось с 70 % ($n = 49$ из 70) до 51 % ($n = 36$ из 70); количество пациентов с легким вариантом течения заболевания увеличилось с 30 % ($n = 21$ из 70) до 49 % ($n = 34$ из 70) (F-критерий – 2,266, $p < 0,05$).

Динамическая оценка показателей иммунного статуса не выявила статистически значимых изменений иммунного статуса.

Выводы.

Таким образом, для коморбидных пациентов с сочетанием РА и АР характерно персистирующее, более легкое течение АР, сенсibilизация к бытовым и эпидермальным аллергенам. Сочетанное применение топических стероидов, антигистаминных препаратов и барьерных средств у таких пациентов является оправданным и позволяет добиться положительной динамики в течении АР.

НАРУШЕНИЕ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ КАК ОСЛОЖНЕНИЕ ПЕРВИЧНОГО БИЛИАРНОГО ХОЛАНГИТА

Прашнова М.К., Райхельсон К.Л., Барановский А.Ю.

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

Введение.

Остеопения и остеопороз являются частыми осложнениями аутоиммунных заболеваний печени, влияющими на долгосрочный прогноз.

Цель.

Оценка минеральной плотности костной ткани (МКПТ) и выявление возможных факторов риска нарушения МПКТ при первичном билиарном холангите (ПБХ), в том числе с признаками аутоиммунного гепатита (ПБХ/АИГ).

Материалы и методы.

Группа исследования ? 80 пациенток с ПБХ (включая 34 с ПБХ/АИГ), из них 80,4% в постменопаузе, 42,6% имеют стадию цирроза печени. Средний возраст ? 58,8±9,5лет, средняя продолжительность болезни 5,5±4,3г. Все пациентки получали базисную терапию УДХК и препараты кальция ДЗ более года, а при ПБХ/АИГ? также преднизолон 10мг/сут. Группа контроля ? 44 женщины без заболеваний печени и установленного ранее диагноза остеопороз, средний возраст 62,9±10,2г, из них 82,7% в постменопаузе. Выполнялась рентгеновская денситометрия (L1–L4 и бедренная кость).

Результаты.

Остеопороз и остеопения при ПБХ выявлены в 30,0% и 48,9% случаев без достоверного отличия от контроля (23,1% и 32,7% соответственно). Т-критерий (Ткр) ниже при ПБХ чем в контроле с более низкими данными в L1–L4 (таблица). МПКТ Т-критерий, М±SD Z-критерий, М±SD L1–L4 бедро L1–L4 бедро ПБХ $-1,88 \pm 1,11^{*,**}$ $-1,45 \pm 0,91^{*}$ $-0,92 \pm 1,17$ $-0,84 \pm 0,68$ Контроль $-1,28 \pm 1,32$ $-1,01 \pm 1,16$ $0,02 \pm 0,62$ $-0,18 \pm 0,28$ Примечание: $p < 0,04$: * ? с контрольной группой; ** ? с Т-критерием бедра при ПБХ. В качестве независимых предикторов остеопороза при ПБХ выявлены возраст (?=0,10±0,03; критерий Вальда=3,34; ОШ=1,11; 95% ДИ=1,05–1,18; $p=0,0008$) и длительность менопаузы (?=0,09±0,04; критерий Вальда=2,32; ОШ=1,10; 95% ДИ=1,02–1,19; $p < 0,03$). МПКТ бедра пациенток с ПБХ в постменопаузе зависит от ИМТ ($r=0,33$, $p < 0,05$) и длительности постменопаузы ($r=-0,36$, $p < 0,02$), а Ткр L1–L4 ниже при отягощенной наследственности по остеопоротическим переломам в сравнении с пациентками, не имеющих такой наследственности ($-2,63 \pm 0,31$ против $-1,85 \pm 1,12$, $p < 0,02$). МПКТ обеих исследуемых зон женщин с ПБХ в перименопаузе зависит от сыровоточного уровня лейкоцитов ($r=0,88$, $p < 0,02$ и $r=0,76$, $p < 0,02$, соответственно), а Зкр L1–L4 связан с уровнем общего белка ($r=0,71$, $p < 0,04$) и ниже при гипербилирубинемии в сравнении с пациентками, уровень билирубина которых в пределах нормы ($-1,75 \pm 0,59$ против $-0,37 \pm 1,16$, $p < 0,04$). Достоверных взаимосвязей МПКТ с курением, терапией ГКС, наличием цирроза печени и ПБХ/АИГ не обнаружено.

Выводы.

Наибольшую значимость в снижении МПКТ при ПБХ оказывают возраст и длительность течения менопаузы, с дополнительным влиянием низкого ИМТ и наследственности по остеопоротическим переломам. Тяжесть течения ПБХ оказывает меньший эффект на снижение МПКТ, однако играет основную роль у женщин до менопаузы с поражением в первую очередь L1–L4.

ЭНЦЕФАЛИТ РАСМУССЕНА: СОВРЕМЕННАЯ ТЕОРИЯ ПАТОГЕНЕЗА

Проскунов Д.И., Бардаков С.Н., Мошникова А.Н., Лапин С.В.

«Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова», Санкт-Петербург, Россия;
ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государст-

венный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Введение.

Энцефалит Расмуссена — это редкое хроническое иммуноопосредованное поражение головного мозга, которое проявляется гемисфератрофией головного мозга, неврологическим дефицитом и эпилепсией [1]. Современное представление этиопатогенеза заболевания обосновано описанной автореактивной моделью энцефалита Расмуссена: аутореактивные Т-лимфоциты инфильтрируют перивазальные пространства в зоне фокальной кортикальной дисплазии или врожденной мальформации коры головного мозга [2]. Один из провоцирующих факторов заболевания — закрытая черепно-мозговая травма, в результате которой нарушается целостность гемато-энцефалического барьера и создаются условия для инфильтрации головного мозга лимфоцитами, оказывающих цитотоксическое действие на нейроны, глиоциты [3]. Ранее обнаруживаемые у пациентов антинейрональные антитела не являются ключевым звеном патогенеза энцефалита Расмуссена, поскольку обнаруживаются не у всех больных. Выход нейрональных аутоантигенов за пределы гемато-энцефалического барьера приводит к синтезу аутоантител, оказывающих дополнительное повреждающее действие в очагах нейровоспаления [4].

Цель.

Определить аутоиммунный гуморальный статус пациента с энцефалитом Расмуссена.

Материалы и методы. Скрининг антинейрональных антител непрямым реакцией иммунофлюоресценции с использованием тест-системы (криосрезы мозжечка, гиппокамп и печени крыс); скрининг антител к эндотелиоцитам (HUVEC), антинуклеарных антител (ANCA), антинуклеарных антител (RNP-Sm; SSA; SSB; Scl-70 и др.), антител к цитоплазме нейтрофилов (анти-PR3, анти-MPO, эластаза, катепсин G и др.) и антинейрональных антител (C), антинуклеарных антител (V2, GABA, Hu-D, NMDA, AMPA и др.) методом иммуноблоттинга в сыворотке крови и ликворе больного энцефалитом Расмуссена.

Результаты.

Антинейрональные антитела в сыворотке и ликворе пациента тест-системой не выявлены. Однако отмечалась положительная реакция флюоресценции от капилляров ЦНС, в связи с чем проведено определение антител к эндотелиоцитам, антител к цитоплазме нейтрофилов, антинуклеарных антител. Исследуемые антитела выявлены не были. Однако при развернутой постановке реакции по отдельным антителам к цитоплазме нейтрофилов выявлена слабopоложительная реакция к лизоциму.

Выводы.

Полученные результаты позволяют взглянуть на патогенез заболевания со стороны гуморального звена. Возможно, первичное поражение капилляров участвует в развитии энцефалита Расмуссена.

Литература

1. G. Bien et al., «Pathogenesis, diagnosis and treatment of Rasmussen encephalitis: A European consensus statement», Brain, vol. 128, no. 3, pp. 454–471, 2005
2. H. Kebir et al., «Humanized mouse model of Rasmussen's encephalitis supports the immune-mediated hypothesis», J. Clin. Invest., vol. 128, no. 5, pp. 2000–2009, 2018
3. D. Soh et al., «C), антинуклеарных антител (an head trau-

ma trigger adult-onset Rasmussen's encephalitis?», *Epilepsy Behav.*, vol. 74, pp. 119–123, 2017

4. B. Samanci et al., «Neuronal autoantibodies in patients with Rasmussen's encephalitis», *Epileptic Disord.*, vol. 18, no. 2, pp. 204–210, 2016

НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ВНЕКИШЕЧНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА

Ребров А.П.¹, Апаркина А.В.¹, Кашкина Е.И.¹, Лякишева Р.В.²

¹ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России Саратов, Россия;

²ГУЗ «Областная клиническая больница г. Саратов», Саратов, Россия

Введение.

При воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК) — язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК) — часто встречаются разнообразные внекишечные проявления, которые в некоторых случаях могут предшествовать возникновению кишечных симптомов, тем самым затрудняя их диагностику.

Цель.

Изучить особенности течения внекишечных проявлений ВЗК.

Материалы и методы.

В исследование включены 24 пациента с ВЗК, имеющие системные проявления заболевания. Диагноз ЯК или БК устанавливался при наличии характерных симптомов и подтверждался с помощью колоноскопии, гистологического исследования биоптатов слизистой оболочки, рентгенологического исследования тонкой и толстой кишки. Для всех пациентов с ВЗК учитывали возраст пациентов, сроки появления внекишечных и кишечных симптомов, длительность заболевания. Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Statistica 8.0. В исследование включены 24 пациента с ВЗК, имеющие системные проявления заболевания. Диагноз ЯК или БК устанавливался при наличии характерных симптомов и подтверждался с помощью колоноскопии, гистологического исследования биоптатов слизистой оболочки, рентгенологического исследования тонкой и толстой кишки. Для всех пациентов с ВЗК учитывали возраст пациентов, сроки появления внекишечных и кишечных симптомов, длительность заболевания. Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Statistica 8.0.

Результаты.

Из 24 пациентов с ВЗК, имеющих внекишечные симптомы, у 7 была верифицирована БК (4 женщины и 3 мужчин) и у 17 — ЯК (7 женщин и 10 мужчин). Средний возраст больных с ВЗК составил $33,8 \pm 11,3$ года, длительность заболевания — $6,2 \pm 5,2$ лет. У 8 (30%) пациентов внекишечные симптомы были первыми проявлениями ВЗК, причем они на $5,7 \pm 4,3$ лет опережали развитие кишечных проявлений. У 4 (16,7%) пациентов внекишечные и кишечные симптомы появлялись одновременно. Кожные внекишечные проявления были выявлены у 6 пациентов (узловатая эритема, гангренозная пиодермия, панникулит Вебера—Крисчена). Поражение печени установлено у 8 пациентов с ВЗК: в 5 случаях отмечено сочетание ЯК и первичного склерозирующего холангита, в 3 — аутоиммунный гепатит. Сосудистые проявления в виде тромбозов были заре-

гистрированы у 3 пациентов, поражение опорно-двигательного аппарата в виде аксиальных спондилоартритов выявлены у 5 пациентов, а периферические артриты — у 2 пациентов с ВЗК.

Выводы.

В 30% случаев внекишечные проявления предшествовали развитию кишечной симптоматики, характерной для язвенного колита или болезни Крона, и среди них преобладали поражения печени и суставов.

ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ АНЦА-АССОЦИИРОВАННЫХ СИСТЕМНЫХ ВАСКУЛИТАХ В КИРОВСКО ОБЛАСТИ

Розина В.А., Симонова О.В., Постникова Г.А.

ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия

Введение.

АНЦА-ассоциированный гломерулонефрит (АНЦА-ГН) — малоиммунный фокальный и сегментарный некротизирующий ГН. В большинстве случаев АНЦА-ГН развивается как одно из клинических проявлений АНЦА-системного васкулита.

Цель.

Изучить распространенность и клинические особенности поражения почек при АНЦА-ассоциированных системных васкулитах (АНЦА-СВ) в Кировской области.

Материалы и методы.

Проведен ретроспективный анализ 258 историй болезни пациентов с системными васкулитами (СВ), находившихся на лечении в ревматологическом и нефрологическом отделениях Областной клинической больницы города Кирова в период с 2005 по 2018 годы.

Результаты.

Диагноз АНЦА-СВ был установлен у 36 (14%) больных СВ, в возрасте $55,63 \pm 2,25$ лет, у 21 (58%) женщины и 15 (42%) мужчин. В структуре АНЦА-СВ преобладал гранулематоз с полиангиитом (22 больных). У 10 был установлен микроскопический полиангиит, у 4 — эозинофильный гранулематоз с полиангиитом. Поражение почек в дебюте заболевания было выявлено у 32 (90%) пациентов АНЦА-СВ. Чаще всего встречался мочевого синдром с небольшой протеинурией и микрогематурией (81%), реже нефротический синдром (13%) и остонефритический синдром (6%). У 15 больных (42%) в дебюте заболевания отмечалось снижение азотовыделительной функции почек с нарастанием уровня азотемии от 120 до 1524 мкмоль/л. Средние цифры креатинина составили 266 мкмоль/л. 8 пациентам потребовалась заместительная терапия программным гемодиализом. По данным нефробиопсии, проведенной у 8 пациентов, у 87,5% был выявлен экстракапиллярный малоиммунный гломерулонефрит, у 12,5% — поражение почек по типу фокально-сегментарного гломерулосклероза.

Выводы.

Поражение почек при АНЦА-СВ наблюдается в дебюте у большинства больных, чаще характеризуется мочевым синдромом с небольшой протеинурией и микрогематурией и снижением азотовыделительной функции почек, что требует проведения гемодиализа. По данным нефробиопсии преобладает быстропрогрессирующий экстракапиллярный вариант гломерулонефрита.

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНЫМ БИЛИАРНЫМ ХОЛАНГИТОМ (ПБХ) И НЕАДЕКВАТНЫМ ОТВЕТОМ НА ТЕРАПИЮ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ (УДХК)

Сандлер Ю.Г., Салиев К.Г., Хайменова Т.Ю., Сбикина Е.С., Винницкая Е.В.

ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

Введение.

ПБХ — хроническое заболевание печени с развитием иммунно-опосредованной деструкцией внутрипеченочных эпителиальных клеток желчных протоков, ведущей к холестазу и циррозу печени (ЦП). УДХК на современном этапе в большинстве случаев может предотвращать прогрессирование заболевания. Однако часть пациентов не отвечает на терапию УДХК. Эти пациенты должны быть рано идентифицированы и рассмотрены для адъювантной терапии.

Цель.

Изучить клинические, серологические, лабораторные данные у больных первичным билиарным холангитом, не ответившим на стандартную терапию УДХК

Материалы и методы.

В условиях отделения гепатологии ретроспективно проведена оценка пациентов с ПБХ. Диагноз ПБХ установлен при наличии 2 из 3 ключевых критериев: повышение щелочной фосфатазы (ЩФ), наличие антитимохондриальных антител (АМА-M2), морфологические признаки, соответствующие ПБХ. Ответ на терапию оценивали согласно Барселонским и Парижским II критериям.

Результаты.

Было обследовано 205 человек, женщины составили 95%, медиана возраста — 63,5 (27–87) лет. Пациентов наблюдали в течение 1,2–1,5 лет от начала терапии УДХК. Пациенты, неадекватно ответившие на терапию УДХК (не-ответчики) составили 36,6 %, при этом 65% больных были старше 60 лет, 45% имели уже стадию ЦП, из них 8% — ЦП класс С, 17% — класс В; 28% пациентов имели сопутствующие аутоиммунные заболевания. В клинической картине преобладал кожный зуд у 59% больных, выраженная усталость у 79%; по лабораторным данным: у 37% пациентов до начала терапии общий билирубин превышал в 2,2 и выше верхнюю границу нормы (ВГН); среднее значение ЩФ до терапии составила 4,1 ВГН, через год терапии — 2,8 ВГН ($p=0.001$), АМА-негативный вариант составил 21%. В группе пациентов, ответивших на терапию среднее значение ЩФ до начала терапии составляло 4,4 ВГН, после терапии 1 ВГН ($p=0.005$). Пациенты с ЦП в группе ответивших на терапию составили 54,8%, с ЦП класс С пациентов не было, АМА-негативный вариант течения составил 11%.

Выводы.

Более 1/3 пациентов с ПБХ имели неадекватный ответ на терапию УДХК. Ответ на терапию не зависел от исходного значения ЩФ и возраста пациентов. Хуже всего отвечали на терапию пациенты с АМА-M2-негативным вариантом ПБХ, изначально высоким уровнем билирубина, ЦП уже на стадии декомпенсации. Очень важно определить потенциальные биомаркеры для прогнозирования успешного лечения и снижения рисков прогрессирования заболевания.

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПРОЯВЛЕНИЙ ТЯЖЕСТИ АУТОИММУННОГО ГЕПАТИТА

Сандлер Ю.Г., Салиев К.Г., Хайменова Т.Ю., Сбикина Е.С., Винницкая Е.В.

ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

Введение.

Аутоиммунный гепатит (АИГ) остается серьезной диагностической и терапевтической проблемой, поскольку характеризуется широкой гетерогенностью клинических, лабораторных (уровень аминотрансфераз (АЛТ), IgG), и морфологических проявлений. Тяжесть АИГ определяет особенности выбора иммуносупрессивной терапии.

Целью нашего ретроспективного исследования является анализ клинических и морфологических параллелей тяжелой формы АИГ.

Материалы и методы.

Ретроспективно проанализировано 89 историй болезни пациентов с АИГ за период с 2012 по 2017г. Диагноз АИГ был установлен с использованием критериев Международной группы по изучению АИГ (IAIGH), 2008г.

Результаты.

Включены 64 пациента, которые имели вероятный или определенный диагноз АИГ и результаты морфологического исследования. Медиана возраста составила 54 (22–78) лет. Соотношение женщин и мужчин — 52:12 (чел)/4:1. Пациенты, у которых не удалось определить аутоантитела (ат) — серонегативный вариант АИГ (САИГ) составили 18/64 чел. (28%). При этом в группе САИГ выраженный фиброз (F3-4) встречался в 58% случаев, при серопозитивном варианте АИГ — в 72% ($P<0,001$). Высокая гистологическая активность по Metavir (A3) при САИГ — наблюдалась в 56 %, при серопозитивном АИГ — в 21% случаев ($P<0,01$). Пациенты старше 60 лет составили 41% (26 чел), F3-4 выявлен в 46% случаев, среди пациентов до 60 лет F3-4 — 36% ($P<0,001$) и, соответственно, A3 — 50% и 33% ($P=0,003$). По данным морфологии: 36% больных ($n=23$) имели ступенчатые некрозы и высокую гистологическую активность (A3), из них 17% имели нормальный уровень IgG и 27% — минимальное повышение АЛТ. Однако среди больных с низкой активностью все (100%) имели нормальный уровень IgG и в 91% случаев — уровень АЛТ до 3 норм. В 53% всех случаев больные АИГ с высокой активностью имели 3 основных морфологических признака: интерфейс-гепатит, эмпириоплез и розеткообразование, при САИГ это составило 52%, при серопозитивном АИГ — 48% ($P<0,01$).

Выводы.

Тяжесть проявлений АИГ не зависит от возраста, наличия титра антител. Не всегда имеет место корреляция степени тяжести между уровнем АЛТ, Ig G и морфологической картиной. Гистологические данные могут повысить достоверность диагностики тяжелой формы АИГ.

УСЛОВИЯ СОХРАНЕНИЯ ИММУНОСУПРЕССИВНЫХ ЭПИТОПОВ НА FC- ФРАГМЕНТАХ IGG ЧЕЛОВЕКА, РАСПОЗНАВАЕМЫХ РЕГУЛЯТОРНЫМ РЕВМАТОИДНЫМ ФАКТОРОМ

Сидоров А.Ю., Коренчук Ю.В., Бедулева Л.В., Меньшиков И.В., Мутвалов И.И.

ФГБОУ ВО «Удмуртский государственный университет», Ижевск, Россия

Введение.

Ранее мы показали, что иммунизация крыс Fc фрагментами, несущими эпитопы, распознаваемые регуляторным ревматоидным фактором (регРФ), приводит к редукции симптомов коллаген-индуцированного артрита крыс, поэтому такие фрагменты могут быть эффективным средством лечения ревматоидного артрита. Эпитопы, распознаваемые регРФ, отсутствуют на нативной молекуле IgG человека и ее фрагментах, но их можно искусственно индуцировать на Fc фрагментах посредством обработки тиолсодержащим белковым комплексом. Так как используемый для модификации фрагментов белок является чужеродным для человека, требуется его последующее удаление. Было показано, что приобретение эпитопов сопровождается изменением конформации Fc фрагментов, поэтому удаление модифицирующего агента может вести к утрате сформированных эпитопов.

Целью работы было подобрать метод удаления модифицирующего белкового комплекса и проверить ведет ли его удаление к изменению антигенных свойств Fc фрагментов.

Материалы и методы.

Fc фрагменты были получены папаиновым протеолизом IgG и очищены методами аффинной и эксклюзионной хроматографии, обработаны модифицирующим агентом. Наличие исследуемых эпитопов определяли методом конкурентного анализа. Состав белковых фракций анализировали методом электрофоретического анализа в ПААГ.

Результаты.

Методом эксклюзионной хроматографии на колонке Superdex 200 16/300 было получено два пика. Первый содержал белки массой более 100 кДа, входящие в состав модифицирующего белкового комплекса; второй включал Fc фрагменты чистотой 96 %. Методом конкурентного анализа было обнаружено, что Fc фрагменты IgG человека, изначально несущие эпитопы, распознаваемые регРФ, после удаления модифицирующего агента потеряли способность связываться с регРФ.

Выводы.

Таким образом, удаление модифицирующего агента приводит к утрате эпитопов Fc фрагментами. Следовательно, модифицирующий агент не только создает условия для формирования эпитопов, но и необходим для поддержания сложившейся конформации фрагментов. Необходимо провести поиск неиммуногенного и безопасного для человека модифицирующего агента, не требующего удаления его из препарата Fc фрагментов.

ИММУНОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАЗЛИЧНЫХ ФЕНОТИПОВ ПЕРВИЧНОЙ ГИПОГАММАГЛОБУЛИНЕМИИ

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

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Введение.

Первичный иммунодефицит по гуморальному типу — общевариабельная иммунная недостаточность (ОВИН) характеризуется различными клиническими вариантами течения. Выявление диагностических и прогностических критериев этого феномена имеет важное теоретическое и прикладное значение

Цель.

Изучение цитокинового состава сыворотки крови пациентов с инфекционным и аутоиммунным фенотипами ОВИН.

Материалы и методы.

Проведен анализ сывороточного содержания цитокинов с про-(ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17, ФНО- α), противовоспалительной (ИЛ-10), противовирусной (ИФН- α), иммуномодуляторной (ИФН- γ , ИЛ-4) активностью. Обследованы 15 человек в возрасте 25–55 лет, 11 — с инфекционными (хронические инфекции бронхолегочной системы), 4 — с аутоиммунными (болезнь Крона) проявлениями.

Результаты.

Анализ результатов показал, что содержание ИФН- α у всех пациентов не отличалось от контроля. При инфекционном фенотипе повышен уровень ИЛ-1 ($6,4 \pm 2,5$ пг/мл; в контроле — $1,6 \pm 0,9$ пг/мл) и ИФН- γ ($78,0 \pm 8,3$ пг/мл; в контроле $6,2 \pm 3,3$ пг/мл). Параметры ИЛ-10, ИЛ-6, ИЛ-4 регистрировались в пределах контрольных значений, а содержания ИЛ-17 в сыворотке крови пациентов с инфекционным фенотипом не выявлено. При аутоиммунном варианте ОВИН отмечено увеличение сывороточного уровня всех тестированных провоспалительных медиаторов: ИЛ-17 ($16,0 \pm 3,3$ пг/мл; в контроле $1,2 \pm 0,8$), ИЛ-6 ($14,0 \pm 2,6$ пг/мл; в контроле $2,0 \pm 1,3$), ФНО- α ($5,7 \pm 1,9$ пг/мл; в контроле $1,2 \pm 0,9$ пг/мл) и индуктора клеточно-опосредованных иммунных процессов ИФН- γ ($93 \pm 5,9$ пг/мл). Содержание ИЛ-10 и ИЛ-4 не отличалось от уровня контроля.

Выводы.

Таким образом, у больных ОВИН при аутоиммунном фенотипе спектр активности провоспалительных цитокинов больше, чем при инфекционном, более значимо повышается продукция цитокина Тх-1 профиля ИФН- γ . Маркер нейтрофильного воспаления ИЛ-17 активирован лишь при аутоиммунном фенотипе.

ЗАБОЛЕВАНИЯ-БЛИЗНЕЦЫ: НЕЛАНГЕРГАНСКИЙ ГИСТИОЦИТОЗ И IgG4-СВЯЗАННОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ — КАК ИХ РАЗЛИЧИТЬ?

Сокол Е.В.¹, Васильев В.И.¹, Пальшина С.Г.¹, Павловская А.И.²

¹*ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;*

²*ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», Минздрава России, Москва, Россия*

Введение.

Нелангерганский гистиоцитоз (НЛГ) объединяет крайне разнообразную группу различных состояний, сгруппированных на основании гистологического признака: выраженной пролиферации моноцитов/макрофагов и дендритных клеток в пораженных органах. IgG4-связанное заболевание (IgG4-СЗ) также представляет собой крайне неоднородную группу различных фибровоспалительных заболеваний, характеризующихся общей гистологической картиной в пораженных органах (муароподобный фиброз, лимфо-плазмочитарная инфильтрация с большим числом IgG4-позитивных плазмочитов) и сходным клиническим течением (формирование опухолеподобных очагов в различных органах, склонность к системному течению, гипергаммаглобулинемия и повышение уровня IgG4 и IgE в сыворотке крови, хороший терапевтический ответ на терапию глюкокортикоидами).

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с НЛГ

	Д-з	Локализация	Возраст, лет	Пол	Гипергамма >18%	↑IgE	IgG4 сыв., мг/дл	IgG4/IgG в ткани	Др. морфологич. признаки
Пац 1	ЮКсГ	Орб	24	Ж	Да	н/д	158	<10%	Много CD 68+, КсК
Пац 2	БРД	Орб, кости	41	Ж	Нет	н/д	18	40%	Эмпериполез S-100 +
Пац 3	ЮКсГ	Орб, СЖ, ЛУ, ЛОР	30	М	Нет	Да	н/д	н/д	Много CD 68+, лимфоидные Фолликулы, фиброз, ГКТ
Пац 4	ЭЧД	Орб, РПФ, кости, ЛУ	66	М	Нет	Да	410	<10%	Много CD68+, выраженный фиброз и ЛПИ

Примечание: БРД — болезнь Розаи—Дорфмана; ГКТ — гигантские клетки Туюна; КсК — ксантомные клетки; ЛПИ — лимфоплазмоцитарный инфильтрат; ЛУ — лимфатические узлы; ЛОР — ЛОР-органы (полость носа и придаточные пазухи носа); н/д — нет данных; Орб — орбита; РПФ — ретроперитонеальный фиброз, СЖ — слюнные железы; ЭЧД — болезнь Эрдгейм—Честера; ЮКсГ — ювенильная ксантогранулема

Цель.

Выделить клинические, серологические и гистологические признаки НЛГ и IgG4-C3, полезные для проведения их дифференциальной диагностики.

Материалы и методы.

Ретроспективное исследование типа случай-контроль. В течение 2004–2018 гг. в НИИР в лаборатории интенсивных методов терапии ревматических заболеваний было обследовано 168 пациентов с параорбитальным отеком и/или псевдотумором орбит. Всем пациентам проводилось полное офтальмологическое, серологическое и рентгенологическое исследование. Во всех случаях диагноз верифицирован морфологически с обязательным проведением иммуногистохимического исследования (с окраской с антителами к CD138, CD 68, IgG, IgG4, к/л легким цепям, CD 1a, S-100). Методы визуализации включали УЗИ орбит и/или МСКТ/МРТ или ПЭТ/КТ.

Результаты.

После всестороннего обследования диагноз IgG4-C3 с поражением орбит был установлен 58 пациентам (средний возраст $47,4 \pm 16$ лет) и у 4 пациентов выявлены различные варианты НЛГ (средний возраст пациентов $40 \pm 18,5$ лет). Клинические данные пациентов с НЛГ представлены в таб. 1. Трое пациентов с НЛГ имели системную форму течения заболевания, сходную с таковой при IgG4-C3, и у всех пациентов с НЛГ были те или иные сходные с IgG4-C3 серологические и/или гистологические черты. Наиболее существенной отличительной клинической чертой НЛГ была частота обнаружения костно-деструктивных изменений в костях лицевого скелета (2 из 4 пациентов (50% при НЛГ) против 2 из 58 пациентов (3,4%) при IgG4-C3), отсутствие или крайне плохой ответ на терапию ГКС и цитостатиками. Окончательный диагноз НЛГ во всех случаях базируется на результатах патоморфологического исследования.

Вывод.

Некоторые случаи НЛГ и IgG4-C3 имеют схожие клинические проявления, особенно в случае локализации процесса в области орбиты, и перекрестные патоморфологические черты. Эти случаи крайне тяжелы для дифференциальной диагностики, однако правильный диагноз абсолютно необходим, учитывая разницу в лечении и прогнозе этих двух состояний. Краеугольным камнем диагностики является патоморфологическое исследование экспертным

морфологом (обнаружение большого числа CD 68+ гистиоцитов и специфических признаков: экспрессия S-100, эмпериполез, пенные клетки и проч.).

ТЕСТИРОВАНИЕ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ К Т-КЛЕТОЧНОМУ РЕЦЕПТОРУ, АССОЦИИРОВАННОМУ С АНКИЛОЗИРУЮЩИМ СПОНДИЛИТОМ

Староверов Д.Б., Степанов А., Израельсон М., Мерзляк Е.М., Британова О.В.

ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова», Москва, Россия

Введение.

В последние десятилетия в лечении аутоиммунных заболеваний прослеживается тенденция к замещению симптоматической на молекулярно-таргетную терапию. Предпосылками для этого служат как установленные механизмы развития заболевания, так и прогресс в области биотехнологии. Недавно было показано, что Т-клеточные рецепторы (ТКР), содержащие вариabельные участки бета цепи TRBV9, ассоциированы с спондилоартропатиями, включая анкилозирующий спондилит. По литературным данным использование моноклональных антител к специфическим ТКР является перспективным подходом для лечения аутоиммунных заболеваний. Так показано протективное действие моноклональных антител, полученных к специфической бета цепи ТКР, в мышинных моделях аутоиммунного энцефалита и артрита. В данной работе проведено *in vitro* исследование специфичности и цитотоксичности моноклональных антител (МА-K1,-2,-3,-4), полученных к вариabельному участку бета цепи TRBV9. Химерные антитела отличались аминокислотной последовательностью CDR3, а также несли Fc фрагмент, отвечающий за цитотоксичность. Известно, что антитела класса IgG1, содержащие в своем составе Fc фрагмент, связываясь с клеточной мишенью, приводят к ее смерти.

Целью данного исследования, было определение специфичности и оценка цитотоксичности в системе *in vitro* разных вариантов моноклональных антител к вариabельному домену бета цепи ТКР, который кодируется геномным сегментом TRBV9.

Материалы и методы.

Доноры крови. Использовали периферическую

кровь здорового мужчины и мужчины, имеющего в анамнезе диагноз болезнь Бехтерева, в возрасте 53. Выделение клеток мононуклеарной фракции крови. Из 2 мл периферической крови методом градиентного центрифугирования на фиколе (Панек) выделяли мононуклеарную фракцию (PBMC), которую использовали далее для цитотоксического теста. Для визуализации работы полученного моноклонального антитела проводили мечение с помощью флуоресцеина. Цитометрический анализ 106 клеток PBMC, выделенные на градиенте фикола, (см выше) инкубировали с каждым из тестируемых моноклональных антител МА-K1,-2,-3,-4, меченых FITC, в двух концентрациях: 3 мкг/мл (А) и 200 нг/мл (В) и CD3-eFluor405 (2 мкл). Тест проводили в 50 мкл 1X PBS, содержащего 0.5% BSA. Инкубировали при комнатной температуре 20 мин, после чего отмывали тем же раствором. Клеточная сортировка и секвенирование Образцы периферической крови собирали в пробирки Vacuette с EDTA (по 4 мл). К 3 x 106 PBMC добавляли 100 мкл раствора PBS/BSA 0.5%, 6 мкл anti-CD3-eFluor 450 (BD) и отдельно каждое МА-K1,-2,-3,-4, меченых FITC до конечной концентрации 100 нг/мл. Инкубировали при комнатной температуре 20 мин, отмывали раствором PBS/BSA 0.5%. Клеточную сортировку проводили на приборе FACSariaIII (BD), выделяя популяцию клеток CD3+TRBV9+, а также CD3+TRBV9-. Для контроля качества сортировки проводили ре-сортировку популяции CD3+TRBV9+, которая показала, что обогащение клетками целевой популяцией клеток составило 95%. Далее клетки собирали в буфер RLT (Qiagen), выделяли суммарную РНК с помощью набора реагентов Qiagen RNeasy mini kit #217004 согласно протоколу производителя. Полученную суммарную РНК использовали для синтеза кДНК и дальнейшей амплификации фрагмента бета цепи Т-рецепторов по протоколу, описанному в работе [Britanova et al, 2016]. К наработанным ампликонам лигировали адапторы Illumina и секвенировали на платформе MiSeq Illumina. Данные секвенирования анализировали с помощью программ MiGEC, MiXCR и VDJtools [Shugay M, 2015], как описано в работе [Egorov 2018]. Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ GraphpadPrism 3.0. Цитотоксический тест. Проверку цитотоксичности химерных антител проводили на PBMC, выделенных из здорового донора и донора, страдающего болезнью Бехтерева. Образцы периферической крови собирали в пробирки Vacuette с гепарином (по 9 мл). Мононуклеарную фракцию клеток крови получали как описано выше. После выделения клетки переносили в PBS буфер, содержащий 0.5% BSA и 2mM EDTA. Для определения эффективности цитотоксичности, 3–4 x 106 клеток инкубировали в течение часа с антителом МА-K2. После чего клетки два раза промывали PBS, переносили в среду RPMI, содержащую 10% человеческой сыворотки и инкубировали 24 часа в CO2 инкубаторе. После этого, собирали клетки, проводили окрашивание с антителами CD4-PE, CD8-FITC, CD3-eFluor405 и TO-Pro3readyflow (ThermoFisher) согласно протоколу производителя с последующим цитометрическим анализом на клеточном сортере FACSaria III (BD). Химерные иммуноглобулины специфично выделяют популяцию TRBV9+ лимфоцитов. Для цитометрического анализа клеточных популяций полученные химерные антитела МА-K1,-2, -3 и -4 конъюгировали с флуоресцеином. Вся панель химерных МА в концентрации 3 мкг/мл окрашивала около 3% популяции CD3-положительных клеток.

На основании максимального соотношения процента клеток TRBV9+CD3+/TRBV9+CD3- и высокой интенсивности специфического сигнала флуоресцеина, антитело МА-K2 было выбрано, как наиболее перспективный кандидат для дальнейшей работы. Минимальная концентрация, при которой процент TRBV9+ клеток сохранялся на уровне 3% от популяции CD3+ клеток, а неспецифического связывания не наблюдалось, составила 50 нг/мл. Специфичность работы антитела МА-K2 была подтверждена с помощью сортировки субпопуляции лимфоцитов и последующего анализа репертуара ТКР методом секвенирования. Для сортировки использовали PBMC, выделенные из образца периферической крови здорового донора, окрашенные флуоресцентно-мечеными антителами CD45, CD3 и МА-K2, которое использовали в концентрации 100 нг/мл. Для анализа репертуара Т клеточных рецепторов были собраны две популяции клеток, двойные позитивные по TRBV9 и CD3, а также TRBV9-CD3+ клетки. Из этих образцов выделяли суммарную РНК, и провели синтез кДНК со специфических праймеров, используя технологию SMART. Затем амплифицировали библиотеки и секвенировали с помощью NGS (MiSeq Illumina).

Результаты.

Анализ полученных репертуаров бета цепей ТКР показал, что библиотеки, полученные в результате сортировки с помощью антитела МА-K2, были обогащены на 93% последовательностями, которые кодировались геномным сегментом TRBV9. Тогда как в репертуарах бета цепей негативной фракции CD3+TRBV9- последовательностей, содержащих TRBV9, обнаружено не было. Полученные результаты указывают на высокую специфичность и эффективность используемого химерного антитела. Цитотоксичность химерных иммуноглобулинов Цитотоксическую активность МА-K2 детектировали с помощью цитофлюориметрического метода. В качестве клеточной смеси использовали мононуклеарную фракцию клеток крови, которая содержит как целевую популяцию клеток, так и необходимые клеточные популяции опосредующие цитотоксическую реакцию (натуральные киллеры и т.д.). Цитотоксический эффект оценивали по прогрессивно снижающейся доли TRBV9-позитивных клеток в популяции CD3+ лимфоцитов, что коррелировало с увеличением концентрации антитела МА-K2. При концентрации 100 нг/мл наблюдали полную элиминацию популяции клеток TRBV9+CD3+. Таким образом, EC50 для антитела МА-K2 составила 7 нг/мл. Долю мертвых клеток среди CD4+CD3+ и CD8+CD3+ лимфоцитов после инкубации с тестируемым антителом оценивали с помощью красителя TO-Pro3readyflow (ThermoFisher). Через 24 часа после инкубации с МА-K2 при концентрации 100 нг/мл наблюдалось значительное увеличение доли мертвых клеток по сравнению с контролем. Таким образом, в системе in vitro была продемонстрирована цитотоксическая активность химерного антитела МА-K2.

Выводы.

Полученные данные свидетельствуют о высокой цитотоксической активности исследуемого моноклонального химерного антитела в отношении клеток мишени и специфичности полученного антитела. Исследованные моноклональные химерные антитела, полученные к варибельному участку бета цепи TRBV9, имели высокую специфичность к целевой популяции Т-клеток. Выбранное для дальнейшей работы МА-K2 имело высокий уровень цитоток-

сичности. МА-K2 может быть использовано в дальнейших экспериментах в системе *in vivo*.

Проект поддержан Минобрнауки России, идентификатор соглашения RFMEFI60716X0158.

ПЕРВЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ АУТОИММУННОГО ГЕПАТИТА У ДЕТЕЙ

Строкова Т.В.^{1,2}, Сурков А.Г.¹

¹ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «РНИМУ им Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Введение.

Аутоиммунный гепатит (АИГ) — редкое хроническое прогрессирующее воспалительное заболевание печени неизвестной этиологии. Диагноз АИГ устанавливается на основании характерных клинических изменений в биохимическом анализе крови и выявлении печеночно-ассоциированных аутоантител. В зависимости от спектра последних выделяют 2 основных типа АИГ. Первые клинические проявления АИГ чрезвычайно гетерогенны и варьируют от стертых (бессимптомных) до острых, и в некоторых случаях fulминантных форм.

Цель исследования — изучить клинические и лабораторные проявления АИГ у детей при остром и стертом вариантах манифестации заболевания.

Материалы и методы.

В ретроспективном исследовании изучены первые клинические проявления АИГ у 101 ребенка. В зависимости от варианта дебюта заболевания пациенты распределены в 2 группы: с острым началом АИГ (n=55) — 1 группа, со стертым (n=46) — 2 группа. Медиана возраста дебюта АИГ составила 10,0 [7,0; 12,5] г. и не различалась в группах ($p > 0,05$).

Результаты.

Диагноз АИГ был установлен через 9,5 [5,0; 21,0] мес после его начала. В обеих группах преобладали девочки: 58 и 70% в 1 и 2 группе, соответственно. Медиана возраста дебюта АИГ 1 типа — 10,0 [7,3; 12,5] г., 2 типа — 5,5 [4,0; 11,9] г.

У 52,7% и у 43,5% детей 1 и 2 группы соответственно в дебюте АИГ были признаки портальной гипертензии и цирроза печени. Ведущими лабораторными проявлениями при манифестации АИГ у всех детей были повышение печеночных трансаминаз, гипербилирубинемия и синдром холестаза, повышенные концентрации IgG и гамма-глобулина, значимых различий не выявлено. У 61,8% пациентов 1 группы и у 58,7% — 2 группы концентрация трансаминаз более, чем в 10 раз превышала верхнюю границу нормы. Особенностей первых клинических проявлений при 1 и 2 типах АИГ не установлено.

Выводы.

Таким образом, манифестация АИГ у детей характеризуется выраженной гетерогенностью клинических и лабораторных проявлений. АИГ плохо диагностируется и характеризуется агрессивным течением. У 50% больных острая манифестация АИГ является клиническим проявлением декомпенсации хронического гепатита.

ФАКТОР НЕКРОЗА ОПУХОЛИ-АЛЬФА У БОЛЬНЫХ ИБС СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

Тополянская С.В., Вакуленко О.Н., Елисеева Т.А., Баясникова Н.А., Дворецкий Л.И.

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Минздрава России» (Сеченовский Университет), Москва, Россия; ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн (ГВВ) №3 Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия

Введение.

Известна роль провоспалительных медиаторов (в т.ч., фактора некроза опухоли-альфа) в прогрессировании ишемической болезни сердца у лиц среднего и пожилого возраста, однако для больных старческого возраста и долгожителей таких данных практически нет. Вместе с тем показано, что старение само по себе ассоциируется с 2-4-кратным повышением уровня провоспалительных медиаторов (ИЛ-6, СРБ, ФНО- α), даже при отсутствии явных признаков воспаления («inflammaging»). Учитывая вышесказанное, мы предприняли попытку изучения роли фактора некроза опухоли-альфа у больных старческого возраста, страдающих ИБС.

Цель.

Определить концентрацию фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α) и оценить взаимосвязь этого провоспалительного цитокина с рядом патологических состояний у больных ИБС старческого возраста.

Материалы и методы.

Данная работа — одномоментное («поперечное») исследование, в котором принимают участие больные старше 75 лет, находящиеся на стационарном лечении с диагнозом стабильной «ИБС». Основные критерии исключения: наличие каких-либо инфекционных, воспалительных или онкологических заболеваний.

Результаты.

К сентябрю 2018 года в исследование включено 67 больных. Большинство пациентов (65,7%) составили женщины. Возраст больных варьировал от 77 до 98 лет, составляя в среднем 89,1 (+3,9) года. Концентрация ФНО- α в сыворотке крови определялась методом иммуноферментного анализа. Средняя по группе концентрация ФНО- α составила 10,2+5,0 пг/мл, варьируя от 4,0 до 31,9 пг/мл (норма <8,1). Повышение уровня ФНО- α обнаружено у 64,2% больных. Содержание ФНО- α было выше у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ($p=0,004$), фибрилляцией предсердий ($p=0,03$) и с гиперурикемией ($p=0,007$). При проведении корреляционного анализа выявлена достоверная позитивная корреляция между уровнем ФНО- α и мочевой кислоты ($r=0,52$; $p=0,00004$), между концентрацией ФНО- α и содержанием ?-Cross Laps (продуктов деградации коллагена I типа) ($r=0,53$; $p=0,0001$), а также с уровнем креатинина в сыворотке крови ($r=0,26$; $p=0,04$). Кроме того, обнаружена отрицательная корреляция между уровнем ФНО- α и показателями общего холестерина ($r=-0,35$; $p=0,005$) и ХС-ЛПВП ($r=-0,63$; $p=0,001$), а также между ФНО- α и лептином ($r=-0,3$; $p=0,01$). Зарегистрирована отрицательная корреляция между содержанием жировой ткани (по данным анализа композиционного состава тела) и уровнем ФНО- α , однако статистическая достоверность была получена только для жира нижних конечностей ($r=-0,53$; $p=0,01$). Наблюдалось снижение концентрации ФНО- α по мере увеличения возраста больных ($r=-0,38$; $p=0,001$). Каких-либо иных взаимосвязей между ФНО- α и изучаемыми лабораторными,

клиническими, эхокардиографическими параметрами не выявлено.

Выводы.

Полученные результаты свидетельствуют о частом повышении содержания ФНО- α в сыворотке крови больных старческого возраста, страдающих ИБС. Более высокие уровни ФНО- α ассоциируются с наличием хронической сердечной недостаточности, фибрилляции предсердий и гиперурикемии. Необходимы дальнейшие исследования по изучению роли ФНО- α в субклиническом воспалении и развитии ряда патологических состояний у лиц старческого возраста.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ ХОРИОРЕТИНИТА У КРОЛИКОВ

Тюлина В.В.^{1,2}, Аверина О.А.¹, Ганчарова О.С.¹, Тихомирова Н.К.¹, Бакшеева В.Е.¹, Архипова М.М.³, Зайцев С.Ю.², Зерний Е.Ю.¹, Сенин И.И.¹

¹НИИ ФХБ имени А.Н. Белозерского МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия; ²ФГБОУ ВО МГБМБ — МВА имени К.И. Скрябина, Москва, Россия; ³ФГБУЗ Центральная клиническая больница РАН, г. Москва, Россия

Введение.

Для экспериментальной офтальмологии является актуальным изучение молекулярных механизмов развития заболеваний структур глаза, используя простые модели данных патологий у лабораторных животных.

Целью настоящей работы стало создание экспериментальной модели хориоретинита у кроликов, поскольку в отличие от других лабораторных животных, их анатомическое строение глаза достаточно близко к человеческому глазу.

Материал и методы.

Исследование было проведено на 7 кроликах самках породы шиншилла в соответствии с рекомендациями ARVO. Кролики были подкожно иммунизированы на 1 и 31 день эксперимента, суспензией, содержащей рековерин и адъювант Фрейнда. Проводили клиническую и гистологическую оценку по стандартной шкале [1].

Результаты и обсуждение.

Показано, что иммунизация рековерином приводит к развитию клинических признаков хориоретинита у животных. Выявлен средний балл степени поражения сетчатки и хориоидеи, который соответствует 1,58 0,86 значениям. Были обнаружены явления инфильтрации сетчатки, атрофии фоторецепторов, формирования узелков Далена-Фукса, соответствующие картине Th1-зависимого хронического хориоретинита.

Выводы.

Удалось создать экспериментальную модель хориоретинита у кроликов, которая в дальнейшем может быть использована для изучения молекулярных механизмов этого заболевания и имеет перспективы применения для поиска новых терапевтических субстанций для лечения воспалительных заболеваний глаз.

Литература

1. Chan CC, Caspi RR, Ni M, Leake WC, Wiggert B, et al. (1990) Pathology of experimental autoimmune uveoretinitis in mice. *J Autoimmun* 3:247-255.

АНТИГАНГЛИОЗИДНЫЕ АУТОАНТИТЕЛА В ДИАГНОСТИКЕ АУТОИММУННОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ МОНО- И МИКСТ-ГЕРПЕСВИРУСНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ

Халтурина Е.О.

ФГАОУ ВО «Первый московский медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Минздрава России, Москва, Россия

Введение.

Выявление различных аутоантител в сыворотке крови пациентов, страдающих атипичной хронической активной инфекцией, вызываемой моно и микст- герпес вирусами (АХАИ), свидетельствует о наличии аутоиммунной патологии у этой группы пациентов, в том числе аутоиммунного синдрома. Наиболее часто у этой группы детектируются аутоантитела к ганглиозидам.

Цель.

Определить преобладающий спектр и оценить уровень аутоантител к различным видам ганглиозидов у пациентов, страдающих АХАИ, вызываемой герпес-вирусами.

Материалы и методы.

Под нашим наблюдением находилось 18 человек обоего пола в возрасте от 20 до 65 лет страдающих микст-АХАИ, вызываемой герпес-вирусами. В комплекс обследования помимо традиционных методов (сбор жалоб, анамнеза, физикального обследования, ОАК и др.) для детекции герпес- вирусных инфекций использовались методы серодиагностики (IgM VCA EBV, IgG VCA EBV, IgM CMV, IgG CMV IgM HSV1/2, IgG HSV1/2), метод ПЦР для обнаружения генома вирусов в биоматериалах (кровь, слюна, моча, соскоб с миндалин и задней стенки глотки). Для обнаружения аутоантител в сыворотке крови пациентов к фосфолипидам и β 2-гликопротеину (Anti-Phospholipid 10 Dot), использовался метод ИФА (Immunodot), Medipan GMBH, Германия Обработка результатов производилась с помощью программы Microsoft Excel 2010.

Результаты.

Согласно полученным нами данным в сыворотке крови обследованных пациентов методом полуколичественно определения с использованием ИФА Immunodot были детектированы аутоантитела к широкому спектру ганглиозидов. К ганглиозиду GM1 в 70%; GM3 — 43%; GD 2,3—21,4%; сульфатидам — 32%. Уровни аутоантител варьировали в широком диапазоне от низкого (30 Ед) до высокого (100 Ед) и коррелировали с активностью вирусного процесса и клинической симптоматикой.

Выводы.

Выявлен преобладающий спектр и определен уровень антиганглиозидных аутоантител у пациентов, страдающих АХАИ, вызываемой герпес-вирусами, что позволяет оценить не только активность аутоагрессии, но и эффективность проводимой комплексной терапии.

ИННОВАЦИОННЫЕ ПОДХОДЫ К СКРИНИНГОВОЙ ДИАГНОСТИКЕ АУТОИММУННОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ МОНО- И МИКСТ-ГЕРПЕСВИРУСНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ

Халтурина Е.О.¹, Нестерова И.В.²

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

Введение.

В настоящее время определение уровня антиганглиозидных аутоантител к широкому спектру ганглиозидов используется как высокоспецифичный, доступный метод диагностики аутоиммунного синдрома, ассоциированного с длительным течением активного вирусного процесса при атипичной хронической активной инфекции, вызываемой герпес-вирусами (АХАИ).

Цель.

Разработать полуколичественный метод скрининга содержания антиганглиозидных аутоантител в сыворотке крови пациентов, страдающих АХАИ, вызываемой герпес-вирусами

Материалы и методы.

Под нашим наблюдением находилось 18 человек обоего пола в возрасте от 20 до 65 лет страдающих микст-АХАИ, вызываемой герпес-вирусами. В комплекс обследования помимо традиционных методов (сбор жалоб, анамнеза, физикального обследования, ОАК и др.) для детекции герпес-вирусных инфекций использовались методы серодиагностики (IgM VCA EBV, IgG VCA EBV, IgM CMV, IgG CMV IgM HSV1/2, IgG HSV1/2), метод ПЦР для обнаружения генома вирусов в биоматериалах (кровь, слюна, моча, соскоб с миндалин и задней стенки глотки). Для обнаружения аутоантител в сыворотке крови пациентов к фосфолипидам и β2-гликопротеину (Anti-Phospholipid 10 Dot), использовался метод ИФА (Immunodot), Medipan GMBH, Германия. Обработка результатов производилась с помощью программы Microsoft Excel 2010.

Результаты.

Проведенные нами исследования позволили разработать критерии полуколичественного определения уровня аутоантител к широкому спектру ганглиозидов (GM1-4; GD1a, b; GD2,3; GT1a,b; GQ1b; сульфатидам) с использованием метода Immunodot. Согласно полученным данным, результаты определения уровня аутоантител могут быть интерпретированы с использованием разработанных нами референсных значений: отрицательный результат (менее 30 Ед); низкий уровень (30–40 Ед); средний уровень (40–70 Ед); высокий уровень (70–100 Ед); очень высокий уровень (более 100 Ед).

Выводы.

Разработан полуколичественный метод определения широкого спектра антиганглиозидных аутоантител с использованием метода ИФА (Immunodot), что позволяет производить объективную оценку динамики течения аутоиммунного процесса.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ АУТОИММУННОГО СИНДРОМА, АССОЦИИРОВАННОГО С АТИПИЧНОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ АКТИВНОЙ МИКСТ-ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Е.О. Халтурина¹, И.В. Нестерова²

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

Введение.

Детекция различных аутоантител в сыворотке крови пациентов страдающих атипичной хронической активной

инфекцией, вызываемой герпес-вирусами (АХАИ) является краеугольным камнем для диагностики аутоиммунной патологии, ассоциированной с длительным течением активного вирусного процесса.

Цель.

Скрининг аутоантител в сыворотке крови пациентов, страдающих АХАИ, вызываемой герпес-вирусами.

Материалы и методы.

Под нашим наблюдением находилось 18 человек обоего пола в возрасте от 20 до 65 лет страдающих микст-АХАИ, вызываемой герпес-вирусами. В комплекс обследования помимо традиционных методов (сбор жалоб, анамнеза, физикального обследования, ОАК и др.) для детекции герпес-вирусных инфекций использовались методы серодиагностики (IgM VCA EBV, IgG VCA EBV, IgM CMV, IgG CMV IgM HSV1/2, IgG HSV1/2), метод ПЦР для обнаружения генома вирусов в биоматериалах (кровь, слюна, моча, соскоб с миндалин и задней стенки глотки). Для обнаружения аутоантител в сыворотке крови пациентов использовался метод ИФА (Immunodot), Medipan GMBH, Германия. Обработка результатов производилась с помощью программы Microsoft Excel 2010.

Результаты.

В сыворотке крови у 90% пациентов наблюдаемой группы нами были выявлены аутоантитела различной специфичности. Доминирующее положение среди детектируемых антител занимают антиганглиозидные антитела IgM и IgG суммарно (Anti-Gangliosid Dot), которые определяются в сыворотке крови у 60% пациентов. Среди них аутоантитела к ганглиозиду GM1 встречаются в 80% образцов крови. Второе место по частоте детекции занимают антитела к фосфолипидам и β2-гликопротеину (Anti-Phospholipid 10 Dot), среди которых преобладают IgG к фосфатидиохолину (45%). Антитела IgG к нуклеарным и цитоплазматическим антигенам (ANA 12 Line Dot) обнаружены у 16.7% пациентов с преобладающим значением к антигену ds DNA.

Выводы.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что длительное течение АХАИ, вызываемой герпес-вирусами, ассоциировано с развитием аутоиммунного синдрома. Детекция аутоантител различной специфичности позволяет не только оценивать активность аутоиммунного процесса, но и контролировать эффективность проводимой терапии.

АНАЛИЗ СТРУКТУРЫ АУТОИММУННОГО СИНДРОМА, АССОЦИИРОВАННОГО С МОНО- И МИКСТ-ГЕРПЕСВИРУСНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ

Халтурина Е.О., Тер-Левонян А.С.

ФГАОУ ВО «Первый Московский медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Минздрава России, Москва, Россия

Введение.

Неуклонный рост числа аутоиммунной патологии среди населения обуславливает необходимость ранней детекции аутоиммунного синдрома (АС), часто развивающегося на фоне активного течения хронических вирусных инфекций, вызываемых персистирующими вирусами, и в частности вирусами семейства Herpesviridae.

Цель.

Выявить частоту встречаемости и определить структуру аутоиммунного синдрома у пациентов, страдаю-

щих моно- и/или микст-герпесвирусными инфекциями (ГВИ).

Материалы и методы.

Под нашим наблюдением находились 481 человек, обоого пола в возрасте от 20 до 79 лет, страдающих хроническими моно- и микст-ГВИ. В комплекс обследования помимо традиционных методов (сбор жалоб, анамнеза, физикального обследования, ОАК и др.) для детекции ГВИ использовались методы серодиагностики с помощью ИФА (IgM VCA EBV, IgG VCA EBV, IgM CMV, IgG CMV, IgM HSV1/2, IgG HSV1/2), метод ПЦР для обнаружения генома вирусов в биоматериалах (кровь, слюна, моча, соскоб с миндалин и задней стенки глотки). Детекция аутоантител различной специфичности производилась с помощью ИФА. Обработка результатов произведена с помощью программы Microsoft Excel 2010.

Результаты.

Согласно полученным данным, моно- и микст ГВИ страдают 49 и 51 % обследованных пациентов соответственно. Среди всех пациентов аутоиммунный синдром (АС) выявляется в 13.5 % случаев (65 пациентов). При этом у пациентов с моно-инфекцией АС наблюдается в 14.9% случаев и преобладающими нозологиями являются: аутоиммунный тиреоидит (АИТ) – 8.3%; ревматоидный артрит (РА) – 2.5%, аутоиммунное поражение клеток крови – 1.2%. В то время как у пациентов с микст-ГВИ АС наблюдается в 12,1% случаев и преобладающими нозологиями выступают: АИТ – 7.1%; РА – 0.8%; аутоиммунное поражение глаз – 2.1%; демиелинизирующие аутоиммунные процессы – 1.3%.

Выводы.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что длительное течение активной моно- и микст ГВИ ассоциировано с развитием аутоиммунного синдрома и аутоиммунных заболеваний различных нозологий.

ЯЗВЕННЫЙ КОЛИТ И ФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ: В ЧЕМ ОСОБЕННОСТИ ВЗАИМОСВЯЗЕЙ?

Хлынова О.В., Степина Е.А.

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия

Введение.

В настоящее время достаточно изучена роль сосудистого эндотелия при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, а именно при остром панкреатите, язвенной болезни желудка, диффузных заболеваниях печени. Однако исследования роли эндотелиальной дисфункции (ЭД) в развитии и прогрессировании воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) единичны и не позволяют сформировать единого мнения по данному вопросу.

Цель.

Оценить состояние сосудистого эндотелия у пациентов с язвенным колитом.

Материалы и методы.

Обследовано 45 пациентов с установленным диагнозом язвенный колит (ЯК) в фазе обострения, а также с впервые выявленными формами заболевания. Группу контроля составили 11 практически здоровых лиц. В качестве маркеров эндотелиальной дисфункции (ЭД) исследовали уровень васкуло-эндотелиального фактора роста (ВЭФ) в сыворотке крови, количество десквамированных эндотелиоцитов плазмы (ДЭЦ) и уровень микроальбуминурии (МАУ).

Результаты.

В группе пациентов с ЯК выявлено достоверное повышение маркеров ЭД: ВЭФ $506,40 \pm 287,00$ пг/мл, ДЭЦ $6,47 \pm 4,22 \times 10^4$ /л, МАУ $14,89 \pm 11,69$ мг/л, по сравнению с группой контроля: ВЭФ $197,97 \pm 82,88$ пг/мл, ДЭЦ $2,00 \pm 1,48 \times 10^4$ /л, МАУ $1,25 \pm 2,26$ мг/л ($p < 0,05$). Корреляционный анализ показал наличие достоверных связей ВЭФ и ДЭЦ с частотой возникновения осложнений заболевания ($r = 0,43$, $p = 0,006$ и $r = 0,45$, $p = 0,012$, соответственно). Установлена зависимость уровня ДЭЦ от локализации патологического процесса в кишечнике ($r = 0,43$, $p = 0,018$), при этом большие значения ДЭЦ отмечены при тотальных формах заболевания ($8,69 \pm 4,77 \times 10^4$ /л), по сравнению с дистальной локализацией ($4,63 \pm 3,20 \times 10^4$ /л, $p = 0,047$) и левосторонним поражением ($4,89 \pm 2,67 \times 10^4$ /л, $p = 0,043$). Получена достоверная взаимосвязь между ВЭФ, ДЭЦ и степенью тяжести атаки заболевания ($r = 0,8$, $p = 0,0001$ и $r = 0,73$, $p = 0,001$, соответственно). В работе также выявлена связь между показателями ЭД и эндоскопической активностью ЯК: ВЭФ ($r = 0,640$, $p = 0,0000$) и ДЭЦ ($r = 0,604$, $p = 0,0004$). Кроме того, установлена положительная корреляция уровня ВЭФ, ДЭЦ и МАУ с маркерами системного воспаления. Так, концентрация ВЭФ коррелирует с повышением уровня СОЭ ($r = 0,55$, $p = 0,000$) и СРБ ($r = 0,51$, $p = 0,001$), значение ДЭЦ – с величиной СОЭ ($r = 0,39$, $p = 0,003$), СРБ ($r = 0,52$, $p = 0,003$) и фибриногеном ($r = 0,71$, $p = 0,000$), а уровень МАУ – с концентрацией фибриногена крови ($r = 0,3$, $p = 0,047$). У пациентов с ЯК выявлена ЭД, которая выражается в повышении уровня ВЭФ, ДЭЦ и МАУ.

Выводы.

Показатели ЭД могут выступать в качестве критерия степени тяжести ЯК, а также служить признаком неблагоприятного течения заболевания.

МУКОЗНАЯ ТЕОРИЯ ПРОИСХОЖДЕНИЯ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА И РЕАЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

Четина Е.В., Демидова Н.В., Маркова Г.А.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия

Введение.

Основные положения мукозной теории происхождения РА: Развитию серопозитивного РА предшествует период позитивности по антителам к циклическому цитруллин-ированному пептиду (АЦЦП) и ревматоидному фактору (РФ). Лица, у которых развивается РА, имеют хроническое системное и мукозное воспаление. АЦЦП в норме продуцируется локально и имеет протективный характер, а не отражает потерю толерантности к цитруллинированным антигенам. Системный IgG-ответ развивается вследствие потери компарментализации. Развития мукозного дисбиоза, воспаления и продукции антител завершается системным нарушением аутоиммунитета.

Цель.

Проверить гипотезу о протективной природе АЦЦП и РФ при РА.

Материалы и методы.

Обследована кровь 26 здоровых доноров и 40 наивных больных РА (средняя длительность заболевания 7,9 нед). Все больные получали терапию метотрексатом (15мг/нед) в течение двух лет. Клинический ответ оценивали по индексу активности заболевания (DAS)28, реакции оседания эритроцитов (СОЭ), сывороточным уровням

АЦЦП, С-реактивного белка (СРБ) и РФ. Эрозию (Его) кости и сужение суставной щели (JSN) оценивали рентгенологически. Экспрессию генов определяли в клетках периферической крови посредством ОТ-ПЦР в режиме реального времени.

Результаты.

Сравнение клинических показателей больных РФ-/АЦЦП- и РФ+/АЦЦП+ показало, что двойная серопозитивность приводила к более высоким базальным уровням СРБ, но меньшей скованности, числу болезненных (ЧБС) и припухших (ЧПС) суставов, и менее высокой экспрессии генов mTOR, caspase 3, p21, Ulk1, катепсина К, но не MMP9. В конце наблюдения серопозитивные больные имели большую скованность, ЧБС, ЧПС, Его и JSN, а также менее высокую экспрессию TNF α , Ulk1, p21, но не MMP9 и катепсина К.

Выводы.

В дебюте заболевания серопозитивность наивных больных РА оказывает протективное действие на уровне клинических показателей и экспрессии генов, что косвенно свидетельствует в пользу гипотезы мукозного происхождения РА.

ПОВТОРНАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПОЧКИ У РЕЦИПИЕНТОВ С АУТОИММУННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Шмарина Н.В., Боровкова Н.В., Ржевская О.Н., Пинчук А.В.

ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», Москва, Россия

Введение.

Повторная трансплантация почки является более сложной, чем первая. Это преимущественно обусловлено сенсибилизацией пациента к антигенам главного комплекса гистосовместимости. Реципиенты с аутоиммунными заболеваниями являются сложной группой потенциальных реципиентов виду системного поражения организма.

Цель.

Проанализировать частоту выживаемости реципиентов с аутоиммунными заболеваниями (вне активности или с минимальной активностью) и трансплантатов в раннем послеоперационном периоде после повторной трансплантации почки.

Материалы и методы.

В исследование были включены 124 реципиента, которым с 2007 по февраль 2018 года была выполнена повторная трансплантация почки. Исследуемую группу (I) представили 15 реципиентов (4 мужчин, 11 женщин, средний возраст 44 [28; 52] года) у которых основной причиной развития терминальной ХПН, были аутоиммунные заболевания (СКВ, системный васкулит, первичный АФС, амилоидоз). Группу сравнения (II), составили 109 реципиентов (62 мужчины, 47 женщин, средний возраст-43 [34; 54] года) с исходными заболеваниями: хронический гломерулонефрит, хронический пиелонефрит, поликистоз почек, артериальная гипертензия и другие. Для оценки функции трансплантата почки определяли концентрацию креатинина и ингибиторов кальцинеина в крови, скорость клубочковой фильтрации, протеинурию, ежедневно выполняли УЗИ и еженедельно динамическую нефросцинтиграфию трансплантата. При дисфункции трансплантата выполняли биопсию, по показаниям компьютерную томографию с в/в контрастным усилением.

Результаты.

Статистически значимой разницы в выживаемости реципиентов I и II групп при повторной трансплантации почки не выявлено, выживаемость составила 100% и 99,1%. Отмечен 1 летальный исход во II группе из-за быстропрогрессирующей вирусной инфекции, вызванной Varicella Zoster. Ранняя послеоперационная выживаемость трансплантатов почки I группы составила 86,7% (n=13). Потери трансплантатов обусловлены в одном случае тромбозом почечной артерии, несмотря на проводимую антикоагулянтную терапию, во втором случае – исходной патологией донорского органа (нефросклероз). В группе сравнения (II) ранняя послеоперационная выживаемость трансплантатов составила 90,8% (n=99). Причиной потерь трансплантатов явились: некупируемое острое отторжение в 4,6% (n=5) случаев, исходная патология донорского органа – 3,7% (n=4), ранее описанный летальный исход у пациента с функционирующим трансплантатом – 0,9% (n=1). Различия в выживаемости трансплантатов в сравниваемых группах статистически незначимы (p>0,05).

Выводы.

Разницы в выживаемости в раннем послеоперационном периоде после повторной трансплантации почки у реципиентов с аутоиммунными заболеваниями и другими заболеваниями, приведшими к терминальной ХПН, не выявлено. Ранняя послеоперационная выживаемость трансплантатов почки у реципиентов с аутоиммунными заболеваниями достоверно не отличалась от выживаемости трансплантатов у больных группы сравнения.

ТЕЧЕНИЕ АНЦА-ВАСКУЛИТА ПОД МАСКОЙ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ

Щербаков Г.И.

ГБУЗ Московской области «Центральная Орехово-Зуевская городская больница», Орехово-Зуево, Россия

Введение.

АНЦА-ассоциированные системные васкулиты сохраняют свое значение как одна из наиболее важных проблем научной и практической ревматологии. Эти заболевания характеризуются упорным прогрессирующим течением, сложными патогенетическими механизмами, гетерогенностью клинико-иммунологических форм.

Цель.

Описать течение АНЦА васкулита под клиническим течением системной красной волчанки.

Результаты.

Пациент Д., 29 лет, считает себя больным с января 2018 года. Дебют заболевания с повышения температуры до 40,9 С. Вызвана скорая медицинская помощь, выполнена жаропонижающая инъекция, от госпитализации отказался. На следующий день, на дом приглашен дежурный терапевт, выписаны противовирусные препараты, на которые стал отмечать эритематозную сыпь в виде «бабочки» на лице. С 25.01.2018 года по 10.02.2018 года находился на стационарном лечении в инфекционном отделении с диагнозом: Правосторонняя полисегментарная пневмония. Выписан на амбулаторное лечение. 15.02.2018 года консультация уролога, диагноз: Хронический пиелонефрит. Пневмония. Анемия. С 16.02.2018г. находился на стационарном лечении в ГБУЗ МО «Орехово-Зуевская центральная городская больница» №2. Из анамнеза стало известно, что в 2017 году в июне припухание (артриты) голеностоп-

ных суставов. В 2013 году туберкулёз лёгких после превентивного лечения противотуберкулёзными препаратами в 2014 году был снят с учёта у фтизиатра. Инсоляцию переносит. Гепатиты В и С, венерические заболевания отрицает, ВИЧ — инфекцию отрицает. Образование язв на коже и слизистых полости рта и носа — отрицает. На морозе отмечает «посинение» подушек фаланг кистей. Образование язв между пальцами кистей — отрицает. Псориаз — отрицает. Не переносит Цефатоксим, Амоксиклав. При осмотре периферических артритов нет, синдром Рейно. Лабораторные показатели: С3 комплимент — 1,05 г/л, С4 комплимент — 0,11 г/л. Ат к ДНК 164 Ед/мл. В ОАК СОЭ 75–51–54 мм/час, тромбоциты 651 — 308–503 *10/9л., Нв 83—85–86 г/л. В ОАМ: белок — 0,360 — 0,192г/л. Креатинин — 139 мкмоль/л. При назначении Преднизолонa 30 мг в сутки купировались высыпания на лице, нормализовалась температура. 24.04.2018г. консультация ревматолога в клиническом институте имени М.Ф. Владимирского. Диагноз требовал верификации и дополнительного обследования. МСКТ органов грудной клетки от 08.05.2018 года: Свежих очаговых и инфильтративных изменений не выявлено. Буллы в верхушках обоих лёгких. Фиброзные изменения в S 2 правого лёгкого. Кальцинаты S2 справа, S6 слева. Пневмофиброз. S-образный сколиоз, умеренно выраженный остеохондроз, грыжи Шморля. 09.06.2018г. Эхокардиография. Неоднородная плотность створок аортального клапана (створки тонкие), аортальная недостаточность до 1 ст. Неоднородная плотность и пролапс створок митрального клапана 1 ст., митральная недостаточность 1,5 ст. Камеры сердца не расширены. Нарушение диастолического расслабления левого желудочка на фоне тахикардии, систолическая функция ЛЖ не нарушена. Трикуспидальная регургитация 1 ст. (расчётное систолическое давление в ПЖ 31 мм.рт.ст.). 16.05.2018 года иммунологический анализ. АНЦА — положительный, Ат к ДНК 105 Ед/мл. 24.05.2018 года повторная консультация ревматолога в клиническом институте имени М.Ф. Владимирского установлен диагноз: АНЦА — васкулит. Рекомендовано приём преднизолонa 5мг по 2т в сутки, гидроксихлорохина (Плаквенил) 0,2 мг по 1т на ночь, Курантил 25 мг по 1т 3 раза в сутки. В настоящее время на момент осмотра жалоб активно не предъявляет. Периферических артритов нет, синдром Рейно отсутствует. В ОАК лейкоцитов — 8,6*10/9л, эритроцитов 4,37 *10/12л, Нв 139 г/л, тромбоцитов 234 *10/9л. В ОАМ — клинически значимых отклонений не выявлено.

Выводы.

Учитывая клиническую картину (лихорадку, «эритематозную» сыпь на лице), синдром Рейно, поражение внутренних органов (лёгких, почек), иммунологические нарушения (Ат к ДНК 164 Ед/мл) диагноз был расценён, как системная красная волчанка.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ АУТОИММУННОГО ПОЛИГЛАНДУЛЯРНОГО СИНДРОМА 2 ТИПА С МАНИФЕСТАЦИЕЙ В РАННЕМ ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

Юкина М.Ю., Нуралиева Н.Ф., Трошина Е.А.
ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России,
Москва, Россия

Введение.

Аутоиммунный полигландулярный синдром (АПС) представляет собой первичное аутоиммунное поражение двух и более периферических эндокринных желез, приводящее, как правило, к их недостаточности и часто сочетающееся с различными органоспецифическими неэндокринными заболеваниями аутоиммунного генеза. Выделяют 2 основных типа АПС. АПС 1 типа обусловлен мутацией в гене AIRE с аутосомно-рецессивным наследованием, дебютирует в детском возрасте. АПС 2 типа отличается полигенным механизмом наследования и манифестирует, как правило, во взрослом возрасте. В мировой литературе описаны единичные случаи манифестации АПС 2 типа в раннем детском возрасте.

Цель.

Представить клинический случай АПС 2 типа с манифестацией в раннем детском возрасте.

Результаты.

Пациентка впервые обследована в условиях ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» в возрасте 25 лет. Родители и сестра пациентки здоровы. Из анамнеза известно, что в возрасте 1 год диагностировано наличие сахарного диабета 1 типа. Другие компоненты АПС — первичная надпочечниковая недостаточность и первичный гипотиреоз — манифестировали в 22 года. В условиях ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» проводилось обследование с целью исключения других аутоиммунных заболеваний. Данных за первичный гипогонадизм и гипопаратиреоз не получено: ЛГ 13,9 Ед/л (референсные значения 0,8–15,5), ФСГ 2,37 Ед/л (референсные значения 1,4–9,6), эстрадиол 738,44 пмоль/л (референсные значения 120–738), ПТГ 31,15 пг/мл (референсные значения 15–65). Кроме того, выполнен скрининг органоспецифических неэндокринных заболеваний аутоиммунного генеза. Данных за целиакию не получено (антитела к трансглутаминазе IgA 4,5 Ед/л (референсные значения <10.00), антитела к деамидированному глиадину IgG не обнаружены). Однако, обнаружены антитела к париетальным клеткам желудка (при этом антител к фактору Кастла не выявлено, уровень витамина B12 469 пг/мл — в пределах референсных значений (191–663)). Для исключения аутоиммунного гастрита выполнена эзофагогастродуоденоскопия — диагностирован поверхностный гастрит без признаков обострения. Рекомендовано ежегодное обследование. Учитывая манифестацию АПС в раннем детском возрасте, заподозрен АПС 1 типа с нетипичной клинической картиной. Однако, полное секвенирование гена AIRE не выявило мутаций, в связи с чем диагностирован АПС 2 типа. АПС 2 типа редко манифестирует в детском возрасте.

Выводы.

Таким образом, представленный клинический случай наглядно демонстрирует необходимость проведения тщательного обследования когорты таких пациентов с целью поиска нового генетического маркера заболевания помимо известных нарушений в гене иммуногистосовместимости, с целью своевременного выявления и лечения аутоиммунного поражения органов-мишеней, прогнозирования течения заболевания, а также проведения профилактических мероприятий. Финансирование: выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект 17-75-30035).

Содержание тезисов III Всероссийского конгресса «Аутоиммунные и иммунодефицитные заболевания»

<i>Guojun Liu, Xie Lei, Болков М.А., Дерябина С.С., Крохалева Я.М., Тузанкина И.А.</i> Постмортальный анализ иммунозависимой патологии у детей раннего возраста	5
<i>Абдулганиева Д.И., Одинцова А.Х., Мухаметова Д.Д., Бодрягина Е.С.</i> Клиническое наблюдение случая беременности на фоне мозаичного синдрома Шерешевского-Тернера и цирроза печени в исходе аутоиммунного гепатита 1 типа	5
<i>Абусуева Б.А., Гебекова Р.Р., Манышева К.Б., Рахманова А.А.</i> Случай радиологически изолированного синдрома	5
<i>Александрова Е.Н., Меснянкина А.А., Александрин А.А., Новиков А.А., Соловьев С.К.</i> CD4+ CD25high FoxP3-регуляторные Т-клетки при системной красной волчанке: клинико-лабораторные ассоциации	6
<i>Андреев Л.П., Ревенко Н.Е., Сакарэ В.К., Барба Д.В., Цуркану Т.В., Ярмолук О.В.</i> Принципы и этапы диагностики первичных иммунодефицитных заболеваний	6
<i>Атретханы К-С.Н., Муфазалов И.А., Кучмий А., Гоголева В.С., Андрюшевки Д., Друцкая М.С., Круглов А.А., Вайсман А., Недоспасов С.А.</i> TNFR и Т-регуляторные клетки как мишени при терапии рассеянного склероза	7
<i>Аттаб Муртада Имад Аттаб, Снигирёв А.Я., Храмова Т.В., Бедулева Л.В., Меньшиков И.В.</i> Антилимфоцитарные антитела у ВИЧ-инфицированных людей	7
<i>Багаутдинова З.Р., Гайсин И.Р.</i> Лечение резистентного к блокаторам кальциевых каналов вторичного феномена Рейно при аутоиммунных ревматических заболеваниях	8
<i>Бедина С.А., Мозговая Е.Э., Тихомирова Е.А., Мамус М.А., Доценко С.С., Трофименко А.С.</i> Активность ксантиноксидазы и ксантиндегидрогеназы при ревматоидном артрите: энзимный профиль плазмы крови	8
<i>Блинова Е.А., Пашкина Е.А., Балясников В.Е., Чумасова О.А., Сизиков А.Э., Козлов В.А.</i> Отвечаемость Т-клеток на стимуляцию гомеостатическими факторами и уровень экспрессии рецепторов к IL-7 и IL-15 в норме и при ревматоидном артрите <i>in vitro</i>	9
<i>Бодрягина Е.С., Минкина А.Н., Зайнетдинов М.Р.</i> Клинические характеристики воспалительных заболеваний кишечника	9
<i>Буханова Д.В., Белов Б.С., Тарасова Г.М., Эрдес Ш., Дубинина Т.В., Лукина Г.В., Демидова Н.В., Черкасова М.В., Диатроптов М.Е.</i> Эффективность, безопасность и иммуногенность трехвалентной инактивированной сплит-вакцины против гриппа у пациентов с ревматическими заболеваниями	10
<i>Витебская А.В., Духанин А.С.</i> Поиск причин медикаментозного синдрома Иценко-Кушинга у детей и подростков, получающих поддерживающие дозы глюкокортикоидов	10
<i>Воробьева Л.Д., Асеева Е.А., Соловьев С.К.,</i> Оценка эффективности терапии пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) через 12 месяцев наблюдения по данным регистра РЕНЕССАНС	10
<i>Гайдукова И.З., Самигулина Р.Р., Василенко Е.А., Инамова О.В., Гайдукова Е.К., Трофимов Е.А., Мазуров В.И.</i> Увеиты у пациентов с анкилозирующим спондилитом, получающих ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (и-ФНОα)	11
<i>Гайдукова И.З., Шмелькова М.Ю., Мелехина И.Ф., Инамова О.В., Поликарпова Т.В., Гапонова Т.В., Чудинов А.А., Ребров А.П., Мазуров В.И.</i> Применение этанерцепта в лечении псориатического артрита, ассоциированного с ВИЧ- и HCV-инфекциями — результаты двух 6- недельных клинических наблюдений	12
<i>Горшкова Е.А., Зварцев Р.В., Коршунова Д.С., Гоголева В.С., Носенко М.А., Корнеев К.В., Купраш Д.С., Друцкая М.С., Дейкин А.В., Недоспасов С.А.,</i> Новые мышинные модели для изучения аутоиммунных заболеваний, ассоциированных со сверхэкспрессией интерлейкина-6	12

Губернаторова Е.О., Намаканова О.А., Друцкая М.С., Недоспасов С.А.	
Роль провоспалительных цитокинов в иммунном ответе слизистых в экспериментальной тяжелой астме у мышей	13
Гусева М.Н., Суспицын Е.Н., Костик М.М., Махова М.А., Бизин И.В., Соколенко А.П.	
Опыт применения таргетного мультигенного секвенирования в диагностике первичных иммунодефицитов в Санкт-Петербурге	13
Дворовкин А.Э., Один В.И., Тыренко В.И., Топорков М.М., Евич Е.Л.	
Влияние сахарного диабета и аутоиммунного тиреоидита на клинико-лабораторные особенности ревматоидного артрита	14
Демидов А.А., Башкина О.А., Кокуев А.В., Ильенко Т.Л.	
Изменения цитохимической активности нейтрофилов у детей, больных ацетонемической рвотой с кетоацидозом	14
Демидов А.А., Башкина О.А., Старицкая Ю.М.	
Изменения активности митохондриальных ферментов нейтрофилов у детей в зависимости от возраста	15
Дмитриева М.Л., Мустафина Л.Р., Тихоновская О.А., Логвинов С.В.	
Определение CD6+ NK-клеток в ткани яичников при экспериментальном аутоиммунном оофорите	15
Дмитрук А.А., Беневоленская С.С., Маслянский А.Л., Козлова Д.И., Васильев Д.С., Карлина О.П.	
Роль сывороточного белка -3-3-эта и кальпротектина плазмы крови в оценке активности ревматоидного артрита	16
Доценко С.С., Шилова Л.Н., Трофименко А.С., Бедина С.А.	
Клинико-рентгенологическая эффективность применения инфликсимаба в терапии ревматоидного артрита	16
Доценко С.С., Шилова Л.Н., Трофименко А.С., Бедина С.А., Тихомирова Е.А., Мамус М.А.	
Роль цитокинов для прогноза эффективности комбинированного лечения ингибиторами фактора некроза опухолей α при ревматоидном артрите	17
Дружинин Д.С., Наумова Е.С., Никитин С.С.	
УЗИ-характеристики периферических нервов при дисиммунных нейропатиях	17
Друцкая М.С., Носенко М.А., Горикова Е.А., Гоголева В.С., Зварцев Р.В., Атретханы К.С., Недоспасов С.А.	
Новый биспецифический TNF-блокатор препятствует развитию экспериментального артрита у мышей	17
Зиганшина М.М., Тютюнник Н.В., Шилова Н.В., Хасбиуллина Н.Р., Ракитко А.С., Кан Н.Е., Тютюнник В.Л., Бовин Н.В., Сухих Г.Т.	
Спектр аутоантител к гликанам при ранней и поздней преэклампсии	18
Карлина О.П., Васильев Д.С., Козлова Д.И., Маслянский А.Л., Беневоленская С.С., Дмитрук А.А.	
Интерлейкин-6, кальпротектин и бутирилхолинэстераза как наиболее перспективные биомаркеры для создания скрининговых тест-систем оценки активности ревматоидного артрита	18
Кирсанова Т.А., Колыванова А.И., Виноградова М.А., Федорова Т.А.	
Предикторы неблагоприятного исхода беременности при системной красной волчанке	19
Комаров В.Т., Никишина А.Ю., Носанова М.Н., Никишин А.В., Хичина Н.С.	
Эффективность лечения ритуксимабом (РТМ) при системной склеродермии (ССД)	19
Комеч Е.А., Мясоутова А.А., Колтакова А.Д., Коротаева Т.В., Логинова Е.Ю., Шмидт Е.И., Сальникова М.А., Минервина А.А., Лебедев Ю.Б., Звягин И.В.	
Клональные репертуары Т-лимфоцитов очагов воспаления у пациентов со спондилоартропатиями	20
Крумс М.Л., Быкова С.В., Гудкова Р.Б., Парфенов А.И.	
Первичный иммунодефицит, ассоциированный с энтеропатией	21
Кувардин Е.С., Григорьева И.Н., Маслянский А.Л., Хохлов Д.С., Бехтерева И.А., Криволапов Ю.А.	
Спектр клеточных субпопуляций лимфоцитарных фокусов малой слюнной железы при болезни Шёгрена как дополнительный критерий диагностики	21
Лагутина С.Н., Чижков П.А.	
Оценка роли окислительного стресса при аутоиммунных заболеваниях	22
Литвицкий П.Ф., Попова Е.Ю.	
Патофизиология изменений лабораторных показателей при синдроме активации макрофагов, осложняющем течение системного ювенильного идиопатического артрита	22
Маслинская Л.Н.	
Влияние терапии ревматоидного артрита на уровни антифосфолипидных антител	23
Муравьев Ю.В., Гриднева Г.И., Муравьева Н.В., Алексеева А.В., Нурбаева К.С., Михайлов К.М., Розов А.В.	
Оценка неэффективности и развития нежелательных реакций как причин отмены противоревматических препаратов в лечении больных с воспалительными заболеваниями суставов	23
Мячикова В.Ю., Маслянский А.Л.	
Встречаемость болезни Стилла среди пациентов с идиопатическим рецидивирующим перикардитом	24

Никифоров Н.Г., Кубекина М.В., Петухова А.В., Сухоруков В.Н., Колмычкова К.И., Орехов А.Н. Модифицированные липопроотеиды низкой плотности активируют воспалительные сигнальные пути в макрофагах: транскриптомный анализ	24
Носенко М.А., Яковлева А.С., Атретханы К.С.Н., Друцкая М.С., Недоспасов С.А. Роль IL-6 в снижении выносливости в условиях системного воспаления	25
Овечкина В.Н., Быкова Т.А., Осипова А.А., Зубаровская Л.С. Веноокклюзионная болезнь печени тяжелой степени после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) у пациента с ювенильным миеломоноцитарным лейкозом (ЮММЛ) и сопутствующими гетерозиготными мутациями генов JAG и SERPINA	25
Осокина И.В. HLA-маркеры сахарного диабета типа в русской популяции	26
Осокина И.В. Аутоиммунный полигландулярный синдром I типа	26
Осокина И.В. Иммуногенетические особенности сахарного диабета типа в Тувинской популяции	27
Пазенко Е.В., Райхельсон К.Л., Кондрашина Э.А. Факторы риска развития сочетанной патологии: воспалительные заболевания кишечника и первичный склерозирующий холангит	28
Панина А.А., Рудобаба Е.Л. Оценка особенностей течения аллергического ринита у больных с ревматоидным артритом	29
Прашнова М.К., Райхельсон К.Л., Барановский А.Ю. Нарушение минеральной плотности костной ткани как осложнение первичного билиарного холангита	29
Проскунов Д.И., Бардаков С.Н., Мошникова А.Н., Лапин С.В. Энцефалит Расмуссена: современная теория патогенеза	30
Ревров А.П., Апаркина А.В., Кашкина Е.И., Лякишева Р.В. Некоторые особенности течения внекишечных проявлений воспалительных заболеваний кишечника	31
Розинова В.А., Симонова О.В., Постникова Г.А. Особенности поражения почек при АНЦА-ассоциированных системных васкулитах в Кировской области	31
Сандлер Ю.Г., Салиев К.Г., Хайменова Т.Ю., Сбикина Е.С., Винницкая Е.В. Клинические особенности пациентов с первичным билиарным холангитом (ПБХ) и неадекватным ответом на терапию урсодезоксихолевой кислоты (УДХК)	32
Сандлер Ю.Г., Салиев К.Г., Хайменова Т.Ю., Сбикина Е.С., Винницкая Е.В. Клинико-морфологические особенности проявлений тяжести аутоиммунного гепатита	32
Сидоров А.Ю., Коренчук Ю.В., Бедулева Л.В., Меньшиков И.В., Мutowалов И.И. Условия сохранения иммуносупрессивных эпитопов на Fc фрагментах IgG человека, распознаваемых регуляторным ревматоидным фактором	32
Сизякина Л.П., Андреева И.И., Кролевец Д.И. Иммунопатогенетические особенности различных фенотипов первичной гипогаммаглобулинемии	33
Сокол Е.В., Васильев В.И., Пальшина С.Г., Павловская А.И. Заболевания-близнецы: нелангерганский гистиоцитоз и IgG-связанное заболевание — как их различить?	33
Староверов Д.Б., Степанов А., Израельсон М., Мерзляк Е.М., Британова О.В. Тестирование моноклональных антител к Т-клеточному рецептору, ассоциированному с анкилозирующим спондилитом	34
Строкова Т.В., Сурков А.Г. Первые клинические проявления аутоиммунного гепатита у детей	36
Тополянская С.В., Вакуленко О.Н., Елисеева Т.А., Балясникова Н.А., Дворецкий Л.И. Фактор некроза опухоли-альфа у больных ИБС старческого возраста	36
Тюлина В.В., Аверина О.А., Ганчарова О.С., Тихомирова Н.К., Бакшеева В.Е., Архипова М.М., Зайцев С.Ю., Зерний Е.Ю., Сенин И.И. Экспериментальная модель хориоретинита у кроликов	37
Халтурина Е.О. Антиангиозидные аутоантитела в диагностике аутоиммунного синдрома у пациентов, страдающих моно- и микст-герпесвирусными инфекциями	37
Халтурина Е.О., Нестерова И.В. Инновационные подходы к скрининговой диагностике аутоиммунного синдрома у пациентов, страдающих моно- и микст-герпесвирусными инфекциями	37

<i>Халтурина Е.О., Нестерова И.В.</i>	
Современные подходы к диагностике аутоиммунного синдрома, ассоциированного с атипичной хронической активной микст-герпесвирусной инфекцией	38
<i>Халтурина Е.О., Тер-Левонян А.С.</i>	
Анализ структуры аутоиммунного синдрома, ассоциированного с моно- и микст-герпесвирусными инфекциями	38
<i>Хлынова О.В., Степина Е.А.</i>	
Язвенный колит и функция эндотелия: в чем особенности взаимосвязей?	39
<i>Четина Е.В., Демидова Н.В., Маркова Г.А.</i>	
Мукозная теория происхождения ревматоидного артрита и реальная клиническая практика	39
<i>Шмарина Н.В., Боровкова Н.В., Ржевская О.Н., Пинчук А.В.</i>	
Повторная трансплантация почки у реципиентов с аутоиммунными заболеваниями	40
<i>Щербаков Г.И.</i>	
Течение АНЦА-васкулита под маской системной красной волчанки	40
<i>Юкина М.Ю., Нуралиева Н.Ф., Трошина Е.А.</i>	
Клинический случай аутоиммунного полигландулярного синдрома 2 типа с манифестацией в раннем детском возрасте	41

Партнеры и спонсоры



Бронзовый
спонсор



Бронзовый
спонсор



Бронзовый
спонсор

Партнеры



Autoimmunix

Технический партнер



KDL
КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ
ЛАБОРАТОРИИ

Лабораторный
партнер



БИОХИММАК

Лабораторный
партнер



АНАЛИТИКА

Лабораторный
партнер



Информационный
партнер



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»

Информационный
партнер

Контактный телефон

8 495 150 60 75

Место проведения

Российская академия наук
Москва, Ленинский проспект, 32 А

Электронная почта

info@aaaidcongress.ru