

начала лечения. Поздняя диагностика и неадекватная терапия иммунодефицитов гуморального звена иммунитета приводят к развитию тяжелых осложнений.

Выводы

Таким образом, у пациентов группы динамического наблюдения с ПИД гуморального звена иммунитета основными клиническими проявлениями являются часто рецидивирующие инфекции респираторного тракта и ЛОР-органов, нередко в сочетании с заболеваниями желудочно-кишечного тракта и аллергопатологией. Поэтому пациенты с вышеуказанными клиническими проявлениями, обращающиеся на амбулаторном этапе к врачам общей практики или педиатрам, нуждаются в своевременном обследовании у иммунолога для ранней диагностики ПИД.

Ранняя диагностика иммунодефицитных состояний, своевременно назначенная заместительная терапия, иммунокоррекция, позволяют улучшить качество жизни пациентов с ПИД гуморального звена иммунитета, являются превентивными мерами развития инвалидизирующих и угрожающих жизни осложнений.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Белевцев, М. В. Первичные иммунодефициты : учебно- метод. пособие / М. В. Белевцев, С. О. Шарапова, Т. А. Углова – Минск : Витпостер, 2014. – 56 с.
2. Новиков, Д. К. Клиническая иммунология : учебное пособие / Д. К. Новиков, П. Д. Новиков. – Витебск : ВГМУ, 2006. – 392 с.

УДК 616-091.818-052:[616:612.017.11]

С. С. Прокопович, И. А. Новикова

Учреждение образования

«Гомельский государственный медицинский университет»,

г. Гомель, Республика Беларусь

НЕТОЗ У ПАЦИЕНТОВ С ОБЩИМ ВАРИАБЕЛЬНЫМ ИММУНОДЕФИЦИТОМ

Введение

Общий вариабельный иммунодефицит (ОВИД) представляет собой наиболее частый клинически значимый первичный иммунодефицит у взрослых, возникающий в результате дефектов созревания и/или функционирования компартмента В-клеток, приводящих к недостаточной продукции иммуноглобулинов, которая предрасполагает к развитию хронических рецидивирующих инфекций, аутоиммунных заболеваний и злокачественных новообразований [1].

В настоящее время продемонстрировано, что у пациентов с ОВИД имеются множественные нарушения в иммунной системе, в частности, аномалии функции Т-клеток, включая дефектный тимопоэз наивных Т-лимфоцитов, увеличение процента активированных Т-клеток [1, 2]. Описаны отклонения функционирования врожденной иммунной системы, в том числе нарушение дифференцировки и созревания дендритных клеток, хроническая гиперактивация моноцитов, дефектный фагоцитоз нейтрофилов [1, 2].

Нетоз является одним из наименее изученных проявлений реактивности полиморфноядерных нейтрофилов (ПМН). Данным термином обозначают способность этих клеток в ответ на активацию формировать ДНК-содержащие внеклеточные сети

(neutrophil extracellular traps, NETs), инкрустированные ферментами и цитруллинированными гистонами. Они выступают, с одной стороны, как фактор внеклеточной бактерицидности в ответ на персистенцию микробных агентов в организме [3, 4], а с другой стороны могут генерировать экспансию аутореактивных В-клеток памяти и таким образом участвовать в формировании аутоагрессивных расстройств [5]. Известно, что основным клиническим проявлением ОВИД являются рецидивирующие инфекционно-воспалительные заболевания, но у 20–30% пациентов имеются аутоиммунные расстройства [1, 2]. Таким образом, анализ нетозообразования представляет интерес как для понимания патогенетических механизмов развития инфекционных и неинфекционных осложнений при ОВИД, так и для мониторинга его прогрессирования.

Цель

Проанализировать особенности изменения параметров нетотической активности полиморфноядерных нейтрофилов крови у пациентов с общим переменным иммунодефицитом.

Материалы и методы исследования

В исследование включены 40 пациентов с верифицированным диагнозом ОВИД (критерии ESID, 2020) в возрасте от 15 до 65 лет. Обследование пациентов проводилось вне эпизода инфекционно-воспалительного заболевания и обострения хронической патологии в день обращения для плановой госпитализации до проведения лечебно-диагностических процедур. Контрольную группу составили 60 сопоставимых по полу и возрасту практически здоровых лиц без клинико-лабораторных признаков иммунологической недостаточности.

Всем пациентам проведена оценка способности к образованию экстрацеллюлярных сетей (нетоз, NET) нейтрофилами. Материалом для исследования служила взвесь лейкоцитов, полученных из гепаринизированной крови (10 Ед/мл) с содержанием нейтрофилов 5×10^6 клеток/мл. В качестве стимулятора в тестах использовали убитый нагреванием преопсонизированный музейный штамм *S. aureus* ATCC 25923 (концентрация микробных тел 108 КОЕ/мл).

Оценку интенсивности формирования нейтрофильных внеклеточных ловушек проводили по методу И. И. Долгушина и соавт. (2010) в нашей модификации. Оценивали спонтанный (NETсп) и индуцированный (NETст) нетоз при краткосрочной (30 минут) и длительной (150 минут) инкубации клеток в среде при 37°C. Микроскопически подсчитывали количество нетотически-трансформированных ПМН (тонкие свободные лежащие внеклеточно расположенные фибриллярные структуры сине-фиолетового цвета) на 200 гранулоцитов в препаратах, окрашенных по Романовскому–Гимзе. Результаты исследования выражали в процентах.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакетов программ StatSoft «Statistica» 13.0 (Trial-версия) и GraphPad Prism версии 9. Результаты исследования представлялись в виде медианы и интерквартильного размаха (25 %; 75%). Проверка достоверности различий непараметрически распределенных величин производилась с использованием U-критерия. Для проведения корреляционного анализа использовался ранговый коэффициент Спирмена.

Результаты исследования и их обсуждение

Исследование продемонстрировало, что у пациентов с ОВИД имеет место повышение показателей нетоза как при краткосрочной (30 минут), так и при более длительной (150 минут) инкубации клеток в спонтанном и стимулированном вариантах теста (таблица 1).

СЕКЦИЯ

Клиническая лабораторная диагностика. Иммунология. Аллергология

Таблица 1 – Параметры нетоза у пациентов с ОВИД

Показатель, единица измерения	Контрольная группа (n=60)	Пациенты с ОВИД (n=40)
NET30сп, %	2,0 [2,0;3,0]	5,0 [3,0;7,0] *
NET30ст, %	4,0 [3,0;5,0]	7,0 [5,0;9,0] *
NET150сп, %	5,0 [4,0;5,0]	7,0 [5,0;9,0] *
NET150ст, %	9,0 [9,0; 10,0]	10,0 [8,0;13,0] *

Примечание. Данные представлены в виде Me (25 %; 75%)

** - значимые различия относительно контрольной группы ($p < 0,05$)*

Оценка нетоза при разной длительности инкубации клеток позволила нам сопоставить степень изменения параметров раннего и позднего нетоза. Из данных литературы известно, что ранний нетоз (часто его называют «витальный») осуществляется за период времени от 10 до 60 минут и гибелью нейтрофилов не сопровождается. Поздний нетоз («суицидальный») представляет собой более медленный процесс (2–4 часа) и приводит к гибели ПМН. Хотя нами выявлена активация обоих видов нетоза у пациентов с ОВИД, следует отметить, что в 30-минутных тестах (витальный нетоз) степень повышения была больше, чем в 150-минутных культурах (до 5 раз vs 1,5 раза соответственно) (рисунок 1).

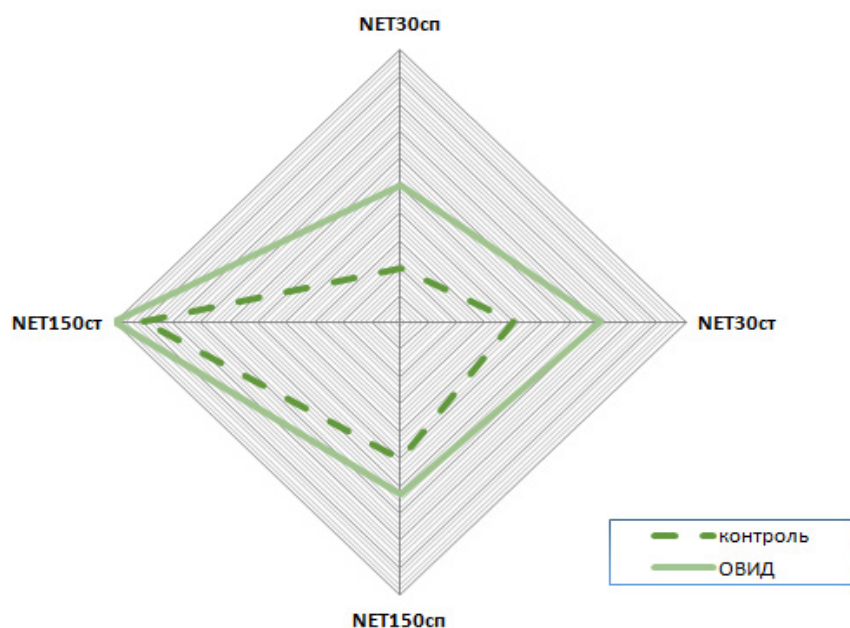


Рисунок 1 – Сопоставление параметров нетоза пациентов с ОВИД и здоровых лиц

Кроме того следует отметить, что наиболее часто обнаруживалась активация спонтанного нетоза, а не стимулированного. Так, при краткосрочном культивировании спонтанный нетоз был повышен у 76% пациентов, тогда как стимулированный — у 54%. В культурах, инкубированных в течение 150 минут, спонтанный нетоз повышался в 49% случаях, а стимулированный — в 29%. Полученные результаты свидетельствуют о том, что у пациентов с ОВИД повышена в первую очередь именно степень функционального напряжения нейтрофилов *in vivo*, а не потенциальная способность к активации *in vitro*.

СЕКЦИЯ

Клиническая лабораторная диагностика. Иммунология. Аллергология

Известно, что ОВИД характеризуется высокой вариабельностью клинических проявлений. Условно выделяют 5 основных фенотипов заболевания: инфекционный (только инфекционные проявления), аутоиммунный, поликлональная лимфоцитарная инфильтрация, энтеропатический, злокачественные новообразования. Нами установлено, что у пациентов только с инфекционным синдромом относительно пациентов с наличием коморбидной патологии показатели спонтанного суицидального нетоза были ниже ($p=0,03$). У пациентов с аутоиммунным фенотипом относительно остальных пациентов с ОВИД наблюдались более низкие параметры NET30ст ($p=0,04$) и NET150ст ($p=0,01$). У пациентов со злокачественными новообразованиями среди изученных показателей повышались только значения суицидального стимулированного нетоза — NET150ст ($p=0,03$), тогда как показатели витального нетоза не изменялись.

Выявленные различия нетотической активности лейкоцитов крови у пациентов с ОВИД в зависимости от клинического фенотипа заболевания могут быть перспективны как лабораторные критерии для мониторинга и прогноза развития коморбидной патологии.

Заключение

У пациентов с ОВИД выявлена активация витального и суицидального нетоза по сравнению со здоровыми лицами ($p<0,001$, $p=0,005$). Степень повышения нетоза максимальна в спонтанном варианте теста. Установлена сопряженность параметров NET-образующей активности лейкоцитов крови с клиническими фенотипами ОВИД.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades / E. Resnick [et al.] // Blood. – 2013. – Vol. 119, № 7. – P. 1650–1657.
2. Прокопович, С. С. Состояние киллерного звена иммунитета у взрослых пациентов с общей вариабельной иммунологической недостаточностью / С. С. Прокопович, И. А. Новикова // Российский иммунологический журнал. – 2022. – № 1. – С. 93–98.
3. Rosazza, T. NET formation – mechanisms and how they relate to other cell death pathways / T. Rosazza, J. Warner, G. Sollberger // The FEBS Journal. – 2021. – Vol. 288, № 11. – P. 3334–3350.
4. Yipp, B. G. NETosis: how vital is it? / B. G. Yipp, P. Kubersky // Blood. – 2013. – Vol. 122, № 16. – P. 2784–2794.
5. Cerutti, A. New helping friends for B cells / A. Cerutti, I. Puga., M. Cols // Eur. J. Immunol. – 2012. – Vol. 42, №. 8. – P. 1956–1968.

УДК 616.36-002:612.017.1:614.253/.6

Н. И. Шевченко, О. П. Логинова

Государственное учреждение

*«Республиканский научно-практический центр радиационной медицины
и экологии человека»,*

г. Гомель, Республика Беларусь

НАПРЯЖЕННОСТЬ ИММУНИТЕТА ПРОТИВ ГЕПАТИТА В У МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

При рассмотрении проблемы внутрибольничных инфекций медицинский персонал составляет группу, для которой вирусный гепатит В (ВГВ) является профессиональной патологией. Контакт медицинских работников с источниками инфекции, кото-