

© Коллектив авторов, 2019
УДК 616.345-002-07
DOI – <http://dx.doi.org/10.14300/mnnc.2019.14081>
ISSN – 2073-8137

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА

А. В. Ткачев¹, Л. С. Мкртчян¹, Р. А. Беловолова², Т. А. Девликамова^{1, 2}

¹ Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия
² Городская больница № 20, Ростов-на-Дону, Россия

DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF IMMUNOLOGICAL MARKERS WITH VARIOUS FORMS OF ULCERATIVE COLITIS

Tkachev A. V.¹, Mkrtchyan L. S.¹, Belovolova R. A.², Devlikamova T. A.^{1, 2}

¹ Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia
² City Hospital № 20, Rostov-on-Don, Russia

Обследовано 44 пациента с обострением язвенного колита. Изучение иммунологических параметров (субпопуляции лимфоцитов, сывороточных иммуноглобулинов, ЦИК, показателей метаболической активности фагоцитоза) выявило ассоциированность выраженности сдвигов и тяжести рецидива. Общей закономерностью реакции иммунной системы при обострении язвенного колита было развитие дисфункции иммунной системы в виде дисбаланса субпопуляций лимфоцитов, дисиммуноглобулинемии с повышением уровня IgM, ЦИК и снижением метаболической активности фагоцитов, наиболее выраженных у пациентов с тяжелым колитом. Дисбаланс субпопуляций лимфоцитов проявлялся увеличением количества Т-лимфоцитов с цитотоксической и апоптотической активностью. Нарушения функции В-лимфоцитов проявлялись увеличением уровня IgM, ЦИК и Ат к ДНК и кардиолипину. Нарушалось содержание натуральных киллеров, снижались адаптивные резервы метаболической активности фагоцитов. Установленные иммунологические показатели могут быть рекомендованы в качестве дополнительных диагностических критериев активности язвенного колита и аутоиммунного компонента.

Ключевые слова: язвенный колит, врожденный и адаптивный иммунитет, аутоиммунное воспаление, иммунодиагностика

A total of 44 patients with exacerbation of ulcerative colitis were examined. The study of immunological parameters (a subpopulation of lymphocytes, serum immunoglobulins, CIC, indicators of the metabolic activity of phagocytosis) revealed the associated nature of the severity of changes and the severity of relapse. A common pattern of the immune system response to exacerbation of ulcerative colitis was the development of immune system dysfunction in the form of an imbalance of lymphocyte subpopulations, disimmunoglobulinemia with an increase in IgM, CIC and a decrease in the metabolic activity of phagocytes, most pronounced in patients with severe colitis. The imbalance of lymphocyte subpopulations was manifested by an increase in the number of T lymphocytes with cytotoxic and apoptotic activity. Impaired B-lymphocyte function was manifested by an increase in IgM, CIC and Ab levels of DNA and cardiolipin. The content of natural killers was disturbed, the adaptive reserves of phagocytic metabolic activity decreased. Established immunological indicators can be recommended as additional diagnostic criteria for the activity of ulcerative colitis and autoimmune component.

Keywords: ulcerative colitis, innate and adaptive immunity, autoimmune inflammation, immunodiagnostics

Для цитирования: Ткачев А. В., Мкртчян Л. С., Беловолова Р. А., Девликамова Т. А. ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2019;14(2):334-338. DOI – <http://dx.doi.org/10.14300/mnnc.2019.14081>

For citation: Tkachev A. V., Mkrtchyan L. S., Belovolova R. A., Devlikamova T. A. DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF IMMUNOLOGICAL MARKERS WITH VARIOUS FORMS OF ULCERATIVE COLITIS. *Medical News of North Caucasus*. 2019;14(2):334-338. DOI – <http://dx.doi.org/10.14300/mnnc.2019.14081> (In Russ.)

АПК – антиген-презентирующие клетки
Ат – антитело
ВЗК – воспалительные заболевания кишечника
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
ИКК – иммунокомпетентные клетки
ИРИ – иммуно-регуляторный индекс
ПЭГ – полиэтиленгликоль
ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы
ЯК – язвенный колит

Ab – антитела
ASCA – антитела к *Saccharomyces cerevisiae*
CD – кластер дифференцировки (cluster of differentiation)
CIC – циркулирующие иммунные комплексы
Ig – иммуноглобулины (A, M, G)
NBT – нитросиний тетразолий тест
pANCA – перинуклеарные антинейтрофильные цитоплазматические антитела

В патогенезе воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), к числу которых относится язвенный колит (ЯК), существенное значение имеет сочетание ряда факторов – генетических, патологии иммунной системы, нарушения барьерной функции кишечника, его микрофлоры, влияние средовых факторов, в том числе инфекционных [1]. Строение и функция слизистой кишечника позволяют отнести его к иммунокомпетентным органам, особенностью которых является способность к формированию местного иммунитета. Широкое представительство и особенности состава иммунокомпетентных клеток (ИКК) кишечника [2, 3] являются структурно-функциональной основой развития иммунопатологических реакций.

Большое число исследований, посвященных изучению иммунологических нарушений при ЯК, не оставляют сомнений, что иммунопатогенез этого заболевания формируется с участием всех звеньев иммунной системы [4]. Существенная роль в запуске иммунопатологических реакций придается микрофлоре кишечника [5]. Предполагается, что одним из ключевых дефектов иммунной системы, предрасполагающим к развитию ЯК, является нарушение процесса распознавания общих инфекционных молекулярных паттернов дендритными клетками [6], что приводит к активации антиген-представляющих клеток (АПК), запуску реакций клеточно-гуморального иммунитета, гиперактивации сигнальных провоспалительных путей [7], что и определяет развитие системного воспалительного процесса с преимущественной локализацией в слизистой толстого кишечника. Длительная активация клеточного-гуморального звена, антигенная агрессия приводят к срыву иммунологической толерантности [8] и формированию аутоиммунного воспаления, в развитии которого существенное место занимают иммунорегуляторные нарушения [4, 9, 10].

Единых строго специфических диагностических маркеров аутоиммунного воспаления при ЯК нет. Тем не менее поиск неинвазивных серологических маркеров при ВЗК и в ходе дифференциального диагноза между болезнью Крона и ЯК показали, что комбинация pANCA/ASCA диагностически значима: обнаружение атипичной pANCA при отсутствии ASCA увеличивает специфичность для ЯК [11, 12, 13].

Развитие иммунопатологических реакций ассоциировано с выраженностью воспалительного и аутоиммунного процессов, что может определять клинические особенности ЯК. Поиск диагностически значимых иммунологических маркеров течения ЯК представляет практический интерес в плане оптимизации лечения.

Материал и методы. Была обследована группа больных с ЯК численностью 44 человека (22 женщины, 22 мужчины), средний возраст $39,2 \pm 10,5$ лет. Контрольная группа состояла из 20 (10 женщин и 10 мужчин) практически здоровых добровольцев в возрасте $37,4 \pm 11,2$ лет. Все пациенты подписали информированное согласие с дополнительной формой согласия на динамическое наблюдение за особенностями иммунологических показателей.

Диагноз устанавливали с учетом комплекса клинических данных и результатов лабораторных, эндоскопических и гистологических исследований. Иммунный статус оценивали по состоянию клеточного, гуморального и фагоцитарного звеньев иммунной системы. Определение субпопуляций лимфоцитов с маркерами $CD3^+CD19^-$, $CD3^+CD4^+$, $CD3^+CD8^+$,

$CD3^-CD16^+56^+$, $CD19^+CD3^-$, $CD4^+CD25^+$, $CD3^+CD95^+$ проводили с помощью моноклональных антител (Beckman Coulter) с регистрацией результатов на проточном лазерном цитофлюориметре «FC-500»; концентрацию сывороточных иммуноглобулинов (Ig) определяли методом радиальной иммунодиффузии (по Mancini); уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) – в реакции преципитации с 4,16 % раствором ПЭГ; активность фагоцитоза – в тесте восстановления нитросинего тетразолия (по NBT тесту). Для оценки аутоиммунного компонента воспаления дополнительно определяли наличие Ат к ДНК, кардиолипину методом ИФА. Сравнение средних уровней в группах проводилось с помощью теста Манна – Уитни, сравнение средних со значением нормы – по критерию Вилкоксона. Для сравнения с нормой проводилась поправка на множественные сравнения по Холму. Различия признавались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$. Расчёты выполнялись в R (версия 3.2, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

Результаты и обсуждение. Все пациенты в зависимости от протяженности поражения кишечника (согласно Монреальской классификации) были распределены на 2 группы: с левосторонней формой поражения толстой кишки – 17 больных (38,6 %) и с тотальной формой – 27 пациентов (61,4 %).

В зависимости от степени тяжести рецидива (согласно валидизированному полному индексу клиники Майо) были выделены 3 подгруппы: 1-я – 6 (13,6 %) пациентов с легкой степенью тяжести (3–5 баллов по индексу клиники Майо), 2-я – 31 (70,4 %) пациент со среднетяжелым обострением (6–10 баллов по индексу клиники Майо), 3-я подгруппа – 7 (16,0 %) пациентов с тяжелым обострением ЯК (11–12 баллов по индексу клиники Майо).

Анализ результатов показал ассоциированность распространенности (протяженности) поражения и степени тяжести заболевания, то есть активности воспалительного процесса. В нашей выборке у больных с левосторонней протяженностью ЯК не оказалось пациентов с тяжелой атакой заболевания (соответственно с высокой степенью активности). При тотальной протяженности ЯК не было пациентов с легким рецидивом заболевания, тогда как у 26 % больных этой группы отмечалась тяжелая атака, а соответственно, высокая степень активности. Таким образом, тяжесть рецидива зависит от площади поражения кишки патологическим процессом.

Общей закономерностью реакции иммунной системы при обострении ЯК было развитие её дисфункции (табл. 1).

У всех пациентов отмечалось увеличение относительного содержания Т-лимфоцитов с маркерами $CD3^+CD19^-$, $CD3^+CD4^+$, $CD3^+CD8^+$, но увеличение содержания $CD3^+CD8^+$ было более значительным и сопровождалось относительным снижением количества $CD3^+CD4^+$ -лимфоцитов, что проявлялось уменьшением ИРИ до 1,5 (норма 2,0). Рост количества Т-лимфоцитов с маркерами $CD3^+CD4^+$ и $CD3^+CD8^+$ сопровождался повышением их функциональной активности, что проявлялось увеличением Т-хелперов с маркерами ранней активации ($CD4^+CD25^+$). В то же время содержание натуральных киллеров ($CD3^-CD16^+56^+$) было снижено.

Увеличивалось количество В-лимфоцитов ($CD3^-CD19^+$). Повышение хелперной активности Т-лимфоцитов и количества В-лимфоцитов сопровождалось ростом уровня сывороточных Ig M- и A-классов и уровня ЦИК. Резервные возможности

фагоцитоза снижались, что проявлялось уменьшением коэффициента стимуляции NBT-теста. У всех пациентов увеличивалось содержанием антител (Ат) к ДНК и кардиолипину (табл. 1).

Таблица 1

Показатели факторов иммунитета у всех больных с обострением ЯК

Иммунологические показатели	Группы обследуемых	
	Больные (до лечения) (n=44)	Контрольная группа (n=20)
CD3 ⁺ CD19 ⁻ (%)	79,4±0,9*	68,88±0,38
CD3 ⁺ CD19 ⁻ (×10 ⁹ /л)	1,8±0,64*	1,42±0,21
CD3 ⁺ CD4 ⁺ (%)	47,6±1,75*	41,92±0,35
CD3 ⁺ CD4 ⁺ (×10 ⁹ /л)	0,86±0,37*	0,65±0,05
CD3 ⁺ CD8 ⁺ (%)	32,1±1,69*	21,88±0,33
CD3 ⁺ CD8 ⁺ (×10 ⁹ /л)	0,58±0,29*	0,31±0,02
ИРИ	1,4±0,3*	1,92±0,7
CD19 ⁺ CD3 ⁻ (%)	9,11±0,57*	6,20±0,24
CD19 ⁺ CD3 ⁻ (×10 ⁹ /л)	0,22±0,13	0,22±0,044
CD3 ⁻ CD16 ⁺ 56 ⁺ (%)	8,61±0,81*	12,12±0,25
CD4 ⁺ CD25 ⁺ (%)	5,05±0,29*	2,5±0,17
CD3 ⁺ CD95 ⁺ (%)	4,87±0,47	5,08±0,22
IgM (г/л)	1,34±,05*	1,0±0,27
IgG (г/л)	10,6±0,2	10,3±1,3
IgA (г/л)	2,08±0,071*	1,4±0,27
ЦИК	87,8±4,95*	55,2±1,7
НСТ сп (оп)	118±2,3*	90,12±1,01
НСТ ст (оп)	174±3,38*	190±5,1
НСТ К ст (оп)	1,5±0,013*	2,0±0,2
Ат к ДНК (оп)	22,5±4,67*	12,6±2,25
Ат к КЛ (оп)	7,45±1,13*	5,1±0,42

* p<0,05.

Анализ полученных данных указывает на разнонаправленность изменений: снижение резервных возможностей фагоцитоза и количества натуральных киллеров свидетельствует об угнетении факторов врожденного иммунитета; активация Т-хелперного и В-клеточного звеньев – о вовлеченности факторов адаптивного иммунитета; она сопровождается увеличением синтеза иммуноглобулинов и образованием циркулирующих иммунных комплексов, что указывает на активацию клеточно-гуморального звена. Увеличение CD3⁺CD8⁺-лимфоцитов и их функциональной активности предполагает рост цитотоксичности клеток. Увеличение уровней Ат к ДНК и кардиолипину отражает формирование аутоиммунного компонента.

Взаимосвязь активации иммунного воспаления и тяжести рецидива ЯК демонстрируют сравнительные исследования у пациентов с различной степенью тяжести обострения (табл. 2).

У пациентов с легкой степенью тяжести ЯК баланс основных субпопуляций Т-лимфоцитов практически не нарушен. Увеличение Т-хелперов и Т-супрессоров не сопровождалось изменением ИРИ (1,9). Увеличение количества CD3⁺CD4⁺-лимфоцитов характеризовалось повышением количества активированных форм (CD4⁺CD25⁺). Вероятная активация цитотоксического звена Т-лимфоцитов (увеличение CD8) происходила на фоне снижения количества натуральных киллеров. Количество основных классов сывороточных иммуноглобулинов было повышено, но содержание Ат к ДНК и кардиолипину оставалось на уровне ре-

ферентных значений. Таким образом, легкая степень атаки ЯК ассоциируется с активацией клеточно-гуморального звена на фоне угнетения факторов врожденного иммунитета. Формирование аутоиммунного компонента, насколько можно судить по наличию Ат к ДНК и кардиолипину, не выражено.

Таблица 2

Иммунологические показатели у больных до лечения с различной степенью тяжести ЯК

Иммунологические показатели	Тяжесть ЯК			
	Легкая степень (n=6)	Средняя степень (n=31)	Тяжелая степень (n=7)	Контрольная группа (n=20)
CD3 ⁺ CD19 ⁻ (%)	82,3±0,33*	79,1±0,94*	78,1 ± 1,85	68,88±0,38
CD3 ⁺ CD19 ⁻ (×10 ⁹ /л)	1,63±0,49	1,78±0,48*	1,93±0,57*	1,42±0,21
CD3 ⁺ CD4 ⁺ (%)	52,5±1,86	48,5±2,1*	39,4±1,65	41,92±0,35
CD3 ⁺ CD4 ⁺ (×10 ⁹ /л)	0,77±0,19	0,79±0,28*	0,82±0,29*	0,65±0,05
CD3 ⁺ CD8 ⁺ (%)	28,2±1,69	31,7±2,09*	37,6±1,73*	21,88±0,33
CD3 ⁺ CD8 ⁺ (×10 ⁹ /л)	0,39±0,09	0,53±0,15*	0,78±0,32*	0,31±0,02
ИРИ	1,97±0,9	1,49±0,63*	1,05±0,39*	1,92±0,7
CD19 ⁺ CD3 ⁻ (%)	9,5±0,74	9,13±0,68*	8,71±0,75	6,20±0,24
CD19 ⁺ CD3 ⁻ (×10 ⁹ /л)	0,21±0,12	0,22±0,18	0,22±0,13	0,22±0,044
CD3 ⁻ CD16 ⁺ 56 ⁺ (%)	4,5±0,41*	8,84±0,81*	11,1±1,55	12,12±0,25
CD4 ⁺ CD25 ⁺ (%)	4,4±0,36	5,24±0,36*	4,79±0,28*	2,5±0,17
CD3 ⁺ CD95 ⁺ (%)	3,17±0,29	4,69±0,53	7,14±0,67*	5,08±0,22
IgM (г/л)	1,45±0,048*	1,28±0,062*	1,5±0,047*	1,0±0,27
IgG (г/л)	10,4±0,3	10,8±0,21	9,81±0,31	10,3±1,3
IgA (г/л)	2,21±0,065*	2,12±0,08*	1,77±0,11	1,4±0,27
ЦИК	70,5±5,76	88,4±5,73*	99,9±6,55*	55,2±1,7
НСТ сп (оп)	118±3,23	117±2,91*	124±0,98*	90,12±1,01
НСТ ст (оп)	179±4,38	173±4,32*	179±2,13*	190±5,1
НСТ К ст (оп)	1,53±0,015*	1,5±0,016*	1,44±0,014*	2,0±0,2
Ат к ДНК (оп)	15,3±2,07	18,8±2,73*	45,1±12,5*	12,6±2,25
Ат к КЛ (оп)	5,33±0,33	6,74±0,52*	12,4±3,22*	5,1±0,42

* p<0,05 по сравнению с группой контроля.

У пациентов со средней степенью тяжести ЯК нарушения иммунного статуса усугублялись. Количество общих Т-лимфоцитов было повышенным, как и увеличено содержание CD3⁺CD4⁺- и CD3⁺CD8⁺-клеток. Иммуно-регуляторный индекс смещен в сторону повышенного количества CD3⁺CD8⁺-лимфоцитов. Увеличена функциональная активность CD3⁺CD4⁺, что проявляется ростом маркеров ранней активации на CD4⁺-лимфоцитах. Увеличены уровни сывороточных Ig и ЦИК. Снижены показатели метаболической активности фагоцитов, натуральных киллеров. У лиц со среднетяжелой атакой ЯК регистрируется увеличение уровня Ат к ДНК и кардиолипину. Таким образом, по мере увеличения тяжести атаки возрастает активность клеточно-гуморальных факторов иммунитета,

нарушаются процессы иммунорегуляции, усиливается цитотоксичность Т-лимфоцитов, что, вероятно, сопровождается клеточной деструкцией и формированием аутоиммунного компонента воспалительной реакции.

У больных с тяжелой формой ЯК иммунные нарушения имели несколько иной характер (табл. 2).

Резко был нарушен баланс Т-хелперов и Т-супрессоров за счет увеличения Т-супрессорно-цитотоксических лимфоцитов; ИРИ составил 1,05 при норме 2,0. Несмотря на отсутствие увеличения количества Т-хелперов, их функциональная активность оставалась высокой, о чем свидетельствовало увеличение количества клеток с маркерами ранней активации (CD4⁺CD25⁺), которые могут выполнять роль регуляторных Т-лимфоцитов. Повышена активность супрессорно-цитотоксического звена – определено увеличение Т-лимфоцитов с маркерами CD8⁺. Активность натуральных киллеров по количеству CD3⁺CD16⁺56⁺ оказалась близкой к референтным значениям. Повышено количество Т-лимфоцитов, несущих маркеры апоптоза (CD3⁺CD95⁺). Содержание В-лимфоцитов увеличено при этом незначительно, но нарушена их дифференцировка, о чем свидетельствовала дисиммуноглобулинемия с преимущественным увеличением IgM. Активирован процесс образования иммунных комплексов (повышение ЦИК). Значительно увеличен уровень Ат к ДНК и кардиолипину. Такая палитра иммунологических показателей позволяет характеризовать иммунный статус этой группы пациентов как активацию клеточно-гуморальных факторов (преимущественно за счет увеличения цитотоксичности, готовности к апоптозу), нарушение процессов иммунорегуляции и активации аутоиммунного компонента, что можно рассматривать в качестве дополнительных иммунологических маркеров тяжелого течения ЯК.

Выявленные нарушения иммунной системы однозначно позволяют отнести ЯК к иммуноопосредованным заболеваниям.

Литература/References

1. Головенко О. В., Хомерики С. Г., Иванова Е. В., Федоров Е. Д., Головенко А. О. Воспалительные заболевания кишечника. Клинические, эндоскопические, морфологические аспекты диагностики. Принципы современной терапии. М.: Прима Принт, 2017. [Golovenko O. V., Khomeriki S. G., Ivanova Ye. V., Fedorov Ye. D., Golovenko A. O. *Vospalitelnye zabolevaniya kishechnika. Klinicheskiye, endoskopicheskiye, morfologicheskiye aspekty diagnostiki. Printsipy sovremennoy terapii.* М.: «Prima Print», 2017. (In Russ.)].
2. Хаитов Р. М., Пинегин Б. В. Особенности организации и функционирования иммунной системы желудочно-кишечного тракта и заболевания, связанные с нарушением её функционирования. *Анналы хирургической гепатологии.* 1998;1(3):112-116. [Khaitov R. M., Pinegin B. V. *Gastrointestinal Immune System: Structure, Function and Associated Disorders. Annaly khirurgicheskoy gepatologii. – Annals of surgical Hepatology.* 1998;1(3):112-116 (In Russ.)].
3. Masopust D., Choo D., Vezys V. Dynamic T-cell migration program provides resident memory within intestinal epithelium. *J. Experim. Med.* 2010;207(3):553-564. <https://doi.org/10.1084/JEM.20090858>
4. Fiocchi C. Etiopathogenesis of inflammatory bowel disease. *Колопроктология.* 2015;1(51):5-20. [Fiocchi C. *Этиопатогенез воспалительных заболеваний кишечника. Колопроктология. – Coloproctologia.* 2015;1(51):5-20. (In Russ.)].
5. Шумилов П. В. Нерешенные вопросы патогенеза воспалительных заболеваний кишечника у детей. Роль пристеночной микрофлоры кишечника. *Педиатрическая фармакология.* 2010;7(5):54-58. [Shumilov P. V. *Nereshennyye voprosy patogeneza vospalitelnykh zabolevaniy kishechnika u detey. Rol pristenochnoy mikro-*

Широкое представительство ИКК и их состав в кишечнике являются предрасполагающим фактором для развития аутоиммунных заболеваний. Дендритные клетки слизистой толстой кишки, являясь АПК, играют важную роль в процессах нарушения естественной толерантности тканей, запуске аутоагрессии в отношении собственных тканей и активации клеточно-гуморального провоспалительного иммунного ответа [6, 14]. Активация В-лимфоцитов и, особенно, В1-субпопуляции (CD3⁺CD19⁺CD5⁺), которые дифференцируются в аутореактивные плазматические клетки, синтезирующие широкий спектр аутоантител, индуцирует воспаление и деструкцию тканей [15]. Доказана причастность к развитию иммунопатологических реакций и формированию тканевой деструкции повышенной активности Т-цитотоксических клеток.

Повышенная активность CD3⁺CD8⁺ способна индуцировать апоптоз при помощи каспаза-зависимых и каспаза-независимых механизмов [16]. Чрезмерная активация клеточно-гуморальных реакций сопровождается срывом толерантности к собственным тканям кишечника и проявляется аутоиммунными реакциями, развитием сенсбилизации [17]. Характер и соотношение иммунологических параметров, характеризующих активность клеточно-гуморальных звеньев, наличие антител к клеточным компонентам (ДНК, кардиолипину) могут служить косвенными признаками аутоиммунных реакций.

Заключение. Таким образом, выраженность иммунологических реакций ассоциирована со степенью тяжести атаки. Выявленные изменения со стороны цитотоксической и апоптотической активности Т-лимфоцитов, функции В-лимфоцитов, метаболической активности фагоцитов, уровня Ат к ДНК и кардиолипину позволяют рекомендовать эти иммунологические показатели в качестве дополнительных диагностических маркеров активности воспалительного процесса и регистрации аутоиммунного компонента при ЯК, что следует учитывать при планировании и контроле эффективности терапии.

6. flory kishechnika. *Pediatricheskaya farmakologiya. – Pediatric pharmacology.* 2010;7(5):54-58. (In Russ.)].
7. Hart A. L., Al-Hassi H. O., Rigby R. J. Characteristics of intestinal dendritic cells in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2005;129:50-65. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.05.013>
8. Клинические рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных язвенным колитом. М., 2013. [Klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu vzroslykh bolnykh yazvennym kolitom. М., 2013. (In Russ.)].
9. Sartor R. B., Hoentjen F. Proinflammatory cytokines and signaling pathways in intestinal innate immune cells. *Mucos. Immunol.* 2005;30:681-701.
10. Makita S., Kanai T., Oshima S. CD4⁺CD25⁺ bright T cells in human intestinal lamina propria as regulatory cells. *J. Immunol.* 2004;173:3119-3130. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.173.5.3119>
11. Brimnes J., Alex M., Dothan I. Defects in CD8⁺ regulatory T cells in the lamina propria of patients with inflammatory bowel disease. *J. Immunol.* 2005;174:5814-5822. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.174.9.5814>
12. Zhi-Zhi Wang, Ke Shi, Jie Peng. Serologic testing of a panel of five antibodies in inflammatory bowel diseases: Diagnostic value and correlation with disease phenotype. *Biomed. Reports.* 2017;6:401-410. <https://doi.org/10.3892/br.2017.860>
13. Шапошников В. И. К вопросу патогенеза неспецифического язвенного колита. *Успехи современного естествознания.* 2013;7:27-29. [Shaposhnikov V. I. *K voprosu patogeneza nespecificeskogo yazvennogo kolita. Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya. – Successes of modern natural science.* 2013;7:27-29. (In Russ.)].
14. Mitsuayama K., Niwa M., Takedatsu H., Yamasaki H., Kuwaki K. [et al.]. Antibody markers in the diagnosis of

- inflammatory bowel disease. *World J. Gastroenterol.* 2016;22(3):1304-1310.
<https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i3.1304>
14. Boissier M. C., Assier E., Falgarone G. and Bessis N. Shifting the Imbalance from Th1/Th2 to Th17/Treg: The Changing Rheumatoid Arthritis Paradigm. *Joint Bone Spine.* 2008;75(3):373-375.
<https://doi.org/10.1007/s00296-010-1710-0>
15. Samuels J., Ng Y. S., Coupillaud C. Impaired early B cell tolerance in patients with rheumatoid arthritis. *J. Experim. Med.* 2005;201(10):1659-1667.
<https://doi.org/10.1084/jem.20042321>
16. Кудрявцева И. В., Борисов А. Г., Васильева Е. В., Коробинец И. И., Савченко А. А. [и др.]. Фенотипическая характеристика цитотоксических Т-лимфоцитов: регуляторные и эффекторные молекулы. *Медицинская иммунология.* 2018;2(20):227-240. [Kudryavtseva I. V., Borisov A. G., Vasilyeva Ye. V., Korobinets I. I., Savchenko A. A. [et al.]. Fenotipicheskaya kharakteristika tsitotoksicheskikh T-limfotsitov: regulatorynye i effekturnye molekuly. *Meditsinskaya immunologiya.* – *Medical immunology.* 2018;2(20):227-240. (In Russ.)].
17. Денисов Н. Л., Иванов А. В., Иванова Н. В. Клинические, иммунологические, генетические и микробиологические аспекты патогенеза синдрома раздраженного кишечника и язвенного колита. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова.* 2013;3(8):94-98. [Denisov N. L., Ivanov A. V., Ivanova N. V. Klinicheskiye, immunologicheskiye, geneticheskiye i mikrobiologicheskiye aspekty patogeneza sindroma razdrazhennogo kishchnika i yazvennogo kolita. *Vestnik Natsionalnogo mediko-khirurgicheskogo tsentra im. N. I. Pirogova.* – *Bulletin of National Medical and Surgical Center Pirogov.* 2013;3(8):94-98. (In Russ.)].

Сведения об авторах:

Ткачев Александр Васильевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней; тел.: 89185571173; e-mail: tkachev@aaanet.ru

Мкртчян Лилит Срапионовна, ассистент; тел.: 89281131831; e-mail: lilit268@rambler.ru

Беловолова Розалия Александровна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник, врач-аллерголог-иммунолог; тел.: 89094113364; e-mail: rb2010@mail.ru

Девликамова Татьяна Александровна, кандидат медицинских наук, заведующая терапевтическим отделением, ассистент; тел.: 89034049668; e-mail: devlikamova56@mail.ru

© Коллектив авторов, 2019

УДК 616.12-008.331.1:611-018.74

DOI – <http://dx.doi.org/10.14300/mnnc.2019.14082>

ISSN – 2073-8137

ОСОБЕННОСТИ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С ДОБАВОЧНЫМИ ПОЧЕЧНЫМИ АРТЕРИЯМИ

Н. Н. Гладких¹, Ю. П. Редько², А. В. Ягода¹

¹ Ставропольский государственный медицинский университет, Россия

² Ставропольская краевая клиническая больница, Россия

PECULIARITIES OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN HYPERTENSIVE PATIENTS WITH ADDITIONAL RENAL ARTERIES

Gladkikh N. N.¹, Red'ko Yu. P.², Yagoda A. V.¹

¹ Stavropol State Medical University, Russia

² Stavropol Regional Hospital, Russia

Для оценки характера нарушений функции эндотелия у 80 больных АГ с добавочными почечными артериями определяли сувороточные уровни эндотелина-1 (ET-1) и простаглицина (PGI₂). Группы сравнения сформировали 15 пациентов с добавочными почечными артериями без АГ и 15 здоровых людей. У всех больных АГ с добавочными почечными артериями выявлено увеличение ET-1 и ET-1/PGI₂. Выраженность эндотелиальной дисфункции у больных АГ с добавочными почечными артериями усиливалась при наличии удвоения чашечно-лоханочного аппарата почки и повышения уровня ренина плазмы. Пациенты с добавочными почечными артериями без АГ, особенно при сочетании с удвоением чашечно-лоханочного аппарата, характеризовались только повышенным ET-1 при нормальном ET-1/PGI₂, что, вероятно, отражает фазу компенсации эндотелиальной дисфункции.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, добавочные почечные артерии, артериальная гипертензия

The serum levels of endothelin-1 (ET-1) and prostacyclin (PGI₂) were assessed in 80 patients with arterial hypertension (AH) and additional renal arteries to determine the endothelial dysfunction. The comparison groups consisted of 15 patients with additional renal arteries without AH and 15 healthy persons. ET-1 and ET-1/PGI₂ were increased in all hypertensive patients with additional renal arteries. The severity of endothelial dysfunction in hypertensive patients with