

2. При моноінфекції незалежно від типу вірусу більш глибокі зміни в імунному статусі виявлялися при підвищених титрах противірусних специфічних Ig G антитілах за наявності Ig M-емії, що свідчить про реактивацію інфекції.
3. У хворих на періодонтит із полівірусною етіологією хронічної вірусної інфекції та високими титрами IgG в сироватці крові був виявлений виражений В-лімфоцитоз, значне підвищення вмісту NK-клітин, дисбаланс імунорегуляторних субпопуляцій із зниженим рівнем CD8+лімфоцитів, значне підвищення концентрації ЦІК в сироватці крові на тлі зниженої фагоцитарної активності нейтрофілів.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Тимофеев А.А. Руководство по челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии / А.А. Тимофеев. – Киев: ООО «Червона Рута-Турс». – 1062 с.: ил.
2. Berglundh T. Aspects of adaptive host response in periodontitis / T. Berglundh, M. Donati // Journal clinical Periodontology. – 2005. – V. 32. – P. 87-107.
3. Исаков В.А. Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей / В.А. Исаков, Е.И. Архипова, Д.В. Исаков. – С.-П.: СпецЛит, 2006. – 302 с.
4. Sunde P. Human Cytomegalovirus and Epstein-Barr Virus in Apical and Marginal Periodontitis: A Role in Pathology? / P. Sunde, I. Olsen, M. Enersen // Journal Medical Virology. – 2008. – V. 80. – P.1007–1011.
5. Lin Y-L. Human cytomegalovirus and Epstein-Barr virus inhibit oral bacteria-induced macrophage activation and phagocytosis / Y-L. Lin, M. Li // Oral Microbiology Immunology. – 2009. – V4. – P. 243-248.

УДК 616.72 – 002.72: 579.01.8:616-097. 575

## ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА TOLL-LIKE РЕЦЕПТОРОВ 4 ТИПА ASP299GLY И СОСТОЯНИЕ АНТИЭНДОТОКСИНОВОГО ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ НА ФОНЕ ГАСТРОПАТИИ

АБРАМОВА К.В

Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского»

Одной из важнейших проблем при лечении ревматоидного артрита (РА) является развитие НПВП-гастропатии (ГП) [14;17]. Так, язвы желудка или двенадцатиперстной кишки (ДПК) выявляются у 10-15% пациентов регулярно принимающих нестероидные

противовоспалительные препараты (НПВП). Эрозивноязвенные-язвенные поражения при эндоскопическом исследовании обнаруживаются у 40% больных, длительно принимающих НПВП и нередко осложняются кровотечением [15].

### РЕЗЮМЕ

#### ИММУННЫЙ СТАТУС БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПЕРИОДОНТИТОМ ПРИ СОПУТСТВУЮЩЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

БЫЧКОВА Н.Г., ЮНАКОВА Н.Н., ВОЛОСОВЕЦ Т.Н., БЕРНАДСКАЯ Г.И.

Национальный медицинский университет имени А.А.Богомольца  
Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л.Шупика

Изучены показатели клеточного и гуморально-го иммунитета у больных хроническим периодонтитом при сопутствующей персистирующей инфекции вирусами группы герпеса. Показано, что наиболее значительные отклонения выявлены у больных с хроническим гранулематозным периодонтитом при наличии высоких титров противовирусных антител в сыворотке крови и поливирусной инфекции.

**Ключевые слова:** иммунитет, периодонтит, вирусная инфекция.

### SUMMARY

#### IMUNE STATUS OF PATIENTS WITH CHRONIC PEIODONTITIS, WITH ACCOMPANIED GHRONIC VIRUS INFECTION

BYCHKOVA N.G., YUNAKOVA N.N., VOLOSOVETS T.N., BERNADSKAJA G.I.

National medical university named after O.Bogomolets  
National medical academy of postgraduation science named after P.Shupik

There were examined the cell and humoral immune indexes in patients with chronic periodontitis with accompanied chronic persistent virus infection. It was determined, that the main changes were observed in patients with chronic granulosis periodontitis and the high levels of IgG antibodies to the polyvirvis infection.

**Keywords:** immune, periodontitis, virus infection

Безусловно, в результате воздействия НПВП на слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта могут создавать условия для избыточной транслокации различных ксенобиотиков в портальную кровь. Одним из таких факторов может являться эндотоксин (ЭТ) грамнегативной флоры кишечника. Известно, что ЭТ является одним из мощнейших провоспалительных факторов самоподдержания хронического воспаления, неспецифическим стимулятором поликлональной активации В-лимфоцитов [2;3]. Патологические эффекты ЭТ напрямую зависят от состояния системного и мукозального антиэндотоксинового иммунитета и клеточной рецепции к ЭТ, в которой ключевую роль играют Toll-like рецепторы 4 типа (TLR 4) [10;12]. Иммуногенетические исследования последнего десятилетия дали возможность выявлять полиморфизм TLR 4, что позволяет выделять лиц из общей популяции с генетически детерминированным повышенным ответом на ЭТ стимул [11;16]. Учитывая вышеизложенное, логично предположить, что НПВП гастро и энтеропатии, за счет повышенной транслокации ЭТ в портальный кровоток, могут приводить у больных РА к «ускользанию» эффекта базисной терапии, объяснить существование терапieresистентных клинических субтипов РА. Поэтому изучение у больных РА с ГП иммуногенетических маркеров клеточного ответа на ЭТ, состояния гуморального антиэндотоксинового (анти-ЭТ) иммунитета представляется нам целесообразным и актуальным вопросом.

Целью настоящего исследования было изучение полиморфизма гена Asp299Gly Toll-like рецепторов 4 типа и состояния системного и мукозального антиэндотоксинового иммунитета у больных РА с сопутствующей НПВП-ГП и ЯБ.

#### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ**

Обследовано 92 пациента с РА (12 чел (11%) мужчин, 80 чел (89%) женщин), возрастом от 19 до 68 лет. Средний возраст больных –  $47 \pm 1,89$  л. Длительность заболевания от 1 года и до 20 лет. Все пациенты находились на стационарном лечении в ревматологическом отделении КРУ «КБ им. Н.А. Семашко» г. Симферополя.

Диагноз РА устанавливали по критериям ACR (Американская Коллегия Ревматологов) [1,4]. Для объективного обследования суставов использовался стандартный опросник HAQ. Рентгенологическую стадию определяли по модифицированному методу Steinbrocker. Критерием отбора в контрольную и опытные группы больных был регулярный прием НПВП, симптомы желудочной диспепсии, вследствие чего, всем больным было проведено фиброэ-

зофагогастродуоденоскопическое исследование (ФЭГДС) с биопсией слизистой оболочки, проведением быстрого уреазного теста (для определения *H.pylori*) и иммуногистохимического исследования биоптатов [11;17]. Диагноз ГП, ЯБ устанавливали по заключению ФЭГДС и гистологического исследования [15;17].

Все пациенты получали стандартную базисную противовоспалительную терапию – метотрексат в стандартной дозировке 10-20 мг/нед, НПВП (селективные ЦОГ 2) – мелоксикам и нимесулид. Глюкокортикоидные препараты (ГКС) перорально (медрол 8 мг/сут) получали 28 больных.

Больные РА методом простой рандомизации были распределены на 3 клинические группы. В 1 группу (сравнения) вошли больные РА без ГП (n=18). Критерием отбора в опытные группы было выявление патологии при ФЭГДС и отрицательный тест на *H.pylori*. Во 2 группу вошли больные РА с НПВП- ГП (n=57), 3 группу составили больные РА с ЯБ *H.pylori* негативной (n=17). Контрольную группу составили 23 здоровых доноров, соответствующих группам больных РА по возрастному диапазону, половому распределению и национальной принадлежности.

Всем больным при поступлении на стационарный этап лечения, проводились стандартные клинико-инструментальные, лабораторные исследования, определялся индекс DAS 28 и определялось содержание, анти-ЭТ антител класса А, М и G (анти-ЭТ-IgA, анти-ЭТ-IgM и анти-ЭТ-IgG) в периферической крови, общего секреторного IgA (sIgA) и анти-ЭТ секреторного иммуноглобулина класса А (анти-ЭТ-sIgA) в слюне. Для определения содержания sIgA, анти-ЭТ-sIgA в слюне и анти-ЭТ-IgA, IgG, IgM в крови использовали метод твердофазного иммуноферментного анализа (ТИФА) с использованием протоколов, разработанных в лаборатории клинической иммунологии Крымского государственного медицинского университета [3,4,5]. Полиморфизм гена Asp299Gly гена TLR 4 был изучен у 37 больных РА. С целью изучения аллелей полиморфного участка Asp299Gly гена Toll-like рецептора 4 типа выделяли геномную ДНК из венозной крови обследуемых методом фенол-хлороформной экстракции. Полиморфный участок ДНК амплифицировали с помощью полимеразной цепной реакции на амплификаторе «Терцик» (Д.А.Чистяков и соавт., 2000).

Уровень анти-ЭТ-IgA, анти-ЭТ-IgM, анти-ЭТ-IgG, анти-ЭТ-sIgA выражали в условных единицах оптической плотности (усл. ед. опт. плотн.), которую определяли с помощью иммуноферментного анализатора StatFax 2100 (Awareness Tech. Inc., USA), концентрацию общего sIgA- в мг/л. Все полученные результаты подвергну-

ты статистической обработке для параметрических и непараметрических критериев с использованием программы MedStat (серийный № MS0011) ДНПП ТОВ Альфа Донецк.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

У больных без сопутствующей ГП индекс составил – 3,68±0,093, что соответствует умеренной степени активности, с сопутствующей НПВП-ГП 5,30±0,179, ЯБ 5,43±0,090 – высокой степени активности. Как видно из таблице 1, у больных 2 и 3 клинических групп индекс активности РА по DAS 28 достоверно выше чем в 1 клинической группе (p<0,001). Достоверных различий между 2 и 3 клиническими группами не выявлено(p>0,5). Следовательно, развитие НПВП-ГП у больных РА ассоциируется с более тяжелым течением основного заболевания.

В таблице 2 представлены результаты изучения полиморфизма Toll-like рецепторов 4 типа у больных РА с НПВП - ГП.

Таблица 1

**Индекс активности ревматоидного артрита по DAS 28**

Группа	M ± m
1 группа n=18	3,68±0,093
2 группа n=57 p <sub>1-2</sub>	5,30±0,179 <0,001
3 группа n=17 p <sub>1-3</sub> p <sub>2-3</sub>	5,43±0,090 <0,001 >0,5

p<sub>1-2</sub> – достоверность различий между соответствующим показателем 1 и 2 групп больных РА.

p<sub>1-3</sub> – достоверность между соответствующим показателем 1 и 3 групп больных РА.

p<sub>2-3</sub> – достоверность между соответствующим показателем 2 и 3 групп больных РА.

Таблица 2

**Частота полиморфизм Asp299Gly Toll-like рецепторов 4 типа у больных РА на фоне НПВП-ГП и ЯБ**

Генотип	1 группа n=11 (абс.,%)	2 группа n=20 (абс.,%)	3 группа n=6 (абс.,%)	Контрольная группа n=23 (абс.,%)
GG	1 (9,1)*	0 (0)	0 (0)	0 (0)
AG	4 (36,4)*	0 (0)*	0 (0)*	1 (4,35)
AA	6 (54,5)*	20 (100)	6 (100)	22 (95,6)

\* p<0,05 в сравнении с контролем

Как следует из данных представленных в таблице 2, у больных РА во всех клинических группах, как и в группе здоровых доноров, выявлена высокая частота встречаемости гомозиготного варианта (AA) гена Asp299Gly. Гетерозиготный

вариант (AG,GG) гена Asp299Gly TLR 4 типа выявлен только у больных 1 клинической группы и достоверно выше по сравнению с группой контроля (p<0,05), что, как известно, является условием гипореспондерного ответа на ЭТ [8;9].

Таблица 3

**Уровень антиэндотоксиновых иммуноглобулинов А, М, G, общего секреторного IgA и анти-ЭТ секреторного иммуноглобулина А в слюне у больных РА без ГП и с сопутствующей НПВП-ГП, ЯБ**

Показатель	Статистический показатель	1 группа	2 группа	3 группа	Контрольная группа
Анти-ЭТ-IgA усл.ед.опт.пл	Me ± m	0,351±0,026 n=18 p>0,05 p <sub>1-2</sub> <0,01 p <sub>1-3</sub> <0,01	0,211±0,016 n=57 p<0,01	0,165±0,013 n=17 p<0,01	0,325±0,067 n=19

Продолжение табл. 3

Показатель	Статистический показатель	1 группа	2 группа	3 группа	Контрольная группа
Анти-ЭТ-IgG усл.ед.опт.пл	Me ± m	1,501±0,151 n=18 p<0,05 p <sub>1-2</sub> <0,01 p <sub>1-3</sub> <0,01	0,854±0,061 n=57 p>0,05	0,588±0,078 n=17 p>0,05	0,915±0,140 n=18
Анти-Эт-IgM усл.ед.опт.пл	Me ± m	0,162±0,040 n=18 p>0,05 p <sub>1-2</sub> <0,05 p <sub>1-3</sub> <0,01	0,267±0,020 n=57 p>0,05	0,327±0,022 n=17 p>0,05	0,214±0,054 n=18
Анти-ЭТ-sIgA усл.ед.опт.пл	Me ± m	0,039±0,005 n=18 p>0,05	0,022±0,017 n=57 p<0,01	0,018±0,007 n=17 p<0,01	0,032±0,005 n=19
sIgA мг/л	M ± m	88,9±4,53 n=18 p<0,01	86,1±2,54 n=57 p<0,01	85,3±2,03 n=17 p<0,01	150,3±7,68 n=19

p- достоверность различий с контрольной группой

p<sub>1-2</sub>-достоверность различий между соответствующим показателем 1 и 2 групп больных РА.

p<sub>1-3</sub>-достоверность между соответствующим показателем 1 и 3 групп больных РА.

Анализируя данные, представленные в таблице 3 следует, что у больных РА в 1 клинической группе уровень анти-ЭТ-IgA в крови достоверно не отличается от уровня нормы (p>0,05, по критериям Данна). Концентрация в крови анти-ЭТ-IgA у больных РА во 2 и 3 клинических группах достоверно снижена по сравнению с группой здоровых лиц и составляет соответственно 0,211±0,016 ед.опт.плот и 0,165±0,013 ед.опт.плот (p<0,01). При сравнительном анализе уровня анти-ЭТ-IgA в крови в группах больных РА установлено, что наличие НПВП ГП или ЯБ сопровождается достоверным снижением концентрации анти-ЭТ-IgA в крови по сравнению с больными РА без ГП (p<0,01).

Как следует из представленных данных у больных РА во 2 и 3 клинических группах уровень анти-ЭТ-IgG достоверно не отличается от величины этого показателя в контрольной группе (p>0,05). При этом, у больных РА в 1 клинической группе концентрация анти-ЭТ-IgG в крови достоверно повышена по сравнению с группой здоровых доноров и составляет 1,501±0,151 ед.опт.плот (p<0,05) и 2,3 клиническими группами (p<0,01, критерии Данна). Вместе с тем, статистически значимых различий данного показателя между 2 и 3 клиническими группами больных РА не выявлено.

Уровень анти-ЭТ-IgM во всех 3 клинических группах достоверно не отличается от уровня этого показателя в контрольной группе (p>0,05). При анализе данных, представленных в таблице, выявлено повышенный уровень анти-ЭТ-IgM

у больных 2 и 3 клинических групп по сравнению с 1 клинической группой (p<sub>1-2</sub>>0,05; p<sub>1-3</sub><0,01).

Изучение уровня секреторного анти-ЭТ-IgA в слюне показало достоверное снижение этого показателя во 2 и 3 клинических группах по сравнению с группой здоровых лиц и составляет соответственно 0,022±0,017 и 0,018±0,007 ед.опт.плот (p<0,01 в обоих случаях, критерии Данна). Данный показатель у больных РА без ГП достоверно не отличается от уровня нормы (p>0,05). Межгрупповых различий между соответствующим показателям не выявлено.

Выявлено, что содержание общего секреторного IgA во всех 3 клинических группа достоверно ниже по сравнению с контрольной группой (p<0,01) и составляет в 1 группе – 88,9 ± 4,53 мг/л, во 2 группе – 86,1±2,54 мг/л, в 3 группе – 85,3±2,03 мг/л. Достоверных различий между группами не выявлено.

Несмотря на широкое применение для лечения РА болезньюмодифицирующих препаратов, НПВП продолжают оставаться основными симптом модифицирующими средствами [18]. Как известно, НПВП обладают рядом побочных эффектов, среди которых наиболее распространёнными являются поражение мукозального барьера гастродуоденальной зоны, развитие НПВП-индуцированной ГП и ЯБ [13;15].

Как показали наши исследования, развитие НПВП-ГП ассоциируется со снижением мукозального барьера к ЭТ грамотрицательной флоры кишечника в виде снижения секреторного анти-ЭТ-IgA. Снижение кишечного барьера нейтра-

лизации ЭТ приводит к усилению транслокации ЭТ в порталный кровоток, косвенным отражением чего является более высокий уровень анти-ЭТ-IgM и более низкий анти-ЭТ-IgG (за счет усиленного потребления), чем у больных РА без ГП. Биологический запрос организма, на повышение синтеза секреторного анти-ЭТ-IgA при РА с ГП и ЯБ не сопровождается адекватным повышением синтеза его прекурсора в крови - анти-ЭТ-IgA. Наоборот, при НПВП ГП и ЯБ мы зарегистрировали снижение в крови анти-ЭТ-IgA, который, как известно, является строительным материалом для секреторной формы. Это снижение связано, по нашему мнению, с депрессией этого звена специфического иммунитета и, не исключено, может быть генетически запрограммировано.

Дисбаланс гуморального и системного антиэндотоксинового иммунитета при РА с НПВП ГП и ЯБ сопровождается более частой встречаемостью гомозиготного варианта полиморфизма TLR4 типа, который предопределяет повышенный ответ специфических рецепторов моноцитарно-макрофагальных клеток на ЭТ стимул. Как известно, решающую роль в распознавании эндотоксина (ЭТ) грамнегативной бактерии и бактериальной ДНК играют CD 14 рецепторы на макрофагальных клетках, которые, не имея внутрицитоплазматического домена, передают сигнал TLR, преимущественно TLR4 типа [8;11]. Следовательно, повышенный ответ данных эффекторных клеток у больных РА может приводить с одной стороны к мощному синтезу провоспалительных цитокинов, формировать более клинически тяжелый вариант течения РА, который и был зарегистрирован нами во 2 и 3 клинических группах, требовать назначение более интенсивного курса НПВП терапии. С другой стороны, депрессия мукозального и клеточного антиэндотоксинового иммунного ответа может создавать условия для формирования НПВП индуцированного поражения слизистой желудочно-кишечного тракта, усиливая тем самым транслокацию ЭТ в порталную кровь и, тем самым, индуцируя патофизиологические механизмы РА, замыкая «circulus vitiosus».

Учитывая полученные результаты, нам представляется весьма целесообразным, при лечении больных РА изучать состояние мукозального и системного антиэндотоксинового иммунитета, генетический полиморфизм TLR 4 типа. Депрессия мукозального иммунитета в виде снижения секреторного анти-ЭТ-IgA и концентрации в крови анти-ЭТ-IgA, гомозиготный вариант гена Asp299Gly TLR 4 типа являются важными факторами риска развития НПВП ГП, тяжелого течения РА и требуют пересмотра алгоритма лечения таких больных, путем более раннего назначения биологической терапии, а в

случае невозможности - комплексной защиты слизистой оболочки ЖКТ.

## ВЫВОДЫ

1. Установлено, что большинство больных РА (от 54,5% до 100 %) являются носителями гомозиготного варианта (AA) Asp299Gly Toll-like рецепторов 4 типа, что, как известно, ассоциируется с гиперреспондерным ответом на эндотоксин.
2. Носители гетерозиготного варианта (AG,GG) гена Asp299Gly Toll-like рецепторов 4 типа чаще встречаются у больных РА без гастропатии.
3. У больных РА с сопутствующей НПВП-ГП и ЯБ выявлено достоверное снижение анти-ЭТ-IgA в периферической крови и анти-ЭТ секреторного IgA по сравнению с 1 группой больных РА ( $p < 0,01$ ), что отражает депрессию мукозального антиэндотоксинового иммунитета у данного контингента больных.
4. У больных РА всех 3 клинических групп зарегистрировано достоверное снижение общего секреторного IgA в слюне по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,01$ ).
5. У больных РА без сопутствующей НПВП-ГП выявлено достоверное повышение уровня анти-ЭТ-IgG (гиперреспондеры на эндотоксин) и сниженный уровень анти-ЭТ-IgM, в то время как при РА с НПВП-ГП и ЯБ уровень анти-ЭТ-IgG не отличается от уровня нормы, а концентрация анти-ЭТ-IgM повышена, что может быть расценена как реакция антиэндотоксинового иммунитета на повышенную транслокацию эндотоксина в порталную кровь.
6. Учитывая, что гомозиготный вариант (AA) гена Asp299Gly Toll-like рецепторов 4 типа является предиктором выраженного ответа клеток моноцитарно-макрофагальной системы на эндотоксиновый стимул, патогенетически оправданным является разработка методов направленных на консолидацию мукозального барьера у больных РА.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Ревматоидный артрит: этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение // В.Н. Коваленко. – Ліки України, 2005. - №1-24-26с.
2. Yakovlev M. Element of endotoxin theory of human physiology and pathology: systemic endotoxemia, endotoxin aggregation and endotoxin insufficiency // J.Endotoxin Research. – 2000. Vol. 16, N2. – P. 120- 122.

3. *Heine H., Rietschel E.T., et.al.* The biology of endotoxin//Mol.Biotechnol.-2001.-vol.19№3.-p.279-296.
4. *Насонов Е.Л.* Новые направления в лечении ревматоидного артрита// Ревматол., иммунол.- 2003.- №5 (68).
5. *Гордиенко А.И., Белоглазов В.А., Гордиенко Ал.И.* Микротурбидиметрический метод определения IgG, IgM, IgA человека // Імунологія та алергологія.- 2000.- №1.- С. 12-15.
6. *Гордиенко А.И.* Новый подход к повышению специфичности определения антител к липополисахаридам грамотрицательных бактерий методом твердофазного иммуноферментного анализа //Укр. біохім. журн.- 2004.- 76, №6.- С. 130-135; *Гордієнко А.І., Білоглазов В.О.* Патент 70193 А. Спосіб визначення антитіл до ліпополісахаридів грамнегативних бактерій. - Заявл. 29.12. 2003; Опубл.15.09. 2004. - Бюл. №9
7. *Гордиенко А.И.* Использование твердофазного иммуноферментного анализа для определения общего и антиэндотоксिनного секреторного IgA человека // Таврический медико-биолог. вестник. - 2009. - 12, №3(47).- С. 82-89.
8. *Ximing Zhou, Xiao-Pei Gao, Jie Fan, et al.* LPS activation of Toll-like receptor 4 signals CD11b/CD18 expression in neutrophils// //Department of Pharmacology, University of Illinois College of Medicine, Chicago, Illinois//Submitted 1 September 2004; accepted in final form 23 November 2004.
9. *Mieke F. Roelofs, Mark H. Wenink, Erik J.M. Toonen et al.* The Functional Variant (Asp299gly) of Toll-like Receptor 4 (TLR4) Influences TLR4-Mediated Cytokine Production in Rheumatoid Arthritis // The Journal of Rheumatology 2008; 35:4
10. Иммуная система слизистых, физиологическая микрофлора и пробиотики //Дранник Г.Н., Курченко А.И., Дранник А.Г.//Киев-2009-№1. – С.28-32.
11. *Huang Q, Ma Y, Adebayo A, Pope RM.* Increased macrophage activation mediated through toll-like receptors in rheumatoid arthritis// Arthritis Rheum 2007 Jul;56(7):2192-201.
12. *Г.Н.Дранник* //Клиническая иммунология и аллергология// К.: ООО"Полиграф плюс", 2006-с.481
13. *B.Aydinli, M.Yildirgan, G.Özturk et al.* The role of sildenafil citrate in the protection of gastric mucosa from nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced damage// Turkish Journal of Trauma & Emergency Surgery Ulus Travma Acil Cerrahi Derg 2007;13(4):268-273.
14. *Tsumura H., Tamura I., Tanaka H et al.* // Prescription of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Co-prescribed Drugs for Mucosal Protection: Analysis of the Present Status Based on Questionnaires Obtained from Orthopedists in Japan// DOI: 10.2169/internalmedicine.46.0003. – 2007. – 927-931
15. *Hawkey CJ* //Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy// Gastroenterology 119:521–535, 2000.
16. *Taro Kawai*// Toll-like receptor downstream signaling// Arthritis Res Ther 2005, 7:12-19 (DOI 10.1186/ar1469) 2004 BioMed Central Ltd
17. *Ахмедов В. А., Винжегина В.А., Судакова А.Н.* // Гастропатия, обусловленная нестероидными противовоспалительными препаратами: от понимания механизмов развития к разработке стратегии лечения и профилактики// Тер. арх.2007; 2: 81–5.
18. *Каратеев А.Е., Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л.* Эффективность и безопасность монотерапии высокими дозами НПВП при раннем ревматоидном артрите (открытое рандомизированное контролируемое 4-недельное исследование эффективности высоких и среднетерапевтических доз нимесулида и диклофенака при раннем артрите: предварительные данные. Рус. мед. журн. 2006; 25:1805–9.

## РЕЗЮМЕ

### ПОЛІМОРФІЗМ ГЕНА TOLL LIKE РЕЦЕПТОРІВ 4 ТИПА ASP299GLY ТА СТАН АНТИЕНДОТОКСИНОВОГО ІМУНІТЕТА У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ НА ФОНІ ГАСТРОПАТІЇ.

Абрамова К.В.

Метою роботи було вивчення генетичного поліморфізму Asp299Gly Toll-like рецепторів 4 типа і стану місцевого та системного антиендотоксिनного імунітета у хворих на ревматоїдний артрит з супутній НПЗП-гастропатією та виразковою хворобою. Встановлено, що у хворих на РА з супутній НПЗП-гастропатією та виразковою хворобою має місце дисфункція як місцевого так і системного антиендотоксिनного імунітета. Процент хворих з гомозіготним варіантом гена Asp299Gly Toll-like рецепторів 4 типа у хворих на ревматоїдний артрит з супутній НПЗП-гастропатією та виразковою хворобою достовірно вище ніж у групі порівняння, що є умовою для гіперреспондентної відповіді на ендотоксин.

**SUMMARY**

**POLYMORPHISM OF ASP299GLY TOLL LIKE RECEPTORS TYPES 4 AND THE STATE OF ANTIENDOTOXIN IMMUNITY IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS AND GASTROPATHY**

*Abramova K.V.*

Genetic polymorphism of Asp299gly Toll like receptors types 4 and the state of mucosal and systemic anti-endotoxin immunity in patients with rheumatoid arthritis

(RA) and NSAD gastropathy (GP) and ulcer disease were studied in this article. It was revealed that the patients with RA and NSAD-GP, ulcer disease have dysfunction of local and systemic antiendotoxin immunity. The percent of patients with homozygote variant of Asp299gly Toll like receptors types 4 is considerable higher in patients with RA and NSAD-GP, ulcer disease than in groups of comparison and is the condition of receptors hyperresponder reaction on endotoxin.

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ЛИКОПИД У ИМУНОНЕКОМПЕТЕНТНЫХ ДЕТЕЙ, В ТОМ ЧИСЛЕ С ПИДЗ И ВИДС/ВИДЗ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ, РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИИ**

*СИДЯЧЕНКО В.А, САМОЙЛЕНКО Л.И*

Областная детская клиническая больница  
Областной центр клинической иммунологии г. Одесса

С каждым годом из районов области и г. Одессы увеличивается количество детей, направленных на прием к иммунологу, имеющих хроническую рецидивирующую патологию. Как правило такие пациенты неоднократно и практически безрезультативно проходят курсовое лечение, включая в том числе множество всевозможных антибактериальных средств. Таким детям на базе обл.центра клинической иммунологии проводится комплексное обследование: общеклиническое, биохимическое, иммунологическое и в том числе обследование на TORch-комплекс инфекций .

За 2010-2011 год на базе областного центра клинической иммунологии г. Одессы было принято более 1,5 тыс. детей с приема детского иммунолога в возрасте от 1 года до 15 лет, имеющих частые простудные заболевания. Из них у 147 детей выявлена и подтверждена хроническая рецидивирующая патология .

86,2% – это дети с хроническими заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей. 11% – дети с хронической гнойной патологией кожи и слизистых (хронические, рецидивирующие фурункулезы, стрептодермии, гнойные конъюнктивиты, ангины) и 2,8% – дети с хронической нефропатологией (хронические рецидивирующие пиелонефриты, гломерулонефриты), которые по показаниям нуждались в иммунологическом дообследовании и назначении как иммунореабилитационной так и специфической терапии. Большинство детей 86,2% – дети с хронической и рецидивирующей бронхо-легочной и лор.патологией. Из них: 45,6%- дети, с хроническими заболеваниями легких : рецидивирующие, ежемесячно повторяющиеся бронхиты, том числе обструктив-

ные, рецидивирующие и хронические пневмонии, плевриты, у некоторых подтверждено непрерывно интермитирующее течение бронхиальной астмы, 31% - дети с хронической лор. патологией (рецидивирующий гайморит, этмоидит, тонзиллофарингит, хр. аденотонзиллит, рецидивирующие гнойные ангины, рецидивирующие н/глочные абсцессы, гнойные и катаральне отиты, эвстахеиты, отоантриты и др.), у 9,6% детей имелось сочетание хронической патологии бронхо-легочной системы и лор.органов.

По результатам иммунологического обследования у 63 чел (42,8%) из общего количества обследованных детей с хронической патологией была выявлена в той или иной степени иммунная патология: у 4,08 %(6) детей было выявлено и подтверждено первичное иммунодефицитное заболевание(ПИДЗ), в основном это дефициты антителообразования: селективный дефицит иммуноглобулина А, Д80.2 – 4 человека, синдром Джоба(гипер иммуноглобулин Е синдром) – 1 ребенок, после лечения ликописом и снижения уровня иммуноглобулина Е с 4.550 МЕ/мл до 1500, данный диагноз был снят . дефициты системы фагоцитоза – (доброкачественная семейная нейтропения ) – 1 ребенок. У 38,7% (57 чел) дети с вторичными иммунологическими нарушениями: (ВИДС/ВИДЗ), 12,2%(18 чел)- (Т-клеточный.количественный дефицит+НФНР-микробный фагоцитоз- количественные и функциональные нарушения), 19,1%(28 чел)-(НФНР-функциональные и количественные нарушения микробного фагоцитоза),

7,4% (11 чел) (Т-клеточный количественный дефицит), 0%-В-клеточный дефицит, 0%-дефицит системы комплемента.