

10. David H. Dreyfus Patients With Allergies Prone to Atypical Herpesvirus Infections // [http://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(13\)00371-0/abstract](http://www.jacionline.org/article/S0091-6749(13)00371-0/abstract).
11. Skoner D.P., Gentil D.A. et al. Urinary histamine metabolite elevations during experimental influenza infection. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*, 2001, v.87, N.4, p.350–355.

**РЕЗЮМЕ**

**РІВЕНЬ ІФН- $\gamma$  ТА ІЛ-4 У ХВОРИХ НА АЛЕРГІЧНИЙ РИНИТ, УСКЛАДНЕНИЙ ВІРУСОМ ГЕРПЕСУ І ТИПУ НА ТЛІ СПЕЦИФІЧНОЇ ІМУНОТЕРАПІЇ**

*Назаренко Г.І.*

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

Під спостереженням знаходилось 162 хворих на цілорічний алергічний риніт (ЦАР), ускладнений герпесвірусною інфекцією I типу (ВПГ-I). Усім хворим проведено дослідження з вивчення особливостей цитокінового профілю у хворих на ЦАР ускладненого ВПГ I було проведено дослідження з визначення рівня у сироватці крові ІЛ-4 та ІФН- $\gamma$ . Встановлено, що рецидив простого герпесу супроводжується збільшенням у крові рівня концентрації цитокіну Тх-2 профілю ІЛ-4 і зниженням рівня концентрації цитокіну Тх-1 профілю ІФН- $\gamma$  порівняно з контрольною групою. Проведення АСІТ разом з індуктором інтерферону

дали високу ефективність лікування, перш за все вирівнюючи баланс між клітинами Тх-1 і Тх-2 типів, регулюючи продукцію цитокінів - ІФН- $\gamma$  та ІЛ-4.

**Ключевые слова:** аллергический ринит, герпес-вирусная инфекция, цитокины.

**SUMMARY**

**LEVELS OF IFN- $\gamma$  AND IL-4 IN PATIENTS WITH ALLERGIC RHINITIS, COMPLICATED BY HERPES VIRUS TYPE I, AGAINST THE BACKGROUND OF SPECIFIC IMMUNOTHERAPY**

*Nazarenko G.I.*

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education

Under the supervision there were 162 patients with perennial allergic rhinitis (PAR), complicated by herpes virus infection type I (HSV-I). All patients were performed investigation of cytokine profile in patients with PAR complicated by HSV-I were conducted a study with measuring levels of serum IL-4 and IFN- $\gamma$ . It was found that exacerbation of herpes simplex virus is accompanied by increased levels of blood Th-2 cytokine profile of IL-4 and decreased levels of Th-1 cytokine profile of IFN- $\gamma$  compared with normal controls. Conducting ASIT together with interferon inducer have led to high effectiveness in treatment, first of all leading to a balance between the cells lines of Th-1 and Th-2 type, and regulating the production of cytokines - IFN- $\gamma$  and IL-4.

**Key words:** allergic rhinitis, herpes virus infection, cytokine.

УДК 616.33 – 002+616.72-002.77:616-092

**КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ, СИСТЕМНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ КЛЕТОК В СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКЕ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ ПРИ ЭРОЗИВНО-ЯЗВЕННЫХ ПОРАЖЕНИЯХ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ**

*ФИЛОНЕНКО Т. Г., АБРАМОВА К. В.*

Государственное учреждение «Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского», кафедра патологической анатомии, кафедра внутренней медицины №2, г. Симферополь

**Введение.** Развитие эрозивно-язвенных поражений (ЭЯП) гастродуоденальной зоны является важнейшей медицинской проблемой при медикаментозной терапии РА. Это связано, в первую очередь, с тем, что, несмотря на прогресс медицины, разработку генно-инженерных препаратов для лечения РА, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) продолжают оставаться основными симптом-модифицирующими препаратами (СМП) и составляют важный компонент комплексной терапии заболевания. По данным литературы, около 68,5% больных РА постоянно принимают НПВП. Согласно анализу, проведенному FDA, ежегод-

но поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), связанное с приемом НПВП (НПВП гастропатия), является причиной 100 000 – 200 000 госпитализаций. ЭЯПЖ при эндоскопическом исследовании обнаруживаются у 40% больных, длительно принимающих НПВП и нередко осложняются кровотечением. Медико-социальная значимость проблемы такова, что НПВП-ЭЯПЖ называют «второй ревматической болезнью» [1].

Анализ работ, посвященных ЭЯП у больных РА, показывает практическое отсутствие информации о локальном (мукозальном) клеточном иммунитете гастродуоденальной зоны, что

не позволяет составить целостную патогенетическую концепцию развития лекарственно-индуцированных поражений слизистой оболочки при этом заболевании.

**Цель исследования:** изучить клинические особенности, системное воспаление и состояние мукозального клеточного (Т-лимфоцитарного и фагоцитарного) звена иммунитета в слизистой оболочке гастродуоденальной зоны при развитии ЭЯП у больных РА.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 92 больных РА: 17 (22,9%) мужчин, 75 (77,1%) женщин, которые находились на стационарном лечении в ревматологическом отделении КРУ «Клиническая больница им. Н.А. Семашко» г. Симферополя с 2008 по 2012 г. У 74 больных по результатам проведенной фиброзофагогастродуоденоскопии (ФЭГДС) установлены эрозивно-язвенные поражения (ЭЯП) гастродуоденальной зоны. Диагноз РА по установлен критериям ACR (Американская Коллегия Ревматологов) [2], степень активности заболевания определялась по индексу DAS 28 [3]. Уровень С-реактивного белка (СРБ) определяли с помощью высокочувствительного метода твердофазного иммуноферментного анализа [4].

Все пациенты были распределены на 3 клинические группы в зависимости от наличия ЭЯП гастродуоденальной зоны по данным ФЭГДС при отрицательном тесте на *H. pylori*. В 1 группу (сравнения) вошли больные РА без ЭЯП (n=18). Во 2 группу вошли больные РА с эрозивными поражениями гастродуоденальной зоны (n=57), 3 группу составили больные РА с язвенными поражениями (*H. pylori* негативными) (n=17). Все пациенты в качестве базисной терапии получали метотрексат в стандартной дозировке 10-20 мг/нед. В качестве нормы использовали данные обследования 18 здоровых доноров, соответствующих больным РА по возрастному и половому распределению, у которых не было выявлено соматической патологии, а при проведении ФЭГДС с биопсией – патологии гастродуоденальной зоны.

Биоптаты слизистой оболочки были взяты при проведении ФЭГДС с использованием цифрового видеэндоскопа Olympus Evis Exera II, серии 180, поддерживающего режимы высокого оптического увеличения, высокого оптического разрешения и узкоспектральной визуализации из антрального и фундального отделов желудка, двенадцатиперстной кишки (ДПК) согласно Сиднейской системе в соответствии с золотым стандартом ВОЗ. Интерпретация результатов осуществлялась в соответствии с критериями морфологического раздела Сиднейской классификации, дополнений международной классификации гастрита и визуально-аналоговой

шкалы с эталонами полуколичественной оценки морфологических изменений [5]. На первом этапе морфологического исследования биоптаты слизистой оболочки желудка и ДПК проводили по стандартной методике [6].

Биоптаты СОЖ и ДПК размерами 2x2x2 мм фиксировали в 10% растворе нейтрального забуференного формалина; обезвоживали в батарее спиртов восходящей концентрации (50%, 60%, 70%, 80%, 96%, 100%), просветляли в ксилоле, выдерживали в насыщенном при +37°C растворе парафина в ксилоле, помещали в парафин при +56°C, с последующей заливкой в смесь парафина с воском и изготовлением парафиновых блоков. Из парафиновых блоков готовили серийные срезы толщиной 3-5 мкм. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином.

Иммуногистохимические реакции проводили по стандартной методике [7] в тех же парафиновых срезах биоптатов с использованием соответствующих первичных антител (фирма «DAKO», Дания) и системы визуализации EnVision™ FLEX+, Mouse, High pH (Link), Code K8012 на автостейнере фирмы DAKO. Ядра докрасивали гематоксилином. Тепловое демаскирование антигенов проводили в камере «Pascal» в течение двух минут. С целью контроля метода была проведена серия исследований с использованием позитивных и негативных образцов, которые служили эталонами.

Фенотип лимфоцитов изучали с помощью мышиных моноклональных антител CD4 (Clone 4B12) и CD8 (Clone C8/144B), макрофаги определяли с помощью маркера CD68 (Clone PG-M1).

В месте локализации антигена визуализировалась мембранная и цитоплазматическая окраска коричневого цвета. Морфометрическое исследование маркеров CD3, CD4, CD8 и CD68 включало подсчет позитивных клеток в 5 полях зрения при увеличении 200 с помощью программы DP SOFT. Просмотр и цифровые фотографии микропрепаратов осуществляли цифровой камерой OLYMPUS C 5050Z, установленной на микроскопе «Olympus CX-41».

Все полученные результаты подвергнуты статистической обработке с применением общепринятых методов вариационной статистики с использованием параметрических и непараметрических критериев. Вариационные ряды обрабатывали с получением арифметической средней и ее стандартной ошибки ( $M \pm m$ ) либо медианы  $Me$  (I квартиль – III квартиль). Для оценки достоверности различий в качестве параметрического критерия использовали критерий  $t$  Стьюдента. В качестве непараметрических критериев для множественного сравнения использовали ранговый однофакторный анализ

Крускала-Уолиса, критерий Дана и критерий W (Вилкоксона). Достоверность различий по частоте встречаемости признаков оценивали с помощью непараметрического критерия  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йетса. Статистические расчеты проводили с использованием програм-

мы «MedStat» (серийный №MS0011) ДНПП ТОВ «Альфа», г.Донецк

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

В таблице 1 представлены данные клинической характеристики клинических группа больных РА с ЭЯП.

**Таблица 1**

**Клиническая характеристика групп больных РА с ЭЯП гастродуоденальной зоны**

Показатель	1 группа n=18	2 группа n=57	3 группа n=17	Статистический показатель
Мужчин	3 чел. 16,7%	7 чел. 12,3%	7 чел. 41,2%	$p_{1-2}=0,984 \chi^2_{П+Й}$ $p_{1-3}=0,400 \chi^2_{П+Й}$ $p_{2-3}=0,103 \chi^2_{П+Й}$
Женщин	15 чел. 83,3%	50 чел. 87,7%	10 чел. 58,8%	$p_{1-2}=0,944 \chi^2_{П+Й}$ $p_{1-3}=0,691 \chi^2_{П+Й}$ $p_{2-3}=0,491 \chi^2_{П+Й}$
Ревматоидный фактор (—)	6 чел. 33,3%	12 чел. 21,1%	3 чел. 17,6%	$p_{1-2}=0,618 \chi^2_{П+Й}$ $p_{1-3}=0,655 \chi^2_{П+Й}$ $p_{2-3}=0,928 \chi^2_{П+Й}$
Ревматоидный фактор (+)	12 чел. 66,7%	45 чел. 78,9%	14 чел. 82,4%	$p_{1-2}=0,850 \chi^2_{П+Й}$ $p_{1-3}=0,881 \chi^2_{П+Й}$ $p_{2-3}=0,920 \chi^2_{П+Й}$
Возраст (лет)	49,5±2,7	48,6±1,3	46,9±3,2	$p_{1-2}=0,670$ $p_{1-3}=0,670$ $p_{2-3}=0,765$
Длительность заболевания (лет)	3,5 (2,0-4,0)	7,0 (5,0-10,0)	9,0 (4,0-10,0)	$p_{1-2}<0,01$ $p_{1-3}<0,01$ $p_{2-3}=0,792^w$
DAS 28	3,77 (3,26 -4,1)	5,46 (4,96 - 5,84)	5,57 (5,47-5,8)	$p_{1-2}<0,01$ $p_{1-3}<0,01$ $p_{2-3}=0,161^w$
СРБ мг/л	36,96±3,85*	81,72±2,33*	94,21±2,59*	$p_{1-2}<0,01$ $p_{1-3}<0,01$ $p_{2-3}=0,03$
СРБ норма 1,71±0,27 мг/л				
Рентгенологическая стадия РА (стадия)	2,0 (2,0-2,0)	3,0 (3,0-3,0)	3,0 (3,0-3,0)	$p_{1-2}<0,01$ $p_{1-3}<0,01$ $p_{2-3}=0,647^w$
Функциональная недостаточность суставов (стадия)	2,0 (2,0-2,0)	2,0 (2,0-3,0)	3,0 (2,0-3,0)	$p_{1-2}<0,05$ $p_{1-3}<0,01$ $p_{2-3}=0,313^w$

(\*) - Сравнение центральных тенденций двух независимых выборок. W-критерий Вилкоксона

(\*) – достоверность различий с группой здоровых лиц ( $p<0,01$ )

$p_{1-2}$  – достоверность различий между 1 и 2 группами

$p_{2-3}$  – достоверность между 2 и 3 группами

Из данных таблицы 1 следует, что по половому распределению, наличия ревматоидного фактора, возрасту достоверных межгрупповых различий не выявлено. При проведении ФЭГДС наиболее часто встречаемым эндоскопическим симптомом была гиперемия слизистой желудка, выявляемая у 100% больных 2 и 3 клинической группы, гиперемия слизистой двенад-

цатиперстной кишки (ДКП) – от 50% до 67,8%, эрозии слизистой оболочки желудка от 84,38 до 93,7% больных, эрозии ДКП – от 34,4% до 37,5%. Кроме этого, у больных 3 группы выявлялась язва желудка у 5 больных (29,4%) и язва ДКП у 12 больных (70,6%). По локализации язвы желудка у 4 больных выявлена язва антрального отдела, у 1 больного – тела желудка.

Как видно из таблицы 1 больные 1 группы достоверно отличались от больных РА с ЭЯП 2 и 3 группы более короткой длительностью заболевания, меньшей активностью воспалительного процесса по индексу DAS 28 и показателем системного воспаления по уровню СРБ, меньшей рентгенологической стадией РА и функциональной недостаточностью суставов ( $p < 0,05$  и выше). Межгрупповые различия между 2 и 3 группами больных ЭЯП зарегистрированы лишь по показателю СРБ. Так, во 2 клинической группе данный показатель составлял  $81,72 \pm 2,33$  мг/л, в то время как у

больных РА с язвой он достигал уровня  $94,21 \pm 2,59$  мг/л ( $p_{2-3} = 0,03$ ).

При иммуногистохимическом исследовании гастробиоптатов антрального отдела желудка и 12-ти перстной кишки с антителами к CD4 и CD8 –Т-лимфоцитам, установлено, что субтипы Т-клеток распределялись в собственной пластинке слизистой оболочки желудка неоднородно: CD4-позитивные Т-клетки располагались диффузно (рис. 1), тогда как клетки, расположенные в интерфовеолярном и межэпителиальном пространстве были представлены в основном CD8-лимфоцитами (рис. 2).

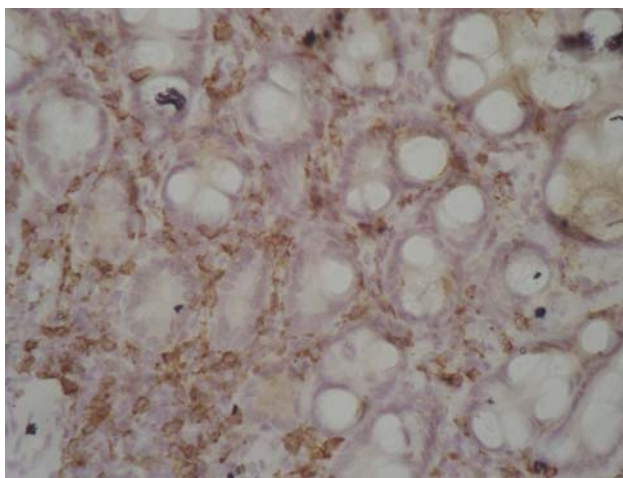


Рис. 1. Группа 1. Хронический неатрофический не активный антральный гастрит. Инфильтрация собственной пластинки СО желудка CD4+ лимфоцитами. ИГХР. Система визуализации FLEX. Ув. 20 $\times$

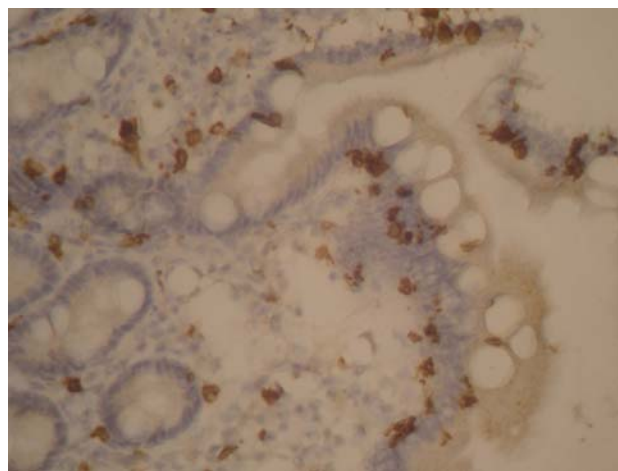


Рис. 2. Группа 2. Хронический неатрофический умеренно-активный дуоденит в перизерозивной зоне. Инфильтрация собственной пластинки СО 12-ти перстной кишки CD8+ лимфоцитами. ИГХР. Система визуализации FLEX. Ув. 40 $\times$

В таблице 2 представлены данные о содержании CD4+, CD8+ лимфоцитов и CD68+ макрофагов в слизистой оболочке гастродуоденальной зоны при ЭЯП у больных РА. Как следует из данных представленных в таблице 2 у больных РА в 1 группе (без ЭЯП гастродуоденальной зоны) в биоптатах слизистой оболочки выявлено уменьшение содержания CD4+ лимфоцитов ( $p = 0,017$ ) и индекса соотношения CD4+/CD8+ ( $p < 0,001^{**}$ ), увеличение количества CD8+ лимфоцитов ( $p < 0,001^{**}$ ) и макрофагов, экспрессирующих CD68+ рецептор ( $p = 0,05$ ). Развитие ЭЯП гастродуоденальной зоны при РА сопровождается резким нарастанием дисбаланса между содержанием в слизистой оболочке изучаемых иммунокомпетентных клеток. Так, во 2 клинической группе количество CD4+лимфоцитов уменьшается до  $21,28 \pm 0,45$  клеток, что значительно ниже, чем у больных РА 1 группы  $23,11 \pm 0,27$  клеток и по сравнению с нормой  $24,28 \pm 0,38$  клеток ( $p < 0,01$ ). При ЭЯП

у больных РА на более высоком уровне в слизистой оболочке гастродуоденальной зоны выявляются цитотоксические CD8+лимфоциты и CD68+макрофаги, чем у больных РА в 1 группе сравнения и в биоптатах слизистой здоровых лиц ( $p < 0,05$  и выше). В следствие уменьшения CD4+ лимфоцитов и увеличения CD8+ клеток индекс соотношения между ними при ЭЯП у больных РА во 2 и 3 группах существенно ниже, чем у больных РА в 1 группе и в контрольной группе. Необходимо отметить, что в результате проведенных исследований выявлены межгрупповые различия между больными 2 группы с эрозивными поражениями и больными 3 группы с язвенными поражениями. Эти различия касаются количества CD68+макрофагов, содержание которых у больных 3 группы существенно выше, чем у больных 2 группы и составляет  $32,41 \pm 0,51$  клеток и  $29,44 \pm 0,41$  клеток соответственно ( $p < 0,01$ ).

Таблиця 2

**Количество CD4+, CD8+ Т-лимфоцитов, CD68+ макрофагов и уровень индекса CD4/CD8 в слизистой оболочке гастроудоденальной зоны при ЭЯП у больных РА**

Параметр	Стат. пок-ль	Контрольная группа n = 18	1 группа n = 18	2 группа n = 18	3 группа n = 17
CD4+ клеток	M ± m p	24,28±0,38	23,11 ±0,27 p=0,017	21,28±0,45 p<0,01 p <sub>1-2</sub> <0,01	20,59±0,36 p<0,01 p <sub>1-3</sub> <0,01 p <sub>2-3</sub> =0,246 <sup>w</sup>
CD8+ клеток	Me (I квартиль-III квартиль)	23,0 (22,0-24,0)	25,0 (25,0-26,0) p<0,001 <sup>w</sup>	30,5 (29,0-31,0) p<0,01 p <sub>1-2</sub> <0,01	30,0 (29,0-32,0) p <sub>1-3</sub> <0,01 p <sub>2-3</sub> =0,989 <sup>w</sup>
CD4+ / CD8+	Me (I квартиль-III квартиль)	1,08 (1,04-1,1)	0,92 (0,88-0,95) p<0,001 <sup>w</sup>	0,71 (0,66-0,79) p<0,01 p <sub>1-2</sub> <0,05	0,69 (0,66-0,73) p<0,01 p <sub>1-3</sub> <0,05 p <sub>2-3</sub> =0,828 <sup>w</sup>
CD 68+ клеток	M ± m	10,06 ±0,24	11,56±0,26 p=0,05	29,44 ±0,41 p<0,01 p <sub>1-2</sub> <0,01	32,41±0,51 p<0,01 p <sub>1-3</sub> <0,01 p <sub>2-3</sub> <0,01

Примечание: (\*) - Сравнение центральных тенденций двух независимых выборок. W-критерий Вилкоксона; p – достоверность различий с нормой; p<sub>1-2</sub> – достоверность различий между 1 и 2 группами; p<sub>2-3</sub> – достоверность между 2 и 3 группами

Нами выявлено увеличение числа цитотоксических CD8+ Т- лимфоцитов и их интенсивность окраски в интерфовеолярном и межэпителиальном пространстве в зависимости от степени развития деструктивных процессов в слизистой желудка, в эпителии ворсин и крипт 12-ти перстной кишке. При этом CD8+-клетки располагались неравномерно в межэпителиальной зоне, вдоль базального слоя и в собственной пластинке слизистой. Количество их насчитывали до 23,0 (22,0-24,0) клеток в контрольной группе и до 30,0 (29,0-32,0) клеток в периульцерозной зоне (рис.3). CD8+-клетки окружали очаги вакуольной дистрофии эпителия в периульцерозной зоне.

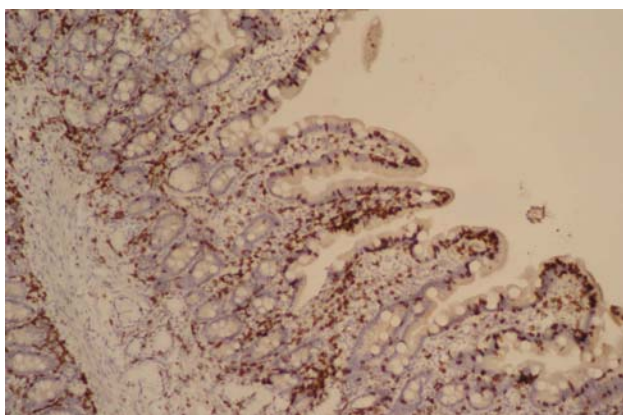


Рис. 3. Группа 3. Хронический неатрофический умеренно активный дуоденит в периульцерозной зоне. Инфильтрация собственной пластинки СО 12-ти перстной кишки CD8+ лимфоцитами. ИГХР. Система визуализации FLEX. Ув. 10<sup>хх</sup>

Биологическую целесообразность увеличения уровня цитотоксических лимфоцитов можно увидеть, исходя из присущей CD8+ γδ-Т-лимфоцитам главной функции – удалению поврежденных эпителиоцитов и характеризует их как линию защиты у входных ворот инфекции, которыми являются очаги эрозивно-язвенного дефекта эпителиального слоя. Как известно, мукозальная CD8+ клетка после взаимодействия с презентруемым антигеном молекулами гистосовместимости I типа, начинает экспрессировать белки, формирующие поры в клеточной мембране (перфорины), цитолитические гранулы, содержащие гранулы протеазы (гранзимы), которыми и обеспечивается цитолитическая активность по отношению к пораженным клеткам [8]. Полученные нами данные указывают на повышение активности CD8+лимфоцитов при развитии ЭЯП гастроудоденальной зоны у больных РА и демонстрирует прогрессирующий дисбаланс соотношения CD4/CD8 (см. таблицу), которое во 2 группе достигает до 0,71 (0,66-0,379) и 3 группе до 0,69 (0,66-0,73) (p<0,01 в обоих случаях). Хотя, необходимо отметить, что снижение этого показателя зарегистрировано уже в 1 клинической группе больных РА данный показатель снижен 0,92 (0,88-0,95) при референсном диапазоне нормы - 1,08 (1,04-1,1), что является отражением хронического течения воспалительного процесса в слизистой оболочке гастроудоденальной зоны, индуцированного приемом НПВП и других базисных болезньюмодифицирующих препаратов, которое ни клинически, ни визуально (эндоскопически) еще не

проявляється, но, вероятно, требует применения гастропротекторной профилактики.

Исследование экспрессии CD68, маркера макрофагов, показало увеличение числа этих клеток во всех слоях слизистой оболочки желудка с увеличением степени тяжести деструктивно-воспалительных процессов в слизистой желудка и ДПК (рис.4).

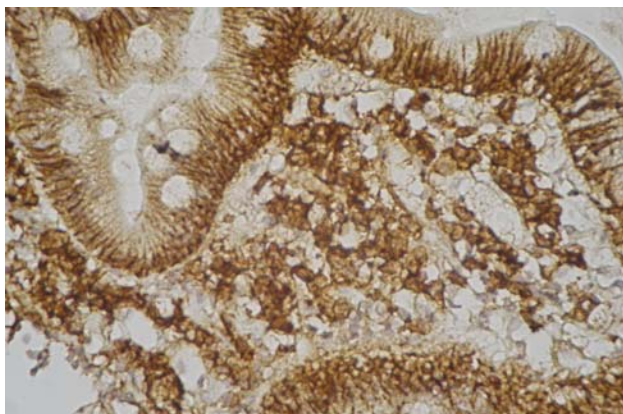


Рис. 4. Группа 3. Хронический неатрофический умеренно активный антральный гастрит в периульцерозной зоне.

Инфильтрация собственной пластинки СО желудка CD68+ макрофагами. ИГХР. Система визуализации FLEX. Ув. 40x

По литературным данным, именно преобладание в инфильтрате макрофагов, связано с выраженной пролиферацией фибробластов, образованием фиброза и атрофии слизистой желудка. Пролиферативные процессы, приводящие к закрытию дефектов эпителиального пласта, не способствуют регенерации с восстановлением барьерной и всасывательной функций эпителиоцитов [9, 10].

Сопоставляя количество макрофагов в слизистой желудка и 12-ти перстной кишки, инфильтрирующих слизистую оболочку, и слабую экспрессию CD4+лимфоцитов, можно сделать вывод о том, что разрушение слизистой оболочки желудка у больных РА, индуцируемая приемом НПВП, ассоциируется с мукозальным иммунным дисбалансом. Так, активация макрофагов, отражением которой и является значительное увеличение CD68+ клеток, фагоцитоз антигенного материала, в том числе и разрушающегося эпителия, не сопровождаются адекватной реакцией со стороны CD4+лимфоцитов. Известно, что молекула CD68+ процессирует антиген путем постепенного ферментного расщепления фагоцитируемых клеткой объектов [11]. После процессинга макрофаги презентуют антиген Т-лимфоцитам хелперам, количество которых, как показало наше исследование, снижается. Необходимо отметить, что иммуногистохимически выявляемый макрофагально-Т-хелперный дисбаланс в слизистой оболочке гастродуоде-

нальной зоне при РА выявляется раньше визуализально определяемой гастропатии уже у больных 1 клинической группы. Выявление «скрытой» гастропатии у больных РА может быть в будущем изменит профилактическую парадигму гастропротекторной терапии на этом этапе.

## ВЫВОДЫ

1. Развитие ЭЯП гастродуоденальной зоны у больных РА характеризуется более длительной продолжительностью заболевания, большей активностью воспалительного процесса по индексу DAS 28 и показателем системного воспаления по уровню СРБ, более значительной рентгенологической стадией РА и функциональной недостаточностью суставов ( $p < 0,05$  и выше).
2. Особенности экспрессии, гистотопографии и распределения Т-лимфоцитарных и макрофагальных клеточных элементов в слизистой оболочке гастродуоденальной зоны у больных ЭЯП при РА являются уменьшение хелперной функции (CD4+), возрастание иммунного цитолиза (CD8+) на фоне усиления макрофагальной (CD68) реакции.
3. Макрофагально-Т-хелперный дисбаланс в слизистой оболочке гастродуоденальной зоны при РА иммуногистохимически выявляется раньше визуализально определяемой патологии гастродуоденальной зоны и может быть маркером «скрытой» гастропатии у данного контингента больных, что требует дальнейшего изучения эффективности проведения гастропротекторной профилактики уже на этом этапе развития заболевания.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Коваленко В.М. (2009) Ревматичні захворювання: сучасні тенденції фармакотерапії//Укр. ревматол. журн.. – 2009. - № 3(37). – С. 5–15.
2. Коваленко В.Н. Ревматоидный артрит: этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение / В.Н. Коваленко //Ліки України, 2005. -№1-24-26с.
3. Ranganath V.K. (2006) ACR remission criteria and response criteria/Ranganath V.K. Khanna D., Paulus H.E. //Clin Exp Rheumatol. - 2006. – Vol.24, #6, Suppl 43. – P.:S-14-21.
4. Гордієнко А.І. Високочутливий імуноферментний метод кількісного визначення вмісту С-реактивного білка в крові : інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я / Гордієнко А.І., Білоглазов В.О., Бакова А.А. – К., УКРМЕДПАТЕНТІНФОРМ, 2010. –№ 139. – 4 с.
5. Genta R.M. The Sydney System revised

- [R.M.Genta, M.F. Dixon// Am.J.Gastroenterol.– 1995.– Vol.90.. - #9– p.1039-1044.
6. Сапожников А. Г. Гистологическая и микроскопическая техника: Руководство. / А. Г. Сапожников, А. Е. Доросевич. – Смоленск: САУ, 2000. – 476 с.
  7. Dabbs D.J. Diagnostic immunohistochemistry /Dabbs D.J.// London: Churchill Livingstone, 2006. – 828 p.
  8. Дранник Г.Н. (2009) Иммуная система слизистых, физиологическая микрофлора и пробиотики/Дранник Г.Н., Курченко А.И., Дранник А.Г. ООО «Полиграф плюс» Киевю – 2009. – 143 с.
  9. Drăghia A.C. (2006) Histochemical and histopathological study of the gastric mucosa in the portal hypertensive gastropathy//Rom J Morphol Embryol. 2006. – Vol.47. - #3. – P.259-262.;
  10. Lins R.D. (2008)Immunohistochemical evaluation of the inflammatory response in periodontal disease.//;Lins R.D., Figueiredo C.R., Queiroz. L.M., da Silveira E.J et al.// Braz Dent J. – 2008. – Vol.19. - #1. – P.9-14.
  11. Holness, C. L. Macrosialin, a mouse macrophage-restricted glycoprotein, is a member of the lamp/Igp family / C. L. Holness, R. P. da Silva, J. Fawcett, S. Gordon, D. L. Simmons // J. Biol. Chem. – 1993. – V.268. – P.9661 – 9666.

Діагноз РА встановлен за критеріями ACR (Американська Колегія ревматологів), ступінь активності захворювання визначалася за індексом DAS 28, рівень С- реактивного протеїну (СРП) визначали за допомогою високочутливого методу твердофазного імуноферментного аналізу.

Гістологічні зрізи біоптатів слизової оболонки ГДЗ фарбували гематоксилином і еозином, досліджували імуногістохімічно на експресію кластерів диференціювання (CD4 +, CD8 +, CD68 +).

Встановлено, що розвиток ЕЯП гастродуоденальної зони у хворих на РА характеризується більшою тривалістю захворювання та активністю запального процесу за індексом DAS 28 і показником системного запалення за рівнем СРП, більш значною рентгенологічною стадією РА і функціональною недостатністю суглобів ( $p < 0,05$  і вище). Особливостями експресії, гістотопографії і розподілу Т- лімфоцитарних та макрофагальних клітинних елементів в слизовій оболонці ГДЗ у хворих з ЕЯП при РА є зменшення хелперної функції (CD4 +), зростання імунного цитолізу (CD8+) на тлі посилення макрофагальної (CD68) реакції. Макрофагально -Т - хелперний дисбаланс у слизовій оболонці гастродуоденальної зони при РА імуногістохімічно виявляється раніше візуалізаційно визначаємої гастропатії і може бути маркером «прихованої» гастропатії у даного контингенту хворих та вимагає вивчення ефективності проведення гастропротекторної профілактики вже на цьому етапі розвитку захворювання.

**Ключові слова:** ревматоїдний артрит, ерозивно-виразкові ураження гастродуоденальної зони, С-реактивний протеїн, мукозальний клітинний (Т-лімфоцитарний та фагоцитарний) імунітет.

## РЕЗЮМЕ

### КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ, СИСТЕМНЕ ЗАПАЛЕННЯ І ІМУНОГІСТОХІМІЧНА ОЦІНКА ІМУНОКОМПЕТЕНТНИХ КЛІТИН У СЛИЗОВІЙ ОБОЛОНЦІ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЇ ЗОНИ ПРИ ЕРОЗИВНО-ВИРАЗКОВИХ УРАЖЕННЯХ У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ

Філоненко Т. Г., Абрамова К. В.

Державна установа «Кримський державний медичний університет імені С.І. Георгіївського», кафедра патологічної анатомії, кафедра внутрішньої медицини № 2, м.Сімферополь

Мета дослідження : вивчити клінічні особливості, системне запалення та стан мукозальної клітинної (Т- лімфоцитарної та фагоцитарної) ланки імунітету в слизовій оболонці гастродуоденальної зони (ГДЗ) при розвитку ерозивно виразкових уражень (ЕЯУ) у хворих на ревматоїдний артрит (РА).

Обстежено 92 хворих РА (17 (22,9 %) чоловіків, 75 ( 77,1 %) жінок), які за результатами проведеної фіброезофагогастродуоденоскопії (ФЕГДС) при негативному тесті на *H.pylori* були розподілені на 3 клінічні групи.

В 1 групу (порівняння) увійшли хворі РА без ЕЯУ (n=18). У 2 групу увійшли хворі РА з ерозивними ураженнями ГДЗ (n=57), 3 групу склали хворі РА з виразковими ураженнями (n=17). Обстежена також група з 18 здорових осіб, які не відрізняються від хворих РА за статевим та віковим розподілом.

## SUMMARY

### CLINICAL FEATURES, SYSTEMIC INFLAMMATION AND IMMUNOHISTOCHEMICAL EVALUATION OF IMMUNE CELLS OF GASTRODUODENAL MUCOSA IN RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS WITH EROSIIVE AND ULCERATIVE LESIONS

Filonenko T. G., Abramova K. V.

State institution "Crimean State Medical University named after S.I. Georgevsky", Department of Pathology, Department of Internal Medicine №2, Simferopol

Objective: To study the clinical features, systemic inflammation and the condition of mucous cell (T- lymphocyte, phagocyte) in the gastroduodenal zone (GDZ) in the development of erosive ulcerous lesions (EUL) in patients with rheumatoid arthritis (RA).

The study involved 92 patients with RA (17 ( 22.9 %) were men, 75 (77.1%) women). All patients were divided into three clinical groups according results of upper endoscopy (UE) with a negative test for *H.pylori* .

1st group (comparison) included RA patients without EUL (n=18). 2ndgroup - patients with erosive lesions of GDZ (n = 57), 3rd - patients with ulcerative lesions (n = 17). The group of healthy persons were also investigated (n=18).

RA was diagnosed according to the ACR criteria (American College of Rheumatology), the degree of disease activity was determined by DAS 28 index, C-reactive protein (CRP) - using a highly sensitive method of enzyme immunoassay.

Histological sections of biopsy mucosa GDZ were stained with hematoxylin and eosin, examined for immunohistochemical expression of cluster of differentiation (CD4 +, CD8 +, CD68 +).

It was found that the development of gastroduodenal EUL's in patients with RA characterized by the longer period of disease and activity of inflammation index DAS 28, levels of systemic inflammation (CRP), a significant radiological stage of RA joints lesion and functional insufficiency ( $p < 0.05$  and more). The features of expression, histotopography and distribution of T-lymphocytes and macrophages cellular elements in the mucous membrane of GDZ in patients with EUL are

decreased T-helper function (CD4 +), increased immune cytotoxicity (CD8 +) and macrophage (CD68) reaction. Macrophage-T-helper disbalance in the mucosa of GDZ in RA were detected by immunohistochemistry at earlier stage, before clinical features and UE visualization. This phenomenon may be as a marker of "hidden" gastropathy in RA patients and requires a future investigations of the effectiveness of prevention gastroprotection at this stage of the disease.

**Keywords:** rheumatoid arthritis, erosive and ulcerative lesions of gastroduodenal zone, C-reactive protein, mucous cell (T-lymphocyte, phagocyte), immunity.

УДК 618.145 – 002-091.8:612.017.1+577.112.85:577.218

## **ОСОБЛИВОСТІ ЕКСПРЕСІЇ МАТРИЧНОЇ МЕТАЛОПРОТЕЇНАЗИ 9 В ЕКТОПІЧНОМУ ЕНДОМЕТРІЇ У ЖІНОК З ЕНДОМЕТРІОЗОМ ТА ЇХ РОЛЬ В ЛОКАЛЬНОМУ ІМУНІТЕТІ**

*КОВАЛЬ Г.Д., КУРЧЕНКО І.Ф., ЧОП'ЯК В.В., КУРЧЕНКО А.І.*

Буковинський державний медичний університет (Чернівці), Львівський  
Національний університет ім. Д. Галицького (Львів), Національний медичний  
університет ім. О.О. Богомольця (Київ)

Ендометріоз належить до найпоширеніших захворювань репродуктивної сфери, характеризується ектопічним розростанням ендометрію в позаматковому просторі, асоціюється з безпліддям та імунологічною дисфункцією. Актуальною проблемою патогенезу ендометріозу є дослідження факторів та механізмів, що сприяють імплантації ектопічного ендометрію. В світлі останніх наукових подій, важливу роль в цих процесах приділяють різноманітним протеїназам [10,12]. Клас протеїназ представлений цистеїновими, сериновими, аспартильними та металозалежними протеазами. Матриксні металопротеїнази належать до родини  $Zn^{2+}$ - та  $Ca^{2+}$ -залежних ендопептидаз, що приймають участь у ремоделюванні сполучної тканини шляхом руйнування її органічних компонентів при фізіологічних значеннях рН [10,9]. Свою назву ММП отримали за здатність специфічно гідролізувати основні білки міжклітинного матриксу (Nagase). Система матриксних металопротеїназ складається з ферментативних компонентів (ММП) і фермент інгібуючого компонента - тканинних інгібіторів металопротеїназ або TIMPs [9]. Ці компоненти включають, серед іншого, колаген, желатин, фібронектин і ламінін. Деградація позаклітинного матриксу ММП відбувається в нормальних повсякденних фізіологічних процесах, таких як загоєння ран, ангиогенез, а також при різних аспектах репродуктивного процесу. Активність цих ферментів контролюється рівнями тканинних або

клітинних інгібіторів металопротеїназ TIMPs. На сьогоднішній день були визначені гомологи 25-ти ММП хребетних та 22-х ММП людини. Кожна ММП визначена або під загальним ім'ям або відповідно до послідовної цифрової системної номенклатури, прийнятою для всіх хребетних [8,9,10]. ММП також класифікуються за підгрупами на основі їх структури і субстратної специфічності. Ці класи включають колагенази (ММП-1, ММП-8 та ММП-13), желатинази (ММП-2 і ММП-9), матрилізини (ММП-7 і ММП-26), стромелізини (ММП-3 і ММП-10), стромелізини (ММП-11 і ММП-12), матриксні металопротеїнази мембранного типу (MT), такі як: (ММП-14, ММП-15, ММП-16, ММП-17, ММП-24 і ММП-25) або інші ММП (ММП-19, ММП-20, ММП-23, ММП-28). Більшість ММП є секретуємими протеїназами. Однак існує клас ММП, які мають трансмембранні області і експресуються на клітинній поверхні - матриксні металопротеїнази мембранного типу - MT-ММП, вони можуть функціонувати як класичні протеїнази в якості співактиваторів інших ММП. Для того, щоб ММП виконували свої звичайні функції, вони повинні бути в правильному перичелюлярному місці, в певний фізіологічний момент часу, і у відповідному "активному" стані. Для правильної функції ММП це має першорядне значення і жорстко регулюється. Це регулювання функції ММП здійснюється шляхом: 1) синтезу ММП у неактивній (пре-) формі, 2) активації прихованих ММП у міжклітинному просторі 3) зниженні активності