

РОЛЬ ВРОЖДЕННЫХ ЛИМФОИДНЫХ КЛЕТОК В ПАТОГЕНЕЗЕ ИММУННОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ЯЗВЕННОМ КОЛИТЕ

© 2018 г. А. Р. Валеева*, О. В. Скороходкина

*E-mail: aliv05@mail.ru

ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань, Россия

Врожденные лимфоидные клетки происходят из общего с другими лимфоцитами лимфоидного предшественника, и могут дублировать фенотип и функции CD4⁺ Т-лимфоцитов, однако в отличие от последних не имеют на своей мембране антиген-распознающего рецептора, в связи с чем их относят к клеткам системы врожденного иммунитета. В настоящее время выделяют три типа врожденных лимфоидных клеток, отличающихся секрецией определенных цитокинов и транскрипционных факторов. В статье обсуждается роль врожденных лимфоидных клеток в патогенезе иммунного воспаления при язвенном колите по уровню секреции ими провоспалительных цитокинов IFN γ , IL17.

Ключевые слова: цитокины, врожденные лимфоидные клетки, язвенный колит

DOI: 10.31857/S102872210002615-1

Авторы:

Валеева А. Р., аспирант кафедры клинической иммунологии с аллергологией ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, врач аллерголог-иммунолог, Республиканская клиническая больница, Казань, Россия;

Скороходкина О. В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической иммунологии с аллергологией ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань, Россия.

Введение. Язвенный колит (ЯК) наряду с болезнью Крона относится к воспалительным заболеваниям кишечника (ВЗК) и представляет собой хроническое заболевание толстой кишки, характеризующееся иммунным воспалением ее слизистой оболочки. Основными клиническими проявлениями ЯК являются: симптомы расстройства желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): диарея и/или ложные позывы с примесью крови, тенезмы и императивные позывы на дефекацию, а также ночная дефекация; общие симптомы, такие как снижение массы тела, общая слабость, анорексия и лихорадка, а также возможные внекишечные проявления заболевания [1].

Язвенный колит является органоспецифическим аутоиммунным заболеванием, в патогенезе которого, согласно данным литературы существенную роль играют Т-хелперы 2 типа (Th2). Однако в последнее время в исследованиях преимущественно зарубежных авторов, в формировании аутоиммунного воспаления при ЯК была показана роль Th17-лимфоцитов [2], а также врожденных лимфоидных клеток (ВЛК). Известно, что ВЛК происходят

из общего с другими лимфоцитами лимфоидного предшественника, и могут дублировать фенотип и функции CD4⁺ Т-лимфоцитов, однако в отличие от последних ВЛК не имеют на своей мембране антиген-распознающего рецептора, в связи с чем их относят к клеткам системы врожденного иммунитета [3].

В настоящее время выделяют врожденные лимфоидные клетки трех типов: ВЛК1, ВЛК2, ВЛК3, отличающихся секрецией определенных цитокинов и транскрипционных факторов. Так, ВЛК 1 типа характеризуются преимущественной секрецией IFN γ , ВЛК 2 типа секретируют IL5 и IL13, а ВЛК 3 типа – IL17 и IL22 [4]. Следует отметить, что ВЛК сохраняют определенную степень пластичности и могут трансформироваться из одного типа в другой в зависимости от воздействия факторов окружающей среды, а также некоторых цитокинов. К настоящему времени в исследованиях различных авторов приводится все больше сведений, указывающих на значимую роль ВЛК в формировании аутоиммунного воспаления при ВЗК. Так, в исследованиях Bernink J. H. и соавт. (2013 г.) было обнаружено преобладание преимущественно ВЛК 1 типа в пораженной слизистой оболочке кишечника у пациентов с БК. Аналогичные результаты были получены и в моделях язвенного колита у мышей [5]. Авторами подчеркивается, что данные клетки могут вносить свой дополнительный вклад в формирование патологической реакции при ЯК посредством продукции

провоспалительного цитокина $IFN\gamma$, который секретируется ими в процессе активации. Таким образом, ВЛК наряду с адаптивными субпопуляциями $CD4^+$ Т-лимфоцитов могут играть важную роль в формировании хронического воспаления при ЯК.

Цель исследования. Охарактеризовать функциональную активность врожденных лимфоидных клеток по исследованию уровня отдельных цитокинов в сыворотке крови больных с ЯК в стадии обострения и ремиссии заболевания.

Материал и методы. Уровень $IL4$, $IFN\gamma$, $IL17A$ исследовался в сыворотке крови 48 больных с ЯК в стадии обострения заболевания, а также у 20 больных в стадии ремиссии с помощью метода мультиплексного анализа (Bio-Rad Hercules, USA). Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета программ STATISTICA 6.0, применялись непараметрические методы описательной статистики (метод Манна-Уитни). Контрольную группу составили 11 здоровых добровольцев.

Результаты и обсуждение. Анализ полученных результатов показал достоверное увеличение уровня $IL4$ у пациентов с ЯК как в обострении, так и в период ремиссии заболевания. Так, в период обострения ЯК уровень ключевого цитокина Th2-лимфоцитов $IL4$, достигал 3,23 пг/мл [2,18;5,02], а в ремиссии – 3,42 пг/мл [2,8;4,18], в то время как в контрольной группе указанные показатели не превышали 1,87 пг/мл [1,4;3,2], ($p = 0,002$; 0,009 соответственно). Повышение уровня данного цитокина указывает на заинтересованность субпопуляции Th2 лимфоцитов в развитии иммунного воспаления у пациентов с ЯК, что соответствует общепринятым представлениям о Th2-опосредованном иммунном ответе при указанной патологии. В то же время в нашем исследовании было показано также и достоверное увеличение уровня $IFN\gamma$ у пациентов с ЯК как в обострении, так и в период ремиссии заболевания. Так, в период обострения заболевания уровень $IFN\gamma$ достигал 176,15 пг/мл [65,15;359,84], а в ремиссии – 42,6 пг/мл [29,4;64,45], в то время как в контрольной группе указанные показатели не превышали 16,5 пг/мл [12,3;23,2], ($p=0,00107$; 0,0118 соответственно).

Традиционно принято считать, что $IFN\gamma$ является антагонистом $IL4$ и повышается при иммунном ответе, опосредованном субпопуляцией Th1 лимфоцитов, что в целом противоречит известной концепции Th2 опосредованного

формирования аутоиммунного воспаления при ЯК. В тоже время, как нами указывалось ранее, значимое повышение уровня $IFN\gamma$, также может быть связано и с активацией ВЛК преимущественно 1 типа и косвенно указывать на заинтересованность обозначенной группы клеток в патогенезе ЯК. Кроме того, наряду с увеличением уровня $IL4$ и $IFN\gamma$, нами было выявлено достоверное увеличение уровня $IL17A$ у пациентов с ЯК как в обострении, так и в период ремиссии заболевания. В период обострения ЯК уровень $IL17A$ достигал 15 пг/мл [12,11;23,38], а в ремиссии – 14,68 пг/мл [11,29;17,19], в то время как в контрольной группе указанные показатели не превышали 7,36 пг/мл [5,18;8,06], ($p=0,00007$; 0,00029 соответственно). Известно, что $IL17A$ является основным цитокином, секретируемым Th17 лимфоцитами и, следовательно, увеличение его уровня может свидетельствовать о повышении функциональной активности Th17. Однако, согласно данным литературы, ВЛК 3 типа также способны секретировать $IL17A$ и могут дублировать функцию адаптивной субпопуляции лимфоцитов Th17 [3]. Поэтому в патогенезе ЯК наряду с показанной многими авторами ролью Th17 лимфоцитов трудно исключить возможность участия и ВЛК 3 типа.

Выводы. Увеличение уровней $IFN\gamma$, $IL17A$ косвенно может свидетельствовать о повышении функциональной активности врожденных лимфоидных клеток 1 и 3 типа и их возможном вкладе в индукцию и поддержание хронического иммунного воспаления при ЯК как при обострении, так и в период ремиссии заболевания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Гастроэнтерология. Национальное руководство // Под ред. В. Т. Ивашкина, Т. Л. Лапиной. ГЭОТАР Медиа, 2008. – 754 с. [Gastroenterology. National guidelines // Edited by V. T. Ivashkin, T. L. Lapina. GEOTAR Media, 2008. – 754 p.]
2. Galvez J. Role of Th17 cells in the Pathogenesis of Human IBD // ISRN Inflamm. 2014 March 25.
3. Artis D., Spits H. The biology of innate lymphoid cells // Nature. 2015; 517:293–301. doi:10.1038/nature14189.
4. Gérard Eber, Marco Colonna, James P. Di Santo, Andrew N. J. McKenzie. Innate Lymphoid Cells: a new paradigm in immunology // Science. 2015 May 22; 348(6237): aaa6566. doi:10.1126/science.aaa6566.
5. Bernink J. H., Krabbendam L., Germar K., de Jong E., Gronke K., Kofoed-Nielsen M., et al. Interleukin-12 and -23 control plasticity of CD127(1) group 1 and group 3 innate lymphoid cells in the intestinal lamina propria // Immunity. 2015;43:146–60.

THE ROLE OF INNATE LYMPHOID CELLS IN THE PATHOGENESIS OF IMMUNE INFLAMMATION IN PATIENTS WITH ULCERATIVE COLITIS

© 2018 A. R. Valeeva*, O. V. Skorokhodkina

*E-mail: aliv05@mail.ru

FSBEI HE Kazan SMU MOH Russia, Kazan, Russia

Innate lymphoid cells (ILCs) originate from the same lymphoid precursor as other lymphocytes and may mirror the phenotypes and functions of CD4⁺ T cells. However, in contrast to CD4⁺ T cells, ILCs do not express acquired antigen receptors or undergo clonal selection and expansion when stimulated. Three main types of ILCs are known nowadays: ILC1s, ILC2s, ILC3s which are differentiated by the cytokines the release. The article presents some new data on the role of innate lymphoid cells in the pathogenesis of chronic immune inflammation in patients with ulcerative colitis by the production of proinflammatory cytokines IFN γ , IL17. These cytokines released by ILC1s and ILC3s may be crucial in the maintenance of immune inflammation in patients ulcerative colitis.

Key words: cytokine, ulcerative colitis, innate lymphoid cells

Authors:

Valeeva A. R., ✉ postgraduate student, Department of Clinical Immunology and Allergy, FSBEI HE Kazan SMU MOH Russia, allergist-immunologist Republican clinical hospital, Kazan, Russia; **E-mail:** aliv05@mail.ru;

Skorokhodkina O. V., DrSci, Professor, Chief of Department of Clinical Immunology and Allergy, FSBEI HE Kazan SMU MOH Russia, Kazan, Russia.

ПРИВЕРЖЕННОСТЬ ТЕРАПИИ ВВИГ У БОЛЬНЫХ С ПЕРВИЧНЫМ ИММУНОДЕФИЦИТОМ: ОБЩАЯ ВАРИАБЕЛЬНАЯ ИММУННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

© 2018 г. М. М. Васильева^{1,2*}, И. Л. Шестопалова²

*E-mail: mmv08@inbox.ru

¹КГБОУ ДПО Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения
МЗ Хабаровского края, Хабаровск, Россия

²КГБУЗ Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С. И. Сергеева, Хабаровск, Россия

Общая переменная иммунная недостаточность (ОВИН) относится к группе первичных иммунодефицитов и представляет собой гетерогенный синдром, характеризующийся преимущественным поражением гуморального звена иммунитета в сочетании с другими иммунными нарушениями, в частности с изменениями Т-клеточного звена иммунитета. Особенностью данного первичного иммунодефицита является возможность его развития в любом возрасте, но у большинства больных манифестация болезни происходит на втором десятилетии жизни. Одинаково часто страдают мужчины и женщины. Клиническими проявлениями ОВИН являются бактериальные, вирусные и грибковые инфекции, для которых характерно хроническое или рецидивирующее течение. По локализации преобладают поражения бронхолегочной системы: острые пневмонии, преимущественно тяжелого течения; хронический бронхит практически всегда осложняется бронхоэктатической болезнью и заболевания ЛОР-органов (отиты, синуситы). Несколько реже встречается поражение ЖКТ, аутоиммунные, лимфопролиферативные и аллергические заболевания. Основным методом лечения данной категории больных является пожизненная заместительная терапия препаратами иммуноглобулинов для внутривенного введения (ВВИГ). Согласно Федеральным клиническим рекомендациям (2014) ВВИГ имеет 2 режима дозирования и вводятся ежемесячно. При адекватной заместительной пожизненной ежемесячной терапии ВВИГ у пациентов с ОВИН продолжительность жизни не отличается от продолжительности жизни в обычной популяции. При отсутствии заместительной терапии ВВИГ у больных ОВИН возможно развитие летального исхода. На сегодняшний день существуют три основные проблемы, связанные с данной патологией — поздняя диагностика заболевания, трудности лекарственного льготного обеспечения отдельных категорий больных. Особо остро стоит проблема формирования приверженности терапии (достижение комплаенса) у больных ОВИН.

Ключевые слова: Общая переменная иммунная недостаточность (ОВИН), комплаенс, внутривенные иммуноглобулины (ВВИГ)

DOI: 10.31857/S102872210002616-2