

НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ИММУНИТЕТА БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ РИНОСИНУСИТОМ НА ФОНЕ ИНФИЦИРОВАНИЯ ХЛАМИДИЙНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Н. Н. СИДОРЕНКО

SOME IMMUNITY PARAMETERS IN CHRONIC RHINOSINUSITIS AGAINST A BACKGROUND OF CHLAMYDIA INFECTION

N. N. SIDORENKO

Харьковский государственный медицинский университет, Украина

Установлена роль в развитии иммунной недостаточности у больных хроническим риносинуситом с наличием хламидийной инфекции дефицита Т-хелперов (CD4+) и повышения количества Т-супрессоров/цитотоксических (CD8+). Сделан вывод о необходимости иммунологического мониторинга для оценки эффективности комплексного лечения и профилактики рецидивов заболевания.

Ключевые слова: хронический риносинусит, хламидийная инфекция, иммунитет.

The role of T-helper (CD4+) deficiency and increased T-suppressor/cytotoxic (CD8+) level in immune insufficiency development in patients with chronic rhinosinusitis and Chlamydia infection was determined. The author concludes about the necessity of immunological monitoring for evaluation of the efficacy of complex treatment and relapse prevention.

Key words: chronic rhinosinusitis, Chlamydia infection, immunity.

В последние годы значительно возросло количество научных исследований, посвященных изучению роли микробных возбудителей в развитии системных и хронических воспалительных заболеваний человека [1]. Рост удельного веса хронических инфекционно-воспалительных заболеваний в значительной степени обусловлен изменением биологических свойств условно-патогенной флоры под влиянием факторов окружающей среды. Их антигены, отличающиеся слабой иммуногенностью, привели к длительной персистенции в организме бактерий, вирусов, простейших, что послужило основой формирования хронического инфекционно-воспалительного процесса с частыми его обострениями.

В настоящее время привлекает внимание не столько выраженность хронических воспалительных процессов на фоне персистирующей инфекционной патологии, сколько состояние иммунной системы — вторичная иммунная недостаточность, определяющая общую реактивность организма при сочетанной патологии [2].

Вторичная иммунная недостаточность (ВИН) является выражением функциональной неадекватности иммунного ответа на антигенную нагрузку. Суть патогенеза любой формы ВИН — индуцированной или спонтанной — заключается в невозможности или неполноте элиминации антигена. Это связано с тем, что антигенная нагрузка может превышать возможности иммунной системы некоторых индивидов, и в таких случаях формируется состояние иммунной недостаточности, несмотря даже на формально «нормальные» показатели иммунитета. В то же время при наличии такого синдрома

иммунной недостаточности работа системы может не проявляться никакими клиническими признаками, если данный дефект компенсируется другими компонентами системы [3], поскольку иммунная система организма является одним из существенных факторов, обеспечивающих поддержание гомеостаза, и находится под влиянием сложных взаимодействий.

Согласно современной классификации вторичных иммунодефицитных состояний, внутриклеточные инфекции, в частности, хламидии, лежат в основе иммунологической компрометации [4]. В специальной литературе достаточно широко освещается роль хламидий в развитии респираторной патологии, однако имеющиеся данные носят фрагментарный и подчас противоречивый характер. Это не в последнюю очередь связано с тем, что иммунные нарушения при приобретенной форме хламидиоза, сопровождающейся латентным его течением у большинства носителей репродуктивного возраста, характеризуются значительной вариабельностью и неоднозначностью. Последнее может быть связано как со свойствами самого возбудителя (способностью к внутриклеточному паразитированию), так и с особенностями формирующегося адаптивного ответа (прежде всего иммунного) организма «хозяина» [5].

Целью настоящей работы явилось изучение исходного состояния иммунитета больных хроническим риносинуситом (ХР) на фоне верифицированного инфицирования хламидийной инфекцией (ХИ).

Было проведено клинико-иммунологическое обследование 67 больных ХР, которых по резуль-

татам проведенной диагностики ХИ разделили на две группы: первую составили 30 больных ХР без ХИ, во вторую вошли 37 больных ХР с наличием ХИ.

Популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови определяли с помощью моноклональных антител (МКА или CD-маркеры) «Клоноспектр» (производство Российского онкологического центра, Москва) методом непрямой реакции поверхностной иммунофлюоресценции [6]. Изучали уровень экспрессии CD3+ (зрелые Т-лимфоциты), CD4+ (хелперы/индукторы), CD8+ (супрессоры/цитотоксические), CD19+ (В-лимфоциты). Определение уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови обследованных больных проводили спектрофотометрическим методом [7]. Уровень сывороточных иммуноглобулинов основных классов – G, A, M – изучали методом радиальной иммунодиффузии [8]. Фагоцитарную активность нейтрофилов периферической крови определяли методом завершеного фагоцитоза [9].

Статистическая обработка результатов проведена с помощью пакета программ Microsoft Excel. Достоверность различий определялась по *t*-критерию Стьюдента.

Среднегрупповой и индивидуальный анализ иммунограмм исходного состояния иммунитета у больных выявил различия в изучаемых параметрах, более выраженное у пациентов второй группы (табл. 1). Данные об уровне экспрессии зрелых тимусзависимых лимфоцитов, выявляемых CD3+ моноклональными антителами, показал значительное снижение их количества в периферической крови у последних.

Среднегрупповое содержание данной популяции лимфоцитов в периферической крови у больных второй группы находилось на уровне нижней границы референтной физиологической нормы и было достоверно ниже, чем у пациентов первой группы, составив в среднем $46,7 \pm 1,9\%$ ($p < 0,05$). Индивидуальный анализ иммунограмм у второй группы больных показал, что у 68% из них относительное содержание зрелых Т-общих лимфоцитов было меньше нижней границы доверительного интервала среднестатистической нормы.

Следовательно, снижение относительно содержания уровня общих тимусзависимых лимфоцитов (CD3+) при наличии ХИ является одной из характерных особенностей состояния Т-клеточного звена иммунитета данной категории пациентов.

Значительные изменения у пациентов второй группы были выявлены в содержании регуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов – CD4+ (Т-хелперов/индукторов) и CD8+ (Т-супрессоров/цитотоксических). При ХР на фоне ХИ наблюдалось достоверное снижение содержания CD4+-клеток, которое сопровождалось повышением уровня CD8+-лимфоцитов. В то же время у 58,3% пациентов первой группы количество CD4+-лимфоцитов составило нижнюю границу доверительного интервала среднестатистической нормы без увеличения на этом фоне количества цитотоксических клеток-супрессоров. Границы 95%-ного доверительного интервала для данной субпопуляции регуляторных Т-лимфоцитов практически соответствовали референтным значениям.

Среднее значение иммунорегуляторного индекса (ИРИ) находилось у пациентов первой

Таблица 1

Исходные показатели состояния иммунитета больных хроническим риносинуситом на фоне инфицирования ХИ

| Изучаемые показатели | Группы больных | | Референтные величины нормы |
|----------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------------|
| | первая, <i>n</i> = 30 | вторая, <i>n</i> = 37 | |
| Лимфоциты, % | 32,5±6,8 | 34,9±6,6 | 19÷40 |
| CD3+, % | 53,2±4,5 | 46,7±6,0* | 45÷65 |
| CD4+, % | 34,7±4,3 | 24,1±0,9 | 30÷42 |
| CD8+, % | 20,1±1,5 | 25,8±1,4** | 14÷24 |
| CD4+/CD8+, у. е. | 1,63±0,09 | 0,84±0,06*,** | 1,1÷2,5 |
| CD19+, % | 6,9±0,9 | 8,4±0,8 | 4÷14 |
| ЦИК, у. е. | 75,0±9,5 | 109,7±10,2*,** | 40÷80 |
| IgG, г/л | 11,8±0,9 | 15,9±0,4 | 8,5÷16,5 |
| IgA, г/л | 2,0±0,5 | 1,8±0,9 | 1,2÷2,6 |
| IgM, г/л | 1,0±0,08 | 0,7±0,06*,** | 0,7÷1,8 |
| ФИ, % | 90,8±5,5 | 89,0±4,3 | 72÷92 |
| ФЧ, у. е. | 3,7±0,6 | 3,2±0,4 | 2÷5 |
| ИЗФ, у. е. | 0,97±0,07 | 0,79±0,09*,** | ≥1,0 |

Примечание. * – достоверно по отношению к физиологической норме;

** – достоверно по отношению к референтной группе больных ($p < 0,05$).

группы в пределах референтных значений данного показателя, в то время как при наличии ХИ этот параметр был достоверно ниже по сравнению и со значениями физиологической нормы, и со значениями у пациентов первой группы, составив $0,84 \pm 0,06$ у. е. ($p < 0,05$).

Такое перераспределение концентрации Т-хелперов и Т-супрессоров при наличии ХИ с выраженным снижением ИРИ может стать существенным фактором, предрасполагающим к развитию стойкой иммунокомпрометации, и приводить к развитию хронизации основного заболевания.

Популяция В-лимфоцитов (CD19+) у больных обеих групп до лечения не имела значительных различий. Количество их у пациентов первой группы составило $6,9 \pm 0,9\%$, у пациентов второй группы — $8,4 \pm 0,8\%$.

В отличие от Т-лимфоцитов, основной тенденцией изменения уровня циркулирующих В-лимфоцитов при различных процессах является повышение их количества. Снижение же относительного их содержания в периферической крови недостаточно хорошо определяется из-за низких границ нормальных значений, что обуславливает низкую диагностическую и прогностическую ценность направления изменений данной популяции циркулирующего пула лимфоцитов крови [10].

Однако вполне самостоятельным параметром, позволяющим оценивать функциональную активность В-клеточного звена иммунитета в работе иммунной системы, является уровень в сыворотке крови иммуноглобулинов разных классов.

Анализ концентрации сывороточных иммуноглобулинов основных классов — G, A, M — обследованных групп пациентов выявил перераспределение их продукции по сравнению с референтной нормой. У больных первой группы содержание IgG находилось в пределах референтных значений среднестатистической нормы $11,8 \pm 0,9$ г/л, в то время как при ХР на фоне ХИ наблюдалось достоверное ($p < 0,05$) усиление его секреции, достигшее верхней границы доверительного интервала нормальных значений. Индивидуальный анализ иммунограмм показал, что продукция IgG в обеих группах наблюдения была повышенной у 23% пациентов первой и у 43,3% — второй группы.

Содержание сывороточного IgA в обеих группах обследованных находилось на уровне нижней границы референтных значений нормы и составило соответственно $2,0 \pm 0,5$ и $1,8 \pm 0,9$ г/л. При этом уровень IgM, являющегося медиатором первичного иммунного ответа на антигенное воздействие, находился у больных обеих групп на нижней границе условной референтной нормы, а его снижение было более выраженным при ХР на фоне ХИ — $1,0 \pm 0,08$ и $0,7 \pm 0,06$ г/л соответственно.

Показатели концентрации сывороточных иммуноглобулинов основных классов являются вполне самостоятельными параметрами, позволяющими оценить функциональную активность гуморального звена иммунитета.

Известно, что определенную ценность для определения области преимущественного поражения (слизистых оболочек или глубоких слоев тканей) имеет оценка содержания иммуноглобулинов основных классов. Более постоянным является соотношение уровней иммуноглобулинов при хронических процессах, которые зачастую сопровождаются повышением концентрации сывороточных иммуноглобулинов (преимущественно класса G) за счет выброса их из депо в ответ на внедрение чужеродного антигена [11].

Можно предположить, что снижение концентрации IgM при гиперпродукции IgG у больных ХР на фоне ХИ является следствием развития хронического воспалительного процесса. Как известно, течение любой воспалительной реакции при постоянном контакте с антигеном (персистенция ХИ) может сопровождаться нарастанием уровня IgG и IgA. Однако во многих случаях эта динамика вуалируется физиологическим перераспределением иммуноглобулинов, поскольку имеют место трудносоставимые с клинической картиной переходы уровней иммуноглобулинов разных классов от снижения к повышению [12].

У всех показателей гуморального звена иммунитета особое внимание обращает на себя тот факт, что у больных ХР с наличием ХИ среднегрупповой уровень ЦИК был достоверно выше ($p < 0,05$), чем у пациентов первой группы, и составил $109,7 \pm 10,2$ у. е. против $75,0 \pm 9,5$ у. е.

На основании оценки концентрации иммуноглобулинов и ЦИК при ХР с наличием ХИ можно заключить, что гиперпродукция ЦИК является следствием перепродукции IgG, составляющего их основу. Последнее связано с тем, что при постоянном контакте с антигеном происходит нарастание IgG, а количество антигена при этом может находиться на базальном уровне, т. е. образование иммунных комплексов происходит в условиях гиперпродукции антитела при наличии постоянного антигенного стимула, вызванного ХИ, с одной стороны, и степенью иммунокомпрометации пациента — с другой.

Анализ факторов неспецифической иммунной защиты показал, что поглотительная способность нейтрофилов периферической крови (фагоцитарный индекс и фагоцитарное число) обеих групп наблюдения не отличалась от таковой у клинически здоровых лиц, однако при ХР с наличием ХИ наблюдалось достоверное ($p < 0,05$) угнетение их переваривающей способности. Индекс завершенности фагоцитоза (ИЗФ) составил у больных второй группы $0,79 \pm 0,09$ у. е. против $0,97 \pm 0,07$ у. е. у пациентов первой группы.

Известно, что нейтрофильные гранулоциты являются основными эффекторными клетками в борьбе с внеклеточными возбудителями, в то время как при внутриклеточных возбудителях (в нашем случае *Chlamydia spp.*) основными эффекторными клетками являются макрофаги [13] и Т-лимфоциты [14]. Однако и в том, и другом

случае вся совокупность реализации межклеточного взаимодействия факторов специфической и неспецифической защиты организма от возбудителя происходит при помощи одних и тех же медиаторов иммунного ответа — IL-1, IL-2, IL-6, интерферонов и других цитокинов, продуцируемых после активизации антигенами иммунокомпетентных клеток [15].

В связи с этим изучение фагоцитарной активности нейтрофилов периферической крови может иметь определенную диагностическую ценность в тех случаях, когда инфицирование хламидиями проявляется клинически развитием воспалительных заболеваний, в нашем случае — хронические риносинуситы.

В целом результаты проведенного исследования позволяют сделать следующие выводы.

Литература

1. Пак С. Г., Малов В. А., Горобченко А. Н. Инфекционные болезни: расширяя традиционные представления // Тер. архив.— 2003.— Т. 75, № 11.— С. 5–10.
2. Косякова Н. И., Гражданкин Е. Б., Прохоренко И. Р. Особенности показателей иммунного статуса при хронических инфекционно-воспалительных заболеваниях // Мед. иммунология.— 2002.— Т. 4, № 2.— С. 151.
3. Михайленко А. А., Покровский В. И. Вторичная иммунная недостаточность // Тер. архив.— 1998.— Т. 70, № 11.— С. 5–9.
4. Патогенез синдрома вторичной иммунной недостаточности и подходы к его лечению / О. В. Москалец, Ф. Н. Палеев, А. А. Котова и др. // Клини. мед.— 2002.— Т. 80, № 11.— С. 18–23.
5. Малов В. А., Пак С. Г. Медико-биологические аспекты проблемы интоксикации в инфекционной патологии // Тер. архив.— 1992.— № 11.— С. 7–11.
6. Стандартизация методов иммунофенотипирования клеток крови и костного мозга человека / А. А. Тотолян, И. А. Балдуева, Л. Н. Бубнова и др. // Клини. лаб. диагностика.— 2002.— № 8.— С. 38–45.
7. Карпищенко А. И. Медицинские лабораторные технологии и диагностика: Справочник. Медицинские лабораторные технологии.— СПб: Интермедика, 1999.— Т. 2.— С. 307–308.
8. Mancini G., Carbonare A. O., Haremans J. F. Immunochemical quantitation of antigens by single radial diffusion // Immunochem.— 1965.— Vol. 2.— P. 235–238.
9. Кудрявицкий А. И. Оценка киллерной бактерицидности нейтрофилов периферической крови здоровых доноров и больных в прямом визуальном тесте // Лаб. дело.— 1985.— № 1.— С. 45–47.
10. Лебедев К. А., Понякина И. Н. Иммунограмма в клинической практике.— М.: Наука, 1990.— 224 с.
11. Покровский В. И., Гордиенко С. П., Литвинова В. И. Иммунология инфекционного процесса.— М.: Медицина, 1994.— 201 с.
12. Лебедев К. А., Понякина И. Д., Авдеева В. С. Системное представление о спокойном и активном функционировании иммунной системы // Успехи совр. биологии.— 1991.— Т. 111, вып. 2.— С. 229–245.
13. Войтенков Б. В., Окулов В. Б. Основные характеристики макрофага как клетки-эффектора // Вестн. РАМН.— 1995.— № 4.— С. 59–64.
14. Запорожан В. Н., Беспоясная В. В., Грушецкая Е. В. Иммунологические аспекты воспалительных процессов придатков матки // Врач. дело.— 2001.— № 3.— С. 21–24.
15. Насонов Е. Л. Современные направления иммунологических исследований при хронических воспалительных и аутоиммунных заболеваниях человека // Тер. архив.— 2001.— Т. 73, № 8.— С. 43–46.

Поступила 06.04.2006