

Сергеева И.В.

Характеристика иммунного статуса больных гриппом

ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Красноярск

Sergeeva I.V.

Characteristic of the immune status of patients with flu

Резюме

Иммунный ответ на антиген, передающийся воздушным путем, зависит от комплексного взаимодействия факторов врожденного и приобретенного иммунитета: клеток слизистой верхних дыхательных путей, антигенов, Т- и В-лимфоцитов, неспецифических факторов защиты верхних дыхательных путей. Большинство вирусов гриппа обнаруживаются и уничтожаются в течение нескольких часов механизмами врожденного иммунитета, эфффекторы которого не являются антигенспецифическими и не требуют длительного периода индукции. В систему врожденного иммунитета вовлекаются такие компоненты, как слизь, интерфероны и другие цитокины, комплемент, антигенпредставляющие клетки, натуральные киллеры. Если вирусы гриппа смогут избежать этих ранних защитных механизмов, они обнаруживаются и уничтожаются адаптивными механизмами, где Т- и В-лимфоциты и их продукты функционируют как антигенспецифические эфффекторы (антитела, цитотоксические Т-клетки). Продолжительность иммунитета при вирусной инфекции зависит как от природы вируса (цитопатогенность, скорость накопления, способы уклонения от иммунной системы хозяина), так и от факторов врожденного, и адаптивного иммунитета макроорганизма, формирования иммунологической памяти после первичной встречи с вирусом, обусловленной образованием Т- и В-клеток памяти.

Ключевые слова: грипп, иммунный статус, иммунная дисфункция

Summary

The immune answer to an anti-gene which is transferring air puky, depends on complex interaction of factors of the vrozhkdenny and acquired immunity: cages mucous the top respiratory ways, anti-genes, T - V-lymphocytes and nespetsificheskyy factors of protection of the top respiratory ways. The majority of viruses of flu are found and destroyed within several hours by mechanisms of the congenital immunity which effectors aren't antigenspetsifichny and don't demand the long period of an induction. Such components are involved in system of congenital immunity, as slime, интерфероны and others цитокины, a complement, antigenpredstavlayayushchy cages, natural killers. If viruses of flu are able to avoid these early protective mechanisms, they are found and destroyed by adaptive mechanisms where T - both V-lymphocytes and their products function as antigenspetsificheskyy effectors (antibodies, cytotoxic T-cages). Immunity duration at a virus infection depends as by nature a virus (cytopathogenicity, speed a nakoplekniya, ways of evasion on immune system of the owner), and on factors congenital, and adaptive immunity of a macroorganism, formation of immunological memory after primary meeting with a virus, the T caused by education - and memory V-cages.

Keywords: flu, immune status, immune dysfunction

Введение

Большинство вирусов гриппа обнаруживаются и уничтожаются в течение нескольких часов механизмами врожденного иммунитета, эфффекторы которого не являются антигенспецифическими и не требуют длительного периода индукции. В систему врожденного иммунитета вовлекаются такие компоненты, как слизь, интерфероны и другие цитокины, комплемент, антигенпредставляющие клетки, натуральные киллеры [1,2,3,4]. Если вирусы гриппа смогут избежать этих ранних защитных механизмов, они обнаруживаются и уничтожаются адаптивными механизмами, где Т- и В-лимфоциты и их продукты функционируют как анти-

генспецифические эфффекторы (антитела, цитотоксические Т-клетки). Продолжительность иммунитета при вирусной инфекции зависит как от природы вируса (цитопатогенность, скорость накопления, способы уклонения от иммунной системы хозяина), так и от факторов врожденного, и адаптивного иммунитета макроорганизма, формирования иммунологической памяти после первичной встречи с вирусом, обусловленной образованием Т- и В-клеток памяти [1,4].

Материалы и методы

Исследования проводились на базе инфекционного корпуса ГКБСМП им. Н.С. Карповича г. Красноярска

Материалом для данной работы послужили наблюдения за 99 больными гриппом в возрасте от 18 до 41 года. Больные были распределены на три группы: 1 группа – грипп, средней степени тяжести (32 больных), 2 группа – грипп, тяжелой степени (21 больной), 3 группа – грипп, тяжелый осложненный. Диагноз гриппа был подтвержден методом ИФА, РТГА, а генетический материал вирусов определяли в крови методом ПЦР. За диагностически достоверное принимали увеличение оптической плотности на 0,5 ед. и более в ИФА в динамике заболевания и 4-х кратное нарастание титров антител в РТГА.

Определение в крови регуляторных субпопуляций лимфоцитов проводилось методом проточной цитофлуориметрии с использованием панели сертифицированных моноклональных антител и соответствующих реактивов и лизирующих растворов. Концентрация сывороточных иммуноглобулинов IgA, IgM и IgG в сыворотке крови определялась иммуноферментным методом. Определение количественных показателей фагоцитарного звена производилась по Д.Н. Маянскому.

Контролем служили показатели 37 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни.

Результаты и обсуждение

Исследование параметров периферической крови и показателей иммунитета проводилось обследованным пациентам при поступлении в стационар. Общими изменениями клинико-лабораторных показателей для всех групп больных по сравнению с параметрами контрольной группы, вне зависимости от тяжести течения заболевания, являлись палочкоядерный сдвиг формулы, снижение процента эозинофилов, высокий гемоглобин и моноцитоз. Первые три показателя свидетельствовали о наличии явной интоксикации у больных гриппом и развитии гиповолемии на фоне гипертермии. Увеличение же относительного и абсолютного количества моноцитов, характерное для острой вирусной инфекции, как таковой, расценивалось как подтверждающий диагностический критерий. Неоднозначной была динамика числа лейкоцитов и СОЭ. В первой группе пациентов при среднетяжелом течении заболевания оба параметра сохранялись на уровне здоровых, во второй и третьей – СОЭ превышала контрольные цифры ($P < 0,001$ и $P < 0,01$; соответственно). Однако, если у больных с развитием осложнений болезни (3-я группа) наблюдался умеренный лейкоцитоз ($P < 0,001$), то у пациентов второй группы – лейкопения ($P < 0,05$). Разнонаправленность отмечалась и в изменении относительного количества лимфоцитов и сегментоядерных нейтрофилов. Для обследованных больных первой группы был характерен лимфоцитоз, тогда как для 2-й и 3-й – лимфопения, более выраженная при развитии осложнений основного заболевания ($P < 0,001$ по отношению к параметру первой и второй групп пациентов). Меньшее, по сравнению с контролем ($P < 0,001$), ко-

личество зрелых нейтрофилов наблюдалось при средней степени тяжести гриппа. У больных 2-ой группы – этот показатель соответствовал контрольному значению, а в 3-ей группе – достоверно его превышал ($P < 0,001$).

Анализ иммунного статуса больных гриппом при разной степени тяжести свидетельствовал о значительных отличиях исследованных параметров как по отношению к контролю, так и в группах между собой (табл. 1). Так, у пациентов 1-ой группы, по сравнению с группой контроля, помимо относительного лимфоцитоза наблюдалось увеличение как относительного ($P < 0,001$), так и абсолютного количества CD3-лимфоцитов ($P < 0,001$), повышение концентраций IgM ($P < 0,001$) и IgG ($P < 0,001$), а также ФЧ ($P < 0,001$). Это в совокупности отражало активацию специфических факторов защиты и адекватность противовирусного ответа.

Показатели иммунитета больных 2-ой группы характеризовались более существенными нарушениями формирования специфического ответа на возбудитель инфекционного процесса. Очевидно, за счет уже указанной лейкопении у пациентов данной группы отмечалась и абсолютная лимфопения ($P < 0,001$), и снижение абсолютного количества CD3-лимфоцитов ($P < 0,001$ – по отношению к показателю контроля и по сравнению с параметром 1-й группы), несмотря на увеличение процента CD3-клеток ($P < 0,01$ – с контрольным значением; $P < 0,001$ – с показателем 1-й группы больных). Кроме этого, наблюдалось повышение дифференцировки цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8), участвующих в противовирусной защите ($P < 0,001$ – с соответствующим параметром контроля и 1-й группы).

Необходимо отметить также особенности гуморального ответа у больных 2-ой группы. Так, при высоком значении показателя IgM ($P < 0,001$ – по сравнению с контролем, $P < 0,05$ – с 1-й группой), концентрация IgA была низкой ($P < 0,001$), а IgG сохранялся на уровне здоровых лиц. Кроме того, несмотря на достоверное угнетение поглотительной способности фагоцитов ($P < 0,05$ – с контрольным значением; $P < 0,001$ – с параметром 1-й группы больных), показатель ФЧ, косвенно отражающий функциональную активность фагоцитирующих клеток, не отличался от соответствующего значения группы контроля (табл. 1). Следовательно, нарушения в иммунном статусе, полученные при обследовании пациентов данной группы, способствовали тяжелому варианту течения основного заболевания ввиду «замедленной» реакции специфического гуморального ответа. Однако сохранение дифференцировки клеточных популяций, «презентационной» функции на уровне практических здоровых лиц, вероятно, «адаптированность» механизмов противинфекционной защиты способствовали отсутствию осложнений (в анамнезе у этих пациентов – частые перенесенные ОРВИ).

Изменения иммунологических параметров больных 3-й группы свидетельствовали о выраженном угнетении специфического иммунного ответа. Помимо отмеченной ранее относительной и абсолютной лимфопении ($P < 0,001$), наблюдалось снижение абсолютного количества CD3-лимфоцитов ($P < 0,001$ – по отношению

Таблица 1. Показатели иммунитета больных гриппом при разных вариантах его течения

Показатели	Контроль (n=36)	1-я группа (n=32)	2-я группа (n=21)	3-я группа (n=46)
Лимфоциты, %	30,17±0,76	34,75±0,88 P1<0,001	21,89±1,19 P1, P2<0,001	14,38±0,91 P1, P2, P3<0,001
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	1,85±0,04	2,05±0,08	1,18±0,07 P1, P2<0,001	0,99±0,05 P1, P2<0,001 P3<0,05
CD ₄ , %	61,19±1,53	71,22±0,70 P1<0,001	66,38±1,19 P1<0,01, P2<0,001	60,26±0,85 P2, P3<0,001
CD ₄ , 10 ⁹ /л	1,12±0,03	1,50±0,03 P1<0,001	0,79±0,03 P1, P2<0,001	0,60±0,02 P1, P2, P3<0,001
CD ₈ , %	45,36±0,99	41,50±0,93 P1<0,01	37,81±0,88 P1<0,001, P2<0,01	37,72±0,58 P1, P2<0,001
CD ₈ , 10 ⁹ /л	28,61±0,70	28,97±0,69	32,57±0,60 P1, P2<0,001	32,22±0,54 P1, P2<0,001
ИРН	1,61±0,05	1,45±0,03 P1<0,01	1,19±0,04 P1, P2<0,001	1,22±0,03 P1, P2<0,001
CD ₁₆ , %	11,67±0,37	10,57±0,42	11,82±0,34 P2<0,05	11,08±0,21 P1<0,05, P3<0,01
CD ₁₆ , 10 ⁹ /л	0,21±0,008	0,22±0,007	0,14±0,01 P1, P2<0,001	0,11±0,004 P1, P2, P3<0,001
IgA, г/л	2,89±0,10	3,10±0,09	2,55±0,10 P1<0,01, P2<0,001	2,56±0,05 P1<0,01, P2<0,001
IgM, г/л	1,38±0,06	1,68±0,06 P1<0,001	1,89±0,07 P1<0,001, P2<0,05	1,35±0,04 P1, P2<0,001
IgG, г/л	12,23±0,35	14,56±0,28 P1<0,001	12,41±0,37 P2<0,001	12,61±0,20 P2<0,001
ЦИК, у.е.	30,86±1,48	22,06±0,76 P1<0,001	19,62±0,91 P1<0,001, P2<0,05	21,43±0,66 P1<0,001
ФИ, %	61,14±1,34	63,38±1,00	57,24±1,17 P1<0,05 P2<0,001	66,22±0,98 P1<0,01 P2<0,05 P3<0,001
ФЧ	5,78±0,16	7,57±0,15 P1<0,001	5,54±0,15 P2<0,001	7,30±0,13 P1, P3<0,001

P1 – достоверность различий с показателями здоровых людей.

P2, 3 – достоверность различий показателей между группами.

к сравниваемым группам) при сохранении на уровне контрольного значения процента CD3-клеток. Однако значительно повышалась дифференцировка цитотоксических CD8-лимфоцитов (P<0,001 – с соответствующим параметром контрольной и 1-й группы). Практически отсутствовала реакция на инфекционный процесс гуморального звена: концентрации IgM и IgG не отличались от показателя здоровых лиц, уровень же IgA был существенно ниже (P<0,01 – по сравнению с контролем, P<0,001 – с 1-й группой).

Следует отметить, что функциональная активность фагоцитирующих клеток у пациентов третьей группы сохранялась высокой. Оба исследованных параметра (ФИ, ФЧ) достоверно превышали соответствующие показатели и контрольной (P<0,01), и сравниваемых групп больных (P<0,05 и P<0,001; соответственно) (табл. 1).

Заключение

Общим для всех групп обследованных пациентов являлось снижение пролиферации и дифференцировки CD4-лимфоцитов (по отношению к контролю – P<0,01 для 1-й и 2-й групп; P<0,001 – для третьей), наиболее выраженное при тяжелой степени гриппа. Кроме этого, у больных 2-ой и 3-й групп наблюдалась абсолютная В-лимфопения (P<0,001 – с контролем, показателем 1-й группы и в группах между собой). ■

Сергеева И.В., кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии с курсом ПО ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, г. Красноярск; Адрес для переписки - 660100, г. Красноярск, ул. Кравченко, дом 2, квартира 275, сот.тел.: 89029901628, электронный адрес: infeccia7979@mail.ru.

Литература:

1. Длительность активно приобретенной иммунной защиты от гриппа / О.К. Кузнецов, Л.А. Степанова, Е.Г. Головачева [и др.] // Мед. академ. журн. – 2010. – № 1. – С. 15-26.
2. Ильичева, Т.Н. Репродукция вируса гриппа человека и иммунопатогенез вызываемого им заболевания / Т.Н. Ильичева, С.И. Бажан, А.М. Шестопалов, С.В. Нетесов // Инфекционные болезни. – 2012. – Т. 10, № 4. – С. 59-65.
3. Романцов, М.Г. Грипп: рациональный подход к терапии / М.Г. Романцов // Врач. – 2007. – № 3. – С. 32-36.
4. Сачек, М.М. Противогриппозные лекарственные средства / М.М. Сачек // Вестн. фармации. – 2006. – № 3-33. – С. 81-89.