

УДК 612.017.1-053.3:616.9-022.7

В.В. Фомин, Я.Б. Бейкин, О.А. Чеспакова,
С.Е. Чащина, С.Н. Зыкова**ЭКСПРЕССИЯ E- И M-РЕЦЕПТОРОВ ЛИМФОЦИТОВ ПРИ ИНФЕКЦИОННОМ, ИНФЕКЦИОННО-АЛЛЕРГИЧЕСКОМ И ВАКЦИНАЛЬНОМ ПРОЦЕССАХ**

Уральская государственная медицинская академия

Развивающийся иммунодефицит может протекать в виде количественно-функциональной недостаточности иммунокомпетентных клеток (ИКК), недостаточности распознавания антигена с последующим развитием иммунопатологического процесса и незавершенности иммунного ответа с возникновением аллергического процесса [2].

Поверхностные маркеры лимфоцитов могут быть обнаружены при помощи веществ, частиц или комплементарных тел, прикрепляющихся к мембране клеток путем адгезии. Одним из способов дифференцирования лимфоцитов является реакция розеткообразования с эритроцитами барана, для которых комплементарным является маркер Т-лимфоцитов - CD2-рецептор, или с эритроцитами мыши (M-РОЛ-лимфоциты). Экспрессия поверхностного маркера отражает функциональную активность клетки, этапы ее дифференцировки и, частично, антигенное воздействие на мембрану лимфоцита. Мембранные рецепторы лимфоцитов неравномерно распределены по поверхности клеток и отличаются по активности и прочности связывания с некоторыми веществами. На данные свойства рецепторов оказывают влияние факторы внутренней и внешней среды. Это отражается на результатах реакции розеткообразования, которые зависят также от качества эритроцитов барана. Поэтому отсутствие E-РОЛ или M-РОЛ в препаратах не означает, что клетки не имеют CD2- или M-рецепторов, а отражает функциональное состояние рецепторных лимфоцитов на момент взятия пробы крови у пациента [1].

Целью работы являлась оценка состояния рецепторной неспецифической экспрессии у здоровых и больных детей при инфекционном, инфекционно-аллергическом и вакцинальном процессах. При этом использован предложенный нами математический расчет коэффициента количественного резерва рецепторной способности лимфоцитов по отношению к эритроцитам барана (K1), т.е. CD2-рецептора. Коэффициент E-рецепторной экспрессии (K1) равен разности между числом Т-рецепторных лимфоцитов и числом T₀ лимфоцитов (нерецепторных по отношению к эритроцитам

барана), деленной на число Т-лимфоцитов и умноженной на 100:

$$K1 = \frac{T - T_0}{T} \cdot 100$$

Коэффициент K1 может быть отрицательным, если преобладают T₀-лимфоциты, либо положительным в случае численного перевеса рецепторных клеток.

Вычисление второго коэффициента (K2), отражающего экспрессию M-рецептора, осуществляли аналогично расчету резерва количественной рецепторной способности Т-лимфоцитов по отношению к эритроцитам мыши:

$$K2 = \frac{B - B_0}{B} \cdot 100$$

В 1990-1996г.г. проведено динамическое иммунологическое и клиническое обследование 630 здоровых детей, 283 больных инфекционно-аллергическими и 377 - инфекционными заболеваниями в динамике болезни.

Исследование показателей коэффициента экспрессии позволило нам выделить клинико-иммунологические возрастные периоды здоровья у детей:

1) неонатальный, для которого характерны низкие показатели рецепторной экспрессии Т- и В-лимфоцитов;

2) переходный (возраст 2-12 мес.), когда был снижен только коэффициент E-РОЛ рецепторной экспрессии;

3) период формирования и стабилизации экспрессии E-РОЛ (от 1 года до 14 лет), когда K1 и K2 существенно не изменялись, и в каждой возрастной группе их значения отражали неспецифическую рецепторную активность и зависели от антигенного влияния.

В течение первого неонатального периода, который мы условно назвали периодом резерва ИКК, происходит непрерывная антигенная нагрузка организма, которая компенсируется избытком ИКК, обеспечивающим иммунитет. При этом инфекционный процесс протекает либо в инapparатной форме, либо с нарушением гомеостаза. В период новорожденности избыток ИКК достигается за счет малорецепторных лимфоцитов - так называемых O-лимфоцитов в реакции розеткообразования.

Обследованные новорожденные дети находились на естественном вскармливании и оценивались по шкале АПГАР на 8-9 баллов. Коэффициент E-рецепторной экспрессии лимфоцитов в этом периоде составил 50, а коэффициент M-рецепторной экспрессии был равен - 684. Указан-

ные величины, вероятно, отражали низкую рецепторную экспрессию, относительную незрелость ИКК. При этом нельзя исключить связь рецепторной блокады с высокой антигенной нагрузкой ИКК в первые дни жизни детей.

При значительном числе иммунокомпетентных клеток в период новорожденности имелась потенциальная возможность к гиперпродукции иммуноглобулинов, однако, супрессивное воздействие пассивно переданных материнских антител, возможно, тормозило рецепторную экспрессию ИКК, приводя к ее угнетению.

При острых кишечных инфекциях у новорожденных коэффициент Е-рецепторной экспрессии не отличался от нормативного значения или превышал его, однако, в период выздоровления он возрастал в 2-5 раз. Дезинтеграция и утилизация бактерий обеспечивалась фагоцитами (нейтрофилами и моноцитами), нейтрализация бактериальных антигенов происходила за счет плацентарного иммунитета, секреторных иммуноглобулинов грудного молока. Так, при клебсиеллезе у детей, находящихся на естественном вскармливании, концентрация IgG составляла $8,9 \pm 1,4$, а при искусственном - $5,8$ г/л. В стадии реконвалесценции, на 20-24 дни болезни, супрессивное действие материнских антител уменьшалось и возрастала величина коэффициента рецепторной экспрессии.

Таким образом, у новорожденных детей при возникновении большинства бактериальных кишечных инфекций в остром периоде болезни коэффициент рецепторной экспрессии оставался отрицательным. В стадии реконвалесценции, когда дети находились уже во втором возрастном периоде, коэффициент Е-рецепторной экспрессии соответствовал возрастной норме или превышал ее.

В течение второго, переходного, периода, когда под влиянием антигенной нагрузки более активно формируется иммунологическая реактивность ребенка с преимущественным первичным иммунным ответом, происходит потеря плацентарного материнского иммунитета. Данные изменения сопровождалось повышением значений коэффициентов рецепторной экспрессии ($K1=+8$, $K2=-386$). В этом периоде существенно изменилась экспрессия рецепторного аппарата лимфоцитов, кооперация ИКК, значения параметров иммунограммы зависели от специфичности антигенной структуры бактерий. Коэффициент рецепторной экспрессии в остром периоде ОКИ, вызванных условно-патогенной флорой, соответствовал возрастному нормативу, в стадии реконвалесценции его величина снижалась. При кишечных инфекциях, вызванных патогенной флорой, коэффициент Е-рецепторной экспрессии ($K1$) в остром периоде был снижен в 8 раз, в стадии реконвалесценции - в 15.

В третьем клинико-иммунологическом возрастном периоде (от 1 года до 14 лет) - периоде стабилизации рецепторной экспрессии или фор-

мирования иммунологического равновесия - отмечено уменьшение числа лимфоцитов с $6,0$ до $3,5 \cdot 10^9$ г/л, снижение численности Е-РОЛ, М-РОЛ-лимфоцитов, при этом значения коэффициентов $K1$ и $K2$ были стабильными ($K1=+40-50$; $K2=-350-500$).

В третьем возрастном периоде нами рассчитан коэффициент рецепторной экспрессии ($K1$) при четырех инфекциях: легкой спинальной форме острого полиомиелита (12 детей), легкой спинальной форме энтеровирусной инфекции (12 детей), скарлатине (79 детей), дифтерии (85 детей). Величина коэффициента рецепторной экспрессии ($K1$) в остром периоде при всех перечисленных инфекциях была ниже нормы, в стадии реконвалесценции при прививаемых инфекциях она не менялась, при непрививаемых - значительно снижалась (таблица).

Полученные нами данные позволяют выделить группы клинико-иммунологического здоровья: первая - здоровые дети, имеющие нормальные показатели иммунограммы, вторая - здоровые дети со сниженной численностью Е-РОЛ лимфоцитов, третья - больные в стадии ремиссии, имеющие низкие показатели М-РОЛ и Е-РОЛ и положительный коэффициент Е-рецепторной экспрессии, четвертая - больные в стадии обострения с низкими показателями М-РОЛ, Е-РОЛ и отрицательным значением коэффициента $K1$. Расчет коэффициентов рецепторной экспрессии позволил выявить иммунологические различия стадий болезни: в стадии ремиссии они всегда имели положительное значение, в стадии обострения - отрицательное (таблица).

Таким образом, нами было установлено, что третья группа здоровья детей (ремиссия) отличается от четвертой группы (обострение) положительной величиной коэффициента Е-рецепторной экспрессии, что может быть использовано для уточнения групп здоровья детей и стадии патологического процесса.

Дети при инфекционно-аллергических заболеваниях как в стадии ремиссии, так и в стадии обострения имеют низкие показатели ИКК и относятся к иммунокомпроментированной группе, которая наиболее часто подвержена инфекционным заболеваниям, в том числе и к прививаемым инфекциям, что может быть генетически детерминировано либо обусловлено антигенным рецепторным блоком.

С целью раскрытия возможных причин иммунокомпроментированности детей, страдающих хроническими заболеваниями, проведено иммунологическое исследование вакцинального процесса на примере дифтерийного, столбнячного анатоксина и коревой вакцины. После вакцинации титры антител достигали высоких значений. Параллельно увеличению титров специфических антител происходило нарастание численности ИКК, коэффициент Е-рецепторной экспрессии на 21-28 дни

Типы патологических процессов и величина коэффициентов Е-рецепторной экспрессии

Тип процесса	Значение коэффициента рецепторной экспрессии (К1)	
	острый период	период реконвалесценции
Инфекционный процесс:		
полиомелит	-22	-29
Коксаки-инфекция	-9	-60
дифтерия	+7	+7
скарлатина	+6	-23
Инфекционно-аллергический процесс:	ремиссия	Обострение
аллергодерматоз	+41	-41
респираторный аллергоз	+16	-5
Хронические заболевания ЖКТ	+51	+1
Вакцинальный процесс:	до вакцинации	после вакцинации
аллергодерматоз	+3	+41
респираторный аллергоз	+33	+82
хронические заболевания ЖКТ	+16	+32

вакцинального процесса возрастал при аллергодерматозах в 12 раз, респираторных аллергозах - в 2,5 раза, при хронических заболеваниях ЖКТ - в 2 раза. Полученные нами данные больше указывали, что одной из причин иммунокомпроментированности этих детей была антигенная рецепторная блокада. Анатоксин, как суперантиген, не только приводил к адекватному иммунному ответу, но и способствовал рецепторной неспецифической экспрессии.

Живая коревая вакцина не повышала число ИКК при вакцинальном процессе и не влияла на величину коэффициента Е-рецепторной экспрессии, но увеличивала титры специфических антигенов.

Таким образом, исследование вакцинального процесса у иммунокомпроментированных детей позволило доказать их достаточную иммунокомпетентность в ответ на дифтерийный, столбнячный анатоксины и коревую вакцину. Однако ЖВС и АДС-М-анатоксин обладают иммуномодулирующим действием, повышая неспецифическую рецепцию ИКК. Коревая вакцина, наоборот, обладала иммуносупрессивным действием на рецепторный аппарат лимфоцитов.

Иммунологическая перестройка в ответ на вакцинацию живой коревой вакциной и АДС-М осуществляется при участии разных структурных элементов иммунной системы.

Изучение иммунологических показателей у детей разных групп здоровья при инфекционно-аллергических заболеваниях в период обострения и ремиссии и при вакцинальном процессе позволило нам показать, что прежде чем возникает болезнь, включаются механизмы адаптации, которые являются основой предболезни с развитием стадий обратимых изменений.

При этом происходят компенсаторные изменения численности ИКК с преобладанием неспецифических рецепторных изменений над специфическими, когда смена энергетического потенциала ИКК и перераспределение циклических нуклеотидов

мембраны лимфоцитов обеспечивает повышение рецепторной экспрессии, сохраняет адаптацию и не приводит к развитию болезни.

Развивающиеся вторичные иммунодефицитные состояния могут протекать как функциональная недостаточность экспрессии рецепторного аппарата лимфоцитов.

В возникновении инфекционных и инфекционно-аллергических заболеваний, безусловно, немаловажную роль играют системы регуляции жизнедеятельности организма - нервная, эндокринная, которые, как и иммунная система, четко реагируют на изменения гомеостаза. Выявленные адаптационные и дезадаптационные изменения ИКК отражают иммунопатогенетические сдвиги, которые сложно интерпретировать, поскольку они генетически детерминированы.

При инфекционных заболеваниях у детей различного возраста в стадии реконвалесценции отмечено снижение величины коэффициента Е-рецепторной экспрессии. Возможно, одной из причин этого изменения является формирование специфического клеточного иммунитета. Т-клетки содержат относительно небольшое количество антигенспецифических рецепторов, поэтому появление новых специфических рецепторов уменьшает экспрессию неспецифического CD2-рецептора, который на поверхности лимфоцита завуалирован появляющимися новыми молекулами специфических рецепторов. Интенсивность изменений коэффициента экспрессии лимфоцитов (К1) зависит от вирулентности возбудителя или предшествующей иммунизации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лебедев К.А., Полякина И.Д. Иммунограмма в клинической практике. М.: Наука. 1990. 223с.
2. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Иммунодиагностика и иммунотерапия нарушений иммунной системы // Практикующий врач. 1997. № 9. С.5-13.