

Функциональное состояние фагоцитарного, гуморального, клеточного звеньев иммунитета при стрептококковой инфекции

В. В. Фомин, С. В. Пустынникова

ГОУ ВПО УГМА Росздрава, кафедра детских инфекционных болезней и клинической иммунологии, ДГМБ № 9, Диагностический центр лабораторной диагностики ВИЧ, инфекционной патологии и болезней матери и ребенка

Резюме

Целью работы явилось изучение функционального состояния фагоцитарного, гуморального и клеточного звеньев иммунитета при скарлатине и рожистом воспалении. Для сравнения иммунологических характеристик использована контрольная группа больных с рожистым воспалением.

В основную группу включены 24 больных со среднетяжелой формой скарлатины старше 3 лет. Контрольная группа включала 15 больных со среднетяжелой эритематозной формой рожистого воспаления этой же возрастной группы. Проведены иммунологические исследования в обеих группах с интервалом 7-10 дней.

В остром периоде скарлатины и рожистого воспаления регистрируется лейкоцитоз, гранулоцитоз, повышение поглотительной активности моноцитов. Более высокие значения ЦИК при скарлатине на фоне снижения значений СД20. Увеличение значений СД20, JgM, JgG при рожистом воспалении на фоне незначительного повышения ЦИК. Преобладание активности Th2-типа в остром периоде при скарлатине и при рожистом воспалении.

В период реконвалесценции сохраняется моноцитоз, значения которого выше при рожистом воспалении. При обоих заболеваниях повышены значения поглотительной активности моноцитов, регистрируется высокие JgG, JgM, тенденция к снижению ЦИК. Выраженной лимфоцитоз при скарлатине и рожистом воспалении не зарегистрировано, учитывая, что оба заболевания имели средне-тяжелую форму. Так как обе инфекции относятся к бактериальным, то в гуморальном звене иммунитета при скарлатине и рожистом воспалении регистрируется первичный иммунный ответ с увеличением JgM и ЦИК.

При рожистом воспалении в период реконвалесценции преобладает активность Th1 — типа, что создает вероятность рецидивирования или тронизации заболевания.

И в остром периоде скарлатине, и в периоде реконвалесценции преобладает активность Th2-типа в сочетании с высокими JgM и ЦИК, что свидетельствует не только о приобретенном иммунитете, но и возможности формирования аллергических осложнений, таких как нефрит, миокардит, синовиты.

Ключевые слова: скарлатина, рожистое воспаление, иммунологические особенности стрептококковой инфекции

Введение

К стрептококковым инфекциям относится большая группа заболеваний, вызываемых одним и тем же возбудителем (β -гемолитический стрептококк) с различной клинической картиной.

Болезни, вызываемые *S.pyogenes*, подразделены на первичные, вторичные и редко встречающиеся.

К первичным формам отнесены стрептококковые поражения ЛОР-органов (ангины, фарингиты, ОРЗ, отиты и др.), кожи (импетиго, эктима), скарлатина, рожа. Среди вторичных

форм выделены заболевания аутоиммунной природы (негнойные) и те, при которых аутоиммунный механизм не выявлен. К вторичным заболеваниям с аутоиммунным механизмом развития отнесены ревматизм, гломерулонефрит, васкулиты, а без аутоиммунного компонента — метатонзиллярный и перитонзиллярный абсцессы, некротические поражения внутренних органов, синдром токсического шока, первичный перитонит, сепсис [2].

В развитии инвазивной формы стрептококковой инфекции различают 4 стадии. I стадия характеризуется локализованным очагом и наличием бактериемии. II стадии свойственны циркуляция бактериальных токсинов в крови, III — выраженный цитокиновый ответ макроорганизма, IV — поражение внутренних орга-

В. В. Фомин — проф. кафедры детских инфекционных болезней и клинической иммунологии ГОУ ВПО УГМА Росздрава, заслуженный деятель науки РФ.
С. В. Пустынникова — зав. диагностическим инфекционным отделением ДГМБ 9 г. Екатеринбург.

Таблица 1. Фагоцитарное звено иммунитета при среднетяжелой форме скарлатины и рожистого воспаления у детей старше 3 лет

Показатели фагоцитарного звена иммунитета	Скарлатина				Рожистое воспаление				Норма
	первое исследование, n=24		второе исследование, n=24		первое исследование, n=15		второе исследование, n=15		
	M±m	P	M±m	P	M±m	p	M±m	p	
Лейкоциты	9,76±1,18	p<0,05	9,48±0,76	p<0,05	7,91±0,82	p>0,05	8,16±0,56	p<0,05	7,00±0,02
Гранулоциты	5,74±1,00	p<0,05	5,18±0,79	p<0,05	4,62±0,20	p<0,05	4,16±0,42	p>0,05	3,40±0,17
Моноциты	0,70±0,08	p<0,05	0,62±0,05	p>0,05	0,46±0,03	p>0,05	0,55±0,06	p<0,05	0,55±0,04
АФнейтрофилы	5,03±0,85	p<0,05	4,55±0,66	p<0,05	3,24±0,10	p>0,05	3,67±0,28	p>0,05	3,10±0,15
АФмоноциты	0,53±0,06	p>0,05	0,52±0,04	p<0,05	0,39±0,02	p>0,05	0,39±0,04	p>0,05	0,42±0,02
НСТ спонтанное	25,29±3,93	p<0,05	14,38±2,37	p>0,05	20,43±2,20	p<0,05	13,14±0,97	p<0,05	10,10±1,30
НСТ стимул.	32,33±2,27	p<0,05	24,38±3,84	p>0,05	28,43±1,96	p<0,05	23,14±1,95	p>0,05	18,30±4,30

нов и токсический шок или коматозное состояние [2, 4].

Целью работы явилось изучение функционального состояния фагоцитарного, гуморального и клеточного звеньев иммунитета при скарлатине и рожистом воспалении. Обе инфекции вызываются β-гемолитическим стрептококком, имеют клинические различия, разное течение, при обследовании были выявлены особенности иммунологической перестройки в остром периоде и периоде реконвалесценции.

Аллергическая стадия патогенеза при скарлатине обусловлена сенсебилизацией организма к β-гемолитическим стрептококкам и антигенам разрушенных тканей. Аллергия может возникать с первых дней заболевания, но бывает наиболее выраженной на 2–3 неделях от начала болезни. Клинический синдром проявляется различными высыпаниями на коже, острым лимфаденом, гломерулонефритом, миокардитом, синовитом.

Частота осложнений скарлатины за 1995–1997 гг., по данным Л.В. Быстряковой, составила 5–8,9%. В прошлом частота нефритов была значительной, с колебаниями в отдельные годы от 3–10% до 10–14%. В настоящее время типичные гломерулонефриты возникают редко: по данным М.Е. Сухаревой, в первой половине 50-х годов — 0,3–0,8%, в 60-е годы — единичные, по материалам инфекционной клиники ЛПМИ за период 1955–1978 гг., в среднем — 0,6% с некоторой тенденцией к увеличению до 0,8% к 1982 г. Частота миокардитов, по материалам инфекционной клиники ЛПМИ, за 1955–1978 гг., в среднем составила 0,2% с доброкачественным течением и благоприятным исходом.

Различают ранние осложнения, появляющиеся на 1–2 неделе; и поздние — на 3–4 неделе. В структуре аллергических осложнений ведущее место занимают нефрит, артрит и миокардит.

Миокардит развивается в период ранней реконвалесценции. он характеризуется субфеб-

рильной температурой тела, гипергидрозом, общей слабостью, тахикардией или лабильностью пульса, артериальной гипотензией, умеренным лейкоцитозом, повышением СОЭ, изменениями ЭКГ — снижение зубца Т, деформацией зубцов желудочкового комплекса.

Нефрит характеризуется лишь мочевым синдромом, умеренно выраженными протеинурией, лейкоцитурией, эритроцитурией и цилиндрурией [2].

Стрептококковые заболевания имеют разные клинические проявления. Для сравнения иммунологических характеристик использовано рожистое воспаление, которое относится к кожным формам и имеет отличный от скарлатины иммунопатогенез.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 24 ребенка со скарлатиной среднетяжелой формы старше 3 лет. Контрольная группа 15 детей с рожистым воспалением.

Иммунологические исследования проводились на базе Диагностического центра (лабораторной диагностики ВИЧ, инфекционной патологии и болезней матери и ребенка; главный врач, д.м.н., профессор Я. Б. Бейкин) на 2–4-й и 7–10-й день болезни. Параметры общего анализа крови регистрировались с помощью гематологического анализатора Cobas Micros 60 («АВХ»). Иммунофенотипирование лимфоцитов осуществляли с использованием моноклональных антител CD3-FITC/CD20-PE, CD3-FITC/CD4-PE, CD3-FITC/CD8-PE, CD3-FITC/CD16+56-PE («IO Test») методом проточной цитофлуориметрии на цитометре FACScan («Becton Dickinson»). Количество иммуноглобулинов классов М, G, А в сыворотке крови определяли методом радиальной иммунодиффузии в агаровом геле, предложенным G. Mancini (1965). Содержание циркулирующих иммунных комплексов определяли методом преципитации

их в 4 % растворе ПЭГ-6000 по V. Haskova в модификации Ю. А. Гриневич (1981). Результаты оценивали в единицах экстинции с помощью спектрофотометрии на аппарате СФ-46.

Функционирование НАДФ-оксидазной системы нейтрофилов оценивали при помощи спонтанного НСТ-теста (Демин, 1981).

Для оценки внутриклеточного синтеза цитокинов мононуклеары периферической крови получали путем выделения на градиенте плотности фикоколверографина (1,077 г/см³). Спонтанную продукцию ИЛ2, ИЛ4, ИФН γ и ФНО α Т-лимфоцитами оценивали по истечении 4 часов инкубации в присутствии брешфельдина А при 37°C, в атмосфере 5% CO₂. В качестве активатора для симуляции внутриклеточного синтеза использовали РМА («Sigma», 50 ng/ml) плюс иономицин («Sigma», 1 μ g/ml). Иммунофенотипирование проводили с использованием ФИТЦ-меченых анти-CD3-моноклональных антител (ООО «Сорбент», г. Москва) реконъюгированных анти-ИЛ2-, ИЛ4-, ИФН γ и ФНО антител (Caltag).

Для оценки внутриклеточного киллинга (бактерицидной активности (БА) лейкоцитов, завершенности фагоцитоза), для оценки поглотительной активности нейтрофилов и моноцитов использовался метод, разработанный в лаборатории клинической иммунологии Института иммунологии МЗ РФ (Пинегин Б. В., 2000). [59].

Полученные иммунологические показатели были сопоставлены с показателями у здоровых детей соответствующих возрастных групп, представленными в сборниках научных статей «Актуальные проблемы детских инфекционных болезней» (Екатеринбург, 2001) и «Адаптационно-компенсаторные иммунологические реакции в норме и патологии у детей» (Екатеринбург, 2003).

Результаты

Иммунологическое обследование проводилось двукратно в первые 2-3 суток болезни и на 7-10 сутки.

Таблица 2. Гуморальное звено иммунитета при среднетяжелой форме скарлатины и рожистом воспалении у детей старше 3 лет

Показатели гуморального звена иммунитета	Скарлатина				Рожистое воспаление				Норма
	первое исследование, n=24		второе исследование, n=24		первое исследование, n=15		второе исследование, n=15		
	M \pm m	P							
Лимфоциты	3,32 \pm 0,40	p>0,05	3,68 \pm 0,25	p<0,05	2,84 \pm 0,20	p>0,05	3,46 \pm 0,19	p<0,05	2,90 \pm 0,14
CD20	0,59 \pm 0,09	p>0,05	0,63 \pm 0,06	p<0,05	0,49 \pm 0,07	p>0,05	0,49 \pm 0,06	p>0,05	0,49 \pm 0,03
JgA	0,81 \pm 0,09	p<0,05	1,14 \pm 0,17	p>0,05	1,17 \pm 0,13	p>0,05	1,20 \pm 0,12	p>0,05	1,10 \pm 0,11
JgM	2,11 \pm 0,31	p<0,05	1,84 \pm 0,18	p<0,05	1,00 \pm 0,14	p<0,05	2,33 \pm 0,74	p>0,05	1,40 \pm 0,16
JgG	11,20 \pm 1,43	p<0,05	11,91 \pm 1,52	p>0,05	10,99 \pm 0,82	p<0,05	11,91 \pm 0,75	p<0,05	9,20 \pm 0,49
ЦИК	106,00 \pm 20,31	p<0,05	103,38 \pm 14,54	p<0,05	93,71 \pm 11,56	p<0,05	54,71 \pm 5,67	p<0,05	36,10 \pm 4,60

Как видно из табл. 1 при скарлатине и рожистом воспалении в первые дни болезни характерны лейкоцитоз, нейтрофилез (p<0,05). При скарлатине выявлено повышение поглотительной активности нейтрофилов и моноцитов, при рожистом воспалении эти показатели соответствуют норме. НСТ-тест при обоих заболеваниях в остром периоде значительно повышается (p<0,05).

Во втором исследовании при скарлатине и рожистом воспалении регистрируется умеренный лейкоцитоз. При скарлатине отмечается моноцитоз, повышенная поглотительная активность. При рожистом воспалении значение моноцитов и поглотительная активность соответствуют нормальным значениям.

По данным табл. 2 стартовые показатели гуморального звена при скарлатине при нормальных значениях лимфоцитов соответствовали первичному иммунному ответу, отмечались высокие показатели JgM и ЦИК (p<0,05) и нормальные JgG. Во втором исследовании сохранялись высокие ЦИК и JgG.

В наших исследованиях установлено, что в острый период рожистого воспаления также наблюдался у детей первичный иммунный ответ, но высокие показатели JgM были в период реконвалесценции, снижались значения ЦИК (p<0,05), регистрировались высокие JgG.

В ряде исследований установлено, что независимо от тяжести течения и формы местного процесса в остром периоде заболевания развиваются следующие изменения в иммунограмме. Концентрация циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) повышается в 4-6 раз по сравнению со стандартными показателями. Изменения в иммуноглобулиновом спектре не отличаются от показателей у здоровых людей. Снижается общее и относительное количество Т-лимфоцитов при незначительном изменении уровня В-лимфоцитов [5, 6]. При рожистом воспалении, независимо от формы и течения болезни, имеется иммунодефицит различной степени выраженности [4].

Таблица 3. Клеточное звено иммунитета при среднетяжелой форме скарлатины и рожистом воспалении у детей старше 3 лет

Показатели клеточного звена иммунитета	Скарлатина				Рожистое воспаление				Норма
	первое исследование, n=24		второе исследование, n=24		первое исследование, n=15		второе исследование, n=15		
	M±m	P	M±m	P	M±m	p	M±m	p	
Лимфоциты	3,32±0,40	p>0,05	3,68±0,25	p<0,05	2,84±0,20	p>0,05	3,46±0,19	p<0,05	2,90±0,14
СД3	2,33±0,29	p>0,05	2,63±0,17	p<0,05	2,01±0,15	p>0,05	2,49±0,10	p<0,05	2,00±0,10
СД4	1,29±0,02	p>0,05	1,46±0,12	p<0,05	0,94±0,12	p<0,05	1,32±0,09	p>0,05	1,19±0,07
СД8	0,88±0,01	p>0,05	0,98±0,08	p<0,05	0,83±0,11	p>0,05	1,02±0,08	p<0,05	0,80±0,05
СД16	0,36±0,008	p<0,05	0,35±0,05	p>0,05	0,29±0,05	p>0,05	0,35±0,04	p<0,05	0,27±0,02
CD3 ⁺ /ИФНγ ⁺ спон.	0,07±0,01	p>0,05	0,08±0,02	p>0,05	0,038±0,006	p<0,05	0,20±0,07	p<0,05	0,06±0,007
CD3 ⁺ /ИФНγ ⁺ стим.	0,75±0,011	p<0,05	0,55±0,08	p>0,05	0,45±0,078	p>0,05	0,59±0,10	p>0,05	0,47±0,03
CD3 ⁺ /ФНОα ⁺ спон.	0,12±0,03	p>0,05	0,1±0,02	p>0,05	0,062±0,018	p<0,05	0,13±0,017	p>0,05	0,12±0,01
CD3 ⁺ /ФНОα ⁺ стим.	1,01±0,019	p<0,05	0,71±0,09	p<0,05	0,56±0,10	p>0,05	0,75±0,13	p>0,05	0,6±0,04
CD3 ⁺ /ИЛ2 ⁺ спон.	0,08±0,02	p>0,05	0,08±0,01	p>0,05	0,048±0,014	p<0,05	0,07±0,007	p<0,05	0,09±0,01
CD3 ⁺ /ИЛ2 ⁺ стим.	0,59±0,012	p<0,05	0,32±0,05	p<0,05	0,18±0,028	p>0,05	0,35±0,09	p>0,05	0,20±0,02
CD3 ⁺ /ИЛ4 ⁺ спон.	0,09±0,01	p<0,05	0,11±0,02	p<0,05	0,052±0,005	p>0,05	0,09±0,006	p<0,05	0,054±0,007
CD3 ⁺ /ИЛ4 ⁺ стим.	0,20±0,004	p<0,05	0,12±0,002	p<0,05	0,085±0,016	p>0,05	0,12±0,02	p<0,05	0,055±0,007

Как видно из табл. 3 в остром периоде клеточное звено иммунитета при скарлатине характеризуется референтным значением лимфоцитов. Численность клеток, экспрессирующих цитокины, не отличалась от нормативных. что свидетельствует об адаптивно-компенсаторных реакциях. В период реконвалесценции регистрируется лимфоцитоз ($p<0,05$), повышаются СД3, СД4, СД16, CD3⁺/ИЛ4⁺, что соответствует преобладанию активности Th2-типа. На фоне повышения JgM и ЦИК активность Th2-типа может проявиться аллергическим осложнением. При рожистом воспалении в острый период отмечается снижение CD3⁺/ИФНγ⁺ и CD3⁺/ИЛ2⁺. Значение CD3⁺/ИЛ4⁺ соответствует норме, что обеспечивает активность Th2-типа.

В период реконвалесценции при рожистом воспалении повышаются СД3, СД4, СД8 и СД16. Высокие показатели CD3⁺/ИФНγ⁺ по сравнению с CD3⁺/ИЛ4⁺ обеспечивают активность Th1-типа, что может формировать рецидивирование заболевания.

Обсуждение

В динамике заболевания у больных со скарлатиной отмечалась тенденция к гранулоцитозу, регистрировался моноцитоз. Если при скарлатине наблюдалась тенденция к снижению моноцитов ($p<0,05$), то при рожистом воспалении в период реконвалесценции моноцитоз увеличивался. При скарлатине в острый период поглотительная активность моноцитов и нейтрофилов повышалась и сохранялась высокой в период реконвалесценции. Регистриро-

вались высокие значения НСТ-теста при рожистом воспалении и скарлатине.

В гуморальном звене при скарлатине в остром периоде регистрируется нормальное значение СД20 ($p<0,05$), при рожистом воспалении количество В-клеток соответствует нормальному с момента заболевания и во втором исследовании, повышается JgM, JgG в обоих исследованиях. Уровень ЦИК больше при скарлатине. Отмечается тенденция к снижению ЦИК во втором исследовании. При скарлатине на фоне высоких значений ЦИК угнетается СД20, а при рожистом воспалении усиливается пролиферация СД20 при сравнительно низких ЦИК.

Учитывая средне-тяжелую форму скарлатины и рожистого воспаления, выраженной лимфопении не отмечается. Показатели гуморального звена иммунитета в остром периоде при обоих заболеваниях соответствовали первичному иммунному ответу.

В клеточном звене иммунитета при скарлатине и рожистом воспалении в острый период регистрируются нормальные значения СД3, СД4, СД8. Во втором исследовании повышаются значения СД3 и СД8, СД4 имеет тенденцию к повышению.

В острый период и период реконвалесценции скарлатины преобладает активность Th2-типа, что создает риск возникновения аллергических осложнений. При рожистом воспалении в период реконвалесценции отмечается активность Th1-типа, что может сформировать рецидивирование или хронизацию заболевания.

Литература

1. Амбалов Ю. М. Значение иммунных механизмов в формировании рожки. Ю. М. Амбалов, А. П. Коваленко Диагностика и лечение основных инфекционных заболеваний в современных условиях: Тез. докл. III съезда инфекционистов Беларуси. Гродно, 12-13 сентября 1990 г. Минск, 1990.
2. Бобоев С. Б. Клинико-лабораторная характеристика современной скарлатины у детей. С. Б. Бобоев, Н. А. Рахматов, М. Ю. Дадонова Здравоохранение Таджикистана. 1988: 2: 53-57.
3. Брико Н. И. Клинико-эпидемиологическая характеристика стрептококковой (группы А) инфекции на современном этапе. Н. И. Брико, Н. Н. Филатов, М. В. Журавлев, А. А. Еровичников, А. Ю. Бражников Терапевтический архив. 2002: 11: 26-31.
4. Брико Н. И. Стрептококковая (группы А) инфекция: взгляд на ситуацию, сложившуюся к началу XXI века. Н. И. Брико Врач. 2000: 8: 13-22.
5. Бубнова Н. А. Результаты оценки иммунного статуса у больных рожистым воспалением. Н. А. Бубнова, М. А. Шатиль, Г. Ю. Кнорринг, К. С. Супрун, О. И. Иванова, Л. Г. Акинчиц Амбулаторная хирургия. 2005: 3: 40-42.
6. Ужинова Е. П. Иммунологические аспекты рожки. Е. П. Ужинова, Р. В. Гудина, Т. И. Довгалюк Советская медицина. 1986: 6: 111-112.
7. Характеристика иммунного статуса здоровых детей дошкольного возраста. Я. Б. Бейкин, Ю. Г. Лагерев, Л. В. Богданова, Н. В. Ищенко Адаптационно-компенсаторные иммунологические реакции в норме и патологии у детей: сб. научн. Статей. Под ред. В. В. Фомина, А. И. Ольховикова, С. А. Царьковой, С. А. Чеснаковой. Екатеринбург, изд-во УГМА. 2003: 25-31.

Иммунофизиологические аспекты потребления пищевых веществ и энергии тундровыми ненцами подросткового возраста

Ю. Г. Суховой, И. А. Воробьев, С. А. Петров, Т. В. Орлова, Т. П. Белова

Научно-исследовательский институт общей и прикладной криологии Тюменского государственного нефтегазового университета

Резюме

Среди подростков малочисленных народов Севера увеличивается количество лиц с часто длительно протекающими острыми респираторными заболеваниями и рецидивирующими хроническими инфекциями. Данный факт ассоциируется с деформацией исторически сложившегося белково-липидного характера питания аборигенов Севера в сторону так называемого «европейского» типа. Исследование позволяет констатировать, что сниженное потребление жиров и увеличенное — простых углеводов является алиментарной основой возникновения феномена «часто длительно болеющих» («ЧДБ») у тундровых ненцев мужского пола 14-17 летнего возраста.

Ключевые слова: малочисленные народы Севера, подростки, алиментарный фактор, часто длительно болеющие.

Процесс освоения северных регионов накладывает отпечаток на образ жизни, культуру и быт малочисленных народов Севера, что сопровождается изменением традиционной структуры питания [1]. Исторически сложившийся белково-липидный характер питания аборигенов Севера деформируется в сторону так называемого «европейского» типа [2], а разрушение традиционных стереотипов становится характерной чертой современного питания подростков [3].

Подростковый возраст является одним из критических периодов формирования функциональных систем организма, и иммунной системы в частности, определяющих дальнейшее развитие индивида [4], поэтому особую актуальность принимает вопрос об адекватном и сба-

лансированном обеспечении физиологических потребностей подростков пищевыми веществами и энергией.

Особенности морфофункционального развития органов иммунной системы в этом возрасте, сопровождаются изменением иммунореактивности организма, о чем свидетельствует рост распространенности острых вирусных и рецидивирования хронических заболеваний в подростковом периоде [5]. Одним из клинических проявлений иммунной недостаточности является феномен «ЧДБ», его распространенность среди этнических сообществ Крайнего Севера достигает 30% [6].

Роль сбалансированного питания в поддержании иммунного гомеостаза не вызывает сомнений. Поступление пищевых веществ и энергии обеспечивает полноценность иммунной защиты организма, а регуляция потока пищевых веществ дает возможность определенным