

ПОКАЗАТЕЛИ ИММУННОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ РЕЦИДИВИРУЮЩИМ ФУРУНКУЛЕЗОМ В СТАДИИ РЕМИССИИ

Новикова И.А., Гомоляко А.В.

Гомельский государственный медицинский университет, кафедра клинической лабораторной диагностики,
г. Гомель, Беларусь

Резюме. В настоящее время определение субпопуляционного состава лимфоцитов является обязательным исследованием при подозрении на вторичную иммунологическую недостаточность, примером которой является хронический рецидивирующий фурункулез. Однако интерпретация получаемых данных представляет определенную трудность вследствие незначительных или разнонаправленных изменений в иммунограмме больных. В данной работе изучены особенности иммунного статуса у больных хроническим рецидивирующим фурункулезом в период ремиссии заболевания. Представлен подробный индивидуальный анализ показателей иммунограммы с учетом длительности заболевания, частоты рецидивирования и других клинических особенностей течения фурункулеза. Проанализированы изменения параметров иммунограммы в динамике течения заболевания и при обострении процесса. Описываются изменения характера корреляций субпопуляций лимфоцитов у больных фурункулезом.

Ключевые слова: рецидивирующий фурункулез, субпопуляции лимфоцитов, иммунофенотипирование.

Novikova I.A., Gomolyako A.V.

EXPERIENCE IN LOCAL IMMUNOCORRECTION IN TREATMENT OF CHRONIC WOUNDS

Abstract. At present time, immunotyping of lymphocyte subpopulations is an obligatory test, if an acquired immunodeficiency state is suspected, e.g., in chronic recurrent furunculosis. However, the data obtained are sometimes difficult to interpret, due to of insignificant and or multidirectional changes of parameters determined in the patients undergoing immunological testing. In present study, some basic features of immune status were examined in the patients with chronic recurrent furunculosis, being in remission state. A detailed analysis of separate immunological indices is presented, taking into account duration of the disease, periodicity of recurrences, and individual clinical features of furunculosis. Dynamics of immunological test values in the course of disease and upon clinical exacerbations were subject to special analysis. Altered relationships between lymphocyte subpopulation are described in patients with furunculosis. (*Med. Immunol., Vol. 12, N 3, pp 241-246*)

Keywords: recurrent furunculosis, lymphocyte subpopulations, immunophenotyping.

Введение

Оценка иммунного статуса входит в комплекс стандартного обследования больных с хроническим рецидивирующим фурункулезом (ХРФ),

так как данное заболевание считают одним из клинических проявлений иммунологической недостаточности [4]. В то же время интерпретация получаемых данных представляет определенную трудность вследствие незначительных или разнонаправленных изменений в иммунограмме больных. Иммунологическое обследование выполняется преимущественно при обострении процесса, когда изменения в иммунограмме могут быть следствием компенсаторно-адаптационной

Адрес для переписки:

Новикова Ирина Александровна
246029, г. Гомель, ул. Жукова, 16/31.
Тел.: +375 (29) 738-33-24, +375 (232) 37-70-73.
E-mail: ahamal@tut.by

реакции организма, что затрудняет выявление дефектов иммунной системы [3]. Поэтому очевидно, что для полноценного представления о состоянии иммунной системы при ХРФ необходимо проводить иммунологическое тестирование прежде всего в период ремиссии и с учетом индивидуального характера течения заболевания.

Цель настоящего исследования – изучить особенности иммунного статуса у больных ХРФ в период ремиссии заболевания.

Материалы и методы

Обследовано 37 больных ХРФ в стадии ремиссии заболевания (15 мужчин и 22 женщины в возрасте от 18 до 48 лет) с бактериологически подтвержденной стафилококковой этиологией. Давность заболевания – от 0,5 до 14 лет, частота рецидивирования – 6 и более раз в год. Контрольную группу составили 29 практически здоровых лиц сопоставимого возраста.

Определяли фенотип лимфоцитов периферической крови с использованием моноклональных антител линии IOTest (Beckman Coulter, USA), меченных FITC (флуоресцеина изотиоцианат), PE (фикоэритрин), PC-5 (комплекс PE + цинин-5) в следующих панелях: CD3-FITC/CD4-PE/CD25-PC-5, CD3-FITC/CD56⁺CD16-PE/CD8-PC-5, CD3-FITC/CD19-PE/HLA-DR-PC-5 на трехцветном проточном цитофлуориметре («PAS», Partec).

Концентрацию иммуноглобулинов в сыворотке определяли иммунотурбидиметрически на анализаторе «Architec C8000». Содержание циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) оценивали методом преципитации полиэтиленгликолем [1].

Статистический анализ проводился с использованием непараметрических тестов Манн–Уитни, Вилкоксона, таблицы частот 2 x 2, а также Спирмена (r_s) для корреляционного анализа. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

У больных ХРФ в период ремиссии заболевания в сравнении с контрольной группой отмечалось более высокое процентное содержание CD4⁺T-клеток, соотношения CD4⁺/CD8⁺ лимфоцитов и концентрации IgM в сыворотке крови, а также обнаружена тенденция к снижению количества NK-клеток (табл. 1). Учитывая разнообразие обследуемых пациентов по клиническим признакам заболевания, мы проанализировали параметры иммунного статуса больных в зависимости от длительности заболевания, частоты рецидивирования и наличия сопутствующей патологии.

При сопоставлении групп больных с различной давностью заболевания (до 1 года, от 2 до 5 лет и более 5 лет) не выявлено достоверных различий по субпопуляционному составу лимфоцитов (данные не приведены).

По данным ряда авторов очаги хронической инфекции выявляются у 45-99% больных ХРФ и могут быть источником рецидивирования заболевания [4, 5]. В нашем исследовании сопутствующие воспалительные заболевания выявлены у 17 (46%) больных. Преобладали хронические инфекции лор-органов, верхних дыхательных путей и урогенитального тракта (по данным анамнеза). У таких больных обнаруживалось более высокое в сравнении с остальными пациентами содержание ЦИК ($49,1 \pm 4,8$ и $28,6 \pm 3,5$ соответственно, $p = 0,003$), что дополнительно подтверждалось прямой взаимозависимостью ($r_s = 0,50$, $p = 0,002$) между наличием сопутствующей патологии и количеством ЦИК. Интересно отметить, что частота сопутствующих хронических инфекций нарастала при увеличении длительности ХРФ (23% у больных со сроком заболевания менее года, 70% – при длительности процесса 2-5 лет; $V\text{-square} = 4,84$; $p = 0,028$).

Как известно, частота рецидивирования ХРФ является одним из критериев степени тяжести заболевания и может отражаться на результатах иммунограммы [5]. Среди обследованных больных преобладали лица с частотой рецидивов более 10 раз в год (27 пациентов, 73%). Сравнительный анализ иммунограмм этих пациентов с параметрами больных с меньшей частотой рецидивирования (10 больных, частота рецидивов 6-10 раз в год) не выявил различий по субпопуляционному составу лимфоцитов. В то же время у больных с непрерывно рецидивирующим фурункулезом (более 10 раз в год) отмечался более высокий уровень сывороточного IgA по сравнению с группой пациентов с меньшей частотой рецидивирования ($2,74 \pm 0,26$ и $1,89 \pm 0,20$ соответственно; $p = 0,016$).

Таким образом, у больных ХРФ в ремиссии заболевания увеличено относительное содержание T-хелперов, соотношение CD4⁺/CD8⁺ и концентрация IgM в сыворотке крови. Различий по субпопуляционному составу лимфоцитов в зависимости от клинических особенностей течения заболевания мы не обнаружили.

Индивидуальный анализ параметров иммунограмм у обследованных больных показал, что изменения в T-клеточном звене выражались в большинстве случаев в виде увеличения содержания клеток с фенотипом CD3⁺CD4⁺ (20 больных, 54%) с одновременным повышением соотношения CD4⁺/CD8⁺. По клиническим признакам эти больные не отличались от остальных пациентов, но лабораторно

ТАБЛИЦА 1. ПОКАЗАТЕЛИ ИММУННОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ ХРФ В СРАВНЕНИИ СО ЗДОРОВЫМИ ЛИЦАМИ

Показатель, ед. изм.	Доноры, n = 29	ХРФ, ремиссия, n = 37
Лейкоциты	6,5±0,3	6,1±0,3
Лимфоциты, %	33,1±1,6	34,6±1,6
Лимфоциты, тыс./мкл	2,11±0,11	2,04±0,10
CD3 ⁺ , %	68,7±1,3 (62,8-74,0)	70,4±1,0
CD3 ⁺ , тыс./мкл	1,44±0,08	1,43±0,06
CD3 ⁺ HLA-DR ⁺ , %	1,6±0,2 (0,8-2,2)	2,9±0,5
CD3 ⁺ CD4 ⁺ , %	38,8±1,2 (33,9-43,1)	44,8±1,2**
CD3 ⁺ CD4 ⁺ , тыс./мкл	0,81±0,05	0,92±0,05
CD3 ⁺ CD8 ⁺ , %	24,1±1,0 (21,0-26,7)	22,6±1,0
CD3 ⁺ CD8 ⁺ , тыс./мкл	0,50±0,03	0,45±0,02
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,72±0,12 (1,29-1,95)	2,14±0,11*
CD19 ⁺ , %	10,4±0,5 (9,2-11,6)	11,0±0,7
CD19 ⁺ , тыс./мкл	0,22±0,02	0,23±0,02
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ , %	15,6±1,3 (10,8-20,5)	12,2±0,9
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ , тыс./мкл	0,34±0,04	0,24±0,02
CD3 ⁺ HLA-DR ⁺ , %	11,4±0,5 (10,4-12,8)	12,1±0,9
CD3 ⁺ HLA-DR ⁺ , тыс./мкл	0,24±0,02	0,26±0,03
CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD25 ⁺ , %	3,2±0,2 (2,0-4,0)	3,8±0,3
CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD25 ⁺ , тыс./мкл	0,07±0,01	0,08±0,01
IgG, г/л	13,60±0,47 (11,91-14,89)	13,38±0,53
IgA, г/л	2,37±0,15 (1,73-2,93)	2,54±0,21
IgM, г/л	1,76±0,11 (1,21-2,20)	1,49±0,11*
ЦИК, ед.	32,3±5,7 (12,0-46,0)	38,0±3,4

Примечание. */** – различие значимо ($p < 0,05$ и $< 0,001$ соответственно) в сравнении с группой здоровых лиц. Данные представлены как среднее \pm стандартная ошибка среднего. В скобках приведен диапазон нормальных значений, принятый как интервал среднее значение \pm стандартное отклонение показателей группы здоровых лиц.

имели более низкое относительное содержание CD3⁺CD16⁺CD56⁺ клеток (9,1±0,9 и 15,8±1,1% соответственно; $p < 0,001$).

Для оценки возможной активации Т-клеток мы изучили содержание CD3⁺ лимфоцитов, экспрессирующих маркеры ранней (CD25⁺) и поздней (HLA-DR⁺) активации. Данные субпопуляции, как правило, увеличиваются в острой стадии воспалительного процесса на фоне снижения содержания общего количества Т-лимфоцитов [2].

У больных ХРФ в период ремиссии заболевания относительное количество CD3⁺CD4⁺CD25⁺ лимфоцитов варьировало от 0,5 до 7,8%. Повышение содержания данных клеток наблюдалось у 18 человек (48%). Среднее значение в этой группе составило 5,4±0,3%, в контрольной группе – 3,2±0,2%. У таких больных одновременно повышалось относительное количество клеток с фенотипом CD3⁺HLA-DR⁺ при сравнении с показателями пациентов с неизменным содержанием CD3⁺CD4⁺CD25⁺ лимфоцитов (3,5±0,5% и 2,3±0,8% соответственно,

$p = 0,029$) а также CD3⁺HLA-DR⁺ (14,3±1,0% и 9,9±1,0% соответственно, $p = 0,010$).

Одновременное повышение числа активированных форм Т-лимфоцитов и клеток с фенотипом CD3⁺HLA-DR⁺ может свидетельствовать об активно протекающих иммунных процессах, несмотря на то что пациенты обследованы в стадии ремиссии.

По данным литературы, у 27-35% больных с гнойными поражениями кожи регистрируется уменьшение количества В-лимфоцитов [4]. В нашем исследовании низкое количество В-лимфоцитов наблюдалось у 13 больных (среднее значение 6,4±0,4%). Одновременно у этих больных выявлялось снижение относительного количества CD3⁺HLA-DR⁺ клеток (7,9±0,8 и 14,1±0,8% соответственно, $p = 0,018$), а также повышение ЦИК (46,1±4,3 и 33,6±4,4 соответственно, $p = 0,043$) в сравнении с остальными пациентами.

У 28 больных ХРФ мы проследили особенности показателей иммунограммы в динамике заболевания. Пациентов обследовали через

ТАБЛИЦА 2. ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУННОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ ХРФ В РАЗНЫХ СТАДИЯХ ЗАБОЛЕВАНИЯ (РЕМИССИЯ, ОБОСТРЕНИЕ)

Показатель	Сравнение «ремиссия» → «обострение», n = 9		Сравнение «ремиссия» → «ремиссия», n = 19	
	Исходные данные (ремиссия)	Повторное обследование (обострение)	Исходные данные (ремиссия)	Повторное обследование (ремиссия)
Лейкоциты	6,3±0,4	8,2±0,5*	5,7±0,3	6,0±0,3
Лимфоциты, %	32,2±2,8	30,7±3,6	36,9±2,4	35,8±1,8
CD3 ⁺ , %	68,4±1,9	68,1±2,5	69,5±1,5	69,4±1,1
CD3 ⁺ HLA-DR ⁺ , %	2,5±1,0	2,3±0,6	1,8±0,5	3,0±0,5
CD3 ⁺ 4 ⁺ , %	43,4±2,0	42,3±2,8	42,7±1,8	41,5±1,8
CD3 ⁺ CD8 ⁺ , %	22,4±2,1	21,2±1,2	23,6±1,7	24,0±1,7
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	2,10±0,24	2,10±0,24	1,95±0,14	1,91±0,16
CD19 ⁺ , %	9,3±1,1	9,7±1,3	9,6±0,7	9,9±0,9
CD3-CD16 ⁺ CD56 ⁺ , %	17,0±1,9	14,9±1,6	13,7±1,7	15,2±1,3
CD3-HLA-DR ⁺ , %	10,4±1,5	10,9±2,0	9,7±0,9	11,2±0,9
CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD25 ⁺ , %	4,1±0,6	3,6±0,5	3,7±0,4	4,2±0,4
IgG, г/л	15,59±1,06	16,17±1,28	14,17±0,47	13,82±0,66
IgA, г/л	3,22±0,61	3,77±0,68*	2,79±0,31	2,80±0,32
IgM, г/л	1,66±0,21	1,82±0,21	1,6±0,2	1,57±0,17
ЦИК, ед.	28,7±6,4	51,3±11,0*	51,8±6,0	23,0±4,1*

Примечание. Различие значимо ($p < 0,05$) при сравнении с исходными данными обследования в ремиссии. Данные представлены как среднее ± стандартная ошибка среднего.

2-3 месяца после завершения курса иммунокорригирующей терапии (ликопид по стандартной схеме). Среди повторно обследованных пациентов 19 больных находились в ремиссии, 9 – в стадии обострения с наличием на коже фурункулов в различных фазах созревания.

У больных с обострением фурункулеза в сравнении с данными этих же больных в ремиссии (табл. 2) отмечалось повышение ЦИК ($p = 0,024$) и содержания IgA в сыворотке крови ($p = 0,046$). В то же время значимых изменений субпопуляционного состава лимфоцитов не отмечалось, хотя имелась тенденция к снижению относительного количества НК-клеток ($p = 0,050$). Характер изменений относительного количества различных субпопуляций при обследовании в динамике полностью сохранялся. Так, если в ремиссии наблюдалось низкое содержание В-лимфоцитов, то при обострении у этого же пациента данный показатель все равно оставался на нижней границе нормы. Это же касается и регуляторных субпопуляций Т-клеток. При повторном обследовании больных в стадии ремиссии отмечалась положительная динамика ЦИК у пациентов с исходно повышенными значениями ($p = 0,001$), однако различий по субпопуляционному составу лимфоцитов также не было выявлено.

Нами была проведена оценка взаимосвязей между изученными иммунологическими параметрами у здоровых лиц и больных ХРФ методом

парного корреляционного анализа по Спирмену (рис. 3). Выявлена отрицательная взаимосвязь между количеством Т-лимфоцитов и естественных киллеров ($r_s = -0,86$ и $-0,79$; $p < 0,001$), а также между субпопуляциями CD3⁺HLA-DR⁺ и CD3⁺CD4⁺CD25⁺ лимфоцитов как у больных, так и у здоровых лиц ($0,60$; $p = 0,002$ и $r_s = 0,67$; $p < 0,001$ соответственно).

В то же время у больных ХРФ были выявлены интересные особенности взаимосвязей между параметрами. Так, если в контрольной группе содержание НК-клеток отрицательно коррелировало с количеством цитотоксических Т-лимфоцитов ($r_s = -0,53$; $p = 0,003$), то у больных – с количеством Т-хелперов ($r_s = -0,60$; $p < 0,001$), а корреляция с Т-киллерами отсутствовала. Количество В-лимфоцитов у здоровых лиц отрицательно коррелировало с содержанием Т-хелперов ($r_s = -0,41$; $p = 0,032$), в противоположность чему у больных ХРФ – с количеством Т-киллеров ($r_s = -0,38$; $p = 0,020$).

Кроме этого, при ХРФ отмечено появление новых, не характерных для здоровых лиц корреляций между количеством активированных Т-лимфоцитов и Т-цитотоксических клеток ($r_s = 0,53$; $p = 0,010$), а также между количеством CD3⁺CD4⁺CD25⁺ и CD3-HLA-DR⁺ лимфоцитов ($r_s = 0,47$, $p = 0,027$).

Изменение характера корреляций у больных ХРФ, а также увеличение их числа указывает

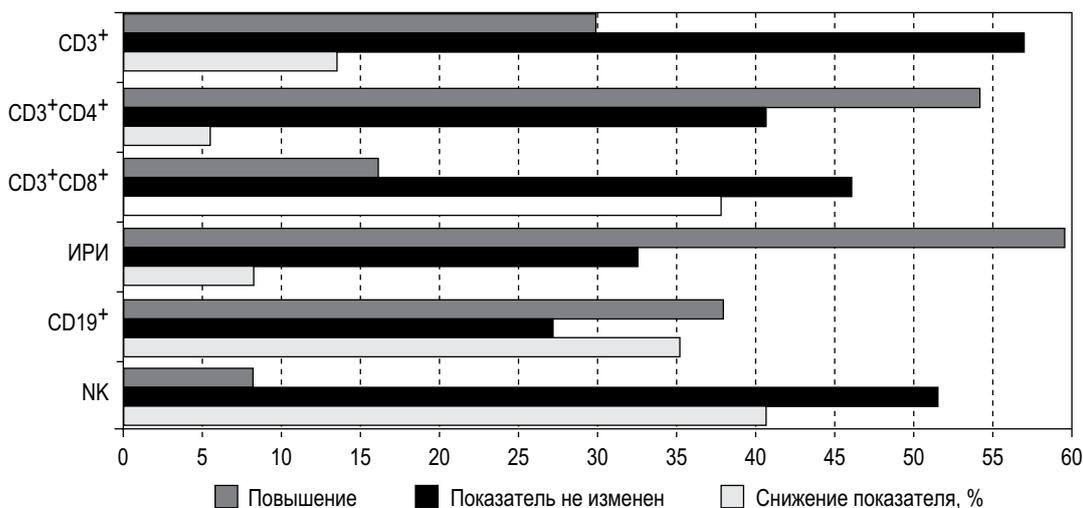


Рисунок 1. Частота встречаемости нарушений в показателях иммунограмм у больных ХРФ

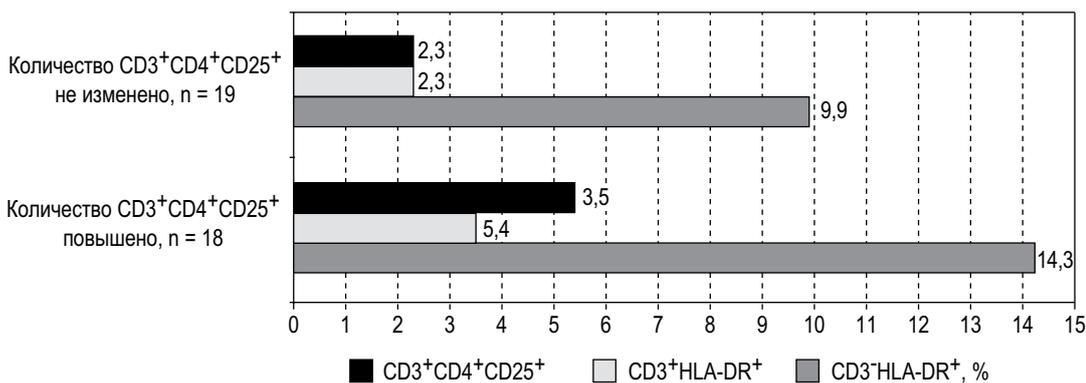


Рисунок 2. Отличительные особенности иммунограмм у больных ХРФ с различным содержанием CD3+CD4+CD25+ клеток

Примечание. Показатели, не имеющие значимых отличий, на рисунке не представлены.



Рисунок 3. Характер корреляций показателей иммунограмм у здоровых лиц (А) и больных ХРФ в ремиссии (Б)

на повышение сопряженности компонентов иммунной системы и, возможно, служит показателем ее активированного состояния [2].

Выводы:

1) У больных ХРФ в период ремиссии заболевания повышено процентное содержание CD3⁺CD4⁺ клеток, соотношения CD4⁺/CD8⁺ лимфоцитов и концентрация IgM в крови. Различий по субпопуляционному составу лимфоцитов в зависимости от длительности заболевания, частоты рецидивирования, наличия сопутствующей патологии, стадии заболевания (ремиссия, обострение) не обнаружено.

2) У 48% больных хроническим рецидивирующим фурункулезом в стадии ремиссии выявлено повышение CD3⁺CD4⁺CD25⁺ лимфоцитов, что одновременно сопровождалось повышением количества клеток с фенотипом CD3⁺HLA-DR⁺ и CD3⁺HLA-DR⁺.

3) Взаимосвязи между иммунологическими параметрами у здоровых лиц и больных хроническим фурункулезом в ремиссии заболевания существенно различались. Количество CD3⁺CD16⁺CD56⁺ клеток у больных отрицательно коррелировало с Т-хелперами, а у здоровых лиц — с цитотоксическими Т-лимфоцитами; содержание В-лимфоцитов у больных отрицательно коррелировало с Т-киллерами, а у здоровых лиц — с CD3⁺CD4⁺ лимфоцитами.

Список литературы

1. Гашкова В., Матл И., Кашлик И. Методы определения циркулирующих иммунных комплексов // Чехословацкая медицина. — 1978. — Т. 1, № 2. — С. 117-122.
2. Лебедев К.А., Понякина И.Д. Иммунная недостаточность (выявление и лечение). — М.: Медицинская книга, 2003. — 443 с.
3. Лебедев К.А., Понякина И.Д. Интерпретация клинического анализа крови с определением субпопуляций лимфоцитов при воспалении // Аллергология и иммунология. — 2002. — Т. 3. — № 1. — С. 50.
4. Сетдикова Н.Х., Латышева Т.В. Комплексные механизмы развития хронического рецидивирующего фурункулеза и пути их коррекции // Иммунология. — 2000. — № 3. — С.48-50.
5. Сетдикова Н.Х., Манько К.С., Латышева Т.В. Принципы диагностики и лечения хронического рецидивирующего фурункулеза // Лечащий врач. — 2005. — № 6. — С. 44-47.

поступила в редакцию 09.11.2009

отправлена на доработку 21.11.2009

принята к печати 04.01.2010