

УДК 616.6+616.9-097-08

Особенности иммунологических расстройств у больных офтальмо-, урогенитальным хламидиозом и синдромом Рейтера

А.М. Земсков, Л.В. Гертнер

ГОУ ВПО ВГМА им. Н.Н. Бурденко Росздрава, г. Воронеж

Features of immunological disorders in patients with ophthalmic, urogenital chlamydiosis and Reiter's syndrome

A.M. Zemskov, L.V. Gertner

Voronezh N.N. Burdenko State Medical Academy, Voronezh, Russia

Аннотация

Полученные данные свидетельствуют, что на клинических моделях офтальмо-, урогенитального хламидиозов, синдрома Рейтера установлено влияние локализации инфекционного процесса на количественные и качественные параметры иммунологических расстройств у больных. При этом наибольшая их выраженность наблюдалась при синдроме Рейтера, далее - урогенитальном и офтальмохламидиозах.

Ключевые слова

Хламидиоз, иммунопатология, коррекция.

Summary

The infectious process localization impact on qualitative and quantitative characteristics of immunological disorders in patients is determined on a basis of the ophthalmic, urogenital chlamydiosis and Reiter's Syndrome clinical models. With that they were more intensive in Reiter's Syndrome and less – in urogenital and ophthalmic chlamydioses respectively.

Key words

Immunopathology, correction, chlamydiosis.

Проблема лечения хламидиоза в настоящее время имеет высокую актуальность поскольку заболевание сопровождается расстройствами местной и системной антиинфекционной резистентности, хронизирующим патологическим процессом. Это требует дополнительного использования в терапии пациентов корригирующих препаратов выбор которых определяется характером иммунопатологии.

Целью исследования явилась оценка влияния локализации хламидийной инфекции (офтальмо-, урогенитального хламидиоза, синдрома Рейтера) на особенности иммунологических расстройств.

Материал и методы

В остром периоде заболевания больные, страдающие хламидиозом подвергались стандартному лабораторному обследованию с предварительным математическим обоснованием количества в группах.

Панель иммунологических тестов включали рутинные лабораторные тесты – лейкоциты, лимфоциты, незрелые и зрелые гранулоциты, эозинофилы, моноциты, носители маркеров CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD19⁺, CD11B⁺, сывороточные иммуноглобулины классов А, М, G, ЦИК (циркулирующие иммунные комплексы), МСМ (молекулы средней массы), фагоцитар-

ный показатель и число (ФП, ФЧ), спонтанный и активированный тесты с нитросиним тетразолием (НСТ_{сп}, НСТ_{ак}), про- и противовоспалительные цитокины – альфа-фактор некроза опухоли, интерлейкины – 4, 6, 8 (ФНО, ИЛ 4, 6, 8).

Полученные данные были подвергнуты статистической обработке с использованием параметрических и непараметрических критериев, дополнительно определяли степень изменений параметров, с помощью коэффициента диагностической ценности выявляли ключевые слагаемые формулы расстройств иммунной системы – ФРИС, оценивали число сильных корреляционных связей слагаемых иммуно-лабораторного статуса [1, 2].

Результаты и обсуждение

В таблице 1 представлена динамика средних значений параметров от нормативного уровня и результаты частотного анализа, оценивающего риск индукции патологии по отдельным показателям 2-3- степени в популяции больных.

Как следует из таблицы 1, у пациентов с офтальмохламидиозом установлены достоверные отличия по 9-ти показателям из 25 изученных: эозинофильным лейкоцитам, общим и регуляторным лимфоцитам с маркерами CD3⁺, CD4⁺, снижение уровня В-клеток (CD19⁺), увеличение концентрации IgA и M, снижение – IgG.

Формирование урогенитального хламидиоза сопровождается значительными вариациями

17 тестов: лейкоцитов, палочко- и сегментоядерных клеток, эозинофилов, трех Т-зависимых параметров (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺), дефицитом количества носителей кластера дифференцировки CD19⁺, разнонаправленными изменениями Ig M и Ig G на фоне роста концентрации молекул средней массы (свидетельство токсикоза), уменьшения величины ФП, ФЧ, НСТ спонт. и НСТ ак., стимуляции образования фактора некроза опухолей и интерлейкина-6.

При синдроме Рейтера число измененных показателей составило – 20. В их числе значились: палочко- и сегментоядерные эозинофильные лейкоциты, Т-клетки, их регуляторные субпопуляции, носители кластеров дифференцировки CD16⁺, CD19⁺, CD11b⁺, Ig M и G, ЦИК, ФП, ФЧ, НСТ сп., НСТ стим., ФНО, ИЛ-4 и 8.

Налицо прогрессивный рост выраженности иммунопатологии при различной локализации патологического процесса в следующей последовательности - офтальмо- урогенитальный хламидиоз, синдром Рейтера, соответственно по 9, 17, 20 извращенных параметров.

В качественном плане была обнаружена следующая закономерность.

При офтальмохламидиозе у пациентов наблюдались минимальные изменения рутинной гемограммы (эозинофиллез), дефицит Т и В-клеток, дисиммуноглобулинемия, с торможением резервной кислородопродуцирующей способности нейтрофилов, стимуляцией уровня провоспалительного цитокина ИЛ-8.

Таблица 1. Зависимость иммунопатологии от локализации хламидийной инфекции

| Нозо-форма | Δ от нормы | | | | ФРИС | | Уровень изменений | | |
|------------|----------------------|---|-----------------------|---|-----------------|---|---|---|--------------|
| | по средним значениям | | по частотному анализу | | по корр. связям | | | | |
| | Р | Р | Р | Р | Р | | ΣР | | |
| ОХ | 9 | 3 | 14 | 3 | 5 | 3 | CD3 ₂ ⁱ CD4 ₂ ⁱ CD19 ₂ ⁱ | 9 | III (min) |
| УГХ | 17 | 2 | 21 | 2 | 8 | 1 | IgM ₃ ⁺ НСТак ₃ ⁱ CD3 ₂ ⁱ | 5 | II (средний) |
| СР | 20 | 1 | 26 | 1 | 7 | 2 | CD16 ₃ ⁺ ЦИК ₃ ⁺ ФНО ₃ ⁺ | 4 | I (max) |

Обозначения: Σ - сумма, Р - ранги

Таблица 2. Типовые показатели и мишени базовой терапии больных хламидиозом с различной локализацией

| Нозоформа | ФРИС исходная | ФМИ | ФРИС итоговая |
|-----------|---|--|--|
| ОХ | CD3 ₂ ⁱ CD4 ₂ ⁱ CD19 ₂ ⁱ | CD8 ₃ ⁺ IgM ₃ ⁺ IgG ₃ ⁺ | IgM ₃ ⁺ IgA ₂ ⁺ ИЛ4 ₃ ⁱ |
| УГХ | IgM ₃ ⁺ НСТак ₂ ⁱ CD3 ₂ ⁱ | CD3 ₂ ⁱ IgA ₂ ⁱ Лф ₂ ⁱ | CD3 ₃ ⁱ ИЛ6 ₃ ⁺ CD4 ₂ ⁱ |
| СР | CD16 ₃ ⁺ ЦИК ₃ ⁺ ФНО ₃ ⁺ | Лф ₂ ⁱ CD8 ₂ ⁱ CD11b ₃ ⁱ | CD3 ₃ ⁱ CD16 ₃ ⁺ ЦИК ₃ ⁺ |

При урогенитальном хламидиозе выраженность воспаления и сенсибилизация еще более возросла. Об этом свидетельствует раздражение гранулоцитарного кровяного ростка, угнетение Т- и фагоцитарного звеньев иммунитета на фоне дисбаланса гуморальной защиты и накопления двух провоспалительных интерлейкинов ФНО и ИЛ-6.

Синдром Рейтера характеризовался стимуляцией уровня гранулоцитов, моноцитов, дисбалансом Т (увеличение содержания клеток, помеченных CD8⁺, снижением – CD3⁺, CD4⁺), В – (соответственно – Ig М, ЦИК и Ig G) зависимых реакций, цитокинового статуса со снижением образования противовоспалительного (ИЛ-4), избытком провоспалительных (ФНО, ИЛ-8), цитокинов. Означенные изменения совпались с полной супрессией фагоцитарного иммунитета и ростом числа клеток с маркером CD16⁺, включающей, как известно, естественные, антителозависимые киллеры, незрелые лимфоциты.

Подтверждением указанного является дрейф основных мишеней иммунопатологии.

В первом случае ФРИС имели вид CD3⁻, CD4⁻, CD19⁻ – дефицит Т-клеток, Т-хелперов, В-лимфоцитов второй степени.

Во втором – состав формулы видоизменялся: Ig M3⁺, HCTак², CD3⁻ гипериммуноглобулинемия по классу М, торможение образования кислородных радикалов нейтрофилами и недостаточность количества Т-клеток средней выраженности. Иными словами у больных с урогенитальным хламидиозом отмечались достоверные вариации трех звеньев иммунитета.

При синдроме Рейтера в число ключевых параметров попали CD16⁺, ЦИК⁺, ФНО⁺, отражая преимущественное накопление пула киллеров и незрелых лимфоцитов, маркеров соответствующей патологии - циркулирующих иммунных комплексов, фактора некроза опухоли максимальной третьей степени.

Дополнительную информацию дает частотный анализ, определяющий риск формирования иммунопатологии второй-третьей степени по конкретным показателям лабораторного статуса в популяции больных.

Данные табл. 1 демонстрируют ту же закономерность усугубления тяжести иммунологических расстройств от офтальмохламидиоза до синдрома Рейтера.

Так, у пациентов, страдающих ОХ, было документировано математически значимое изменение 14 параметров из 25. В принципе, при

анализе динамики средних значений показателей были получены аналогичные результаты.

Более клинически тяжелый урогенитальный хламидиоз способствовал разнонаправленной вариации 21 теста. У больных регистрировалось воспаление, аллергизация, недостаточность Т-, дисбаланс В-, подавление фагоцитарного звеньев иммунитета, дефицит слагаемых цитокинового статуса по интерлейкину – 4 и ФНО.

При синдроме Рейтера изменения лабораторного статуса оказались не только максимальными, поскольку все изученные показатели достоверно отклонились от заданного уровня, но и приобрели характер функциональной недостаточности – определенной утрате компетентности иммунной системой.

Например, лейкоцитоз сочетался с лимфопенией. Дефицит количества общих Т-клеток и Т-хелперов произошел на фоне накопления Т-супрессоров, что усугубляет торможение клеточных реакций. Гипериммуноглобулинемия по классам А, G и М, увеличение уровня ЦИК и МСМ свидетельствуют низкую эффективность гуморальной защиты, наличие у больных аутоиммунного процесса, токсикоза. Супрессия поглотительной и метаболической активности была скомплексирована с уменьшением количества фагоцитов в циркулирующей крови, т.е. паралич фагоцитоза при данной назоформе оказался тотальным.

Об утрате регулирующего потенциала у больных свидетельствует так же дисбаланс цитокинов: избыток провоспалительных – ФНО, ИЛ-6, ИЛ-8, и снижение противовоспалительного интерлейкина – 4.

По-разному можно объяснять увеличение содержания носителей маркера CD16⁺. Либо, как потенцирование защитных реакций, либо, как торможение процессов созревания лимфоцитов.

Залогом восстановления нарушенного гомеостаза является адекватная реакция основных систем организма. Одним из способов их оценки является определение сильных корреляционных связей слагаемых иммунно-лабораторного статуса. При этом, по мнению ряда исследователей, у здоровых лиц их число максимально. При развитии заболеваний, количество интеграций падает пропорционально с повышением эффективности лечения. Исходя из этого, для чистоты анализа необходимо сопоставление числа и характера корреляции у здоровых добровольцев и испытуемых лиц.

В нашем исследовании анализировалась согласованная динамика ключевых параметров формулы расстройств иммунной системы у больных до лечения с другими составляющими иммуно-лабораторного статуса.

Так, при хламидийном поражении глаз у добровольцев из группы сравнения обнаружено 11 сильных ассоциаций. У клеток с кластером дифференцировки CD3⁺ с CD4⁺, естественными киллерами, циркулирующими иммунными комплексами, у CD4⁺ с Ig G, M, фагоцитарным показателем, CD8⁺, ЦИК. У В-лимфоцитов (CD19⁺) - с НСАктивированным, иммуноглобулином класса М и недифференцированными лимфоцитами.

У больных с ОХ число связей снизилось до 6, включая носителей маркеров CD3⁺, CD4⁺, CD16⁺, Ig G, общие лимфоциты. У здоровых лиц из группы сравнения и у больных с урогенитальным хламидиозом число обнаруженных взаимосвязей соответственно составило 13 и 5.

В числе первых значились: Т-В-лимфоциты, CD4⁺-клетки, натуральные киллеры, иммунные глобулины класса G, ЦИК, фагоцитарный показатель, спонтанный НСТ-тест, фактор некроза опухоли, интерлейкин 8 и моноциты.

Тоже вторых: регуляторные субпопуляции Т-клеток (CD4⁺, CD8⁺), циркулирующие иммунные комплексы, провоспалительные цитокины – ФНО и противовоспалительный – ИЛ-4.

При синдроме Рейтера в норме регистрировалось 11 ассоциаций – с лейкоцитами, недифференцированными лимфоцитами, Т-клетками, фагоцитарным показателем и числом, спонтанным и активированным тестом с нитросиним тетразолием, Ig G.

Соответственно у больных с СР натуральные киллеры были положительно ассоциированы с CD8⁺-клетками и ЦИК; в свою очередь циркулирующие иммунные комплексы согласованно

менялись с количеством лимфоцитов – носителей маркера CD16⁺, и противовоспалительный фактор некроза опухолей коррелировал с концентрацией интерлейкина-6. Обращается внимание на то, что в данном случае все связи были положительными.

Просматривается общая закономерность упрощения интегративных связей иммуно-лабораторных показателей по мере утяжеления хламидийной инфекции.

Для сравнительной оценки выраженности иммунологических нарушений у больных с вышеуказанными заболеваниями использовался ранговый метод. В данном случае учету подлежала динамика от нормативного уровня средних значений параметров; их изменения по частотному анализу и так же – разница между числом сильных корреляционных связей диагностически значимых показателей у пациентов и у здоровых лиц из группы сравнения. Полученные данные отображены в табл. 1, 2.

Из нее следует, что максимальные отличия параметров были при синдроме Рейтера, минимальные – при офтальмохламидиозе.

По разнице числа корреляции наибольшие изменения отмечались у больных с урогенитальным хламидиозом, наименьшие – при поражении органов зрения, средние – при синдроме Рейтера.

Вывод

Полученные данные свидетельствуют, что на клинических моделях офтальмо-, урогенитального хламидиозов, синдрома Рейтера установлено влияние локализации инфекционного процесса на количественные и качественные параметры иммунологических расстройств у больных. При этом наибольшая их выраженность наблюдалась при синдроме Рейтера, далее - урогенитальном и офтальмо-хламидиозах.

Литература

1. Земсков А.М., Земсков В.М., Караулов А.В. Клиническая иммунология. Учебник. Изд. ГЭОТАР-Медиа. 2008, 235 с.

2. Земсков А.М., Земсков В.М., Есауленко И.Э. Новые принципы оценки и коррекции иммунологических расстройств. Изд «Триада-Х», 2008, 336 с.