

ОСОБЕННОСТИ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ БРУЦЕЛЛЕЗЕ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КЛИНИЧЕСКИХ ФОРМ И ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Джалалова Нигора Алиевна
Таджиев Ботир Мирхошимович
Атамухамедова Дилафруз Масутовна

Ташкентский педиатрический медицинский институт
<https://doi.org/10.5281/zenodo.8015991>

Калит сўзи. Носпецифик, ҳимоя воситаси, интерферон, иммунологик ҳимоя, иммункомплекс, даврийлик, сурункали..

Актуальность. Бруцеллез (лихорадка мальтийская, средиземноморская, гибралтарская, кипрская, ундулирующая, тифо-малярийная, болезнь Банга) — особо опасная и социально значимая инфекция, приносящая значительный экономический ущерб и обуславливающая высокий уровень инвалидности больных. Бруцеллез является системной зоонозной инфекцией, передаваемой от животных людям посредством потребления инфицированных продуктов, прямого контакта с инфицированными животными или ингаляцией аэрозолями. Распространена повсеместно, особенно в Средиземноморском бассейне, Арабском заливе, Индийском субконтиненте, Мексике, Центральной и Южной Америке, Восточной Азии, Африке. Возможна алиментарная передача инфекции при употреблении в пищу сырого молока и молочных продуктов инфицированных коз и коров.

В бывшем Советском Союзе заболеваемость составляла 1,3 на 100000 населения, а в высоко эндемичных районах Кавказа и Средней Азии 3,6 на 10000 населения. Глобальная распространенность бруцеллеза определяется как 500000 случаев в год в 100 странах и варьирует от <0,01 до > 200 на 100,000 населения, но в целом бруцеллез не регистрируется в соотношении 1:26 (на один зарегистрированный случай приходится 26 незарегистрированных). Неполная информация о заболеваемости связана не только со снижением обращаемости сельских жителей за медицинской помощью, уменьшением объемов плановых диспансерных обследований людей, работающих в животноводстве, в том числе владельцев скота, но и с несовершенством лабораторной диагностики бруцеллеза, особенно его хронических форм. Вместе с тем, быстро и правильно поставленный диагноз, а также своевременно начатое лечение, значительно сокращают частоту хронизации инфекционного процесса и инвалидности больных. Основная квота исследований по бруцеллезу проведена в середине прошлого века. Тем не менее, проблема бруцеллеза в республиках Средней Азии, в частности в Узбекистане, и в настоящее время продолжает оставаться актуальной. [5]

В последние годы в Узбекистане наблюдается рост частоты заболеваемости бруцеллезом во всех возрастных группах населения и ежегодно регистрируются 1,5-2,2 случая впервые выявленного бруцеллеза на 100 тыс.населения, что в 2-5 раза выше, чем в других регионах СНГ [37, 38, 46, 122]. При этом в 80% случаях формируются хронические формы инфекции с инвалидизацией 30% больных. Заболевание бруцеллезом в основном связано с гиперэндемичными очагами и наибольшая частота заболевших регистрируется там, где отмечаются высокие показатели зараженности

бруцеллезом животных (мелкий рогатый скот – до 16%, крупный рогатый скот – до 3%) [5;6].

Однако инфицированность среди населения, не связанного с животноводством, составляет до 6%, профессионально связанного с животноводством – 14%. Чаще болеют мужчины (до 80%) в сельской местности [6]. В последние годы клиницисты отмечают изменение клиники бруцеллеза с преобладанием легких и среднетяжелых форм заболевания, особенно в районах, эндемичных по данной инфекции. Факторы, определяющие развитие и течение хронических форм бруцеллеза, в частности первично- и вторично-хронического, на сегодняшний день не изучены. По мнению большинства авторов, развитие инфекционной патологии зависит от состояния иммунной системы и характера иммунного ответа [5]. На наш взгляд, в условиях значительного изменения клинического течения бруцеллеза, дальнейшее изучение иммунитета актуально с позиций клиники. Это относится, прежде всего, к исследованиям, в ходе которых устанавливается взаимосвязь иммунитета и особенностей клинического течения хронического бруцеллеза [3;4].

Весьма важным показателем иммунологических реакций является состояние иммунорегуляторных клеток, в частности Т-лимфоцитов, обладающих хелперной (CD8) и супрессорной (CD4) активностью, и соотношение их числа, нарушение которого, как известно, приводит к развитию иммунопатологических реакций [4].

В этом направлении проведено достаточно много исследований, где показана связь между конкретными иммунологическими сдвигами и клиническими вариантами хронического бруцеллеза. Все исследователи однозначно отмечают статистически достоверное снижение количества Т-лимфоцитов, которое несколько повышается после лечения, но не достигает уровня здоровых. Причем у больных вторично-хроническим бруцеллезом по сравнению с группой больных первично-хроническим бруцеллезом отмечено еще более выраженное снижение количества Т-лимфоцитов

Цель исследования: Принимая во внимание актуальность данной проблемы и ее значение для здоровья населения, нашей целью явилась разработка иммунологического статуса у больных с хроническим бруцеллезом.

Материалы и методы. Обследовано 140 больных хроническим бруцеллезом в возрасте от 19 до 50 лет, средний возраст 32,2 года. Мужчин было 79, женщин – 61. Группу с первично-хронической формой бруцеллеза составили 72 больных, а в группу со вторично-хроническим бруцеллезом вошло 68 больных. Больные подбирались методом случайной выборки. Контрольную группу составили 17 здоровых доноров, по возрасту и полу сопоставимых с больными основной группы. Все больные были обследованы комплексом общеклинических, биохимических, серологических и иммунологических методов исследования в динамике наблюдения. Исследования по изучению иммунного статуса наблюдаемых больных проведены в Институте иммунологии АН РУз. Содержание в крови лимфоцитов с маркерами CD3+ - общее количество Т-лимфоцитов, CD4+ - Т-хелперы/индукторы, CD8+ - Т-супрессоры /цитотоксические клетки, НК - натуральные киллеры определяли с помощью моноклональных антител в реакции непрямого розеткообразования.

Фагоцитарная активность лейкоцитов периферической крови оценивали по их способности поглощать инертные частицы.

Циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) выявляли методом преципитации с 3,5% раствором полиэтиленгликоля (ПЭГ - 6000).

Содержание сывороточных Ig A, M и G определяли методом радиальной иммунодиффузии в геле по Манчини

Определение уровня комплемента в сыворотке: титр комплемента определяли по его гемолитической активности.

Определение уровня продукции ИФН- α и - γ проведено с использованием тест-наборов, основанный на сэндвич методе твердофазного ИФА.

Результаты и обсуждение. Анализ изменений иммунологических показателей у больных с первично-хронической формой бруцеллеза в целом и в зависимости от продолжительности заболевания показал, что для первично-хронической формы бруцеллеза характерно снижение уровней факторов неспецифической резистентности с появлением тенденции к снижению функциональной активности лимфоцитов. Одновременно наблюдается повышение уровня маркера воспалительно-дегенеративных процессов – ЦИК. Зафиксированные процессы находятся в достоверной взаимосвязи с продолжительностью заболевания – чем продолжительнее заболевание, тем выраженные отклонения от аналогичных показателей здоровых лиц. У больных вторично-хронической формы бруцеллеза на фоне снижения неспецифической реактивности увеличивается Т-супрессорная активность. Снижение неспецифической реактивности организма компенсируется активацией гуморального звена иммунитета, проявляющейся не только пролиферацией В-лимфоцитов, но и повышением их функциональной активности. При этом с увеличением продолжительности заболевания в сыворотке крови больных снижается М-фракция иммуноглобулинов с одновременным уменьшением уровня ЦИК и нарастанием G-фракции, что вероятно обуславливает формирование новых и поддержание в уже сформированных очагах активности воспалительно-дегенеративных процессов.

Результаты анализа показали, что у больных первично-хронической формой бруцеллеза и продолжительностью заболевания не более 2-х лет при субкомпенсированном клиническом варианте общее количество лимфоцитов и их Т-фракция были достоверно снижены по отношению к показателям здоровых лиц. У этих же больных наблюдается и выраженный дисбаланс Т-клеточных факторов иммунитета с достоверным снижением показателя супрессоров/цитотоксических лимфоцитов (CD8+). Появляется тенденция к снижению гуморальных факторов иммунитета - количества В-лимфоцитов и достоверным снижением иммуноглобулина М. Аналогичные изменения прослеживаются и по показателям факторов резистентности – ФАН, КАС и ИФН- γ (табл.1).

В отличие от первично-хронической формы в группе больных вторично-хронической формой бруцеллеза при субкомпенсированном клиническом варианте на фоне тенденции снижения общего количества лимфоцитов и их Т-фракции отмечается достоверное увеличение супрессоров/цитотоксических клеток (CD8+), ЦИК, а также стимуляция интерферонов. При этом, если уровень ИФН- α увеличивается лишь в 1,8 раза по отношению к контрольным цифрам, то ИФН- γ – в 6,7 раза. На наш взгляд зарегистрированные изменения определяют, что на ранних этапах заболевания – с продолжительностью не более 2- лет, иммунная система больных вторично-

хроническим бруцеллезом даже при субкомпенсированной клинической картине достаточно активно в отличие от иммунной системы больных с первично-хроническим бруцеллезом реагирует на нахождение бруцелл в организме. (табл.1)

При этом у больных первично-хронической формой бруцеллеза на фоне достоверного по отношению к норме снижения уровней общего количества лимфоцитов, их Т-фракции (СД3) и Т-хелперов (СД4+) отмечаются достоверно низкие по отношению к показателям больных вторично-хроническим бруцеллезом Ig M, Ig G, ФАН, ЦИК, ИФН-α, ИФН-γ. (табл. 1).

Таблица 1

Иммунологические показатели у больных хроническим бруцеллезом с продолжительностью заболевания до и после 2-х лет

Иммунологические Показатели	Здоровые, n=17	Клинические формы пр. до 2х лет		Клинические формы пр. после 2х лет	
		Вторично-хроническая, N=23/21	Первично-хроническая, n=27/25	Вторично-хроническая, n=23/25	Первично-хроническая, n=22/21
Лимф., %	38,7±3,7	42,8±2,4 43,7±2,3	38,4±2,5* 34,1±1,9*•	43,7±2,9 38,3±1,9*	34,2±1,9*• 32,4±1,9*•
СД3+, %	57,1±5,3	52,1±3,2 50,6±3,5	40,6±2,1*• 44,3±2,3*	46,3±2,6 50,7±3,5	37,2±2,5*• 43,6±3,1*
СД4+, %	39,6±3,7	34,3±2,5 28,7±1,9*	32,6±2,3 29,9±1,1*	36,7±2,9 26,2±1,4*	31,6±1,8 29,9±1,1
СД8+, %	20,9±1,9	27,6±2,0* 21,3±1,7	10,3±0,7*• 18,6±1,3	29,8±1,7* 25,6±1,2	12,6±0,5*• 16,7±0,9•
В-лимф., %	20,3±1,7	19,6±1,5 22,3±1,4	17,6±1,2 20,1±1,4	28,5±2,4* 23,6±1,7	18,3±1,4• 22,7±1,3
Ig M, г/л	92,6±5,8	117,5±9,5 136,6±7,8*	82,2±5,6• 91,3±5,2•	88,3±6,3 123,3±5,62*	89,6±6,0 98,4±4,6•
Ig G, г/л	849,2±44,8	980,2±38,2 1396,0±96,3*	991,6±46,2 1036,7±77,7*•	1380,0±73,1* 1580,0±83,37*	996,3±70,7• 1008,3±27,3*•
Ig A, г/л	106,8±4,4	96,3±5,22 91,7±6,7	108,4±5,2 96,7±6,5	111,3±7,5 96,6±6,8	90,6±6,4 120,5±7,3*•
ФАН, %	59,6±2,6	49,3±3,42 37,7±2,6*	38,3±2,14*• 28,7±2,4*•	40,1±2,1* 32,9±2,7*	36,4±2,1* 32,7±1,7*
КАС, усл.ед.	58,3±2,6	40,6±2,01 34,7±2,1*	38,2±2,8* 42,3±3,2*	32,3±1,9* 28,6±1,7*	47,3±2,7• 34,6±1,2*•
ЦИК, усл.ед.	0,07±0,006	0,18±0,01* 0,29±0,016*	0,07±0,003• 0,12±0,008*•	0,21±0,019* 0,36±0,02*	0,26±0,019*• 0,10±0,021*•

ИФН α , пг/л	9,7 \pm 0,9	17,8 \pm 1,3* 30,4 \pm 2,1*	4,8 \pm 0,25*• 6,9 \pm 0,5*•	9,3 \pm 0,77* 29,6 \pm 1,7*	17,6 \pm 1,4*• 2,6 \pm 0,2*•
ИФН γ , пг/л	6,3 \pm 0,5	42,3 \pm 2,2* 36,3 \pm 2,5*	9,8 \pm 0,7*• 12,4 \pm 0,7*•	10,6 \pm 0,87* 37,8 \pm 2,3*	12,3 \pm 1,2*• 10,3 \pm 0,7*•

Примечание: числитель – субкомпенсированный вариант
знаменатель - декомпенсированный вариант

- наличие достоверности различий с показателями здоровых лиц
- наличие достоверности различий между первично- и вторично-хроническими формами

Анализ иммунологических показателей у больных в сравниваемых группах больных с продолжительностью заболевания более 2-х лет показал усугубление выявленных в более ранние сроки заболевания тенденций в иммунологических сдвигах.

Установленные отличия иммунологических показателей при различных степенях выраженности клинических проявлений первично-хронического и вторично-хронического бруцеллеза определяют различия в иммунопатологических процессах, формирующих клинические варианты инфекционного процесса при бруцеллезе. Так, для первично-хронического бруцеллеза характерно изначально достаточно вялое реагирование иммунной системы на нахождение бруцелл в организме больного со снижением в динамике заболевания неспецифической защиты организма, функциональной активности клеток иммунной системы и иммунорегуляторных механизмов – цитокинов – ИФН- α и ИФН- γ . При вторично-хроническом бруцеллезе на фоне снижения неспецифической защиты наблюдается активизация гуморального звена иммунитета, иммунорегуляторных механизмов через усиления ИФН- α и ИФН- γ , рост ЦИК в сыворотке крови больных, что на наш взгляд является проявлением формирования аутоиммунных механизмов как части сложного иммунопатологического процесса, формирующего клинику и исходы вторично-хронического бруцеллеза.

Выводы:

Для первично-хроническому бруцеллезу характерно изначально достаточно вялое реагирование иммунной системы на нахождение бруцелл в организме больного со снижением в динамике заболевания неспецифической защиты организма, функциональной активности клеток иммунной системы и иммунорегуляторных механизмов – цитокинов – ИФН- α и ИФН- γ . При вторично-хроническом бруцеллезе на фоне снижения неспецифической защиты наблюдается активизация гуморального звена иммунитета, иммунорегуляторных механизмов через усиления интерферонов как альфа-, так и гамма-, роста ЦИК в сыворотке крови больных.

References:

1. Нанаева Г.К., Исмаилова Ж.С., Сергеева Г.С. Новые подходы в лечении бруцеллеза. (Обзор зарубежной и отечественной литературы). <http://rudocs.exdat.com/docs/index-134962.html> (дата обращения 17.01.2014 г.).

2. Сергеева И.В. Ошибки в диагностике хронического бруцеллеза // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 4; URL: www.science-education.ru/110-9838 (дата обращения: 17.01.2014).
3. Глыбочко П.В., Евдокимов А.В., Ляпина Е.П., Шульдяков А.А., Понукалин А.Н., Блюмберг Б.И., Седова Л.Н. Совершенствование комплексной терапии больных с патологией органов мошонки, сформировавшейся на фоне хронической бруцеллезной инфекции // Саратовский научно-медицинский журнал. 2013. Т. 9, № 2. С. 165–170.
4. Кулаков Ю.К., Цирельсон Л.Е., Желудков М.М. Молекулярно-генетическая характеристика изолятов бруцелл, выделенных от собак и оленей в различных регионах России. // "Молекулярная генетика, микробиология и вирусология", №4, 2012., стр.28 - 33
5. Нурпейсова А.Х. Клинико-лабораторные критерии диагностики и эффективности терапии хронического бруцеллеза: дисс. ... канд. мед. наук: Санкт-Петербург, 2009.- 171 с.
6. Залялиева М.В. Методы оценки субпопуляций лимфоцитов периферической крови у человека. // Методические рекомендации. Ташкент. - 2004. с.16.
7. Малецкая О.В. Влияние иммуномодулирующих препаратов на эффективность этиотропной терапии при экспериментальном хроническом бруцеллезе. // Иммунология. -2003.- №3. - с.182-184.
8. Бережная Н.М. Интерлейкины и формирование иммунологического ответа при злокачественном росте. // Журн. Аллергология и иммунология. - 2000. - Том 1,- №1. с.45-46.
9. Камалов З.С. и др. Функциональная активность естественных киллеров и продукция интерлейкинов 1 и 2 жителей Узбекистана. // Журн. Иммунология. 2000. №6. - с.51-54