

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ (ГЛПС)

Фазылов В. Х., Ахиева Л. Ю.

ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Казань, Республика Татарстан (420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49; E-mail: infection@kgmu.kcn.ru).

Проведено клинико-иммунологическое обследование 100 пациентов с геморрагической лихорадкой с почечным синдромом различной тяжести, в том числе легкой – 7,0 %, среднетяжелой – 78 % и тяжелой – 15 %. Средний возраст обследованных $36 \pm 1,5$ лет (мужчин 75 % и женщин 25 %). Результаты изучения иммунного статуса пациентов геморрагической лихорадкой с почечным синдромом (ГЛПС) различной тяжести в динамике заболевания с учетом интенсивности формирования специфического иммунного ответа показали Т-клеточную дисфункцию на фоне активации НК-клеток, В-лимфоцитов с адекватной выработкой иммуноглобулинов различных классов, функционально-метаболической активности нейтрофилов и нарастания уровня циркулирующих иммунных комплексов по мере углубления тяжести инфекционного процесса. Последнее, вероятно, способствует торпидности выработки специфических антител к вирусу ГЛПС и их адекватного нарастания по мере формирования постинфекционного иммунитета.

Ключевые слова: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, клиника, иммунный статус.

KLINIKO-IMMUNOLOGICHESKAYA THE CHARACTERISTIC OF HEMORRHAGIC FEVER WITH THE NEPHRITIC SYNDROME (HFNS)

Fazylov V. H., Akhiyeva L. Y.

GBOU VPO «Kazan state medical university» of the Ministry of Public Health and Social Development of the Russian Federation, Kazan, Republic of Tatarstan (420012, Kazan, Butlerov St., 49; E-mail: infection@kgmu.kcn.ru).

Kliniko-immunological survey of 100 patients by hemorrhagic fever with a nephritic syndrome of various weight, including easy – 7,0 %, srednetyazhely – 78 % and heavy – 15 % is conducted. Middle age surveyed $36 \pm 1,5$ years (men of 75 % and women of 25 %). Results of studying of the immune status of patients hemorrhagic fever with a nephritic syndrome (GLPS) of various weight in dynamics of a disease taking into account intensity of formation of the specific immune answer showed T-cellular dysfunction against activation of NK cages, V-lymphocytes with adequate development of antibodies of various classes, functional and metabolic activity of neutrophils and increase of level of circulating immune complexes in process of deepening of weight of infectious process. The last possibly promotes a torpidnost of development of specific antibodies to a virus GLPS and their adequate increase in process of formation of post-infectious immunity.

Keywords: hemorrhagic fever with a nephritic syndrome, clinic, the immune status.

По современным представлениям, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) – широко распространенная зоонозная инфекция, актуальность которой определяется ростом заболеваемости в мире с расширением ареала природных очагов, нередким тяжелым течением болезни, высоким уровнем летальности и экономической значимостью [3, 5, 7, 8, 9].

В патогенезе ГЛПС подтверждается важность иммунных механизмов, приводящих к повышению сосудистой проницаемости, развитию плазмореи, нарушениям гемостаза и активации эндогенной инфекции, что приводит к основным клиническим проявлениям болезни [1,2,4,6].

Однако до конца не ясны механизмы формирования специфического иммунного ответа.

Целью исследования явилось клинико-иммунологическое обоснование ГЛПС различной тяжести с учетом динамики специфических антител.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 100 пациентов ГЛПС в возрасте $36,0 \pm 1,5$ лет (мужчин – 75,0 %, женщин – 25,0 %), в т.ч. легкой формы – 7,0 %, среднетяжелой – 78,0 %, тяжелой – 15,0 %.

Диагноз базировался на иммуно-эпидемиологических и серологических данных: реакции непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ) и иммуноферментного анализа (ИФА). Динамика специфических антител к вирусу ГЛПС изучалась методом трехслойного иммунного анализа (ТИА), а клеточные гуморальные факторы иммунного статуса – общепринятыми методами лабораторной диагностики на сроках раннего периода (1–5 д.б.), разгара (8–12 д.б.) и угасания клинических симптомов (16–21 д.б.). Контрольную группу составили 50 здоровых доноров в возрасте $30,0 \pm 2,0$ лет.

Результаты изучения динамики специфических антител (в $\log_2 1/\text{титр}$) к вирусу ГЛПС у пациентов с различной тяжестью заболевания показали достоверное их нарастание в сыворотках при легкой форме в 1,6 раза ($p < 0,001$) на 8–12 день болезни и в 2,0 раза ($p < 0,01$) на 16–21 день болезни, при среднетяжелой форме – соответственно в 1,7 раза ($p < 0,001$) и 2,0 раза ($p < 0,001$), при тяжелой – соответственно в 1,5 ($p < 0,001$) и 2,4 раза ($p < 0,001$).

Иммунный статус пациентов легкой формы ГЛПС с учетом динамики специфических антител по периодам болезни характеризовался в начальном периоде (1–5 день болезни) по фенотипированию лимфоцитов – уменьшением абсолютного числа ($\times 10^9/\text{л}$) CD_3^+ клеток по сравнению с показателями здоровых лиц на 21,5 % ($0,95 \pm 0,06$; $p < 0,01$), CD_4^+ – на 16,0 % ($0,63 \pm 0,03$; $p < 0,01$), при повышении числа CD_8^+ – на 17,4 % ($0,54 \pm 0,03$; $p < 0,05$), что отразилось на снижении ИИ ($\text{CD}_4^+/\text{CD}_8^+$) на 15,7 % ($1,40 \pm 0,03$; $p < 0,001$), а также увеличением числа CD_{16}^+ и HLA-DR^+ в 2,0 раза соответственно ($0,52 \pm 0,05$ и $0,44 \pm 0,08$; $p < 0,001$), CD_{19}^+ – на 63,0% ($0,31 \pm 0,06$; $p < 0,05$). Относительные показатели (в %) вышеуказанных маркеров в начальном периоде имели ту же направленность и достоверность изменений.

В динамике заболевания (на 8–12 день болезни и 16–21 день болезни) отмечалось достоверное увеличение числа Т-лимфоцитов (CD_3^+) и их активных субпопуляций (CD_8^+) с нормализацией в периоде ранней реконвалесценции, однако ИИ ($\text{CD}_4^+/\text{CD}_8^+$) оставался сниженным по сравнению с показателями здоровых лиц на 9 % ($p < 0,05$), что, вероятно, связано с торбидностью повышения уровня CD_4^+ клеток. Сохранялась активация НК-клеток (CD_{16}^+), В-лимфоцитов (CD_{19}^+) и активационного маркера HLA-DR^+ в рамках увеличения абсолютного и относительного их числа ($p < 0,05$).

Анализ опсоно-фагоцитарных факторов в иммунном статусе пациентов данной группы в динамике заболевания показал адекватное повышение уровня Ig A, M, G, ЦИК и

функциональной активности нейтрофилов, сохраняя свою активность в периоде ранней реконвалесценции в 1,5–2 раза ($p < 0,01-0,001$).

Иммунный статус пациентов среднетяжелой формы ГЛПС в начальном периоде болезни (1–5 день болезни) характеризовался, по сравнению с показателями здоровых лиц, достоверным уменьшением абсолютного числа CD_3^+ лимфоцитов на 25,6 % ($0,90 \pm 0,03$; $p < 0,001$), CD_4^+ – на 36,0 % ($0,48 \pm 0,03$; $p < 0,001$) при нормальном уровне CD_8^+ клеток, что отразилось на снижении ИИ (CD_4^+/CD_8^+) на 43,4 % ($0,94 \pm 0,08$; $p < 0,001$) на фоне значительного увеличения абсолютного числа NK-клеток (CD_{16}^+) на 77,8 % ($0,48 \pm 0,04$; $p < 0,001$), CD_{19}^+ – в 2 раза ($0,38 \pm 0,01$; $p < 0,001$), повышения функционально-метаболической активности нейтрофилов в спонтанном НСТ-тесте на 74,5 % ($18,50 \pm 0,83$; $p < 0,001$), и стимулированном НСТ-тесте на 23,7 % ($48,41 \pm 1,15$; $p < 0,001$), нарастания уровня ЦИК в 2 раза ($p < 0,001$) при удовлетворительном формировании IgM, IgG, IgA; относительные показатели тех же маркеров имели идентичные достоверные закономерности их активности ($p < 0,05-0,001$).

В динамике болезни (на 8–12 и 16–21 день болезни) достоверное увеличение по сравнению с исходными показателями абсолютного числа CD_3^+ клеток на 27,8 % ($p < 0,001$), CD_4^+ – на 35,4 % ($p < 0,001$), CD_8^+ – на 33,3 % ($p < 0,001$), что отразилось на повышении ИИ (CD_4^+/CD_8^+) на 38,3 % ($p < 0,001$) с достижением уровня здоровых лиц CD_3^+ , CD_8^+ клеток.

Динамика абсолютных и относительных показателей CD_{16}^+ , HLA-DR⁺ и CD_{19}^+ лимфоцитов характеризовалась достоверностью ($p < 0,05-0,001$) их активности, значительно превышающей уровень здоровых лиц от 1,5 до 2,5 раз ($p < 0,001$).

Опсон-фагоцитарные факторы у пациентов среднетяжелой формы ГЛПС в динамике заболевания характеризовались значительным повышением уровня IgG в 2 раза ($26,15 \pm 1,32$; $p < 0,001$), ЦИК в 4 раза ($0,21 \pm 0,02$; $p < 0,001$), функционально-метаболической активности нейтрофилов в НТС-тесте: спонтанном – в 2,5 раза ($45,56 \pm 0,25$; $p < 0,001$), стимулированном – в 1,2 раза ($56,51 \pm 3,15$; $p < 0,01$).

При сравнительной характеристике показателей иммунного статуса пациентов данной группы с показателями пациентов с легкой формой ГЛПС отмечались более углубленные иммунологические реакции с нарастанием тяжести в динамике заболевания. Так, в острой фазе ГЛПС при идентичной динамике CD_3^+ лимфоцитов отмечалось достоверное снижение абсолютного и относительного числа CD_4^+ лимфоцитов на 23,8 % ($p < 0,001$), CD_{16}^+ – на 38,8 % ($p < 0,001$) на фоне активации CD_8^+ лимфоцитов на 16,1 % ($p < 0,01$), CD_{19}^+ – на 14,3 % ($p < 0,05$) с повышением уровня IgG на 16,3 % ($p < 0,05$), ЦИК – 12,3 % ($p < 0,001$) и функционально-метаболической активности нейтрофилов в НСТ-тесте: спонтанном – в 3 раза ($p < 0,001$), стимулированном – в 1,5 раза ($p < 0,01$).

Иммунный статус пациентов тяжелой формы ГЛПС с учетом динамики специфических антител по периодам болезни характеризовался в начальном периоде (1–5 день болезни) по фенотипированию лимфоцитов – уменьшение абсолютного числа CD_3^+ клеток по сравнению с показателями здоровых лиц на 32,2 % ($0,82 \pm 0,04$; $p < 0,001$), CD_4^+ – на 46,7 % ($0,40 \pm 0,03$; $p < 0,001$), при нормальном содержании CD_8^+ клеток, что отразилось на снижении ИИ (CD_4^+/CD_8^+) на 43,0 % ($0,95 \pm 0,04$; $p < 0,001$), а также увеличением числа CD_{16}^+ и $HLA-DR^+$ в 2,0 раза соответственно ($0,34 \pm 0,05$ и $0,42 \pm 0,04$; $p < 0,001$), CD_{19}^+ – в 1,5 раза ($0,30 \pm 0,06$; $p < 0,001$). Относительные показатели вышеуказанных маркеров в начальном периоде имели ту же направленность и достоверность изменений.

В динамике заболевания (на 8–12 и 16–21 день болезни) сохранялись показатели Т-клеточной недостаточности: абсолютного числа CD_3^+ – на 25,6 % ($p < 0,001$) и 21,5 % ($p < 0,001$) соответственно, несмотря на достоверное повышение их числа на 16–21 д.б. на 15,9 % ($p < 0,01$) по сравнению с исходными показателями; CD_4^+ – на 44,0 % ($p < 0,001$) и 33,3 % ($p < 0,001$) соответственно при нормальных показателях CD_8^+ лимфоцитов, что также отразилось на сниженном уровне ИИ (CD_4^+/CD_8^+) на 47,6 % ($p < 0,001$) и 33,1 % ($p < 0,001$) соответственно, несмотря на положительную динамику по сравнению с исходными показателями на 8,42 % ($p < 0,01$) и 27,6 % ($p < 0,001$).

Относительные показатели Т-клеточного звена иммунного ответа у пациентов данной группы имели те же закономерности в динамике заболевания, за исключением некоторой активации CD_8^+ клеток – повышением относительного их числа в динамике на 24,5 % ($32,0 \pm 2,00$; $p < 0,01$) и 15,2 % ($29,61 \pm 1,16$; $p < 0,05$) соответственно (8–12 и 16–21 день болезни) по сравнению с показателями здоровых лиц. Сохранялась активация НК-клеток (CD_{16}^+), В-лимфоцитов (CD_{19}^+) и активационного маркера $HLA-DR^+$ в рамках увеличения абсолютного и относительного их числа ($p < 0,05-0,001$).

Наиболее выраженная активация некоторых указанных выше маркеров отмечалась в разгаре болезни (8–12 день болезни): абсолютного и относительного числа CD_{16}^+ клеток на 35,3 % ($0,46 \pm 0,04$; $p < 0,05$) и 29,9% ($30,67 \pm 1,80$; $p < 0,01$), относительного числа CD_{19}^+ – на 21,7 % ($25,34 \pm 1,35$; $p < 0,05$) по сравнению с исходными показателями в начальном периоде болезни.

Анализ опсоно-фагоцитарных факторов защиты в начальном периоде заболевания у пациентов тяжелой формы показал достоверное повышение уровня ЦИК в 2 раза ($0,09 \pm 0,002$; $p < 0,001$) при нормальном уровне IgM, IgG, IgA и повышение функционально-метаболической активности нейтрофилов в спонтанном НСТ-тесте на 41,5 % ($15,00 \pm 0,25$; $p < 0,001$), при удовлетворительных их резервных возможностях в стимулирующем НСТ-тесте на 9,0 % ($42,50 \pm 1,50$; $p < 0,05$).

В динамике заболевания (8–12 и 16–21 день болезни) отмечалось нарастание уровня IgG на 46,2 % ($18,50 \pm 1,04$; $p < 0,05$) и в 2 раза ($23,56 \pm 2,07$; $p < 0,001$) соответственно, ЦИК – в 2 раза ($0,19 \pm 0,01$ и $0,21 \pm 0,02$; $p < 0,001$), функционально-метаболической активности нейтрофилов в спонтанном НСТ-тесте на 36,7 % ($20,50 \pm 0,18$; $p < 0,001$) и в 1,5 раза ($22,50 \pm 0,21$; $p < 0,001$), а также стимулированном НСТ-тесте на 13,9 % ($48,43 \pm 2,17$; $p < 0,05$) и 18,4 % ($50,32 \pm 2,81$; $p < 0,05$) соответственно по сравнению с исходными показателями.

При сравнительной характеристике показателей иммунного статуса пациентов между среднетяжелыми и тяжелыми формами ГЛПС отмечалась достоверная Т-клеточная недостаточность по мере нарастания тяжести инфекционного процесса. Так, в разгар болезни у пациентов тяжелой формы болезни регистрировалось уменьшение абсолютного и относительного числа CD_4^+ лимфоцитов на 35,3 % и 35,4 % ($p < 0,001$) соответственно, и ИИ (CD_4^+/CD_8^+) – на 37,0 % ($p < 0,001$) по сравнению с аналогичными показателями у пациентов легкой формы ГЛПС.

Дефицит тех же показателей Т-клеточного звена у пациентов с тяжелой формой по сравнению со среднетяжелой характеризовался достоверным различием: абсолютного числа CD_4^+ клеток на 16,0 % ($p < 0,05$), их относительных показателей на 21,0 % ($p < 0,05$), а ИИ (CD_4^+/CD_8^+) – на 22,3 % ($p < 0,01$).

Заключение

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом является иммуноопосредованным инфекционным заболеванием, в патогенезе которого отмечается нарушение всех звеньев иммунного ответа, ведущие клинико-патогенетические синдромы в значительной мере обусловлены реакциями иммунного воспаления. Установлено наличие иммуносупрессии при ГЛПС, прямо зависящее от тяжести течения заболевания, выраженности микроциркуляторных расстройств и поражения жизненно важных органов. Механизмы динамики инфекционного процесса отражают гуморальный иммунный ответ (выработка специфических антител) и могут служить критериями тяжести и прогноза болезни. Результаты изучения иммунного статуса пациентов ГЛПС различной тяжести в динамике заболевания с учетом интенсивности формирования специфического иммунного ответа показали Т-клеточную недостаточность на фоне активации НК-клеток, В-клеток с адекватной выработкой иммуноглобулинов различных классов, фагоцитарных механизмов защиты и нарастания уровня ЦИК по мере углубления тяжести инфекционного процесса, что, вероятно, способствует торпидности с удлинением сроков нарастания специфических антител к вирусу ГЛПС.

Список литературы

1. Иванис В. А. Оценка взаимосвязей цитокинового статуса в патогенезе ГЛПС // Дальневосточный медицинский журнал. – 2003. – №3. – С. 100–101.
2. Рощупкин В. И. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. / В. И. Рощупкин, А. А. Суздальцев. – Самара: Изд. университета, 1995. – 350 с.
3. Слонова Р. А. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом на юге Дальнего Востока России (вирусологические и эколого-эпидемиологические аспекты): Дис... доктора мед. наук. – М., 1993. – 342 с.
4. Суздальцев А. А. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (современные критерии оценки тяжести течения, эффективности лечения и прогноза): Автореф. дис... доктора мед. наук. – СПб., 1992. – 48 с.
5. Ткаченко Е. А. Современное состояние проблемы ГЛПС / Е. А. Ткаченко, Р. А. Слонова, Л. И. Иванов, [и др.] // Природно-очаговые болезни человека. – Омск, 2001. – С. 22-23.
6. Фазылов В. Х. Системная эндотоксинемия и нарушения гомеостаза при ГЛПС / В. Х. Фазылов, Ф. А. Бабушкина // Бюллетень Сиб. Отд. РАМН. – 2002. – №4, Т.2. – С. 115-118.
7. Lee H. W. Emergence and Control of Hantavirus Diseases. – 2003. – P. 20-41.
8. Lee H. W. Epidemiology and pathogenesis hemorrhagic fever with renal syndrome // The Bunjaviridae, Elliott R. H. editor. – New York: Plenum Press., 1996. – P. 253-267.
9. Schmaljohn C. Hantaviruses: a global disease problem / C. Schmaljohn, B. Hjelle // Emerg. Infect. Dis. – 1997. – Vol. 3, N. 2. – P. 95 - 104.

Рецензенты:

Хаертынова Ильсияр Мансуровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия», г. Казань.

Мустафин Ильшат Ганеевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий клинической иммунологической лабораторией Республиканского центра по борьбе с ВИЧ/СПИД и инфекционных болезней Минздрава Республики Татарстан (РЦИБ СПИД и ИЗ МЗ РТ), г. Казань.