

Характеристика иммунного статуса у ВИЧ-инфицированных детей с острым риносинуситом

Н.У. Нарзуллаев, С.Ф. Сулейманов

Бухарский государственный медицинский институт им. Абу Али ибн Сино, г. Бухара, Узбекистан

Immune status of HIV-infected children with acute rhinosinusitis

N.U. Narzullaev, S.F. Suleymanov

Abu Ali ibn Sino after named Bukhara State Medical Institute, c. Bukhara, Uzbekistan

Аннотация

Иммунный статус был изучен у 25 ВИЧ-инфицированных детей с ОРС. Контрольная группа сравнения состояла из 14 практически здоровых лиц. У ВИЧ-инфицированных больных с ОРС выявлено глобкое нарушения иммунного статуса, особенно со стороны Т-звена иммунитета и его субпопуляций, а также расстройства гуморального звена иммунитета, подавление противовоспалительного цитокина IL-10 и возрастание провоспалительного IFN- γ . Под влиянием проведенного лечения не выявили определенных изменений со стороны иммунного статуса у больных. Можно лишь констатировать положительные изменения содержания IL-10 и параллельное снижение IFN- γ в динамике лечения.

Ключевые слова

Иммунный статус, ВИЧ-инфекция, острый риносинусит, клеточный иммунитет, гуморальный иммунитет, иммунодефицит, цитокины.

Summary

The immune status has been studied at 25 HIV-infected of children with acute rhinosinusitis (ARS). The control group of comparison consisted from 14 practically healthy faces. At a HIV-infected of patients with ARS has revealed deep infringements of the immune status, especially from the T-link of immunity and its subpopulations, and also frustration humoral an immunity link, suppression of proinflammatory cytokine IL-10 and increase proinflammatory IFN- γ . Under the influence of the spent treatment have not revealed certain changes from the immune status at patients. It is possible to ascertain only positive changes of maintenance IL-10 and parallel decrease IFN- γ in dynamics of treatment.

Keywords

Immune status, a HIV-infection, acute rhinosinusitis, cellular immunity, hu-moral immunity, an immunodeficiency, cytokines.

ВИЧ/СПИД - это ретровирусная инфекция, характеризующаяся эпидемическим распространением глобального масштаба [1, 2].

В последние два десятилетия XX-XXI вв. определяющей причиной вторичного иммунодефицита (ВИД) у детей стала ВИЧ-инфекция, пандемия которой продолжает нарастать. Поражение иммунной системы при ВИЧ-инфекции носит системный характер, проявляясь глубокой супрессией Т- и В-звеньев клеточного иммунитета [1-5].

Одним из первых симптомов СПИДа нередко являются заболевания ЛОР-органов. Ост-

рый риносинусит (ОРС) часто выявляется у детей с ВИЧ-инфекцией, заболеваемость им в детском возрасте колеблется в пределах 60-75%, а летальность составляет 0,01-0,2% от заболевших [6-8].

По данным ряда авторов, у ВИЧ-инфицированных детей ОРС встречаются чаще, чем у детей с нормальной иммунной системой. Одним из серьезных осложнений ОРС у ВИЧ-инфицированных детей младенческого возраста является поражение головного мозга. При этом резко увеличивается риск развития менингоэнцефалопатических осложнений,

приводящих к неблагоприятному исходу основного заболевания [7-11].

В связи с вышеприведенным актуальным в медицине являются вопросы изучения иммунной системы у детей с ОРС и ВИЧ. Классическое проявление ВИЧ-инфекции, с которым может столкнуться оториноларинголог, - это развитие ОРС на фоне ВИЧ. Этим была продиктована необходимость настоящего исследования [4, 5, 7, 10, 11].

Цель исследования - изучение параметров иммунной системы у ВИЧ-инфицированных детей с ОРС.

Материал и методы исследований

Мы исследовали 25 ВИЧ-инфицированных детей с ОРС в возрасте от до 3-х до 14 лет, находившихся на стационарном лечении в ЛОР-отделении Бухарского областного детского многопрофильного медицинского центра. Мальчики составили 56,6%, девочки - 43,4%. Одностороннее поражение синусов наблюдалось у 57,8%, двустороннее - у 42,2 %. Кроме признаков воспаления отмечалось общее беспокойство, плохой сон, отказ от грудного питания, головные боли. Помимо традиционного обследования (общий анализ крови, мочи, бактериологические и биохимические исследования) все больные прошли ЛОР-осмотр, по показаниям - зондирование синуса (26,5%), рентгенографию придаточных пазух носа (9,6%).

В основной группе было 25 ВИЧ-инфицированных с ОРС пациентов, а в контрольной - 14 практически здоровых детей аналогичного возраста, не имевших в анамнезе ОРС и ВИЧ. Все 25 ВИЧ-инфицированные дети состояли на учете в Бухарском областном СПИД-центре. Больные получали антиретровирусную терапию, антибактериальную, противовоспалительную и местную терапию в условиях стационара.

Диагноз ВИЧ основывался на выявлении специфических антител в стандартных серологических тестах (иммуноферментный анализ, иммуноблотинг в модификации Western-blot) и сопоставления эпидемиологических и серологических данных.

Иммунологические исследования проводили совместно с НИИ Иммунологии АН РУз. (Ташкент). В исследование включали больных с ВИЧ-инфекцией и ОРС, родители которых дали информированное согласие на участие в данном исследовании (работа была выполнена в соответствии с Хельсинкской декларацией и одобре-

на этическим комитетом Бухарского государственного медицинского института).

Фенотипирование лимфоцитов осуществляли непрямым иммунофлюоресцентным методом при помощи моноклональных антител к CD-рецепторам производства «Sorbent-Servis Ltd» (Россия) Института иммунологии МЗ и СР РФ и «Медбиосервиса». Определяли Т-лимфоциты (общая популяция - CD3); Т-хелперы (субпопуляция Тх - CD4); Т-супрессоры (субпопуляция Тс - CD8); Тк (субпопуляция Тк - CD16), В-лимфоциты (субпопуляция CD19). Вычисляли иммунорегуляторный индекс (ИРИ) - соотношение CD4/CD8.

Концентрацию сывороточных иммуноглобулинов (Ig) А, М и G определяли методом радиальной иммунодиффузии [12]. Уровень цитокинов (ИФН- γ , ИЛ-10) в сыворотке периферической крови изучали методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем фирмы «Вектор-Бест» (Россия). Параметры иммунного статуса изучали дважды: до - и спустя 1 месяц после лечения.

Полученные данные подвергались статистической обработке с использованием компьютерной программы Microsoft Excel 2003 на компьютере LG-Pentium IV. Достоверность различий при сравнении средних значений определяли по критерию t Стьюдента. Данные представлены в виде $M \pm m$. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследований и их обсуждение

Ретроспективный анализ изучения иммунного статуса у ВИЧ-инфицированных детей с ОРС показал, что в сроки до проведения до лечения у них были выявлены существенные нарушения со стороны их иммунной системы (табл. 1).

У ВИЧ-инфицированных с ОРС пациентов наблюдали 0,7-кратное понижение абсолютно числа лейкоцитов и относительного содержания лимфоцитов, двукратное снижение абсолютной величины лимфоцитов. Такое снижение отразилось в статистически достоверном снижении от 2 до 3 раз абсолютных величин общего пула Т(CD3)- и В(CD19)-лимфоцитов (табл. 1).

У ВИЧ-инфицированных с ОРС больных детей выявили глубокую супрессию Т-клеточного иммунитета в их относительном выражении, а именно 0,6-кратное снижение Т-клеток с фенотипом (CD3), ещё более заметную супрессию Т-клеток хелперов - Тх (CD4) - до $13,8 \pm 2,3\%$ (в контроле $34,2 \pm 1,6$; $P < 0,001$), при этом содер-

Таблица 1. Показатели иммунной системы у ВИЧ-инфицированных детей с ОРС в динамике лечения

Показатель	Здоровые (n=14)	Больные(n=25)
Лейкоциты, кл/мкл	6123 ± 162	4251 ± 321*** 4437 ± 234***
Лимфоциты, %	29,6 ± 1,7	21,4 ± 2,15** 22,7 ± 2,4*
Лимфоциты, абс.	1812,4 ± 35,7	931,5 ± 97,2*** 1003,6 ± 47,5***
T(CD3), %	58,3 ± 2,5	38,4 ± 3,2*** 41,2 ± 2,7***
T(CD3), абс.	1058,2 ± 72,2	362,5 ± 43,6*** 425 ± 51,4***
Tх(CD4), %	34,2 ± 1,6	13,8 ± 2,3*** 12,4 ± 2,7***
Tс(CD8), %	22,7 ± 1,2	24,2 ± 2,8 26,5 ± 3,1
ИРИ (CD4/CD 8)	1,5 ± 0,14	0,58 ± 0,31** 0,49 ± 0,36**
Tк(CD16), %	15,4 ± 0,9	16,2 ± 2,5 18,4 ± 3,2
B(CD19), %	24,3 ± 1,22	19,62 ± 4,4 22,5 ± 2,6
CD19, абс.	351,6 ± 29,4	182,1 ± 20,5*** 228,7 ± 34,9**
Ig A, мг%	129,2 ± 10,8	84,4 ± 7,8** 101,9 ± 13,6
Ig M, мг%	86,7 ± 8,9	140,4 ± 13,1*** 136,3 ± 16,5**
Ig G, мг%	1047,3 ± 33,4	888,7 ± 42,7** 761,4 ± 54,6***

Примечание: в числителе данные до лечения, в знаменателе - после лечения; * - P<0,05; ** - P<0,01; *** - P<0,001 - по сравнению с контрольной группой;

жание субпопуляции T(CD8)-цитотоксических лимфоцитов превосходило фоновые значения контрольной группы в умеренной степени (P>0,05). В связи с этим в данной группе происходит инверсия иммунорегуляторного индекса (ИРИ) – соотношения CD4/CD 8, что приводит к серьезным изменениям в иммунной системе больных с ВИЧ-инфекцией, сочетающейся с ОРС. И так, нами обнаружен дисбаланс субпопуляций T-клеток с уменьшением их хелперной доли Tх (CD4) и возрастанием супрессорной части - Tс (CD8) (табл. 1). Регистрируемое нами уменьшение ИРИ при у ВИЧ-инфицированных с ОРС детей свидетельствует о функциональной недостаточности клеток с фенотипом Tх(CD8), а это является признаком развившегося у больных глубокого иммунодефицита. У ВИЧ-инфицированных

больных с ОРС выявили небольшую активизацию субпопуляции T-киллеров - Tк (CD16), что, вероятно, является также патогмоничным при указанной патологии.

В отношении B-клеточного компонента иммунной системы можно утверждать, что происходило его умеренное снижение, однако статистически это не подтверждалось (P>0,05). Уменьшение количества B(CD19) лимфоцитов отразилось на спектре содержания сывороточных иммуноглобулинов (СИ) двух классов – IgA и IgG, а количество IgM, напротив, возрастало (табл. 1). Полученные нами данные свидетельствуют о глубоких нарушениях в функционировании иммунной системы у больных детей с ВИЧ-инфекцией и ОРС, которые отразились спектре клеточных и гуморальных факторов иммунитета. Эти нарушения можно расцени-

вать в плане возможных факторов патогенеза данной микст-патологии у детей. Уменьшение относительного количества Тх (CD4) - это тоже усугубляющий фактор и неблагоприятный прогностический критерий.

Проведенное лечение не приводило к заметным изменениям параметров иммунной системы у ВИЧ-инфицированных детей с ОРС. Мы наблюдали тенденцию в умеренном возрастании отдельных звеньев клеточного и гуморального иммунитета, однако восстановления основных параметров иммунного статуса не происходило (табл. 1). Кроме этого, у больных ХП сохранялось напряжение гуморального компонента системы иммунитета ($P > 0,05$). У ВИЧ-инфицированных больных с ОРС обнаружили слабое возрастание Т(СD3) и В(СD19) в их относительном и абсолютном значениях, а также умеренное повышение продукции Тк(СD16), Тс(СD8), концентрации Ig А (табл. 1).

Изучение спектра цитокинов у ВИЧ-инфицированных детей с ОРС показало наличие достоверных различий между значениями основной и контрольной групп. Так, например, если у здоровых детей уровень ИФН- γ составлял $23,70 \pm 5,38$ пг/мл, то у ВИЧ-инфицированных детей с ОРС аналогичный параметр был в 3,5 раза выше (табл. 2). Итак, высокий уровень ИФН- γ у ВИЧ-инфицированных детей с ОРС свидетельствовал о выраженности степени воспалительной реакции.

Известно, что источником ИФН- γ служат активированные Т-лимфоциты и натуральные киллеры. Среди Т-лимфоцитов продуцентами ИФН- γ являются как цитотоксические Тс(СD8), так и Тх(СD4)-клетки, однако при дифференцировке последних на Th1 и Th2 способность вырабатывать ИФН- γ сохраняют только Th1-клетки. Важнейшей функцией ИФН- γ является его участие в опосредовании взаимосвязей между лимфоцитами и макрофагами, а также в регуляции соотношения клеточ-

ной и гуморальной составляющих иммунного ответа. Являясь основным продуктом Th1-клеток, ИФН- γ снижает секреторную активность Th2-клеток. Таким образом, ИФН- γ усиливает развитие клеточного иммунитета и подавляет проявления гуморального иммунитета. Следовательно, ИФН- γ играет важную роль в иммунорегуляции, являясь ключевым цитокином клеточного иммунного ответа и ингибитором гуморального иммунного ответа [13].

Уровень ИЛ-10 в группе у ВИЧ-инфицированных детей с ОРС приблизительно в 8 раз превышал таковые значения контрольной группы. Известно, что ИЛ-10 описан как фактор, стимулирующий В-лимфоциты, поскольку он индуцирует пролиферацию В-клеток. Главными продуцентами ИЛ-10 являются Th2-клетки. ИЛ-10 подавляет функции макрофагов и секрецию ими ИЛ-1, ФНО и ИЛ-6, оказывая при этом противовоспалительное действие. ИЛ-10 обуславливает пролиферацию и дифференцировку В- и Т-лимфоцитов, влияет на развитие кроветворных клеток, на макрофаги, натуральные киллеры, базофилы, являясь функциональным антагонистом цитокинов, продуцируемых Тх1-клетками. ИЛ-10 способствует развитию аллергических реакций, обладает выраженным противовоспалительным действием [13].

Сравнительный анализ показал, что соотношение ИФН- γ /ИЛ-10 (провоспалительные/противовоспалительные цитокины или Тх1/Тх2) у здоровых детей равнялось 2,2. При наличии выраженного воспалительного процесса, то есть у детей основной группы, этот показатель составлял 0,96. Выявлен выраженный дисбаланс в функционировании основных регуляторных цитокинов, который выразался резким подъемом уровня противовоспалительных цитокинов и подавлением провоспалительных цитокинов, являющихся основными регуляторами острых воспалительных состояний.

Таблица 2. Содержание про- и противовоспалительных цитокинов у ВИЧ-инфицированных детей в сочетании с ОРС в динамике лечения

Показатель	Контрольная группа	Основная группа
ИФН- γ , пг/мл	$23,70 \pm 5,38$	$82,80 \pm 25,07^{**}$ $21,93 \pm 5,28$
ИЛ-10, пг/мл	$10,95 \pm 3,65$	$86,08 \pm 25,72^{***}$ $52,04 \pm 15,06^{**}$

Примечание: в числителе данные до лечения, в знаменателе - после лечения; * - $P < 0,05$; ** - $P < 0,01$; *** - $P < 0,001$ - по сравнению с контрольной группой;

Итак, у ВИЧ-инфицированных детей с ОРС происходит выраженная стимуляция продукции как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов. Такие процессы могут быть как необходимое условие для защиты от инфекционного агента и системного повреждающего действия высоких концентраций провоспалительных цитокинов.

После проведения лечения в группе ВИЧ-инфицированных детей с ОРС уровень ИФН- γ приблизился к контрольным значениям, а уровень ИЛ-10 в динамике лечения если и снижался, но все же оставался на высоком уровне, в 5,5 превышая таковые параметры у детей контрольной группы. Соотношение ИФН- γ /ИЛ-10 в основной группе имело тенденцию к ещё большему снижению, составляя 0,42.

Таким образом, у ВИЧ-инфицированных детей с ОРС выявлен глубокий дефицит боль-

шинства параметров иммунного статуса. Одним из главных нарушений со стороны системы иммунитета является существенная супрессия Тх(СD)-лимфоцитов и инверсия ИРИ с увеличением функциональной активности Тс(СD8)-лимфоцитов, что является неблагоприятным клиническим критерием. У данных больных не происходило положительной динамики изменений иммунного статуса после проведения лечения. Под влиянием лечения происходило подавление провоспалительного цитокина ИФН- γ . Но, следует выделить, что выявленное изменение уровня ИЛ-10 и нарушение количественного соотношения про- и противовоспалительных цитокинов свидетельствует о наличии предсуществующего иммунодефицитного состояния, которое, по-видимому, и проявилось в форме осложнений на фоне ВИЧ-инфицирования.

Литература

1. UNAIDS (2009). Joint action for results: UNAIDS outcome framework 2009–2011. Geneva, UNAIDS.
2. UNAIDS, AIDS epidemic update, 2009; <http://data.unaids.org/pub/report/2009/>
3. Поражение ЛОР-органов у ВИЧ-инфицированных детей. //Medical portal EUROLAB/ P. 1-4.
4. Бессараб Т. П. Аспекты ВИЧ-инфекции и СПИДа в оториноларингологии. Леч. вр., 2000; 1 : 26-30.
5. Бессараб Т. П., Ющук Н. Д., Анютин Р. Г. и др. ВИЧ-инфекция в оториноларингологической практике. Леч. вр., 2005; 3 : 12-7.
6. Рахманова А.Г., Воронин Е.Е., Фомин Ю.А. ВИЧ-инфекция у детей. СПб. : Питер, 2003; 448 с.
7. Рахманова А.Г., Виноградова Е.Н., Воронин Е.Е. и др. ВИЧ-инфекция. СПб, 2004; 696 с
8. Marks S. C., Upadhyay S., Crane I. Cytomegalovirus sinusitis. A new manifestation of AIDS. Arch. Otolaryngol. Head. Neck. Surg., 1996; 122 (7): 789-91.
9. Stuck M., Ha chler I., Luthly R., Ruef C. Sinusitis bei HIV-Infektion. Dtsch. Med. Wochenschr., 1994; 119 (51-52) : 1759-65.
10. Mofenson, L.M., Korelitz, J., Pelton, S. et al. Sinusitis in children infected with human immune deficiency virus: clinical characteristics, risk factors, and prophylaxis. Clin. Infect. Dis., 1995; 21 : 1175-81.
11. Wald, E.R. Sinusitis in children. New Engl. J. Med. 1992; 326 : 319-23.
12. Mancini G., Carbonara A.O., Heremans J.F. Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. Immunochemistry, 1965; 2: 235-54.
13. Симбирцев А.С. Цитокины – новая система регуляции защитных реакций организма. Циток. и восп., 2002; 1 : 9-17.

Сведения об авторах:

Нарзуллаев Нуриддин Умарович – кандидат медицинских наук, ассистент каф. ЛОР-болезней Бухарского государственного медицинского института.
 Сулейманов Сулейман Файзуллаевич - кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, зав. каф. микробиологии и эпидемиологии Бухарского государственного медицинского института. E-mail: ss-1961@mail.ru
 8-10(99893)-622-76-24 – мобильный телефон.

Поступила 10.01.2012 г.