

*А.С. Сидорчук*

Буковинський державний медичний  
університет, м. Чернівці

## СТАН НЕСПЕЦИФІЧНОГО ПРОТИІНФЕКЦІЙНОГО ЗАХИСТУ ТА СИСТЕМНОГО ІМУНІТЕТУ У ХВОРИХ НА ГРИП

**Ключові слова:** грип, проти-  
інфекційний захист, системний  
імунітет.

**Резюме.** У 47 хворих на грип, зумовлений вірусами типу А (H3N2) і А (H2N2), встановлені зміни неспецифічної ефекторної системи протиінфекційного захисту у вигляді зростання популяції нульових лімфоцитів та зниження активності системи комплементу й титру нормальних антитіл. Порушення системного імунітету проявлялися у формі Т-клітинного імунодефіцитного стану та зниженням абсолютної і відносної кількості В-лімфоцитів на фоні стимуляції імуноглобулінпродукувальної функції В CD22 - лімфоцитів.

### Вступ

Грип та інші гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) є найбільш масовими захворюваннями і посідають провідне місце в структурі інфекційних хвороб, становлячи 80-90 % усіх випадків інфекційної патології [1,5,12]. Якщо враховувати здат-

ність вірусів грипу викликати щорічні епідемії, що вражають від 5 до 20% населення, та пандемії, під час яких хворіє кожна друга людина, можна стверджувати, що вони є проблемою світового значення [3,9].

© А.С. Сидорчук, 2006

Віруси грипу характеризуються тропністю до циліндричного епітелію слизових оболонок верхніх дихальних шляхів, які служать місцем їх первинного проникнення (вхідними воротами). До складу системи комплексного місцевого захисту, яка перешкоджає колонізації слизової оболонки патогенними мікроорганізмами, їх розмноженню, порушенню цілісності епітеліального шару, належать дві форми захисту від інфекцій: мукоциліарний захист та імунна система [2]. Система протиінфекційного захисту під дією різних зовнішніх (патогенні віруси, бактерії, холод, низька вологість повітря, отруйні речовини) і внутрішніх (відсутність секреторних антибактеріальних факторів, імунodefіцитні стани) факторів різко знижується [4, 9]. Однак залишаються нез'ясованими питання характеру дисфункції ланок системного імунітету у хворих на грип молодого віку.

### **Мета дослідження**

Встановити основні показники неспецифічного протиінфекційного захисту та системного імунітету у молодих осіб, хворих на грип.

### **Матеріал та методи**

Впродовж 2004-2005 рр. проведено клініко-лабораторні обстеження 109 молодих (віком від 16 до 25 років, середній вік 21,7 років) осіб, хворих на грип, які зверталися до Чернівецької міської поліклініки № 5. Із 109 обстежених відібрано 47 молодих осіб, захворювання яких викликане вірусами грипу А (H2N2) і А (H3N2) відповідно у 24 (51 %) та 23 (49 %) пацієнтів. Серед них приблизно рівна кількість осіб жіночої та чоловічої статі. Діагноз ґрунтувався на епідеміологічних даних і характерних клінічних ознаках, а також був підтверджений наростанням титру антитіл у сироватці реконвалесцентів у 4 рази і більше порівняно з титрами в гострій фазі хвороби (метод парних сироваток). Контрольну групу склали 33 практично здорових особи молодого віку.

У всіх хворих на грип бактеріологічним методом [6] встановлений кишковий дисбактеріоз (дисбіоз) II і III ступенів.

Для визначення імунного статусу в осіб обох груп проводили забір венозної крові з 9<sup>00</sup> до 11<sup>00</sup> та досліджували основні параметри імунограми. Визначали субпопуляційний склад лімфоцитів із використанням моноклональних антитіл до антигенів CD3+ (Т-лімфоцити), CD4+ (Т-хелпери/індуктори), CD8+ (Т-супресори/кілери), CD22+ (В-лімфоцити), а також шляхом розрахунку імунорегуляторного індексу (ІРІ) - CD4+/CD8+.

Оцінку фагоцитарної активності нейтрофілів і моноцитів проводили загально-прийнятим мето-

дом з обчисленням фагоцитарної активності (ФА) і фагоцитарного числа (ФЧ). Про кисневозалежний метаболізм нейтрофілів судили за здатністю клітин до відновлювання нітросинього тетразолію (НСТ-тест). Функціональний резерв бактерицидної активності фагоцитуючих клітин оцінювали за відношенням спонтанного до стимульованого НСТ-тесту. Цитохімічне вивчення активності лейкоцитів у спонтанному НСТ-тесті проведені по J. Stuart і співавт. [12] у модифікації Б.С. Нагоева [7].

Визначення концентрації в сироватці крові імуноглобулінів основних класів (Ig) М, G, А проводили методом радіальної імунодифузії в гелі за методом Mancini, циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) у сироватці крові - методом преципітації в поліетиленгліколі за методом Digeon et al. [10].

Статистична обробка результатів досліджень здійснювалася методом варіаційної статистики, реалізованими стандартними пакетами прикладної програми Statistica for Windows 6.0.

### **Обговорення результатів дослідження**

Контамінація патогенними мікроорганізмами через вхідні ворота інфекції організму людини призводить до активації факторів та механізмів неспецифічної ефекторної системи протиінфекційного захисту. Саме ці фактори є визначальними на початку та у подальшому розвитку захворювання. Низька захисна ефективність факторів та механізмів протиінфекційного захисту сприяє зменшенню інфекційної дози, скороченню інкубаційного періоду і тяжкості перебігу основного захворювання. Тому першим етапом наших досліджень було вивчення провідних показників неспецифічного проти інфекційного захисту. Результати досліджень наведені в табл. 1.

Наведені в табл. 1 результати вивчення провідних показників неспецифічного протиінфекційного захисту засвідчують, що у хворих на грип знижується не тільки фагоцитарна активність поліморфноядерних лейкоцитів, а також на 32,5 % їх захоплювальна здатність. На нашу думку, зниження фагоцитозу на початкових етапах пов'язано зі значним (у 2,5 рази) зниженням активності системи комплементу, а також зменшенням концентрації на 31,3 % титру нормальних антитіл. Останні необхідні для здійснення разом із системою комплементу опсонізації мікроорганізмів, що підвищує ефективність фагоцитозу нейтрофілами.

Як видно з наведених даних, досліджувані процеси на перших етапах (захоплення і формування фагосоми) не обмежуються тільки порушен-

Таблиця 1

Провідні показники неспецифічної ефекторної системи протиінфекційного захисту у хворих на грип, (M±m)

Показники	Одиниці виміру	Основна група (n=47)	Контрольна група (n=33)	Ступінь порушення протиінфекційного захисту	P
О-лімфоцити	% x 10 <sup>9</sup> /л	33,04±0,21 0,43±0,02	16,72±0,14 0,32±0,01	III II	<0,001 <0,001
Лейко-нуль-клітинний індекс	-	12,10±0,09	20,60±0,17	III	<0,001
Фагоцитарна активність	%	71,59±1,12	82,11±0,62	I	<0,001
Фагоцитарний індекс		5,26±0,18	6,97±0,17	I	<0,01
НСТ-тест спонтанний	%	11,44±0,37	43,96±2,51	I	>0,05
НСТ-тест стимульований	%	39,41±1,79	31,03±0,22	I	>0,05
Резерв бактерицидної активності фагоцитарних клітин	-	27,97±0,19	5,28±0,05	I	<0,001
Титр нормальних антитіл	СГП	4,02±0,03	0,02±0,001	I	<0,001
Активність (титр) системи комплементу	мл	0,05±0,001	0,02±0,001	III	<0,001

Примітки: P<0,05 - вірогідні зміни щодо контрольної групи; СГП - середньгеометричний показник; n - кількість спостережень.

ням фагоцитозу. У поліморфноядерних лейкоцитах бактерицидна активність зменшена на 13,0 % порівняно з контрольною групою, а потенційна бактерицидна активність - на 11,5 % відповідно, тоді як резерв бактерицидної активності фагоцитувальних клітин хворих на грип на 10,9 % нижчий за аналогічний показник у практично здорових осіб.

Отже, вищевказане свідчить про значні порушення неспецифічного протиінфекційного захисту фагоцитувальних клітин як на початкових, так і на заключних етапах.

Разом із тим, у хворих на грип зростає популяційний рівень клітин кілінгової системи - О-лімфоцитів на 97,6 % (за відносною кількістю) та на 34,4 % за абсолютними показниками О-лімфоцитів (природних кілерів, К-клітин та інших).

Таким чином, захворювання на грип починається на фоні зниження захисної функції поліморфноядерних лейкоцитів, активності системи комплементу і титру природних (нормальних) антитіл, та характеризується зростанням популяції О-лімфоцитів, відповідальних за цитолітичний ефект патологічно змінених клітин організму.

Ми вважали за доцільне також вивчення стану специфічного імунного протиінфекційного захисту

з встановленням абсолютної та відносної кількості провідних імунокомпетентних клітин у периферійній крові хворих на грип. Результати вивчення абсолютної і відносної кількості імунокомпетентних клітин у периферійній крові хворих на грип наведені в табл. 2.

Одержані та наведені в табл. 2 результати свідчать про те, що у хворих на грип на момент звернення до поліклініки зменшується абсолютна кількість лейкоцитів на 26,5 %, лімфоцитів - на 53,5%, відносна кількість лімфоцитів - на 19,1 %. Разом з тим, зростає відносна кількість еозинофілів на 35,1 %, паличкоядерних нейтрофілів лейкоцитів - на 42,6 %, сегментоядерних нейтрофілів - лише на 3,5 % порівняно з контрольною групою. При цьому на 24,1 % зростають індекс зсуву лейкоцитів та на 16,1 % індекс інтоксикації, що відповідає середньому ступеню інтоксикації організму хворих на грип.

Таким чином, уже на час звертання хворих на грип за первинною медичною допомогою встановлені зміни абсолютної і відносної кількості провідних імунокомпетентних клітин: зменшуються показники абсолютної та відносної кількості лейкоцитів та лімфоцитів, на цьому фоні зростає відносна кількість еозинофілів, нейтрофілів

Таблиця 2

Абсолютна та відносна кількість провідних імунокомпетентних клітин у периферійній крові хворих на грип, (M±m)

Імунокомпетентні клітини	Одиниці виміру	Хворі на грип (n=47)	Практично здорові (n=33)	Рівень імунних порушень	P
Лейкоцити	$\times 10^9/\text{л}$	5,21±0,09	6,59±0,17	I	<0,05
Базофіли	%	0	0	-	-
Еозинофіли	%	2,31±0,11	1,71±0,16	II	<0,05
Нейтрофіли: -паличкоядерні	%	5,52±0,22	3,87±0,14	II	<0,01
-сегментоядерні	%	62,31±0,56	60,18±0,91	I	>0,05
Моноцити	%	5,03±0,19	5,12±0,21	-	>0,05
Лімфоцити	%	25,17±0,50	29,97±0,72	I	<0,01
Лімфоцити	$\times 10^9/\text{л}$	1,29±0,06	1,98±0,11	II	<0,01
Індекс зсуву лейкоцитів	-	2,32±0,03	1,87±0,01	I	<0,001
Лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ)	-	2,09±0,09	1,80±0,06	I	<0,05
Індекс алергізації (ІА)	-	0,80±0,05	0,83±0,06	I	>0,05

Примітки: P<0,05 - вірогідні зміни щодо контрольної групи; n - кількість спостережень.

(паличко- та сегментоядерних), що призводить до підвищення індексу зсуву лейкоцитів. В обстежуваних осіб, хворих на грип, формується інтоксикація середнього ступеня.

Зміни абсолютної і відносної кількості провідних імунокомпетентних клітин, особливо лімфоцитів - центральної фігури системи імунітету, що виявлені нами, завідчують можливі зміни у формуванні імунної відповіді та специфічного імунного захисту. Вирішальну роль у формуванні імунної відповіді відіграють Т-лімфоцити, їх ефекторні клітини формують клітинну імунну відповідь, а Т CD4-хелпери/індуктори відіграють суттєву роль у розпізнаванні та в автономній регуляції імунної відповіді, а також беруть участь у формуванні гуморальної імунної відповіді Т-залежних антигенів. Тому першим етапом вивчення специфічного імунного захисту у хворих на грип стало встановлення основних показників клітинної ланки системного імунітету. Результати досліджень наведені в табл. 3.

У хворих на грип зменшується у периферійній крові абсолютна кількість загального пулу Т-CD3-лімфоцитів на 95,8 %, а відносної кількості Т-лімфоцитів на 25,6 %. Дефіцит Т-клітин підтверджує також високий (збільшений на 74,8 %) лейко-Т-клітинний індекс. Зниження абсолютної і відносної кількості Т-лімфоцитів обумовлено значним (у 2,3 раза) відносним та абсолютним (у 2,5 раза) кількості Т-CD4 - хелперів/індукторів, що свідчить про зниження процесів розпізнавання і наявність інтоксикації середнього ступеня. Разом з тим,

зростає відносна кількість Т-CD8-лімфоцитів на 27,4 % при зниженні їх абсолютного числа на 29,8%. Як наслідок, спостерігається зниження у 2,8 раза імунорегуляторного індексу, що підтверджує формування Т-клітинного імунодефіцитного стану у хворих на грип вже в перші дні захворювання.

Таким чином, у хворих на грип реєструється зменшення абсолютної і відносної кількості загального пулу Т-лімфоцитів. Т-клітинний імунодефіцит обумовлений значним зниженням відносної та абсолютної кількості Т-хелперів/індукторів, що підтверджено високим лейко-Т-клітинним і низьким імунорегуляторним індексами.

Результати вивчення кількісних показників гуморальної ланки системного імунітету та функціональний стан В-системи імунітету наведені в табл. 4.

Наведені в табл. 4 результати завідчують зниження абсолютної (на 80,0 %) та відносної кількості В-лімфоцитів. Зростання на 42,3 % лейко-В-клітинного індексу підтверджує імунодефіцит В-системи.

Незважаючи на зниження абсолютної й відносної кількості В-лімфоцитів, їх сумарна імуноглобулінпродуквальна здатність зросла, в цілому, на 85 %, тоді як стосовно імуноглобуліну класу М - у 2,3 раза відповідно, що відображає формування первинної імунної відповіді. Зростання у 2,1 раза імуноглобулінсекретувальної функції стосовно Іg класу А підтверджує факт розвитку інфекційного процесу при грипі на слизових оболонках респі-

Таблиця 3

Показники клітинної ланки системного імунітету  
у хворих на грип, (M±m)

Показники	Одиниці виміру	Хворі на грип (n=47)	Практично здорові (n=33)	Рівень імунних порушень	P
Т-CD3-лімфоцити	%	55,79±0,56	70,07±0,91	I	<0,001
	x 10 <sup>9</sup> /л	0,71±0,01	1,39±0,01	III	<0,001
Лейко-Т-клітинний індекс	-	7,34±0,03	4,02±0,02	III	<0,001
Т-CD4-лімфоцити	%	21,97±0,51	49,47±0,57	III	<0,001
	x 10 <sup>9</sup> /л	0,31±0,01	0,79±0,01	III	<0,001
Т-CD8-лімфоцити	%	36,01±0,37	29,17±0,27	I	<0,001
	x 10 <sup>9</sup> /л	0,47±0,01	0,61±0,01	I	<0,001
Імунорегуляторний індекс (PI)	-	0,61±0,03	1,68±0,11	III	<0,001

Примітки: P<0,05 - вірогідні зміни щодо контрольної групи; n - кількість спостережень.

Таблиця 4

Показники гуморальної ланки системного імунітету  
у хворих на грип, (M±m)

Показники	Одиниці виміру	Хворі на грип (n=47)	Практично здорові (n=33)	Рівень імунних порушень	P
В-CD22-лімфоцити	%	11,17±0,17	13,21±0,14	I	<0,01
	x 10 <sup>9</sup> /л	0,15±0,01	0,27±0,01	II	<0,01
Лейко-В-клітинний індекс	-	34,73±0,21	24,40±0,17	II	<0,001
Імуноглобуліни М	г/л	1,78±0,01	1,37±0,01	I	<0,01
Імуноглобуліни G	г/л	16,41±0,09	14,91±0,11	I	<0,01
Імуноглобуліни А	г/л	2,62±0,01	2,23±0,01	I	<0,001
ΣIgM,G,A/B-CD22-лімфоцити	-	126,87±0,47	68,56±0,23	III	<0,001
Ig M/B-CD22-лімфоцити	-	11,87±0,11	5,07±0,07	III	<0,001
Ig G/B-CD22-лімфоцити	-	109,40±0,19	55,22±0,21	III	<0,001
Ig A/B-CD22-лімфоцити	-	17,47±0,09	8,26±0,08	III	<0,001
Циркулюючі імунні комплекси (загальні)	од. опт. щільн.	397,08±3,17	98,57±2,71	III	<0,001

Примітки: P<0,05 - вірогідні зміни щодо контрольної групи; n - кількість спостережень.

раторного тракту. Відмічається також значне зростання (на 98,1%) імуноглобулін-G-секреції плазматичними клітинами.

Одночасно, незважаючи на значну стимуляцію Ig-продукувальної функції В-лімфоцитів, нами не виявлено вагомого зростання в крові хворих на грип Ig M (тільки на 29,9%), Ig G (на 10,1%) та Ig A - 19,7% відповідно. На нашу думку, це пояснюється так: синтезовані специфічні імуноглобуліни основних класів (Ig M, Ig G й Ig A) одразу вступають в імунну реакцію і створюють циркулюючі імунні комплекси, концентрація яких

перевищує контрольні показники у 4 рази, що засвідчує ефективну гуморальну імунну відповідь.

Таким чином, у хворих на грип, незважаючи на зменшення абсолютної і відносної кількості В-лімфоцитів, їх імуноглобулін-секретувальна функція значно зростає, особливо стосовно Ig M і Ig A, однак концентрація імуноглобулінів основних класів у периферійній крові зростає незначно. Це пояснюється їх зв'язуванням із антигенами, які надходять у кров хворих на грип, що підтверджується значним зростанням рівня загальних циркулюючих імунних комплексів.

## Висновки

1. Захворювання грипом в осіб молодого віку починається на фоні зниження захисної функції поліморфноядерних лейкоцитів, активності системи комплементу і титру нормальних антитіл, та зростанням популяції 0-лімфоцитів, які можуть здійснювати цитолітичний ефект патологічно змінених клітин.

2. У хворих на грип зменшується абсолютна і відносна кількість лейкоцитів та лімфоцитів, а також зростає відносна кількість еозинофілів, паличко- й сегментоядерних нейтрофілів, зсув лейкоцитів, і формується інтоксикація середнього ступеня.

3. Зменшення абсолютної та відносної кількості лімфоцитів у хворих на грип обумовлене зниженням абсолютної й відносної кількості загального пулу (Т CD3) Т-лімфоцитів, особливо Т-хелперів/індукторів (Т CD4), що призводить до формування у хворих на грип Т-клітинного імунодефіцитного стану, який підтверджується високим лейко-Т-клітинним і низьким імунорегуляторним індексами.

4. Зниження абсолютної і відносної кількості В-лімфоцитів компенсується значною стимуляцією імуноглобулін-продукувальної функції В CD22-лімфоцитів, що забезпечує ефективну гуморальну імунну відповідь у хворих на грип.

## Перспективи подальших досліджень

На підставі комплексного клініко-імунологічного обстеження людей молодого віку, хворих на грип, що проходить із вищезазначеними змінами специфічної і неспецифічної ланок системного імунітету, вивчити прогностичні критерії даного захворювання.

**Література.** 1. *Возианова Ж.И.* Достоверность диагноза "грипп" в период сезонного подъема заболеваемости // Сучасні інфекції. - 2002. - №2. - С. 29-32. 2. *Ершов Ф.И., Наровлянский А.Н., Мезенцева М.В.* Ранние цитокиновые реакции при вирусных инфекциях // Цитокины и воспаление. - 2004. - № 1. - С. 3-6. 3. *Карпунин Г.И.* Грипп: Руководство для врачей. Монография. Спб.: Гиппократ, 2001. - 360 с. 4. *Ковальчук Л.В., Чередеев А.Н.* Патогенетический принцип оценки иммунной системы человека: дальнейшее развитие // Клини. лабор. диагностика. - 1995. - № 6. - С. 78-80. 5. *Козько В.Н., Кацанов Д.В.* Грипп А: антигенная изменчивость, профилактика // Междунар. мед.

ж. - 2002. - №6. - С. 529-532. 6. Микробиологическая диагностика дисбактериозов: Методические рекомендации / *В.А. Знаменский, Н.В. Дезьяр, С.Н. Кузьминский и др.* - К., 1986. - 27 с. 7. *Нагоев Б. С.* Цитохимическое изучение активности лейкоцитов // Лаб. дело. - 1983. - № 8. - С. 7-11. 8. *Чешик С.Г.* Грипп // Детские инфекции. - 2005. - № 4. - С. 56-63. 9. James B. Use and interpretation of laboratory tests in infectious diseases. Fifth Edition. - Specialty laboratories. - 1998; 316 p. 10. *LaForce FM, Nichol KL, Cox NJ.* Influenza: virology, epidemiology, disease, and prevention // Am J Prev Med. - 1994; 10: 31-44. 11. *Schild G, Robertson J and Wood J.* Influenza viruses and vaccines. In: viral and other infections of the human respiratory tract. Ed. S. Myint and D. Taylor-Robinson. Pub: Chapman and Hall, 1996; 251-274. 12. *Stuart J., Gordon P., Lee T. J.* Histoche 1975; 7 (5): 471 - 487.

## СОСТОЯНИЕ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ПРОТИВОИНФЕКЦИОННОЙ ЗАЩИТЫ И СИСТЕМНОГО ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ ГРИППОМ

*А.С. Сидорчук*

**Резюме.** У 47 больных гриппом, обусловленным вирусами типа А (H2N2) и А (H3N2), выявлены изменения неспецифической эффекторной системы противoinфекционной защиты в качестве возрастания популяции нулевых лимфоцитов и снижения активности системы комплемента, титра нормальных антител. Нарушения системного иммунитета проявлялись в форме Т-клеточного иммунодефицитного состояния, а также снижения абсолютного и относительного количества В-лимфоцитов на фоне стимуляции иммуноглобулин продуцирующей функции В CD22-лимфоцитов.

**Ключевые слова:** грипп, противoinфекционная защита, системный иммунитет.

## THE STATE OF NONSPECIFIC ANTIINFECTION PROTECTION AND SYSTEMIC IMMUNITY IN PATIENTS WITH INFLUENZA

*A.S. Sydorчук*

**Abstract.** Changes of the nonspecific effector system of antiinfectious protection in the form of an increase of the population of the null lymphocytes and a decrease of the activity of the complement system and the titer of normal antibodies have been established in 47 patients with influenza caused by viruses of type A (H2N2) and A (H3N2). Disturbances of systemic immunity manifested in the form of the T-cellular immunodeficiency state and a decrease of an absolute and relative number of B-lymphocytes against a background of the stimulation of the immunoglobulinproducing function of B CD22-lymphocytes.

**Key words:** influenza, antiinfectious protection, systemic immunity.

**Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)**

*Clin. and experim. pathol. - 2006. - Vol.5, №1. - P.86-91.*

*Надійшла до редакції 01.03.2006*