

СВЯЗЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУННОГО И МИКРОЭЛЕМЕНТНОГО СТАТУСОВ У БОЛЬНЫХ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКОЙ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ

Г. М. Хасанова, А. В. Тутельян, Д. А. Валишин

Изучена связь показателей клеточного иммунитета и микроэлементного статуса у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом. Обследовано 135 больных среднетяжелой и тяжелой формой ГЛПС. Иммунофенотипирование лимфоцитов периферической крови осуществлялось методом прямой иммунофлуоресценции с помощью проточного цитофлуориметра. Содержание микроэлементов (цинка, селена, алюминия, свинца, ртути, кадмия) проводили с помощью масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой. Выявили прямые корреляционные связи между Zn, Se и CD16⁺, 56⁺; между цинком и уровнем CD3⁺ и CD4⁺ и отрицательные корреляционные связи между Pb, Al, Cd и уровнем CD16⁺, 56⁺; концентрацией свинца, алюминия и уровнем CD3⁺ и CD4⁺, свидетельствующие об отрицательном влиянии изменений микроэлементного статуса при ГЛПС на показатели клеточного иммунитета.

В патогенезе геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС) иммунные механизмы занимают одно из ведущих мест. Данные об изменениях в клеточном звене иммунитета при ГЛПС противоречивы [2; 4]. Исследований особенностей взаимоотношений между иммунитетом и обеспеченностью микроэлементами у больных ГЛПС не проводили. Учитывая вышеизложенное, была поставлена **цель исследования** — изучить связь показателей клеточного иммунитета и микроэлементного статуса у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом.

Материалы и методы. В исследование включили 135 больных, находившихся на стационарном лечении в МУ «Городская клиническая больница № 13» г. Уфы с серологически подтвержденным методом непрямых флуоресцирующих антител диагнозом ГЛПС, из них 109 мужчин (80,7 %) и 26 женщин (19,3 %). Возраст обследованных 18—55 лет (средний возраст 37,4 ± 2,6 года). Среднетяжелая форма выявлена у 73 больных (54,1 %), тяжелая — у 62 (45,9 %). Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту.

Иммунофенотипирование лимфоцитов периферической крови осуществлялось методом прямой иммунофлуоресценции с помощью проточного цитофлуориметра «FACS Calibur» (фирма «Becton Dickinson», США) с помощью реагентов фирмы «Becton Dickinson»

с характеристикой основных маркеров иммунокомпетентных клеток (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD25⁺, CD3⁺/HLA-DR, индекс CD4/8).

Параллельно с исследованием показателей иммунитета изучали содержание микроэлементов в плазме крови. Определяли концентрацию цинка, селена, алюминия, свинца, ртути, кадмия, стронция с помощью масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой (ICP-MS; Elan-9000, PerkinElmer, США).

Математическую обработку результатов исследования проводили с использованием стандартного статистического пакета программ Statistica 7.0 for Windows. Среднее значение $\bar{M}$ и ошибку среднего значения m вычисляли в Microsoft Excel. Степень взаимосвязи между признаками оценивали методом корреляционного анализа по Спирмену путем вычисления коэффициента корреляции (r). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. При исследовании субпопуляционного состава лимфоцитов было выявлено, что у больных среднетяжелой и тяжелой формами ГЛПС в период максимально выраженных клинических проявлений (олигурический) наблюдается уменьшение абсолютного числа Т-клеток (CD3⁺), субпопуляции хелперов/индукторов (CD4⁺) и иммунорегуляторного коэффициента по сравнению с контрольной группой и снижение числа субпопуляций натуральных киллеров (CD16⁺). В полиурическом периоде

© Хасанова Г. М., Тутельян А. В., Валишин Д. А., 2013

ГЛПС отмечается увеличение изучаемых субпопуляций лимфоцитов.

Изучение микроэлементного статуса у больных ГЛПС в олигурическом периоде выявило повышение концентрации токсич-

ных микроэлементов — алюминия, свинца, ртути, кадмия, стронция и снижение эссенциальных микроэлементов — цинка и селена, прямо коррелирующее с тяжестью течения болезни (таблица).

Таблица

Содержание микроэлементов в крови при среднетяжелой и тяжелой формах ГЛПС ($M \pm m$)

Микроэлемент	Тяжесть заболевания	Период заболевания			Контроль
		лихорадочный	олигурический	полиурический	
Цинк, мг/л	Сред.	$0,85 \pm 0,06$	$0,62 \pm 0,05^*$	$0,70 \pm 0,06^*$	$0,89 \pm 0,07$
	Тяжел.	$0,69 \pm 0,04^*$	$0,44 \pm 0,03^{**}$	$0,58 \pm 0,04^{**}$	
	$P_{\text{сред-тяж}}$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p > 0,05$	
Селен, мкг/л	Сред.	$86,4 \pm 7,1^{**}$	$49,2 \pm 3,5^{**}$	$62,1 \pm 5,3^{**}$	$115,2 \pm 9,1$
	Тяжел.	$64,3 \pm 6,2^{**}$	$32,5 \pm 3,1^{**}$	$48,2 \pm 4,2^{**}$	
	$P_{\text{сред-тяж}}$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	
Алюминий, мкг/л	Сред.	$3,9 \pm 0,23^{**}$	$6,93 \pm 0,62^{**}$	$4,74 \pm 0,42^{**}$	$0,9 \pm 0,08$
	Тяжел.	$6,7 \pm 0,56^{**}$	$9,8 \pm 0,82^{**}$	$7,2 \pm 0,64^{**}$	
	$P_{\text{сред-тяж}}$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	
Свинец, мг/л	Сред.	$0,114 \pm 0,01^*$	$0,169 \pm 0,015^{**}$	$0,126 \pm 0,01^*$	$0,026 \pm 0,002$
	Тяжел.	$0,234 \pm 0,02^{**}$	$0,265 \pm 0,02^{**}$	$0,179 \pm 0,01^{**}$	
	$P_{\text{сред-тяж}}$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	
Кадмий, мкг/л	Сред.	$0,073 \pm 0,007^*$	$0,095 \pm 0,006^*$	$0,054 \pm 0,005^*$	$0,02 \pm 0,001$
	Тяжел.	$0,097 \pm 0,009^*$	$0,12 \pm 0,01^*$	$0,078 \pm 0,007^*$	
	$P_{\text{сред-тяж}}$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	

Примечание. * — достоверность при сравнении с аналогичным показателем в контрольной группе $p < 0,05$; ** — достоверность при сравнении с аналогичным показателем в контрольной группе $p < 0,01$.

При анализе корреляций между концентрацией микроэлементов и показателями иммунитета у больных среднетяжелой формой ГЛПС установлено следующее: между цинком и уровнем Т-лимфоцитов-хелперов существует прямая сильная связь ($r = +0,75$, $p < 0,05$); концентрация цинка находится в прямой связи с уровнем Т-лимфоцитов ($r = +0,73$, $p < 0,05$) и натуральных киллеров ($r = +0,64$, $p < 0,05$); выявлена прямая сильная связь между концентрацией селена и натуральными киллерами ($r = +0,71$, $p < 0,05$); между алюминием и уровнем Т-лимфоцитов определена отрицательная средняя связь ($r = -0,53$, $p < 0,05$); концентрация алюминия находится в отрицательной средней связи с уровнем Т-лимфоцитов-хелперов

($r = -0,57$, $p < 0,05$) и с уровнем натуральных киллеров ($r = -0,55$, $p < 0,05$); между кадмием и уровнем натуральных киллеров выявлена отрицательная сильная связь ($r = -0,71$, $p < 0,05$); уровень свинца находится в отрицательной средней связи с уровнем натуральных киллеров ($r = -0,67$, $p < 0,05$), уровнем Т-лимфоцитов ($r = -0,65$, $p < 0,05$) и с уровнем Т-лимфоцитов-хелперов ($r = -0,72$, $p < 0,05$). У больных тяжелой формой ГЛПС отмечалось усиление выявленных корреляционных связей, т. е. сильнее прослеживалось влияние нарушения микроэлементного баланса на показатели иммунитета.

Обсуждение. Снижение концентрации селена и цинка в разгар ГЛПС можно объяснить повышенным расходом данных

микроэлементов. У больных ГЛПС наблюдается усиление интенсивности процессов липопероксидации, что приводит к усиленному расходу антиоксидантных ферментов, например супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы, а цинк и селен входят в активные центры этих ферментов. По результатам нашего исследования выяснилось, что во всех стадиях ГЛПС, при любой форме заболевания между цинком и показателями CD3⁺, CD4⁺ существует сильная положительная корреляционная связь. Наши данные согласуются с данными других исследований [1; 3]. Сильная положительная корреляционная связь между цинком и показателями основных субпопуляций лимфоцитов, возможно, связана с ферментативной ролью Zn в синтезе ДНК и делении клеток. Кроме того, тимусин (тимусный гормон), необходимый для созревания Т-лимфоцитов, является цинкзависимым гормоном. Zn является мощным активатором Т-клеточного иммунитета. Он влияет на пролиферацию и некоторые функции Т-лимфоцитов.

Выраженный дефицит цинка видоизменяет характер распределения свинца между органами и тканями и определяет повышенный выход токсичных микроэлементов из паренхимы почек за счет конкурентных взаимодействий [3]. Накопление токсичных металлов в периоде олигурии при ГЛПС мож-

но объяснить также тем, что нарушается один из основных путей выделения микроэлементов — через почки. Высокие концентрации токсичных микроэлементов в сыворотке крови в олигурическом периоде ГЛПС отрицательно влияют на содержание Т-лимфоцитов и Т-хелперов. Наши данные согласуются с данными М. S. Golub et al., которые в экспериментах на мышах, находящимся на искусственно обогащенной алюминием диете, выявили значительное снижение содержания Т-хелперов и синтез Т-лимфоцитами ряда цитокинов, характерных для Th1-клеток [5].

Выводы

1. У больных ГЛПС в олигурическом периоде выявлено повышение концентрации токсичных микроэлементов — алюминия, свинца, ртути, кадмия, стронция и снижение уровня эссенциальных микроэлементов — цинка и селена, прямо коррелирующее с тяжестью течения болезни.

2. У больных ГЛПС выявлены прямые корреляционные связи между Zn, Se и CD16⁺, 56⁺; между цинком и уровнем CD3⁺ и CD4⁺ и отрицательные корреляционные связи между Pb, Al, Cd и уровнем CD16⁺, 56⁺; концентрацией свинца, алюминия и уровнем CD3⁺ и CD4⁺, свидетельствующие об отрицательном влиянии изменений микроэлементного статуса при ГЛПС на показатели клеточного иммунитета.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Иммунная реактивность организма в условиях естественного дефицита цинка / Л. В. Ковальчук, В. Л. Сусликов, Л. М. Карзакова [и др.] // Иммунология. — 2004. — № 6. — С. 336—339.
2. Курятникова Г. А. Показатели иммунитета и неспецифической резистентности у больных ГЛПС / Г. А. Курятникова, И. В. Лосева // Актуальные проблемы природно-очаговых инфекций. — Горький, 1988. — С. 125—129.
3. Роль нарушений микроэлементного гомеостаза в развитии тубулоинтерстициального нефрита у детей / Т. П. Макарова, С. В. Мальцев, В. С. Валиев [и др.] // Педиатрии. — 2001. — № 6. — С. 23—26.
4. Huang C. Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome: Relationship Between Pathogenesis and Cellular Immunity / C. Huang, B. Jin, M. Wang // J. Infect. Dis. — 1994. — Vol. 169, № 4. — P. 868—870.
5. Influence of Dietary Aluminium on Cytokine Production by Mitogen-stimulated Spleen Cells from Swiss Webster Mice / M. S. Golub, P. T. Takeuchi, M. E. Gershvin [et al.] // Immunopharmacol. Immunotoxicol. — 1993. — Vol. 15, № 5. — P. 605—610.

Поступила 07.12.2012.