

ДЕФЕКТ СТИМУЛИРОВАННОГО НИТРОКСИДОБРАЗОВАНИЯ В ЛЕЙКОЦИТАХ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ РЕЦИДИВИРУЮЩЕМ ФУРУНКУЛЕЗЕ

Хронический рецидивирующий фурункулез (ХРФ) является одним из проявлений вторичной иммунологической недостаточности. Важнейшая роль в элиминации возбудителей данного заболевания (*S. aureus*) отводится нейтрофилам, которые за счет фагоцитоза, выработки активной формы кислорода (АФК) и оксида азота (NO) обеспечивают разрушение патогена. Наименее изученным является роль NO-зависимых механизмов функционирования лейкоцитов при данной патологии.

Цель работы - сопоставить NO-продуцирующую активность с другими проявлениями функциональных свойств нейтрофилов у больных хроническим рецидивирующим фурункулезом.

Обследовали 74 больных хроническим рецидивирующим фурункулезом (62 - в стадии ремиссии, 12 - в стадии обострения заболевания) и 26 практически здоровых лиц сопоставимого возраста. Оценивали базальную и стимулированную пирогеналом продукцию лейкоцитами NO по накоплению нитритов в питательной среде, способность к поглощению *S. aureus* (в реакции фагоцитоза) и продукцию активных форм кислорода в реакции базального (НСТ_б) и стимулированного (НСТ_с) восстановления нитросинего тетразолия. Для характеристики функционального резерва лейкоцитов рассчитывали индекс стимуляции NO-продукции (ИС_{NO}) по формуле $ИС_{NO} = N_{0c} / N_{0б}$, (где $N_{0б}$ - уровень базальной, N_{0c} - уровень стимулированной пирогеналом продукции NO) и индекс фагоцитарного резерва (ИФР) - по формуле $ИФР = (НСТ_{с} - НСТ_{б}) / НСТ_{с}$.

Установлено, что лейкоциты больных ХРФ в ремиссии и здоровых лиц в условиях без стимуляции имели сходную NO-продуцирующую активность ($0,42 \pm 0,03$ и $0,48 \pm 0,06$ цМ/л соответственно). В то же время ответ на стимуляцию лейкоцитов больных ХРФ и контрольной группы был диаметрально противоположным. Лейкоциты здоровых лиц отвечали на пирогенал увеличением

продукции NO (с $0,48 \pm 0,06$ до $0,69 \pm 0,08$ мМ/л; $p < 0,001$). У больных ХРФ в большинстве случаев (97%) наблюдался «негативный» нитроксид-продуцирующий ответ лейкоцитов, проявляющийся подавлением продукции NO при воздействии стимулятора ($0,42 \pm 0,03$ до, и $0,40 \pm 0,03$ мМ/л после стимуляции).

ИС_{NO} в группе больных в целом составил $1,03 \pm 0,06$, что достоверно ниже соответствующего значения у здоровых лиц ($2,09 \pm 0,57$; $p < 0,001$). Больные ХРФ с «негативным» NO-продуцирующим ответом отличались от остальных пациентов более низким ИФР ($0,54 \pm 0,03\%$ и $0,62 \pm 0,03\%$ соответственно, $p = 0,047$), что указывает на возможную связь нарушений продукции активных форм азота и кислорода.

Выявлено повышение показателя спонтанного НСТ-теста у 39 (63%) больных ХРФ, несмотря на то, что они обследованы в период ремиссии. Значение НСТ_б у них составило $22,8 \pm 1,4\%$, что достоверно выше соответствующего показателя у здоровых лиц ($12,2 \pm 1,2\%$; $p < 0,001$). У 28 пациентов (45%) на фоне повышения спонтанного, отмечалось подавление значений стимулированного НСТ-теста ($50,8 \pm 1,8\%$). Поэтому в целом в группе больных ХРФ в ремиссии был снижен резерв продукции АФК в сравнении с контрольной группой (ИФР $0,56 \pm 0,02$ и $0,78 \pm 0,02$ соответственно; $p < 0,001$). Важно отметить, что у лиц со сниженным кислород-продуцирующим резервом (50 человек, 81%) одновременно отмечалось угнетение поглотительной активности нейтрофилов в сравнении с остальными пациентами ($p = 0,026$), а также тенденция к снижению ИС_{NO} ($p = 0,052$). Это свидетельствует о том, что, с одной стороны, нарушения активности лейкоцитов при ХРФ касаются сразу нескольких основных их функций, а с другой, указанные изменения могут запускаться общим провоцирующим фактором, возможно, продуктами жизнедеятельности персистирующего

S. aureus. При этом необходимо подчеркнуть, что "негативный" NO-продуцирующий ответ даже на фоне снижения кислород-продуцирующего резерва приводит к дисбалансу NO/АФК за счет относительного увеличения АФК.

В динамике заболевания (ремиссия или обострение) значимых различий в NO-продуцирующей активности не было выявлено, что указывает на стойкость нарушения и отражает истощение резерва бактерицидности нейтрофилов, как возможную причину реактивации хронического процесса.

Выявлена положительная взаимосвязь между показателем НСТ_с и уровнем NO₆ ($r=0,57$; $p=0,003$) и NO_с ($r=0,54$; $p=0,005$) у здоровых лиц, по-видимому, отражающие взаимную регуляцию образования радикалов азота и

кислорода в активированных гранулоцитах. У пациентов в ремиссии упомянутые взаимосвязи отсутствовали, что с учетом описанных выше нарушений NO-продукции, может быть следствием длительного раздражения лейкоцитов бактериальными продуктами персистирующего возбудителя.

Таким образом, при ХРФ, как в период обострения, так и в ремиссии заболевания имеются стойкие нарушения образования лейкоцитами оксида азота и активных форм кислорода. В отличие от здоровых лиц, лейкоциты больных ХРФ в ответ на стимуляцию преимущественно образуют кислородные радикалы на фоне подавления NO-продукции, что приводит к дисбалансу NO/АФК и изменяет способность нейтрофилов к уничтожению микроорганизмов.