

**КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ
НЕЙТРОФИЛОВ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ РЕЦИДИВИРУЮЩИМ
ФУРУНКУЛЕЗОМ**

А. В. Гомоляко

*УО «Гомельский государственный медицинский университет»,
г. Гомель, Беларусь*

Хронический рецидивирующий фурункулез (ХРФ) – заболевание преимущественно стафилококковой этиологии, развивающееся, как правило, на

фоне иммунологической недостаточности. В формировании невосприимчивости к стафилококковым поражениям важную роль играют нейтрофильные гранулоциты. Одни первыми мигрируют в очаг проникновения возбудителя, где за счет фагоцитоза и действия факторов бактерицидности (ферменты гранул, кислородные радикалы, оксид азота) обеспечивают разрушение поглощенных микробов. При этом дефект на любом из этапов «адгезия-поглощение-киллинг» может приводить к хронизации бактериальной инфекции и развитию соответствующей тяжелой клинической картины. Более того, многие стадии реагирования нейтрофилов являются взаимоконтролируемыми. Так, например, оксид азота в физиологической концентрации регулирует процессы адгезии нейтрофилов, генерацию супероксида, апоптоз клеток (J. Grant & G. Loake, 2000; C. Nathan & M. Shiloh, 2000). Поэтому наиболее информативным клинически является одновременная оценка различных форм проявления функциональных свойств нейтрофилов.

Цель работы – комплексный анализ функциональной активности нейтрофилов у больных хроническим рецидивирующим фурункулезом.

Обследовали 67 больных хроническим рецидивирующим фурункулезом в стадии ремиссии заболевания и 26 практически здоровых лиц сопоставимого возраста. Оценивали способность к поглощению *S. aureus* (в реакции фагоцитоза), продукцию активных форм кислорода (АФК) в реакции базального (НСТ_б) и стимулированного (НСТ_с) теста восстановления нитросинего тетразолия, а также базальную и стимулированную пирогеналом продукцию лейкоцитами NO по накоплению нитритов в питательной среде краткосрочных (3 часа) клеточных культур (Новикова и др., 2008). Для характеристики функционального резерва лейкоцитов рассчитывали индекс респираторного резерва (ИРР) по формуле $ИРР = (НСТ_{с} - НСТ_{б}) / НСТ_{б}$ и индекс стимуляции NO-продукции (ИС_{NO}) по формуле $ИС_{NO} = NO_{ст} / NO_{б}$, где $NO_{б}$ – уровень базальной, $NO_{ст}$ – уровень стимулированной пирогеналом продукции NO. Дополнительно оценивали адгезивные свойства нейтрофилов по экспрессии молекул CD11c и CD18 методом проточной цитофлуориметрии.

Для сравнения независимых групп использовались непараметрические критерии Манна-Уитни, а также Спирмена (R). Данные представлены в виде медианы (Me) с интервалом верхний – нижний квартиль (25 %–75 %). Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

У обследованных больных в сравнении с контрольной группой выявлено повышение исходной степени раздражения нейтрофилов в виде увеличения значений спонтанного НСТ-теста (23,0 (14,0-33,0) и 10,5 (8,0-18,0) соответственно, $p < 0,001$) и, как следствие, снижение ИРР (0,52 (0,39-0,67) и 0,77 (0,73-0,84) соответственно, $p < 0,001$).

Способность лейкоцитов к базальной продукции NO у больных и здоровых лиц не различалась, но у больных ХРФ обнаружено отсутствие ответа при стимуляции клеточных культур пирогеналом: 0,36 (0,25-0,43) $\mu\text{M/l}$ до и 0,34 (0,23-0,50) $\mu\text{M/l}$ после стимуляции. Поэтому ИС_{NO} отражающий функциональный резерв NO-продукции, в группе больных был значимо

($p < 0,001$) ниже соответствующего показателя здоровых лиц: 0,88 (0,70–1,33) и 1,39 (1,21–1,68) соответственно.

В группе больных с пониженным ИРР (80 % больных) одновременно отмечалось угнетение поглощательной активности нейтрофилов в сравнении с другими пациентами (68 (60–76) и 73 (72–86) соответственно, $p = 0,033$), а также более низкие значения ИС_{NO} (0,96 (0,68–1,23) и 1,27 (0,89–1,57) соответственно, $p = 0,039$). Это свидетельствует о том, что указанные изменения касаются сразу нескольких основных функций нейтрофилов и могут запускаться общим провоцирующим фактором, таким как продукты жизнедеятельности персистирующего *S. aureus*.

У здоровых лиц обнаруживалась взаимная регуляция образования радикалов азота и кислорода активированными гранулоцитами в виде положительных корреляций между показателем НСТ_c и уровнем NO₂ ($R_s = 0,57$; $p = 0,003$) и NO_x ($R_s = 0,54$; $p = 0,005$). Из данных литературы известно, что NO, выделяемый активированными гранулоцитами, в физиологической концентрации приводит к повышению образования пероксинитрита и потенцирует образование АФК, а то время как высокое содержание NO подавляет кислород-продуцирующую функцию (Chang-il Lee et al., 2000). У больных ХРФ указанные взаимосвязи отсутствовали, что с учетом описанных выше нарушений NO-продукции может быть следствием длительного раздражения лейкоцитов бактериальными продуктами персистирующего возбудителя.

Таким образом, при ХРФ имеются стойкие нарушения образования лейкоцитами NO и АФК. При этом необходимо подчеркнуть, что подавление NO-продукции даже на фоне снижения кислород-продуцирующего резерва приводило к дисбалансу NO/АФК за счет относительного увеличения НСТ_c.

Согласно литературным данным, степень адгезии лейкоцитов является обратнотемпературно-зависимой от концентрации в среде NO (Hickey, 2001; Cogan et al., 2003). При изучении экспрессии CD11c и CD18 на нейтрофилах больных ХРФ обнаружена тенденция к повышению содержания CD11c⁺-нейтрофилов ($p = 0,081$ в сравнении со здоровыми лицами), а корреляционный анализ показал наличие сильной отрицательной взаимосвязи между степенью стимулированной NO-продукции и числом CD11c⁺-нейтрофилов ($R_s = -0,73$; $p = 0,038$). Это подтверждает роль NO в изменении экспрессии молекул адгезии на лейкоцитах у больных ХРФ. Повышение адгезивных свойств лейкоцитов в условиях дефекта продукции NO при ХРФ может приводить к формированию очага воспаления, инфильтрата, не адекватного количеству, виду и вирулентности возбудителя, чрезмерному повреждению окружающих тканей. С другой стороны, NO-опосредованное повышение адгезивности лейкоцитов может быть одним из механизмов уклонения *S. aureus* от эффекторного звена иммунитета.

Таким образом, у больных ХРФ имеются выраженные нарушения одной либо одновременно нескольких функций нейтрофилов, поэтому целесообразной является комплексная оценка функциональной активности лейкоцитов с включением определения NO-продукции в перечень исследований при гнойно-воспалительных заболеваниях.