

И. Л. Левченко, канд. мед. наук, ст. науч. сотрудн. отдела нейроинфекций и рассеянного склероза, Т. В. Негреба, канд. мед. наук, вед. науч. сотрудн. отдела нейроинфекций и рассеянного склероза ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины» (г. Харьков)

ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО СТАТУСА У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН ПРИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕМ ТЕЧЕНИИ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

Изучены гендерные различия показателей иммунного статуса у пациентов с рецидивирующим течением рассеянного склероза в рецидивах и ремиссиях. Показано, что иммунный дисбаланс имеет разную структуру у лиц разного пола и характеризуется у женщин выраженной активацией гуморального звена иммунитета, как в рецидивах, так и в ремиссиях, с послаблением тормозного контроля со стороны клеточного иммунитета в рецидивах. У мужчин иммунный ответ характеризуется дисбалансом не только гуморального, но и клеточного иммунитета на фоне стойкой иммуносупрессии, обусловленной снижением уровня Т-хелперов и В-лимфоцитов.

Ключевые слова: *рассеянный склероз, рецидивирующий тип течения, гендерные различия, иммунный статус.*

В последние десятилетия убедительно доказана ведущая роль иммунопатологических нарушений в патогенезе рассеянного склероза (РС). Иммунные реакции при этом заболевании проявляются отклонениями клеточного и гуморального звеньев иммунитета и протекают с аутоиммунным компонентом, т. е. характеризуются образованием аутоантител, функциональной недостаточностью Т-лимфоцитов, нарушением равновесия между активностью комплемента и образованием антител, формированием иммунных комплексов и целым рядом других иммунопатологических изменений, сопутствующих формированию процесса демиелинизации и нейродегенерации. Огромное количество исследований посвящено сложному и неоднозначному характеру клинико-иммунологических взаимоотношений при разных типах течения РС, однако в литературе недостаточно представлены данные о гендерных особенностях изменений иммунного статуса при демиелинизирующем процессе [1—9].

В связи с этим целью настоящей работы явилось изучение гендерных особенностей изменений иммунного статуса в рецидивах и ремиссиях при рецидивирующем течении (РТ) РС.

Работа выполнена в отделе нейроинфекций и рассеянного склероза ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины» в рамках I этапа НИР «Изучить нейробиологические механизмы гендерных особенностей дебюта и течения рассеянного склероза в клинике и эксперименте». Шифр АМН.РС.Ф.09 (руководитель отдела и НИР — профессор, доктор медицинских наук Волошина Н. П.).

Для определения клеточного и гуморального иммунитета исследовались тесты I и II уровня, включая общее количество лейкоцитов и лимфоцитов, Т-лимфоциты (CD3), Т-хелперы (CD4), Т-цитотоксические лимфоциты (CD8), иммунорегуляторный индекс (соотношение CD8/CD4), В-лимфоциты (CD19), иммуноглобулины классов

А, М, G, ЦИКи, лимфоцитотоксические аутоантитела, комплемент, гемолизины.

Материалом для исследований явилась сыворотка крови, поскольку инициальное формирование аутоиммунных реакций происходит на периферии вне гематоэнцефалического барьера.

Обследовано 60 больных с РТ РС (25 мужчин и 35 женщин), которым в динамике было проведено 155 исследований иммунного статуса, в том числе 46 исследований у мужчин (18 — в рецидивах и 28 — в ремиссиях) и 109 исследований у женщин (22 — в рецидивах и 87 — в ремиссиях).

Проведена сравнительная оценка иммунных показателей как без учета стадии активности процесса, так и в периоды рецидивов и ремиссий у лиц разного пола.

Проведенный анализ в указанных группах сравнения свидетельствует о выраженном дисбалансе клеточного и гуморального звеньев иммунитета в виде умеренного лейкоцитоза, дефицита иммунорегуляторных клеток (CD4 и особенно CD8), часто повышения В-лимфоцитов, комплемента, гемолизина и лимфоцитотоксических аутоантител. Выделены т. н. «стабильные» показатели (общее количество лейкоцитов и лимфоцитов, фагоцитоз, иммуноглобулины классов А, М, G, ЦИКи), которые в большинстве исследований оказывались в пределах нормы, и группа т. н. «изменчивых» показателей (Т-лимфоциты (CD3), CD4, CD8, В-лимфоциты (CD19), лимфоцитотоксические аутоантитела, комплемент, гемолизины), которые изменялись более чем у 50,0 % больных на разных стадиях рецидивирующего демиелинизирующего процесса.

Анализ средних показателей иммунного статуса не выявил достоверных гендерных различий, т. е. применительно к задачам исследования этот метод анализа оказался малоинформативным.

В связи с этим, нами был применен другой подход к анализу полученных данных. Вычислялись процентные соотношения количества иммунограмм, в которых регистрировались нормальные, повышенные и пониженные показатели. С помощью этого подхода были получены результаты, свидетельствующие о существенных гендерных отличиях иммунного статуса при РТ РС.

По данным иммунограмм у мужчин (46 исследований) и женщин (109 исследований) без учета активности рецидивирующего процесса выявлены гендерные различия: отклонения показателей у женщин в большей степени, чем у мужчин, захватывали гуморальное звено иммунитета (табл. 1). Так, у женщин значительно чаще, чем у мужчин, отмечено повышение В-лимфоцитов (29,2 % и 8,0 %), иммуноглобулинов А (33,9 % и 19,5 %), иммуноглобулинов М (28,4 % и 10,8 %), лимфоцитотоксических аутоантител (70,6 % и 54,3 %). У мужчин,

наряду с повышением комплемента (58,7 % и 41,3 %), гемолизинов (63,0 % и 44,0 %) и лейкоцитоза (21,7 % и 11,0 %) страдает в большей степени хелперное звено клеточного иммунитета в виде снижения CD4 (78,2 % и 51,4 %) (см. табл. 1).

Сопоставление иммунных показателей в рецидивах (18 исследований у мужчин и 22 исследования у женщин) выявило сохранение общей для мужчин с РТ РС тенденции к преобладанию лейкоцитоза (38,8 % и 9,1 %), снижению хелперного звена клеточного иммунитета

(CD4) (77,7 % и 54,5 %). Наряду с этим только у мужчин (50,0 %) наблюдалось снижение В-лимфоцитов и более частое по сравнению с женщинами повышение иммуноглобулинов G (27,7 % и 18,2 %), ЦИКов (27,7 % и 13,6 %) и гемолизинов (66,6 % и 50,0 %). У женщин чаще встречалось повышение иммуноглобулинов А (31,8 % и 5,5 %), лимфоцитотоксических аутоантител (90,9 % и 55,9 %), комплемента (68,2 % и 50,0 %), а также снижение иммунорегуляторного супрессорного (CD8) звена клеточного иммунитета (90,9 % и 77,7 %) (табл. 2).

Таблица 1

Сравнительная характеристика показателей иммунного статуса у мужчин и женщин при рецидивирующем течении рассеянного склероза (независимо от активности процесса)

В процентах

Показатель	Норма		Выше нормы		Ниже нормы	
	мужчины (n = 46)	женщины (n = 109)	мужчины (n = 46)	женщины (n = 109)	мужчины (n = 46)	женщины (n = 109)
Количество лейкоцитов	73,9	79,8	21,7	11,0	4,3	9,2
Количество лимфоцитов	73,9	68,8	26,1	28,4	4,3	2,7
Т-лимфоциты (CD3)	13,04	15,6	2,2	4,6	84,8	79,8
Т-хелперы (CD4)	19,5	42,2	2,2	6,4	78,2	51,4
Т-супрессоры (CD8)	21,7	20,2	—	—	78,2	79,8
CD8/CD4	21,7	25,7	30,4	24,7	47,8	49,5
В-лимфоциты (CD19)	68,0	69,2	8,0	29,2	24,0	1,5
Фагоцитоз: % активных клеток	81,1	89,8	5,4	—	13,5	10,2
Иммуноглобулины Ig A	69,5	61,5	19,5	33,9	10,8	4,6
Иммуноглобулины Ig G	80,4	84,4	19,5	13,7	—	1,8
Иммуноглобулины Ig M	86,9	64,2	10,8	28,4	2,2	7,4
ЦИКи: 3,5 % ПЭГ	76,1	78,9	23,9	21,1	—	—
Лимфоцитотоксические аутоантитела	45,6	29,3	54,3	70,6	—	—
Комплемент	34,8	51,4	58,7	41,3	6,5	7,3
Гемолизины	32,6	44,0	63,0	44,0	4,3	11,9

Примечание: Здесь и далее n — количество больных

Таблица 2

Сравнительная характеристика показателей иммунного статуса у мужчин и женщин в рецидивах при рецидивирующем течении рассеянного склероза

В процентах

Показатель	Норма		Выше нормы		Ниже нормы	
	мужчины (n = 18)	женщины (n = 22)	мужчины (n = 18)	женщины (n = 22)	мужчины (n = 18)	женщины (n = 22)
Количество лейкоцитов	55,5	77,3	38,8	9,1	5,5	13,6
Количество лимфоцитов	77,7	68,2	22,2	27,3	—	4,5
Т-лимфоциты (CD3)	16,6	13,6	—	—	83,3	86,3
Т-хелперы (CD4)	16,6	45,4	5,5	—	77,7	54,5
Т-супрессоры (CD8)	22,2	9,1	—	—	77,7	90,9
CD8/CD4	11,1	13,6	44,4	22,7	44,4	63,6
В-лимфоциты (CD19)	40,0	80,0	10,0	20,0	50,0	—
Фагоцитоз: % активных клеток	73,3	83,3	6,6	—	20,0	16,6
Иммуноглобулины Ig A	77,7	63,6	5,5	31,8	16,6	4,5
Иммуноглобулины Ig G	72,2	81,8	27,7	18,2	—	—
Иммуноглобулины Ig M	77,7	81,8	22,2	18,2	—	—
ЦИКи: 3,5 % ПЭГ	72,2	86,3	27,7	13,6	—	—
Лимфоцитотоксические аутоантитела	44,4	9,1	55,9	90,9	—	—
Комплемент	44,4	31,8	50,0	68,2	5,5	—
Гемолизины	27,7	36,3	66,6	50,0	5,5	13,6

У мужчин в реміссиях (28 исследований), так же как и в рецидивах, сохранялся дисбаланс гуморального и клеточного иммунитета с преобладанием повышения комплемента (64,3 % по сравнению с 34,5 % у женщин) и гемолизинов (60,7 % и 42,5 %), которые сочетались со снижением хелперного звена клеточного иммунитета (78,6 % и 50,5 %) и Т-лимфоцитов (85,7 % и 72,2 %) (табл. 3).

Следовательно, в реміссиях у лиц мужского пола сохраняется иммунный дисбаланс по ряду показателей гуморального и клеточного иммунитета, который в конечном итоге может приводить к постепенному истощению иммунных резервов, особенно при затяжном характере рецидивов. Это согласуется с данными клинических исследований, показавших преобладание тяжелых и средней тяжести рецидивов у мужчин [10].

У женщин в реміссиях (87 исследований), в отличие от мужчин значительно преобладает гуморальное звено иммунитета в виде повышения В-лимфоцитов (30,9 % и 6,6 %), иммуноглобулинов М (31,0 % и 3,6 %) и лимфоцитотоксических аутоантител (65,5 % и 53,5 %). Это может свидетельствовать о субклинической активации гуморального иммунитета в реміссиях и отражать описанный в литературе феномен клинко-иммунологических диссоциаций [4, 6]. Тенденция к нормализации Т-супрессорного звена в реміссиях у женщин является важным благоприятным прогностическим показателем, свидетельствующим о частичном восстановлении контрольно-тормозного механизма иммунной системы, направленного на подавление и ограничение аутоиммунного процесса.

Таблица 3

Сравнительная характеристика показателей иммунного статуса у мужчин и женщин в реміссиях при рецидивирующем течении рассеянного склероза

В процентах

Показатель	Норма		Выше нормы		Ниже нормы	
	мужчины (n = 28)	женщины (n = 87)	мужчины (n = 28)	женщины (n = 87)	мужчины (n = 28)	женщины (n = 87)
Количество лейкоцитов	85,7	80,4	10,7	11,5	3,6	8,0
Количество лимфоцитов	64,3	68,9	28,6	28,7	7,1	2,3
Т-лимфоциты (CD3)	10,7	16,1	3,6	5,7	85,7	72,2
Т-хелперы (CD4)	21,4	41,4	—	8,0	78,6	50,5
Т-супрессоры (CD8)	21,4	22,9	—	—	78,6	77,0
CD8\ CD4	28,6	28,7	21,4	25,3	50,0	45,9
В-лимфоциты (CD19)	86,6	67,3	6,6	30,9	6,6	1,8
Фагоцитоз: % активных клеток	86,6	91,2	4,5	—	9,1	8,7
Иммуноглобулины Ig A	64,3	60,6	28,5	34,5	7,1	4,6
Иммуноглобулины Ig G	85,7	85,0	14,3	12,6	—	2,3
Иммуноглобулины Ig M	92,8	59,7	3,6	31,0	3,6	9,2
ЦИКи: 3,5 % ПЭГ	78,5	77,0	21,4	22,9	—	—
Лимфоцитотоксические аутоантитела	46,4	34,5	53,5	65,5	—	—
Комплемент	28,6	56,3	64,3	34,5	7,1	9,2
Гемолизины	35,7	45,9	60,7	42,5	3,6	11,5

Таким образом, сравнительный анализ различных показателей иммунитета у лиц разного пола свидетельствует о сложных, разнонаправленных и дифференцированных изменениях иммунного ответа и его способности к динамической реорганизации на разных стадиях активности (в рецидивах и реміссиях) аутоиммунного процесса. Следовательно, регуляция иммунного гомеостаза носит фазовый характер и осуществляется с помощью различных механизмов, обусловленных высокой степенью структурно-функциональной организации иммунокомпетентных клеток.

Иммунный дисбаланс имеет различную структуру у лиц разного пола и характеризуется у женщин выраженной активацией гуморального звена иммунитета как в рецидивах, так и в реміссиях, с ослаблением тормозного контроля клеточного иммунитета в рецидивах. Это соответствует классическим представлениям об иммуногенезе рецидивирующего течения рассеянного склероза с преобладанием воспалительного типа реакций. У мужчин иммунный ответ в большей степени

характеризуется дисбалансом не только гуморального, но и клеточного иммунитета на фоне стойкой иммуносупрессии, обусловленной снижением уровня Т-хелперов и В-лимфоцитов.

Перспективным направлением дальнейших исследований является изучение гендерных различий иммунного статуса у больных с прогрессирующими типами течения и их сравнительная оценка у лиц с рецидивирующим течением рассеянного склероза.

Список литературы

1. Hohlpeid, R. Immunological update on MS / R. Hohlpeid, H. Wekerle // Cur opin. Neurol. — 2001. — V. 14. — P. 299—304.
2. Дзюба, А. Н. Показатели клеточного иммунитета у больных рассеянным склерозом / Дзюба А. Н., Фролов В. М., Гайдаш И. С. // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — Т. 92. — Вып. 2. — 1992. — С. 12—14.
3. Чекнев, С. Б. Патогенез РС: иммуностимуляция или иммунодефицит / С. Б. Чекнев // Иммунология. — 1994. — № 2. — С. 9—17.
4. Крыжановский, Г. Н. Нейроиммунопатология / Крыжановский Г. Н., Магаева С. В., Макаров С. В. — М., 1997.

5. Биохимические механизмы нарушения нейроиммунного взаимодействия при рассеянном склерозе / [Бархатова В. П., Завалишин И. А., Хайдаров Б. Т. и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2000. — № 11. — С. 42—47.

6. Сравнительный клинико-иммунохимический анализ ремиттирующего и вторично-прогрессирующего течения рассеянного склероза / [Гусев Е. И., Беяева И. А., Чехонин В. П. и др.] // Там же. — 2000. — № 6: — С. 51—57.

7. Ремиттирующий и прогрессирующий рассеянный склероз: иммунопатогенетические различия / [Бисага Г. Н., Калинина Н. М., Акимова С. Б., Давыдова Н., И.]. В кн.: Медико-социальные аспекты рассеянного склероза. — СПб.: Лики России, 2001. — С. 17—21.

8. Лисяный, Н. И. Иммунология и иммунотерапия рассеянного склероза / Н. И. Лисяный. — Киев, 2003. — 251 с.

9. Коляда, Т. І. Порівняльна характеристика імунного статусу при різних типах перебігу розсіяного склерозу / Коляда Т. І., Волошина Н. П., Негреба Т. В. // Український вісник психоневрології. — 2004. — Т. 12, вип. 2 (39). — С. 88—94.

10. Гендерные особенности преморбидного анамнеза и дебютов при рецидивирующем течении рассеянного склероза / [Волошина Н. П., Негреба Т. В., Терещенко Л. П. и др.] // Там само. — 2010. — Т. 18, вип. 1 (62). — С. 5—9.

Надійшла до редакції 29.04.2010 р.

I. L. Levchenko, T. V. Negreba

*ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології
АМН України»
(м. Харків)*

Особливості імунного статусу у чоловіків та жінок при рецидивуючому перебігу розсіяного склерозу

Вивчені гендерні різниці показників імунного статусу у пацієнтів з рецидивуючим перебігом розсіяного склерозу в рецидивах та ремісіях. Показано, що імунний дисбаланс має різну структуру в осіб різної статі та характеризується у жінок вираженою активацією гуморальної ланки імунітету, як в рецидивах, так і в ремісіях, з послабленням гальмівного контролю з боку клітинного імунітету в рецидивах. У чоловіків імунна відповідь характеризується дисбалансом не тільки гуморального, але й клітинного імунітету на тлі стійкої імуносупресії, що обумовлена зниженням рівня Т-хелперів та В-лімфоцитів.

Ключові слова: розсіяний склероз, рецидивуючий тип перебігу, гендерні різниці, імунний статус.

I. L. Levchenko, T. V. Negreba

*State institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the AMS of Ukraine"
(Kharkiv)*

The immune status peculiarities of in men and women at relapsing-remitting course of multiple sclerosis

The gender differences of of immune status indexes in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis during relapses and remissions were examined. It was shown that immune disbalance had a different structure in different gender patients and characterized in women by steady and remarkable humoral line of immunity activation both during relapses and remissions with weakness of inhibitory control by cellular line of immunity during relapses. In men the immune response was characterized by disbalance of both humoral and cellular line of defense on the bases of steady immunosuppression caused by decreasing level of T-helpers and B-lymphocytes.

Keywords: multiple sclerosis, relapsing-remitting course, gender differences, immune status.