

УДК 612.017:615.834:615.83+615.34:547:616.24

РІВЕНЬ ІФН- γ ТА ІЛ-4 У ХВОРИХ НА АЛЕРГІЧНИЙ РИНИТ, УСКЛАДНЕНИЙ ВІРУСОМ ГЕРПЕСУ І ТИПУ НА ТЛІ СПЕЦИФІЧНОЇ ІМУНОТЕРАПІЇ*НАЗАРЕНКО Г.І.*

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

Алергічний риніт (АР) є однією із найбільш поширених алергічних хвороб, показники поширеності якої в різних країнах світу досягають 35% [4, 9]. Найбільш важке протікання має цілорічний алергічний риніт (ЦАР), особливо його персистуюча форма. При персистуючому протіканні спостерігається зміна реактивності слизових оболонок дихальних шляхів, приєднання вторинної бактеріальної флори та вірусної інфекції.

Зростання алергії взагалі і захворюваності на АР зокрема, пов'язують з безліччю факторів, серед яких, погіршення екології, безконтрольне використання антибіотиків, використання засобів з антисептичним ефектом в побуті, а також одне із ведучих місць займає вірусна інфекція. До числа вірусів, які впливають на алергічний процес відносяться перш за все віруси грипу, парагрипу, герпесвіруси. Відомо, що часті респіраторні інфекції збільшують ризик формування бронхіальної астми у хворих на ЦАР [2]. Показано, що тривала персистенція ВПГ навіть без клінічних проявів інфекції може являтися причиною сенсibilізації до неінфекційних алергенів [7].

Алергічні хвороби складні і багатофакторні за своєю природою. За останні роки особливу увагу привертає роль інфекційних агентів, які можуть змінити характер імунної відповіді організму. Персистуюча герпесвірусна інфекція викликає виражені імунологічні зміни, у зв'язку з чим, актуальним стає дослідження з вивчення ролі герпесвірусів у розвитку алергічних хвороб та алергічного риніту зокрема. Тому лікування алергічного риніту залишається актуальною проблемою.

Недивлячись на те, що роль вірусної інфекції в патогенезі atopічних захворювань загальновідома [1, 5, 7, 10], досліджень присвячених виявленню безпосереднього зв'язку формування цієї патології з ДНК-вмісними вірусами, небагачисельні. Недостатньо вивчені патогенетичні, імунологічні і клінічні особливості алергічного риніту ускладненого герпесвірусною інфекцією.

На даний час встановлено, що найбільш характерними порушеннями при поєднанні інфекційного і алергічного синдромів є дисбаланс Т-клітинної ланки імунітету, висока активність прозапальних цитокінів, дисрегуляція інтерферогенезу, зниження фагоцитарної активності лейкоцитів і бактеріальної активності нейтрофілів у 70-88% хворих [1, 7, 6, 11].

Показано, що застосування циклоферону в комплексі з ацикловіром у дітей з алергічною патологією з синдромом порушення протиінфекційного захисту знижує рівень гострого захворювання в 1,7 рази, зменшує частоту рецидивів герпесвірусної інфекції і долю дітей з ЛОР-патологією в 1,9-2,6 рази, нормалізуючи змінені показники імунітету [2].

Виходячи із вищесказаного метою нашої роботи було дослідити Т-клітинну ланку імунітету за рівнем продукції ІЛ-4 та ІФН- γ у хворих на цілорічний алергічний риніт ускладнений вірусом простого герпесу І типу (ВПГ І) до і після застосування алергенспецифічної імнотерапії (АСІТ).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під спостереженням знаходилось 162 хворих на цілорічний персистуючий алергічний риніт (ПАР), ускладнений герпесвірусною інфекцією І типу (ВПГ-І), яка проявлялась періодичними проявами у вигляді везикул на слизовій носа та червоній каймі губ. Серед обстежених було 90 жінок, та 72 чоловіків, віком від 15 до 46 років. Верифікацію діагнозу цілорічний алергічний риніт здійснювали згідно загальноприйнятих стандартів діагностики на підставі клінічної картини захворювання, алергологічного анамнезу, даних кількісного визначення алерген-специфічних ІgE.

Рівень алергенспецифічних ІgE визначали за допомогою методу імунофлюорисценції (Immuno CAP, Phadia, Швеція) або імунохемілюмінісценції - множинного алергосорбентного тесту (MAST CLA, Hitachi Chemical Diagnostics, США) та шкірного тестування з головним набором аероалергенів (ТОВ «Імунолог», Україна).

Підтвердження персистенції ВПГ- І у цих хворих проводилось на основі клінічного та лабораторного обстеження, а саме: виявлення ДНК ВПГ- І методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) в зішкрябі з слизової носа або слині, та визначення титру антитіл класів ІgG і ІgM до ВПГ-1 в динаміці. Виділення із слизової носу збирались сухим стерильним тампоном з віскози, шляхом введення його по зовнішній стінці носа на глибину 2 – 3 см до нижньої раковини. Після отримання матеріалу робочу частину зонду поміщали в стерильну одноразову пробірку. Слину збирали в сухий стерильний епендорф натщесерце. ПЛР-діагностику проводили за допомогою комплексів «Амплісенс» (Росія) для

ампліфікації частин ДНК ВПГ-1 згідно інструкції до тест – системи.

Клінічні прояви та ступінь тяжкості прояву інфекції ВПГ-1 у цих хворих оцінювали за частотою рецидивів у рік, за довжиною рецидивів, за довжиною міжрецидивного періоду, за площею прояву, за реакцією регіонарних лімфатичних вузлів.

Рівень гама- інтерферону (ІФН-γ) та інтерлейкіну-4 (ІЛ-4) визначали імуноферментним методом з використанням тест-систем фірми «Вектор – Бест» (Росія). Дослідження проводились на імуноферментному аналізаторі RT-2100С (Rayto Electronics Inc., КНР).

Усі хворі, були розділені на дві групи. Першу – дослідну групу, склало 122 хворих на ЦАР ускладнений ВПГ-1, яким проводили алергологічну специфічну імунотерапію (АСІТ) за стандартною схемою за допомогою мікст-алергену побутового у вигляді драже (виробник ТОВ «Імунолог» Україна). Другу групу (група порівняння), склало 40 хворих на ЦАР, які отримували АСІТ, але не мали загострень ВПГ-1.

Пацієнти дослідної групи випадковим чином були розподілені на 2 підгрупи. В першій підгрупі (62 хворих) з метою імунокорекції призначали індуктор синтезу інтерферону препарат инозин пранобес в дозі 50 мг/кг маси тіла, але не більше 2г за добу за стандартною схемою 3-4 рази на день, протягом 10 днів. Друга група (70 хворих) отримувала при загостренні ВПГ -1 специфічний інгібітор вірусів герпесу - ацикловір в дозі 200 мг за стандартною схемою: по 1 таблетці 5 раз за добу, протягом 5 днів.

Перше дослідження проводили в період, коли пацієнти не отримували будь-яке лікування протягом одного місяця, до початку проведення АСІТ. Наступні дослідження проводили

через 1, 6, 12, 24, 36 місяців після початку АСІТ. У всіх досліджуваних на період визначення контрольних показників загострення ВПГ-1 не відмічалось.

Для статистичної обробки даних використовувалась комп'ютерна програма Microsoft Excel. Математично обробка отриманих даних проводилась стандартними методиками варіаційної статистики з врахуванням відмінностей по t – критерію Стюдента, які оцінювались за допомогою показників вірогідності (p<0,05).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

На сьогодні відомо, що деякі хронічні персистуючі вірусні інфекції викликають поляризацію імунної відповіді за Т-хелперним шляхом з високим рівнем продукції ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-13 і імуноглобуліну Е [6, 8]. Відповідно, інфекційні і алергічні хвороби розвиваються на основі «перехресних» механізмів. Формування алергічної патології безпосередньо визначається підвищеною активністю цитокінів, які продукуються Тh2-лімфоцитами, під впливом яких утворюється основний фактор алергічних реакцій –ІgЕ.

Для вивчення особливостей цитокінового профілю у хворих на ЦАР ускладненого ВПГ I було проведено дослідження з визначення рівня у сироватці крові ІЛ-4 та ІФН-γ (табл.1). Як показали результати наших досліджень, рівень ІФН- у групі хвори з ЦАР ускладненого ВПГ I (дослідної групи) був вірогідно вищий і становив 28,6±1,2 пкг/мл у порівнянні з показниками осіб контрольної групи (P<0,05), тоді як у групі хворих на ЦАР, які не мали загострень ВПГ (група порівняння) рівень інтерферону вірогідно не відрізнявся від норми і становив 24,5±13,3 пг/мл, однак майже у 2 рази був нижчий показників дослідної групи (P<0,01).

Таблиця 1

Рівень ІЛ-4 та ІФН-γ у сироватці хворих на цілорічний алергічний риніт ускладнений вірусом простого герпесу I типу в стадії рецидивування та латентному періоді до і після застосування АСІТ (M±m)

Показники	Контроль n=20	ЦАР-ВПГ I (+) (часторецидивуючий) I група		ЦАР-ВПГ I (-) (латентна фаза) II група	
		д/л n=122	п/л n=108	д/л n=40	п/л n=36
ІФН-γ, пг/мл	19,5±2,4	43,1±10,1*	28,6±1,2	24,5±13,3	56,5±6,7**
ІЛ-4, пг/мл	17,4±1,2	75,7±18,5*	43,4±9,5**	64,8±8,4*	30,2±7,1**

* - вірогідна різниця показників у порівнянні з контролем

** - вірогідна різниця показників у порівнянні з групою до лікування

При проведенні досліджень з виявлення рівня ІЛ-4 у хворих з рецидивуючим і латентним перебігом герпесвірусної інфекції були виявлені високі рівні ІЛ-4 у порівнянні з такими у практично здорових осіб. Так, у групі хворих на ЦАР усклад-

нений ВПГ I рівень ІЛ-4 був у 4,5 рази вищий становив 75,7±18,5пкг/мл, у порівнянні з контрольною групою (P<0,001), у групі хворих на ЦАР без рецидивів ВПГ рівень, ІЛ-4 був у 3,5 рази вищий показників контрольної групи і становив

64,8±5,4 пкг/мл (P<0,001). Вірогідних змін рівня ІЛ-4 в групах хворих на ЦАР з і без рецидивами герпесвірусної інфекції виявлено не було.

Таким чином, проведені нами дослідження свідчать, що у хворих на ЦАР має місце переважання Th2 імунної відповіді.

Єдиним етіопатогенетичним методом лікування алергічних хвороб визнана алергенспецифічна імунотерапія. На даний час одним із ведучих механізмів АСІТ вважається переключення імунної відповіді з Th2 на Th1, зміна функціональної активності В-лімфоцитів і як наслідок нормалізація синтезу ІgЕ.

Контрольні зміни показників проводили на 1-2 день клінічних проявів, повторно через 1 міс

після початку лікування, чере 6 місяців та наступних 3 роки 1 раз в рік.

За результатами наших досліджень було встановлено, що динаміка імунологічних показників після 3 років АСІТ відмічена у хворих як першої, так і другої групи, яке знайшло відображення в підвищенні концентрації ІНФ-γ та зниженні ІЛ – 4 в сировотці крові;

Результати дослідження показали, що у 85% хворих на ЦАР з ВПГ у латентній фазі, які отримували комплексне лікування, через 3 роки в сировотці крові було зареєстровано підвищення концентрації ІНФ-γ у 2,3 рази до 56,5±6,1 пкг/мл, при порівнянні з показниками отриманими до лікування, (p<0,001) (рис.1).

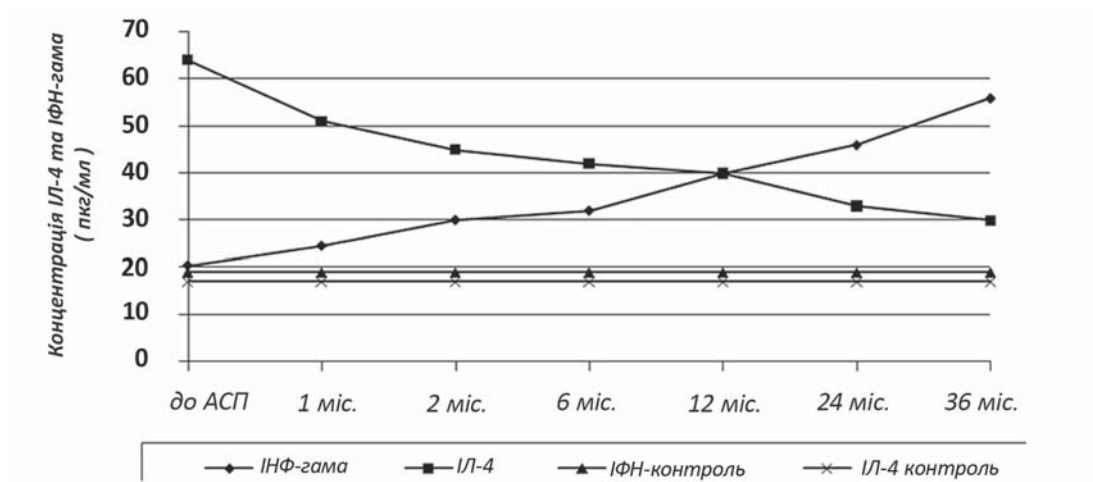


Рис. 1. Динаміка рівня ІЛ-4 та ІНФ-γ в сировотці хворих на ЦАР з ВПГ (латентна фаза) в процесі АСІТ (пг/мл)

На фоні проведеної імунотерапії приріст показників ІНФ-γ кожного року протягом 3-х років склав 20% (p<0,001), 25% (P<0,001), 26% (P<0,001), відповідно. До кінця 3 року АСІТ рівень ІНФ-γ виріс у 1,8 раз в порівнянні з початковим значенням, і став 56,5±6,1 пг/мл (P<0,001). Виявлений прямий кореляційний зв'язок між клінічною ефективністю АСІТ та рівнем ІНФ-γ.

У групі хворих з часторецидивуючою герпетичною інфекцією рівень ІФН нівелювався вже до 30 дня після проведеної терапії, характеризувався зниженням його синтезу в порівнянні з хворими, у якій ВПГ знаходився у латентній фазі (рис.2).

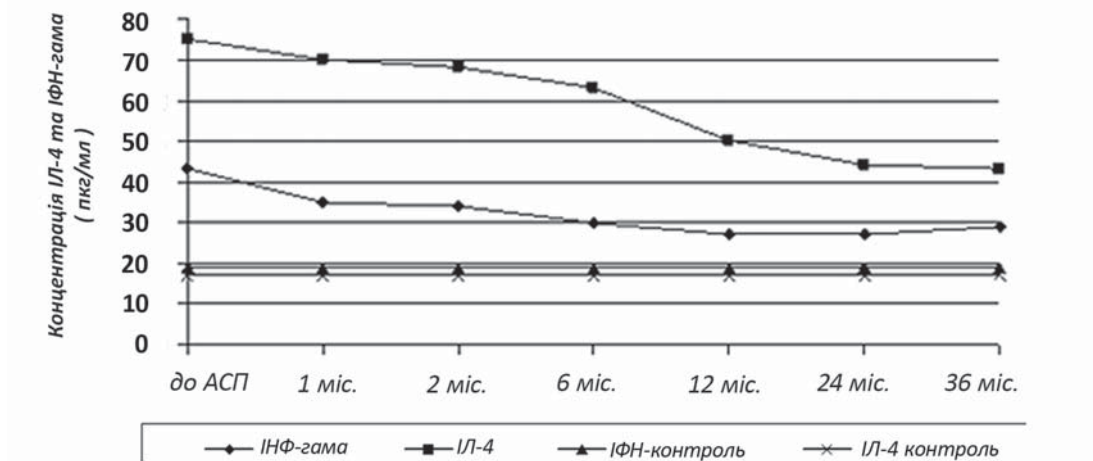


Рис. 2. Динаміка рівня ІЛ-4 та ІНФ-γ в сировотці хворих на ЦАР з ВПГ І (часторецидивуючий) в процесі АСІТ (пг/мл)

Проведений аналіз рівня ІЛ-4 в процесі лікування АСІТ у групі хворих у яких ВПГ знаходився у латентній фазі виявив кожного року статистично значиме зниження його концентрації на 7% ($P < 0,001$), 10% ($P < 0,001$), 13% ($p < 0,001$). Після 3 року лікування його рівень знизився в 2,1 раз в порівнянні з початковим значенням, та склав $30,2 \pm 7,1$ пкг/мл проти $64,8 \pm 5,4$ відповідно ($p < 0,001$) (рис. 1).

Рівень продукції цитокінів клітинами периферійної крові хворих на ЦАР з часторецидивуючим ВПГ І після проведеної комбінованої терапії з використанням АСІТ, інозину пранобесу та ацикловіру після 3-ох років лікування знизився для ІЛ-4 до $43,4 \pm 0,1$ пкг/мл, що на 30% вище ніж у групі порівняння. Рівень ІФН- γ становив $28,6 \pm 1,2$ пкг/мл, що було майже в 2 рази більше у порівнянні з контрольною групою однак, в 2 рази менше у порівнянні з групою хворих на ЦАР без проявів герпесвірусної інфекції (рис. 2).

Проведені дослідження дозволяють стверджувати, що використання препаратів групи індукторів інтерферону викликає збільшення рівня продукції ІФН- γ клітинами периферійної крові й тим самим сприяє зміщенню балансу Тх1/Тх2 убік переважання Тх1 відповіді, що клінічно приводить до пригнічення рецидиву.

Зважаючи на проявлені позитивні властивості корекції синтезу цитокінів, препарати індуктори інтерферону можуть бути рекомендовані для лікування ВПГ-1 у хворих на цілорічний алергічний риніт, ускладнений періодичним загостренням простого герпесу.

Значна обтяженість генетичного анамнезу, вплив факторів середовища, наявність супутніх хронічних захворювань, а особливо їх часті загострення, тривалий перебіг хвороби складають комплекс негативних чинників, які визначають та підтримують стан вторинного імунодефіциту, спричиняють неадекватність і неповноцінність імунної відповіді на вірусні антигени. Тому в клітинній ланці імунітету імунодефіцит в першу чергу складається за рахунок зменшення Т-лімфоцитів-хелперів і NK-клітин, а значить і порушенням продукції цитокінів, що виробляються Тх-1 і Тх-2 типів, як в час рецидивів так і під час ремісії. У дослідженні встановлено наявність різних типів змін в імунній системі, як під час рецидиву, так і під час ремісії герпесу. На основі клініко-імунологічних досліджень розроблені комплексні схеми етіопатогенетичного лікування з використанням препаратів групи індукторів інтерферону. У результаті терапії хворих на хронічний алергічний риніт, обтяжений рецидуванням ВПГ-1, проведення АСІТ разом з індуктором інтерферону дали високу ефективність лікування, перш за все вирівнюючи баланс між клітинами Тх-1 і Тх-2 типів, регулюючи продукцію цитокінів - ІФН- γ та ІЛ-4.

ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що рецидив простого герпесу супроводжується збільшенням у крові рівня концентрації цитокіну Тх-2 профілю ІЛ-4 і зниженням рівня концентрації цитокіну Тх-1 профілю ІФН- γ і порівняно з контрольною групою.
2. Застосування для лікування хворих на ЦАР під час рецидиву ВПГ-1 препаратів індукторів інтерферону показало їх високу ефективність. Це підтверджено вирівнюванням дисбалансу між Тх-1 і Тх-2 типу: збільшенням рівня ІФН- γ у периферійній крові хворих та зменшенням рівня ІЛ-4 у відповідно в групах хворих.

ЛІТЕРАТУРА

1. Еникеева Е.Г. Роль герпесвірусной инфекции в развитии аллергических заболеваний // Автореф. дисерт. ... канд. канд.наук. - Уфа. - 2004. - 94 с.
2. Зайцева О.В. Острые респираторные инфекции у пациентов с аллергией, Лечащий врач, 2006, №9, с. 28–32.
3. Курбачева О. М., Ильина Н.И. Лечение аллергического ринита: когда, как и зачем? // Российский аллергологический журнал, 2006, №2, с. 66–75.
4. Лусс Л. В. Этиология, патогенез, проблемы диагностики и лечения аллергического ринита. Русский Медицинский Журнал, 2003, т. 11, № 12, с.718–728.
5. Минаева Н.В. Особенности аллергической патологии у детей с синдромом нарушения противоинфекционной защиты: диагностика, лечение и профилактика Автореф. дисерт. ... канд. канд.наук. - Пермь. - 2006. - 46 с.
6. Наследникова И.О., Рязанцева Н.В., Новицкий В.В. Молекулярные основы противовирусной стратегии организма // Томск: Изд-во Томского университета. — 2005. — 128с.
7. Черевко Н.А. Иммунологические механизмы реактивации герпетической инфекции и ее связь с аллропатологией // Автореф. дисерт. ... канд. канд.наук. - Томск - 2012. - 45 с.
8. Чечина О.Е., Жукова О.Б., Рязанцева Н.В., Новицкий В.В., Ткаченко С.Б. Дисбаланс программированной гибели CD4+ и CD8+ лимфоцитов при хронической вирусной инфекции. Гематология и трансфузиология. – 2008. – № 2. – С. 38-41.
9. Igde M, Igde FA, Yazici Z. Herpes simplex type I infection and atopy association in Turkish children with asthma and allergic rhinitis Iran J Allergy Asthma Immunol. 2009 Sep;8(3):149-154.

10. David H. Dreyfus Patients With Allergies Prone to Atypical Herpesvirus Infections // [http://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(13\)00371-0/abstract](http://www.jacionline.org/article/S0091-6749(13)00371-0/abstract).
11. Skoner D.P., Gentil D.A. et al. Urinary histamine metabolite elevations during experimental influenza infection. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*, 2001, v.87, N.4, p.350–355.

РЕЗЮМЕ

РІВЕНЬ ІФН- γ ТА ІЛ-4 У ХВОРИХ НА АЛЕРГІЧНИЙ РИНИТ, УСКЛАДНЕНИЙ ВІРУСОМ ГЕРПЕСУ І ТИПУ НА ТЛІ СПЕЦИФІЧНОЇ ІМУНОТЕРАПІЇ

Назаренко Г.І.

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

Під спостереженням знаходилось 162 хворих на цілорічний алергічний риніт (ЦАР), ускладнений герпесвірусною інфекцією I типу (ВПГ-I). Усім хворим проведено дослідження з вивчення особливостей цитокінового профілю у хворих на ЦАР ускладненого ВПГ I було проведено дослідження з визначення рівня у сироватці крові ІЛ-4 та ІФН- γ . Встановлено, що рецидив простого герпесу супроводжується збільшенням у крові рівня концентрації цитокіну Тх-2 профілю ІЛ-4 і зниженням рівня концентрації цитокіну Тх-1 профілю ІФН- γ порівняно з контрольною групою. Проведення АСІТ разом з індуктором інтерферону

дали високу ефективність лікування, перш за все вирівнюючи баланс між клітинами Тх-1 і Тх-2 типів, регулюючи продукцію цитокінів - ІФН- γ та ІЛ-4.

Ключевые слова: аллергический ринит, герпес-вирусная инфекция, цитокины.

SUMMARY

LEVELS OF IFN- γ AND IL-4 IN PATIENTS WITH ALLERGIC RHINITIS, COMPLICATED BY HERPES VIRUS TYPE I, AGAINST THE BACKGROUND OF SPECIFIC IMMUNOTHERAPY

Nazarenko G.I.

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education

Under the supervision there were 162 patients with perennial allergic rhinitis (PAR), complicated by herpes virus infection type I (HSV-I). All patients were performed investigation of cytokine profile in patients with PAR complicated by HSV-I were conducted a study with measuring levels of serum IL-4 and IFN- γ . It was found that exacerbation of herpes simplex virus is accompanied by increased levels of blood Th-2 cytokine profile of IL-4 and decreased levels of Th-1 cytokine profile of IFN- γ compared with normal controls. Conducting ASIT together with interferon inducer have led to high effectiveness in treatment, first of all leading to a balance between the cells lines of Th-1 and Th-2 type, and regulating the production of cytokines - IFN- γ and IL-4.

Key words: allergic rhinitis, herpes virus infection, cytokine.

УДК 616.33 – 002+616.72-002.77:616-092

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ, СИСТЕМНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ КЛЕТОК В СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКЕ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ ПРИ ЭРОЗИВНО-ЯЗВЕННЫХ ПОРАЖЕНИЯХ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

ФИЛОНЕНКО Т. Г., АБРАМОВА К. В.

Государственное учреждение «Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского», кафедра патологической анатомии, кафедра внутренней медицины №2, г. Симферополь

Введение. Развитие эрозивно-язвенных поражений (ЭЯП) гастродуоденальной зоны является важнейшей медицинской проблемой при медикаментозной терапии РА. Это связано, в первую очередь, с тем, что, несмотря на прогресс медицины, разработку генно-инженерных препаратов для лечения РА, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) продолжают оставаться основными симптом-модифицирующими препаратами (СМП) и составляют важный компонент комплексной терапии заболевания. По данным литературы, около 68,5% больных РА постоянно принимают НПВП. Согласно анализу, проведенному FDA, ежегод-

но поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), связанное с приемом НПВП (НПВП гастропатия), является причиной 100 000 – 200 000 госпитализаций. ЭЯПЖ при эндоскопическом исследовании обнаруживаются у 40% больных, длительно принимающих НПВП и нередко осложняются кровотечением. Медико-социальная значимость проблемы такова, что НПВП-ЭЯПЖ называют «второй ревматической болезнью» [1].

Анализ работ, посвященных ЭЯП у больных РА, показывает практическое отсутствие информации о локальном (мукозальном) клеточном иммунитете гастродуоденальной зоны, что