

Transmission of HIV / Caroline C. King, Sascha R. Ellington and Athena P. Kourtis // Current HIV Research. – 2013. - № 11. P.10-23

7. Вплив перинатальних факторів на швидкість прогресування ВІЛ-інфекції у дітей / Л.І.Чернишова, Ю.С.Степановський, І.В.Раус, О.В.Юрченко // Перинатологія і педіатрія. — 2012. — № 4(52). — С. 813.
8. Петрова А.Г. Структура и течение герпесвирусных инфекций у перинатально ВИЧ-инфицированных детей / А.Г.Петрова, В.Т.Киклевич, Т.Д.Михеева и др. // Вопр. соврем. педиатрии . – 2006. – N 1. – С. 460–461.

### РЕЗЮМЕ

#### ПРОФИЛАКТИКА ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ БЕРЕМЕННЫХ С ВИРУСОМ ПРОСТОГО ГЕРПЕСА

*Каминский В.В., Жданович А.И., Аношина Т.Н.*

Национальная академия последипломного образования им.П.Л.Шупика

В статье представлены результаты исследования эффективности профилактики перинатальных осложнений у ВИЧ-инфицированных беременных с использованием специфического иммуноглобулина человека против вируса простого герпеса 2 типа. Отмечено после проведенного лечения отсутствие рецидивов при беременности, снижение доли женщин с уровнем CD4 + менее 500 клеток/мкл, часто-

ты осложненной беременности (угрозы прерывания и преждевременных родов, плацентарной недостаточности, дистресса плода), родов (преждевременных родов, дистресса плода в родах), лучшее состояние детей при рождении, снижение частоты дизадаптационных синдромов и снижение в 2 раза частоты внутриутробного инфицирования.

**Ключевые слова:** ВИЧ, герпесвирусная инфекция, беременность, внутриутробное инфицирование, профилактика

### SUMMARY

#### PREVENTION OF PERINATAL COMPLICATIONS IN HIV-INFECTED PREGNANT WOMEN WITH HERPES SIMPLEX VIRUS

*Kaminsky V.V., Zhdanovich O.I., Anoshina T.M.*

Shupik National Academy of Postgraduate Education

The article presents the results of research on the effectiveness of perinatal complications prevention of in HIV-infected pregnant women with specific human immunoglobulin against herpes simplex virus type 2. Observed after treatment no recurrence during pregnancy, reducing the proportion of women with a level of less than 500 CD4 + cells / mm, the rate of complications of pregnancy (threat of interruption and preterm delivery, placental insufficiency, fetal distress), birth (preterm delivery, fetal distress during labor) the best condition at birth, reducing the frequency of disadaptation syndromes and reduced 2-fold frequency of intrauterine infection.

**Keywords:** HIV, herpes infection, pregnancy, intrauterine infection, prevention

УДК 616.211+616.216]-002:612.017.1:616-008

### ХАРАКТЕРИСТИКА ГУМОРАЛЬНОГО ІМУНІТЕТУ ПРИ ХРОНІЧНИХ РЕФРАКТЕРНИХ РИНОСИНУСИТАХ

<sup>1</sup>ЦАРИК В.В., <sup>2</sup>КАЗМИРЧУК В.Є.

<sup>1</sup>Національний медичний університет імені О. О. Богомольця

<sup>2</sup>Інститут імунології та алергології

**Актуальність.** Сино-пульмональний синдром є найбільш частим проявом порушень здоров'я сучасної людини, що впливає на якість життя та за певних умов призводить до хронізації процесу. Основну роль серед факторів імунітету в захисті від найбільш поширених патогенів верхніх дихальних шляхів грає місцевий імунітет слизових оболонок та гуморальні фактори захисту. При гострих процесах вірусного генезу відбувається швидке видужання, але приєднання іншої патогенної мікрофлори, за умови порушення імунітету, призводить до хронізації процесу та рефрактерного перебігу запалення верхніх дихальних шляхів. Факторами ризику

в розвитку рефрактерних риносинуситів є поєднання з atopією, порушення мукоциліарного кліренсу слизових та, найбільш значимим, є порушення імунітету. Серед порушень імунітету при рефрактерних риносинуситах частіше виявляють дефіцит специфічних антитіл, дефіцит секреторного та сироваткового імуніглобуліну А, дефіцит окремих субкласів імуніглобуліну G та загальний варіабельний імунодефіцит. Враховуючи вище зазначене, слід зауважити, що у такого контингенту хворих повинен проводитись імунологічний скринінг.

**Хронічний риносинусит (ХРС)** визначається як запалення придаткових пазух носа трива-

лістю не менше 12 тижнів. ХРС викликає багато тяжких порушень здоров'я серед населення. Уніфікована гіпотеза про хвороби дихальних шляхів показує, що захворювання верхніх дихальних шляхів можуть негативно позначитися на нижніх дихальних шляхах. Це чітко демонструє приклад розвитку бронхіальної астми, бо існує висока вірогідність ускладнень захворювань ВДШ з тривалим перебігом бронхіальної астми [11,20].

ХРС можна розділити на два основні підтипи: ХРС без поліпозу носа, на який припадає ~ 60-65% випадків, і ХРС з поліпозом носа, на який припадає до 33% випадків. Загалом, ХРС без поліпозу носа характеризується великою кількістю Т-хелперів 1 типу в слизовій, з меншим вмістом еозинофільного інфільтрату в слизовій носової порожнини, симптомами фаціального болю і гнійними виділеннями. З іншого боку, ХРС з поліпозом носа характеризується присутністю Т-хелперів типу 2, високим вмістом еозинофілів, симптомами закладеності носа і аносмією [7].

#### **Рефрактерні риносинусити**

Більшість хворих з ХРС не відповідає на стандартну терапію і у них формуються рефрактерні форми хвороби. Варіанти лікування ХРС включають топічні і системні кортикостероїди, антибіотики та хірургічне втручання. Такі пацієнти потребують кілька курсів антибіотикотерапії, а іноді й оперативне втручання і мають атопічні прояви та зруйновану мукоциліарну систему. Клініцисти стикаються із складним завданням – у разі імунодефіциту, тяжкість симптомів ХРС не може безпосередньо відноситися до основних проявів імунної дисфункції, однак імунодефіцит може спричинити більш стійку хворобу, несприйнятливую до стандартної терапії [17]. Це вказує на важливість виявлення причини захворювання у пацієнтів з ХРС, тому призначення лікування може значною мірою залежати від виявленого імунодефіциту. За даними деяких досліджень, частота виявлення імунодефіцитів при рефрактерних риносинуситах сягає 21,8 %, серед них – дефіцит IgA – 2,2%, IgG2 – 2%, IgG3 – 17,9% та 2,9% мали комбіновані дефіцити антитіл або дефіцит специфічних антитіл. Дослідна група складала 307 пацієнтів [22].

#### **Первинні імунодефіцити серед хворих на ХРС**

Велика кількість первинних імунодефіцитів на сьогодні є відомими, починаючи з відносно клінічно легких до вкрай тяжких, і тільки декілька випадків імунодефіцитних захворювань протікають безсимптомно і якщо їх не лікувати, то це може призвести до стійких ускладнень в першу чергу з боку ВДШ. Первинні імунодефіцити, класифікуються відповідно ураженої ланки імунної системи. Вони включають в себе поєднані Т- і В-клітинні імунодефіцити; з переважним пору-

шенням продукції антитіл; чітко визначені імунодефіцитні синдроми; захворювання з порушеною імунною регуляцією; вроджені дефекти фагоцитарної ланки; дефекти вродженого імунітету; аутозапальні розлади і деякі інші порушення [13]. В літературі описано багато первинних імунодефіцитів, які протікають з рефрактерними риносинуситами. Найбільш частими є порушення гуморальної ланки імунітету – дефіцит IgA та його секреторної форми, дефіцити субкласів IgG, загальний варіабельний імунодефіцит і дефіцит специфічних антитіл [22].

**Селективний дефіцит IgA** є найбільш поширеним імунодефіцитом з частотою приблизно 1 на 500. Частота дефіциту імуноглобуліну А складає на Кавказі – 1:300; в Європі – 1:700. Імуноглобулін А є переважним компонентом гуморального імунітету слизових, він приймає участь у захисті проти вірусних та бактеріальних інфекцій та має важливу роль інтраназального бар'єру. Важливу роль IgA відіграє не тільки на слизових ВДШ але й ШКТ, хворі з селективним дефіцитом IgA мають в 20 разів вищий ризик на захворюваність целиацією, що складає 2,6% пацієнтів. Наявність селективного дефіциту IgA у таких хворих ускладнює серологічну діагностику целиакії; антигліадінові антитіла, антитіла до тканинної транслутамінази та ендомізіуму у них не підвищуються [6].

Загалом, рівень сироваткового IgA менше 7 мг/дл (0,07 г/л) розглядається як селективний дефіцит IgA, так як ця концентрація є найнижчою виявленою, встановленою більшістю лабораторій. Коли рівень сироваткового IgA вище, ніж 7 мг/дл, але на два стандартних відхилення нижче вікової норми, то це може розглядатися як частковий дефіцит IgA, який зустрічається досить часто. До віку 4 років діагноз дефіциту IgA не встановлюється, тому що такі зміни можуть бути тимчасовими у дітей молодшого віку, у зв'язку з затримкою синтезу IgA після народження [3].

Основою лікування дефіциту IgA є лікування супутніх захворювань. Якщо пацієнт має рецидивуючі інфекції, може застосовуватись антибіотикопрофілактика. У разі поєднання дефіциту IgA з дефіцитом субкласів IgG та/ або дефіцитом специфічних антитіл, лікування включає в/в або п/ш імуноглобулінотерапію [12].

**Ізольований дефіцит імуноглобуліну Е** в 2011 році Unsworth D.J. та спів. виділили в окрему форму захворювання імунної системи, автори описали 85 хворих, у яких дефіцит асоціювався з підвищеною частотою епізодів легеневих інфекцій [21]. Даний дефіцит є одним із найпоширеніших серед первинних імунодефіцитів гуморальної ланки та до сьогодні залишається недооціненою причиною порушення здоров'я. Досі не запропоновано відповідних міжнародних критеріїв діагностики ізольованого дефіци-

ту IgE. Загальноприйняті референтні значення сироваткової концентрації цього імуноглобуліну 30-100 МО/мл. Schoettler J.J. і співавт. (1989) виділяють тотальний і парціальний дефіцит IgE, як тотальний дефіцит, вони розглядали рівень IgE < 5 МО/мл, а як парціальний – 5-10 МО/мл. За їх даними, пацієнти з вмістом IgE в сироватці крові від 11 до 30 МО/мл не мали частих рецидивуючих синупульмональних захворювань як очевидних клінічних проявів імунодефіциту [2, 18]. Відомо, що значне зниження сироваткового імуноглобуліну Е зустрічається при первинних дефіцитах інших класів імуноглобулінів, субкласів IgG, загальному варіабельному імунодефіциті (ЗВІДі) та інших імунних дефектах [9, 16].

**Дефіцит субкласів IgG** є найбільш домінуючим ізотипом антитіл в організмі людини і складається з чотирьох підкласів, які пронумеровані відповідно до їх концентрації в сироватці крові (IgG1 > IgG2 > IgG3 > IgG4). З точки зору функціональних особливостей, IgG1 і IgG3 індукуються у відповідь на білкові антигени, і IgG2 і IgG4 синтезуються на полісахаридні антигени [19]. Кожен субклас IgG має унікальні імунологічні властивості. Дефіцит IgG1 призводить до піогенних Gr+ коккової інфекцій ВДШ, IgG2 – до інфекції, викликаних *Haemophilus influenzae*, IgG3 – до інфекцій, викликаних *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus*.

Дефіцит субкласів IgG встановлюється, коли один або декілька підкласів IgG нижче вікової норми на 2 стандартних відхилення, а також при нормальних рівнях загального сироваткового IgG [8]. Дефіцит IgG1 частіше пов'язують зі схильністю до гнійних інфекцій дихальних шляхів. Дефіцит IgG2 є найбільш поширеним дефіцитом серед дітей і призводить до рецидивуючих інфекцій верхніх дихальних шляхів і інфекції нижніх дихальних шляхів, подібних таким, що спостерігається при ЗВІДі. Дефіцит IgG2 часто є ізольованим і не поєднується з дефіцитом IgG4. Дефіцит IgG3 підкласу є найбільш поширеним у дорослих, як правило, проявляючись повторними епізодами інфекцій ВДШ.

Хоча вищезгадані дослідження описують дефіцит субкласів IgG при ХРС, однак причинно-наслідковий зв'язок до кінця не встановлений. У дослідженнях Hoover зі спів. обстежили 80 дорослих з поширеними синуситами. У трьох було виявлено дефіцит IgG3, що не корелює із тяжкістю захворювання. Автори зробили висновок, що загальний рівень IgE і IgG4 позитивно корелюють зі ступенем захворювання, але значимість кореляції не досліджувалась [10].

Buckley описав дефіцит IgG3, який спостерігався у хворих з ХРС, але як вторинне порушення, а не причина хвороби. IgG3 має період напіврозпаду до 9 днів в сироватці крові і є найбільш схильним до деградації. Тому дефіцит IgG3

може бути вторинним по відношенню до перебігу захворювання [4, 14]. Низький рівень одного або декількох підкласів IgG спостерігаються в 2-20% здорового населення. Знижені рівні IgG4 виявляється в 15% здорових людей, ставлячи під сумнів актуальність їх дефіциту [8].

#### **Селективний дефіцит специфічних анти-тіл з нормальним рівнем імуноглобулінів**

При рефрактерних риносинуситах також можуть бути порушення якісного складу імуноглобулінів при нормальному їх загальному рівні в крові, що призводить до відсутності імунної відповіді на певні антигени. Характерним прикладом є недостатня імунна відповідь на ліпополісахаридні антигени. Більшість таких пацієнтів здебільшого мають тривалий безсимптомний перебіг і тільки деякі з них страждають рецидивними синупульмональними захворюваннями.

Діагностичним критерієм дефіциту є відсутність відповіді на певний специфічний антиген і нормальна відповідь на інші антигени, а також нормальний рівень інших класів сироваткових імуноглобулінів. Такі хворі потребують додаткової імунізації певними штамми мікроорганізмів. Деякі дослідження показали ефективність замісної імуноглобулінотерапії у хворих з відсутністю відповіді на ліпополісахаридні антигени [5].

**Загальний варіабельний імунодефіцит (ЗВІД)** - сукупність гіпоімуноглобулінемії різного спектру з домінуючим зниженням сироваткового IgG. Проте частота такої патології невисока – 1:10 000 в країнах Західної Європи та 1:50 000 в країнах Північної Америки, у зв'язку зі значним обмеженням імунологічних досліджень. Існують і селективні імунодефіцити, такі як дефіцит IgA, IgE, окремих субкласів IgG, які зустрічаються набагато частіше від ЗВІДу, тривалий час можуть бути компенсованими та не викликати належної уваги серед практичних лікарів.

**Мета дослідження.** Метою даного дослідження була оцінка гуморального імунітету серед хворих на хронічні рефрактерні риносинусити та виявлення серед них імунодефіцитів для подальшого спостереження та оптимізації лікування.

#### **МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ**

Для досягнення мети ми відібрали групу пацієнтів з низьким рівнем сироваткового імуноглобуліну Е, як передвісника порушень гуморального імунітету. Серед даної когорти хворих ми відібрали групу хворих (n=37), які мали рефрактерні до лікування риносинусити з частими рецидивами. Всім хворим було проведено магнітно-резонансне або рентгенографічне обстеження придаткових пазух носа для підтвердження вогнищ хронічного запалення, бактеріологічне дослідження виділень з носоглотки та імуно-

логічне обстеження. Імунологічне обстеження даної когорти хворих включало в себе визначення гемограми з лейкограмою, сироваткових рівнів загального IgG, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgE, IgA (сироваткового та секреторного), субпопуляцій лімфоцитів,  $\gamma$ -інтерферону та показників фагоцитозу (для виключення інших менш поширених порушень імунітету). В дослідження не включали хворих з ХРС з наявністю поліпозу носа, алергічного риніту, з верифікованими порушеннями фагоцитозу, зокрема дефіцитом мієлопероксидази фагоцитів, дефектами клітинної ланки імунітету.

Визначення рівня сироваткових імуноглобулінів (G,A,M) проводили методом простої радіальної імунодифузії за Манчіні.

Рівень сироватково імуноглобуліну E, sIgA в слині, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4,  $\gamma$ -інтерферону визначали імуноферментним методом, використовуючи твердофазний метод імуноаналізу, заснованого на принципі «сендвіча». Аналіз

та підрахунок проводився на імуноферментному аналізаторі Stat Fax® 303 Plus. Реактиви використовували фірми Вектор-БЕСТ, РФ, Хема, РФ.

Визначення субпопуляцій лімфоцитів проводили із застосуванням моноклональних антитіл з подвійною і потрійною флуоресцентними мітками до CD-маркерів (CD3+), (CD3+4+), (CD3+8+), (CD3+19+), (CD3-16+56+), (CD3+16+56+) та і підрахунком їх кількості на проточному цитофлуориметрі (з використанням реактивів відповідно до методики виробника - «Beckman coulter», США).

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

При дослідженні рівня загального сироваткового імуноглобуліну E його середній рівень склав  $5,7 \pm 2,75$  МО/мл в порівнянні з контрольною групою  $66,7 \pm 15,38$  МО/мл. Виходячи з вище наведених даних, можна зауважити, що рівень загального сироваткового IgE значно нижчий при ХРС ніж у здорових пацієнтів.

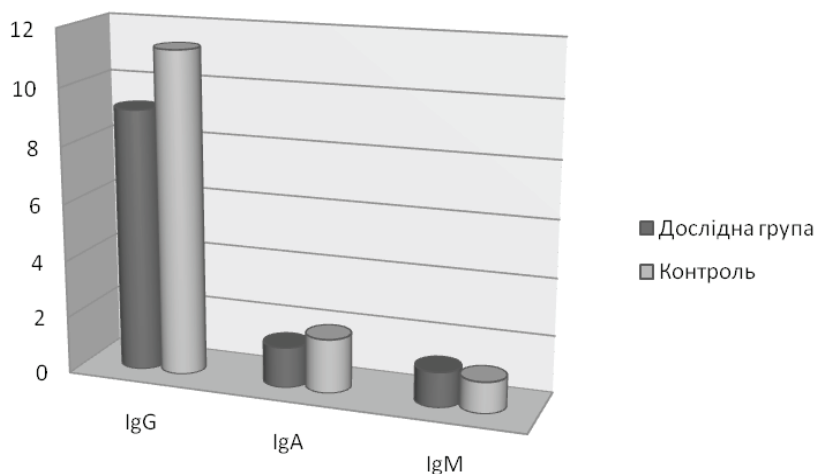


Рис. 1. Рівні сироваткових імуноглобулінів (г/л) у хворих з ХРС ( $p < 0.05$ )

Як бачимо з приведеного рис. 1, хворі з ХРС мали нижчі рівні сироваткових імуноглобулінів, проте рівень загального IgG не мав достовірного зниження для діагностики гуморального імунодефіциту. Рівні IgM були дещо вищими у хворих з ХРС, що могло свідчити про посилену гострофазову імунну відповідь при загостренні хронічного процесу. Лише у 2 хворих був діагностований парціальний дефіцит IgA ( $< 0,5$  г/л), що свідчить про часте поєднання даного дефіциту з іншими порушеннями гуморального імунітету, зокрема за дефіцитом IgE.

Для подальшого поглибленого вивчення гуморального імунітету хворих з ХРС було обстежено на рівні субкласів IgG. Як виявилось, в

середньому хворі мали нижчі рівні сироваткових субкласів IgG (рис. 2) ніж здорові. У деяких хворих виявили дефіцит окремих субкласів IgG: IgG1 у 4 хворих та IgG3 у 1 хворого. Середні рівні сироваткових імуноглобулінів приведені в табл. 1.

При вивченні гуморального імунітету слизових оболонок у хворих з ХРС оцінювали рівні секреторного імуноглобуліну А в слині. З приведених даних (рис. 3) бачимо, що дана категорія хворих мала достовірно нижчі рівні sIgA –  $288 \pm 160,36$  Од/мл, ніж в контрольній –  $603 \pm 215,09$  Од/мл, що на нашу думку відіграло значну роль в зниженні гуморальних факторів місцевого імунітету.

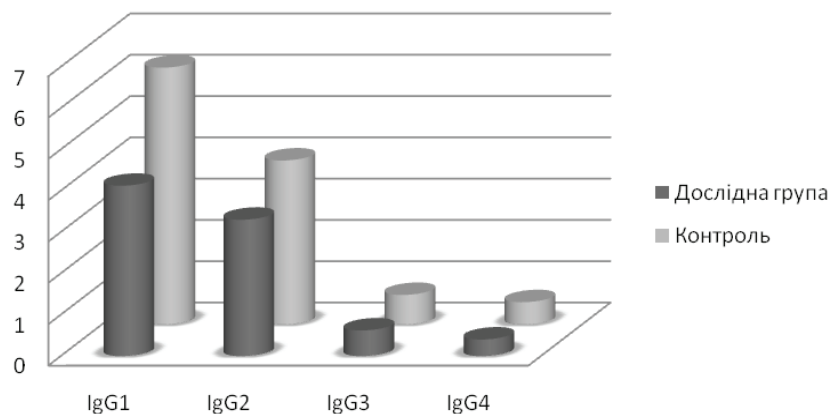


Рис. 2. Рівні субкласів IgG (г/л) у хворих на ХРС ( $p < 0.01$ )

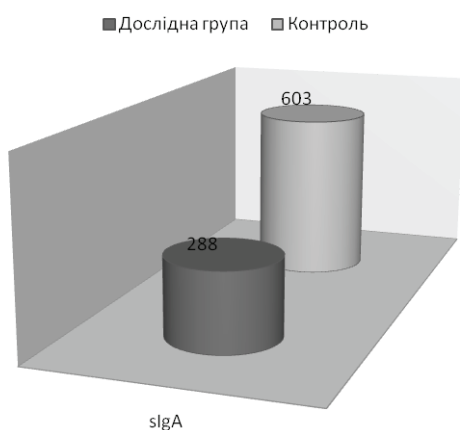


Рис. 3. Рівень секреторного імуноглобуліну А у хворих з ХРС ( $p < 0.05$ )

Враховуючи вплив гамма-ІНФ, як основного цитокіну, що продукується Т-лімфоцитами хелперами 1 типу та пригнічує синтез антитіл, ми

проаналізували його сироваткові рівні у хворих з ХРС та здорових в контрольній групі. Як бачимо, достовірно рівні гамма-ІНФ в обох групах не відрізнялися та склали  $12,5 \pm 2,19$  пг/мл у дослідній групі та  $9,26 \pm 2,15$  пг/мл в контрольній.

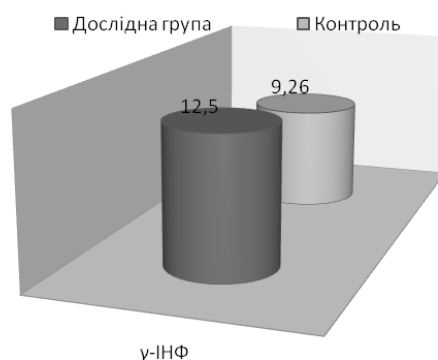


Рис. 4. Рівень гамма-ІНФ у хворих з ХРС (пг/мл) ( $p < 0.01$ )

Табл. 1

Рівні сироваткових імуноглобулінів

Рівні Ig, г/л, $\pm SD$	Дослідна група (n=37)	Контрольна група (n=20)
IgG	9,19 $\pm$ 2,73	11,3 $\pm$ 2,15
IgA	1,42 $\pm$ 0,99	1,89 $\pm$ 0,77
IgM	1,23 $\pm$ 0,24	1,09 $\pm$ 0,35
IgG1	4,12 $\pm$ 1,22	6,22 $\pm$ 0,73
IgG2	3,3 $\pm$ 1,01	3,97 $\pm$ 1,36
IgG3	0,62 $\pm$ 0,17	0,72 $\pm$ 0,2
IgG4	0,4 $\pm$ 0,20	0,54 $\pm$ 0,25

Ми також проаналізували рівні CD3+/19+ В-лімфоцитів з метою виявлення дефіциту даної молекули та оцінки середнього рівня зрілих В-лімфоцитів, як основних продуцентів антитіл різних класів у хворих з ХРС. Серед досліджуваної групи не було виявлено жодного пацієн-

та з дефіцитом CD19 молекули. Середні їх рівні в периферичній крові складали  $153 \pm 23$ /мкл у дослідної групи та майже не відрізнялися від контрольної групи –  $142 \pm 17$ /мкл ( $p=0.05$ ).

На рис. 5 показано розподіл хворих з ХРС за виявленими імунодефіцитами.

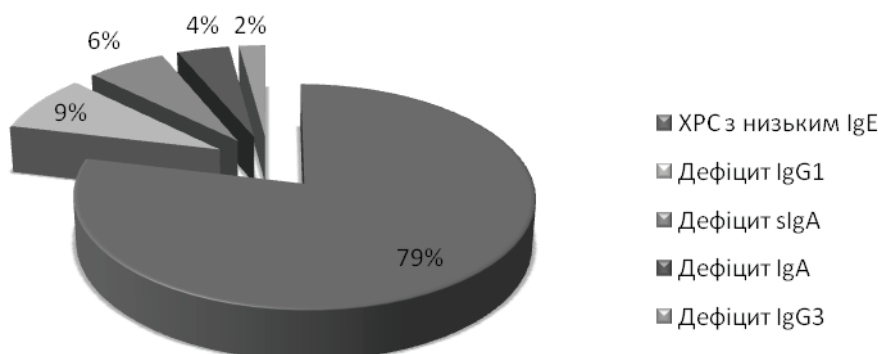


Рис. 5. Розподіл виявлених порушень гуморального імунітету серед хворих з ХРС

Як бачимо з вище наведених даних, виявлені дефіцити певних класів та субкласів антитіл мають значну питому вагу серед хворих з ХРС та в сукупності складають 21%.

#### Підходи до лікування гуморальних імунодефіцитів

Існують три основні терапевтичні цілі:

- Профілактика рецидивуючих і хронічних інфекцій за допомогою замісної імуноглобулінотерапії та додаткової імунізації бактеріальними лізатами
- Антибактеріальна терапія повторних інфекцій
- Лікування ускладнень, пов'язаних із основним захворюванням

Внутрішньовенне або підшкірне заміщення імуноглобулінами є методом вибору і базисною терапією для пацієнтів зі ЗВІДом, дефіцитом субкласів IgG та іншими гуморальними імунодефіцитами. В даний час рекомендована стандартна початкова доза для ВВІГ (внутрішньовенних імуноглобулінів) становить 400-600 мг/кг маси тіла кожні 3-4 тижні. Для пацієнтів з агаммаглобулінемією ( $IgG < 1$  г/л) рівень сироваткового IgG повинен бути досягнутий принаймні 5 г/л, для інших пацієнтів рівень повинен бути не менше 3 г/л, але більше початкового рівня IgG [15]. Однак, кожен конкретний хворий потребує розрахунку дози імуноглобуліну, необхідного для введення в залежності від дефіциту та тяжкості клінічної картини.

В даний час проводиться катamnестичне спостереження за даною когортою хворих, їх лікування та подальша оцінка його ефективності.

#### ВИСНОВКИ

Таким чином, ізольований дефіцит IgE пов'язаний зі стійким зниженням сироваткової концентрації імуноглобуліну E ( $< 10$  МО/мл) у пацієнтів з нормальними іншими показниками імунного статусу, у хворих з хронічними рефрактерними риносинуситами досить часто поєднується з іншими гуморальними дефектами. Такі хворі потребують диспансерного обліку та лікування з використанням замісної імунотерапії, а в окремих випадках інші види імунотерапії.

Існує потреба в подальших генетичних та клінічних дослідженнях, присвячених характеристиці окремих порушень гуморального імунітету у хворих з синопульмональним синдромом.

Наголошено на важливості визначення субкласів IgG для виявлення гуморальних порушень імунітету. Проведено статистичний аналіз частоти певних гуморальних імунодефіцитів серед хворих з рефрактерними риносинуситами. Як видно з результатів статистичного аналізу, набагато частіше виявляються дефіцити окремих субкласів IgG, ніж зниження загального рівня IgG.

Виявлені порушення гуморального імунітету у хворих з рефрактерними риносинуситами мають значну питому вагу (21%) серед причин їх розвитку.

Нормальний рівень сироваткових імуноглобулінів не завжди вказує на відсутність гуморальних порушень та існує потреба додатково визначення у таких хворих вмісту субкласів сироваткового IgG. Всі хворі з рефрактерними риносинуситами мають достовірно нижчі рівні антитіл всіх класів, крім IgM. Рівні секреторного імуноглобуліну А в слині нижчі у хворих з ХРС ніж

у здорових. Хворі з ХРС та порушеннями гуморального імунітету потребують крім антибактеріальної терапії замісну імуноглобулінотерапію та додатково імунізацію мікробними вакцинами.

Таким чином, чим раніше буде виявлена причина хронічної та рецидивної патології у пацієнтів та верифікований імунодефіцит, тим ефективнішим буде лікування та попередження ускладнень.

### **ЛІТЕРАТУРА**

1. *Казмірчук В.Є., Мальцев Д.В., Царик В.В.* Клініка, діагностика і лікування ізольованого дефіциту IgE: огляд літератури і описання клінічних випадків // Імунологія та алергологія: наука і практика. – 2013. – №3. – с. 5-21.
2. *Ammann A.J., Cain W.A., Ishizaka K., et al.* Immunoglobulin E deficiency in ataxia-telangiectasia // *N. Engl. J. Med.* — 1969. — Vol. 281(9). — P. 469–472.
3. *Bousfiha A.A., Casanova J.L., Chatila T. et al.* Primary Immunodeficiency Diseases: An Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency // *Tang. Front. Immunol.* — 2014. — Vol.5(162). Published online 2014 doi: 10.3389/fimmu.2014.00162Correction in: *Front Immunol.*
4. *Buckley R.H.* Immunoglobulin G subclass deficiency: Fact or fancy? // *Curr. Allergy Asthma Rep.* — 2002. — Vol. 2. — P. 356–360.
5. *Cabanillas D., D'Alessandro V., Diez G. et al.* Specific antibody deficiency: cases serie // *Arch. Argent. Pediatr.* — 2014. — Vol. 112(6). — P. 247–251.
6. *Cataldo F., Marino V., Ventura A. et al.* Prevalence and clinical features of selective immunoglobulin A deficiency in coeliac disease: an Italian multicentre study. Italian Society of Paediatric Gastroenterology and Hepatology (SIGEP) and “Club del Tenue” Working Groups on Coeliac Disease. *Gut.* 1998 Mar;42(3):362-5
7. *Chandra R.K., Lin D., Tan B. et al.* Chronic rhinosinusitis in the setting of other chronic inflammatory diseases. // *Am. J. Otolaryngol.* — 2011. — Vol. 32. — P. 388–391.
8. *Fried A.J., Bonilla F.A.* Pathogenesis, diagnosis, and management of primary antibody deficiencies and infections // *Clin. Microbiol. Rev.* — 2009. — Vol. 22(3). — P. 396–414. Review.
9. *Hammarstrom L., Holm G., Palmblad J., et al.* Lack of IgG in a healthy adult — a rare case of dysgammaglobulinemia with undetectable serum IgG, IgA<sub>2</sub>, and IgE // *Clin. Immunol. Immunopathol.* — 1984. — Vol. 30(1). — P. 1–10.
10. *Hoover G.E., Newman L.J., Platts-Mills T.A. et al.* Chronic sinusitis: Risk factors for extensive disease // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1997. — Vol. 100. — P. 185–191.
11. *Krouse J.H.* The unified airway—Conceptual framework // *Otolaryngol. Clin. North. Am.* — 2008. — Vol. 41. — P. 257–266.
12. *Leman Yel J.* Selective IgA Deficiency // *Clin Immunol.* — 2010. — Vol. 30(1). — P. 10–16. Published online doi: 10.1007/s10875-009-9357-x
13. *Notarangelo L.D., Fischer A., Geha R.S. et al.* Primary immunodeficiencies: 2009 Update // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2009. — Vol. 124. — P. 1161–1178.
14. *Olinder-Nielsen A.M., Granert C., Forsberg P., et al.* Immunoglobulin prophylaxis in 350 adults with IgG subclass deficiency and recurrent respiratory tract infections: A long-term follow-up // *Scand. J. Infect.* — 2007. — Vol. 39. — P. 44–50.
15. *Orange J.S., Hossny E.M., Weiler C.R. et al.* Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. Use of intravenous immunoglobulin in human disease: a review of evidence by members of the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2006. — Vol.117. — 525-553.
16. *Rachid R., Castigli E., Geha R.S., et al.* TAC1 mutation in common variable immunodeficiency and IgA deficiency // *Curr. Allergy Asthma Rep.* — 2006. — Vol. 6(5). — P. 357–362.
17. *Ryan M.W., Brooks E.G.* Rhinosinusitis and comorbidities // *Curr. Allergy Asthma Rep.* — 2010. — Vol. 10. — P. 188–193.
18. *Schoettler J.J., Schleissner L.A., Heiner D.C.* Familial IgE deficiency associated with sino-pulmonary disease // *Chest.* — 1989. — Vol. 96(3). — P. 516–521.
19. *Schroeder H.W., Cavacini L.* Structure and function of immunoglobulins // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2010. — Vol. 125(suppl 2). — P. 41–52.
20. *Slavin RG.* The upper and lower airways: The epidemiological and pathophysiological connection // *Allergy Asthma Proc.* — 2008. — Vol. 29. — P. 553–556.
21. *Unsworth D.J., Virgo P.F., Lock R.J.* Immunoglobulin E deficiency: a forgotten clue pointing to possible immunodeficiency? // *Ann. Clin. Biochem.* — 2011. — Vol. 48(Pt5). — P. 459–461.
22. *Vanlerberghe L., Joniau S., Jorissen M.* The prevalence of humoral immunodeficiency in refractory rhinosinusitis: a retrospective analysis // *B-ENT.* — 2006. — Vol. 2(4). — P. 161–166.

**РЕЗЮМЕ**

**ХАРАКТЕРИСТИКА ГУМОРАЛЬНОГО ІММУНІТЕТА ПРИ ХРОНІЧЕСКИХ РЕФРАКТЕРНИХ РИНОСИНУСИТАХ**

Царик В.В.<sup>1</sup>, Казмирчук В.Е.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца

<sup>2</sup>Институт иммунологии и алергологии

Сине-пульмональный синдром является наиболее частым проявлением нарушений здоровья современного человека. Основную роль среди факторов иммунитета в защите от наиболее распространенных патогенов верхних дыхательных путей играет местный иммунитет слизистых оболочек и гуморальные факторы защиты. Факторами риска в развитии рефрактерных риносинуситов является приеданна атопии, нарушение мукоцилиарного слизистых и наиболее значимым является нарушение иммунитета. Среди нарушений иммунитета при рефрактерных риносинуситах чаще обнаруживают дефицит иммуноглобулина Е, секреторного и сывороточного иммуноглобулина А, специфических антител, дефицит отдельных субклассов иммуноглобулина G. Для исследования мы отобрали группу больных хроническими рефрактерными риносинуситами (ПДС) (n = 37) с низким содержанием общего IgE. При исследовании уровня общего сывороточного IgE у больных с хроническими рефрактерными риносинуситами его средний уровень был значительно ниже ( $5,7 \pm 2,75$  МЕ / мл) по сравнению с контрольной группой у здоровых ( $66,7 \pm 15,38$  МЕ / мл). Однако, уровень общего IgG не имел достоверного снижения для диагностики гуморального иммунодефицита. Уровни IgM были несколько выше у больных с хроническими рефрактерными риносинуситами, что могло свидетельствовать об обострении хронического процесса. Только у 2 больных был диагностирован парциальное селективный дефицит IgA (<0,5 г/л), что свидетельствует о частое сочетание данного дефицита с другими нарушениями гуморального иммунитета. Как оказалось, больные ПДС имели достоверно ниже гальки сывороточных субклассов IgG, а у некоторых больных обнаружили дефицит отдельных субклассов IgG: IgG1 у 4 больных и IgG3 у 1 больного. При изучении гуморального иммунитета слизистых оболочек оценивали уровни секреторного иммуноглобулина А в слюне. Больные хроническими риносинусит имели достоверно более низкие уровни sIgA -  $288 \pm 160,36$  Ед / мл чем здоровые -  $603 \pm 215,09$  Ед / мл ( $p = 0,05$ ), по нашему мнению играло значительную роль в снижении гуморальных факторов местного иммунитета. Учитывая влияние  $\gamma$ -ИФН на синтез антител, мы проанализировали его сывороточные уровни. Достоверно уровне  $\gamma$ -ИФН в обеих группах почти не отличались и составляли  $12,5 \pm 2,19$  пг / мл в исследовательской группе и  $9,26 \pm 2,15$  пг / мл в контрольной ( $p = 0,01$ ). Мы также проанализировали уровни CD3+/19+ В-лимфоцитов, как основных продуцентов различных классов антител. Среди исследуемой группы не было выявлено ни одного пациента с дефицитом CD19 молекулы и в среднем их уровне составляли  $153 \pm 23$  / мкл в периферической крови и значительно не

отличались от контрольной группы -  $142 \pm 17$  / мкл ( $p = 0,05$ ). Таким образом, изолированный дефицит IgE связан с устойчивым снижением сывороточной концентрации иммуноглобулина Е (<10 МО / мл) у пациентов с нормальными другими показателями иммунного статуса, а у больных с хроническими рефрактерными синусита часто сочетается с другими гуморальными дефицитами. Обнаруженные дефициты определенных классов или субклассов антител имеют значительный удельный вес среди больных с хроническими рефрактерными риносинуситами (21%). Такие больные нуждаются в дополнительном лечении с использованием заместительной иммунотерапии и иммунизации микробными вакцинами. Существует потребность в дальнейших генетических и клинических исследованиях, посвященных характеристике отдельных первичных иммунодефицитов у больных с синопульмональным синдромом.

**Ключевые слова:** хронический риносинусит, обший вариабельный иммунодефицит, дефицит IgA, дефицит субклассов IgG, первичный иммунодефицит, дефицит специфических антител

**SUMMARY**

**CHARACTERIZATION OF HUMORAL IMMUNITY IN CHRONIC REFRACTORY RHINOSINUSITIS**

Tsaryk V. V.<sup>1</sup>, Kazmirchuk V. E.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Bogomolets National Medical University

<sup>2</sup>Institute of Immunology and Allergology

Sino-pulmonary syndrome is the most common manifestation of health disorders of modern man. The main role of immune factors in protection against most common upper respiratory tract pathogens plays a local mucosal immunity and humoral protective factors. Risk factors for the development of chronic refractory rhinosinusitis (CRS) are atopy, breach of mucociliary clearance and mucus is the most significant breach of immunity. Among the disorders of immunity in patients with CRS often show deficiency of serum immunoglobulin E, sIgA, specific or certain subclasses IgG deficiency. For the study we selected a group of patients with CRS (n = 37) and very low total IgE. In the study of total serum IgE in patients with CRS its average level was significantly lower ( $5,7 \pm 2,75$  IU/ml) compared with healthy control group ( $66,7 \pm 15,38$  IU/ml). However, total IgG level had no significant reduction for the diagnosis of humoral immunodeficiency. IgM levels were slightly higher in patients CRS which could indicate a worsening of chronic process. Only 2 patients were diagnosed with partial selective deficiency of IgA (<0,5 g/l), indicating the frequent combination with other disorders of humoral immunity. We found that patients with CRS had significantly lower serum levels of the IgG subclasses, some patients revealed a deficiency of some IgG subclasses: IgG1 in 4 patients and IgG3 in 1 patient. In the study of humoral immunity was assessed mucosal secretory immunoglobulin A levels in saliva. Patients with CRS had significantly lower levels of sIgA -  $288 \pm 160,36$  U / ml than healthy -  $603 \pm 215,09$  U/ml ( $p = 0,05$ ), which we believe played a significant role in reducing the humoral factors of local immunity. Given the impact of  $\gamma$ -IFN on antibody synthesis, we



analyzed its serum levels. Certain levels of  $\gamma$ -IFN in both groups hardly differed and made up  $12,5 \pm 2,19$  pg/ml in the experimental group and  $9,26 \pm 2,15$  pg/ml in the control group ( $p = 0.01$ ). We also analyzed the levels of CD3 + /19 + lymphocytes as major producers of different classes of antibodies. Among the study group the deficiency of CD19 did not reveal any patient and an average level of  $153000 \pm 23000$  cells/ml in peripheral blood and not significantly different from the control group -  $142000 \pm 17000$  cells/ml ( $p = 0.05$ ). Thus, isolated IgE deficiency associated with sustained decrease in serum concentrations of immunoglobulin E ( $<10$  MO / ml) in patients with normal immune status of other indicators and in patients

with chronic refractory rhinosinusitis is often combined with other humoral defects. Identified deficiencies of certain classes or subclasses of antibodies have a significant proportion of patients with CRS (21%). These patients require additional treatment with immunotherapy and immunization substitution bacterial vaccines. There is a need for further genetic and clinical studies on the characterization of certain primary immunodeficiencies in patients with sino-pulmonary syndrome.

**Keywords:** chronic rhinosinusitis, common variable immunodeficiency, deficiency IgA, deficiency of subclasses IgG, primary immune deficiency, deficiency of specific antibodies

УДК 616-008.9: 616.441] -092-08

## **ОСОБЛИВОСТІ ПОКАЗНИКІВ АНТИТИРЕОЇДНОГО АВТОІМУНІТЕТУ У ХВОРИХ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ ЗАЛЕЖНО ВІД РІВНЯ ЛЕПТИНЕМІЇ**

*АБРАМОВА Н.О., ПАШКОВСЬКА Н.В., КУРЧЕНКО А.І.*

Буковинський державний медичний університет

Протягом останніх трьох десятиліть значно зросла кількість людей, хворих на цукровий діабет (ЦД) 2-го типу, що пов'язано із зростанням поширеності ожиріння серед населення планети [4]. Останні ми роками стало відомо, що жирова тканина є активним ендокринним органом, який продукує цитокіни, або адипокіни. ЦД 2-го типу та ожиріння тісно пов'язані із продукцією адипокінів жировою тканиною [5].

Встановлено, що у пацієнтів із ожирінням, значно зростає рівень лептину в плазмі крові, що пов'язано із накопиченням білої жирової тканини за абдомінальним типом та розвитком лептинорезистентності. Також виявлена пряма кореляційна залежність між рівнем лептину та інсуліну сироватки крові натще, що вказує на вплив даного адипокіну на розвиток інсулінорезистентності (ІР) [7].

Крім того, лептин підвищує продукцію прозапальних цитокінів, таких як інтерлейкін-6, фактор некрозу пухлин, які мають несприятливий вплив на енергетичний обмін та чутливість м'язової тканини та печінки до інсуліну [6].

Захворювання щитоподібної залози як і ЦД 2-го типу є найбільш поширеними ендокринологічними патологіями. У багатьох дослідженнях встановлено зростання титрів антитиреоїдних антитіл на тлі ЦД 2-го типу [8, 11]. Проте і досі недостатньо вивченим залишається зв'язок автоімунних процесів проти тканини щитоподібної залози (ЩЗ) від наявності ЦД 2-го типу.

**Мета дослідження.** Визначити особливості антитиреоїдного автоімунітету у хворих на цукровий діабет 2-го типу в залежності від рівня лептинемії.

### **МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ**

Обстежено 46 хворих на ЦД 2-го типу, які перебували на стаціонарному лікуванні в Чернівецькому обласному ендокринологічному центрі та Чернівецькому обласному госпіталі інвалідів Великої Вітчизняної війни.

Для оцінки порушення вуглеводного обміну користувались Наказом МОЗ України № 1118 від 21.12.2012 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при цукровому діабеті 2 типу» [2].

Для встановлення ІР визначали рівень імунореактивного інсуліну (ІРІ), розраховували НОМА-ІР. У разі зростання ІРІ вище 25 мкОД/мл та НОМА-ІР більше 2 встановлювали ІР.

Для встановлення прозапальної активності адипоцитів визначали концентрацію лептину в сироватці венозної крові.

Залежно від рівня лептинемії гемоглобіну пацієнтів розподілено наступним чином: група I – рівень Л менше 10 (12 осіб), група II – рівень Л у межах 10–25 (19 осіб), група III – рівень Л більше 25 (15 осіб).

Наявність автоімунних захворювань ЩЗ діагностували за вмістом у сироватці крові антитіл до тиреопероксидази (АТ-ТПО) та антитіл до тиреоглобуліну (АТ-ТГ).

Статистичний аналіз отриманих даних проводився із використанням t-критерію Стюдента та коефіцієнта рангової кореляції Пірсона за допомогою програмного комплексу Statistica 6.0 for Windows. Різницю вважали вірогідною при  $p < 0,05$ .