

УДК 612.017.1+577.121]:616-834-002.152-08

И.С. Гайдаш, А.Н. Новицкий

*ГУ «Луганский государственный медицинский университет»
МЗ Украины, г. Рубежное*

СОСТОЯНИЕ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ ОПОЯСЫВАЮЩИМ ЛИШАЕМ

Изучена активность гуморального иммунитета у больных опоясывающим лишаем. Установлено, что в остром периоде заболевания имеет место увеличение в сыворотке крови концентрации циркулирующих иммунных комплексов, преимущественно за счёт наиболее патогенных среднемолекулярных и низкомолекулярных, увеличение содержания в крови альфа-интерферона, гамма-интерферона, иммуноглобулинов класса М при направленности к уменьшению уровня иммуноглобулина класса G. Выраженность нарушений показателей гуморального иммунитета зависит от степени тяжести опоясывающего лишая и является наибольшей при тяжёлом течении болезни. В фазе реконвалесценции у пациентов, перенесших опоясывающий лишай, показатели гуморального иммунитета существенно улучшаются, однако полной нормализации уровней общих циркулирующих иммунных комплексов и их фракций не происходит.

Ключевые слова: *опоясывающий лишай, гуморальный иммунитет, циркулирующие иммунные комплексы, иммуноглобулины, интерфероны.*

Введение

Внедрение в клиническую практику современных методов диагностики позволило констатировать существенное эпидемиологическое значение герпес-вирусной инфекции, и в частности *Herpes zoster* – этиологического фактора опоясывающего лишая (ОЛ) [1, 2]. В зависимости от возраста и иммунного статуса заболеваемость ОЛ может составлять 0,4–1,6 случая на 1000 человек в возрасте до 20 лет и 4,5–11,0 случаев – в возрасте до 80 лет и старше [3, 4]. Согласно нашим данным, частота ОЛ в период 2015–2017 годов в общей структуре пациентов неврологического отделения г. Кременная Луганской области составила 8,1–10,9 %.

Существенную роль в патогенезе ОЛ играет иммунная система [2, 5–7], при этом на долю её гуморального звена, вероятно, приходится наибольшая нагрузка как по ингибции вирусной репродукции, так и по нейтрализации вирусных антигенов. В подавлении репродукции *Herpes zoster* принимает участие система интерферонов, преимущественно альфа-интерферон (α IFN), но и иммунорегу-

ляторный гамма-интерферон (γ IFN) также обладает определённым противовирусным потенциалом [8]. Во внутренней среде организма вирионы *Herpes zoster* контактируют с антителами, вследствие чего происходит нейтрализация вирусных антигенов с образованием комплексов антиген–антитело, циркулирующих в крови, лимфе и межтканевой жидкости (так называемые циркулирующие иммунные комплексы – ЦИК). В зависимости от своей молекулярной массы, которая, в частности, зависит от входящих в состав комплексов классов иммуноглобулинов, ЦИК проявляют патогенность разной степени. Наименее патогенными являются крупномолекулярные ЦИК, которые циркулируют в организме непродолжительно и утилизируются макрофагальной системой. Напротив, средние и мелкие ЦИК длительно находятся во внутренней среде организма, они способны фиксироваться к клеткам сосудов и тканей, вызывая их альтерацию, а клиренс средне- и низкомолекулярных ЦИК макрофагальной системой более проблематичен [2].

© И.С. Гайдаш, А.Н. Новицкий, 2017

Цель исследования – изучить состояние гуморального звена иммунитета в динамике заболевания у пациентов с опоясывающим лишаем.

Материал и методы

Под наблюдением находилось 62 пациента с ОЛ в возрасте от 57 до 73 лет, средний возраст – (65,3±3,3) года, в том числе 27 женщин (43,5 %) и 35 мужчин (56,5 %). У 45 пациентов (72,6 %) заболевание протекало в среднетяжёлой форме, у 17 – в тяжёлой.

Диагноз ОЛ устанавливали на основании данных анамнеза, клинических данных (односторонние везикулярные высыпания по ходу нервных окончаний, сопровождающиеся выраженным болевым синдромом) и индикации ДНК *varicella zoster* методом полимеразной цепной реакции.

Наиболее часто герпетические высыпания наблюдались по ходу межрёберных нервов – у 23 больных (37,1 %), у 18 (29,0 %) – по ходу плечевого сплетения, у 16 человек (25,8 %) – в проекции лицевого и тройничного нерва, поражение в области поясничного сплетения отмечалось у 5 пациентов (8,06 %). Эрозивно-язвенное поражение кожи отмечено у 6 больных (9,7 %), эрозивное – у 43 (69,4 %), эритематозное – у 13 (20,9 %).

Контрольную группу составили 32 практически здоровых лица (17 мужчин и 15 женщин) 50–73 лет [средний возраст – (61,5±3,0) года], ранее опоясывающим герпесом не болевших, но в детстве перенесших ветряную оспу.

Кровь исследовали в остром периоде заболевания, до начала лечения, и в фазе реконвалесценции, при выписке из стационара. Концентрацию ЦИК в сыворотке крови изучали методом преципитации в растворе полиэтиленгликоля с молекулярной массой 6000 D [9]. Молекулярный состав ЦИК с выделением фракций крупно-, средне- и низкомолекулярных иммунных комплексов определяли путем дифференцированной преципитации в 2,0; 3,5 и 6,0 % растворах полиэтиленгликоля. Количественное определение α IFN, γ IFN, иммуноглобулинов M, G и A (IgM, IgG, IgA) в сыворотке крови проводили методом твёрдофазного иммуноферментного анализа на микропланшетном анализаторе «Immunochem 2100» (США) с использованием тест-систем для количественной оценки указанных фак-

торов в биологических жидкостях человека (производитель – «Диагностические системы», Н. Новгород, РФ) в соответствии с прилагаемыми инструкциями.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли методами вариационной статистики [10]. Статистически значимой разницей между показателями при вероятности нулевой гипотезы считали менее 5 % ($p < 0,05$).

Результаты исследования

Установлено, что в остром периоде ОЛ в сыворотке крови обследованных пациентов увеличиваются концентрации общих ЦИК, α IFN, γ IFN и IgM при изменении фракционного состава ЦИК в сторону увеличения доли наиболее патогенных средних и низкомолекулярных ЦИК и снижении уровня IgG (таблица). Выраженность указанных изменений зависела от степени тяжести заболевания и была наибольшей у пациентов с тяжёлым течением ОЛ.

При среднетяжёлом течении заболевания в его остром периоде концентрация общих ЦИК в крови увеличивалась против аналогичного показателя в контрольной группе в 1,38 раза, при этом содержание крупномолекулярных ЦИК увеличивалось несущественно, тогда как уровни средних и низкомолекулярных ЦИК увеличивались в 1,87 и 1,67 раза соответственно. При тяжёлом течении ОЛ степень увеличения концентрации общих ЦИК в крови составила 1,68 раза при увеличении уровня среднемолекулярных ЦИК в 2,54 раза, низкомолекулярных – в 2,74 раза и сохранении в пределах нормы уровня крупномолекулярных ЦИК.

При среднетяжёлом и тяжёлом течении ОЛ концентрации сывороточных IgM увеличивались против показателя в контрольной группе соответственно в 1,21 и 1,16 раза. Напротив, концентрация сывороточного IgG при среднетяжёлом течении болезни имела тенденцию к снижению (степень уменьшения – 1,11 раза; $p < 0,05$), а при тяжёлом течении оказалась достоверно сниженной – в 1,18 раза. Содержание IgA в сыворотке крови пациентов с тяжёлым и среднетяжёлым течением ОЛ в остром периоде болезни существенно не отличалось от показателя IgA в контрольной группе.

Острый период среднетяжёлого течения ОЛ сопровождался увеличением concentra-

Динамика иммунных показателей у больных опоясывающим лишаем ($M \pm m$)

Показатель	Контрольная группа (n=32)	Больные ОЛ с течением	
		среднетяжёлым (n=45)	тяжёлым (n=17)
ЦИК, г/л общие	1,94±0,11	2,68±0,13 [@]	3,25±0,16 [@]
		2,27±0,11*	2,64±0,13 [@]
		1,26±0,06	1,12±0,06
		1,32±0,07*	1,21±0,06
крупномолекулярные	1,15±0,05	0,97±0,05 [@]	1,32±0,07 [@]
		0,62±0,03*	0,95±0,06 [@]
среднемолекулярные	0,52±0,03	0,45±0,02 [@]	0,74±0,05 [@]
		0,33±0,02*	0,48±0,04 [@]
мелкомолекулярные	0,27±0,02	1,63±0,08*	1,56±0,07*
		1,59±0,08*	1,51±0,07
Иммуноглобулины, г/л М	1,35±0,07	11,47±0,57	10,84±0,54*
		12,90±0,65	11,45±0,57
G	12,75±0,64	2,03±0,10	1,97±0,11
		2,16±0,11*	2,02±0,09
A	1,88±0,09	51,08±1,56 [@]	37,86±1,34 [@]
		25,12±1,26	24,83±1,24
Интерфероны, пг/мл α	23,46±1,17	24,99±1,25 [#]	22,73±1,14*
		22,07±1,11	21,42±1,07
γ	19,73±0,99		

Примечания: 1. * $p < 0,05$; # $p < 0,01$; @ $p < 0,001$, p рассчитано по отношению к показателям контрольной группы.

2. В числителе – данные в острый период болезни, в знаменателе – в период реконвалесценции.

ций α IFN и γ IFN в крови больных соответственно в 2,18 и 1,27 раза.

При тяжёлом течении болезни уровень α IFN в крови в остром периоде превышал аналогичный показатель в контрольной группе лишь в 1,61 раза и был в 1,35 раза ниже подобного уровня γ IFN в группе пациентов со среднетяжёлым течением ОЛ. Концентрация γ IFN в крови пациентов с тяжёлым течением ОЛ в остром периоде была выше показателя в контрольной группе в 1,15 раза ($p < 0,05$) и в 1,10 раза ($p > 0,05$) ниже, чем у пациентов с ОЛ средней степени тяжести.

В периоде реконвалесценции изменённые показатели гуморального иммунитета значительно улучшались, однако полной нормализации ЦИК не происходило.

Наибольшие остаточные изменения уровней ЦИК и их фракций наблюдались у реконвалесцентов, перенесших ОЛ в тяжёлой форме. У данного контингента пациентов концентрация в крови общих ЦИК оставалась увеличенной в 1,36 раза, среднемолекулярных ЦИК – в 1,82 раза, мелкомолекулярных – в 1,78 раза.

Содержание крупномолекулярных ЦИК находилось в пределах референтной нормы.

В группе реконвалесцентов, перенесших ОЛ в среднетяжёлой форме, уровень общих ЦИК был выше показателя в контрольной группе в 1,17 раза, среднемолекулярных ЦИК – в 1,19 раза, мелкомолекулярных – в 1,22 раза. Содержание крупномолекулярных ЦИК было выше, чем в контрольной группе, в 1,15 раза ($p < 0,05$). Значимо повышенными оказались и концентрации в крови IgM и IgA.

Обсуждение результатов

Результаты данного исследования свидетельствуют о том, что развитие ОЛ сопровождается выраженным гуморальным ответом, проявляющимся в активации комплексобразования, преимущественно за счёт наиболее патогенных средне- и мелкомолекулярных ЦИК, что может быть обусловлено либо избытком вирусных антигенов в организме больных ОЛ, либо недостатком продукции антител. Однако повышенные уровни в крови IgM как при среднетяжёлом, так и при тяжёлом течении ОЛ и сохранение на нормальном

уровне концентраций сывороточных IgA свидетельствуют об адекватной продукции иммуноглобулинов (антител). Тенденция к снижению содержания IgG при среднетяжёлом течении ОЛ и существенное уменьшение концентрации IgG при тяжёлом течении ОЛ свидетельствуют о преимущественном участии в комплексообразовании именно IgG.

Сохранение повышенных концентраций ЦИК в фазе реконвалесценции указывает на неудовлетворительный клиренс иммунных комплексов из организма, что, по-видимому, связано с недостаточностью фагоцитарной системы как основного механизма элиминации ЦИК.

Интерфероновый статус и его динамику в процессе заболевания, по-видимому, следует расценивать как адекватные. В остром периоде ОЛ, когда имеет место интенсивная репродукция герпес-вирусов, в организме больных происходит увеличение содержания α IFN как одного из косвенных маркеров наличия вирусов в организме. Подавление вирусной репродукции, напротив, сопровождается снижением в крови пациентов концентрации α IFN.

О напряжении иммунорегуляторных процессов в остром периоде течения ОЛ свидетельствует увеличение в крови больных содержания иммунорегуляторного γ IFN, которое снижается в фазе реконвалесценции, при оптимизации иммунного ответа и элими-

нации герпес-вирусных антигенов из внутренней среды организма реконвалесцентов.

Выводы

1. В остром периоде опоясывающего лишая в сыворотке крови больных имеет место увеличение концентрации циркулирующих иммунных комплексов, преимущественно за счёт наиболее патогенных средне- и мелкомолекулярных иммунных комплексов, а также увеличение уровней альфа-, гамма-интерферона и иммуноглобулина М при направленности к уменьшению уровня иммуноглобулина G.

2. Выраженность нарушений показателей гуморального иммунитета зависит от степени тяжести опоясывающего лишая и является наибольшей при тяжёлом течении болезни.

3. В фазе реконвалесценции у пациентов, перенесших опоясывающий лишай, показатели гуморального иммунитета существенно улучшаются, однако полной нормализации уровней общих циркулирующих иммунных комплексов и их фракций не происходит.

Перспективность исследования

Выявленные изменения являются основанием для изучения состояния фагоцитарной системы у больных опоясывающим лишаем и разработки методов фармакологической коррекции уровня циркулирующих иммунных комплексов в крови, что будет способствовать ускорению процессов саногенеза.

Список литературы

1. Кускова Т. К. Семейство герпес-вирусов на современном этапе / Т. К. Кускова, Е. Г. Белова // Лечащий врач. – 2004. – № 5. – С. 6–11.
2. Калугина М. Ю. Герпетические инфекции у больных с иммунодефицитным состоянием / М. Ю. Калугина, Н. В. Кражас, В. И. Козина // Журнал микробиологии, эпидемиологии и инфекционных болезней. – 2009. – № 1. – С. 79–80.
3. Свистунов А. А. Современные подходы к фармакотерапии опоясывающего лишая / А. А. Свистунов // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2008. – № 2 (20). – С. 31–33.
4. European consensus-based (S2k) Guideline on the Management of Herpes Zoster – guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venerology (EADV), Part 2: Treatment / R. N. Werner, A. F. Nikkels, B. Marinovic [et al.] // Journal of the European Academy of Dermatology and Venerology. – 2017. – Vol. 31, № 1. – P. 20–29.
5. Viral load and antibody boosting following herpes zoster diagnosis / C. Warren-Gash, H. Forbes, P. Maple [et al.] // Journal of Clinical Virology. – 2018. – Vol. 103. – P. 12–15.
6. Negative IgG varicella zoster virus antibody status: immune responses pre and post re-immunization / T. Smith-Norowitz, T. Saadia, K. Norowitz [et al.] // Infectious Diseases and Therapy. – 2018. – Vol. 7, № 1. – P. 175–181.
7. Ihara H. Relationship between serum anti-varicella zoster virus antibody titer and time from onset of herpes zoster / H. Ihara, M. Miyachi, S. Imafuku // The Journal of Dermatology. – 2017. – Vol. 45, № 2. – P. 189–193.

8. Recognitin of herpesviruses by the innate immune system / S. R. Paludan, A. G. Bowie, K. A. Horan, K. A. Fitzgerald // *Nature Revue Immunology*. – 2011. – Vol. 2, № 11. – P. 143–154.

9. Лабораторные методы исследования в клинике : справочник / [Меньшиков В. В., Делекторская Л. Н., Золотницкая Р. П. и др.] ; под ред. В. В. Меньшикова. – М. : Медицина, 1987. – 368 с.

10. Наследов А. SPSS компьютерный анализ данных в психологии и социальных науках / А. Наследов. – СПб. : Питер, 2005. – 416 с.

References

1. Kuskova T.K., Belova Ye.H. (2004). Semeistvo herpes-virusov na sovremennom etape [Family of herpes viruses at the present stage]. *Lechashchii vrach – Attending physician*, № 5, pp. 6–11 [in Russian].

2. Kaluhina M.Yu., Karazhas N.V., Kozina V.I. (2009). Herpeticheskiye infektsii u bolnykh s immunodefitsitnym sostoianiem [Herpetic infection in patients with immunodeficiency state]. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i infeksionnykh boleznei – Journal of Microbiology, Epidemiology and Infectious Diseases*, № 1, pp. 79–80 [in Russian].

3. Svistunov A.A. (2008). Sovremennyye podkhody k farmakoterapii opoiasyvaiushcheho lishaia [Modern approaches to pharmacotherapy of shingles]. *Saratovskii nauchno-meditsinskii zhurnal – Saratov Journal of Medical Scientific Research*, № 2 (20), pp. 31–33 [in Russian].

4. Werner R.N., Nikkels A.F., Marinovic B., Schafer M., Czarnecka-Operacz M., Agius A.M. et al. (2017). European consensus-based (S2k) Guideline on the Management of Herpes Zoster – guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venerology (EADV), Part 2: Treatment. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venerology*, vol. 31, № 1, pp. 20–29.

5. Warren-Gash C., Forbes H., Maple P., Quinlivan M., Breuer J. (2018). Viral load and antibody boosting following herpes zoster diagnosis. *Journal of Clinical Virology*, vol. 103, pp. 12–15.

6. Smith-Norowitz T.A., Saadia T.A., Norowitz K.B., Joks R., Durkin H.G., Kohlhoff St. (2018). Negative IgG varicella zoster virus antibody status: immune responses pre and post re-immunization. *Infectious Diseases and Therapy*, vol. 7, № 1, pp. 175–181.

7. Ihara H., Miyachi M., Imafuku S. (2017). Relationship between serum anti-varicella zoster virus antibody titer and time from onset of herpes zoster. *The Journal of Dermatology*, vol. 45, № 2, pp. 189–193.

8. Paludan S.R., Bowie A.G., Horan K.A., Fitzgerald K.A. (2011). Recognitin of herpesviruses by the innate immune system. *Nature Revue Immunology*, vol. 2, № 11, pp. 143–154.

9. Menshikov V.V., Delektorskaia L.N., Zolotnitskaia R.P. et al. (1987). Laboratornyie metody issledovaniia v klinike: spravochnik [Laboratory methods of research in the clinic: a reference book]. V.V. Menshikov (Ed.). Moscow: Meditsina, 368 p. [in Russian].

10. Nasledov A. (2005). SPSS kompiuternyi analiz dannykh v psikhologii i sotsialnykh naukakh [SPSS computer analysis of data in psychology and social sciences]. St. Petersburg: Piter, 416 p. [in Russian].

I.S. Гайдаш, О.М. Новицкий

СТАН ГУМОРАЛЬНОГО ІМУНІТЕТУ У ХВОРИХ НА ОПЕРІЗУЮЧИЙ ЛИШАЙ

Вивчено активність гуморального імунітету у хворих на оперізуючий лишай. Установлено, що в гострому періоді захворювання має місце збільшення в сироватці крові концентрації циркулюючих імунних комплексів, переважно за рахунок найбільш патогенних середньомолекулярних і дрібно-молекулярних, збільшення вмісту в крові альфа-інтерферону, гамма-інтерферону, імуноглобулінів класу М при спрямованості до зменшення рівня імуноглобуліну класу G. Вираженість порушень показників гуморального імунітету залежить від ступеня тяжкості оперізуючого лишая і є найбільшою при тяжкому перебігу хвороби. У фазі реконвалесценції у пацієнтів, які перенесли оперізуючий лишай, показники гуморального імунітету істотно покращуються, однак повної нормалізації рівнів загальних циркулюючих імунних комплексів та їхніх фракцій не відбувається.

Ключові слова: оперізуючий лишай, гуморальний імунітет, циркулюючі імунні комплекси, імуноглобуліни, інтерферони.

I.S. Gaidash, A.N. Novitsky

THE STATE OF HUMORAL IMMUNITY IN PATIENTS WITH SHINGLES

The activity of humoral immunity in patients with shingles has been studied. It is established, that in the acute period of the disease an increase in the serum concentration of circulating immune complexes takes place, mainly at the expense of the most pathogenic median molecular and small-molecular ones, an increase in the blood levels of α -interferon, γ -interferon, immunoglobulins of class M, with direction to the decrease in the level of immunoglobulin of class G takes place. The severity of violations of the indicators of humoral immunity depends on the severity of shingles, and is the largest in severe disease. In the convalescence phase in patients who have undergone shingles, the indicators of humoral immunity are significantly improved, but the complete normalization of the levels of general circulating immune complexes and their fractions does not occur.

Keywords: *shingles, humoral immunity, circulating immune complexes, immunoglobulins, interferons.*

Надійшла 21.08.17

Відомості про авторів

Гайдаш Ігор Славович – доктор медичних наук, професор, Заслужений діяч науки і техніки України, завідувач кафедри мікробіології, гігієни та екології Державного закладу «Луганський державний медичний університет» МОЗ України (м. Рубіжне).

Адреса: Україна, 93012, м. Рубіжне, вул. Будівельників, 34/99.

Тел.: +38(095)716-47-41.

E-mail: igor.gaidasch@ukr.net.

Новицький Олександр Миколайович – лікар-невропатолог, аспірант кафедри нормальної фізіології та патофізіології Державного закладу «Луганський державний медичний університет» МОЗ України (м. Рубіжне).

Адреса: Україна, 93012, м. Рубіжне, вул. 30 років Перемоги, 7/126.

Тел.: +38(050)675-59-59.

E-mail: yulialukash@list.ru.