

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗНИКІВ ІНТЕРФЕРОНОВОГО СТАТУСУ У ХВОРИХ НА АТОПІЧНИЙ ДЕРМАТИТ ТА ГЕРПЕТИЧНУ ЕКЗЕМУ

Л.Д.Калюжна*, В.М.Боровиков*, С.Л.Рибалко**

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

**ДУ "Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН"

Резюме. В статті аналізуються показники інтерферонового статусу у хворих на герпетичну екзему та атопічний дерматит. Обстежувалися хворі на герпетичну екзему різного ступеня важкості, а також хворі на атопічний дерматит. Був застосований біологічний метод титрування інтерферонів на клітинах заражених вірусом везикулярного стоматиту. Як у хворих на герпетичну екзему середнього ступеня тяжкості, так і у хворих на атопічний дерматит відмічалося незначне підвищення титрів ІНФ. У хворих на герпетичну екзему важкого ступеня відмічався суттєвий ріст показників альфа-інтерферону.

Ключові слова: герпетична екзема, інтерфероновий статус, атопічний дерматит.

ВСТУП

Атопічний дерматит (АД) – хронічне алергічне захворювання, яке розвивається у осіб з генетичною склонністю до атопії, має рецидивуючий перебіг, вікові особливості клінічних проявів та характеризується підвищением рівня загального та специфічних IgE в крові [2, 4].

В сучасних умовах спостерігається зростання захворюваності на АД в усьому світі, що пов’язано з несприятливим впливом багатьох факторів сучасної цивілізації. Розповсюдженість патології в розвинутих країнах Європи серед дітей віком до 14 років складає 10-20% [10]. В Україні останнім часом також спостерігається поступове зростання захворюваності та поширеності серед дітей віком до 14 років.

Основу атопічного дерматиту становить хронічне алергічне запалення із спадково обумовленою IgE-залежною імунною відповіддю. Особливістю IgE є вибірча здатність фіксуватися на поверхні опасистих клітин, які вивільнюють біологічно активні речовини, що беруть участь у підтримці запальної реакції в тканинах. Встановлено, що у дітей з атопічною склонністю існує дисрегуляція синтезу імуноглобуліну Е. Чимала відповідальність за це покладається на генетично запрограмоване зниження продукції інтерферону- γ [5].

Інтерферони (ІФН) - це група біологічно активних білків або глікопротеїдів, синтезованих клітиною в процесі захисної реакції на чужорідний агент - антигенний або мітогенний вплив, вірусну інфекцію. В ході досліджень було виявлено, що сімейство ІФН

володіє широкою біологічною активністю. Відомі три типи ІФН: ІФН- α (лейкоцитарний), ІФН- β (фібробластний), ІФН- γ (імунний). Інтерферони здатні модулювати імунну відповідь. Так, ІФН- γ є найпотужнішим активатором макрофагів, а також нейтрофілів і цитолітичної активності природних кілерів. Він безпосередньо стимулює синтез ферментів, що викликають «дихальний вибух» в макрофагах, що приводить до лізису фагоцитованих мікроорганізмів. ІФН- γ полегшує взаємодію клітин, індукуючи імунну відповідь. Крім того, ІФН- γ інгібує синтез імуно глобуліну Е [1, 5].

Визначення інтерферонового статусу включає в себе виявлення рівня ІФН в сироватці крові пацієнта і визначення здатності лейкоцитів периферичної крові продукувати різні типи інтерферонів у відповідь на вірусну інфекцію [7]. Метою визначення інтерферонового статусу є: визначення готовності імунної системи до розвитку адекватних імунологічних реакцій, визначення рівня продукції інтерферону.

Аналіз систем імунітету і ІФН у дітей з алергічними захворюваннями, за даними багатьох авторів, виявив пригнічення інтерфероногенезу у даної групи хворих [1, 5]. Розвиток атопічного дерматиту та харчової алергії на 1-му році життя корелює з дефіцитом продукції ІФН- γ мононуклеарними клітинами периферичної крові. Разом з тим відзначається пригнічення продукції ІФН- α у дітей з атопічним дерматитом [7]. Подібні порушення провокують зниження противірусної активності, недостатність фагоцитарної системи і активності природних кілерів у даної групи дітей. Низькі показники інтерферонової активності у дітей хворих на алергодерматози клінічно підтверджуються високим рівнем вірусних та бактеріальних захворювань. У той же час рецидивуючі вірусні інфекції є важливим компонентом середовища, який сприяє реалізації генетичних факторів розвитку та хронізації атопічного дерматиту. Так, багато авторів вказують на прямий зв'язок між розвитком алергічного процесу в шкірі і попередніми

рецидивуючими вірусними інфекціями [7, 8]. Разом з тим, відома роль вірусних інфекцій в загостренні шкірного синдрому у дітей, особливо раннього віку. Персистенція герпетичної інфекції є серйозною проблемою, яка ускладнює перебіг шкірного синдрому та сприяє додатковій сенсибілізації і гіперпродукції IgE. Загрозливим станом в ранньому дитячому віці може стати герпетична екзема, яка викликається однаково часто вірусами простого герпесу 1 і 2 типу, і значно ускладнює перебіг атопічного дерматиту у дітей [10].

Метою роботи було вивчення показників інтерферонового статусу, зокрема рівняв інтерферону- α в сироватці у дітей, хворих на атопічний дерматит, а також дітей з атопічним дерматитом, ускладненим герпетичною екземою.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У клінічне дослідження були залучені 30 хворих віком до 17 років, які знаходились на стаціонарному лікуванні у КМКШВЛ. Обстежувані пацієнти були поділені на 2 групи: хворі на герпетичну екзему ($n=20$) і хворі на неускладнений атопічний дерматит ($n=10$). Серед хворих на герпетичну екзему у 6 пацієнтів клінічно була діагностована важка ступінь перебігу, у 14 пацієнтів – клінічно визначалася середня ступінь важкості. Матеріалом дослідження була сироватка крові хворих.

Визначення активності ІФН- α в сироватці крові хворих здійснювали за методикою пригнічення цитопатогенної дії (ЦПД) вірусу везикулярного стоматиту (ВВС). Для визначення активності ІФН- α як кислотостабільного ІФН pH в зразках сироватки попередньо доводили до 2,0, а через 48 год. відновлювали pH до 7,3. Культури клітин в пластикових планшетах обробляли відповідними розведеннями досліджуваної сироватки, які готовили в середовищі RPMI-1640 з 2 % інактивованої прогріванням сироватки ембріонів корів. Дослідження проводили на культурах

перещеплюваної лінії клітин MDBK, чутливих до ІФН людини.

Через 18 годин інкубації при 37°C в термостаті з 5 % CO₂ культуральну рідину видаляли, клітини промивали одноразово розчином Хенкса і заражали ВВС з множинністю інфекції 100 ТЦД₅₀. Після адсорбції вірусу клітини промивали розчином Хенкса і додавали свіже живильне середовище без сироватки і інкубували при 37 °C в атмосфері з 5 % CO₂.

Результати визначали через 24-48 годин, коли в контролі ВВС відбувалася повна дегенерація клітин, при незміненому моношарі в культурі клітин. За активність ІФН приймали число, зворотне розведенняю препарату, при якому культура клітин в 50 % лунок була повністю захищена від ЦПД індикаторного вірусу.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проводився аналіз показників ІФН-α. За істотне підвищення титру ІФН приймали показник - 16 од./мл. Оскільки показники титрів ІФН корелювали із ступенем важкості перебігу герпетичної екземи, окремо аналізували показники хворих на герпетичну екзему середнього ступеня важкості і важкого ступеня. Розподіл показників ІФН в зазначених групах наведено в таблиці.

У хворих на герпетичну екзему середньої важкості в 11 випадках із 14 титри ІФН-α були низькими (менше 16 од./мл). В трьох випадках титри ІФН-α становили від 16 до 64 од./мл.

Серед хворих на герпетичну екзему з важким перебігом частіше спостерігалося істотне підвищення титру ІФН-α до рівня 64-128 од./мл (у 4 хворих), а в 2 випадках було титр ІФН-α був незначним і становив 4 – 8 од./мл.

Результати клінічного дослідження у співставленні з даними визначення титрів ІФН-α наводяться у вигляді прикладів.

Приклад №1. Хвора П., 4 роки, госпіталізована за терміновими показаннями із скаргами на висипку на шкірі верхніх кінцівок, свербіж, гарячку до 38,6 С. Хвороба загострилася 2 тижні тому, причому хвора страждає на

атопічний дерматит з 6-місячного віку. При об'єктивному дослідженні: Патологічний процес носить розповсюдженій характер. Висипка локалізована в периоральний ділянці, на шкірі згинальних поверхонь ліктівових та колінних суглобів, де наявні вогнища інфільтрації, гіперемії, серозно-геморагічні кірки. На шкірі кистей, в ділянці розгинальних поверхонь променево-зап'ясткових суглобів відмічається ліхеніфікація, гіперемія, інфільтрація, на фоні яких є везикули, пустули, ерозії вкриті серозно-геморагічними кірками. Діагноз: Атопічний дерматит в стадії загострення. Герпетична екзема Капоші стан середньої тяжкості. При вірусологічному обстеженні виявлено інфікованість вірусом простого герпесу 2 типу. При дослідженні інтерферонового статусу титр ІФН-α становив 8 од./мл

Приклад №2. Хвора Н., 17 років. Діагноз: герпетична екзема Капоші важкого ступеня. Поступила у відділення з вираженим інтоксикаційним синдромом, підвищением температури до 38,5 °C. Хвору турбував головний біль, втрата апетиту. Із анамнезу стало відомо, що пацієнті в дитинстві виставляли діагноз атопічний діатез, а згодом і атопічний дерматит. За останній рік загострень атопічного дерматиту не спостерігалося. Епізодів герпесу як на слизових, так і на шкірі, до даного випадку хвора не пригадує. Висипка носить поширеній характер, симетрично локалізуючись на шкірі згинальних поверхонь ліктівових суглобів із переходом на шкіру передпліч, також висипка розташована на шкірі тулуба, в ділянці бокових поверхонь тулуба із переходом на шкіру спини. Висипка представлена набряклими еритематозними плямами, на фоні яких розташовані множинні дрібні міхурці, пустули, серозно-геморагічні кірки. Хвора скаржиться на відчуття болісності в місцях ураження. Хворій не одразу було встановлено діагноз герпетичної екземи Капоші. Спочатку вона лікувалася під діагнозом: Розповсюджена герпетична інфекція, ускладнена піодермією. При додатковому дослідженні виявлені антигени ВПГ-1,2 типу, ЦМВ, ВЕБ. При дослідженні інтерферонового статусу титр ІФН-α становив 64 од./мл.

Таблиця

Показники титрів ІФН в різних групах досліджуваних хворих

Клінічна група	Кількість хворих з титром ІФН-α менше 16 од./мл	Кількість хворих з титром ІФН-α більше 16 од./мл
Хворі на герпетичну екзему середнього ступеню тяжкості	11	3
Хворі на герпетичну екзему важкого ступеню	2	4
Хворі на атопічний дерматит	9	1

Серед хворих на атопічний дерматит без герпетичних проявів в 90 % випадків титри ІФН-α були нижче за 16 од./мл.

Приклад № 3. Хворий М., 5 років. Діагноз: атопічний дерматит середньої важкості. Із анамнезу відомо, що атопічний дерматит виник у віці 3,5 місяців в процесі введення прикорку. Надалі захворювання розвивалося хвилеподібно з періодичними загостреннями. При об'єктивному обстеженні патологічний процес носить обмежений характер. Висипка локалізована в ліктівих згинах, підколінних ямках, передній ділянці. Висипка представлена еритематозними плямами, одиничними дрібними папульозними елементами, екскуріаціями, ліхеніфікацією в ділянках ураження. Помірно виражена сухість шкіри, наявне дрібнопластинчате лущення. Хворого турбує помірний свербіж. При дослідженні були визначені титри ІФН-α на рівні 4 од./мл.

Приклад №4. Хворий Б., 2 роки 3 міс. Діагноз: атопічний дерматит важкого ступеня. Із анамнезу відомо, що дитина раніше вже двічі перебувала на стаціонарному лікуванні в КМКШВЛ із загостренням атопічного дерматиту. Виписувалася із полегшенням. Об'єктивно: патологічний процес носить розповсюджений характер з локалізацією на шкірі обличчя (передбітальна та передній ділянки), передній поверхні шиї, ліктівих згинах, згинальні та розгинальні поверхні променевозап'ясткових суглобів, в підколінних впадинах. Відмічаються набрякла еритема, мокнуття, папульозні елементи яскраво-червоного кольору, серозно-геморагічні

кірочки, екскуріації, тріщини на фоні вогнищ ліхеніфікації, вираженої сухості шкіри і дрібнопластинчатого лущення. Суб'єктивно непокоїть виражений свербіж. При дослідженні титри ІФН-α становили 8 од./мл.

При зборі анамнезу в обох випадках (приклади №№ 3 і 4) батьки хворих стверджували, що їх діти не хворіли на герпес в клінічно вираженій формі.

ВИСНОВКИ

Таким чином, у хворих на герпетичну екзему в багатьох випадках відзначали підвищений титр ІФН-α. Загалом відомо, що при ізольованій герпетичній інфекції титри ІФН порівняно невисокі, оскільки віруси родини герпесу являються слабкими індукторами ІФН. Однак, як було показано в наших дослідженнях [3], у багатьох хворих на герпетичну екзему з істотним підвищенням титрів ІФН визначалося інфікування декількома вірусами, що може пояснювати значне підвищення титру.

У хворих на атопічний дерматит в переважній більшості спостережень (у 9 із 10 пацієнтів) визначалися незначні титри ІФН-α. У одного хворого з високим титром ІФН-α в групі хворих на атопічний дерматит при додатковому вірусологічному дослідженні було виявлено наявність віrusу герпесу простого. Даних щодо вірусного інфікування у цих хворих в переважній більшості випадків виявлено не було, і, таким чином, атопічний дерматит у них не ускладнювався вірусною інфекцією.

ЛІТЕРАТУРА

1. Аллергические болезни. Диагностика и лечение: Практ. рук-во под ред. Р. Паттерсона/Пер. с англ. – М., 2000. - 733 с.
2. Атопический дерматит / Руководство для врачей. Под ред. проф. Т.В.Проценко. – Донецк, 2003.- 148 с.
3. Боровиков В.М. Інфікованість вірусами різних груп хворих на герпетичну екзему Капоші / Боровиков В.М. , Федорченко Д.Б., Рибалко С.Л // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л.Шупика. – 2009. - №18, кн.3. – С.48-53.
4. Діагностика та терапія атопічного дерматиту (Стандарти діагностики та терапії)/ Укладачі: Л.Д.Калюжна, Я.Ф.Кутасевич, Е.М.Солошенко, Т.В.Проценко, В.Г.Родионов та ін. – Київ, 2002.
5. Ершов Ф. И. Система интерферона в норме и при патологии. – М.: Медицина., 1996. – 240 с.
6. Огородова Л.М. Роль инфекции, вызванной вирусом простого герпеса, и микст-инфекций при атопии / Огородова Л.М., Козина О.В. // Бюллетень сибирской медицины. – 2002. – № 3. – С. 30-39.
7. Определение интерферонового статуса как метод оценки иммунореактивности при различных формах патологии. Пособие для врачей / Киселев О.И., Мазуров В.И., Малиновская В.В. и др. – СПб., 2002. – 25 с.
8. Просекова Е.В. Состояние иммунных и цитокиновых механизмов при аллергических заболеваниях у детей / Просекова Е.В., Деркач В.В., Сабыныч В.А. и др // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2007. – №2. – С. 57-60.
9. Самгин М. А. Герпетическая экзема Капоши: современные представления о клинике, рациональной терапии и профилактике / М. А. Самгин, А. А. Халдин // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2007. – №1. – Прил.: С. 4-8.
10. The burden of atopic dermatitis: impact on the patient, family and society / Carroll CL, Balkrishnan R., Feldman SR et al. // Pediatr Dermatol. – 2005. – № 22. – P. 192-199.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИНТЕРФЕРОНОВОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ И ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ЭКЗЕМОЙ

Л.Д. Калюжная,
В.М. Боровиков,
С.Л. Рыбалко

Резюме. В статье анализируются показатели интерферонового статуса у больных герпетической экземой и атопическим дерматитом. Обследовались больные герпетической экземой различной степени тяжести, а также больные атопическим дерматитом. Был применен биологический метод титрования интерферонов в клетках зараженных вирусом везикулярного стоматита. Как у больных герпетической экземой средней степени тяжести, так и у больных атопическим дерматитом отмечалось незначительное повышение титров ИФН. У больных герпетической экземой тяжелой степени отмечался существенный рост показателей альфа-интерферона.

Ключевые слова: герпетическая экзема, интерфероновый статус, атопический дерматит.

COMPARATIVE CHARACTERISTIC OF THE PARAMETERS OF INTERFERON STATUS IN PATIENTS WITH ATOPIC DERMATITIS AND HERPETIC ECZEMA

L.D. Kaliuzhna,
V.M. Borovykov,
S.L. Rybalko

Resume. The article analyzes the parameters of interferon status in patients with herpetic eczema and atopic dermatitis. Patients with herpetic eczema of different severity, and patients with atopic dermatitis were examined. The method of biological titration of interferon was used on cells infected with vesicular stomatitis virus. As in patients with herpetic eczema of moderate severity, and in patients with atopic dermatitis a slight increase of IFN titers was observed. The significant increase of alpha-interferon was found in patients with herpetic eczema of severe level.

Key words: herpetic eczema, interferon status, atopic dermatitis.