

EPSTEIN-BARR VIRUS INFECTION IN PATIENTS WITH HIV

L.R. Shostakovych-Koretska, K. Yu. Lytvyn, I. V. Chukhalova, O. A. Kushnierova,
O.O. Volikova, H. A. Doroshenko, O. P. Shevchenko-Makarenko, O. V. Shevelova

Summary. *The article presents a retrospective analysis of 46 cases of Epstein-Barr virus infection in patients with HIV in Dnepropetrovsk region, determined its specific weight (10.4%) in the structure of HIV-associated diseases of the nervous system, shows the characteristics of the main epidemiological and laboratory parameters found that in most cases (71.7%), Epstein-Barr virus in the cerebrospinal fluid of HIV-infected patients is a coinfection with other pathogens.*

Key words: *HIV infection, Epstein-Barr virus coinfection, CNS*

УДК 616.233-053.2

ЗНАЧЕННЯ ВИЗНАЧЕННЯ ІНТЕРЛЕЙКІНІВ 4, 6, 8, 10 В СЛИНІ ДІТЕЙ ПІД ЧАС ЗАГОСТРЕННЯ РЕЦИДИВУЮЧОГО ОБСТРУКТИВНОГО БРОНХІТУ

О.О. Юхименко

Резюме. *Проведено дослідження ролі інтерлейкінів 4, 6, 8, 10 в слині дітей під час загострення рецидивуючого обструктивного бронхіту. Встановлено, що загострення у дітей з РОБ супроводжується істотними змінами з боку імунної системи респіраторного тракту. Напрямок змін визначається скоріше індивідуально детермінованими патогенетичними особливостями реалізації запального процесу респіраторного тракту, аніж впливом збудників як таких. Відповідно до особливостей патогенезу в дітей з інфекційно-опосередкованим генезом РОБ провідну роль відіграє надмірна активація прозапальних механізмів імунної відповіді в поєднанні із зниженою активністю факторів, стримуючих надмірну імунну відповідь. Для пацієнтів з алергічним запаленням як домінуючим патогенетичним механізмом притаманна активація Т-хелперів 2 типу одночасно із порушенням запальних механізмів інактивації збудників респіраторних інфекцій. Виявлені порушення слід враховувати при розробці підходів до диференційованої терапії дітей з РОБ.*

Ключові слова: *діти, інтерлейкіни, рецидивуючий обструктивний бронхіт*

На сьогоднішній день рецидивуючий обструктивний бронхіт (РОБ) продовжує залишатися об'єктом для численних дискусій, які стосуються особливостей патогенезу цього захворювання, підходів до діагностики, лікування та профілактики [1, 2, 3]. За результатами багаторічних дискусій вдалося сформувати два провідних погляди на механізми розвитку захворювання. Перший з яких полягає у розгляді проявів РОБ як початкової стадії бронхіальної астми, відповідно основу лікувально-профілактичних заходів мають становити протиастматичні середники [2,

4]. Другий ґрунтується на уявленнях про РОБ як повторні епізоди респіраторних інфекцій, які завдяки особливостям пацієнта не можуть закінчитися вчасним одужанням і ведуть до розвитку хронічного запалення бронхолегеневого тракту [3, 5].

На сьогоднішній день показано, що принциповою відмінністю, що відрізняє алергічне запалення від інфекційного є різниця у активації окремих субпопуляцій Т-хелперів, що продукують відмінні спектри інтерлейкінів (IL) і, відповідно, скеровують імунну відповідь у різні напрямки [6]. Було запропоновано чимало підходів до оцінки імунного статусу [7], однак нашу увагу привернули неінвазивний метод визначення рівнів інтерлейкінів у слині. Для оцінки процесів що відбуваються в імунній системі було обрано інтерлекіни 4, 6, 8, 10. Це пов'язано з тим, що IL-4 продукується переважно активованими Т-лімфоцитами, а також тучними клітинами, базофілами, еозинофілами, підвищення його рівнів відповідає активації Т-хелперів 2 типу, що скеровують імунну відповідь в напрямку алергічного запалення [8]. IL-6 на сьогоднішній день розглядається як один з головних індукторів Т-хелперів 17, що спричинюють розвиток хронічної запальної реакції організму [9]. Інтерлейкін 8 розглядається як маркер фактор активації нейтрофілів [10].

Мета дослідження: дослідження рівні інтерлейкінів 4, 6, 8, 10 у слині пацієнтів з рецидивуючим обструктивним бронхітом під час загострення та дітей без ознак бронхообструкції на тлі ГРЗ.

Матеріали та методи

Усього було обстежено 79 дітей віком від 1 до 6 років, дівчаток було 38 (48,10%), хлопчиків 41 (51,90%), які перебували під спостереженням в амбулаторних умовах у жовтні-грудні 2015 року.

Відповідно до завдань дослідження було сформовано 3 групи дітей. До першої групи – пацієнтів з ймовірно інфекційним генезом рецидивуючого обструктивного бронхіту увійшли 27 осіб. Другу групу в якій рецидивуючий обструктивний бронхіт мав алергічну етіологію склали 27 пацієнтів. Контрольна група була сформована з 25 дітей, які раніше не мали ознак бронхообструкції, в теперішній час прояви бронхообструктивного синдрому були відсутні. Розподіл дітей між групами за віком та статтю був відповідним.

У дітей з РОБ дослідження проводилося протягом 48 годин від початку загострення, обов'язковим критерієм включення було наявність бронхообструкції (сухі свистячі та дзижчаті хрипи з можливою наявністю дрібноміхурцевих вологих незувчних хрипів з обох боків під час аускультатії легень при відсутності вогнищевих притуплень легеневого тону під час порівняльної перкусії легень) під час об'єктивного огляду

хворого. Діти контрольної групи залучалися також протягом 48 годин від початку ГРЗ (риніту, фарингіту, ларингіту, гострого не обструктивного бронхіту), які не супроводжувалися проявами бронхообструктивного синдрому. Відповідно до сезону найбільш ймовірним етіологічними чинниками розвитку захворювання у дітей усіх груп були інфекційні агенти, зокрема респіраторні віруси, підвищена циркуляція яких притаманна для цієї пори року.

Для оцінки змін в імунній системі було проведено визначення вмісту інтерлейкінів (ІЛ) 4, 6, 8, 10 у слині за допомогою тест-систем ІФА для кількісного визначення виробництва «Вектор-Бест» (Росія, м. Новосибірськ). У дітей перших двох років життя матеріал забирався шляхом відсмоктування слини стерильною трубочкою, у дітей більш старшого віку використовували спонтанну саливацію. Визначення вмісту інтерлейкінів проводили імуноферментним методом на багатоканальному фотометрі «STAT FAX» (США) у відповідності до інструкцій виробників. Реєстрація результатів кольорової ІФА-реакції відбувалася за допомогою фотометра вертикального сканування (ІФА-рідера).

Результати дослідження та їх обговорення

Клінічні прояви загострення РОБ в усіх дітей досліджуваних груп були подібними, вони характеризувалися наявністю бронхообструктивного синдрому. Вологі дрібнопухирчасті незвучні хрипи визначалися у 7 хворих (25,93%) з інфекційно-асоційованим РОБ та 9 пацієнтів (33,33%) в яких захворювання мало алергічний генез, відмінності були недостовірними. Ознаки дихальної недостатності I ступеню визначалися у 6 пацієнтів з інфекційно-асоційованим РОБ та 4 дітей з алергічним механізмом розвитку захворювання. У дітей контрольної групи ні ознак бронхообструктивного синдрому ні дихальної недостатності зареєстровано не було.

Середній вміст ІЛ-4 у слині дітей з рецидивуючим обструктивним бронхітом під час загострення та дітей контрольної групи на тлі ГРЗ наведений на рис. 1.

Встановлено, що під час загострення РОБ в дітей з алергічним генезом захворювання в слині визначалися рівні ІЛ-4, що достовірно перевищували відповідні показники у пацієнтів що мали інфекційно-асоційований генез захворювання та дітей, що мали прояви ГРЗ без ознак бронхообструкції. Це вказує, на активацію Т-хелперів 2 типу, і, відповідно, на реалізацію алергічного механізму запалення, незважаючи на те, що найбільш ймовірним тригером розвитку нападу бронхообструкції виступали респіраторні віруси.

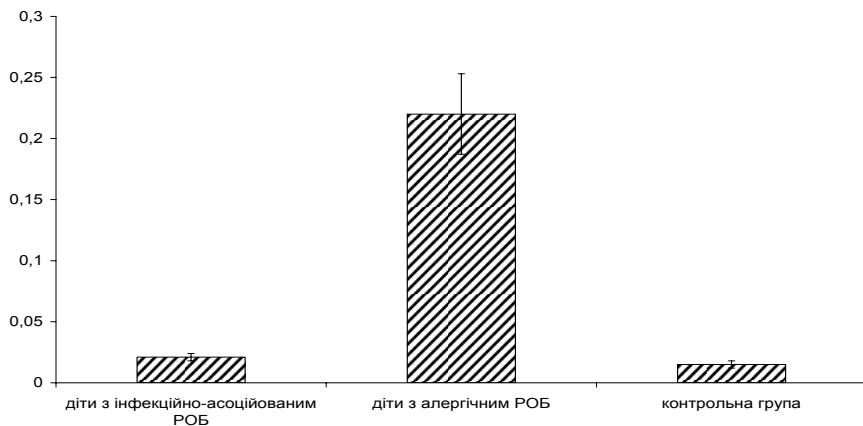


Рис. 1. Середній вміст IL-4 у слині дітей з рецидивуючим обструктивним бронхітом під час загострення та дітей контрольної групи на тлі ГРЗ

Середній вміст IL-6 у слині дітей з рецидивуючим обструктивним бронхітом та дітей контрольної групи під час загострення РОБ представлений на рис. 2.

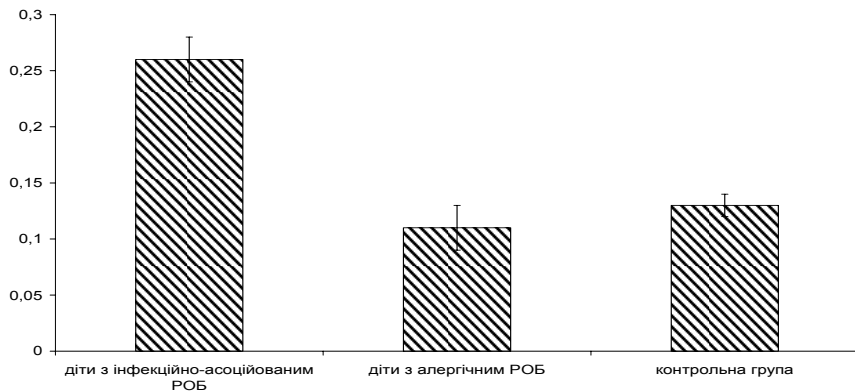


Рис. 2. Середній вміст IL-6 у слині дітей з рецидивуючим обструктивним бронхітом під час загострення та дітей контрольної групи на тлі ГРЗ

У дітей з інфекційно-асоційованим механізмом розвитку РОБ під час загострення визначалися достовірно підвищені рівні IL-6 ($p < 0,001$) порівняно із хворими що мали алергічний генез бронхообструктивною

синдрому та дітьми з ГРЗ без ознак бронхообструкції. Це вказує на надмірну активацію неспецифічних захисних механізмів у відповідь на інфекційний подразник. Хоча середній рівень ІЛ-6 у дітей з ГРЗ, що не мали проявів бронхообструкції був дещо вищим, аніж відповідний показник пацієнтів, що мали алергічну етіологію захворювання, але ці відмінності виявилися не достовірними.

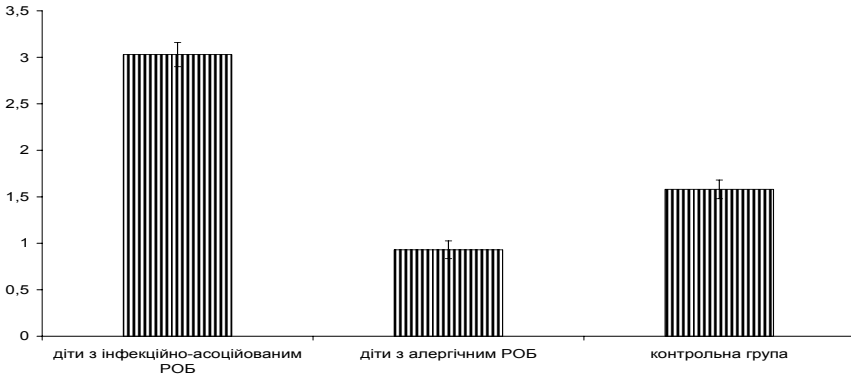


Рис. 3. Середній вміст ІЛ-8 у слині дітей з рецидивуючим обструктивним бронхітом під час загострення та дітей контрольної групи на тлі ГРЗ

Рівні ІЛ-8 у слині пацієнтів з інфекційно-асоційованим РОБ відповідали показникам ІЛ-6, хоча перевищували їх за амплітудою. Вони виявилися суттєво вищими аніж відповідні рівні у хворих інших двох груп ($p < 0,001$). В той же час була виявлена принципова відмінність середнього умісту ІЛ-8 в слині із концентрацією ІЛ-6 в слині у дітей з алергічним генезом РОБ та дітей контрольної групи з проявами ГРЗ. Так, рівні ІЛ-8 у дітей контрольної групи хоча і поступалися відповідному показнику в пацієнтів з інфекційно-асоційованим РОБ, але достовірно перевищували уміст цього цитокіну в слині дітей з алергічним генезом РОБ ($p < 0,001$). Ймовірною причиною цих відмінностей може бути порушення функціонування прозапальних механізмів респіраторного тракту у пацієнтів з алергічною етіологією РОБ.

На відміну від ІЛ-6 та ІЛ-8, продукція ІЛ-10 асоційована із вгамуванням запалення, що є фізіологічною реакцією, спрямованою на перешкоджання надмірної активації імунної системи, попередження розвитку імунопатологічних реакцій. Результати визначення ІЛ-10 у дітей досліджуваних груп наведені на рис. 4.

Як впливає з діаграми 4, було встановлено, що в здорових дітей на тлі розвитку ГРЗ визначалися підвищені рівні не лише прозапальних цитокінів

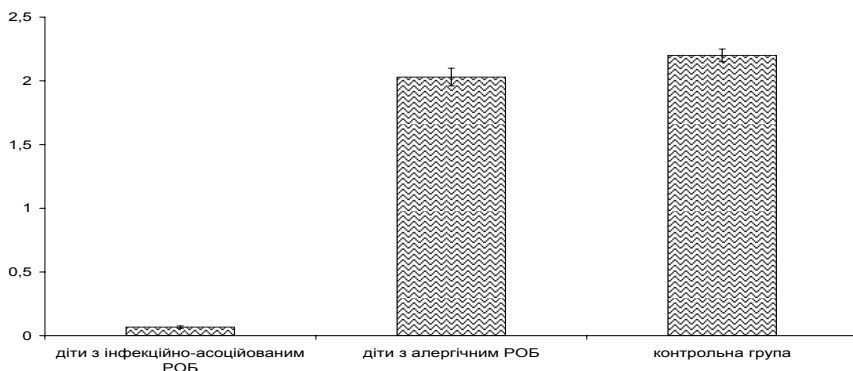


Рис. 4. Середній уміст IL-10 у слині дітей з рецидивуючим обструктивним бронхітом під час загострення та дітей контрольної групи на тлі ГРЗ

(IL-6, IL-8) але й IL-10, що відповідає фізіологічному перебігу запального процесу. Аналогічні рівні IL-10 були визначено у пацієнтів із алергічним генезом РОБ. Однак у хворих, в яких РОБ виникав в результаті інфекційного впливу, спостерігалися достовірно нижчі рівні IL-10 порівняно із дітьми інших груп ($p < 0,001$). Виявлені зміни вказують на порушення супресорних механізмів імунної системи респіраторного тракту у дітей з інфекційно-асоційованим рецидивуючим обструктивним бронхітом.

Таким чином за результатами проведеного дослідження було виявлено існування істотних відмінностей між пацієнтами в яких спостерігалися прояви бронхообструктивного синдрому як загострення РОБ та дітьми в яких спостерігалось ГРЗ без ознак бронхообструкції. Також було встановлено існування патогенетичних відмінностей між хворими з інфекційно-асоційованим РОБ та дітьми, що мали алергічний патогенез РОБ. Характерними змінами притаманними для інфекційно-асоційованого РОБ були поєднання різко підвищених рівнів IL-6, IL-8 як маркерів неспецифічних прозапальних змін з низьким рівнем IL-10 як ознака недостатності обмежувальних механізмів. Тоді як для загострення РОБ алергічного генезу притаманним були високі рівні IL-4 та знижені рівні IL-8, що вказує на надмірну активацію Т-хелперів 2 типу в поєднанні з недостатнім рівнем прозапальної активності, що в свою чергу може сприяти порушенням елімінації збудників респіраторних інфекцій.

Висновки

Стан загострення у дітей з РОБ супроводжується істотними змінами з боку імунної системи респіраторного тракту. Напрямок змін визначається

скоріше індивідуально детермінованою схильністю до посиленої запального процесу у респіраторному тракті, аніж впливом збудників як таких. Відповідно до особливостей патогенезу в дітей з інфекційно-опосередкованим генезом РОБ провідну роль відіграє надмірна активація прозапальних механізмів імунної відповіді (що має втіленні у підвищенні рівнів ІЛ-6, ІЛ-8) в поєднанні із зниженою активністю факторів, стримуючих надмірну імунну відповідь (ІЛ-10). Для пацієнтів з алергічним запаленням в якості домінуючого патогенетичного механізму виступає надмірна активація Т-хелперів 2 типу одночасно із порушенням запальних механізмів інактивації збудників респіраторних інфекцій. Виявлені порушення слід враховувати при розробці підходів до диференційованої терапії дітей з РОБ.

Література

1. Сучасні підходи до діагностики, профілактики рецидивуючих і хронічних бронхітів у дітей / Ю.Г. Антипкін, Л.П. Арабська, О.А. Смірнова [та ін.] – К. : ЗАТ «Віпол», 2003 – 122 с.
2. Визначення сукупності клініко-лабораторних проявів бронхообструктивного синдрому при встановленні діагнозу бронхіальної астми у дітей / В.П. Костроміна, О.А. Речкіна, Л.Б. Ярошук та ін. // Український пульмонологічний журнал. – 2012. – № 4. – С. 25–29.
3. Сенаторова Г.С. Показники імунного статусу та вмісту селену у дітей при обструктивному бронхіті // Перинатология и педиатрия – 2010. – № 2. – С. 107–110.
4. Ласиця О.І. Сучасні аспекти бронхіальної астми дитячого віку / О.І. Ласиця, О.М. Охотнікова, О.М. Курашова // Астма та алергія. – 2002. – № 1. – С. 44–48.
5. Сміян О.І. Клініко-діагностичне значення ІЛ-1 та ІЛ-4 в оцінці активності запального процесу при гострих обструктивних бронхітах у дітей раннього віку / О.І. Сміян // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2012. – Т. 75, № 4. – С. 36–39.
6. Кетлинский С.А. Цитокины / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев – СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2008. – 552 с.
7. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. – К., 2010. – 552 с.
8. The IL-4 receptor: signaling mechanisms and biologic functions / K. Nelms, A.D. Keegan, J. Zamorano [et al.] // Annu. Rev. Immunol. – 1999. – Vol. 17. – P. 701–738.
9. Correlation between an interleukin-6 -572C/G polymorphism and chronic periodontitis / L. Jingjin, G. Zemin, M. Xin [et al.] / Int J Periodontics Restorative Dent. – 2010. – Vol. 30(3). – P. 301–5.
10. Impact of IL8 and IL8-receptor alpha polymorphisms on the genetics of bronchial asthma and severe RSV infections / B. Puthothu, M. Krueger, J. Heinze [et al.] // Clin Mol Allergy. – 2006. – Vol. 17(4). – P. 2.

ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ 4, 6, 8, 10 В СЛЮНЕ ДЕТЕЙ ВО ВРЕМЯ ОБОСТРЕНИЯ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО ОБСТРУКТИВНОГО БРОНХИТА

О.О. Юхименко

Резюме. Проведено исследование роли интерлейкинов 4, 6, 8, 10 в слюне детей во время обострения рецидивирующего обструктивного бронхита (РОБ). Установлено, что обострение у детей с РОБ сопровождается существенными изменениями со стороны иммунной системы респираторного тракта. Направление изменений определяется скорее индивидуально детерминированными патогенетическими особенностями реализации воспалительного процесса респираторного тракта, чем влиянием возбудителей как таковых. В соответствии с особенностями патогенеза у детей с инфекционно-опосредованным генезом РОБ ведущую роль играет чрезмерная активация провоспалительных механизмов иммунного ответа в сочетании с пониженной активностью факторов, сдерживающих избыточную иммунный ответ. Для пациентов с аллергическим воспалением как доминирующим патогенетическим механизмом присуща активация Т-хелперов 2 типа одновременно с нарушением воспалительных механизмов инактивации возбудителей респираторных инфекций. Выявленные нарушения следует учитывать при разработке подходов к дифференцированной терапии детей с РОБ.

Ключевые слова: дети, интерлейкины, обструктивный бронхит

VALUES DETERMINE INTERLEUKIN 4, 6, 8, 10 IN THE SALIVA OF CHILDREN DURING EXACERBATION OF RECURRENT OBSTRUCTIVE BRONCHITIS

O.Yukhimenko

Summary. It was performed the study of the role of interleukin 4, 6, 8, 10 in the saliva of children during exacerbation of recurrent obstructive bronchitis. It was established that the deterioration in children with Rob accompanied by significant changes in the immune system of the respiratory tract. The direction of change is determined individually rather deterministic implementation pathogenetic features of inflammation of the respiratory tract than agents of influence as such. According to the features of pathogenesis in children with infectious and indirect genesis leading role played by Rob excessive activation of inflammatory mechanisms of the immune response, coupled with reduced activity factors restraining the excessive immune response. For patients with allergic inflammation as dominant pathogenetic mechanism inherent in the activation of T-helper type 2 simultaneously in violation of inflammatory mechanisms of inactivation of pathogens respiratory infections. Revealed violations should be considered when developing a differentiated approach to the treatment of children with Rob.

Key words: children, interleukins, respiratory infections, obstructive bronchitis