

УДК: 616.5-056.3-02:616.98:578.825.12

М.М. Кужко¹, О.В. Бакалець²¹ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України», м. Київ²Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

Особливості алергічної реакції у хворих на алергодерматози із супутньою цитомегаловірусною інфекцією

Ключові слова: алергодерматоз, алергічні реакції, цитомегаловірусна інфекція.

Зростання кількості алергічних захворювань за останнє десятиріччя призвело до того, що за даними ВООЗ вони зайняли третє місце після серцево-судинної та онкологічної патології [1]. Важливе місце серед алергологічної патології посідають алергодерматози (АД) – атопічний дерматит, алергічний дерматит, кропив'янка та інші.

Згідно з класифікацією P. Gell і R. Coombs (з доповненнями) розвиток алергопатології реалізується такими основними типами реакцій: I тип – реакіновий, зумовлений утворенням цитотропних антитіл класу IgE (реакінів); II тип – цитотоксична гіперчутливість, що реалізується системою комплементу, клітинами-кілерами за участі IgG та (або) внутрішньоклітинним цитолізмом опсонізованого антигену у макрофазі під впливом лізосомальних ферментів; III тип – реакція пошкодження імунними комплексами; IV тип – сповільнена гіперчутливість як чисто клітинний феномен; V тип – рецепторно-опосередкований, що зумовлюється IgG, спрямованими проти рецепторів клітин, що викликає або стимуляцію їх функції, наприклад, утворення туберкуліну, або блокування (синтезу інсуліну тощо); VI тип – неспецифічна гіперчутливість, що реалізується через активацію комплементу за альтернативним шляхом та наступною адгезією комплексів до еритроцитів і лейкоцитів. Слід зауважити, що у розвитку алергічних захворювань беруть участь декілька механізмів. Однак можливе виділення основного, провідного механізму [3].

Алергічні захворювання характеризуються зниженням функції імунної системи, що зумовлює активацію опортуністичних інфекцій, однією з яких є цитомегаловірусна інфекція (ЦМВІ). Особливе її значення при алергічній патології полягає в тому, що вона не тільки здатна приєднуватися на фоні вже існуючої імунної

недостатності, але, у свою чергу, поглиблює зміни імунної системи та може індукувати гіперчутливість уповільненого типу, формуючи синдром взаємного обтяження [2, 3, 6].

Метою дослідження було вивчити механізми реалізації алергічної реакції у хворих на АД під впливом ЦМВІ шляхом виявлення змін клітинної та гуморальної ланок імунітету, активності загального комплекменту та вмісту циркулюючих імунних комплексів, виявити вплив на ці зміни ЦМВІ.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 114 хворих на атопічний дерматит та алергічні кропив'янки, серед них 25 осіб – без супровідної ЦМВІ і 89 хворих, інфікованих цитомегаловірусом (ЦМВ). Тривалість захворювання становила від 7 місяців до 10 років, у середньому – $28,9 \pm 6,5$ місяця. Серед хворих на АД було 86 (75,4%) жінок і 28 (24,6%) чоловіків у віці від 18 до 61 року.

Клітинний імунітет визначали підрахунком субпопуляцій лімфоцитів ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD22^+$, $CD16^+$) за допомогою реакції непрямой імунофлюоресценції з використанням мишачих моноклональних антитіл – МКА LT, розроблених Інститутом імунології Міністерства охорони здоров'я Росії («Сорбент Лтд»).

Концентрацію імуноглобулінів класів А, М, G визначали за методикою G. Mancini та співавторів (1965) методом радіальної імунодифузії у гелі з використанням діагностичних моноспецифічних сироваток проти IgG (H+L), IgG (H), IgA (H), IgM (H) Науково-дослідного інституту епідеміології і мікробіології імені М.Ф. Гамалії Російської академії медичних наук, загального IgE – твердофазним імуноферментним методом на тест системах «UC IgE EIA Kit» (Eucardio Laboratory, США) за допомогою анти-IgE сироватки.

Концентрацію циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) досліджували методом преципітації у 10% розчині поліетиленгліколю з молекулярною масою 6 КД з подальшим фотометруванням за Ю.А. Гриневич, Л.Я. Каменець. Активність системи комплементу (CH_{50}) визначали за 50% гемолізом.

Для виявлення цитомегаловірусного інфікування визначали специфічні до ЦМВ IgM та IgG у сироватці крові за допомогою твердофазного ензимного імуноаналізу типу ELISA на тест-системах UBI MAGIWEL™ (США) на імуноферментному аналізаторі Stat Fax 303 plus.

Наявність ЦМВІ підтверджували визначенням ДНК ЦМВ методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у плазмі крові та слині на тест-системах «АмпліСенс-50 CMV-500/800-ВКО» (Росія) на ампліфікаторі PERKIN ELMER.

Оскільки зміни імунної системи були ідентичними у хворих із різними алергодерматозами, їх об'єднали в одну групу і порівняння результатів проводили між хворими на АД (з цитомегаловірусною інфекцією та без неї) і контрольною групою, до якої увійшли 25 здорових донорів.

Для об'єктивного судження про ступінь вірогідності результатів дослідження застосовували варіаційно-статистичний метод аналізу отриманих даних на персональному комп'ютері Pentium II із використанням пакету статистичних програм «Statistica» 5.0 for Windows.

Результати дослідження та їх обговорення

Із 114 пацієнтів з АД у 89 (78,1%) виявлено антитіла IgM і/або IgG до ЦМВ у титрі, який відповідає наявності інфекції. У той час серед 25 здорових людей (група порівняння) серопозитивними були 10 осіб (40%), що в 1,95 разу нижче.

Для підтвердження наявності ЦМВІ шукали ДНК ЦМВ у крові та слині методом ПЛР. Перевагою цього методу є можливість виявляти ранні стадії патологічного процесу, латентну та персистуючу інфекцію.

У групі серопозитивних хворих на АД ДНК ЦМВ було виявлено у 69,6 % (у 40,4% — у слині, у 21,3% — у крові, у 7,9% — і у крові, і у слині). Серед серонегативних хворих на АД ДНК ЦМВ було виявлено в одного пацієнта у крові та в одного — у слині, причому при повторному обстеженні результат був негативним, тому цей факт можна вважати тимчасовим вірусносійством.

Пацієнтів було розподілено на чотири групи залежно від рівня анти-ЦМВ антитіл. Серопозитивні хворі склали 3 групи: до I віднесли пацієнтів з підвищеним рівнем IgM, до II — осіб із підвищеним рівнем IgG, до III — хворих із підвищеними рівнями і IgM, і IgG; IV група — серонегативні особи, в яких титри IgM та IgG не перевищували показників норми.

Імунна система має високий деструктивний потенціал, вона може не тільки попереджати розвиток захворювань, але й сприяти їх виникненню при неадекватному антигенному впливі або при зниженні здатності до імунної регуляції [3, 6]. Її зміни є ключовою ланкою виникнення алергопатології та розвитку опортуністичних інфекцій.

У всіх хворих на АД були порушення у клітинній ланці імунного гомеостазу (таблиця). У серопозитивних (в усіх трьох групах) та серонегативних до ЦМВ осіб встановлено істотне зниження кількості CD3^+ (на 24,5% і 27,5% відповідно) порівняно з нормальними показниками, знижений рівень CD8^+ (на 35,1% і 41,1%, $p < 0,01$); кількість CD4^+ суттєво не змінювалась у чотирьох групах хворих.

Спостерігалось збільшення імунорегуляторного індексу ($\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$) на 48,7% у хворих, інфікованих ЦМВ, та на 57,5% у осіб без цієї інфекції ($p < 0,001$). Причому серед хворих, у яких виявлено лише анти-ЦМВ IgM, цей показник був на 18,2% вище, ніж серед хворих з IgG до ЦМВ, та на 19,4% вище порівняно з особами, що належать до III групи. Суттєвих змін числа CD22^+ та NK не виявлено.

Дефект Т-клітинної ланки імунітету можна пояснити тим, що в нормі у дермі представлені Т-лімфоцити і клітини Лангерганса та Гренштейна (дермальні та епідермальні макрофаги), які відповідають за Т-клітинні реакції імунітету. В-лімфоцитів у нормі в складі клітин шкіри немає або їх присутність короткочасна. Крім того, в дермальних структурах сосочкового шару шкіри, де розвивається запалення, надзвичайно розвинута дренажна система капілярної лімфатичної сітки, що забезпечує доставку антигену в лімфатичні вузли. Таким чином, будь-який запальний процес у шкірі (в тому числі алергчний) супроводжується залученням і функціональними змінами насамперед Т-клітинного імунітету [4]. Дефіцит Т-клітинного ланцюга імунітету за рахунок зниження рівня Т-клітин з фенотипом CD8^+ більш характерний для реактивного типу алергічної реакції, хоча зміни кількості регуляторних субпопуляцій Т-лімфоцитів можуть спостерігатись і при імунокомплексному, і при цитотоксичному типах [3, 7].

Активність системи комплементу в сироватці крові була істотно зниженою у трьох групах серопозитивних хворих на 36,6%, у серонегативних — на 39,7% порівняно зі здоровими. Функція комплементу *in vivo* полягає у запобіганні формування великих імунних комплексів, тому у здоровому організмі їх виникнення утруднене. Запуск каскаду активації комплементу імунними комплексами, що формуються, призводить до утворення різних його фрагментів. Ці фрагменти зумовлюють в організмі процеси, нормальний хід яких нерідко змінюється при порушеннях в системі комплементу [3]. Можливо, саме цей механізм має місце у серонегативних до ЦМВІ пацієнтів. Також відомо, що IgG (особливо противірусні антитіла субкласів IgG_1 і IgG_3) мають здатність зв'язувати комплемент, чим можна пояснити зниження активності комплементу в поєднанні з нормальними показниками IgG у хворих, інфікованих ЦМВ.

Погіршення процесів елімінації алергенів демонструвало зростання вмісту ЦІК (таблиця): в інфікованих ЦМВ зростав у 2,9 разу, у неінфікованих — у 3,7 разу, $p < 0,001$. Крім того, у серонегативних хворих їх концентрація була на 22,0% вище порівняно із серопозитивними

особами (на 34,6% та на 22,3% вище, ніж у хворих I та III груп відповідно). Це може свідчити за наявність імунно-комплексного типу алергічної реакції (за реагінового типу їх рівень підвищується незначно) [3]. У нормі імунні комплекси, що утворюються при гуморальній імунній відповіді, ефективно елімують компоненти макрофагальної системи. Однак нерідко їх концентрація досягає високих значень, що призводить до преципітації ЦИК, а це, в свою чергу, викликає розвиток системного або місцевого запалення [5].

Цікавими виявилися зміни гуморального імунітету. Суттєво зростала (в 1,5 разу як у серонегативних, так і у серопозитивних хворих) концентрація IgA, основним призначенням якого є захист слизової оболонки.

Вміст IgM – антитіл ранньої фази імунної відповіді, які мають високу авідність до крупних антигенів (еритроцитів, фагів, вірусів), збільшувався в 1,8 разу у інфікованих та в 1,7 разу у неінфікованих осіб. Концентрація IgG, які краще зв'язуються із простими білковими антигенами, на 17,7% зростала у серонегативних до ЦМВ осіб та на 12,1% – в осіб з IgG до ЦМВ.

Зміни концентрації цих класів імуноглобулінів характерні для імуннокомплексного та цитотоксичного механізмів алергії. Накопичення в організмі IgA або IgM з одночасним надходженням антигену неспецифічно стимулюють імунну відповідь на нього, тоді як IgG мають здатність гальмувати утворення специфічних антитіл у таких умовах [3].

Неоднозначною виявилась картина змін концентрації загального IgE. При взаємодії з алергеном він викликає дегрануляцію клітин і вивільнення медіаторів гіперчутливості негайного типу.

Підвищений рівень IgE характерний лише для частини хворих на АД – 32,6% серопозитивних та 24,0% серонегативних до ЦМВ (рисунок). Проте його концентрація в інфікованих ЦМВ хворих у 2,1 разу більша порівняно з пацієнтами без цієї інфекції. Крім того, найнижчий рівень IgE виявлено у хворих I групи, у 3,2 разу та у 3,7 разу менше порівняно з особами, що відносяться відповідно до II та III груп. У групі хворих з нормальними показниками загального IgE істотних відмінностей в його кількості залежно від наявності ЦМВІ не відмічено. Зростання титру цього класу імуноглобулінів відбувається при реагіновому типі алергічної реакції [1, 3].

Таким чином, можна зробити висновок, що IgE-залежний тип алергічної реакції притаманний лише частині хворих на АД, причому на 8,6% частіше і більш виражений у хворих, інфікованих ЦМВ, особливо з тенденцією до хронізації вірусного процесу. У решти пацієнтів алергічний процес реалізується переважно IgE-незалежними реакціями – цитотоксичною, імунно-комплексною та/або клітинно-опосередкованою.

Крім того, виявлено, що незалежно від інфікування ЦМВ зі зростанням тяжкості перебігу АД істотно знижується кількість $CD3^+$, $CD8^+$, зростає вміст ЦИК, а кількість $CD22^+$, IgA, IgM, IgG та активність загального комплементу суттєво не змінюються. Це ще раз доводить, що алергічний процес у шкірі супроводжується змінами насамперед Т-клітинного імунітету [4, 7].

Проте на відміну від серонегативних хворих у осіб із ЦМВІ при тяжкому перебігу АД значно знижується кількість $CD4^+$ і $CD16^+$, а максимальний

Таблиця

Імунологічні зміни у хворих на алергодерматози (М±m)						
Показник	Здорові люди (n=15)	Хворі на алергодерматози				
		Серопозитивні до ЦМВ (n=89)	I група – з IgM до ЦМВ (n=5)	II група – з IgG до ЦМВ (n=38)	III група – з IgM і G до ЦМВ (n=46)	Серонегативні до ЦМВ (n=25)
CD3 ⁺ , %	65,20±4,80	49,25±3,41 **	52,40±1,29*	48,70±2,14**	49,37±3,64*	47,28±2,64 **
CD4 ⁺ , %	38,80±3,20	35,84±3,32	39,60±2,93	35,10±2,61	36,06±3,44	34,96±2,50
CD8 ⁺ , %	20,70±2,10	13,44±1,41**	11,80±1,66**	13,43±1,55**	13,61±1,38**	12,20±1,90**
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,87±0,11	2,78±0,20*** о	3,40±0,21*** □ ◇	2,78±0,13***	2,74±0,18***	2,95±0,25***
CD22 ⁺ , %	10,10±1,00	9,96±0,88	10,40±0,87	9,90±0,91	9,96±0,86	10,88±0,92
CD16 ⁺ , %	13,30±1,80	11,36±1,10	11,40±1,51	10,72±0,98	10,86±1,26	9,88±0,90
ЗК, гем.од	285,00±6,63	180,77±15,28***	199,40±22,61**	170,68±14,57***	186,86±15,32***	171,84±14,43***
ЦИК, ум.од.	60,90±1,53	176,77±14,77***#	148,00±18,00***##	181,38±14,36***	175,98±12,06***##	226,60±19,90***
Ig A, г/л	1,83±0,09	2,73±0,70 ***	2,72±0,18***	2,80±0,29**	2,68±0,25**	2,78±0,31***
Ig M, г/л	1,46±0,08	2,60±0,24***	2,62±0,20***	2,67±0,25***	2,55±0,27***	2,50±0,30***
Ig G, г/л	10,30±0,37	11,56±1,12	11,28±1,71	11,72±0,60*	11,46±1,23	12,52±0,93*

Примітки:

1. * – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001 порівняно зі здоровими;

2. # – p<0,05, ## – p<0,01 порівняно із хворими без ЦМВІ;

3. □ – p<0,05 порівняно із хворими, в яких виявлено IgM та IgG до ЦМВ;

4. ◇ – p<0,05; о – p<0,05 порівняно із хворими, в яких виявлено лише IgG або IgM до ЦМВ відповідно.

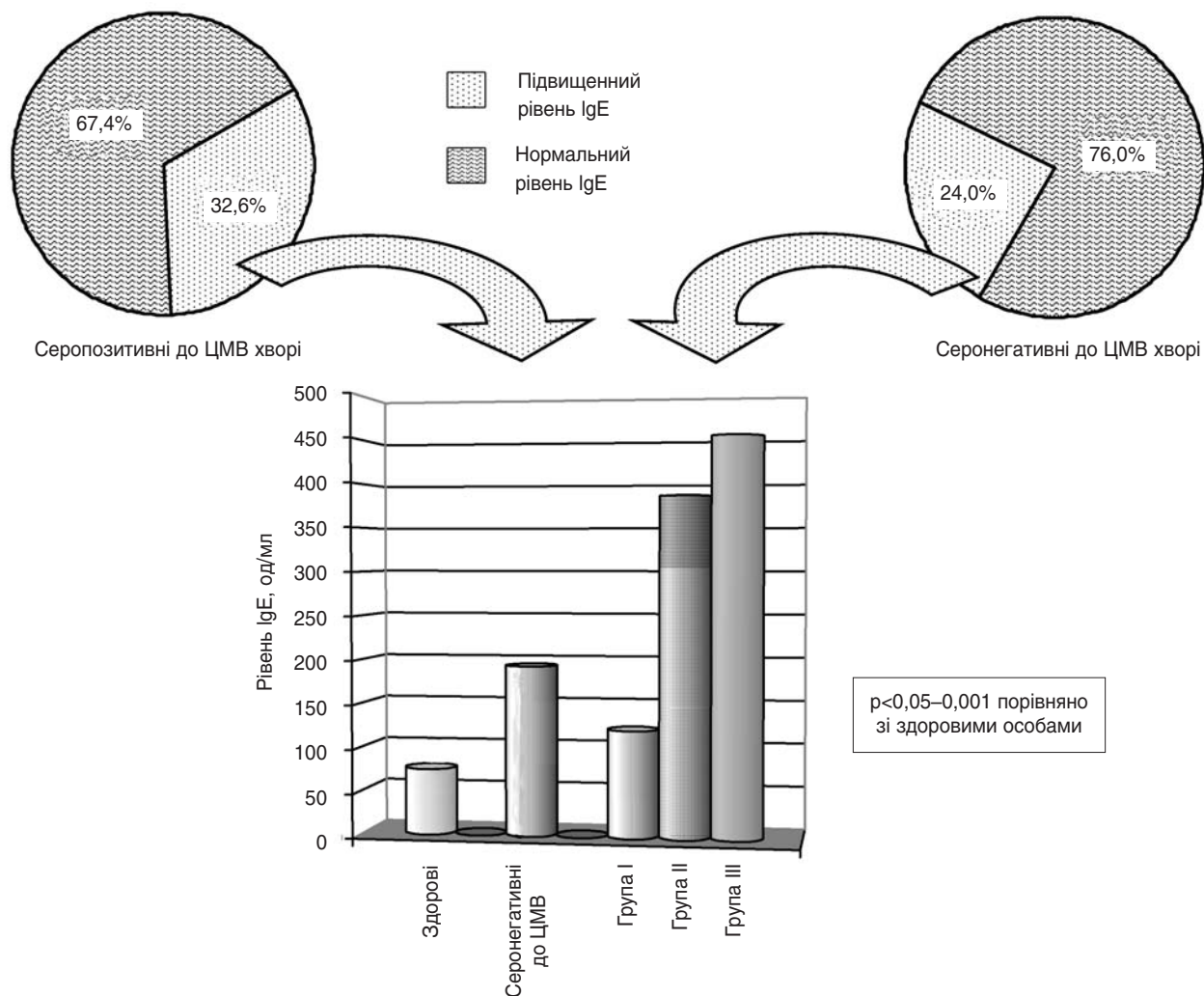


Рисунок. Залежність рівня IgE у хворих на алергодерматозу від наявності цитомегаловірусної інфекції

рівень IgE визначається при перебігу середньої тяжкості. Можливо, це пояснюється тим, що активація ЦМВІ супроводжується різким зниженням рівня $CD4^+$, адже саме в цих клітинах проходить репродукція вірусу, який має здатність індукувати реакції гіперчутливості [2, 6].

При наростанні тривалості АД у серопозитивних до ЦМВ хворих істотно зменшувалася кількість $CD8^+$, одночасно з цим змінювалася й функціональна активність імунітету, що відтворювалося у тенденції до зниження концентрації IgA, IgM та підвищення вмісту IgE ($p < 0,05$).

У сироватці крові хворих на АД, не інфікованих ЦМВ, при збільшенні тривалості захворювання істотно знижувалися ІРІ ($CD4^+/CD8^+$), активність загального комплементу і вміст IgE, а наростала концентрація ЦІК та IgG.

Вищенаведене свідчить, що зі збільшенням тривалості АД у серопозитивних хворих переважають IgE-залежні реакції, тоді як у серонегативних — IgE-незалежні.

Висновки

У всіх хворих на АД виявлено порушення імунного гомеостазу: зниження кількості $CD3^+$, $CD8^+$, збільшення імунорегуляторного індексу, зниження активності

загального комплементу, зростання вмісту ЦІК, концентрації IgA, IgM та IgG, у третини хворих — IgE.

Виявлені зміни показників імунної системи вказують на переважання частоти IgE-незалежного та/або клітинно-опосередкованого у реалізації алергічного процесу у 67,4% серопозитивних до ЦМВ та 76,0% серонегативних хворих; водночас IgE-залежний — притаманний відповідно 32,6% та 24,0% хворих на АД, причому посилює його тривала персистенція вірусу.

Вказані зміни клітинної та гуморальної ланок імунітету поглиблюються зі зростанням тривалості, тяжкості перебігу АД. Причому збільшення тривалості АД у серопозитивних до ЦМВ хворих переважно впливає на IgE-залежні реакції, тоді як у серонегативних — IgE-незалежні.

Література

1. Бережная, Н. М. Клиническая иммунология: возможности и реальность [Текст] / Н. М. Бережная // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. — 2006. — № 2 (03). — С. 12-17.
2. Гранитов, В. М. Герпесвирусная инфекция [Текст] / В. М. Гранитов. — М. : Медицинская книга, 2001. — 81 с. — ISBN 5-86093-057-7.

3. Земсков, А. М. Клиническая иммунология: [учебник для студентов медицинских вузов] [Текст] / А. М. Земсков, В. М. Земсков, А. В. Караулов / Под. ред. А. В. Караулова. — М. : Медицинское информационное агентство, 1999. — 604 с. — ISBN 5-89481-045-0.

4. Хазизов, И. Е. Нарушения Т-клеточного иммунитета у больных экземой, atopическим дерматитом, псориазом [Текст] / И. Е. Хазизов // Клиническая медицина. — 1991. — № 10. — С. 36-39.

5. Циркулирующие иммунные комплексы в диагностике аллергической реакции иммунокомплексного типа [Текст] / Т. Н. Лебедева, А. В. Соболев, С. В. Минина [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. — 2004. — № 11. — С. 11-13.

6. Association of human herpesvirus 6 infection with drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms [Text] / V. Descamps, A. Valance, C. Edlinger [et al.] // Archives of dermatology. — 2001. — V. 137, № 3. — P. 301-304.

7. CD4- CD8-T cells bearing invariant Valpha24JalphaQ TCR alpha-chain are decreased in patients with atopic diseases [Text] / Y. Oishi, A. Sakamoto, K. Kurasawa [et al.] // Clinical and experimental immunology. — 2000. — V. 119, № 3. — P. 404-411.

ОСОБЕННОСТИ АЛЛЕРГИЧЕСКОЙ РЕАКЦИИ У БОЛЬНЫХ АЛЛЕРГОДЕРМАТОЗАМИ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

М.М. Кужко, Е.В. Бакалец

Резюме. Представлены результаты обследования больных аллергическими дерматозами (АД) в зависимости от наличия цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ). Выявлены изменения показателей иммунной системы в виде Т-лимфопении за счет снижения уровней $CD3^+$ и $CD8^+$, увеличения иммунорегуляторного индекса, снижения активности общего комплемента, роста содержания циркулирующих

иммунных комплексов, концентрации IgA, IgM и IgG, у трети больных — IgE, которые усугубляются с увеличением продолжительности и тяжести течения АД. Эти данные указывают на преобладание частоты IgE-независимого варианта в реализации аллергического процесса у 67,4% сероположительных к ЦМВ и 76,0% серонегативных к ЦМВ больных АД. IgE-зависимый тип аллергической реакции присущ соответственно 32,6% и 24,0% больных АД, причем увеличивает его рост продолжительности АД и персистенции ЦМВ.

Ключевые слова: аллергические дерматозы, аллергические реакции, цитомегаловирусная инфекция.

FEATURES OF ALLERGIC REACTION IN PATIENTS WITH ALLERGIC DERMATOSIS WITH CONCOMITANT CYTOMEGALOVIRUS INFECTION

М.М. Kuzhko, O.V. Bakalets

Summary. In patients with allergic dermatosis (AD) revealed changes in the immune system: a T-lymphopenia due to decrease of $CD3^+$ and $CD8^+$, increase immunoregulation index, decrease in the total complement, increased of circulating immune complexes, increased the concentration of IgA, IgM and IgG, increased of IgE in one third of patients. Changes in the immune system depending on the duration and severity of the course of AD. These data indicate a prevalence rate IgE-independent variant of allergic process in 67.4% seropositive for CMV and 76.0% for CMV seronegative patients with AD. IgE-dependent type of allergic reaction characterized respectively 32.6 and 24.0% of patients with AD. These changes depend on the duration of AD and duration of CMV infection.

Key words: allergic dermatosis, allergic reaction cytomegalovirus infection.