

УДК 616.98:578.825.12-06:616.5-056.3-092

© Ю.І. Бондаренко, О.В. Бакалець, С.В. Дзига, 2012.

## ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ РОЗВИТКУ АЛЕРГІЧНИХ ДЕРМАТОЗІВ НА ТЛІ ЦИТОМЕГАЛОВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ

Ю.І. Бондаренко, О.В. Бакалець, С.В. Дзига

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, кафедра патологічної фізіології (зав. – проф. Ю.І. Бондаренко), м. Тернопіль.

### PATHOGENETIC ASPECTS OF DEVELOPMENT ALLERGIC DERMATOSES WITH THE CYTOMEGALOVIRAL INFECTION

Yu. I. Bondarenko, O. V. Bakalets, S. V. Dzyha

#### SUMMARY

Detected changes in the immune system in patients with chronic allergic dermatoses and the influence of cytomegalovirus infection to this changes. Found that IgE-independent type of reaction (cytotoxic, immunocomplex and (or) cell-mediated) is dominant (at 71.7%) in patients with allergic dermatoses. The IgE-dependent (reagin) type most often found in patients with cytomegalovirus infection.

### ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ДЕРМАТОЗОВ НА ФОНЕ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ.

Ю. И. Бондаренко, Е. В. Бакалец, С. В. Дзыга

#### РЕЗЮМЕ

Изучено изменения иммунной системы у больных хроническими аллергическими дерматозами и влияние на них сопутствующей цитомегаловирусной инфекции. Установлено, что у больных аллергодерматозами доминирует (в 71,7 %) IgE-независимый (цитотоксический, иммунокомплексный и (или) клеточно-опосредованный) тип аллергической реакции. IgE-зависимый (реагиновый) тип чаще обнаруживается у больных с цитомегаловирусной инфекцией.

**Ключові слова:** алергічний дерматоз, алергічні реакції, цитомегаловірусна інфекція.

Вивчення імунологічних механізмів розвитку різних захворювань є одним із основних завдань сучасної медицини. Алергічна реакція несе в собі елементи захисного механізму, оскільки вона намагається локалізувати антигени, що потрапили в організм, утворення імунних комплексів сприяє видаленню антигену з крові і т.п. Разом з тим алергічні реакції викликають пошкодження власних тканин, а це призводить до розвитку алергічних захворювань [3, 8]. Немалий інтерес вчених викликає патогенез алергічного запалення. Слід зауважити, що в розвитку алергічних захворювань беруть участь декілька механізмів. Однак можливе виділення основного, провідного механізму [2].

Доведено, що алергічні захворювання є причиною виникнення імунодефіцитних станів, які, у свою чергу, є підґрунтям для активації опортуністичних інфекцій, однією з яких є цитомегаловірусна інфекція (ЦМВІ). Відомо, що цитомегаловірус (ЦМВ) здатний індукувати гіперчутливість уповільненого типу, формуючи своєрідний синдром взаємного обтяження [2, 7]. Саме тому, метою дослідження було вивчити домінуючі механізми формування алергічної реакції у хворих на алергодерматози шляхом виявлення змін клітинної та гуморальної ланок імунітету, активності загального комплекменту та вмісту циркулюючих імунних комплексів, виявити вплив на ці зміни цитомегаловірусної інфекції.

#### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 114 хворих на алергічні дерматози (серед них 25 осіб без супровідної ЦМВІ і 89 хворих, інфікованих ЦМВ). Клітинний імунітет визначали підрахунком субпопуляцій лімфоцитів (методом непрямой імунофлюоресценції з допомогою мишачих моноклональних антитіл). Рівень сироваткових імуноглобулінів класів А, М, G визначали методом радіальної імунодифузії в гелі за Манчіні, Ig E – за допомогою твердофазного ензимного імуноаналізу типу ELISA на тест системах DIAMEB. Концентрацію циркулюючих імунних комплексів (ЦК) досліджували методом преципітації в 10 % розчині поліетиленгліколю з наступним фотометруванням за Ю.А. Гриневиц, Л.Я. Каменець. Активність системи комплекменту (CH<sub>50</sub>) визначали за 50 % гемолізом.

Наявність ЦМВІ за допомогою кількісного визначення специфічних до ЦМВ IgM та IgG у сироватці крові методом твердофазного ензимного імуноаналізу типу ELISA на тест-системах UBI MAGIWEL™ (США). Підтверджували визначенням ДНК ЦМВ методом полімеразної ланцюгової реакції в плазмі крові та слині на тест-системах „АмпліСенс-50 CMV-500/800-ВКО” (Росія) на ампліфікаторі PERKIN ELMER. Статистичну обробку виконували обчисленням критерію Ст’юдента (t).

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Із 114 пацієнтів у 89 (78,07 %) виявлено антитіла IgM та (або) IgG до ЦМВ. З метою детальної характеристики гетерогенності вірусного інфікування всі пацієнти були розподілені на чотири групи залежно від рівня специфічних анти-ЦМВ антитіл. Серопозитивні хворі склали 3 групи: до I віднесли пацієнтів з підвищеним рівнем IgM і нормальним IgG, до II – осіб з нормальним рівнем IgM і підвищеним IgG, до III – осіб з підвищеними рівнями обох класів анти-ЦМВ антитіл; а групу порівняння склали серонегативні хворі. Наявність цитомегалії підтверджено виявленням ДНК ЦМВ у 69,6 %. Серед серонегативних хворих на ДНК вірусу у біологічних рідинах не було.

У всіх хворих були порушення у клітинній ланці імунного гомеостазу (табл. 1). Встановлено істотне зниження кількості CD3<sup>+</sup> в усіх трьох групах серопозитивних та серонегативних до ЦМВ осіб порівняно з нормальними показниками на 24,5 % і 27,5 % відповідно, зниження кількості CD8<sup>+</sup> (на 35,1 % і на 41,1 %, p<0,01). Спостерігалось збільшення співвідношення CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> на 48,7 % у хворих, інфікованих ЦМВ, та на 57,5 % у тих, хто цієї інфекції не мав (p<0,001). Причому, серед хворих I групи цей показник був на 18,2 % вище, ніж у хворих II-ї, та на 19,4 % вище порівняно з особами, що належать до III групи.

Таблиця 1

Імунологічні зміни у хворих на алергодерматози (M±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 <sup>+</sup> , %	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 <sup>+</sup> , %	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 <sup>+</sup> , %	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 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	1,87± 0,11	2,78± 0,20*** ○	3,40± 0,21*** ◇ □	2,78± 0,13***	2,74± 0,18***	2,95± 0,25***
CD22 <sup>+</sup> , %	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 <sup>+</sup> , %	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***
ЦІК, 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: \* – p<0,05, \*\* – p<0,01, \*\*\* – p<0,001 порівняно із здоровими; # – p<0,05, ## – p<0,01 порівняно із хворими без ЦМВ; □ – p<0,05 порівняно із хворими, в яких виявлено IgM та IgG до ЦМВ; ◇ – p<0,05; ○ – p<0,05 порівняно із хворими, в яких виявлено лише IgG або IgM до ЦМВ відповідно.

Дефіцит Т-клітинного ланцюга імунітету за рахунок зниження рівня Т-клітин з фенотипом CD8<sup>+</sup> більш характерний для реакіоного типу алергічної реакції. Хоча зміни кількості регуляторних субпопуляцій Т-лімфоцитів можуть спостерігатись і при імунокомплексному, і при цитотоксичному типах [2, 5, 8].

У серопозитивних хворих на 36,6 %, у серонегативних – на 39,7 % порівняно із здоровими була істотно зниженою активність системи комплементу в сироватці крові.

Погіршення процесів елімінації алергенів демонструвало зростання вмісту ЦІК: 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 імунокомплексного типу алергічної реакції (за реактивного типу їх рівень підвищується незначно) [1, 2, 9].

Неоднозначними були зміни гуморального імунітету. У всіх хворих, незалежно від інфікування ЦМВ, в 1,5 разу зростала концентрація IgA, основним призначенням якого є захист слизових оболонок. В 1,8 разу у інфікованих та в 1,7 разу у неінфікованих збільшувався вміст IgM – антитіл ранньої фази імунної відповіді, які мають високу авідність до крупних антигенів (фагів, вірусів). 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 імунокомплексного та цитотоксичного механізмів алергії [2, 4].

Особливої уваги заслуговує виявлення змін загального IgE, 3 даних, наведених у таблиці 2, впливає, що підвищений рівень IgE характерний лише для частини хворих на алергодерматози (32,6 % серопозитивних та 24,0 % серонегативних до ЦМВ). Але 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 не відмічено.

Таблиця 2

Рівень IgE у сироватці крові хворих на алергодерматози ( $M \pm m$ )

Критерій	Показник	Хворі на алергодерматози				
		Серопозитивні до ЦМВ (n=89)	I група – з Ig M до ЦМВ (n=5)	II група – з Ig G до ЦМВ (n=38)	III група – з Ig M і G до ЦМВ (n=46)	Серонегативні до ЦМВ (n=25)
Підвищений рівень IgE	n, абс	29	1	13	15	6
	n, %	32,6±5,0	20,0±17,9	34,2±7,7	32,6±6,9	24,0±8,5
	IgE, од/мл	412,66±46,92 *	121,40	385,34±74,43 #	452,25±66,39 #	193,20±11,20
Нормальний рівень IgE	n, абс	60	4	25	31	19
	n, %	67,4±5,0	80,0±17,9	65,8±7,7	67,4±6,9	76,0±8,5
	IgE, од/мл	37,76±3,92	29,23±13,09	39,39±5,37	32,65±3,38	34,73±6,46

Примітки: \* –  $p < 0,001$  порівняно із хворими, неінфікованими ЦМВ; # –  $p < 0,001$  порівняно із хворими, в яких виявлено IgM до ЦМВ.

Таким чином, підтверджується той факт, що імунна система, яка має високий деструктивний потенціал, може не тільки попереджати розвиток захворювань, але і сприяти їх виникненню при неадекватному антигенному впливі або при зниженні здатності до імунної регуляції [3, 6, 7]. При цьому реактивний (IgE-залежний) тип алергічної реакції притаманний лише частині хворих. Він на 8,6 % частіше і більш виражений у хворих, інфікованих ЦМВ, особливо з тенденцією до хронізації вірусного процесу. А у решти пацієнтів алергічний процес реалізується переважно IgE-незалежними реакціями – цитотоксичною, імунокомплексною та (або) клітинно-опосередкованою.

#### ВИСНОВКИ

1. У всіх хворих на алергодерматози незалежно від наявності цитомегаловірусної інфекції виявлено пригнічення Т-клітинного ланцюга імунної системи, збільшення імунорегуляторного індексу, зростання

функціонального напруження гуморального імунітету (підвищення вмісту Ig A, M, G у крові), зниження активності загального комплементу і підвищення вмісту циркулюючих імунних комплексів.

2. У третини хворих підвищується рівень загального IgE, його концентрація в інфікованих цитомегаловірусом у 2,1 разу вища, ніж у пацієнтів без цієї інфекції.

3. У хворих на алергічні дерматози домінує (у 71,7 %) IgE-незалежний (цитотоксичний, імунокомплексний та (або) клітинно-опосередкований) тип алергічної реакції. IgE-залежний варіант (у 28,3 %) частіше виявляється у хворих з цитомегаловірусною інфекцією.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Ищейкин К.С. Сравнительное изучение показателей иммунной системы в детей больных атопическим дерматитом и экземой // Украинський журнал дерматології, венерології, косметології. – 2009. – № 2. – С. 58-63.

2. Клиническая иммунология и аллергология: Учебное пособие / Под ред. А.В. Караулова. М.: Медицинское информационное агенство, 2002. -651с.

3. П'ятницький Ю.С. Стан імунної та гепатобіліарної систем у дітей з atopічним дерматитом і корекція виявлених порушень методом системної ензимотерапії: Дис... канд. мед. наук: 14.01.10 / Національний медичний ун-т ім. О.О.Богомольця. - К., 2002. – 190с.

4. Туркевич О.Ю. Функціональні показники шкіри та імунний статус у хворих на професійний дерматоз до та після лікування // Український журнал дерматології, венерології, косметології – 2003. – № 3. – С. 12-14.

5. Хазизов И.Е. Нарушение Т-клеточного иммунитета у больных с экземой, atopическим дерматитом, псориазом // Клиническая медицина. – 1991. – Т. 69, № 10. – С. 36-40.

6. Boguniewicz M, Leung DY. Atopic dermatitis: a disease of altered skin barrier and immune dysregulation // Immunological Reviews. – 2011. –v. 242. – N 1. – P. 233-246.

7. De Benedetto A. , Kubo A. , A Beck L. Skin Barrier Disruption: A Requirement for Allergen Sensitization? / Journal of Investigative Dermatology – 2012. – N 132. –p. 949–963.

8. Minnicozzi M, Sawyer RT, Fenton MJ. Innate immunity in allergic disease // Immunological Reviews. – 2011. – v. 242. – N 1. – P.106-127.

9. Tovey ER, Kemp AS, Almqvist C, Sharland A, Marks GB. Do immune responses to inhaled skin flakes modulate the expression of allergic disease? // Clinical and Experimental Allerg. – 2007. – v. 37. –N 8. – P. 1199-1203.