

Особенности эпидемиологических и клинико-иммунологических взаимосвязей инфекций, вызванных вирусами герпеса и описторхисами, у жителей г. Томска

Черевко Н.А., Огородова Л.М., Васильева М.В.

The main features of epidemiology and clinical-immunological interactions of infections caused by herpes viruses and opisthorchiasis at residents of Tomsk

Cherevko N.A., Ogorodova L.M., Vasiliyeva M.V.

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

© Черевко Н.А., Огородова Л.М., Васильева М.В.

С целью установления эпидемиологических и клинико-иммунологических особенностей инфекций, вызванных вирусами герпеса и описторхисами, в этиологии и патогенезе аллергических заболеваний у жителей г. Томска обследовано 350 человек. Установлена высокая частота инфицированности вирусом простого герпеса 1-го и 2-го типов в сравнении со средними показателями по России во всех исследуемых группах. Частота сенсибилизации разной степени выраженности аллергических реакций составила 74%. В группах волонтеров с описторхозом распространенность аллергической сенсибилизации выше по сравнению с группой инфицированных герпесом. Сочетание аллергической сенсибилизации у герпес-инфицированных пациентов связано с риском развития рецидивирующего течения инфекции, т.е. с частотой и тяжестью клинических проявлений последнего.

Ключевые слова: герпес-инфекция, описторхозная инвазия, бронхиальная астма, иммунная система.

To elucidate the epidemiological, clinical and immunological characteristics of infections caused by herpes viruses and opisthorchiasis in the etiology and pathogenesis of allergic diseases, we examined 350 residents of Tomsk. The high frequency of infection among residents of Tomsk with herpes simplex virus types 1 and 2, in comparison with the average for Russia in all the groups studied. The level of sensitization and the different severity of allergic reactions in the studied sample was 74%. In groups of volunteers infected with opisthorchiasis, the prevalence of allergic sensitization is higher than the group infected with herpes. The combination of allergic sensitization in herpes-infected patients is associated with the risk of recurrent course of infection, ie with the frequency and severity of clinical manifestations of the latter.

Key words: herpes infection, opisthorchiasis invasion, bronchial asthma, immune system.

УДК 616.523:616.995.122.21]-036.22-07-097(571.16)

Введение

В последние годы все большее внимание исследователей привлекают персистирующие вирусные инфекции, вызванные вирусом простого герпеса (ВПГ). Инфицированность населения ВПГ превышает 90%, а часто возникающие рецидивы герпетической инфекции (ГИ) встречаются у 2—6% людей [5, 10]. Персистенция и реактивация ГИ зависят от полиморфизма генов иммунного ответа [5, 9]. При хронической рецидивирующей вирусной инфекции формируется пожизнен-

ная иммуносупрессия, стойкая лейкопения [3]. Доказана способность герпес-вирусов и гельминтов инициировать выработку специфических иммуноглобулинов (Ig) E [1]. Ранее было показано, что пациенты с аллергической бронхиальной астмой (БА) — жители г. Томска имеют статистически значимый высокий процент диагностических титров к ВПГ [2, 8].

Известно, что в основе аллергических заболеваний лежит генетическая предрасположенность к аномаль-

но повышенному иммунному ответу по Т-хелперам типа 2 (Th2) на аллергены (домашняя пыль, шерсть домашних животных, пищевые продукты, пыльца трав и деревьев, условно-патогенные бактерии, микроскопические грибы) [7].

Данные о влиянии хронических вирусных и паразитарных патогенов на иммунитет при аллергических болезнях противоречивы. С одной стороны, согласно «гигиенической гипотезе», паразитарные и вирусные инфекции в раннем возрасте могут оказывать защитный эффект против дальнейшего развития аллергии (А). С другой стороны, показано, что хроническое течение медленных вирусных инфекций (гепатиты, герпес) и паразитозов поддерживается Th2-типом иммунного ответа. Однако этот тип ответа сопровождается гиперпродукцией IgE, что может приводить к отмене толерантности к неинфекционной группе аллергенов бытового окружения [7, 10] на фоне частых обострений инфекции. Поэтому особое внимание привлекает роль инфекционных агентов, которые могут изменять характер иммунного ответа организма [1] в случае их латентного течения. В литературе нет четких доказательных данных, что герпес-вирусы и описторхозная инвазия являются причиной обострения и утяжеления течения БА, а также что рецидивирующая вирусная инфекция может приводить к повышению стойкой гиперреактивности слизистых, включая этапное развитие А к неинфекционным аллергенам. Для оценки популяционной эпидемиологии и патогенеза развития аллергических заболеваний в Сибирском регионе данные патогены представляют особый интерес.

Цель настоящего исследования — установление эпидемиологических и клинико-иммунологических особенностей инфекций, вызванных вирусами герпеса и описторхисами, в этиологии и патогенезе аллергических заболеваний.

Материал и методы

Обследовано 350 жителей г. Томска (72 мужчины и 278 женщин) в возрасте от 18 до 55 лет. Обследование и анкетирование участников проводили на базе медицинского объединения «Центр семейной медицины» (г. Томск).

Все обследуемые были разделены на четыре группы: 1-я — 100 пациентов, состоящих на учете с подтвержденным диагнозом «атопическая бронхиальная

астма легкой и средней степени тяжести». Диагностика астмы проведена в соответствии с программой GINA (2004);

2-я — 50 пациентов, состоящих на учете с диагнозом «бронхиальная астма, протекающая на фоне описторхозной инвазии»; 3-я — 100 волонтеров, имеющих диагностически значимые титры антител к ВПП с разным клиническим течением герпес-инфекции. На момент исследования они не предъявляли клинических жалоб и не состояли на диспансерном учете с аллергическими или вирусными заболеваниями: клещевой энцефалит, гепатит, папилломавирусная инфекция; 4-я — 100 волонтеров с подтвержденной описторхозной инвазией (ОИ), включая рецидивирующий характер инвазии.

Все волонтеры были подвергнуты клиническому осмотру врача, паразитологическому (копроовоскопия) и аллергологическому обследованию (кожное алерготестирование с пищевыми, бытовыми, эпидермальными, пыльцевыми аллергенами производства АО «Биомед» им. И.И. Мечникова (Россия)).

Процедура проведения кожных алергопроб (КАП) соответствовала стандартам ВОЗ. Обязательной была проверка названия препарата, серии, концентрации аллергена (PNU/мл (PNU — protein nitrogen unit — единица белкового азота, соответствует содержанию 0,00001 мг белкового азота в 1 мл аллергена)), срока годности, целостности флакона и физических свойств препарата. Алергопробы выполняли на коже внутренней поверхности предплечья. Место аппликации протирали 70%-м этиловым спиртом. В стерильные маркированные шприцы набирали с соблюдением всех правил асептики 0,01%-й раствор гистамина, тест-контрольную жидкость и диагностические аллергены пищевой, бытовой, пыльцевой и эпидермальной групп производства ОАО «Биомед» им. И.И. Мечникова. Препараты наносили по одной капле (0,1 мл) на дезинфицированную кожу на расстоянии 30—40 мм друг от друга. Затем стерильными скарификаторами, индивидуальными для каждого больного и для каждого препарата, наносили через капли препаратов по одной царапине длиной до 5 мм. Местная реакция на аллерген оценивалась через 15—20 мин. Результаты кожных проб с аллергеном учитывали только в тех случаях, когда тест-контрольная жидкость давала отрицательную реакцию, а 0,01%-й раствор гистамина — положительную реакцию.

По результатам КАП у волонтеров в 1-й и 2-й группах в 100% случаев получена положительная сен-

сублизация к группам исследуемых аллергенов (положительные КАП). В 3-й и 4-й группах имелись различные итоговые результаты КАП, поэтому была проведена дополнительная стратификация и выделены подгруппы сравнения: с отрицательными КАП — «ГИ—А» и «ОИ—А»; с положительными КАП — «ГИ+А» и «ОИ+А».

Основным материалом исследования служила кровь, взятая натощак в одинаковых условиях процедурного кабинета в утренние часы с 08.00 до 09.00, все перечисленные ниже показатели определялись в сыворотке крови волонтеров.

Иммунологическое обследование включало иммуноферментное тестирование сыворотки крови на наличие общего сывороточного уровня IgE (реагенты ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск); специфических титров IgM и IgG к ВПГ 1-го, 2-го типов (стандартные наборы IgG и IgM к ВПГ 1-го и 2-го типов, ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск), маркера вирусного гепатита В (HbsAg.) специфических антител к антигенам лямблий, аскарид, токсокаров (реагенты ЗАО «Вектор Бест», г. Новосибирск). Все измерения перечисленных параметров проводились с использованием лабораторного комплекса StatFax-2200 + StatWash.

Критериями исключения из исследования были положительные результаты обследования на HbsAg, паразитарные инфекции и обострение хронических неинфекционных заболеваний.

Результаты представлены как медиана *Me* и перцентили (нижний Q_1 и верхний Q_3 квартили) и обработаны с помощью программного пакета Statistica 6.0 с использованием непараметрического критерия Манна—Уитни [6]. Достоверными считали различия при значении $p < 0,05$. Дополнительно обработка результатов исследования проводилась с использованием критерия отношения шансов (ОШ) с расчетом для него 95%-го доверительного интервала (ДИ).

Результаты и обсуждение

В ходе обследования выявлено, что частота инфицированности вирусами простого герпеса первого (ВПГ-1) и второго (ВПГ-2) типов составляет 97,08 и 38,68% соответственно, что превышает средние значения показателей по России [4]. Рецидивирующее течение ГИ (проявления инфекции более 4—5 раз в год) установлено в 20% случаев, эпизодическое (эпи-

зоды инфекции до 3 раз в год) — в 50%, латентное (отсутствие клинических проявлений ГИ когда-либо) — в 30% случаев.

При оценке титров специфических антител к вирусам герпеса обнаружены отрицательные значения IgM к ВПГ-1, -2 у всех волонтеров, высокие значения IgG к ВПГ-1, -2 (1 : 3200—1 : 12800) — у 84% обследованных, низкие значения IgG к ВПГ-1, -2 (1 : 400—1 : 800) — у 14% волонтеров.

Для оценки сочетания аллергической сенсибилизации и течения ГИ были проанализированы результаты КАП и значения общего уровня IgE. В целом положительные КАП получены у 74% волонтеров. В 3-й группе у 49% обследованных впервые диагностированы позитивные кожные тесты с аллергенами, и эти результаты не сопровождалась клиническими симптомами аллергии (признак латентной сенсибилизации). В 1-й и 2-й группах КАП оказались позитивными в 100% случаев с разной степенью выраженности. В 4-й группе позитивные КАП отмечены в 73% случаев. Таким образом, в группах обследованных, инфицированных описторхозом, распространенность аллергической сенсибилизации статистически достоверно ($p < 0,05$) выше по сравнению с 3-й группой.

Во всех группах, включая 3-ю, лидировала поливалентная сенсибилизация (в разных сочетаниях), при этом, несмотря на колебания IgE, наиболее высокие значения были установлены в 1-й и 2-й группах (табл. 1).

Таблица 1

Уровень общего IgE в исследуемых группах

Группа	IgE, КЕ/л (норма до 100 КЕ/л)	
	<i>Me</i>	$Q_1—Q_3$
ГИ—А	32,8	6,1—78,4
ГИ+А	107,7	46,8—245,6
ОИ—А	70,9	22,9—236,9
ОИ+А	82,7	23,6—233,9
БА	142,2*	48,5—375,9
ОИ+БА	136,6*	27,3—687,6

* Статистически достоверные отличия ($p < 0,05$) по сравнению с группой ГИ—А.

В 3-й группе чаще, чем в других, встречалось сочетание пыльцевой и бытовой сенсибилизации, в 4-й группе чаще зарегистрировано сочетание бытовой и пищевой сенсибилизации.

Как известно, положительные результаты КАП отражают не только наличие специфической сенсиби-

лизации, опосредованной повышением уровней IgE-антител, но также Th2-цитокинопосредованную регуляцию иммунитета у таких субъектов.

Далее была проведена оценка клинического течения встречающейся ГИ (рецидивирующее, эпизодическое, латентное) с учетом дифференциации вкладов аллергической сенсибилизации и описторхозной инвазии.

Таблица 2

Частота встречаемости герпес-инфекции в зависимости от клинического течения, % (абс.)

Характер клинического течения	ГИ-А (52 человек)	ГИ+А (48 человек)	ОИ-А (27 человек)	ОИ+А (73 человека)	БА (100 человек)	ОИ+БА (50 человек)
Латентное течение	51,9 (27)	39,6 (19)*	51,9 (14)	23,3 (17)*	27,0 (27)*	14,0 (7)*
Эпизодическое течение	36,5 (19)	37,5 (18)	37,0 (10)	53,4 (39)*	42,0 (42)	70,0 (35)*
Рецидивирующее течение	11,5 (6)	22,9 (11)*	11,1 (3)	23,3 (17)*	31,0 (31)*	16,0 (8)*

* Статистически достоверные отличия ($p < 0,05$) по сравнению с группой ГИ-А.

Латентное течение ГИ чаще других отмечено в подгруппах ГИ-А и ОИ-А: каждый второй волонтер отрицал клинические проявления ГИ когда-либо (табл. 2). В этих подгруппах не выявлено признаков аллергической сенсибилизации, так как не установлено жалоб на симптомы аллергии и (или) положительных результатов КАП.

Пациенты, у которых получены положительные КАП, демонстрировали достоверно ($p < 0,05$) более низкое число случаев латентного течения ГИ (табл. 2) по сравнению с подгруппами ГИ-А и ОИ-А. Минимальное количество случаев латентного течения ГИ установлено в группах с диагностированной БА и ОИ с положительными КАП.

Эпизодическое течение ГИ зарегистрировано во всех группах, однако наибольшее число его реализации характерно для подгрупп с описторхозной инвазией — ОИ+БА, ОИ+А ($p < 0,05$) (табл. 2). Вероятно, эпизодический тип течения ГИ ассоциирован с описторхозной инвазией в сочетании с аллергией, так как подгруппы ОИ-А и ГИ-А не отличались по количеству случаев эпизодического течения.

Рецидивирующее течение ГИ зафиксировано у обследованных разных групп в интервале от 11 до 30%. Наименьшее количество случаев рецидивов ГИ встречалось в подгруппах ГИ-А и ОИ-А, наибольшее — у пациентов с БА, ГИ+А, ОИ+А, ОИ+БА (табл. 2). При этом в 1-й группе частота рецидивирующих форм ГИ статистически выше ($p < 0,05$), чем во 2-й группе и в подгруппах ОИ+А и ОИ-А. У всех без исключения волонтеров в 1-й и 2-й группах зарегистрирована полivalentная сенсибилизация с наиболее высоким уровнем сывороточного IgE.

Проведенный анализ критерия ОШ позволил установить во всех группах риск развития эпизодиче-

ских форм течения ГИ с нарастанием IgE. При рецидивирующем течении такой риск присутствует только в 1-й группе, в остальных — ничтожен. Вероятно, рецидивирующее течение ГИ связано с более сложными механизмами взаимодействия вирусов и иммунной системы хозяина, включая индуцирующие воздействия различных факторов на уровень провоспалительных цитокинов и апоптоз инфицированных вирусом клеток.

Анализируя клинические особенности течения ГИ, следует заметить, что от латентного к манифестному рецидивирующему течению нарастает число обследованных с сенсибилизацией к неинфекционным аллергенам. По-видимому, клиническая реактивация ГИ чаще ассоциирована со сложными механизмами, формирующими аллергическую сенсибилизацию к неинфекционным антигенам, чем с ОИ. Описторхозная инвазия, развивающаяся без аллергии, не влияет на механизмы реактивации ГИ. При этом в группах с сочетанием ОИ и аллергии реализуются в большем количестве эпизодические формы ГИ. Следовательно, сочетание паразитарной инвазии с аллергией не приводит к формированию клинически тяжелых форм ГИ. При БА, сочетанной с ОИ, нарастает число реализованных случаев с рецидивирующим течением герпетической инфекции, однако их меньше, чем в группе БА.

Таким образом, реактивация ГИ связана с развитием Th2-типа иммунного ответа, формирующегося в популяционном иммунитете в ответ на влияние неинфекционных ксенобиотиков.

Заключение

Полученные данные свидетельствуют о высокой частоте инфицированности жителей г. Томска ВПГ 1-го

и 2-го типов в сравнении со средними показателями по России. Рецидивирующее течение герпес-инфекции установлено в 20% изученных случаев. Частота выявления сенсibilизации и разной степени выраженности аллергических реакций в представленной выборке составила 74%. В группах пациентов, инфицированных описторхисами, распространенность аллергической сенсibilизации выше по сравнению с группой, в которой отсутствовала описторхозная инвазия. Наличие аллергической сенсibilизации у герпес-инфицированных пациентов ассоциировано с риском развития рецидивирующего течения инфекции, т.е. с тяжестью и частотой клинических признаков инфекции. Сочетание аллергического процесса, герпетической инфекции и описторхоза чаще обуславливает клинические проявления эпизодического течения герпетического процесса.

Литература

1. Гервазива В.Б., Сверановская В.В., Шерниус Ю.А. и др. Роль респираторных вирусов в развитии аллергии // Цитокины и воспаление. 2003. Т. 2, № 3. С. 3—8.
2. Евдокимова Т.А., Огородова Л.М. Влияние хронической описторхозной инвазии на клиническое течение и иммунный ответ при атопической бронхиальной астме у детей // Педиатрия. 2005. № 6. С. 12—14.
3. Еришов Ф.И. Современный арсенал антигерпетических лекарственных средств // Инфекции и антимикробная терапия. 2001. № 4. С. 100—104.
4. Ильина Н.И. Аллергия — болезнь цивилизации // Медицина. Качество жизни. 2005. № 5. С. 10—13.
5. Кривицкая В.З., Соминина А.А., Суховецкая В.Ф. и др. Иммунопатологический аллергический Th2-тип противовирусного гуморального иммунного ответа у детей с респираторно-синцитиальной вирусной инфекцией // Цитокины и воспаление. 2004. Т. 3, № 3. С. 34—40.
6. Лакин Г.Ф. Биометрия. М.: Наука, 1990. 300 с.
7. Симбирцев А.С. Цитокины в иммунопатогенезе и лечении аллергии // Рос. аллергол. журн. 2007. № 1. С. 5—19.
8. Червко Н.А., Романова С.О. Особенности алгоритмов иммунного ответа у пациентов с герпетической инфекцией // Рос. аллергол. журн. 2008. № 1. С. 333—336.
9. Червко Н.А., Фрейдлин М.Б., Брагина Е.Ю. и др. Связь полиморфизма генов цитокинов с особенностями клинического течения герпес-инфекции // Цитокины и воспаление. 2009. Т. 8, № 4. С. 32—36.
10. Yazdanbakhsh M., Kremsner P., van Ree R. Allergy, parasites and the hygiene hypothesis // Science. 2002. V. 296. P. 490—494.

1. Гервазива В.Б., Сверановская В.В., Шерниус Ю.А. и др. Роль респираторных вирусов в развитии аллергии // Цитокины и воспаление. 2003. Т. 2, № 3. С. 3—8.
2. Евдокимова Т.А., Огородова Л.М. Влияние хронической описторхозной инвазии на клиническое течение и иммунный ответ при атопической бронхиальной астме у детей // Педиатрия. 2005. № 6. С. 12—14.
3. Еришов Ф.И. Современный арсенал антигерпетических лекарственных средств // Инфекции и антимикробная терапия. 2001. № 4. С. 100—104.

Поступила в редакцию 11.03.2010 г.

Утверждена к печати 13.05.2010 г.

Сведения об авторах

Н.А. Червко — канд. мед. наук, доцент кафедры иммунологии и аллергологии СибГМУ (г. Томск).

Л.М. Огородова — заслуженный деятель науки РФ, д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАМН, зав. кафедрой факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета СибГМУ (г. Томск).

М.В. Васильева — канд. мед. наук, научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории СибГМУ (г. Томск).

Для корреспонденции

Червко Наталья Анатольевна, тел. 8-913-820-5052, факс (3822) 51-11-06, e-mail: chna@cfm.tomsk.ru