

13. Сенчук А.Я. Вагітність і активний туберкульоз легень: сучасний погляд на стару проблему / А.Я. Сенчук, О.М. Базелюк: зб. наук. праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: Інтермед, 2010. – С. 297-305.
14. Серов В.Н. Анемия при беременности / В.Н. Серов // Репродуктивное здоровье женщины. – 2006. – № 1 (25). – С. 63-68.
15. Стаханов В.А. Влияние туберкулеза органов дыхания на течение беременности и перинатальные исходы / В.А. Стаханов, О.В. Макаров, С.И. Каюкова // Рос. мед. ж. – 2006. – № 3. – С. 22-25.
16. Швецов М.В. Дискуссионные вопросы применения препаратов железа при анемии беременных / М.В. Швецов, Н.В. Старцева // Кан. мед. ж. – 2008. – Т. 89, № 6. – С. 821-826.

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ АНЕМИИ БЕРЕМЕННЫХ, БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

А.П. Боюк, С.П. Полева

Резюме. В статье приведены литературные данные особенностей течения анемии у беременных, больных туберкулезом легких. Выявлена существенная зависимость осложнений беременности от степени тяжести анемии и активности туберкулезного процесса. Показано, что при туберкулезе эритроциты крови беременной изменяют свою форму и структуру.

Ключевые слова: анемия беременных, туберкулез, диагностика, профилактика.

TOPICAL QUESTIONS OF ANEMIA IN PREGNANT WOMEN, SUFFERING FROM PULMONARY TUBERCULOSIS

A.P. Boiuk, S.P. Poliova

Abstract. The paper presents bibliographical data pertaining to the specific characteristics of the course of anemia in gravidas afflicted with pulmonary tuberculosis. An essential dependence of pregnancy complications on the degree of anemia severity and the activity of the tuberculous process has been revealed. It has been shown that blood erythrocytes of a pregnant woman change their form and structure under the conditions of active tuberculosis.

Key words: anemia of pregnancy, tuberculosis, diagnostics, prophylaxis.

Regional Hospital (Khmel'nyts'kyi)
M.I. Pyrohov National Medical University (Vinnytsia)

Рецензент – д.мед.н. Л.Д.Тодоріко

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 1 (61). – P. 157-161

Надійшла до редакції 11.10.2011 року

© А.П. Боюк, С.П. Полева, 2012

УДК 616.9-0532

Л.Н. Величко, М.Б. Макарова

СИНДРОМ ХРОНИЧЕСКОЙ УСТАЛОСТИ И ИММУННОЙ ДИСФУНКЦИИ У ЛИЦ С РЕЦИДИВИРУЮЩИМИ ВИРУСНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ: ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ЧЕРТЫ И ПОДХОДЫ К ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ

Лаборатория иммунологии ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В.П. Филатова АМН Украины», г. Одесса

Резюме. В обзоре представлены клинические и иммунопатологические особенности постинфекционного синдрома хронической усталости, развивающегося на фоне вирусных инфекций и иммунных дисфункций, а также проведен анализ подходов к иммунотропной терапии при данных состояниях.

Ключевые слова: синдром хронической усталости, вторичный иммунодефицит, рецидивирующие вирусные инфекции, иммунологическая коррекция.

Введение. Синдром хронической усталости (СХУ) – часто встречающаяся патология нашего времени, главным клиническим признаком которой является немотивированная выраженная об-

щая слабость, на длительное время выводящая человека из активной повседневной жизни. СХУ известен под различными названиями: синдром поствирусной астении, синдром хронической

© Л.Н. Величко, М.Б. Макарова, 2012

усталости и иммунной дисфункции, миалгический энцефаломиелит. Как самостоятельное заболевание СХУ впервые был выделен в 1988 г. Центром по контролю заболеваний (The Centers for Disease Control, Атланта, США).

Поводом для этого послужило внезапное увеличение числа больных с жалобами на тяжелую постоянную усталость, сопровождающуюся рядом соматических и психологических симптомов без видимой причины заболевания, в штате Невада в 1984 г. Синдром не ограничивается какими-либо географическими или социально-демографическими группами.

В последние годы установлено, что СХУ может развиваться на фоне вирусных инфекций, других инфекционных заболеваний (преимущественно риккетсиозной и спирохетозной природы) [17], стрессиндуцированных состояний [20, 24]; может сопровождать токсикозы [27], лекарственную терапию, нарушение питания [25, 28], аллергические реакции [10, 16, 22]; сопутствовать гормональным сдвигам, в том числе аутоиммунного генеза [6], значительным физическим нагрузкам и др. Определены патогенетические, клинические, психосоциальные и прогностические различия между постинфекционным и неинфекционным СХУ [4, 15].

В настоящее время во всем мире ведутся широкомасштабные научные исследования, посвященные решению вопросов патофизиологии, диагностики и лечения этой патологии. Суммируя эти данные, можно сказать, что СХУ – это комплекс определенных симптомов, развивающихся на фоне ряда заболеваний и сопровождающихся нарушениями иммунных, эндокринных и нервно-психических функций.

Вирус Эпштейн-Барра, цитомегаловирус, вирусы простого герпеса I, II, VI типов, вирусы Коксаки, гепатита С, энтеровирусы, ретровирусы могут служить триггерными факторами СХУ. Дебют СХУ нередко связан с острым гриппоподобным заболеванием. Убедительными представляются также данные о высокой частоте обнаружения герпес-вирусов и признаков их реактивации. Многие симптомы при этом заболевании также можно объяснить хронической вирусной инфекцией, ее иммуносупрессивным действием (прямым и опосредованным). Полностью не исключается возможность существования еще не идентифицированного вируса (вероятнее всего, из группы герпес-вирусов), вызывающего СХУ, в то время как другие известные вирусы (EBV, CMV, HHV-6 и др.) могут играть вторичную роль, реактивируясь на фоне нарушенного иммунного статуса [7, 8].

Иммунная система человека – сложно организованная многоуровневая структура, имеющая центральные и периферические органы, свой язык передачи информации внутри и вне системы (цитокины, хемокины и др.), постоянно и одновременно реагирующая на многочисленные экзогенные и эндогенные агенты, раздражения,

сигналы. Важно подчеркнуть, что иммунная система функционирует в тесной связи с нервной, эндокринной и вегетативной нервной системами, с другими органами и тканями. Соответственно, при сбоях в функционировании иммунной системы будут страдать другие внутренние органы и системы и, наоборот, расстройства или патология в нервной, эндокринной и других системах и органах приведут к нарушению функционирования иммунной системы.

Данные литературы и собственный клинический опыт показывают целесообразность учета вирусного возбудителя и характера иммунологических нарушений при оценке клиники и патогенеза этого патологического состояния с целью проведения рациональной терапии.

Целью данного обзора является анализ клинических и иммунопатогенетических особенностей постинфекционного СХУ, развивающегося на фоне вирусных инфекций и иммунных дисфункций, а также анализ подходов к иммуотропной терапии при данных состояниях.

Изменение иммунологического статуса при данных состояниях характеризуется снижением NK-активности, ростом процентного содержания в крови Т-лимфоцитов, экспрессирующих активационные маркеры, падением пролиферативной способности лимфоцитов в ответ на антигенные и митогенные стимулы, ростом продукции провоспалительных цитокинов, гипергаммаглобулинемией, повышением содержания антител и иммунных комплексов [17]. Частым иммунодиагностическим признаком СХУ является снижение иммунорегуляторного индекса CD4/CD8 [25], что свидетельствует о дисбалансе в соотношении иммунорегуляторных Т-клеточных субпопуляций. СХУ часто сопутствует рост общего аллергоспецифического Ig E, что свидетельствует об ассоциации СХУ и атопии [16]. При данном заболевании обнаруживаются в значительных титрах аутоантитела к миелину, скелетной и гладкой мускулатуре и ДНК [31].

Изучение особенностей функционирования основных механизмов противовирусного иммунитета при вторичных иммунодефицитных состояниях с вирусным синдромом и СХУ, показало наличие нарушения индуцированной продукции α -IFN и γ -IFN более, чем в 90 % случаев [1].

В основе функциональных сдвигов со стороны иммунных клеток лежит нарушение продукции цитокинов лимфоцитами и другими клетками, участвующими в иммунном ответе [18]. Снижение NK-цитотоксичности, как диагностически значимого признака СХУ, признается практически всеми исследователями [23, 32] особенно при постинфекционном синдроме вирусной природы. Падение уровня продукции γ -IFN при СХУ, как основного регулятора функций NK клеток, лежит в основе иммунной недостаточности данных клеток [32]. При СХУ увеличивается уровень провоспалительных цитокинов в ЦНС и падает уровень γ -IFN, что ведет к развитию таких симптомов

заболевания, как анорексия, пирогенные и поведенческие эффекты [14].

Рядом авторов [5] выявлено, что при СХУ определяется снижение концентрации Ig G за счет прежде всего G₁ и G₃ классов, а также повышение уровня антивирусных антител разного типа.

В литературе имеются данные о повышении уровня циркулирующих иммунных комплексов, повышении содержания интерлейкина 1, а также фактора некроза опухолей [4].

G. Kennedy et al. [21] в своей работе изучали состояние естественной резистентности при СХУ, в частности, функциональное состояние нейтрофилов. Автор особое внимание обращает на усиление секреции нейтрофильными гранулоцитами такого провоспалительного медиатора, как TGF b₁, ограничивающего адгезию лимфоцитов и самих нейтрофилов, а также их миграцию через эндотелий. При этом заболевании, по многочисленным данным, резко усиливается синтез лейкоцитами различных провоспалительных цитокинов, в том числе IL-6, IL-1b, TNF 2 [11, 19].

При СХУ установлены сдвиги в экспрессии генов, связанных с функцией хроматина, нуклеосом, цитоплазматических везикул, мембранного транспорта, рецепторов, содержащих в своем составе G-белки [5]. Дисфункция иммунной системы при СХУ характеризуется как количественными, так и функциональными нарушениями.

В основе функциональных сдвигов со стороны лимфоцитов при СХУ лежат нарушения на уровне ядра, митохондрий, мембранного и секреторного аппарата клеток, что приводит к нарушению продукции цитокинов лимфоцитами и другими клетками, участвующими в иммунном ответе.

Таким образом, дефекты функционирования иммунной системы в виде расстройств основных механизмов противовирусной защиты как раз и приводят к возникновению клинических проявлений вирусного инфекционного синдрома в виде повторных упорно рецидивирующих респираторных и герпесвирусных инфекций, а уже на фоне последних впервые возникают, формируются и поддерживаются клинические проявления СХУ.

Анализ вышеизложенных сведений позволяет предполагать гетерогенность иммунных дисфункций при СХУ, что может зависеть от характера течения заболевания и других факторов.

Ассоциация СХУ с хроническими вирусными инфекциями нередко требует для лечения использования препаратов рекомбинантного α-IFN. Действительно, на фоне применения этих препаратов удавалось добиться восстановления иммунологической реактивности в пользу Th1- лимфоцитов. Препараты α-IFN были высокоэффективными в восстановлении функциональной активности естественных киллеров [30].

Однако оказалось, что длительное лечебное применение этих препаратов может усугублять некоторые проявления СХУ. Впервые с этой проблемой столкнулись при лечении хронического гепатита С с использованием комбинации α-IFN и

рибавирин. На этом фоне стали получать осложнения в виде развития депрессии и некоторых субклинических поведенческих реакций, интерпретированных впоследствии как побочные состояния, связанные, как было установлено, исключительно с побочным действием интерферонотерапии [12, 13]. Однако оказалось, что α-IFN индуцирует метаболизм триптофана – предшественника серотонина, что приводит к падению уровня этого нейротрансмиттера с последующим развитием депрессии. Нарушения серотонинергической нейромедиаторной функции при терапии α-IFN могут иметь не только центральный характер, но и распространяться на периферическую нервную систему [29], поскольку этот цитокин снижает экспрессию рецепторов к серотонину – 5-HT_{1A} [9].

При проведении лечения СХУ необходимо выбирать оптимальную продолжительность лечения α-IFN, чтобы избежать и других побочных эффектов интерферонотерапии – угнетение кроветворения, гемолитической анемии, лейкопении, тромбоцитопении [2]. При длительном введении больших концентраций IFN, формируются антиинтерфероновые антитела, которые нейтрализуют вновь вводимые препараты интерферона. Антитела к интерферону ингибируют фагоцитарную активность макрофагов [26].

Принимая участие в иммунных реакциях организма, IFN стимулирует неспецифическую цитотоксичность иммуноцитов и, кроме того, стимулирует экспрессию молекул HLA в тех популяциях клеток, которые обычно не экспрессируют эти антигены. В свою очередь, это может явиться причиной усугубления аутоиммунного ответа организма. Введение больших доз рекомбинантного интерферона может привести к развитию заболевания щитовидной железы, аутоиммунному синдрому (ревматоидный артрит, волчаночный синдром, тромбоцитопеническая пурпура) [2].

Применение индукторов интерферона позволяет «включить» в организме собственные системы синтеза интерферона α, β и γ. В отличие от рекомбинантных интерферонов, индукторы интерферона (амиксин IC, циклоферон, кагоцел) не обладают антигенностью, не вызывают гиперинтерферонемии, не стимулируют неспецифическую цитотоксичность, не усиливают аутоиммунный ответ организма [3].

В мозговой ткани IFN синтезируется только в ответ на индукцию низкомолекулярными препаратами, которые способны проникать через гематоэнцефалический барьер. К ним относятся амиксин IC, циклоферон, кагоцел и др.

В настоящее время индукторы дополняют рекомбинантные препараты IFN и все шире используются в клинике. Большинству из них присущи не только противовирусные и противоопухолевые эффекты, но и различные иммуномодулирующие влияния.

Применение в комплексной противовирусной терапии амиксина IC приводит к увеличению активности макрофагов, NK-клеток, усилению

антителообразования, восстановлению соотношения Т-киллеров, Т-супрессоров [3, 9], что сопровождается и клиническим улучшением. Важно сочетать индукторы IFN с другими противовирусными препаратами. При таком комбинированном использовании удается получить положительный терапевтический эффект. При необходимости – повторные курсы иммуномодулирующего лечения для предотвращения рецидивов.

Правильное применение иммунокорректирующей терапии позволяет минимизировать побочные эффекты и добиться максимальной терапевтической эффективности. Если не проводится адекватная иммунокорректирующая терапия на фоне рецидивирующих хронических вирусных инфекций, у больных могут развиваться различные осложнения. Повышается риск развития опухолей (особенно на фоне длительной вирусной репликации), аутоиммунной патологии. Кроме того, у таких пациентов нередко возникает соматогенно обусловленная депрессия и другие расстройства психики.

Таким образом, проблема диагностики и лечения СХУ и иммунной дисфункции у лиц с рецидивирующими вирусными инфекциями на сегодняшний день является очень актуальной и требует поиска эффективных при данном синдроме лекарственных средств и подходов к лечению, дополнительных клинических исследований лечебных возможностей индукторов интерферона.

Литература

1. Арцимович Н.Г. Синдром хронической усталости / Н.Г. Арцимович, Т.С. Галушкина // М.: Научный мир, 2002. – 220 с.
2. Ершов Ф.И. Продукция интерферона при использовании индукторов разной природы / Ф.И. Ершов, Н.Н. Носик, Э.Б. Тазулахова // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 1983. – № 2. – С. 66-68.
3. Ершов Ф.И. Противовирусные средства / Ф.И. Ершов, Н.П. Чижов, Э.Б. Тазулахова // СПб., 1993. – 104 с.
4. Корнеев А.В. Синдром хронической усталости иммунной дисфункции / А.В. Корнеев, Н.Г. Арцимович // Леч. врач. – 1998. – № 3. – С. 25-32.
5. Мороз И.Н. Новое в диагностике и лечении синдрома хронической усталости / И.Н. Мороз, А.А. Подколзин // Профилактика старения. – 1999. – № 1.
6. Нестерова И.В. Modern Immunotherapy in Clinical Medicine: Present and Future / И.В. Нестерова // Russ. J. Immunol. – 1999. – Vol. 4. – P. 322-326.
7. Синдром хронической усталости и иммунной дисфункции у лиц с рецидивирующими вирусными инфекциями: клинико-иммунологические черты и особенности серотонинергической регуляции / И.В. Нестерова, И.П. Балмасова [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2006. – Т. 5, № 2. – С. 3-14.
8. Интерфероно- и иммунотерапия в практике лечения часто и длительно болеющих детей и взрослых / И.В. Нестерова, В.В. Малиновская [и др.] // USA – UK – Moscow. Capricorn Publishing, Inc, 2004. – 160 с.
9. Филиппова Т.О. Фармакологическая активность и некоторые механизмы действия новых синтетических иммуномодуляторов: автореф. дис. на соиск. науч. ст. д-ра биол. наук. – Одесса, 1996. – 47 с.
10. Delayed – type hypersensitivity and chronic fatigue Syndrome: the usefulness of assessing T-cell activation by flow cytometry – preliminary study / I.L. Brunet, A.P. Liaudet, R. Later [et al.] // Allerg. Immunol. (Paris). – 2001. – Vol. 33. – P. 166-172.
11. A chronic illness characterized by fatigue, neurologic and immunologic disorders and active human herpesvirus type 6 infection / D. Buchwald, P. Cheney, D.L. Peterson [et al.] // Ann. Int. Med. – 1992. – Vol. 116. – P. 103-113.
12. Interferon-alpha-induced modulation of glucocorticoid and serotonin receptors as a mechanism of depression / W. Cai, V.I. Khaoustov, Q. Xie [et al.] // J. Hepatol. – 2005. – Vol. 42. – P. 880.
13. Association of exaggerated HPA axis response to the initial injection of interferon-alpha with development of depression during interferon-alpha therapy / L. Capuron, C.L. Raison, D.L. Musselman [et al.] // Am. J. Psychiatry. – 2003. – Vol. 166. – P. 1342-1345.
14. Drug targets in stress-related disorders / V. Covelli, M.E. Passeri, D. Leogrand [et al.] // Curr. Med. Chem. – 2005. – Vol. 12. – P. 1801-1809.
15. Difference between patients with chronic fatigue syndrome and with fatigue at an infectious disease clinic in Stockholm, Sweden / B. Evengard, E. Jonson, A. Sandberg [et al.] // Psychiatry Clin. Neurosci. – 2003. – Vol. 57. – P. 361-368.
16. Prevalence of atopy in chronic fatigue syndrome / K.L. Ferre, D.V. Cardona, G.A. Cadahia [et al.] // Allerg. Immunopathol. (Madr.). – 2005. – Vol. 33. – P. 42-47.
17. CFIDS Association of America. Immunologic aspects of chronic fatigue syndrome. Report on a Research Symposium convened by The CFIDS Association of America and co-sponsored by the US Centers for Disease Control and Prevention and the National Institutes of Health / T.R. Gerrity, D.A. Papanicolaou, I.D. Amsterdam [et al.] // New immunomodulation. – 2004. – Vol. 11. – P. 351-357.
18. Glaser R. Stress-associated immune modulation: relevance to viral infections and chronic fatigue syndrome / R. Glaser, I.K. Kiecolt-Glaser // Am. J. Med. – 1998. – Vol. 105. – P. 35-42.
19. Cytokine production by adherent and non-adherent mononuclear cells in chronic fatigue syndrome / S. Gupta, S. Aggarwal, D. See, A. Starr // J. Psychiatr. Rez. – 1997. – Vol. 31. – P. 149-156.

20. Regional prevalence of fatiguing illness in the United States before and after the terrorist attacks of September 11, 2001 / C. Heim, C. Bierl, R. Nisenbaum [et al.] // Psychosom. Med. – 2004. – Vol. 66. – P. 672-678.
21. Increased neutrophil apoptosis in chronic fatigue syndrome / G. Kennedy, V. Spense, C. Underwood [et al.] // J. Clin. Pathol. – 2004. – Vol. 57. – P. 891-893.
22. Prevalence of allergen – specific IE among patients with chronic fatigue syndrome / K. Kowal, R.S. Schacterle, P.H. Schur [et al.] // Allergy Asthma Proc. – 2002. – Vol. 23. – P. 35-39.
23. Psychosocial characteristics and immunological functions in patients with postinfectious chronic fatigue syndrome and noninfectious chronic fatigue syndrome / A. Masuda, T. Munemoto, T. Yamanaoka [et al.] // J. of Behavioral Medicine. – 2002. – Vol. 5. – P. 477-485.
24. Deployment stressors and a chronic multisymptom illness Gulf War veterans / R. Nisenbaum, D.H. Barrett, M. Reyes [et al.] // J. Nerv. Ment. Dis. – 2000. – Vol. 188. – P. 259-266.
25. Patarca R. Cytokines and chronic fatigue syndrome / R. Patarca // Ann N.Y. Acad. Sci. – 2001. – Vol. 933. – P. 152-200.
26. Rabinovitch M. Anti-interferon globulin inhibits macrophage phagocytic enhancement in vivo by tilorone or Newcastle disease virus / M. Rabinovitch, R.E. Manejeas // Cell. Immunol. – 1978. – Vol. 39, № 2. – P. 402-406.
27. Chronic fatigue syndrome following a toxic exposure / D. Racciatti, I. Vecchiet, A. Ceccomancini [et al.] // Sci. Total Environ. – 2001. – Vol. 270. – P. 27-31.
28. Risk factor for CFS: a case control study / M. Reyes, I.G. Dobbins, A.C. Mawle [et al.] // J. Choric Fatigue Syndr. – 1996. – Vol. 2. – P. 17-33.
29. Irritability rather than depression during interferon treatment is linked to increased tryptophan catabolism / S. Russo, I.P. Kema, E.B. Haagsma [et al.] // Psychosomatic Medicine. – 2005. – Vol. 67. – P. 773-777.
30. See D.M. Alpha-interferon treatment of patients with chronic fatigue syndrome / D.M. See, I.G. Tilles // Immunol. Invest. – 1996. – Vol. 25. – P. 153-164.
31. Vernon S.D. Evaluation of autoantibodies to common and neuronal cell antigens in chronic fatigue syndrome / S.D. Vernon, W.C. Reeves // I. Autoimmune Dis. – 2005. – Vol. 2. – P. 5.
32. Whiteside T.L. Natural killer cells and natural killer cells activity in chronic fatigue syndrome / T.L. Whiteside, D. Friberg // Am. I. Med. – 1998. – Vol. 105. – P. 27-34.

СИНДРОМ ХРОНІЧНОЇ ВТОМИ ТА ІМУННОЇ ДИСФУНКЦІЇ В ОСІБ З РЕЦИДИВНИМИ ВІРУСНИМИ ІНФЕКЦІЯМИ: ІМУНОЛОГІЧНІ ОЗНАКИ ТА ПІДХОДИ ДО ІМУНОЛОГІЧНОЇ КОРЕКЦІЇ

Л.М. Величко, М.Б. Макарова

Резюме. В огляді представлені клінічні та імунопатогенетичні особливості постінфекційного синдрому хронічної втоми, що розвивається на тлі вірусних інфекцій та імуних дисфункцій, також проведений аналіз підходів до імуотропної терапії при цих станах.

Ключові слова: синдром хронічної втоми, вторинний імунодефіцит, рецидивні вірусні інфекції, імунологічна корекція.

SYNDROME OF CHRONIC FATIGUE AND IMMUNE DYSFUNCTION IN PERSONS WITH RELAPSING VIRAL INFECTIONS: IMMUNOLOGICAL CHARACTERISTICS AND APPROACHES TO IMMUNOLOGICAL CORRECTION

L.N. Velichko, M.B. Makarova

Abstract. The review paper presents the clinical and immuno-pathological characteristics of the postinfectious syndrome of chronic fatigue, developing against a background of viral infections and immune dysfunctions and an analysis of approaches to immunotropic therapy under these condition has been performed.

Key words: syndrome of chronic fatigue, secondary immunodeficiency, relapsing viral infections, immunologic correction.

State Institution «The Institute of Eye Disease and Tissue Therapy
named after V.P. Filatov of Ukraine's AMS» (Odessa)

Рецензент – проф. І.Й.Сидорчук

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 1 (61). – P. 161-165

Надійшла до редакції 10.11.2011 року