

УДК 616.8-022.7-097+616.98:578.825+616.523-06

Т.Є.Саєнко

АВТОІМУННІ РЕАКЦІЇ В ОСІБ З ІНФЕКЦІЙНО-ЗАПАЛЬНИМИ УРАЖЕННЯМИ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ НА ФОНІ ГЕРПЕСВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ

ДУ „Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В.Громашевського АМН України”, м. Київ

Резюме. Вивчено показники автоімунної активності цільної плазми крові та її компонентів за допомогою методу комплексної токсиметрії, визначені кореляційні зв'язки між автоімунними реакціями та ендотоксемією в осіб з інфекційно-запальними ураженнями нервової системи на фоні герпесвірусної інфекції з метою

розробки підходів щодо детоксикаційної та імунооптимізуючої терапії. Доведено, що автоімунні реакції в цієї категорії осіб тісно пов'язані з проявами ендотоксемії.

Ключові слова: ендотоксемія, цитолітична та автоімунна активність, нейроінфекції, герпесвіруси.

Вступ. Упродовж останніх років спостерігається значне зростання уваги клініцистів до герпесвірусних інфекцій у зв'язку з тенденцією до збільшення кількості випадків підгострого і хронічного перебігу захворювань, зокрема з ураженнями нервової системи. Не виключається ролі герпесвірусів у розвитку повільних нейроінфекцій [6, 8].

У літературі є низка повідомлень про негативний вплив ендотоксикозу на перебіг і наслідки різних захворювань [2, 4]. Відомо, що в кров'яному руслі осіб з інфекційно-запальними ураженнями нервової системи на фоні герпесвірусної інфекції накопичуються ендотоксини з прямим (цитолітична активність – ЦА) та опосередкованим (автоімунна активність – АА) механізмом пошкоджувальної дії. Ці ендотоксини беруть участь у формуванні ендотоксикозу – однієї з основних патогенетичних ланок уражень нервової системи інфекційно-запального характеру [3].

Не викликає сумнівів і той факт, що на фоні герпесвірусних інфекцій виникають різні зміни в системі імунітету. При цьому в одних випадках зміни є фізіологічним процесом, що відповідає активації різних ланок імунітету й спрямовані на знищення етіологічного чинника; в інших – патологічним, який супроводжується виникненням дискоординації між презентуючими та кілерними функціями імунокомпетентних клітин із подальшим формуванням автоімунних реакцій (АР). Останні зумовлюють розвиток чисельних ускладнень, що також негативно впливає як на перебіг, так і на результат захворювання [6].

Проте до сьогодні залишається недостатньо вивченим питання зв'язку між ендотоксемією та виникненням АР. Вирішення цього питання є надзвичайно актуальним завданням, що повинно призвести до оптимізації заходів патогенетичного лікування інфекційно-запальних уражень нервової системи, зокрема на фоні герпесвірусної інфекції.

Мета дослідження. Вивчити показники автоімунної активності цільної плазми та її компонентів із визначенням кореляційних зв'язків між АР та ендотоксемією для розробки підходів щодо застосування детоксикаційної та імунооптимізуючої терапії в осіб з інфекційно-запальними ураженнями нервової системи на фоні герпесвірусної інфекції.

Матеріал і методи. Упродовж 2008-2009 рр. нами обстежено 30 пацієнтів з інфекційно-запальними ураженнями нервової системи на фоні герпесвірусної інфекції, які проходили лікування у відділенні інтенсивної терапії та детоксикації клініки ДУ «ІЕІХ АМНУ». Вік пацієнтів складав від 18 до 54 років, з них 19 осіб – жіночої статі (63,3 %); 11 – чоловічої (27,7 %). Усім пацієнтам до початку лікування за допомогою методу комплексної токсиметрії проводили дослідження різних параметрів ендотоксикозу (потенціалів пошкоджувальної активності, механізмів пошкоджувальної дії на біологічні мішені (прямий та опосередкований), розмірів молекул та частинок токсинів, переважних ділянок їх накопичення на токсиннесучих фракціях у кров'яному руслі тощо) [1, 2]. Для токсиметричних характеристик ендотоксинів із прямим механізмом пошкоджувальної дії (токсичність) на клітини крові використано метод цитолітичної активності автолейкоцитів (ЦАЛ); ендотоксинів із опосередкованим механізмом пошкоджувальної дії (автоімунна активність), визначали вміст автолімфоцитів, які утворюють розетки з автологічними еритроцитами після їх інкубації з цільною плазмою та її різними токсиннесучими фракціями (глобуліновою, альбуміновою, вільноциркулюючою). Допустимий рівень лабораторної маніфестації ендотоксемії відповідав ЦАЛ <20 %; легкий ступінь тяжкості – 20-30 %; середній – 30-40 %; тяжкий – >40 % [2, 4].

Статистичний аналіз отриманих результатів проведений за допомогою програми “Statistica 6.0” (фірма StatSoft Inc, США). При перевірці статистичних гіпотез у цьому дослідженні критичний рівень значимості приймали за рівний 0,05. Кореляційний аналіз провели за допомогою методу Спірмена [7].

Результати дослідження та їх обговорення. У всіх пацієнтів з інфекційно-запальними ураженнями нервової системи на фоні герпесвірусної інфекції в активній фазі захворювання спостерігали значне підвищення показників ЦА та АА цільної плазми. При цьому, АА плазми була достовірно вищою за цитолітичну (відповідно $54,56 \pm 2,81$ % та $45,87 \pm 2,76$ %, $p=0,032$).

Таблиця 1

Розміри частинок (молекул) та пошкоджувальний потенціал ендотоксинів (автоімунна активність), що накопичуються на клітинних мембранах і токсиннесучих фракціях плазми крові в осіб з інфекційно-запальними ураженнями нервової системи на фоні герпесвірусної інфекції в активній фазі захворювання до початку лікування (% , $M \pm m$)

Розміри частинок (молекул) токсинів	Токсиннесучі фракції плазми крові	Потенціали автоімунної активності (n=30)
10-200 нм	Токсини на альбумінових білках	44,33±2,55 (p=0,007)
<10 нм		28,00±3,71
>200 нм		45,33±6,55 (p=0,026)
10-200 нм	Токсини на глобулінових білках	39,22±3,14 (p>0,05)
<10 нм		34,33±4,59
>200 нм		56,11±2,69 (p=0,005)
10-200 нм	Токсини вільноциркулюючі	60,78±3,24 (p=0,002)
<10 нм		37,11±2,5
>200 нм		69,44±5,24 (p=0,002)
10-200 нм	Токсини на клітинних мембранах	23,00±2,21
>200 нм		20,11±1,81

Примітка. 1) n – кількість хворих; 2) p – достовірність різниці між потенціалом автоімунної активності токсинів з розміром молекул <10 нм і потенціалом автоімунної активності токсинів з розміром частинок 10- 200 нм та >200 нм

У результаті верифікації токсиннесучої фракції, на якій відбувалося переважне накопичення ендотоксинів (основні ланки ендотоксемії), встановлено, що найбільші потенціали АА спостерігали у вільноциркулюючої токсиннесучої фракції плазми крові (60,78±3,24 %). Слід зазначити, що всі токсиннесучі фракції плазми (альбумінова, глобулінова, вільноциркулююча) мали високі показники АА, рівень яких відповідав тяжкому ступеню токсичності (>40 %). Розподіл ендотоксинів з опосередкованим механізмом пошкоджувальної дії відбувався рівномірно (p>0,05) на глобуліновій (56,11±2,69 %) та альбуміновій фракціях плазми крові (51,22±3,79 %). Найменший потенціал АА спостерігали на мембранах еритроцитів (43,11±1,44 %).

Таким чином, встановлено, що в кров'яному руслі пацієнтів із герпесвірусними нейроінфекціями відбувалося переважне накопичення вільноциркулюючих ендотоксинів (основна мішень для скерування детоксикаційного ефекту методів лікування токсикозу).

У подальшому нами досліджені характеристики ендотоксинів, що накопичувалися на кожній з токсиннесучих фракцій у цілому, та у вільній циркуляції зокрема, та, тим самим, зумовлювали виникнення потенціалів АА в токсиннесучих фракціях. Результати дослідження характеристик ендотоксинів з опосередкованим механізмом пошкоджувальної дії наведені в табл. 1.

Як видно з табл. 1, АА токсиннесучих фракцій плазми крові зумовлена переважним накопиченням на них ендотоксинів із розмірами частинок 10-200 нм та понад 200 нм.

Нами проведений кореляційний аналіз вищезазначених досліджуваних параметрів з метою встановлення зв'язків між АА цільної плазми та окремих ендотоксинів, що накопичуються на токсиннесучих фракціях плазми крові й клітинних мембранах (табл. 2), а також між їх ЦАЛ та АА (табл. 3).

Виявлено достовірну позитивну кореляційну залежність між рівнями АА цільної плазми, глобулін- та альбумін-асоційованих ендотоксинів із розмірами частинок 10-200 нм ($r=+0,69$ та $r=+0,63$ відповідно). Причому рівень АА глобулінової токсиннесучої фракції крові прямо пропорційно пов'язаний із рівнем АА всіх токсиннесучих фракцій, що накопичували ендотоксини з розмірами частинок 10-200 нм. Потенціали альбумінової токсиннесучої фракції крові також позитивно корелювали з рівнем АА глобулін- та альбумін-асоційованих ендотоксинів із розмірами частинок 10-200 нм (табл. 2).

Дані, що наведені в табл. 3, свідчать про існування достовірної кореляційної залежності між окремими параметрами АА та токсичністю компонентів плазми крові.

Встановлено достовірну позитивну кореляційну залежність між рівнем АА цільної плазми та ЦА альбумінової токсиннесучої фракції крові ($r=+0,62$). Рівень АА альбумінової фракції позитивно корелював із ЦА глобулін- і альбумін-асоційованих ендотоксинів, зокрема з ЦА глобулін-асоційованих ендотоксинів із розмірами частинок 10-200 нм ($r=+0,75$). АА глобулінової токсиннесучої фракції перебувала в прямо пропор-

Таблиця 2

Кореляційні зв'язки між потенціалами автоімунної активності ендотоксинів у пацієнтів з інфекційно-запальними ураженнями нервової системи на фоні герпесвірусної інфекції в активній фазі захворювання до початку лікування (p<0,05)

Параметри	Потенціали автоімунної активності ендотоксинів (n=30)												
	у плазмі	на глобулінах	на альбумінах	вільноциркулюючих	розміром 10-200 нм			розміром < 10 нм			на клітинних мембранах	на клітинних мембранах 10-200 нм	на клітинних мембранах > 200 нм
					на глобулінах	на альбумінах	вільноциркулюючих	на глобулінах	на альбумінах	вільноциркулюючих			
1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
2	-	0,78*	0,46	0,37	0,69*	0,63*	0,37	0,47	-0,13	0,50*	-0,06	-0,42	0,50*
3	0,78*	-	0,63*	0,58*	0,65*	0,57*	0,58*	0,55*	0,15	0,69*	0,19	-0,25	0,58*
4	0,46	0,63*	-	0,12	0,58*	0,65*	0,12	0,35	0,25	0,40	-0,12	-0,18	0,24
5	0,37	0,58*	0,12	-	0,15	0,05	1,00	0,64*	0,27	0,79*	0,31	0,19	0,15
6	0,69*	0,65*	0,58*	0,15	-	0,69*	0,15	0,16	-0,22	0,21	-0,13	-0,36	0,29
7	0,63*	0,57*	0,65*	0,05	0,69*	1,00	0,05	0,42	0,09	0,15	-0,22	-0,63*	0,50
8	0,37	0,58*	0,12	1,00	0,15	0,05	-	0,64*	0,27	0,79*	0,31	0,19	0,15
9	0,47	0,55*	0,35	0,64*	0,16	0,42	0,64*	-	0,40	0,59*	0,07	-0,21	0,33
10	-0,13	0,15	0,25	0,27	-0,22	0,09	0,27	0,40	-	0,19	-0,21	0,15	0,13
11	0,50*	0,69*	0,40	0,79*	0,21	0,15	0,79*	0,59*	0,19	-	0,33	-0,05	-
12	-0,06	0,19	-0,12	0,31	-0,13	-0,22	0,31	0,07	-0,21	0,33	-	0,37	0,27
13	-0,42	-0,25	-0,18	0,19	-0,36	-0,63*	0,19	-0,21	0,15	-0,05	0,37	-	-0,71*
13	0,50*	0,58*	0,24	0,15	0,29	0,50	0,15	0,33	0,13	-	0,27	-0,71*	-

Примітка. 1) n – кількість хворих; 2) * – достовірний кореляційний зв'язок

Таблиця 3

Кореляційні зв'язки між потенціалами автоімунної та цитолітичної активності ендотоксинів у пацієнтів з інфекційно-запальними ураженнями нервової системи на фоні герпесвірусної інфекції в активній фазі захворювання до початку лікування (p<0,05)

Параметри	Потенціали автоімунної активності ендотоксинів (n=30)																
	у плазмі	на глобулінах	на альбумінах	вільноциркулюючих	розміром 10-200 нм						розміром < 10 нм			на клітинних мембранах > 200 нм			
					на глобулінах	на альбумінах	вільноциркулюючих	на глобулінах	на альбумінах	на альбумінах	на глобулінах	на альбумінах	на альбумінах		на альбумінах		
1	0,21	0,54*	0,46	0,43	0,33	0,15	0,43	0,19	0,74*	0,64*	0,43	0,15	0,26	0,38	0,40	0,12	0,20
2	0,32	0,47	0,57*	-0,07	0,40	0,79*	-0,07	0,19	0,74*	0,64*	0,40	0,33	0,10	0,22	-0,11	-0,59*	0,55*
3	0,62*	0,66*	0,51*	0,19	0,79*	0,79*	0,19	0,19	0,74*	0,74*	0,79*	0,23	-0,04	0,24	0,01	-0,48	0,45
4	0,35	0,30	0,19	0,58*	0,20	0,20	0,58*	0,19	0,11	0,11	0,58*	0,44	0,44	0,55*	0,31	0,17	0,06
5	0,49	0,73*	0,75*	0,35	0,42	0,42	0,35	0,35	0,59*	0,59*	0,42	0,51*	0,34	0,50*	0,03	-0,35	0,46
6	0,44	0,26	0,20	-0,26	0,23	0,23	-0,26	-0,26	0,28	0,28	0,23	-0,01	-0,17	0,10	0,04	-0,61*	0,56*
7	0,35	0,30	0,19	0,58*	0,20	0,20	0,58*	0,19	0,11	0,11	0,58*	0,44	0,44	0,55*	0,31	0,17	0,06
8	0,33	0,37	0,61*	-0,27	0,44	0,44	-0,27	0,00	0,37	0,37	0,44	0,00	-0,17	0,15	-0,35	-0,31	0,19
9	0,28	0,45	0,62*	-0,02	0,74*	0,74*	-0,02	-0,02	0,41	0,41	0,74*	0,10	-0,05	0,20	0,12	-0,25	0,30
10	0,45	0,45	0,39	0,26	0,58*	0,58*	0,26	0,26	0,24	0,24	0,58*	0,19	-0,19	0,30	-0,19	-0,07	-0,10

Примітка. 1) n – кількість хворих; 2) * – достовірний кореляційний зв'язок

ційному зв'язку з ЦА цільної плазми ($r=+0,54$), ЦА альбумінів ($r=+0,66$) та глобулінів, що накопичували ендотоксини з розмірами частинок 10-200 нм ($r=+0,73$). Виявлено достовірну позитивну кореляційну залежність між потенціалами АА та ЦА вільноциркулюючої токсиннесучої фракції крові, зокрема з ЦА вільноциркулюючих ендотоксинів з розмірами частинок 10-200 нм ($r=+0,75$). Рівень АА мембранних токсинів більше 200 нм позитивно корелював з ЦА глобулін- ($r=+0,55$) та альбумін-асоційованих ендотоксинів з розмірами частинок 10-200 нм ($r=+0,56$).

Отже, отримані результати дозволяють вказати на існування взаємозв'язку між параметрами ендотоксемії та автоімунними реакціями в осіб з інфекційно-запальними ураженнями нервової системи на фоні герпесвірусної інфекції в активній фазі захворювання. Можна припустити, що виникнення автоімунних реакцій пов'язано безпосередньо з індукцією ендотоксинами, що накопичувалися в кров'яному руслі в процесі перебігу захворювання [3].

Аналіз результатів дослідження ендотоксемії, характеристик ендотоксинів і токсиннесучих фракцій крові в зіставленні з властивостями та селективною спрямованістю методів детоксикаційної терапії дозволяє дійти висновку, що серед існуючих методів детоксикації доцільно розглядати застосування озонотерапії та обмінного плазмаферезу, які можуть водночас впливати на вміст у кров'яному руслі токсинів із розміром частинок 10-200 нм та понад 200 нм. Цей факт зумовлює перевагу у виборі вищезазначених методів детоксикаційної терапії над іншими для лікування досліджуваного контингенту осіб [2, 4, 5, 9].

Висновки

1. Перебіг інфекційно-запальних уражень нервової системи на фоні герпесвірусної інфекції в активній фазі захворювання супроводжується виникненням автоімунних реакцій та ендотоксемії тяжкого ступеня.

2. Автоімунна активність плазми крові є вищою за цитолітичну. Найбільшими потенціалами автоімунної активності володіє вільноциркулююча фракція токсинів плазми крові.

3. У процесі розвитку ендотоксемії в кров'яному руслі відбувалося переважне накопичення білково-асоційованих і вільноциркулюючих ендотоксинів із розміром частинок 10-200 нм та понад 200 нм.

4. Встановлено наявність достовірних кореляційних зв'язків між автоімунними реакціями, що супроводжували перебіг нейроінфекцій герпетичної етіології, та параметрами ендотоксемії в цієї категорії пацієнтів – токсичністю цільної плазми, ушкоджуючими потенціалами ендотоксинів, які накопичувалися на токсиннесучих фракціях плазми крові та, меншою мірою, на клітинних мембранах.

Отримані дані дозволяють стверджувати, що автоімунні реакції в осіб з інфекційно-запальни-

ми ураженнями нервової системи на фоні герпесвірусної інфекції тісно пов'язані з проявами ендотоксемії, та, можливо, є токсиніндукованими.

Перспективи подальших досліджень. Зроблені висновки дозволяють обґрунтувати застосування в осіб з інфекційно-запальними ураженнями нервової системи на фоні герпесвірусної інфекції в активній фазі захворювання таких методів лікування, як озонотерапія та (або) плазмаферез, які селективно скеровані на переважну елімінацію з кров'яного русла ендотоксинів з розміром частинок 10-200 та понад 200 нм. У свою чергу, це повинно призвести до підвищення ефективності лікування ендотоксикозу, корекції імунних порушень у даній категорії осіб та позитивно вплинути на перебіг захворювання в цілому. Продовження роботи в цьому напрямку є перспективним та актуальним.

Література

1. Андрейчин М.А. Методи дослідження ендогенної інтоксикації організму / М.А.Андрейчин, М.Д.Бех, В.В.Дем'яненко // Методичні рекомендації МОЗ України. – Київ, 1998. – 31 с.
2. Пат. 74280 Україна. Спосіб вибору методу детоксикаційної терапії / Проданчук М.Г., Шейман Б.С., Осадча О.І., Волошина Н.О.: заявл. та патентовкладник – Інститут екологієні і токсикології ім. Л.І.Медведя МОЗ України, № 2004010546, заявл. 26.01.2004, опубл. 15.11.2005, бюл. №1.
3. Параметри ендотоксикозу в хворих з інфекційно-запальними ураженнями нервової системи: програма та матеріали наук.-практ. конференції ["Проблеми діагностики, профілактики та лікування екзогенних та ендогенних інтоксикацій"] (13-14 жовтня 2009 р.) / Т.Є.Саєнко, Б.С.Шейман. – Чернівці, 2009. – С. 82-83.
4. Шейман Б.С. Диференціально-діагностичні ознаки визначення схеми детоксикаційної терапії у хворих з різною патологією / Б.С.Шейман, О.І.Осадча, К.Г.Козинець // Лаб. діагност. – 1999. – № 4 (10). – С. 11-13.
5. Алехина С.П. Озонотерапия: клинические и экспериментальные аспекты / СПАлехина, Т.Г.Щербатюк. – Н. Новгород: Литера, 2003. – 240 с.
6. Исаков В.А. Герпесвирусные инфекции человека / В.А.Исаков, Е.И.Архипова, Д.В.Исаков / Рук-во для врачей; под ред. проф. В.А.Исакова. – СПб.: СпецЛит, 2006. – 301 с.
7. Сергиенко В.И. Математическая статистика в клинических исследованиях / В.И.Сергиенко, И.Б.Бондарева. – М.: ГЭОТАР Медицина, 2000. – 256 с.
8. Юшук Н.Д. Поражения нервной системы при герпетических инфекциях / Н.Д.Юшук, А.В.Степанченко, Е.П.Деконенко // Учебное пособие. – Москва: Профиль, 2005. – 95 с.
9. Renate Viebahn-Haensler. The Use of Ozone in Medicine // Translated by A.Lee. – 4th English edition. – Huegelsheim, Germany, 2002. – 164 p.

ИЗУЧЕНИЕ АВТОИМУННЫХ РЕАКЦИЙ У БОЛЬНЫХ С ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ПОРАЖЕНИЯМИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ НА ФОНЕ ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ*Т.Е.Саенко*

Резюме. В работе изучены показатели аутоиммунной активности цельной плазмы крови и ее компонентов с помощью метода комплексной токсиметрии, определены корреляционные связи между аутоиммунными реакциями и эндотоксемией у больных с инфекционно-воспалительными поражениями нервной системы на фоне герпесвирусной инфекции с целью разработки подходов к применению детоксикационной и иммунооптимизирующей терапии. Доказано, что аутоиммунные реакции у данной категории больных тесно связаны с проявлениями эндотоксемии.

Ключевые слова: эндотоксемия, цитолитическая и аутоиммунная активность, нейроинфекции, герпесвирусы.

AUTOIMMUNE REACTIONS IN PERSONS WITH INFECTIOUS-INFLAMMATORY DISORDERS OF THE NERVOUS SYSTEM WITH UNDERLYING HERPES VIRAL INFECTIONS*T.Ye.Saienko*

Abstract. The paper has studied the parameters of the autoimmune activity of the whole blood plasma and its components by means of the method of complex toxicometry, correlations between autoimmune reactions and endotoxemia in persons with infectious-inflammatory lesions of the nervous system against a background of a herpes virus infection have been determined for the purpose of elaborating approaches to detoxicating and immunooptimizing therapies. It has been corroborated that autoimmune reactions in this cohort of persons are closely connected with the signs of endotoxemia.

Key words: endotoxemia, cytolytic and autoimmune activity, neuroinfections, herpes viruses.

SE „Institute of Epidemiology and Infectious Diseases named after L.V.Gromashevskiy of Ukraine’s”, AMS (Kyiv)

Рецензент – д.мед.н. В.Д.Москалюк

Buk. Med. Herald. – 2010. – Vol. 14, № 2 (54). – P. 84-89

Надійшла до редакції 4.12.2009 року

© Т.Є.Саенко, 2010

Підсумкова науково-практична конференція

**“Здобутки
клінічної і експериментальної
медицини”**

**17 червня 2010 року
м. Тернопіль**

Адреса оргкомітету:

Тернопільський державний медичний університет імені
І.Я.Горбачевського МОЗ України
Майдан Волі, 1
м. Тернопіль, 46001
тел. (0352) 52-72-69