

ДИСБАЛАНС ИММУННОГО ОТВЕТА У ПАЦИЕНТОВ С МИАЛГИЧЕСКИМ ЭНЦЕФАЛОМИЕЛИТОМ / СИНДРОМОМ ХРОНИЧЕСКОЙ УСТАЛОСТИ

Дидковский¹ Н.А., Огурцов¹ Д.П., Крынский^{1,2} С.А., Гурская¹ О.Г., Компанец¹ И.А., Хайлов² Н.А., Малашенкова^{1,2} И.К.

¹ ФГБУ ФНКЦ физико-химической медицины ФМБА России, г. Москва;

² НИЦ «Курчатовский институт», г. Москва.

IMMUNE DYSREGULATION IN PATIENTS WITH MYALGIC ENCEPHALOMYELITIS/ CHRONIC FATIGUE SYNDROME

Didkovsky¹ N.A., Ogurtsov¹ D.P., Krynskiy^{1,2} S.A., Gurskaya¹ O.G., Kompanets¹ I.A., Hailov² N.A., Malashenkova^{1,2} I.K.

¹ FSBIS FSCC of physical-chemical medicine, Moscow, Russia;

² National Research Center “Kurchatov Institute”, Moscow, Russia.

Миалгический энцефаломиелит/синдром хронической усталости (МЭ/СХУ) – заболевание с неустановленной до настоящего времени этиологией и недостаточно изученным патогенезом. ВОЗ рассматривает МЭ/СХУ как неврологическое расстройство, сопряжённое с дисфункцией иммунной системы и классифицирует его как поствирусный синдром усталости (МКБ-10, ICD G93.3). Для МЭ/СХУ характерны инфекционно-воспалительный, психоневрологический и вегетативно-эндокринный симптомокомплекс [1]. Согласно одной из существующих на настоящий момент теорий, ведущая роль в его развитии принадлежит супрессивному воздействию хронической вирусной инфекции на иммунную систему [2,3]. Известно, что лимфотропные вирусы герпетической группы напрямую поражают клетки иммунной системы, это помогает им не только поддерживать концентрацию своих вирусных частиц, но и длительное время оставаться в пределах организма хозяина, сохраняя способность к реактивации. В случае ВЭБ-инфекции вирус поражает В-лимфоциты и латентно пребывает в них, в то время как вирусы ВГЧ-6 и ВГЧ-7 осуществляют цикл своей жизнедеятельности преимущественно в Т-клеточных линиях [4]. Герпесвирусы обладают широким набором белков, имеющих иммуносупрессивную активность (химерные белки и белки-супрессоры), что позволяет им оказывать угнетающее воздействие на некоторые иммунные реакции, например, блокировать противовирусную активность интерферонов, нарушать распознавание инфицированных клеток цитотоксическими лейкоцитами [5,6,7].

Таким образом, герпесвирусы оказывают многостороннее супрессивное воздействие на иммунную систему больного. Как показывают литературные и собственные данные, у пациентов с МЭ наблюдается наличие вторичных иммунодефицитных состояний, сопряжённых с наличием высокого титра вирусов Эпштейна-Барр и/или ВГЧ-6, длительно персистирующих в организме больного [8,9,10]. Состояние иммунной системы пациентов, страдающих миалгическим энцефаломиелитом, оценивалось во многих работах, однако полученные в них данные являются весьма противоречивыми [11,12]. Актуальной задачей является комплексное изучение иммунных расстройств у пациентов с МЭ и выделение на основании лабораторных и клинических данных различных фенотипов заболевания для разработки дифференцированных подходов к назначению терапии.

Было проведено исследование показателей естественного и адаптивного иммунитета и сыровоточного уровня цитокинов у 35 больных МЭ (основная группа, 16 мужчин и 19 женщин, средний возраст $34,5 \pm 5,1$ лет) и у 24 условно здоровых добровольцев. Определение иммуноглобулинов (IgA, M, G) в сыворотке проводили методом ИФА, определение поверхностных маркеров лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+, CD20+, CD16+, CD11b+ и HLA-DR+) проводили методом проточной цитофотометрии. Определение уровня цитокинов ИФН- α , ИФН- γ , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10 проводили методом ИФА.

Статистическая обработка результатов была проведена при помощи пакета программ Microsoft

Office Excel (Microsoft, 2007). Все численные данные представлены как $M \pm m$. Достоверность различий количественных показателей между группами определялась посредством U-критерия Манна-Уитни. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

В сыворотке крови пациентов с МЭ было установлено повышенное содержание IgA и IgM ($p < 0,001$), а также снижение концентрации IgG ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой. Результаты цитофлуориметрического исследования, проведенного для сравнения количественного состава субпопуляций лимфоцитов между группой пациентов с МЭ и контрольной группой, показали отсутствие статистически значимых различий в содержании Т-хелперов CD3+CD4+, цитотоксических лимфоцитов CD3+CD8+ и естественных киллеров CD3-CD16+.

Определение сывороточного уровня цитокинов методом ИФА показало, что уровни концентрации ИЛ-2 в исследуемой группе больных МЭ и контрольной группе статистически не различались ($2,02 \pm 0,37$ пг/мл и $2,56 \pm 0,18$ пг/мл соответственно; $p > 0,05$). Уровень ИЛ-6 в группе пациентов с МЭ был достоверно выше по сравнению с аналогичным показателем в группе контроля ($12,88 \pm 1,6$ пг/мл и $3,88 \pm 0,26$ пг/мл; $p < 0,001$). Концентрация ИЛ-8 также существенно различалась: в группе больных МЭ она была значительно выше по сравнению с контролем ($47,95 \pm 11,9$ пг/мл и $13,4 \pm 1,77$ пг/мл; $p < 0,01$). Было показано достоверное повышение концентрации ИЛ-10 в группе пациентов с МЭ относительно данного показателя в контрольной группе ($7,88 \pm 1,5$ пг/мл и $4,45 \pm 0,36$ пг/мл; $p < 0,05$). Уровень ИФН- α в сыворотке больных МЭ также был достоверно повышен ($10,65 \pm 1,75$ пг/мл и $5,28 \pm 0,89$ пг/мл; $p < 0,01$). При этом концентрация ИФН- γ была значительно снижена в группе пациентов с МЭ относительно концентрации этого же цитокина в контрольной группе (114 ± 21 пг/мл и $234,76 \pm 12,09$ пг/мл; $p < 0,001$).

Таким образом, в настоящем исследовании показано наличие дисиммуноглобулинемии, а также недостаточности и дисбаланса ключевых цитокинов у больных миалгическим энцефаломиелитом. Дисфункция гуморального иммунитета у больных МЭ выражалась в понижении у них уровня циркулирующих иммуноглобулинов класса G, что согласуется с литературными данными [13]. Такой дефицит иммуноглобулинов класса G представляет собой недостаточность гуморальной противовирусной защиты. При этом может нарушаться элиминация вирусов, находящихся вне клеток, а также уменьшаться эффек-

тивность антителозависимой клеточной цитотоксичности, что вероятно, вносит свой вклад в патогенез заболевания.

Изменения цитокиновой регуляции адаптивного иммунитета выразались в снижении Th1-цитокина ИФН- γ по сравнению с контрольной группой. Этот цитокин необходим для эффективной противовирусной защиты и вырабатывается преимущественно Т-хелперами 1-го типа и цитотоксическими лимфоцитами CD3+CD8+. Одной из его функций является активация и повышение литического потенциала цитотоксических Т- и ЕК-клеток. Несмотря на то, что уровень этих субпопуляций при МЭ не был изменен, содержание ИФН- γ оказалось сниженным. Это свидетельствует о нарушении функциональной активности данных субпопуляций адаптивного иммунитета. Возможно, эти изменения являются вторичными и в определенной степени обусловлены высоким уровнем репликации лимфотропных герпетических вирусов у пациентов.

В результате проведенных исследований при МЭ было выявлено повышение содержания провоспалительных цитокина ИЛ-6 и хемокина ИЛ-8. ИЛ-6 оказывает эффекты, сходные с таковыми провоспалительными цитокинами ИЛ-1 и ФНО α . В целом ИЛ-6 способствует как обострению хронических, так и хронизации острых воспалительных процессов. Также он обладает противовирусным действием. Одной из мишеней ИЛ-6 являются В-лимфоциты. Этот цитокин участвует в пролиферации (кофактор) и дифференцировке В-клеток, стимулирует выработку иммуноглобулинов всех классов. Несмотря на повышение его уровня, как уже отмечалось выше, у многих больных миалгическим энцефаломиелитом выявлена низкая концентрация IgG. Эти данные отражают выраженный дисбаланс в системе цитокинов при миалгическом энцефаломиелите. ИЛ-8 является мощным медиатором острого и хронического воспаления. Он усиливает хемотаксис фагоцитов (нейтрофилы, эозинофилы и другие клетки системы иммунитета), а также продукцию активных форм кислорода. Предполагают участие ИЛ-8 в хронизации воспалительных процессов.

Таким образом, у больных МЭ выявлены дисбаланс и недостаточность параметров противовирусной защиты. С учётом этого представляется важным проведение иммунореабилитации с применением препаратов рекомбинантных интерлейкинов (ронколейкин) и интерферонов, а также иммуноглобулинов для внутривенного введения.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Carruthers B.M., M. I. van de Sande, K. L. De Meirleir,

et al. Myalgic encephalomyelitis: International Consensus Criteria. 2011, Volume 270, Issue 4, pages 327–338.

2. Малашенкова И.К., Дидковский Н.А., Говорун В.М. и соавт. Роль вируса Эпштейна-Барр в развитии синдрома хронической усталости и иммунной дисфункции. *International Journal of Immunorehabilitation*. 2000, 2(1): 102-110.

3. Kondo K. Chronic fatigue syndrome and herpesvirus reactivation. *Nihon Rinsho*. 2007; 65(6): 1043-8.

4. Robertson E, editor. Epstein-Barr virus. 1st edition Vol. 1. Caister Academic Press; Norfolk, England: 2005.

5. Schmiedel D., Tai J., Levi-Schaffer F., et al. Human Herpesvirus 6B Downregulates Expression of Activating Ligands during Lytic Infection To Escape Elimination by Natural Killer Cells. *J Virol*. 2016 Oct 14;90(21):9608-9617.

6. Xiao N, Chen Q, Cai S. Regulation and evasion of host immune responses by Epstein-Barr virus. *Wei Sheng Wu Xue Bao*. 2016 Jan 4;56(1):19-25.

7. Albanese M., Tagawa T., Bouvet M., et al. Epstein-Barr virus microRNAs reduce immune surveillance by virus-specific CD8+ T cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016 Oct 18;113(42):E6467-E6475.

8. Tsai SY, Yang TY, Chen HJ, et al. Increased risk of

chronic fatigue syndrome following herpes zoster: a population-based study. *Eur J Clin*

Microbiol Infect Dis. 2014 Sep;33(9):1653-9.

9. Lerner AM, Beqaj SH, Deeter RG, Fitzgerald JT. IgM serum antibodies to Epstein-Barr virus are uniquely present in a subset of patients with chronic fatigue syndrome. *In Vivo* 2004; 18:101–106.

10. Bansal AS, Bradley AS, Bishop KN, et al. Chronic fatigue syndrome, the immune system and viral infection. *Brain Behav Immun*. 2012 Jan;26(1):24-31.

11. Russell L., Broderick G. Taylor R., et al. Illness progression in chronic fatigue syndrome: a shifting immune baseline. *BMC Immunol*. 2016 Mar 10;17:3.

12. Maes M., Bosmans E., Kubera M. Increased expression of activation antigens on CD8+ T lymphocytes in Myalgic Encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: inverse associations with lowered CD19+ expression and CD4+/CD8+ ratio, but no associations with (auto) immune, leaky gut, oxidative and nitrosative stress biomarkers. *Neuro Endocrinol Lett*. 2015;36(5):439-46.

13. Read R., Spickett G., Harvey J., et al. IgG1 subclass deficiency in patients with chronic fatigue syndrome. *Lancet*. 1988, 1(8579): 241–242.

ОЦЕНКА ЛОКАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНОМ ГЕНЕЗЕ БЕСПЛОДИЯ

Маликова Д.Б., Курбанов Д.Д., Мусаходжаева Д.А.

Андижанский государственный медицинский институт, Ташкентский педиатрический медицинский институт, РНЦ Иммунологии РУз, Андижан, Ташкент, Узбекистан

EVALUATION OF LOCAL IMMUNITY IN INFLAMMATORY GENESIS STERILITY

Malikov, D. B., Kurbanov D. D., Musaходжаева D. A.

Andijan State Medical Institute, Tashkent Pediatric Medical Institute, RSC Immunology RUz, Andijan, Tashkent, Uzbekistan

Бесплодным принято считать брак, в котором при регулярной половой жизни и отсутствии контрацепции беременность не наступает в течение 1 года. Частота бесплодия в развитых странах составляет 15-20%, из них на женское бесплодие приходится 50-60%. Наиболее распространёнными формами женского бесплодия являются трубно-перитонеальная (35-60%), эндокринная (ановуляторная) (30-40%) формы, генитальный эндометриоз (25%) [2,5,6]. Хронический воспалительный процесс органов гениталий является одной из важных причин бесплодия. Длительная и часто бессимптомная персистенция инфекционных агентов в орга-

низме приводит к выраженным изменениям в структуре органов гениталий [1,2]. В условиях постоянного присутствия повреждающего агента не происходит завершения заключительной фазы воспаления – регенерации, нарушается тканевой гомеостаз и формируется целый каскад вторичных повреждений. Вызванные нарушения приводят к ишемии и гипоксии ткани [3,4,5]. Активированные макрофаги в очаге воспаления являются источником активных форм кислорода и перекиси водорода и запускают процесс перекисного окисления липидов и повреждение клеточных мембран. Постоянная антигенная стимуляция иммунокомпетентной системы вызывает её