

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ЧАСТО РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

РУДЕНКО М.Ю., КУРЧЕНКО А.И., РОМАЩЕНКО О.В., ДРИЯНСКАЯ В.В.

Кафедра иммунологии и аллергологии с курсом медицинской генетики
НМУ имени А.А.Богомольца; ГУ «Институт урологии НАМНУ»;
ГНУ «НПЦПКМ» ГУД, Киев

Герпесвирусная инфекция в настоящее время представляет собой большую медико-социальную проблему, и исследования иммунопатогенеза ее рецидивирующего течения необходимы для улучшения качества лечения и профилактики. По статистике ВОЗ, заболеваемость вирусом простого герпеса (ВПГ) крайне высока и занимает 2-е место среди вирусных поражений человека, уступая только гриппу [1, 6, 10]. За последнее десятилетие отношение к ВПГ претерпело коренные изменения в связи с тем, что его перестали воспринимать как чисто дерматологическую проблему. Сегодня общепринятым является возможность поражения им различных органов, доказано его значение в канцерогенезе, вторичном бесплодии; все чаще появляются сообщения о роли вируса в патологии печени, головного мозга, предстательной железы, заболеваниях других систем [3, 6, 7].

Сегодня можно говорить, что заражение ВПГ ведет к пожизненной персистенции вируса с возможностью реактивации вируса и перекрестного заражения другим его серотипом. Для ВПГ характерен нейротропизм, по чувствительным нервам он проникает в нервные ганглии, где инфекция приобретает латентное течение [15].

Имунопатогенез персистирующих герпесвирусных инфекций чрезвычайно сложен и недостаточно изучен. Ряд авторов считает, что активация и репликация герпесвирусной инфекции контролируется цитотоксическими Т-лимфоцитами, сывороточными иммуноглобулинами, макрофагами, естественными киллерами и интерферонами [2, 4, 5, 8, 9, 11, 12, 14, 16, 17]. Однако, ни одна из теорий не позволяет объяснить причин, вызывающих нарушения иммунной резистентности и определяющих частоту и продолжительность рецидивов герпесвирусной инфекции, что придает особую актуальность изучению этих аспектов.

Цель работы – исследовать особенности показателей иммунитета у пациентов с персистирующей часто рецидивирующей (6 и более раз в год) герпесвирусной инфекцией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено, обследование 1200 больных, в возрасте от 24 до 49 лет (35.3 ± 1.1), страдающих

персистирующими, часто рецидивирующими (8.81 ± 2.46 раз в год) герпесвирусными инфекциями, вызванными вирусом простого герпеса 1 и 2 (HSV), Эпштейна Барр (EBV), цитомегаловирусом (CMV). Исследования проводились на базе клиники ЕвроДон (Ростов-на-Дону, РФ) и кафедры клинической иммунологии и аллергологии с курсом медицинской генетики НМУ им. А.А.Богомольца (Киев, Украина).

У всех больных, проведено определение титра и индекса авидности специфических антител IgG к CMV, HSV 1-2, EBV; показателей системного иммунитета. Определение фенотипа лимфоцита проводили с помощью непрямой иммунофлюоресценции с использованием МАт (АО «Сорбент», Москва). Результаты учитывали на проточном цитофлуориметре EPICS-XT, фирмы COULTER, США, методом мультипараметрической двухцветной цитофлуориметрии.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась путем определением выборочной средней (M), стандартного отклонения ($\pm m$) (SD) с использованием программы Excel. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался равным $p=0,05$. Достоверность различий оценивалась с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни-Вилкоксона. Обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере с помощью пакета программ Microsoft Office 2007 и дополнительной программы с набором функций для Microsoft Office Excel 2003.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Первые клинические признаки герпесвирусных инфекций на момент первичного осмотра появились менее 3 лет назад у 23% больных (276 человек), от 3 до 5 лет у 33% пациентов (396 человек), от 6 до 10 лет – 30% (360 человек), более 10 лет – 14% (168 человек); средняя длительность заболевания с момента начала первых клинических проявлений составила 4.57 ± 2.95 года. Обострения герпес-вирусных инфекций отмечались от 6 до 8 раз в год у 49% (588 человек), от 9 до 10 раз – у 33% (396 человек), от 11 и более раз – в 18% случаев (216 человек).

В составе герпесвирусных инфекции вирус Эпштейна Барр был обнаружен у 51% (612 пациентов), цитомегаловирус у 68% (816 пациентов), вирус простого герпеса первого или вто-

рого типов у 82% (984 больных) (рис. 1). Изолированная инфицированность одним вирусом HSV 1-2 наблюдалась у 20.25%, CMV – у 12.67% и EBV – у 1.5% обследованных больных.

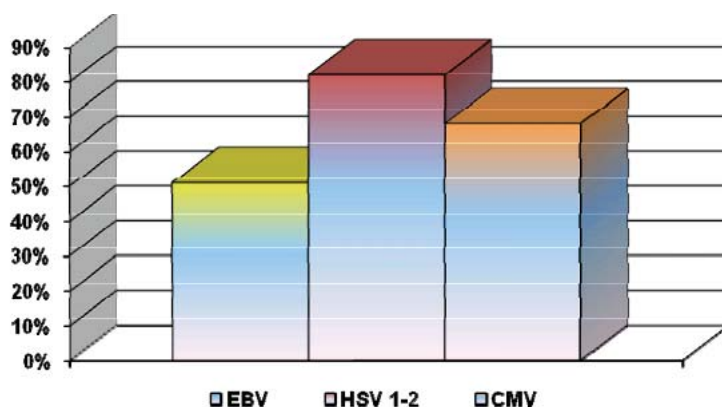


Рисунок 1. Инфицированность пациентов вирусами герпетической группы

У больных выявлены Ат с низким, средним и высоким титром IgG к CMV, HSV и EBV (рис. 2).

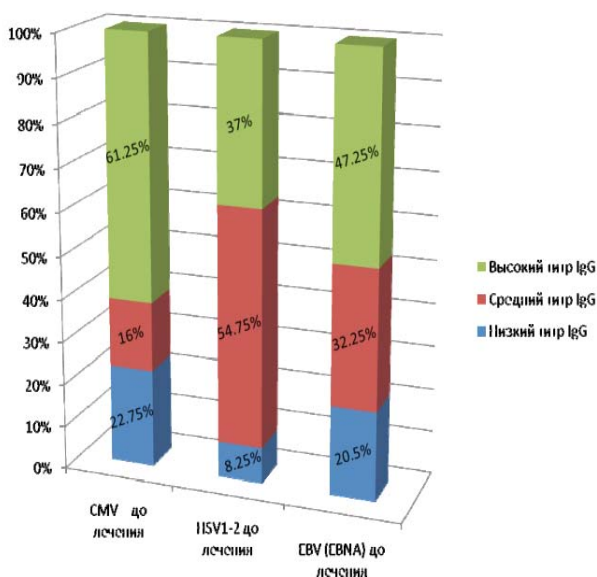
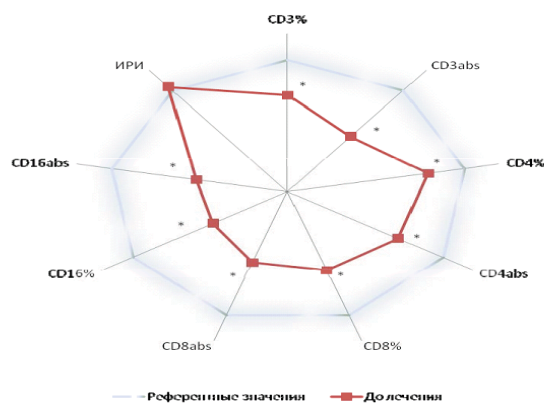


Рис. 2. Титр специфических антител в сыворотке у больных персистирующей часто рецидивирующей герпесвирусной инфекцией

При оценке специфических IgG к CMV, HSV и EBV у 42, 61.25 и 37.5% выявлены Ат с низкой, у 36, 25.25 и 47.75% – средней, 22, 13.5 и 14.75% – высокой авидностью.

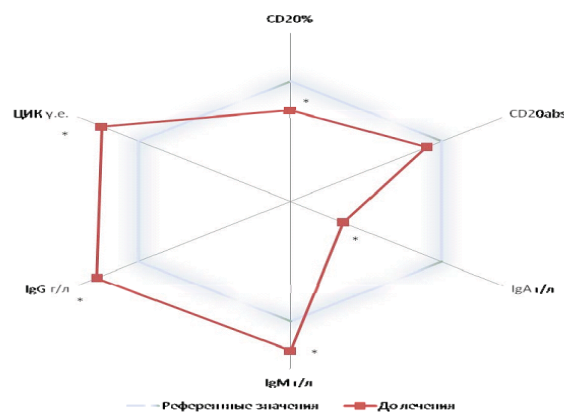
Изменения при иммунологическом обследовании характеризовались статистически достоверным ($p < 0,05$) снижением количества CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺-лимфоцитов, инверсии ИРИ не отмечено ($p > 0,05$) (рис. 3).

Выявлено достоверное снижение количества относительного уровня CD20⁺- лимфоцитов, общих IgA антител, повышение – общих IgM и IgG, циркулирующих иммунных комплексов (рис. 4).



*-достоверные различия ($p < 0,05$)

Рис. 3. Показатели клеточного звена иммунной системы больных персистирующей часто рецидивирующей герпесвирусной инфекцией в сравнении с контрольной группой здоровых доноров (60).



*-достоверные различия ($p < 0,05$)

Рис. 4. Показатели гуморального звена иммунной системы больных персистирующей часто рецидивирующей герпесвирусной инфекцией в сравнении с контрольной группой здоровых доноров (60).

Исследования маркеров активации клеток показали достоверное ($p < 0,05$) снижение уровня CD3CD25+ (3.4±2.0 в сравнении с 10.0±1.8%) и CD3HLA-DR+ (9.5±4.3 и 17.0±3.6%), повышение - CD3CD95+ клеток (8.2±4.2 и 5.1±3.0%) (рис. 5).

У пациентов не отмечено значимых различий в содержании IL-1β и IL-4 на фоне снижения в сравнении с нормой содержания IL-6 как фактора стимуляции В- и пролиферации Т-клеток, что свидетельствует о дисбалансе межклеточных взаимодействиях (таблица).

При оценке интерферонового профиля выявлено достоверное снижение среднего уровня INF-α и -β, индуцирующих противовирусную резистентность и подавляющих пролиферацию пораженных вирусом клеток. Анализ INF-γ, ответственного за активацию роста и дифференцировку Т- и В-клеток, а также усиливающего эффекты первых двух интерферонов, также показал его достоверное снижение (таблица).

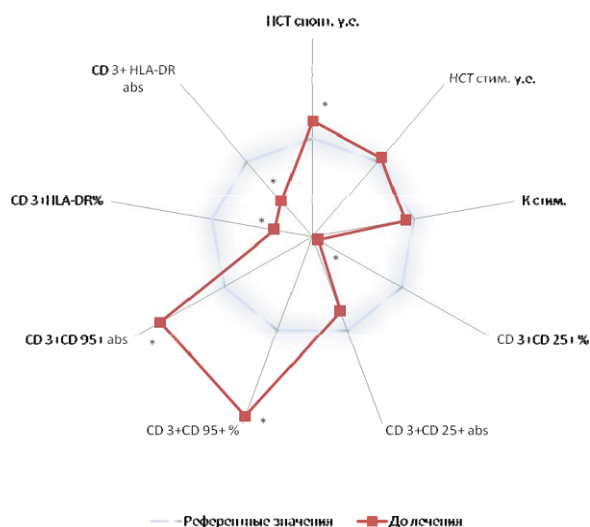


Рис. 5. Показатели фагоцитарного звена и активационных маркеров у больных персистирующей часто рецидивирующей герпесвирусной инфекцией в сравнении с нормой.

Таблица

Показатели интерлейкинового профиля у больных персистирующей часто рецидивирующей герпесвирусной инфекцией

Параметр	До лечения	Референтные значения
IL1β	47.17±42.71	48.1 ±42.62
IL4	16.36±10.99	17.61±7.46
IL6	34.45±26.29	* 57.12±14.46
INFα	13.70±7.87	* 25.23±7.76
INFβ	8.78±4.11	* 17.03±3.23
INFγ	34.00±18.91	* 40.35±17.28

Таким образом, у больных с персистирующей, часто рецидивирующей герпесвирусной инфекцией отмечена недостаточность Т-клеточного звена и неспецифической цитотоксичности, интерферонового звена, повышенная готовность клеток к апоптозу.

ЛИТЕРАТУРА

1. Диагностика герпес-вирусных инфекций человека: меморандум совещания ВОЗ // Бюллетень ВОЗ. – 2001 – Т. 69, № 3. – С. 11-19.
2. Драннік Г. М. TORCH-інфекції: герпес / Г.М. Драннік, О. В. Свідро // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2006. – № 1 (02). – С. 68-72.
3. Дюдюна А. Д. Современные аспекты клиники, диагностики и лечения герпесвирусной инфекции / А. Д. Дюдюна [и соавт.] // Дерматология. Косметология.

Сексопатология. – 2006. – № 1-2 (9). – С. 214-218.

4. Мавров Г. И. Индукция эндогенных интерферонов в комплексном лечении больных генитальным герпесом и хламидиозом / Г. И. Мавров [и соавт.] // Репрод. здоровье женщины. – 2005 – № 4 (24). – С. 27-30.
5. Полеско И. В. Иммунологический статус при простом герпесе / И. В. Полеско // Рос. мед. журнал. – 2001. – № 6. – С. 37-39.
6. Руденко А.В. Генітальний герпес та його роль у патології; нові методи лікування / А.В. Руденко, О.В. Ромащенко, В.Т. Кругліков [и соавт.] // Здоровье мужчины. – 2005. – № 2 (13). – С. 3-6.
7. Шульженко А. Е., Зуйкова И. Н. Современные подходы к диагностике и лечению герпесвирусных инфекций / А. Е. Шульженко, И.Н. Зуйкова // Лечащий врач. – 2006. – № 5. – С. 52-55.

8. Щегловитова О. Н. Влияние интерферона α на продукцию оксида азота клетками эндотелия сосудов человека, инфицированными вирусом простого герпеса 1-го типа / О.Н.Щегловитова[исоавт.]//Иммунология. – 2009. – № 5. – С. 64-69.
9. Barber D. L. Restoring function in exhausted CD8 T cells during chronic viral infection / D. L. Barber [et al.] // Nature. – 2006. – 439. – P. 682-687.
10. Beauman J. G. Genital Herpes : A Review / J. G. Beauman // Herpes. – 2006. – Vol. 13. – P. 2-12.
11. Fuller M. J. Maintenance, loss, and resurgence of T cell responses during acute, protracted, and chronic viral infections / M. J. Fuller [et al.] // J. Immunol. – 2004. – 172. – P. 4204-4214.
12. Gill N. NK and NKT cell-independent contribution of interleukin-15 to innate protection against mucosal viral infection / N. Gill [et al.] // J. Virol. – 2005. – V. 79. – P. 4470-4478.
13. Khanna K. M. Immune control of herpes simplex virus during latency / K. M. Khanna [et al.] // Curr. Opin. In Immunol. – 2004. – Vol. 16. – P. 463-469.
14. Martin-Fontecha A. Induced recruitment of NK cells to lymph nodes provides IFN- γ for Th1 priming. / A. Martin-Fontecha [et al.] // Nat Immunol. – 2004. – 5. – P. 1260-1265.
15. Perfect M. M. Use of Complementary and Alternative Medicine for the Treatment of Genital Herpes / M. Perfect [et al.] // Herpes. – 2005. – Vol. 12. – P. 2.
16. Shin H. CD8 cell dysfunction during viral infection / H. Shin, E. J. Wherry // Current Opinion in Immunology. – 2007. – Vol. 19. – P. 408-415.
17. Zhang S. Y. Human Toll-like receptor-dependent induction of interferon in protective immunity to viruses / S. Y. Zhang [et al.] // Immunol. Rev. – 2007. – Vol. 220. – P. 225-236.

РЕЗЮМЕ

ІМУНОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ПЕРСИСТУЮЧОЇ ЧАСТО РЕЦИДИВУЮЧОЇ ГЕРПЕСВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ

*Руденко М.Ю., Курченко А.І.,
Ромашенко О.В., Дріянська В.В.*

Дослідження крові хворих на персистуючу часто рецидивуючу герпесвірусну інфекцію показали зниження кількості CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD20⁺, CD3CD25⁺ та CD3+HLA-DR⁺-лімфоцитів, IgA, рівнів IL 6, INF- α і - β ; підвищення - CD3CD95⁺-клітин, IgM і IgG.

Ключові слова: герпесвірусна інфекція, інтерлейкіни, інтерферони.

SUMMARY

IMMUNOLOGIC ASPECTS OF PERSISTENT HERPES VIRUS INFECTION

*Rudenko M. Yu., Kurchenko A. I.,
Romaschenko O. V., Driyanska V. V.*

The study of blood in patients with persistent HSV showed the decrease in the level of CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD20⁺, CD3CD25⁺ and CD3+HLA-DR⁺-cells, IgA, IL 6, INF- α and - β ; the increase in the level of CD3CD95⁺-cells, IgM and IgG.

Key words: herpes virus infection, interleukins, interferons.

УДК 612.017:616.6-002.2-022.7

ОСОБЛИВОСТІ РІВНІВ МСР-1 І ТФР- β У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ТА ХРОНІЧНИЙ ПІЄЛОНЕФРИТИ

ГАЙСЕНЮК Ф.З.³, ДРІЯНСЬКА В.Є.¹, БАГДАСАРОВА І.В.¹, ЛАВРЕНЧУК О.В.¹, САВЧЕНКО В.С.², СТЕПАНОВА Н.М.¹, КАЛІНІНА Н.А.²

ДУ «Інститут нефрології НАМН України»¹;

ДУ «Інститут урології НАМН України»²; НМАПО ім. П.Л. Шупика³

Медико-соціальна проблема поширення числа хворих на хронічний пієлонефрит пов'язана з незадовільною ерадикацією збудників та неефективністю лікування з формуванням ускладнень, серед яких таке загрозове як хронічна ниркова недостатність [2, 4, 5, 9, 17]. В імунопатогенезі багатьох захворювань, в тому числі хронічних запальних, грають важливу роль цитокіни, які відповідають за всі послідовні етапи розвитку адекватної відповіді на

втручання патогену, забезпечення його локалізації та знищення, відновлення ушкодженої структури тканин. Вони регулюють розвиток місцевих захисних реакцій в тканинах з участю різних типів клітин крові, ендотелію, сполучної тканини та епітелію. Захист на місцевому рівні розвивається шляхом формування запальної реакції у відповідь на проникнення в тканини патогенів за участю прозапальних цитокінів, які синтезуються у вогнищі запалення, головним