

## Показники деяких цитокінів у хворих на хронічну герпетичну інфекцію

**К.Л. СЕРВЕЦЬКИЙ, Т.В. ЧАБАН, А.Г. ОЛІЙНИК**

*м. Одеса*

*Обстежені 35 хворих на хронічну герпетичну інфекцію і 30 здорових людей. У сироватці крові хворих встановлено зменшення вмісту IFN- $\alpha$  і IFN- $\gamma$ , а також підвищення концентрації IL-4 і IL-10. Такі зміни можуть бути одним з механізмів порушення адекватної імунної відповіді у хворих на хронічну герпетичну інфекцію.*

**Ключові слова:** *герпетична інфекція, інтерферогенез, IL-4 і IL-10*

Герпетична інфекція є однією з найпоширеніших вірусних інфекцій. За сучасними даними, інфікованість населення вірусами простого герпесу (HSV) досягає майже 100%. Сьогодні герпетична інфекція є не лише медичною, але й соціальною проблемою. За даними експертів ВООЗ у структурі смертності від вірусних захворювань герпес займає друге місце після вірусних гепатитів. Можливе одночасне активне або латентне існування кількох видів і штамів герпесвірусів в організмі людини [3, 5].

Відомо, що HSV являються внутрішньоклітинними паразитами, протягом багатьох років здатні персистувати в клітинах гангліїв центральної або периферичної нервової системи. Така персистенція вірусів пов'язується з їх здатністю «уникати» імунної реакції організму. Під впливом різних зовнішніх і внутрішніх провокуючих факторів відбувається перехід HSV в активний стан. У результаті реплікації HSV утворюються білки, які справляють супресивний вплив на імунну систему людини [2, 6].

Питанням патогенезу хронічної HSV-інфекції присвячена значна кількість різноманітних робіт сучасних вітчизняних і зарубіжних дослідників, що свідчить про певні труднощі, які торкаються механізмів розвитку і прогресування захворювання. До того ж, не існує вискоєфективних засобів лікування, за допомогою яких можна досягти повної елімінації HSV з організму хворих. На жаль, часті рецидиви, несприятливі відчуття у місцях ураження, невисока ефективність загальноприйнятих схем лікування нерідко призводять до значного погіршення фізичного і психічного стану хворих [4, 5].

Перебіг герпетичної інфекції супроводжується порушеннями в імунній системі, розвиток яких залежить від якості імунної відповіді людини на проникнення та ушкоджуючу дію HSV. Характер імунної відповіді залежить від домінуючої участі Т-лімфоцитів-хелперів (Th)

типів 1 та 2, що різняться за типом цитокінів, які вони продукують. Саме дисбаланс у співвідношенні Th1 та Th2-лімфоцитів може бути одним з основних факторів в механізмах хронізації та прогресуванні захворювання [1, 7]. Однак, при герпетичній інфекції цим питанням в сучасній літературі присвячується недостатньо уваги. На наш погляд, детальніше знання основних ланок патогенезу хронічної HSV-інфекції дозволить підвищити ефективність лікування хворих.

**Метою роботи** було вивчення стану інтерферогенезу, вмісту цитокінів інтерлейкіну (IL)-4 та IL-10 у хворих на герпетичну інфекцію.

### **Матеріали і методи**

Під нашим спостереженням знаходились 35 хворих з хронічною формою герпетичної інфекції, віком від 18 до 50 років. Можлива тривалість захворювання складала від 3 до 17 років. Згідно з клінічною класифікацією простого герпесу у всіх хворих спостерігали типові форми: у 16 (45,7%) хворих – герпетичні ураження шкіри, у 11 (31,4%) – генітальний герпес, у 8 (22,9%) – поєднання обох форм герпетичної інфекції. Частота рецидивів захворювання складала не менше 4 разів на рік. Хворих обстежували у фазі загострення герпетичної інфекції, але не пізніше 48 годин після появи висипу.

Діагноз хронічної герпетичної інфекції встановлювали на підставі даних анамнезу, клінічних проявів захворювання, підтверджували знайденням в крові хворих протигерпетичних антитіл класу Ig G і IgM.

Для кількісного визначення вмісту сироваткового IFN, IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-4 та IL-10 використовували метод проточної лазерної цитометрії із застосуванням парамагнітних часток, який ґрунтується на поетапному зв'язуванні молекули певного цитокіну з двома типами моноклональних антитіл. Дослідження здійснювали на проточному лазерному цитофлюорометрі FACS Calibur™ System (виробник Becton Dickinson), користуючись тест-системами виробника.

З метою оцінки результатів дослідження обстежено 30 здорових людей.

Статистичну обробку отриманих даних проводили на персональному комп'ютері Intel Celeron 2300 за допомогою програм Microsoft Office 2007, Statistica + for Windows.

### **Результати дослідження та їх обговорення**

Система інтерферону є універсальною системою, дія якої спрямована на розпізнавання, знищення та елімінацію чужорідної інформації. Важливим моментом в її роботі є швидкість включання в активний противірусний захист (через декілька годин після зараження). Порушення будь-якого з механізмів противірусного захисту призводить до дефектного функціонування системи інтерферону і проявляється неможливістю реалізації її чисельних ефектів та порушенням міжклітинних взаємодій.

У результаті проведених досліджень встановлені певні зміни з боку системи IFN у хворих з хронічною HSV-інфекцією. При цьому, концентрація сироваткового IFN в сироватці крові хворих практично не змінювалася протягом всього періоду спостереження і відповідала показнику здорових обстежених.

Таблиця

**Динаміка концентрації сироваткового IFN, IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-4 та IL-10 у хворих на герпетичну інфекцію (M $\pm$ m)**

Показники	Хворі на герпетичну інфекцію (n=35)			Здорові люди (n=30)
	Початок загострення	Розпал клінічних прояв	Рання реконвалесценція	
Сироватковий IFN, Од/мл	2,18 $\pm$ 0,34	2,19 $\pm$ 0,36	2,23 $\pm$ 0,16	2,31 $\pm$ 0,47
IFN- $\alpha$ , пг/мл	15,17 $\pm$ 1,07*	11,46 $\pm$ 1,29*	13,64 $\pm$ 2,35*	21,14 $\pm$ 3,52
IFN- $\gamma$ , пг/мл	11,53 $\pm$ 1,75*	8,61 $\pm$ 0,47*	12,39 $\pm$ 1,19*	18,46 $\pm$ 3,68
IL-4, пг/мл	62,45 $\pm$ 3,19*	89,08 $\pm$ 6,67*	55,28 $\pm$ 3,78*	19,23 $\pm$ 1,05
IL-10, пг/мл	46,19 $\pm$ 3,52*	65,51 $\pm$ 5,83*	57,10 $\pm$ 4,76*	16,52 $\pm$ 1,39

*Примітка.* \* – вірогідна різниця порівняно з показниками здорових людей ( $p < 0,05$ ).

Концентрація IFN- $\alpha$  і IFN- $\gamma$  набувала суттєвого зниження вже на початку загострення хвороби. Так, кратність зменшення вмісту IFN- $\alpha$  складала 1,4, а IFN- $\gamma$  – 1,6 порівняно з відповідними фізіологічними показниками. Найменші значення рівня IFN- $\alpha$  і IFN- $\gamma$  (див. табл.) відзначені у періоді розпалу клінічних прояв ( $p < 0,05$ ). Так, кількість IFN- $\alpha$  зменшувалася в 1,8 разу, а IFN- $\gamma$  – в 2,1 разу порівняно з відповідними показниками, встановленими у здорових людей. У періоді ранньої реконвалесценції вміст IFN- $\alpha$  і IFN- $\gamma$  декілька підвищувався, але був значно нижче за фізіологічні дані ( $p < 0,05$ ). Слід відмітити, що в сироватці крові і у хворих на хронічну герпетичну інфекцію, і у здорових людей спостерігали переважання IFN- $\alpha$  над IFN- $\gamma$ .

IL-4 є одним з представників цитокинової мережі, які здатні активувати Th-лімфоцити в бік Th2-лімфоцитів, що призводить до стимуляції гуморальної ланки імунної відповіді. Відповідно, протизапальний IL-4 інгібує функції Th1-лімфоцитів та пригнічує синтез прозапальних медіаторів. Слід відмітити, що IFN- $\gamma$  гальмує активність IL-4. Але й IL-4, в свою чергу, пригнічує виділення антитіл, утворення яких стимулює IFN- $\gamma$ , а разом з IL-10 він гальмує виділення IFN- $\gamma$  Th1-лімфоцитами. Одною з функцій IL-10 є стимуляція росту і диференціації активованих В-лімфоцитів, Тс-лімфоцитів та активація НК-клітин. Надлишок IL-10 призводить до зниження протиінфекційного захисту та розвитку хронічних інфекцій.

У сироватці крові хворих на хронічну герпетичну інфекцію встановлені порушення вмісту ІЛ-4 і ІЛ-10 протягом всього періоду спостереження. Однак, спрямованість динаміки кількості ІЛ-4 і ІЛ-10 була протилежною, ніж ІFN- $\alpha$  і ІFN- $\gamma$  (див. табл.). У перші дні загострення захворювання рівень ІЛ-4 в 3,2 разу, а ІЛ-10 в 2,8 разу перевищував відповідні показники здорових людей ( $p < 0,05$ ). Найбільш яскраві клінічні прояви хвороби у періоді розпалу супроводжувалися максимальними значеннями концентрації ІЛ-4 і ІЛ-10. Кратність збільшення вмісту ІЛ-4 складала 4,6, а ІЛ-10- майже 4, порівняно з фізіологічними даними ( $p < 0,05$ ). У періоді ранньої реконвалесценції кількість цих цитокінів значно перевищувала результати здорових осіб.

Таким чином, у хворих на хронічну герпетичну інфекцію відбуваються певні порушення в системі інтерферону та цитокіновій мережі. Встановлене підвищення вмісту ІЛ-4 та ІЛ-10 призводить до зсуву рівноваги Th1/Th2-лімфоцитів в бік Th2-лімфоцитів. ІЛ-10, за своїми властивостями, грає роль специфічного інгібітора функцій ІFN- $\alpha$  та ІFN- $\gamma$ , що разом з недостатністю Th1-ланки імунної відповіді сприяє виникненню недостатності в системі інтерферону. Такі зміни, на наш погляд, можуть бути одним з механізмів порушення адекватної імунної відповіді у хворих на хронічну HSV-інфекцію.

### **Висновки**

1. У хворих на хронічну герпетичну інфекцію відбуваються порушення в системі ІFN, які проявляються зниженням вмісту ІFN- $\alpha$  та ІFN- $\gamma$  у сироватці крові при одночасному збереженні рівня сироваткового ІFN.

2. Пригнічення інтерферогенезу супроводжується підвищеним вмістом протизапальних цитокінів ІЛ-4 та ІЛ-10, що сприяє зсуву співвідношення Th1/Th2-лімфоцитів в бік Th2-лімфоцитів.

3. З метою корекції встановлених порушень доцільним є призначення для комплексного лікування хворих на хронічну герпетичну інфекцію препаратів, які стимулюють виробітку власного інтерферону – індукторів ендogenous ІFN, що дозволить, на наш погляд, зменшити кількість та тяжкість перебігу рецидивів захворювання, подовжити міжрецидивний період, попереджати нові рецидиви, сприяти елімінації HSV з організму хворих і, тим самим, припиненню подальшого розповсюдження інфекції.

### **Література**

1. Кетлинский С.А. Цитокины / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев. – СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2008. – 552 с.
2. Мавров Г.І. Патогенетичне лікування хворих на геніальний герпес і хламідіоз завдяки регулюванню цитокінового профілю / Г.І. Мавров // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2009. – № 4 (23). – С. 48–54.

3. Мавров И.И. Герпес-вирусная инфекция: глобальная проблема здравоохранения / И.И. Мавров // Дерматология та венерология. – 2007. – № 1 (35). – С. 3–8.

4. Федотов В.П. Иммунотропная терапия рецидивирующего генитального герпеса / В.П. Федотов, А.Д. Дюдюн // Дерматология. Косметология. Сексопатология. – 2008. – № 3–4 (11). – С. 222–224.

5. Шульженко А.Е. Герпетические инфекции человека. Перспективы диагностики и противовирусной терапии / А.Е. Шульженко // Цитокины и воспаление. – 2005. – Т. 4, № 3. – С. 76–81.

6. Crumpacker C.S. Use of antiviral drugs to prevent herpesvirus transmission / C.S. Crumpacker // New Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 350 (1). – P. 67–68.

7. Oppenheim J. Cytokine Reference / J. Oppenheim, M. Feidman (Eds.). – London: Academic Press, 2000. – 2015 p.

### **Показатели некоторых цитокинов у больных хронической герпетической инфекцией**

**К.Л. СЕРВЕЦКИЙ, Т.В. ЧАБАН, А.Г. ОЛЕЙНИК**

*Обследовано 35 больных хронической герпетической инфекцией и 30 здоровых людей. В сыворотке крови больных установлено снижение содержания IFN- $\alpha$  и IFN- $\gamma$ , а также повышение концентрации IL-4 и IL-10. Такие изменения могут быть одним из механизмов нарушения адекватного иммунного ответа у больных хронической герпетической инфекцией.*

**Ключевые слова:** герпетическая инфекция, интерфероногенез, IL-4 и IL-10

### **Results of some cytokines in patients with chronic herpetic infection**

**K.L. SERVETS'KYI, T.V. CHABAN, A.H. OLIYNYK**

*35 patients with chronic herpetic infection and 30 healthy people were observed. Lower level of IFN- $\alpha$  and IFN- $\gamma$ , and higher level of IL-4 and IL-10 are found in blood serum of the patients. Such changes may be reason for violation of adequate immune response in the patients with chronic herpetic infection.*

**Key words:** herpetic infection, interferonogenesis, IL-4 and IL-10