

Key words: *discoloration, periodontal diseases, bleaching, individual oral hygiene, periodontium*

УДК 616-085:(616.523+616.8)57.083.3

ПРОЯВИ ІМУННОГО ДИСБАЛАНСУ У ХВОРИХ НА ГЕРПЕСВІРУСНІ УРАЖЕННЯ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ

**П.А. Дьяченко, А.О. Руденко,
Л.В. Муравська, Б.А. Пархоμεць**

Резюме. *В дослідженні вивчено стан клітинної ланки імунітету, показників цитокінового статусу, проявів аутоімунних реакцій у 32 хворих на герпесвірусні ураження нервової системи в різних стадіях захворювання. У пацієнтів підвищується в крові рівень як прозапальних, так і регуляторних цитокінів, маркерів аутоімунних процесів. Спостерігається активація обох клонів Т-хелперів, хоча зростає рівень ІЛ-4, визначального цитокіну Th2 клітин.*

Ключові слова: *герпесвіруси, нервова система, інтерлейкіни, аутоімунітет*

Патогенна дія герпесвірусів на рівні людського організму багатогранна. Після контакту з ними подальше поширення інфекції залежить від стану імунної системи організму і зумовлено конкуренцією вірусного і клітинного геномів [1].

Причини тривалої персистенції герпесвірусів в організмі людини поки до кінця не зрозумілі. Різноманітні варіанти латентності, реактивації і вірулентності у різних пацієнтів, очевидно, визначаються як особливостями збудника, так і індивідуальними особливостями параметрів гомеостазу людини [2].

Латентний характер інфекції між загостреннями дозволяє вірусу уникати ефективної дії імунної системи. Цей процес дуже складний і далекий від вирішення. Відомо, що важливу роль у контролі інфекції відіграє клітинна ланка імунітету і продукція цитокінів Т-хелперами 1 типу – перш за все інтерферону гамма (ІФН- γ) та інтерлейкіну-2 (ІЛ-2). В той же час деякі білки герпесвірусів здатні викликати імуносупресію через нейтралізацію регуляторних цитокінів або пригнічення розмноження і диференціювання вірус специфічних клонів ефекторних Т клітин. Така маніпуляція імунними механізмами хазяїна полегшується цілою низкою додаткових чинників: відсутністю в розвитку інфекції вираженої фази віремії, тобто генералізації інфекції, під час якої відбувається масовий вихід віріонів у міжклітинний простір, що стимулює імунні реакції хазяїна [3]; низькою експресією супре-

сорних вірусних поліпептидів на поверхні інфікованих клітин, що практично унеможливило їх розпізнання професійними АПК, але в той же час не заважає їм виконувати свої функції; здатністю деяких вірусних білків пригнічувати експресію генів інтерферонів та ІФН-індукованих генів [4, 5].

Реактивація латентного вірусу може відбутися під впливом стресу, травми, хірургічного втручання. На сьогодні передбачити ризик рецидиву герпесу неможливо. Оскільки розвиток і характер перебігу герпесвірусних захворювань залежить від особливостей взаємодій у системі вірус-клітина, в яких найважливішу роль відіграють інтерферони різних типів, порушення продукції останніх є однією з головних причин рецидивів інфекції і вагомим чинником ризику розвитку ускладнень герпесвірусних інфекцій (постгерпетична невралгія, парези, паралічі, гострий енцефаліт, пневмонія та ін.) [6, 7].

Деякі автори вважають, що Т-супресори, Т-хелпери, лімфокіни, цитокіни відіграють центральну роль в контролі поворотної інфекції [8].

Цитокіни – це ендogenous біологічно активні пептидні молекули, які виробляються професійними АПК, активованими імуніцитами, клітинами РЕС та іншими. Вони є медіаторами (гормонами) міжклітинної взаємодії і відіграють визначну роль при імунній відповіді, гемопоезі, запаленні, а також міжсистемних взаємодіях, регулюючи тип та інтенсивність імунних, автоімунних, запальних реакцій, проліферацію, диференціювання і апоптоз клітин як на локальному, так і на системному рівнях. Цитокіни досить умовно поділяють на регуляторні (ІЛ-2, -4, -12, ІФН- γ), прозапальні (ІЛ-1 β , -6, -8, ФНП- α) та протизапальні (ІЛ-4, -10) [9].

Мета роботи – визначити рівні експресії головних цитокінів у хворих на ураження нервової системи герпесвірусної етіології.

Матеріали та методи

Нами обстежено 32 хворих з герпесвірусним ураженням нервової системи, яким було проведено вивчення цитокінового статусу.

Жінок було 22, чоловіків – 10. За віком хворі розподілялись наступним чином: 17–29 – 11, 30–49 – 15, 50–59 – 3, 60 і старше – 4. Залежно від ураження структур нервової системи сформульовані діагнози: арахноенцефаліт (10), розсіяний енцефаломієліт (4), арахноїдит (5), енцефаліт (4), енцефаломієлополінейропатія (6), неврит трійчастого нерву (2), неврит лицьового нерва (2), менінгоенцефаліт (1). В усіх випадках було діагностовано середньо-тяжкий перебіг захворювання.

Етіологічними чинниками були: вірус Епштейна-Барр – 15, вірус герпесу людини 6-го типу – 3, вірус герпесу людини 7-го типу – 2, вірус герпесу людини 6-го типу + вірус Епштейна-Барр – 2, вірус герпесу людини 6-го типу + вірус герпесу людини 7-го типу + вірус Епштейна-Барр – 1, вірус герпесу людини 6-го типу + вірус герпесу людини 7-го типу – 1, вірус Еп-

шштейна-Барр + вірус герпесу людини 7-го типу – 1, вірус Епштейна-Барр + вірус герпесу людини 8-го типу – 1, вірус простого герпесу + вірус герпесу людини 7-го типу – 1, цитомегаловірус – 2, вірус варицелла зостер + цитомегаловірус + вірус Епштейна-Барр – 1, вірус варицелла зостер – 1. У однієї хворої була діагностована асоціація герпесвірусів в стадії персистенції (вірус Епштейна-Барр + вірус герпесу людини 6-го типу + вірус простого герпесу + вірус варицелла зостер). Ще у однієї пацієнтки була діагностовано асоційована герпесвірусна інфекція в стадії персистенції (цитомегаловірус + вірус Епштейна-Барр + вірус простого герпесу). У 15 хворих вірусна інфекція була діагностовано в стадії активації, у 5 – в стадії персистенції, у 12 – в стадії реактивації.

Результати дослідження та їх обговорення

Нами були проаналізовані зміни складу імуноцитів периферійної крові у хворих з активацією, реактивацією та персистенцією герпесвірусної інфекції.

Аналіз основних імунологічних показників при герпесвірусній інфекції дає змогу зробити висновок про мінорність змін, що спостерігаються (табл. 1).

Таблиця 1

Зміни відносного складу імунокомпетентних клітин периферійної крові у хворих із різними стадіями перебігу інфекційного процесу

	Норма	Хворі, у яких віруси в стадії активації (n=15),%	Хворі, у яких віруси в стадії персистенції (n=5),%	Хворі, у яких віруси в стадії реактивації (n=12),%
CD3+	56-65	64,1±7,6	63,8±3,42	72,6±7,1*
CD4+	25-35	38,1±6,9	47,4±3,92*	42,9±7,8
CD8+	22-26	27,5±3,8	22,6±3,8*	28,6±7,2
IPI	1,2-1,4	1,41±0,32	2,01±0,36*	1,74±0,64
B-cells	8-10	10,4±2,64*	19,1±12,3	18,9±14,2
NK-cells	17-20	10,1±2,8*	15,6±2,7	14,3±3,7

Примітка: P – статистична значимість розбіжностей показників між групами (P – статистична значимість різниці імунологічних показників, розраховувалась за методом Вілкоксона); * – статистична значимість розбіжностей показників в групах (* <0,05; ** <0,01). Ця примітка стосується подальших таблиць (2.1–3.6).

Як видно з наведених даних, у складі імунокомпетентних клітин периферійної крові відмічаються деякі мінорні зміни: виявлений субпопуляційний дисбаланс зі зростанням абсолютної кількості цитотоксичної частки лімфоцитів (CD8+), абсолютна кількість В-лімфоцитів (CD19+) має тенденцію до підвищення.

Деякі показники аутоімунної відповіді у хворих на герпесвірусну інфекцію в стадіях активації, реактивації та персистенції

	Норма	Хворі, у яких віруси в стадії активації (n=15)	Хворі, у яких віруси в стадії персистенції (n=5)	Хворі, у яких віруси в стадії реактивації (n=12)
ЦІК, у.о.	70-80	114,3±33,4	118,2±33,4	126,75±42,1
Сенсибілізація нейтрофілів до ЗБМ, %	5-7	17,06±4,1	18,25±2,3	15,5±6,7
Сенсибілізація нейтрофілів до NSE, %	3-6	17,93±4,34	24±4*	17,9±4,9
Аутоантитіла до ЗБМ, у.о.	26,05±1,5	34,88±3,9	27,7±8,3*	34,25±5

Дещо зменшується також вміст і загальна кількість зрілих Т-лімфоцитів, що несуть рецептор CD3+. Ці зміни відбуваються в основному за рахунок субпопуляції хелперів з фенотипом CD4+. Стосовно природних кілерних Т-лімфоцитів з фенотипом CD16+, то їх відсоткове співвідношення також значно падає.

При порівнянні складу імунокомпетентних клітин периферійної крові у хворих із різними стадіями життєвого циклу вірусів родини герпесу, можна зазначити, що у хворих, у яких віруси в стадії персистенції має місце більш висока кількість CD4+, В- та НК-клітин, ніж у хворих із активацією та реактивацією герпесвірусної інфекції. У той же час при реактивації інфекції ці ж показники дещо вищі, ніж при активації вірусів родини герпесу.

Також були досліджені деякі показники аутоімунної відповіді.

З цієї таблиці видно, що у хворих в стадії персистенції вірусу прояви аутоімунної агресії були виражені значно менше, ніж при активації та реактивації герпесвірусної інфекції. Суттєвої різниці між хворими з активацією та реактивацією вірусів родини герпесу виявлено не було.

При дослідженні спектра медіаторів імунної відповіді у хворих із маркерами герпесвірусної інфекції були знайдені суттєві та різноспрямовані зміни вмісту багатьох цитокинів (табл. 3).

Активація інфекції викликає підвищення сироваткової концентрації основних прозапальних цитокинів ІЛ-1β, ФНП-α. Також відзначається різке підвищення рівня сироваткового ІФН-α, (у двох хворих концентрація сироваткового ІФН-α досягала 800 нг/мл), чого не спостерігається при реактивації та персистенції герпесвірусів.

**Рівень деяких цитокінів периферійної крові
у хворих на герпесвірусні ураження нервової системи
на різних стадіях захворювання**

	Норма	Хворі в стадії активації (n=15)	Хворі в стадії персистенції (n=5)	Хворі в стадії реактивації (n=12)
ФНП- α , pg/ml	0–6	4,21 \pm 3,3	1,94 \pm 0,5	3,69 \pm 2,2
ІФН- α , ng/ml	<5	91,4 \pm 107,6*	8,24 \pm 3,2*	34,82 \pm 25,8*
ІЛ-1 β , pg/ml	0–11	2,98 \pm 2,7	5,80 \pm 6,1	5,05 \pm 4,6
ІЛ-4, pg/ml	0–4	4,77 \pm 2,7	5,38 \pm 2,7	4,11 \pm 2,7
ІЛ-10, pg/ml	0–31	11,9 \pm 11,4	7,84 \pm 5,4	7,95 \pm 7,3

На перший погляд може здатися, що високий рівень ІФН- α характеризує досить активну противірусну відповідь імунної системи, але відомо, що віруси мають спеціалізовані механізми захисту від інтерферонів. Вони синтезують білки, що імітують функції клітинних протеїнів, і таким чином протидіють захисним реакціям організму (наприклад, продукція вірусного рецептора ІФН). Також відомо, що ІФН- α є неселективним стимулятором імунної відповіді, а одночасне включення функцій Th1 і Th2 клонів Т-лімфоцитів гальмує ефективну активацію будь-якої форми імунної відповіді і приводить до розвитку імунodefіциту. Саме виснаження ефекторної ланки імунної відповіді внаслідок одночасної стимуляції обох клонів Т-лімфоцитів приводить, на наш погляд, до хронізації інфекції. Парадоксальність ситуації полягає в тому, що наслідком одночасної активації Th1 і Th2 клонів Т-клітин є слабка та неефективна відповідь з боку імунної системи на герпесвірусну інфекцію. Швидке виснаження імунних потенцій Th1-лімфоцитів приводить до остаточного переключення відповіді на гуморальну ланку, яку активує Th2 клон. Зменшення кількості ІФН- α на тлі лікування може свідчити про зниження імунної відповіді (як в наслідок зниження активності патологічного процесу, так і того, що етіотропні препарати є деякою мірою імунодепресантами).

Зниження рівня секреції ІЛ-1 β , як головного медіатора розвитку місцевої запальної реакції, на тлі лікування відповідає зменшенню клінічних проявів патологічного процесу. Цей цитокін вважається головним медіатором місцевої запальної реакції й гострофазової відповіді на рівні організму. Ця невелика молекула стимулює широкий спектр захисних реакцій, спрямованих на розвиток місцевої запальної реакції, обмеження поширення інфекції, елімінацію інфекційних агентів і відновлення цілісності пошкоджених тканин. Ефекти

ІЛ-1β є плейотропними і спрямованими на стимуляцію функціональної активності імунокомпетентних клітин, які приймають участь у розвитку природженого та набутого імунітету.

Зростання сироваткової концентрації ІЛ-10 (який є одним з найбільш важливих регуляторних цитокінів) може пояснити як і наявну імуносупресію, так і активацію Th2-імунної відповіді. ІЛ-10 блокує продукцію γ-ІФН, перешкоджає антигенпрезентуючим клітинам представляти антиген Th-1, але ні Th-2-лімфоцитам, індукуючи антигенспецифічну толерантність. Інтерлейкін-10 є плейотропним цитокіном з потужною супресивною активністю стосовно макрофагів, Т-лімфоцитів і NK-клітин, у той же час він сприяє швидкій проліферації й диференціювці В-лімфоцитів. Конститутивна експресія цього цитокіна в нормальних лімфоцитах украй низька. На відміну від нормальних гемопоетичних клітин В-клітини при різних лімфопроліферативних захворюваннях, асоційованих з вірусом Епштейна-Барр (EBV), насамперед лімфомою Беркіта, і інших злоякісних лімфомах, а також іморталізовані EBV В-клітини конститутивно експресують високі рівні ІЛ-10.

Висновки

1. При порівнянні складу імунокомпетентних клітин периферійної крові у хворих із різними стадіями життєвого циклу вірусів родини герпесу, можна зазначити, що у хворих, у яких віруси в стадії персистенції має місце більш висока кількість CD4+, В- та NK-клітин, ніж у хворих із активацією та реактивацією герпесвірусної інфекції. У той же час при реактивації інфекції ці ж показники дещо вищі, ніж при активації вірусів родини герпесу.

2. У хворих в стадії персистенції вірусу прояви аутоімунної агресії були виражені значно менше, ніж при активації та реактивації герпесвірусної інфекції. Суттєвої різниці між хворими з активацією та реактивацією вірусів родини герпесу виявлено не було.

3. У хворих на герпесвірусні ураження нервової системи підвищується в крові рівень як прозапальних, так і регуляторних цитокінів. Спостерігається активація обох клонів Т-хелперів, хоча зростав рівень ІЛ-4, визначального цитокіну Th2 клітин.

4. Отримані дані свідчать, що дисбаланс у системі цитокінового регуляторного ланцюга є ключовою ланкою імунних порушень при хронічній герпесвірусній інфекції, а незбалансованість продукції цитокінів Th-1 і Th-2 відіграє важливу роль в імунопатогенезі прогресування уражень нервової системи герпесвірусної етіології.

Література

1. Макацария А.Д. Герпетическая инфекция. Антифосфолипидный синдром и синдром потери плода / Макацария А.Д., Долгушина Н.В. – М., «Триада – X», 2002. – 80 с.

2. Stevens J.G. Human herpesvirus a consideration of the latent state / J.G. Stevens // Microbiol. Rel. – 1989. – V.53 – P. 318–332.

3. Киселев Ф.Л. Клонирование трансформированных генов вирусов папилломы человека типа 18 / Ф.Л. Киселев // Вопросы вирусологии. – 1997. – № 6. – С. 248–251.

4. Martin-Fernandez M. Preformed oligomeric epidermal growth factor receptors undergo an ectodomain structure change during signaling, / M. Martin-Fernandez, D.T. Clarke, M.J. Tobin [et al.] // J. Biophys. – 2002. – Vol.82.– P. 2415–2427.

5. Змушко Е.И. Клиническая иммунология. [Руководство для врачей] / Е.И. Змушко, Е.С. Белозёров, Ю.А. Митин. – СПб., «Питер», 2001. – 231 с.

6. Jewell A.P. Interferon-alpha up-regulates bcl-2 expression and protects B-CLL cells from apoptosis in vitro and in vivo / A.P. Jewell, C.P. Worman, P.M. Lydyard [et al.] // Br. J. Haematol. – 1994. – V.88. – P. 268–274.

7. Alexander-Miller M. Supraoptimal peptid-MHC causes a decrease in Bcl-2 levels and allows TNF α receptor II-mediated apoptosis of cytotoxic T-lymphocytes / M. Alexander-Miller, M. Derby, A. Sarin [et al.] // J. Exp. Med. – 1998. – Vol.188 (8). – P. 1391–1399.

8. Жирбут Е.Б. О механизмах активации цитомегаловирусной инфекции / Е.Б. Жирбут, Н.Б. Серебряная, И.В. Каткова // Терапевтический архив. – 1997. – №11. – С. 40–41.

9. Immunology / T. Doan [et al.] – [2nd ed.] – Lippincott's Illustrated Reviews. – Ph: Lippincott Williams&Wilkins, 2013. – P. 43.

ПРОЯВЛЕНИЯ ИММУННОГО ДИСБАЛАНСА У БОЛЬНЫХ С ГЕРПЕСВИРУСНЫМИ ПОРАЖЕНИЯМИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

П.А. Дьяченко, А.А. Руденко, Л.В. Муравская, Б.А. Пархомец

Резюме. В исследовании изучено состояние клеточного звена иммунитета, показателей цитокинового статуса, проявлений аутоиммунных реакций у 32 больных с герпесвирусными поражениями нервной системы в различных стадиях заболевания. У пациентов повышался в крови уровень как провоспалительных, так и регуляторных цитокинов, маркеров аутоиммунных процессов. Наблюдается активация обоих клонов Т-хелперов, хотя повышался уровень ИЛ-4, определяющего цитокина Th2 клеток.

Ключевые слова: герпесвирусы, нервная система, интерлейкины, аутоиммунитет

SYMPTOMS OF IMMUNE IMBALANCE IN PATIENTS WITH HERPESVIRUS INJURES OF NERVOUS SYSTEM

P.A. Dyachenko, A.A. Rudenko, L.V. Muravskaya, B.A. Parhomets

Summary. This study examined the state of cell-mediated immunity, cytokine status indicators and manifestations of autoimmune responses in 32 patients with herpetic lesions of the nervous system in different stages of the disease. Are showed increased blood levels of both proinflammatory and regulatory cytokine markers of autoimmune processes. Observed activation of both clones of T-helper cells, although elevated levels of IL-4, which determines the Th2 cytokine cells.

Key words: herpesvirus, nervous system, interleukins, autoimmunity