

ЛІКУВАННЯ ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ДІТЕЙ В АР КРИМ – ДОСЯГНЕННЯ ТА ПРОБЛЕМИ

Н.В. Римаренко

Резюме. У статті наведений аналіз результатів спостереження та лікування ВІЛ-інфікованих дітей в АР Крим. Визначені головні проблеми сьогодення дня та окреслені шляхи їх розв'язання.

Ключевые слова: ВІЛ-інфекція, антиретровірусна терапія, діти

TREATMENT OF HIV-INFECTED CHILDREN IN CRIMEA – ACHIEVEMENTS AND PROBLEMS

N.V. Rymarenko

Summary. In the article presents the analysis of results of the supervision and treatment HIV infecting of children from Crimea. Basic problems of today are marked and ways of their decision are set.

Key words: HIV-infection, antiretroviral therapy, children

УДК 616.9:612.017-08

ОСОБЛИВОСТІ ПРОДУКЦІЇ ІL-12 ПРИ ГЕРПЕТИЧНІЙ ІНФЕКЦІЇ У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ОСІБ

К.Л. Сервецький, Т.В. Чабан, А.Г. Олійник

Резюме. Обстежені 70 хворих на хронічну герпетичну інфекцію, з яких 35 – ВІЛ-інфіковані. У сироватці крові хворих встановлено зменшення вмісту ІL-12 і ІFN- γ , а також підвищення рівня ІL-4 і ІL-10. Такі зміни можуть бути одним з механізмів зниження протиінфекційного захисту і подальшого прогресування хронічної інфекції.

Ключові слова: герпетична інфекція, ВІЛ-інфекція, ІL-12

Сучасними дослідженнями доведено, що більшість вірусів, у т. ч., вірус простого герпесу і ВІЛ, використовують активацію синтезу та ефекти дії цитокінів людини для регуляції своєї експресії і підтримання вірусу у латентному стані в клітині до виникнення певних умов мікрооточення. Паразитизм вірусу характеризується використанням внутрішньоклітинних механізмів для його реплікації [1, 2, 3, 4].

Одним із результатів взаємодії вірусу і цитокінів являється посилення цитотоксичності, тобто фізіологічних реакцій, які дозволяють підвищити ефективність або збільшити продукцію вірусних антигенів за раху-

нок клітин, які раніше не були інфікованими. Як відомо, основними напрямками біологічної дії цитокінів являються захист від інфекційних хвороб і відновлення уражених тканин. Синтез цитокінів починається під час проникнення у тканини патогенів або порушення їх цілісності, що зазвичай перебігає паралельно [1, 3, 5].

У формуванні природного і набутого протиінфекційного імунітету беруть участь цитокіни, які належать до сімейства ІІ-12. Вони здатні захищати організм людини від інфекцій, в основному викликаних внутрішньоклітинними мікроорганізмами. Останніми роками було доведено, що ІІ-12 є ключовим цитокіном для посилення клітинно-опосередкованої відповіді та ініціації ефективного захисту проти вірусів, бактерій, грибів та найпростіших [3, 6, 7].

Виявленню змін продукції ІІ-12 при герпетичній інфекції присвячені лише окремі дослідження. До того ж не проведено вивчення порушень синтезу цього цитокіну при герпетичній інфекції, що перебігає на фоні інфікування ВІЛ, не розкритим залишається взаємозв'язок з іншими цитокінами, які здатні справляти вплив на синтез ІІ-12.

Метою даного дослідження являлось вивчення особливостей продукції ІІ-12 у хворих на герпетичну інфекцію та визначення факторів, що впливають на цей показник.

Матеріали та методи

Під нашим спостереженням знаходились 70 хворих на хронічну герпетичну інфекцію. Середній вік хворих складав $(34,3 \pm 1,6)$ роки. Серед обстежених було 38 жінок і 32 чоловіки. І групу спостереження склали 35 хворих на герпетичну інфекцію без супутньої патології. ІІ групу спостереження склали 35 хворих, у яких герпетична інфекція перебігала на фоні інфікування ВІЛ: у 21 хворого діагностовано ІІ стадію, а у 14 – ІІІ стадію ВІЛ-інфекції.

Діагноз герпетичної інфекції встановлювали на підставі даних анамнезу, клінічних проявів захворювання. Підтверджували знайденням у сироватці крові хворих протигерпетичних антитіл класу Ig G і IgM; DNA HSV^{1/2} за допомогою ПЛР.

ВІЛ-інфекцію діагностували за даними епідеміологічного анамнезу, клінічних прояв, результатів лабораторного обстеження – дворазове виявлення антитіл до ВІЛ методом імуноферментного аналізу.

Згідно з клінічною класифікацією простого герпесу у обстежених спостерігали типові форми захворювання: у 32 (45,7%) хворих – герпетичні ураження шкіри, у 21 (30%) – генітальний герпес, у 17 (24,3%) – поєднання обох форм герпетичної інфекції.

З метою кількісного вивчення цитокінів використовували проточну лазерну цитометрію із застосуванням парамагнітних часток. Метод ґрунтується на поетапному зв'язуванні молекули певного цитокіну з двома

типами моноклональних антитіл. Вміст цитокінів у зразках визначали за калібрувальною кривою.

Для оцінки результатів дослідження обстежено 30 здорових людей.

Результати дослідження та їх обговорення

IL-12 здатний активувати проліферацію, диференціювання NK-клітин та T-лімфоцитів, підвищувати їх цитотоксичну активність і продукцію інших цитокінів. Головний ефект IL-12 – індукція синтезу IFN- γ . При цьому синтезований IFN починає потенціювати синтез IL-12 макрофагами [3, 6].

Динаміка вмісту IL-12 у хворих на герпетичну інфекцію представлена в таблиці. Слід відмітити, що показник рівня цього цитокіну був зниженим у сироватці крові всіх обстежених хворих. Однак, найнижчі цифри отримані у ВІЛ-інфікованих хворих. Так, вже на початку загострення герпетичної інфекції рівень IL-12 у сироватці крові ВІЛ-інфікованих був нижче за показник здорових обстежених в 1,8 разів ($p < 0,05$), у хворих I групи – суттєво не відрізнявся від фізіологічного результату. У періоді розпаду клінічних проявів різниця отриманих результатів була ще значнішою: відповідно, в 2,5 і 1,4 рази. Період ранньої реконвалесценції також супроводжувався зниженням вмісту IL-12 в обох групах спостереження. Але, якщо у хворих I групи означений результат наближався до показника здорових людей, то у ВІЛ-інфікованих з герпетичною інфекцією він в 1,7 разів був нижчим за нього ($p < 0,05$).

Таблиця 1

Динаміка рівня IL-12, IFN- γ , IL-4 та IL-10 у хворих на герпетичну інфекцію ($M \pm m$)

Показники	IL-12, пг/мл	IFN- γ , пг/мл	IL-4, пг/мл	IL-10, пг/мл
Герпетична інфекція n=35				
Початок загострення	209,11 \pm 9,92	11,53 \pm 0,75*	62,45 \pm 3,19*	46,19 \pm 3,52*
Розпал клінічних прояв	163,42 \pm 3,19*	8,61 \pm 0,47*	89,08 \pm 6,67*	65,51 \pm 5,83*
Рання реконвалесценція	188,68 \pm 5,72*	12,39 \pm 1,19*	55,28 \pm 3,78*	57,10 \pm 4,76*
Герпетична інфекція у ВІЛ-інфікованих (n=35)				
Початок загострення	125,48 \pm 7,23*	9,07 \pm 0,31*	68,82 \pm 5,26*	55,06 \pm 3,18*
Розпал клінічних прояв	93,21 \pm 7,05*	6,35 \pm 0,15*	93,46 \pm 4,83*	84,21 \pm 3,42*
Рання реконвалесценція	134,90 \pm 8,46*	7,12 \pm 0,34*	67,64 \pm 3,09*	68,57 \pm 4,31*
Здорові люди (n=30)	231,84 \pm 9,78	18,46 \pm 3,68	19,23 \pm 1,05	16,52 \pm 1,39

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

Однією з найважливіших властивостей ІЛ-12 являється поляризація Th0-на Th1-лімфоцити, що пов'язується з індукцією синтезу ІFN- γ . Фізіологічні ефекти ІFN- γ спрямовано як на підтримку неспецифічного запалення, так й на регуляцію адаптивної імунної відповіді [5, 6].

Низький рівень ІFN- γ відзначений в сироватці крові хворих обох груп спостереження (див. табл. 1). Динаміка продукції ІFN- γ була односпрямованою до ІЛ-12. Найменший вміст ІFN- γ встановлений у ВІЛ-інфікований у періоді розпалу основних клінічних прояв герпетичної інфекції. Порівняно з результатом здорових обстежених рівень ІFN- γ був нижче у 2,9 разів, а у хворих І групи – в 1,4 рази ($p < 0,05$).

Встановлений прямий виражений кореляційний зв'язок між показником ІЛ-12 і ІFN- γ ($r = 0,863$). Отже, можна припустити, що в умовах імунодефіциту низький рівень ІЛ-12 нездатний справляти стимулюючий вплив на синтез ІFN- γ . Це, в свою чергу може бути одним з факторів, що заперечує формуванню Th1-залежної імунної відповіді, сприяє розвитку дефектної реакції імунної системи у відповідь на проникнення і подальшу реплікацію вірусу простого герпесу в організмі людини.

Однією з функцій протизапальних цитокінів ІЛ-4 і ІЛ-10 є стимуляція росту і диференціації активованих В-лімфоцитів і Тс-лімфоцитів. Відомо, що ІFN- γ гальмує активність ІЛ-4. Але, й ІЛ-4, в свою чергу пригнічує виділення антитіл, утворення яких стимулює ІFN- γ , а разом з ІЛ-10 він продукується Т-лімфоцитами, що належать до субпопуляції Th2 [2, 3, 7].

Як видно з представлених даних, в сироватці крові хворих на герпетичну інфекцію відбувалося підвищення рівня протизапальних цитокінів – ІЛ-4 і ІЛ-10. Найвищий вміст цих цитокінів відзначений у періоді найвиразніших клінічних прояв герпетичної інфекції в групі ВІЛ-інфікованих хворих. Якщо у цей час рівень ІЛ-4 у сироватці крові хворих І групи перевищував фізіологічний показник в 4,6 разу, а ІЛ-10 – майже в 4 рази, то у хворих ІІ групи отримані значення були вище, відповідно, в 5,1 і 4,9 разів ($p < 0,05$). У періоді ранньої реконвалесценції рівень цих цитокінів значно перевищувала результати здорових осіб ($p < 0,05$) в обох групах спостереження.

Встановлений зворотний кореляційний зв'язок між вмістом ІЛ-12 і ІЛ-4 ($r = -0,963$), ІЛ-12 і ІЛ-10 ($r = -0,983$). Тобто, високий рівень ІЛ-4 і ІЛ-10 в умовах герпетичної інфекції, особливо при інфікуванні ВІЛ, інгібує продукцію ІЛ-12 і ІFN- γ .

Висновки

1. У хворих на герпетичну інфекцію, що перебігає на фоні інфікування ВІЛ відбуваються певні порушення в системі цитокінів, які проявляються зниженням синтезу прозапальних (ІЛ-12 і, як наслідок, ІFN- γ) при одночасному підвищенні продукції протизапальних (ІЛ-4 і ІЛ-10) цитокінів.

2. Такі порушення призводять до інгібіції диференціювання Th0-лімфоцитів у бік Th1-лімфоцитів. Наслідком чого є подальше зниження протиінфекційного захисту і прогресування хронічної інфекції.

Література

1. Blum A. Role of cytokines in heart failure / A. Blum, H. Miller // J. American Heart. – 2007. – Vol. 135. – P. 181–186.
2. Dinarello C. Role of pro and anti-inflammatory cytokines during inflammation: experimental and clinical findings / C. Dinarello // J. Biol. Regul. Homeost. Agents. – 2008. – Vol. 11 (3). – P. 91–103.
3. Кетлинский С.А. Цитокины / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев. – СПб. : ООО «Издательство Фолиант», 2008. – 552 с.
4. Стан показників цитокинового профілю в сироватці крові ВІЛ-інфікованих хворих / [В. М. Козько, К. В. Юрко, А. В. Бондаренко та ін.] // Вірусні хвороби. ВІЛ-інфекція / СНІД: матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю і пленуму Асоціації інфекціоністів України, (Алушта, 3–4 жовтня 2013 р.). – Тернопіль : ТДМУ «Укрмедкнига», 2013. – С. 75–76.
5. Maher J.J. Cytokines: overview / J.J. Maher // Seminars in Liver Disease. – 2009. – Vol. 19, № 2. – P. 109–115.
6. Naoumov N.V. Studies of IL-12 in hepatitis C virus infection / N.V. Naoumov // Gastroenterology. – 2005. – Vol. 117. – P. 1012–1014.
7. Opal S.M. Anti-inflammatory cytokines / S.M. Opal, V.A. De Palo // Chest. – 2000. – Vol. 117, № 4. – P. 1162–1172.

ОСОБЕННОСТИ ПРОДУКЦИИ IL-12 ПРИ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ЛИЦ

К.Л. Сервецкий, Т.В. Чабан, А.Г. Олийнык

Резюме. *Обследовано 70 больных хронической герпетической инфекцией, из которых 35 – ВИЧ-инфицированные. В сыворотке крови больных установлено снижение содержания IL-12 и IFN-g, а также повышение уровня IL-4 и IL-10. Такие изменения могут быть одним из механизмов снижения противоинфекционной защиты и дальнейшего прогрессирования хронической инфекции.*

Ключевые слова: *герпетическая инфекция, ВИЧ-инфекция, IL-12*

PRODUCT FEATURES IL-12 IN HERPES INFECTIONS IN HIV-INFECTED INDIVIDUALS

K. Servetskyi, T. Chaban, A. Oliynyk

Summary. *70 patients with chronic herpetic infection were observed, 35 of them with HIV-infection. Lower level of IL-12 and IFN-g, 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 anti-infectious defense and progressing of chronic infection.*

Key words: *herpetic infection, HIV-infection, IL-12*