

ОСОБЕННОСТИ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ТИПАХ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Н. Черевко, кандидат медицинских наук,
Л. Огородова, член-корреспондент РАМН,
В. Климов, доктор медицинских наук, профессор,
 Сибирский государственный медицинский университет, Томск
E-mail: chna@cfm.tomsk.ru

Показано, что эпизодическое и рецидивирующее течение герпес-инфекции (ГИ) характеризуется разным цитокиновым профилем: хроническое рецидивирующее течение ГИ сопровождается статистически значимым повышением уровня интерлейкина-4 (ИЛ4) даже в условиях отрицательных кожных аллерготестов, что формирует фактор риска развития аллергической сенсибилизации. Эпизодическое течение ГИ у пациентов с описторхозной инвазией, аллергической сенсибилизацией характеризуется большей ролью фактора некроза опухоли- α с небольшим участием интерферона- γ и отсутствием HSV-стимулированного высвобождения ИЛ4.

Ключевые слова: герпес-инфекция, цитокиновый профиль, иммунитет, аллергическая сенсибилизация, описторхозная инвазия.

Из вирусных заболеваний человека самые распространенные – герпесвирусные инфекции (ГИ). Инфекционный синдром, который характеризуется прогрессирующим течением ГИ, и его тяжесть зависят от интерферон-цитокинового дисбаланса и активности клеточного иммунитета [1–3].

В последние годы отмечается чрезвычайно широкое распространение аллергических заболеваний (АЗ). Существует мнение, что в основе этого явления лежит снижение (благодаря улучшению качества здравоохранения и условий жизни – «гигиеническая гипотеза») микробной нагрузки в раннем детском возрасте. Уменьшение контактов с патогенами приводит к снижению уровней продукции цитокинов, вызывающих дифференцировку и активацию Th1. В результате с детства происходит смещение равновесия между Th-клонами на сторону Th2, синтезирующих цитокины, которые обеспечивают развитие аллергических состояний. Однако имеются сведения, что частота распространения аутоиммунных процессов, опосредуемых Th1, и аллергических процессов, опосредованных Th2, нарастает с одинаковой скоростью [3, 4]. На экспериментальных моделях бронхиальной астмы (БА) у мышей приводятся противоречивые данные, не позволяющие сделать однозначный вывод о роли и последствиях использования «показательных» цитокинов Т-хелперных клонов в иммунотерапии аллергии. Острые вирусные инфекции, опосредованно активирующие Th1 и синтез интерферона- γ (ИФН γ), вызывают обострение БА [3]. Гельминтозы, которые обуславливают сдвиг баланса на сторону Th2, приводят не к активации, а к угнетению симптомов аллергии. При этом «затухание» явлений аллергии при инфицировании гельминтами в последнее время объясняют участием Т-регуляторных лимфоцитов [3, 6].

Целью данного исследования было оценить уровни регуляторных цитокинов при различных типах течения ГИ у пациентов с наличием или отсутствием аллергической сенсибилизации и описторхозной инвазии.

Обследованы 132 жителя Томска (46 мужчин и 86 женщин) в возрасте от 18 до 60 лет. Исследование проводилось на базе МО «Центр семейной медицины».

Обследуемые были подразделены на 3 группы:

- эпизодической ГИ (ГИЭ): 54 волонтера, считающие себя соматически здоровыми при наличии эпизодических герпетических проявлений (эпизоды инфекции до 3 раз в год), которые не беспокоили обследуемых; на момент исследования они не предъявляли клинических жалоб и не состояли на диспансерном учете в связи с аллергическими или вирусными заболеваниями;
- с рецидивирующей ГИ (ГИР): 48 волонтеров с рецидивирующими проявлениями ГИ (более 4–5 раз в год); в периоды клинических проявлений они обращались к врачу и получали противовирусное лечение (ацикловир);
- с описторхозной инвазией (ОПИ): 30 волонтеров с подтвержденной ОПИ; согласно случайной выборке, в этой группе установлено только эпизодическое течение ГИ.

Основные группы были разделены на подгруппы в зависимости от наличия или отсутствия сенсибилизации к неинфекционным антигенам и наличия АЗ: ГИЭ-А и ГИР-А – с отрицательными кожными аллерготестами (КАП); ГИЭ+А, ГИР+А и ОПИ+А – с положительными КАП.

Обследуемые не имели обострений заболеваний, паразитарных инфекций и характеризовались отрицательными тестами на HbsAg.

Уровни цитокинов – фактора некроза опухолей- α (ФНО α), ИФН γ , ИЛ4 – и соотношения ИФН γ /ИЛ4 определяли в супернатантах мононуклеарных клеток в спонтанном и индуцированном варианте HSV (вакцинальные антигены вируса простого герпеса 1-го и 2-го типов как модели ответа на вирусный антиген в условиях *in vitro*). Цитокины в культуральных супернатантах модифицированной реакции бласттрансформации лимфоцитов оценивали через 72 ч методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием наборов «Протеиновый контур» и «Цитокин» (С.-Петербург).

Для оценки достоверности различий использовали непараметрический критерий Манна–Уитни с применением статистического пакета Statistica for Windows 6.0. Статистически достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Установлено, что индуцированный ответ на HSV у волонтеров группы ГИЭ-А характеризовался значительным приростом уровней ИФН γ и ФНО α ($406,50 \pm 51,97$ и $588,75 \pm 84,25$ пг/мл соответственно), тогда как спонтанная продукция цитокинов составила $37,80 \pm 5,09$ и $397,00 \pm 164,25$ пг/мл соответственно ($p < 0,05$). В индуцированном HSV-тесте коэффициент ИФН γ /ИЛ4 составил 3,85, что отражало динамику клеточного ответа на стимуляцию мононуклеаров HSV по Th1-типу.

У волонтеров подгруппы ГИЭ+А в спонтанном тесте – более низкие показатели ИФН γ ($25,33 \pm 3,25$ пг/мл) и более высокие – ИЛ4 ($206,40 \pm 30,40$ пг/мл), чем в группе ГИЭ-А ($37,80 \pm 5,09$ и $85,30 \pm 3,80$ пг/мл соответственно; $p < 0,05$). Индуцированный ответ на HSV характеризовался

повышением уровней ИФН γ (106,50 \pm 25,31 пг/мл), ФНО α (502,50 \pm 108,77 пг/мл) и ИЛ4 (497,60 \pm 124,00 пг/мл) по отношению к спонтанным значениям (25,33 \pm 3,25; 356,67 \pm 100,59 и 206,40 \pm 30,40 пг/мл соответственно; $p < 0,05$). Соотношение индуцированных уровней ИФН γ /ИЛ4 – 0,21, что является признаком активации гуморальных механизмов иммунного ответа по Th2-пути и нарушения потенциального контроля иммунного ответа за репликацией вируса в условиях *in vivo*.

У волонтеров подгруппы ОПИ+А в индуцированном HSV-тесте зафиксировано резкое повышение уровня ФНО α (680,50 \pm 70,22 пг/мл) и умеренное ИФН γ (49,37 \pm 12,13 пг/мл) по отношению к спонтанным значениям (522,12 \pm 36,49 и 29,90 \pm 3,38 пг/мл соответственно; $p < 0,05$). Индукция культуры клеток HSV не приводила к статистически значимому высвобождению ИЛ4 в сравнении с его спонтанным уровнем. При этом индуцированные HSV-значения ФНО α были статистически выше, а ИФН γ – ниже, чем в ГИЭ-А. Коэффициент ИФН γ /ИЛ4 составил 0,44, что свидетельствует о гуморальном типе иммунного ответа в условиях нагрузки вирусным антигеном.

У волонтеров подгруппы ГИР-А наблюдалось снижение спонтанных уровней ФНО α (97,33 \pm 31,76 пг/мл) и повышение ИЛ4 (284,30 \pm 85,50 пг/мл) по отношению к значениям в группе ГИЭ-А (397,00 \pm 164,25 и 85,30 \pm 3,80 пг/мл соответственно; $p < 0,05$). Индуцированный тест с HSV вызывал повышение уровней ИФН γ и ФНО α и не приводил к высвобождению ИЛ4 по отношению к спонтанным значениям. Общий уровень индуцированного ИФН γ (334,25 \pm 117,85 пг/мл) в этой группе ниже соответствующих значений в ГИЭ-А (406,50 \pm 51,97 пг/мл). Соотношение ИФН γ /ИЛ4 составило 1,54, что соответствует клеточному Th1-типу.

У волонтеров подгруппы ГИР+А наблюдался более низкий уровень спонтанного ИФН γ (21,36 \pm 8,19 пг/мл) и ФНО α (55,00 \pm 15,03 пг/мл), чем в подгруппе ГИЭ-А на фоне высоких пороговых значений ИЛ4. Низкий уровень спонтанного ИФН может объяснять рецидивирующее течение ГИ. В индуцированном HSV-тесте у этих волонтеров зафиксировано увеличение ИФН γ и ФНО α на фоне основного подъема уровня ИЛ4 по отношению к таковым в спонтанном тесте.

Таким образом, эпизодическое и рецидивирующее течение ГИ характеризуется разным цитокиновым профилем. Хроническое рецидивирующее течение ГИ сопровождается статистически значимым повышением ИЛ4 даже в условиях отрицательных КАП, что формирует фактор риска развития аллергической сенсибилизации. Хронический вирусный и аллергический иммунный ответы синергичны, что, возможно, является причиной неэффективности рекомендуемой традиционной терапии (длительных курсов противовирусной и интерфероновой терапии, индукторов ИФН).

Эпизодическое течение ГИ в группе ОПИ+А характеризуется большей ролью ФНО α с незначительным участием ИФН γ по отношению к ГИЭ-А и с отсутствием HSV-стиму-

лированного высвобождения ИЛ4. При этом преобладает иной гуморальный тип ответа. Увеличение доли эпизодических форм течения ГИ с небольшой частотой случаев рецидивирующих форм у волонтеров с описторхозной инвазией по сравнению с группой волонтеров с аналогичным течением ГИ на фоне АЗ отражает иные цитокиновые особенности в ответ на вирусный антиген. Данный факт свидетельствует о более сложных взаимоотношениях между древними антигенами (вирусами и паразитами) при сформированном симбиозе или антагонизме в условиях одного организма.

Как следует из полученных данных, ИЛ4 связан с частотой манифестации ГИ, а ИФН γ и ФНО α принадлежит критическая роль контроля за иммунологическими механизмами репликации вируса, вероятно, вследствие их участия во внеклеточном контроле апоптоза инфицированных клеток.

Рецидивирование ГИ связано с развитием атопического алгоритма иммунного ответа: Th2-цитокинового баланса, который формирует в популяционном иммунитете повышение чувствительности к неинфекционным ксенобиотикам (аллергенам), приводя к развитию на первых этапах клинически скрытой сенсибилизации и далее – к формированию респираторных форм аллергии.

Литература

1. Ершов Ф.И., Наровлянский А.Н., Мезенцева М.В. Ранние цитокиновые реакции при вирусных инфекциях // Цитокины и воспаление. – 2004; 3 (1): 3–6.
2. Пичугина Л.В., Черноусов Б.В., Пинегин Б.В. Особенности системы ИФН γ у пациентов с высоким рецидивированием простого герпеса // Цитокины и воспаление. – 2005; 4 (33): 28–32.
3. Симбирцев А.С. Цитокины в иммунопатогенезе и лечении аллергии // Рос. аллергол. журн. – 2007; 1: 5–19.
4. Cho S., Stanciu L., Holgate S. Increased interleukin-4, -5 and interferon- γ in airway CD4 $^{+}$ and CD8 $^{+}$ T-cells in atopic asthma // Amer. J. of resp. and critical care med. – 2005; 171: 224–230.
5. Leonardi A., Curnow S. et al. Multiple cytokines in human tear specimens in seasonal and chronic allergic eye disease and conjunctival fibroblast culture // Clin. and experiment. allergy. – 2006; 36: 777–784.
6. Yazdanbakhsh M., Kremsner P., van Ree R. Allergy, Parasites and the hygiene hypothesis // Science. – 2002; 296: 490

THE SPECIFIC FEATURES OF THE CYTOKINE PROFILE IN DIFFERENT TYPES OF THE CLINICAL COURSE OF HERPES VIRUS INFECTION

N. Cherevko, Candidate of Medical Sciences; **L. Ogorodova**, Corresponding Member of the Russian Academy of Medical Sciences; Professor **V. Klimov**, MD

Siberian State Medical University, Tomsk

The episodic and recurrent course of herpes infection (HI) is shown to be characterized by a various cytokine profile: the chronic recurrent course of HI is attended by a statistically significant increase in the level of IL4 even during negative skin allergy tests, which forms a risk factor for allergic sensitization. In patients with *Opisthorchis infestation*, allergic sensitization, the episodic course of HI is noted a greater contribution of tumor necrosis factor- α with a small participation of interferon- γ and no HSV-stimulated release of IL 4.

Key words: herpes infection, cytokine profile, immunity, allergic sensitization, *Opisthorchis infestation*.