

ЗНАЧЕНИЕ РАСТВОРИМЫХ ФОРМ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫХ АНТИГЕНОВ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ТЕЧЕНИЯ ОПОЯСЫВАЮЩЕГО ГЕРПЕСА И ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТИВОВИРУСНОЙ И ИММУНОКОРРИГИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

УДК 616.523—037:616.097:615.37

Поступила 27.01.2011 г.



Д.М. Собчак, д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней¹;
Т.А. Свинцова, ассистент кафедры инфекционных болезней¹;
О.В. Корочкина, д.м.н., профессор, зав. кафедрой инфекционных болезней¹;
Г.А. Кравченко, к.б.н., доцент кафедры молекулярной биологии²;
В.В. Новиков, д.м.н., профессор, зав. кафедрой молекулярной биологии²

¹Нижегородская государственная медицинская академия, Н. Новгород;

²Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского — Национальный исследовательский университет, Н. Новгород

Цель исследования — оценить содержание растворимых форм дифференцированных антигенов у больных с опоясывающим герпесом в зависимости от пола, возраста, тяжести течения болезни, сопутствующих заболеваний, лабораторных показателей, у больных с развитием постгерпетической невралгии, в процессе динамического наблюдения, а также показать их значение в прогнозировании течения болезни и эффективности противовирусной и иммунокорригирующей терапии.

Материалы и методы. Показатели иммунного ответа изучались у 62 больных с опоясывающим герпесом в возрасте от 35 до 85 лет. Содержание растворимых форм дифференцированных антигенов (sCD95, sCD18, sCD50, sHLA-I, sCD54) изучалось методом иммуноферментного анализа с применением моноклональных антител ИКО 20 и поликлональных антител к антигенам мононуклеарных клеток периферической крови человека.

Результаты. Установлено, что факторами, способствующими неосложненному течению герпетической инфекции, являются возраст моложе 60 лет, среднетяжелое течение болезни, локализация высыпаний в области туловища, отсутствие сопутствующих заболеваний, повышение в 1,5–2 раза sHLA-I по сравнению с контрольными значениями. Ко-факторами формирования постгерпетической невралгии служат пожилой возраст (более 60 лет), тяжелое течение болезни, локализация высыпаний в области головы, наличие сопутствующих заболеваний, повышение уровня мочевины крови, снижение sCD95 и sCD54 в 1,5–2 раза по сравнению с контрольными показателями. При наличии вышеперечисленных факторов требуется как можно более раннее назначение противовирусной и иммунокорригирующей терапии.

Ключевые слова: опоясывающий герпес, постгерпетическая невралгия, растворимые дифференцированные антигены, интерлейкины, фактор некроза опухоли.

English

The significance of soluble differentiation antigens in the prognosis of herpes zoster and the effectiveness of antiviral and immunocorrigent therapy

D.M. Sobchak, D.Med.Sc., Professor, the Department of Infectious Diseases¹;
T.A. Svintsova, Tutor, the Department of Infectious Diseases¹;
O.V. Korochkina, D.Med.Sc., Professor, Head of the Department of Infectious Diseases¹;
G.A. Kravchenko, PhD, Associate Professor, the Department of Molecular Biology²;
V.V. Novikov, D.Med.Sc., Professor, Head of the Department of Molecular Biology²

¹Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhny Novgorod;

²Nizhny Novgorod State University named after N.I. Lobachevsky — National Research University, Nizhny Novgorod

Для контактов: Свинцова Татьяна Александровна, тел. раб. 8(831)433-44-46, тел. моб. +7 920-041-72-99; e-mail: t.svintsova@yandex.ru

The aim of the investigation is to assess the content of soluble forms of differentiation antigens in patients with herpes zoster depending on sex, age, severity of the disease, associated diseases, laboratory findings, in patients with postherpetic neuralgia in the process of follow-up, and show their significance in the prognosis of the course of the disease and the efficiency of antiviral and immunocorrigent therapy.

Materials and Methods. Immune reaction has been studied in 62 patients with herpes zoster, aged 35–85 years. The content of soluble forms of differentiation antigens (sCD95, sCD18, sCD50, sHLA-I, sCD54) has been studied by the method of enzyme immunoassay using monoclonal antibodies ICO 20 and polyclonal antibodies to antigens of mononuclear cells of human peripheral blood.

Results. The factors contributing to non-complicated course of herpetic infection have been stated to be the age under 60, moderate severity of the disease, rash localized on the trunk, the absence of associated diseases, increase of sHLA-I — 1.5–2 times as much compared to control values. Cofactors of postherpetic neuralgia was old age (over 60), severe course of the disease, rash on the head, the presence of associated diseases, increased level of blood urea, decrease of sCD95 and sCD54 — 1.5–2 times as much compared to control values. If there are the abovementioned factors, antiviral and immunocorrigent therapy is required the sooner the better.

Key words: herpes zoster, postherpetic neuralgia, soluble differentiation antigens, interleukins, tumour necrosis factor.

Герпесвирусы широко распространены в человеческой популяции, они способны поражать практически все органы и системы хозяина, вызывая латентную, острую и хроническую формы инфекции. Это позволяет рассматривать герпес как системное заболевание организма [1–3].

Вирусы герпеса поражают эритроциты, тромбоциты, лейкоциты и макрофаги, способны длительно персистировать в организме, формируя нестерильный иммунитет. При герпесе развиваются иммунодефицитные состояния, обусловленные недостаточностью различных звеньев иммунной системы и ее неспособностью элиминировать вирус из организма. Вируснейтрализующие антитела сохраняются в течение всей жизни в высоких титрах, но они не предупреждают возникновения иммунодефицита [2, 4, 5].

В процессе длительной эволюции и в связи с вынужденным сосуществованием в организме человека герпесвирусы выработали различные молекулярные механизмы защиты от распознавания и элиминации иммунной системой. Так, вирусы кодируют гомологи цитокинов, хемокинов, растворимых форм мембранных антигенов — молекул, которые играют важную роль в контроле иммунного ответа [2, 6, 7].

Четверть века назад было установлено, что у белков, присутствующих на мембране клеток иммунной системы, могут быть растворимые гомологи. Такие гомологи обнаруживаются в биологических жидкостях, в том числе и в крови, в разных концентрациях. Основной способ образования растворимых форм мембранных антигенов клеток иммунной системы — это протеолитическое отщепление внеклеточной части мембранных белков с поверхности клеток, называемое протеолитическим шеддингом (слушиванием, сходом) или кливджем (расщеплением) [8, 9]. Шеддинг чаще всего является следствием активационных процессов, затрагивающих различные популяции клеток. Растворимые формы мембранных антигенов участвуют в регуляции иммунологических механизмов на разных этапах реализации иммунного ответа. Существует тесная связь между цитокиновой сетью и пулом растворимых антигенов. Механизмы регулирующего действия растворимых форм мембранных антигенов клеток довольно разнообразны. Растворимые антигены исполняют роль клеточных коммуникаторов. При этом в клетку может передаваться сигнал, изменяющий ее функци-

ональное состояние. Изменение концентрации растворимых антигенов, по-видимому, может давать важную мониторинговую и прогностическую информацию при герпетической инфекции [3, 10, 11].

Различают три основные группы мембранных белков клеток иммунной системы, имеющих растворимые формы. Первая из них — это молекулы главного комплекса гистосовместимости (HLA). У человека существуют растворимые формы молекул HLA I и II классов [3, 12]. Вторая группа — это рецепторы цитокинов. К этой обширной группе растворимых антигенов относятся растворимые рецепторы интерлейкинов — ИЛ-1, 2, 4, 5, 6, 7, 9, рецептор интерферона α (ИНФ- α), фактор некроза опухоли (ФНО). К третьей категории мембранных антигенов, имеющих растворимые изоформы, можно отнести обширную группу дифференцировочных антигенов, представленных разнообразными белками, которые принимают участие в созревании клеток иммунной системы и выполнении ими своих эффекторных функций [2, 3, 12].

Наибольшее практическое значение имеют следующие растворимые дифференцировочные антигены:

sCD18 — принимает участие в механизмах адгезии лейкоцитов к ламинину, фибронектину, коллагену I и IV типа;

sCD50 — способствует презентации антигена Т-лимфоцитам и активации Т-лимфоцитов;

sCD54 — играет важную роль в механизмах адгезии и участвует в формировании иммунологического синапса;

sCD95 — один из клеточных рецепторов, инициирующих апоптоз;

sHLA-I — обеспечивает распознавание иммунной системой чужеродных антигенов и аутоантигенов.

Результатом взаимодействия вируса и макроорганизма является активация механизмов апоптоза, адгезии, Т-лимфоцитарных реакций, распознавание чужеродных антигенов, формирование иммунологического синапса. Медиаторы иммунного ответа и растворимые формы дифференцировочных антигенов могут характеризовать различные механизмы взаимодействия возбудителя и макроорганизма. Поэтому оценка содержания растворимых форм дифференцировочных антигенов у больных с герпетической инфекцией позволяет прогнозировать течение болезни и эффективность противовирусной и иммунокорригирующей терапии [2, 10, 11].

Цель исследования — оценить содержание растворимых форм дифференцировочных антигенов у больных с опоясывающим герпесом в зависимости от пола, возраста, тяжести течения болезни, сопутствующих заболеваний, лабораторных показателей, у больных с развитием постгерпетической невралгии, в процессе динамического наблюдения, а также показать их значение в прогнозировании течения болезни и эффективности противовирусной и иммунокорректирующей терапии.

Материалы и методы. Показатели иммунного ответа изучались у 62 больных опоясывающим герпесом (30 мужчин, 32 женщины) в возрасте от 35 до 85 лет (средний возраст — 66,4±4,2 года). Младшую возрастную группу (менее 60 лет) составили 15 пациентов, старшую (более 60 лет) — 47 больных. Среднетяжелая форма болезни отмечена у 52 пациентов, тяжелая — у 10, постгерпетическая невралгия (ПГН) — у 18.

Диагноз опоясывающего герпеса устанавливали на основании данных анамнеза, клинических данных (односторонние везикулярные высыпания по ходу нервных окончаний, сопровождающиеся выраженным болевым синдромом).

Содержание растворимых форм дифференцировочных антигенов (sCD95, sCD18, sCD50, sHLA-I, sCD54) изучалось методом иммуноферментного анализа с применением моноклональных антител ИКО 20 и поликлональных антител к антигенам мононуклеарных клеток периферической крови человека (Нижегородский институт молекулярной биологии и региональной экологии ННГУ им. Н.А. Лобачевского). В контрольную группу вошли 60 здоровых доноров, сопоставимых по возрасту и полу с основной группой. Средние показатели sCD95, sCD18, sCD50, sHLA-I, sCD54 в контрольной группе составили соответственно 374,5±23,4; 120,1±10,6; 57,7±6,7; 74,1±5,9; 168,7±17,7 (усл. ед./мл).

Статистическая обработка фактического материала

и анализ результатов, полученных при исследованиях, выполнялись на компьютере с использованием пакета программ «Биостат». Применялись статистические критерии Стьюдента, Вилкоксона–Манна–Уитни. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования. Оценка содержания растворимых форм дифференцировочных антигенов проводилась в группах мужчин и женщин, больных старшей возрастной группы (более 60 лет) и младшей возрастной группы (менее 60 лет), со среднетяжелым и тяжелым течением болезни.

Установлено, что у женщин по сравнению с мужчинами определялась тенденция к более высоким показателям растворимых форм дифференцировочных антигенов, характеризующих механизмы активации апоптоза, адгезии, Т-эффекторных механизмов, распознавание чужеродных антигенов (sCD95, sCD18, sCD50, sHLA-I) (см. таблицу).

У больных младшей возрастной группы содержание sCD95, sCD18, sCD50, sCD54 было несколько выше по сравнению со старшей возрастной группой. Необходимо отметить, что в исследуемых группах больных отсутствовали достоверные различия содержания растворимых форм дифференцировочных антигенов в зависимости от пола и возраста.

Установлено, что содержание антигенов, характеризующих активность апоптоза и адгезии (sCD95, sCD18), у больных со среднетяжелым течением было существенно выше по сравнению с тяжелыми формами.

В ходе дальнейшего анализа наблюдаемые больные были разделены на две группы с наличием и отсутствием ПГН. Проведен анализ групп по полу, возрасту, тяжести течения, сопутствующим заболеваниям, лабораторным данным и иммунологическим показателям.

Отмечено, что среди больных с ПГН несколько чаще встречались женщины — 14 (77%), чем в группе сравнения — 24 (54%). Однако эти различия оказались недостоверны.

Содержание растворимых дифференцировочных антигенов у мужчин и женщин, старшей и младшей возрастной групп, при разных формах тяжести и развитии ПГН у больных опоясывающим герпесом (данные первичного обследования)

Группы	sCD95	sCD18	sCD50	sHLA-I	sCD54
Женщины (n=32)	352,3±21,3	166,6± 10,3	52,6±4,5	60,8±4,3	185,2±14,7
Мужчины (n=30)	312,4±22,2 p=0,172	148,3±12,8 p=0,264	36,1±3,7 p=0,083	45,2±3,8 p=0,124	179,5±12,5 p=0,096
Младше 60 лет (n=15)	395,5±25,3	140,5±10,2	69,7±4,8	58,2±3,5	173,1±13,4
Старше 60 лет (n=47)	356,2±24,8 p=0,231	125,6±10,1 p=0,135	52,9±4,2 p=0,324	66,3±5,6 p=0,147	165,3±15,2 p=0,246
Среднетяжелое течение (n=52)	412,4±31,3	215,3±16,5	108,3±9,7	68,1±5,4	82,3±7,6
Тяжелое течение (n=10)	286,5±17,5 p=0,012	94,6±7,3 p=0,002	89,3±3,8 p=0,248	65,7±5,2 p=0,257	72,6±5,9 p=0,312
ПГН (n=18)	213,4±19,5	102,5±9,2	53,3±4,2	60,7±4,8	78,3±6,2
Отсутствие ПГН (n=44)	274,5±14,6 p=0,304	121,5±10,2 p=0,208	125,4±8,2 p=0,018	130,5±11,3 p=0,031	82,4±7,8 p=0,115
Контрольная (n=60)	374,5±23,4	120,1±10,6	57,7±6,7	74,1±5,9	168,7±17,7

Среди больных с ПГН преобладали пациенты старшей возрастной группы — 13 (72%) по сравнению с младшей возрастной группой — 15 (34%).

В группе с ПГН значительно чаще выявлялись больные с тяжелым течением болезни — 8 (44%) по сравнению с пациентами, у которых отсутствовала ПГН, — 2 (4%). У них отмечены значительно более частые высыпания на голове — 13 (72%) по сравнению с локализацией на туловище — 15 (34%).

При изучении сопутствующих заболеваний установлено, что у больных с ПГН они встречались значительно чаще — 15 (83%) по сравнению с группой, в которой отсутствовала ПГН, — 18 (40%).

Воспалительная реакция крови чаще регистрировалась у больных с отсутствием ПГН — 20 (46%) по сравнению с пациентами с наличием ПГН — 5 (28%).

При оценке уровня мочевины крови у больных с ПГН значительно чаще определялись повышенные показатели — 2 (11%) по сравнению с пациентами, у которых ПГН отсутствовала, — 2 (4%).

Следующим этапом исследования было изучение содержания растворимых форм дифференцировочных антигенов у больных с ПГН по сравнению с пациентами, у которых отсутствовало это осложнение. Выявлено существенно более низкое содержание растворимых форм антигенов, характеризующих активацию Т-лимфоцитов и механизмы распознавания чужеродных антигенов (sCD50, sHLA-I) у больных с формированием ПГН по сравнению с пациентами, у которых это осложнение отсутствовало (рис. 1).

Проводилась оценка содержания растворимых форм дифференцировочных антигенов у больных

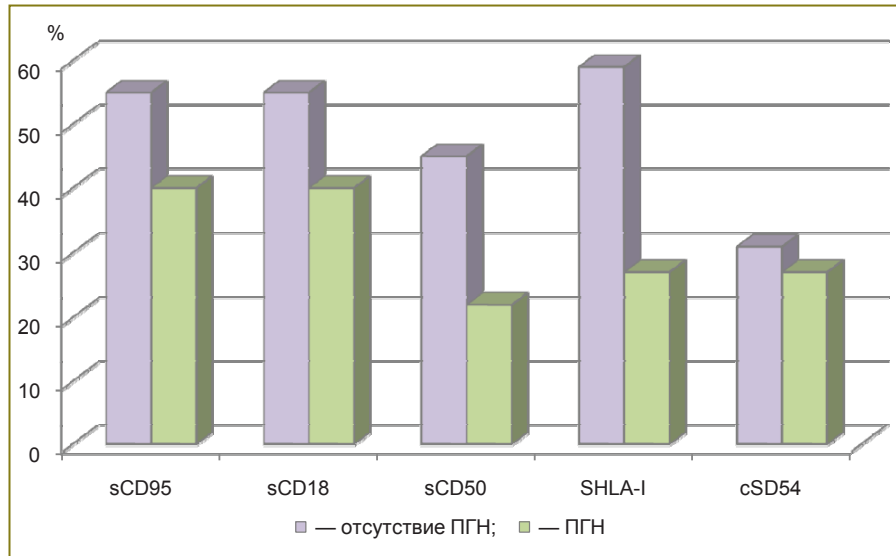


Рис. 1. Частота повышения растворимых дифференцировочных антигенов у больных с опоясывающим герпесом, осложненным постгерпетической невралгией

опоясывающим герпесом в процессе динамического наблюдения. Изучалось содержание дифференцировочных антигенов в группе больных с циклическим течением и в группе больных с формированием ПГН.

Пациенты наблюдались в течение 4 нед. Уровень растворимых форм дифференцировочных антигенов у больных опоясывающим герпесом с циклическим течением снижался к 4-й неделе наблюдения (рис. 2). Существенно снижалось содержание sHLA-I, а уровень sCD95, sCD18, sCD54 снижался незначительно.

У больных с ПГН уровень растворимых форм дифференцировочных антигенов в процессе динамического наблюдения изменялся незначительно. Сохранялись монотонно-низкие показатели.

Обсуждение. Проведенные исследования показали, что у женщин и пациентов младшей возрастной группы большинство изучаемых показателей (sCD95, sCD18, sCD50, sCD54) несколько выше, чем у мужчин и пациентов старшей возрастной группы, хотя эти различия были недостоверны.

У больных со среднетяжелым течением болезни показатели активации апоптоза (sCD95) и адгезии лейкоцитов (sCD18) существенно выше, чем в группе с тяжелым течением болезни. Это, по-видимому, характеризует слабость иммунного ответа, неэффективность апоптотических механизмов у больных с тяжелым течением инфекции.

Среди больных с ПГН с высокой частотой зарегистрированы пациенты старшей возрастной группы, с тяжелым течением болезни, с локализацией высыпаний в области головы, с сопутствующими заболеваниями, с повышенным уровнем мочевины крови. Показатели активации Т-лимфоцитов (sCD50) и показатели, характеризующие распознавание чужеродных антигенов (sHLA-I), у них существенно ниже по сравнению с больными с отсутствием данного осложнения. Это характеризует слабость Т-клеточных механизмов и механизмов распознавания чужеродных антигенов, что,

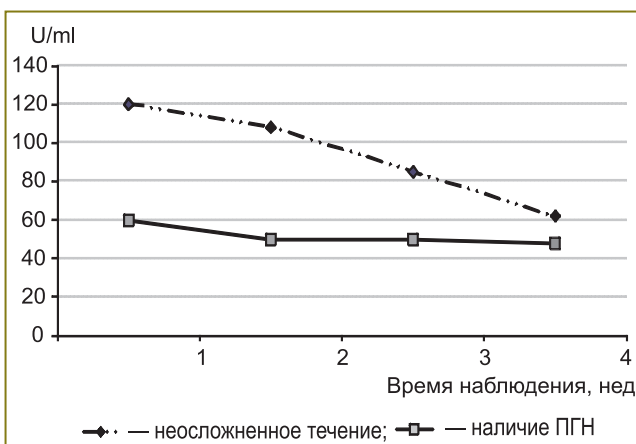


Рис. 2. Содержание sHLA-I у больных с опоясывающим герпесом в процессе динамического наблюдения при различных вариантах течения болезни

возможно, приводит к более длительной персистенции вируса и формированию ПГН.

Оценка содержания растворимых форм дифференцировочных антигенов у больных опоясывающим герпесом в процессе динамического наблюдения показала, что уровень растворимых форм дифференцировочных антигенов у больных с циклическим течением заболевания снижался к 4-й неделе наблюдения. Существенное снижение содержания sHLA-I к 4-й неделе болезни характеризует уменьшение антигенного раздражения и снижение активности Т-эффекторных механизмов. Уровень sCD95, sCD18, sCD54 снижался незначительно.

У больных с ПГН уровень растворимых форм дифференцировочных антигенов в процессе динамического наблюдения изменялся незначительно. Сохранились монотонно-низкие показатели растворимых форм дифференцировочных антигенов, что характеризует слабость Т-клеточных механизмов и формирование неадекватного иммунного ответа.

Заключение. Факторами, способствующими неосложненному течению герпетической инфекции, являются возраст моложе 60 лет, среднетяжелое течение болезни, локализация высыпаний в области туловища, отсутствие сопутствующих заболеваний, повышение в 1,5–2 раза уровня sHLA-I по сравнению с контрольными значениями.

Ко-факторами формирования постгерпетической невралгии служат пожилой возраст (более 60 лет), тяжелое течение болезни, локализация высыпаний в области головы, наличие сопутствующих заболеваний, повышение уровня мочевины крови, снижение содержания sCD95 и sCD54 в 1,5–2 раза по сравнению с контрольными показателями. Такие результаты свидетельствуют о том, что при наличии вышеперечисленных факторов требуется как можно более раннее назначение противовирусной и иммунокорригирующей терапии.

Литература

1. *Исаков В.А.* Современные методы лечения герпетической инфекции. Terra Medica 1997; 3: 2–6.
2. *Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В.* Герпетические инфекции человека. СПб: СпецЛит; 2006; 301 с.
3. *Новиков В.В.* Растворимые формы мембранных белков клеток иммунной системы при вирусных инфекциях. В кн.: Вест. Нижегород. ун-та им. Н.И. Лобачевского 2001; с. 208–217.
4. *Fleming D.T., McQuillan G.M. et al.* Herpes Simplex Virus Type 2 in the United States, 1994 to 2004. NEJM 2004; 16: 1105–1111.
5. Management of herpesvirus infections in the immunocompromised host with and without HIV infection. Building international congress IHMF 2006; p. 67.
6. *Ross J.D., Smith J.W., Elton R.A.* The epidemiology of herpes simplex types 1 and 2 infections of the genital tract in Edinburgh 1978–1991. Department of Genitourinary Medicine Edinburgh Royal Infirmary, UK. Genitourin Med 2003; 65(9): 381–383.
7. *Weber B.* Biology of herpes virus infections and tagers of anti viral therapies. Int. Meet. "Skin Therapy Update, 1994", 14–17 Oct. 1994. EADV, EADV Board 2004; p. 46.
8. *Александров А.В., Джексон А.М., Румянцев А.Г.* Анализ механизма модуляции межклеточных молекул адгезии ICAM. Иммунология 1997; 1: 4–13.
9. *Бабаев А.А., Новиков В.В., Ежова Г.П., Добротина Н.А.* Белки. Ч. 2: Мембранные белки адгезии. Учебное пособие. Н. Новгород: ННГУ; 2004; 60 с.
10. *Ершов Ф.И.* Система интерферона в норме и патологии. М: Медицина; 1996; 239 с.
11. *Ершов Ф.И.* Антивирусные препараты. М: Медицина; 1998; 192 с.
12. *Новиков В.В., Караулов А.В., Барышников А.Ю.* Растворимые формы мембранных антигенов клеток иммунной системы. М: Мед Информ Агентство; 2008; 249 с.