

ЗНАЧЕНИЕ ИММУННЫХ МЕХАНИЗМОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ НЕКОТОРЫХ ОСТРЫХ И ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

В.А. Иванис, Е.В. Маркелова, Л.Ф. Скляр

ГОУ ВПО Владивостокский государственный медицинский университет Росздрава, г. Владивосток

Резюме. В последние годы вопросы патогенеза различных инфекционных болезней рассматриваются с позиций клинической иммунологии. Изучение механизмов патогенеза острых и хронических вирусных инфекций на примере геморрагической лихорадки с почечным синдромом и хронического вирусного гепатита С показывает иммуноопосредованность развития инфекционного процесса. Дисбаланс системного и локального цитокинового статуса характеризует прямое влияние иммунной системы на функцию всех органов и систем макроорганизма, определяет тяжесть, течение и прогноз заболевания.

Ключевые слова: патогенез, инфекции, иммунные нарушения, цитокины.

SIGNIFICANCE OF IMMUNE MECHANISMS IN PATHOGENESIS OF SOME ACUTE AND CHRONIC VIRAL INFECTIOUS DISEASES

Ivanis V.A., Markelova E.V., Sklyar L.F.

Abstract. In the last years immunological aspects are studying in the pathogenesis of infectious diseases. The influence of immune response to the infectious processes of acute and chronic virus infectious (Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome and Chronic Viral Hepatitis C, as an example) has been revealed. Misbalance of system and local cytokine status characterizes the direct influence of immune system to all organs and systems of human organism. It determines the severity of the disease and its outcomes. (*Infekc. immun.*, 2011, vol. 1, N 4, p. 373–377)

Key words: pathogenesis, infectious diseases, immune imbalances, cytokines.

В последние годы вопросы патогенеза различных инфекционных болезней рассматриваются с позиций клинической иммунологии, изучающей механизмы патологических процессов с учетом регуляции иммунологического гомеостаза [7, 16]. Первоначально представления об иммунологии складывались исключительно как о системе, обеспечивающей защиту организма от интервенции генетически чужеродных биологических структур, способных нарушить его физиологические функции и вызвать заболевание. В дальнейшем была показана тесная связь нейроэндокринной и иммунной систем в процессе формирования стресс-реакции и способности иммунной системы контролировать разнообразные не иммунные процессы [11, 12]. Клиническая форма, тяжесть, прогноз, осложнения и другие аспекты инфекционного заболевания определяются в большей мере не инициатором-возбудителем и механизмами ин-

фицирования, а особенностями иммунного ответа организма. Ведущее значение иммунного ответа в развитии патологии свойственно вирусным инфекциям, инициирующим системные сосудистые дисфункции. Своеобразие антигенной регуляции иммунного ответа объясняют преимущественной внутриклеточной репликацией и феноменом «вирусной мимикрии», то есть сходством вирусных генов с генами клеток человека или/и их рецепторов [2, 12]. В последние десятилетия открытие цитокинов и их регулирующей роли в иммунном ответе определили приоритеты исследований в этом направлении при различных патологических процессах. Цитокины — это регуляторные белки, которые образуют универсальную сеть медиаторов, характерную как для иммунной системы, так и для клеток других органов и тканей. Под их контролем протекают все клеточные события: пролиферация, дифференцировка, апоптоз,

поступила в редакцию 24.06.2011
принята к печати 28.06.2011

© Иванис В.А., Маркелова Е.В.,
Скляр Л.Ф., 2011

Адрес для переписки:

Иванис Виктория Александровна,
д.м.н., профессор кафедры
инфекционных болезней ВГМУ

690002, г. Владивосток, пр. Острякова, 2,
ГОУ ВПО ВГМУ Росздрава.
Тел.: (4232) 25-64-44.
E-mail: ivanis2003@bk.ru

специализированная функциональная активность клеток. Свойства цитокинов и функционирование цитокиновой сети подробно описаны в литературе [2, 5]. Все цитокины имеют ряд общих биохимических и функциональных характеристик, среди которых важнейшими считаются плеiotропность и взаимозаменяемость биологического действия, отсутствие антигенной специфичности, проведение сигнала путем взаимодействия со специфическими клеточными рецепторами, формирование цитокиновой сети [4]. Индукция синтеза цитокинов является событием раннего воспалительного ответа. Накапливаясь в очаге воспаления, цитокины воздействуют практически на все клетки, участвующие в этой реакции, включая гранулоциты, макрофаги, фибробласты, клетки эндотелия и эпителия, Т- и В-лимфоциты [14]. Спектр и уровень синтезируемых цитокинов связаны с природой этиологического фактора, тяжестью и распространенностью патологического процесса.

Наши исследования, проведенные совместно на кафедрах инфекционных болезней и патологической физиологии, касаются изучения вопросов иммунопатогенеза наиболее актуальных инфекционных заболеваний Приморского края — геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС) и хронического вирусного гепатита С (ХВГС). ГЛПС, одна из нозоформ хантавирусной инфекции, — природно-очаговая вирусная инфекция с преимущественным респираторным путем инфицирования, значение которой для здравоохранения Приморского края весьма велико. Это объясняется наличием природного очага на территории края, обусловленного циркуляцией хантавируса серотипов Хантаан, Амур и стабильно высокую заболеваемость среди городского населения, вызванную серотипом Сеул, а также наличием эпидемических вспышек, высокой летальностью. Хантаан- и Амур-инфекции свойственно тяжелое течение болезни, нередко с осложнениями и летальными исходами (3–5%), Сеул-инфекция протекает более благоприятно. Другие нозоформы хантавирусной инфекции — хантавирусный кардио-легочный синдром (ХКЛС), ассоциированный с вирусом Син-Номбре, а также Добрава- и Пуумала-инфекции в Приморском крае не зарегистрированы [1, 9, 10]. Нами показано, что ГЛПС — инфекция с иммуноопосредованным механизмом патогенеза. Ключевым и иницирующим фактором патогенеза ГЛПС принято считать вирусемии, хотя известно, что хантавирус обладает уникальным свойством реплицироваться в клетках без прямого повреждающего (цитопатогенного) эффекта. Особенности серотипа хантавируса и его кинетика в инфекционном процессе являются важными пусковыми, но не единственными звеньями

в патогенезе заболевания [15, 17]. Диапазон клеток, инфицируемых в процессе продолжительной вирусемии, довольно широк, однако ведущее значение в дальнейшем развитии болезни, безусловно, связано с инфицированием эндотелия микрососудов. Именно в эндотелиальных клетках, контролирующих гомеостаз и сосудистую проницаемость, развертываются типичные последующие патогистологические изменения — деструктивные и некробиотические, приводящие к плазморее, гиповолемии, и прогрессирующему расстройству гемодинамики с последующим развитием ургентных состояний — инфекционно-токсического шока, диссеминированному внутрисосудистому свертыванию крови — ДВС-синдрому. Эти процессы связывают с участием иммунных механизмов [13, 15]. Центральное место эндотелиальных клеток в патогенезе ГЛПС определяется и их способностью быть как мишенью, так и источником цитокинов, запускающих программы воспаления и иммунного ответа. Активация и дисбаланс цитокинов — основных медиаторов иммунной системы, обеспечивают как позитивную, так и негативную иммунорегуляцию, что определяет течение и прогноз инфекции [6]. Установлено, что вирусемия является сигналом увеличения секреции моноцитами-макрофагами провоспалительных цитокинов (IL-1 α , IFN γ , IL-6, IL-8, IL-12, TNF α), а затем противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10). Нами выявлено, что концентрация провоспалительных цитокинов как в системном кровотоке, так и локально (в некоторых биосекретах — конденсате выдыхаемого воздуха, в моче) превышала нормальные значения в 3–10 раз. Причем, чем тяжелее протекала инфекция, тем более выраженными становились изменения их уровней. Подобные изменения были характерны и для противовоспалительных цитокинов в более поздние сроки болезни. Увеличение продукции и секреции цитокинов не может продолжаться бесконтрольно, а их гиперпродукция служит причиной развития ряда патологических состояний, сопровождающихся массивной деструкцией тканей. На большом клиническом материале показано, что степень «цитокинового взрыва» может характеризовать состояние иммунореактивности организма и явиться ранним критерием тяжести и прогноза инфекции. Высокие уровни IFN γ в конденсате выдыхаемого воздуха в раннюю стадию ГЛПС (до 5 дня болезни) подтверждают ингаляционный путь инфицирования и участие клеток респираторного тракта в сложном каскаде ранних иммунных реакций. Установление самостоятельного локального синтеза цитокинов (IL-10, IL-12p70 и IL-12p40) в почках убедительно характеризует их как орган-мишень для хантавирусов и как центральное звено им-

мунных реакций клеточного типа. Разнообразие клинико-патофизиологических синдромов ГЛПС возможно объяснить многочисленными прямыми или индуцибельными эффектами цитокинов, их полифункциональностью и плейотропностью действия, определяющими характер и глубину патологии. Тяжелым формам ГЛПС свойственен преимущественно Th1-зависимый клеточный ответ, основой которого является деструкция и гибель клетки со всем ее содержимым, включая вирус. Системная избыточная продукция провоспалительных цитокинов ведет к развитию к инфекционно-токсического шока, ДВС-синдрома, острой почечной недостаточности в ранние сроки болезни у этой категории больных. Легкие формы отличались одновременным сбалансированным повышением цитокинов, характеризующих оба клон Т-хелперов (Th1 и Th2).

Хронические вирусные инфекции характеризуются еще более сложным и переменным комплексом иммунных реакций. Таким актуальным заболеванием является вирусный гепатит С в связи с его широким распространением, частотой хронизации и неизбежностью неблагоприятных исходов. В патогенезе хронических вирусных инфекций принципиальны два основных фактора: стадия жизнедеятельности вируса и характер иммунного ответа макроорганизма [8]. Вирусы для обеспечения сохранения себя как биологического вида используют пути, позволяющие им избежать действия защитных реакций организма, подавляя индукцию иммунного ответа. С одной стороны, репликация вирусов в иммунонеприкосновенных местах, какими являются сами клетки иммунной системы, позволяет вирусам избегать иммунного надзора. С другой стороны, инфицирование вирусами иммуноцитов нарушает их функцию, что в свою очередь играет важную роль в патогенезе поражения органов и систем, к которым эти вирусы тропны. Одним из свойств вирусов, выработавшихся в результате длительной коэволюции, как раз и является способность модулировать иммунный ответ в пользу реакций Т-хелперного-2-типа во время ранней фазы заболевания и склонять течение инфекции в сторону хронизации, чем, вероятно, и объясняется феномен длительной персистенции. Вирус гепатита С является ярким представителем таких инфекционных агентов, способных длительно персистировать в организме человека и индуцировать развитие хронического заболевания. В патогенезе ХВГС немаловажную роль играют иммунологические нарушения, которые возникают первично (поражение вирусом иммунокомпетентных клеток) или вторично (функционально-морфологическая дезорганизация иммунной системы). Вирус стимулирует образование пептидов, являющихся функцио-

нальными антагонистами Т-лимфоцитов, что обуславливает снижение хелперной и цитотоксической активности клеток и, в совокупности со слабой иммуногенностью вируса, не приводит к его элиминации, а потенцирует последующую хронизацию процесса [8]. Иммунитет при ХВГС не обеспечивает контроль над инфекционным процессом. В условиях персистенции гипервариабельного вируса регуляторный дисбаланс в иммунной системе чаще формируется вторично и приводит к более тяжелым последствиям, чем сам факт инфицирования вирусом клеток. Другой механизм, который обеспечивает развитие иммунной недостаточности — развитие энергии соответствующих клеток. Факторами, способствующими возникновению функциональной клеточной энергии, обычно выступают регуляторные молекулы различных биологических систем организма: циклические нуклеотиды, медиаторы воспаления, цитокины, клеточные супрессорные факторы [3]. При ХВГС, так же как и при ВИЧ-инфекции, отчетливо проявляется еще одна форма количественного и качественного дисбаланса в иммунной системе — нарушение процессов клональной активации. В этом случае при развитии адаптивного иммунного ответа вместо избирательного (селективного) реагирования специфичных к конкретному антигену лимфоидных клонов развивается их поликлональная активация. В то же время основной механизм повреждения печени при ХВГС — иммунологический, обусловленный цитотоксическими Т-лимфоцитами.

Полученные нами результаты свидетельствуют о достоверном увеличении в сыворотке крови больных ХВГС уровней IL-1 α , IL-4, IL-10, IL-12p40, IL-12p70, TNF α и уменьшении содержания IL-2 и IFN γ . Эти данные согласуются с результатами исследований, которые свидетельствуют об изменении баланса цитокинов Т-хелперов в пользу повышения продукции цитокинов Т-хелперами 2-го типа, что объясняется постоянной активацией иммунокомпетентных клеток при длительной вирусной персистенции и преобладанием соответствующего пути иммунного ответа. В свою очередь активированные Т-хелперы 2-го типа способны усиливать секрецию IL-10, который может влиять на гуморальное звено иммунитета, одновременно подавляя продукцию Т-клетками IL-2, что установлено в нашем исследовании. Следовательно, дисбаланс цитокинового профиля играет значимую патогенетическую роль в формировании неполноценного иммунного ответа на фоне персистирующего инфекционного процесса и, в конечном итоге, хронизации вирусной инфекции. Как показали результаты наших исследований, изменение содержания Т-хелперных цитокинов на локальном (супернатанты печеночной ткани, в которых основными

продуцентами цитокинов являются макрофаги и клетки ретикулоэндотелиальной системы печени) и системном уровнях при ХВГС носило однонаправленный характер [8]. При этом преобладала локальная концентрация таких цитокинов, как IL-4, IL-12p40 и TNF α над сывороточными показателями — более чем в 15 раз по сравнению с уровнем группы контроля, и она напрямую зависела от выраженности фиброза (табл. 1). Преобладание уровня локальных цитокинов может быть связано и с нарушением их инактивации поврежденной печенью, что частично позволяет объяснить полученные результаты [6, 8]. При этом установлена достоверная связь уровней IL-4 и TNF α в сыворотке крови и супернатанте печени с клиническими показателями, отражающими активность системного воспалительного процесса при ХВГС. Это можно объяснить в рамках концепции активации клеток макрофагальной системы, сопровождающейся реактивным увеличением размеров печени, селезенки, лимфоузлов (за счет увеличения пула тканевых макрофагов) на фоне повышенной секреции провоспалительных цитокинов. Именно этим можно объяснить также высокую степень выявленных корреляционных связей между выраженностью фиброза и концентрацией TNF α , IL-10 и IL-12p70 на системном и локальном уровнях (табл. 2). Следовательно, определение концентраций указанных

цитокинов в сыворотке крови является альтернативным методом неинвазивного скрининга фиброза печени.

Таким образом, патогенетические механизмы развития инфекционных болезней, как острых, так и хронических, включают сложный и разнообразный комплекс иммунных реакций. При этом иммунная система макроорганизма далеко не всегда несет чисто защитную или ограничительную функцию. Гиперактивность иммунного ответа предполагает развитие иммунопатологических реакций, деструктивных процессов в тканях, тяжелого течения инфекций с ургентными состояниями и неблагоприятным прогнозом. Огромное значение в регуляции иммунных реакций имеет баланс между макроорганизмом и инфекционным агентом, который определяется рядом факторов: особенностями антигенной структуры и концентрацией возбудителя (антигена), его тропностью к определенным тканям, а также системой контролируемых иммунных реакций. Такой системой является универсальная цитокиновая сеть, которая осуществляет регуляторную связь между иммунной, нервной, эндокринной, кроветворной и другими системами. Цитокины являются той организующей системой, которая формирует и регулирует весь комплекс иммунных реакций организма при внедрении патогенов.

ТАБЛИЦА 1. ДИНАМИКА ЦИТОКИНОВ В РАЗЛИЧНЫХ БИОСУБСТРАТАХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАДИИ ФИБРОЗА ПРИ ХВГС

ФИБРОЗ		IL-1 α	IL-2	IL-4	IL-10	IL-12p40	12p70	TNF α	IFN γ
Сыворотка	F0	2 \uparrow	–	–	2 \uparrow	–	2 \uparrow	2 \uparrow	–
	F1	3 \uparrow	–	4 \uparrow	3 \uparrow	2 \uparrow	5 \uparrow	3 \uparrow	2 \downarrow
	FII	10 \uparrow	1,5 \downarrow	5 \uparrow	5 \uparrow	3 \uparrow	10 \uparrow	5 \uparrow	3 \downarrow
	FIII	12 \uparrow	2 \downarrow	7 \uparrow	9 \uparrow	4 \uparrow	14 \uparrow	7 \uparrow	10 \downarrow
Супернатант	F0	–	–	–	–	3 \uparrow	0,5 \uparrow	2 \uparrow	–
	F1	4 \uparrow	–	4 \uparrow	0,5 \uparrow	8 \uparrow	3 \uparrow	10 \uparrow	2 \downarrow
	FII	5 \uparrow	–	8 \uparrow	2 \uparrow	30 \uparrow	6 \uparrow	20 \uparrow	2 \downarrow
	FIII	6 \uparrow	3 \downarrow	10 \uparrow	3 \uparrow	300 \uparrow	10 \uparrow	50 \uparrow	2 \downarrow

ТАБЛИЦА 2. КОЭФФИЦИЕНТЫ КОРРЕЛЯЦИИ (R) И УРОВНИ ИХ ЗНАЧИМОСТИ (P) МЕЖДУ ВЫРАЖЕННОСТЬЮ ФИБРОЗА (F) И ПОКАЗАТЕЛЯМИ СОДЕРЖАНИЯ СЫВОРОТОЧНЫХ И ЛОКАЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ ПРИ ХВГС

ЦИТОКИНЫ	Сыворотка						Супернатант печени					
	F1 (1-4)		FII (5-8)		FIII (9-12)		F1 (1-4)		FIII (5-8)		FIII (9-12)	
	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p
IL-1 α	0,1	0,8	0,09	0,7	0,65	0,01	0,14	0,7	0,33	0,2	0,68	0,001
IL-2	-0,26	0,4	-0,33	0,2	-0,49	0,1	-0,28	0,4	-0,22	0,4	-0,95	0,001
IL-4	0,97	0,001	0,87	0,001	0,98	0,001	0,95	0,01	0,89	0,001	0,97	0,001
IL-10	0,96	0,001	0,93	0,001	0,94	0,001	0,91	0,01	0,92	0,001	0,94	0,01
IL-12p40	0,1	0,8	0,99	0,001	0,97	0,001	0,18	0,6	0,9	0,7	0,93	0,001
IL-12p70	0,94	0,01	0,93	0,001	0,98	0,001	0,94	0,01	0,99	0,01	0,98	0,001
TNF α	0,87	0,001	0,9	0,001	0,98	0,01	0,93	0,01	0,9	0,01	0,98	0,001
IFN γ	-0,76	0,001	-0,67	0,01	-0,48	0,1	-0,17	0,6	-0,3	0,2	-0,96	0,001

Список литературы

1. Иванис В.А. Современные представления о патогенезе хантавирусной инфекции // Тихоокеан. мед. журн. — 2008. — № 2. — С. 15–19.
2. Козлов В.А. Некоторые аспекты проблемы цитокинов // Цитокины и воспаление. — 2002. — Т. 1, № 4. — С. 5–8.
3. Маркелова Е.В., Костюшко А.В., Красников В.Е. Патогенетическая роль нарушений в системе цитокинов при инфекционно-воспалительных заболеваниях // Тихоокеан. мед. журн. — 2008. — № 3. — С. 24–29.
4. Назаров П.Г. Реактанты острой фазы воспаления. — СПб.: Наука, 2001. — 423 с.
5. Носик Н.И. Цитокины при вирусных инфекциях // Вопр. вирусол. — 2000. — Т. 45, № 1. — С. 4–10.
6. Поповцева О.Н., Юдина С.М., Стародубова Н.И., Степаненко И.В., Науаф О.С. Диагностическое значение определения цитокинов при вирусных инфекциях // Цитокины и воспаление. — 2002. — Т. 1, № 2. — С. 125.
7. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунология: Пер. с англ. — М.: Мир, 2000. — 592 с.
8. Скляр Л.Ф., Маркелова Е.В., Полушин О.Г., Токмалаев А.К., Попов А.Ф. Хроническая HCV-инфекция: современные иммуноморфологические аспекты. — М.: Изд-во Российского университета дружбы народов, 2006. — 81 с.
9. Слонова Р.А. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом на юге Дальнего Востока России (вирусологические и эколого-эпидемиологические аспекты): Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1993. — 342 с.
10. Слонова Р.А., Ткаченко Е.А., Иванис В.А. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. — Владивосток: Изд-во ОАО Примполиграфкомбинат, 2006. — 246 с.
11. Тотолян А.А., Фрейдлин И.С. Клетки иммунной системы. — Т. 1–2. — СПб.: Наука, 2000. — 231 с.
12. Фрейдлин И.С., Тотолян А.А. Клетки иммунной системы. — Т. 3–5. — СПб.: Наука, 2001. — 390 с.
13. Фрейдлин И.С., Шейкин Ю.А. Эндотелиальные клетки в качестве мишеней и продуцентов цитокинов // Медицинская иммунология. — 2001. — Т. 3, № 4. — С. 499–514.
14. Черешнев В.А., Юшков Б.Г., Климин В.Г., Лебедева Е.В. Иммунофизиология. — Екатеринбург: УрО РАН, 2002. — 257 с.
15. Klingström J., Plyusnin A., Vaheri A., Lundkvist A. Wild type Puumala hantavirus infection induces cytokines, C-reactive protein, creatinine, and nitric oxide in cytomolgus macaques // J. Virol. — 2002. — Vol. 76, N 1. — P. 444–449.
16. Manderscheid P.A., Bodkin R.P., Davidson B.A., Jensen E., Russo T.A., Knight P.R. Bacterial clearance and cytokine profiles in a murine model of postsurgical nosocomial pneumonia // Clin. Diagn. Lab. Immunol. — 2004. — Vol. 11, N 4. — P. 742–751.
17. Markotic A., Rabatic S., Gagro A. Immunopathogenesis of hemorrhagic fever with renal syndrome in humans // Factors in emergence and control of rodent-borne viral diseases; ed. J.F. Salusso, B. Dodet. — Paris, 2001. — P. 125–131.