

## ПОКАЗАТЕЛИ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ ПРИ ОСТРОЙ ФОРМЕ КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА

Кутманова А.З., Омуркулова Б.И.

Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева  
Бишкек, Кыргызская Республика

**Резюме:** В статье показано, что у больных в острую фазу клещевого энцефалита выявляется дисбаланс провоспалительных цитокинов (ИФН- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$ , ИЛ-1, ИЛ-6), что способствует развитию иммунологических реакций, обуславливая тяжелое течение заболевания с преобладанием менингеальных форм. Полученные данные могут быть использованы для прогнозирования течения заболевания с целью своевременного проведения соответствующей терапии и предупреждения хронизации процесса.

**Ключевые слова:** клещевой энцефалит, иммунология, цитокины, интерлейкины.

## КЕНЕ ЭНЦЕФАЛИТИНИН КУРЧ ТҮРҮНҮН СЕЗГЕНТҮҮЧҮЛҮК ЦИТОКИНДЕРДИН КӨРСӨТКҮЧТӨРҮ

Кутманова А.З., Омуркулова Б.И.

И.К. Ахунбаев атындагы кыргыз мамлекеттик медициналык академиясы  
Бишкек, Кыргыз Республикасы

**Корутунду:** Сунуш кылынган статьяда кене энцефалитинин курч түрүндөгү сезгентүүчүлүк цитокиндердин (ИФН- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$ , ИЛ-1, ИЛ-6) дисбалансы белгиленгендиги көрсөтүлгөн, алар иммундук реакцияларына алып келип оорунун оор түрүн пайда кылып менингеалдуу формасы басымдуулук кылат. Көрсөтүлгөн натыйжаларга таянып оорунун оордугун алдын ала билүүгө жана өз убагында туура келүүчү дарылоону өткөрүүгө колдонсо болот.

**Негизги сөздөр:** кене энцефалити, иммунология, цитокиндер, интерлейкиндер.

## PROINFLAMMATORY CYTOKINES INDEX IN ACUTE TICK-BORNE ENCEPHALITIS

Kutmanova A.Z., Omurkulova B.I.

I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy  
Bishkek, Kyrgyz Republic

**Resume:** The article shows the detection of proinflammatory cytokines (IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-1, IL-6) disbalance of patients with acute tick-borne encephalitis, that causes immunological reactions development and severe illness with a predominance of meningeal forms. The obtained data can be used to predict the clinical course for the timely implementation of appropriate therapy and prevention of chronic process.

**Key words:** tick-borne encephalitis, immunology, cytokines, interleukins.

Принято считать, что вирус клещевого энцефалита (КЭ) оказывает прямое цитопатическое действие, вызывающее цитолиз и клиренс инфицированных клеток. В этих условиях отмечается активация клеток Т-эффекторной и фагоцитарной систем иммунитета, которые являются основными продуцентами цитокинов, регулирующих запуск, направление и реализацию противовирусного иммунного ответа [1; 2; 3]. Ключевыми активаторами неспецифических клеточных реакций иммунитета и регуляторами эффекторов в иммунном ответе служат продуцируемые моноцитами/макрофагами и лимфоцитами цитокины [4; 5]. Рядом исследователей выявлены значительные изменения системы цитокинов

при различных острых вирусных инфекциях, в том числе при КЭ [6; 7].

Согласно современным представлениям, дисбаланс цитокинового профиля при вирусных инфекциях, а также поляризация иммунного ответа по Th1- или Th2-пути имеют решающую роль в иммунопатогенезе персистентной вирусной инфекции. Ведущую роль в развитии ответа острой фазы играют следующие цитокины: интерлейкины (главным образом ИЛ-1 и ИЛ-6), интерфероны (ИФН)  $\alpha$ -,  $\beta$ - и, особенно,  $\gamma$ -, фактор некроза опухолей  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ) и факторы как активизирующие, так и тормозящие деятельность макрофагов. Кроме того, ИЛ-1 и ИЛ-6 являются медиаторами нейровоспаления, которое вызывает серьезные

изменения в синаптической и нейрональной пластичности, вплоть до гибели клеток [8].

Целью настоящей работы явилась оценка состояния показателей провоспалительных цитокинов у больных острой формой КЭ для оптимизации лечебной тактики.

## Материалы и методы

Изучение показателей провоспалительных цитокинов проведено у 37 больных острой формой КЭ (возраст  $32 \pm 6,5$  года), госпитализированных в РКИБ в 2012-2013 годах. Диагноз КЭ устанавливали на основании эпидемиологических данных (присасывание или обнаружение ползающих клещей), ранних клинических признаках (острое начало, общеинтоксикационный синдром), верифицировали при помощи серологических реакций (РТГА и РСК со специфическим антигеном КЭ) и определением антител к вирусу КЭ методом иммуноферментного анализа с применением тест-системы ЗАО «Вектор-Бест». Определение концентрации цитокинов (пг/мл) (ИФН- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$ , ИЛ-1, ИЛ-6) в сыворотке проводили с помощью набора реагентов «ИФА - Вектор БЕСТ», разработанных в ЗАО «Вектор-БЕСТ» (Новосибирск). Забор крови для анализов проводили при поступлении больных в стационар. Контрольную группу (условно-здоровые доноры) составили 20 человек, отрицавших факт присасывания клеща. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием корреляционного анализа. Достоверность различий показателей определялась с помощью  $t$ -критерия Стьюдента.

## Результаты и обсуждение

Среди клинических вариантов КЭ лихорадочная форма была диагностирована у 15 ( $40,5 \pm 8,0\%$ ) больных, менингеальная – у 22 ( $59,5 \pm 8,1\%$ ) больных, что имело достоверное различие ( $p < 0,001$ ).

Определение концентрации цитокинов (ИФН- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$ , ИЛ-1, ИЛ-6) в сыворотке больных проводили на первой неделе госпитализации, т.е. в острую фазу заболевания на высоте клинических проявлений.

В ходе проведенного исследования выявлено, что при лихорадочной форме КЭ концентрация ИФН- $\alpha$  оказалась достоверно низкой по сравнению с контролем ( $9,87 \pm 2,54$  пг/мл, при контроле  $14,3 \pm 3,1$  пг/мл,  $p < 0,01$ ), тогда как данный показатель у больных менингеальной формой ( $13,95 \pm 1,94$  пг/мл) достоверных различий

с контролем не имел ( $p > 0,05$ ). Нами установлено существенное снижение концентрации ИФН- $\alpha$  при лихорадочной форме в отличие от менингеальной ( $p < 0,01$ ). Исследование концентрации провоспалительного цитокина – ИФН- $\gamma$ , являющимся также иммунорегуляторным цитокином, у пациентов с манифестными формами КЭ был ниже в сравнении с группой контроля ( $17,01 \pm 2,17$  пг/мл при контроле  $22,3 \pm 3,1$  пг/мл,  $p < 0,01$ ). Причем, у больных при лихорадочной и менингеальной формах не выявлено достоверных отличий данного показателя ( $16,52 \pm 2,44$  и  $17,49 \pm 1,89$  пг/мл, соответственно,  $p > 0,05$ ).

В острой фазе заболевания КЭ у больных выявлено снижение содержания ИЛ-1 ( $8,4 \pm 2,28$  пг/мл при контроле  $25,3 \pm 4,1$  пг/мл,  $p < 0,001$ ), более низкие показатели данного показателя оказались у больных лихорадочной формой по сравнению с менингеальной ( $6,1 \pm 2,58$  пг/мл и  $10,59 \pm 1,98$  пг/мл, соответственно,  $p < 0,001$ ). И наоборот, высокие показатели ИЛ-6 в сыворотке крови обнаружены при выраженном общеинфекционном синдроме КЭ ( $14,9 \pm 2,2$  пг/мл при контроле  $3,3 \pm 1,1$  пг/мл,  $p < 0,001$ ). Внутри исследуемых групп, т.е. в группах больных с лихорадочной и менингеальной формами достоверных отличий не выявлено ( $13,95 \pm 2,48$  и  $15,85 \pm 1,92$  пг/мл, соответственно,  $p > 0,05$ ).

Проведенные нами исследования цитокинового профиля пациентов с манифестными формами КЭ выявило различный уровень продукции цитокинов в острый период заболевания.

В современной литературе приводятся многочисленные результаты исследований системы интерферонов при вирусных заболеваниях. Их продукция определяет неспецифическую иммунорезистентность организма человека, направленную против вирусов. Эти иммуноцитокينات подавляют ранние события репликационного цикла вируса: вызывают стереохимические изменения клеточных рецепторов вирусов и тем самым нарушают их взаимодействие с вирусными частицами. В итоге под действием интерферонов отменяются процесс вирусной адсорбции на клеточных рецепторах и последующая внутриклеточная репликация вирусов. Кроме того, интерфероны вызывают активацию макрофагов, без чего фагоцитоз вирусов малоэффективен, носит незавершенный характер, не заканчивается

разрушением вирусных нуклеиновых кислот и тем самым приводит к длительной персистенции вирусов в организме [9].

Таким образом, обнаружение у пациентов КЭ в первую неделю заболевания дисбаланс продукции провоспалительных цитокинов, проявляющееся снижением уровней ИФН- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$ , ИЛ-1 и увеличением уровня ИЛ-6 приобретают патогенную направленность иммунной системы, обуславливая тяжелое течение заболевания с преобладанием менингеальных форм. В то же время, ИЛ-6 являясь по своим эффектам типичным провоспалительным цитокином, оказывает противовоспалительное действие, вызывая подавление продукции ИЛ-1 имеющее благоприятное прогностическое значение. Полученные нами результаты по одновременному угнетению ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$  свидетельствует о дефекте систем интерферонов и являются показанием для проведения интерферонстимулирующей терапии. Выявленные изменения показателей провоспалительных цитокинов в острую фазу КЭ могут быть использованы для прогнозирования течения заболевания с целью своевременного проведения соответствующей терапии и предупреждения хронизации процесса.

## *Литература:*

1. Маянский А.Н., Бурков А.Н. и др. Персистенция вирусов: иммунологические и патогенетические аспекты. //Клин.медицина.- 1998.-№12.-С.19-25.
2. Пирогова Н.П., Новицкий В.В. Фагоцитарные функции крови у больных острым клещевым энцефалитом. //Бюл.эскпер.биол.-2003. №1.-С.83-85.
3. Ратникова Л.И. Современное представление о патогенезе клещевого энцефалита. //Журн.микробиол. эпидемиол. и иммунобиол.- 2002.-№5.-С.41-46.
4. Бажан С.И. Молекулярно-генетические аспекты индукции и противовирусного действия интерферона. //Вестн.РАМН.-1998.-№8.-С.18-24.
5. Насырова Р.Ф., Рязанцева Н.В., Жукова Н.Г. и др. Молекулярные и клеточные основы патогенеза клещевого энцефалита.//Бюл. сибирской медицины. – 2006, Приложение 1.-С.42-51.
6. Рязанцева Н.В., Новицкий В.В., Зима А.П. и др. Нарушения продукции цитокинов мононуклеарами периферической крови при персистенции вируса клещевого энцефалита.//Журн.неврологии и психиатрии.-2006.- №12.-С.57-62.
7. Крылова Н.В., Леонова Г.Н., Павленко Е.В. Особенности цитокинового профиля на ранних стадиях инфицирования вирусом клещевого энцефалита у вакцинированных и невакцинированных людей.// Тихоокеанский медицинский журнал.-2012.- № 4.-С.78-81.
8. Парахонский А.П. Провоспалительные цитокины в нейроиммунных взаимодействиях. //Современные наукоемкие технологии.-2013.-№1.- С.117-118.
9. Рязанцева Н.В., Новицкий В.В., Зима А.П. и др. Нарушения продукции цитокинов мононуклеарами периферической крови при персистенции вируса клещевого энцефалита. //Журн.неврологии и психиатрии. – 2006.- №12.-С. 57-62.