

**І. Л. Левченко**, канд. мед. наук, ст. наук. співробітник відділу нейроінфекцій та розсіяного склерозу  
ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології АМН України» (м. Харків)

## ІМУНОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ НЕЙРОІНФЕКЦІЇ

Захворювання ЦНС інфекційної природи займають друге місце серед причин первинної інвалідації населення, поступаючись лише судинній патології головного мозку, але, на відміну від останньої, нейроінфекції (НІ) вражають найбільш соціально активну категорію людей — молодь [1]. На сучасному етапі НІ все частіше приймають хронічний перебіг, що значною мірою обумовлено спотворенням імунної відповіді організму на інфекційні агенти. У процесі еволюції мікроорганізми виробили складну тактику захисту, що дозволяє їм упродовжуватися в організм хазяїна, розмножуватися в ньому, персистувати тривалий час, та знаходити нові осередки мешкання для своїх нащадків, і все це ухиляючись від надзору імунної системи. Зокрема існують такі базові механізми впливу на імунітет, як блокування або підсилення апоптозу [2], спотворення експресії на мембранах клітин антигенів мікроорганізмів при їх встроюванні в геном клітини, пригнічення реакцій Т-опосередкованого кілінгу внаслідок браку продуктів антигенів головного комплексу гістосумісності (ГКГ) [3], зараження самих імунокомпетентних клітин (зокрема Т-лімфоцитів) [4] з блокуванням їх функції тощо [4—7]. У нервовій системі інфекційні агенти можуть спричинити розвиток запальної демієлінізації та аутоімунного процесу, атеросклерозу, антифосфоліпідного синдрому та асоційованого з ним тромбозу, васкулітів [8, 9]. Таким чином, тривала персистенція інфекційних агентів призводить до спотворення імунної відповіді з розвитком вторинної імунної недостатності, пригніченням реакцій клітинного імунітету та зниженням неспецифічного захисту організму, розвитком аутоімунної патології, але патогенетичні механізми імунних порушень при хронічних нейроінфекціях залишаються не до кінця вивченими.

Тому метою роботи було дослідження загальних адаптаційних реакцій зі сторони імунної системи у відповідь на впровадження та тривалу персистенцію інфекційних агентів. На виконання цієї мети було вивчено показники базового рівню імунітету у хворих на хронічні нейроінфекції, що включало визначення клітинного і гуморального імунітету та аналіз стану реакції зі сторони імунної системи при хронічному перебігу нейроінфекцій. Досліджувались: загальна кількість лейкоцитів і лімфоцитів, Т-лімфоцити (CD3), Т-хелпери (CD4), Т-супресори (CD8), імунорегуляторний індекс (співвідношення CD4 к CD8), В-лімфоцити (CD19), імуноглобуліни класів А, М, G (IgA, IgM, IgG), циркулюючі імунні комплекси (ЦІК), лімфоцитотоксичні аутоантитела, гетерофільні гемолізани, натуральні кілери (НК), фагоцитарна та комплементарна активність [10].

Робота виконана в рамках НДР «Вивчити механізми формування загострень хронічних нейроінфекцій» (шифр АМН. ХН.1.06; № держреєстрації 0106U002000).

Імунний статус було вивчено у 74 хворих на хронічні нейроінфекції (56 жінок та 18 чоловіків), середнім віком  $33,67 \pm 11,08$  року. Нозологічна структура хронічних НІ в обстежених пацієнтів проявлялася

такими формами: демієлінізуючі енцефаліти (лейкоенцефаліти) — 8 (10,81 %) хворих, розсіяні енцефаломієліти — 14 (18,92 %), енцефаліти вірусної або іншої етіології — 16 (21,62 %), енцефало-мієлополірадикуло-неврити — 6 (8,11 %), арахноідити або арахноенцефаліти — 15 (20,27 %), герпетичні гангліоніти — 2 (2,70 %) та стійки наслідки перенесеної нейроінфекції — 13 (17,57 %) хворих. Етіологія нейроінфекцій встановлювалась за допомогою полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР) ліквору або крові та бактеріологічними методами дослідження, активність процесу підтверджувалася високим титром антитіл класу IgM або IgG з низьким індексом авідності. В обстежених пацієнтів переважали інфекції змішаної етіології (у 55,41 % випадків), частіше — мікст-герпетичної етіології або поєднання вірусів родини герпесу з бактеріальними інфекціями. Так, у 7 (9,46 %) хворих виявлено інфекцію, обумовлену вірусом простого герпесу, у 5 (6,76 %) — Варіцелла-Зостер вірусом, у 12 (16,22 %) — вірусом Епштейна — Барр, у 11 (14,86 %) — цитомегаловірусом, у 5 (6,76 %) — вірусом герпесу людини 6-го типу. Також у 4 (5,41 %) пацієнтів виявлено нейроборреліоз, у 38 (51,35 %) — бактеріальні інфекції носоглотки або уrogenітального тракту. У 42 (56,76 %) обстежених хворих тривалість нейроінфекційного процесу склала більше 10 років, у 18 (24,32 %) — 5—10 років, у 14 (18,92 %) — до 5 років. Усього проведено 113 імунологічних досліджень. Результати дослідження були оброблені методами математичної статистики, але завдяки великій індивідуальній варіабельності даних отримані результати виявилися статистично недовірними.

Відмінними рисами імунного статусу у хворих на хронічні нейроінфекції виявилися: відносний лімфоцитоз, зниження рівня Т-лімфоцитів (CD3, CD4, CD8), натуральних кілерів, послаблення фагоцитозу, підвищення вмісту В-лімфоцитів (CD19), активація системи комплементу на тлі вираженого зростання рівня лімфоцитотоксичних аутоантитіл (див. таблицю, рисунок).

Під час аналізу імунограм хворих на хронічні нейроінфекції звертало на себе увагу зниження вмісту натуральних кілерів та усіх субпопуляцій Т-лімфоцитів (CD3, CD4 та CD8) на тлі відносного лімфоцитозу (див. табл., рис.). Відомо, що ранні імунні реакції у відповідь на впровадження інфекції включають активацію макрофагальної ланки та підсилений синтез інтерферонів для запобігання проникненню мікроорганізмів у неушкоджені сусідні клітини. Якщо інфекція проникла всередину клітини, на її поверхні експресуються специфічні антигени, які розпізнаються натуральними кілерами. Для знищення внутрішньоклітинних інфекцій CD8-кілерами вони мають бути представлені антиген-презентуючими клітинами (АПК) за допомогою Т-хелперів. Обидві типи кілерів при взаємодії із зараженою клітиною вмикають програму апоптозу для них, що веде до загибелі мікроорганізму та зараженої клітини, не пошкоджуючи сусідні клітини [4—7].

**Імунологічні показники у хворих на хронічні нейроінфекції (M ± m)**

| Імунний показник                         | Нормальні значення | Обстежені хворі (n=113) |
|--|--------------------|-------------------------|
| Кількість лейкоцитів, 10 <sup>9</sup> /л | 6,00 ± 0,62        | 5,99 ± 2,13             |
| Кількість лімфоцитів, %                  | 27,50 ± 3,85       | 33,70 ± 8,77            |
| Т-лімфоцити (CD3), %                     | 57,50 ± 4,25       | 53,58 ± 12,45           |
| CD4, %                                   | 41,00 ± 6,28       | 33,24 ± 10,23           |
| CD8, %                                   | 28,00 ± 1,98       | 20,72 ± 6,95            |
| CD4/CD8, ум. од.                         | 2,00 ± 0,19        | 1,79 ± 0,96             |
| В-лімфоцити (CD19), %                    | 10,00 ± 1,82       | 15,06 ± 5,66            |
| Натуральні кілери, %                     | 18,50 ± 4,50       | 13,67 ± 4,44            |
| Фагоцитоз, %                             | 80,00 ± 6,05       | 72,95 ± 11,23           |
| IgA, мг/мл                               | 1,90 ± 0,22        | 2,06 ± 0,69             |
| IgG, мг/мл                               | 11,70 ± 1,20       | 12,34 ± 2,55            |
| IgM, мг/мл                               | 1,25 ± 0,13        | 1,56 ± 0,61             |
| ЦІК, ум. од.                             | не > 0,06          | 0,058 ± 0,057           |
| Гетерофільні гемолізени, ум. од.         | 0,50 ± 0,10        | 0,61 ± 0,41             |
| Лімфоцитотоксичні аутоантитіла, %        | до 10              | 17,11 ± 5,96            |
| Комплемент, ум. од.                      | 55,00 ± 10,0       | 61,77 ± 12,82           |

Примітка: n — кількість обстежень, M — середнє значення показника, m — його середньоквадратичне відхилення

Таким чином, виявлений дефіцит клітинних факторів імунітету в обстежених пацієнтів свідчив про недостатню функцію кілінгу, що може сприяти персистенції мікроорганізмів всередині інфікованих клітин.

Відомо, що для ефективної елімінації інфекційних агентів має значення регуляторна роль цитокінів, які мають «переключачи» Т-клітинну відповідь з Т1-хелперної на Т2-хелперну. Т1-хелперна відповідь в решті решт призводить до активації Т-клітин кілерів та реалізації ними реакцій клітинного імунітету, в той час як

Т2-хелпери активують макрофаги та тканьові базофіли (тучні клітини), що викликають переважно алергічні реакції. При тривалому персистуванні інфекції Т1-хелперний імунітет стає нездатним контролювати інфекцію, та відбувається «переключення» імунітету на менш оптимальний Т2-хелперний [4—7]. У обстежених хворих спостерігалась активація гуморальної ланки імунітету у вигляді збільшення вмісту В-лімфоцитів та імуноглобулінів усіх класів (див. табл., рис.).

Поліклональна активація В-клітин виявилася характерною для пацієнтів з цитомегаловірусною або Епштейн — Барр вірусною інфекцією. До того ж у пацієнтів з нейроінфекціями виявлено зниження фагоцитозу (див. табл., рис.), що відображало недостатність Т-хелперної функції 1-го типу, яка активує макрофаги та стимулює фагоцитоз при внутрішньоклітинних інфекціях. Таким чином, у обстежених хворих виявлено дисбаланс двох форм імунної відповіді з пригніченням Т1-хелперної, яка найбільш важлива для елімінації вірусів та інших облігатних внутрішньоклітинних інфекцій, та активацією неоптимальної Т2-хелперної функції. У обстежених хворих з нейроінфекціями виявлено суттєве підвищення лімфоцитотоксичних аутоантитіл, активацію системи комплемента, збільшення гетерофільних гемолізенив (див. табл., рис.), що відображало хронічний перебіг інфекції з розвитком аутоімунного компоненту запалення.

Таким чином, на основі вивчення імунного статусу у пацієнтів з хронічними нейроінфекціями можна зробити такі висновки:

1. Хронічні нейроінфекції в період загострення характеризуються суттєвим імунним дисбалансом, який стосується переважно клітинної ланки імунітету, що здійснює захист від облігатних внутрішньоклітинних інфекцій.

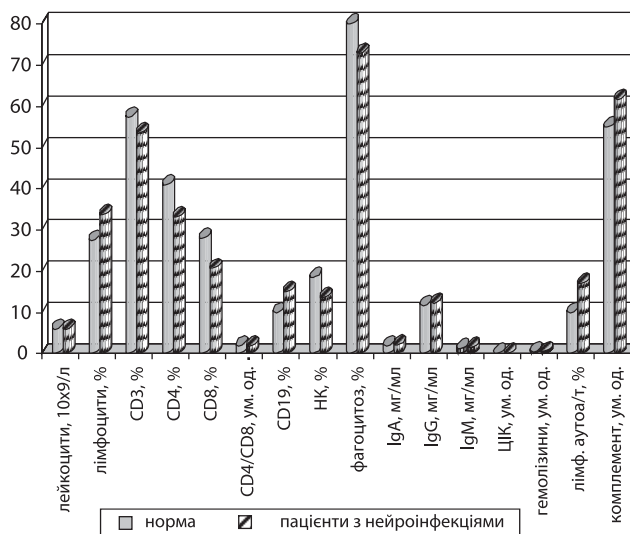
2. Відмінними рисами імунного статусу у цих хворих є відносний лімфоцитоз, зниження рівня Т-лімфоцитів (CD3, CD4, CD8), натуральних кілерів, послаблення фагоцитозу, підвищення вмісту В-лімфоцитів (CD19), активація системи комплемента на тлі вираженого зростання рівня лімфоцитотоксичних аутоантитіл.

3. Тривало персистуюча герпетична інфекція (зокрема цитомегаловірусна та спричинена вірусом Епштейна — Барр) може викликати поліклональну активацію В-лімфоцитів, що реалізується у подальшому розвитком алергічної та аутоімунної патології.

4. Перехід до хронічного перебігу НІ може бути обумовлений недостатністю факторів клітинного імунітету, а відхилення від оптимального балансу обох форм імунного захисту здатне призводити до розвитку затяжних, рецидивуючих або хронічних форм нейроінфекцій.

Перспективними напрямками майбутніх досліджень є проведення клініко-імунологічних зіставлень при різних нозологічних формах нейроінфекцій в залежності від етіології інфекційного процесу; дослідження специфічних факторів імунітету (інтерферонів, цитокінів, маркерів апоптозу тощо) та їх ролі в модуляції імунної відповіді за хронічних НІ; вивчення особливостей нейроімуноендокринної регуляції при впровадженні та тривалій персистенції інфекційних агентів. Це дасть змогу поглибити уявлення про патогенез хронічних НІ та розробити диференційовану терапевтичну тактику, спрямовану на корекцію імунологічних порушень.

значення показників імунограми



**Імунологічні показники у хворих на хронічні нейроінфекції**

**Список літератури**

1. Ярош О. О. Деякі актуальні проблеми нейроінфекцій // Інфекційні хвороби. — № 1, 2003. — С. 5—8.
2. Вяльцева Ю. В. Роль апоптозу при інфекційних хворобах // Там само. — № 1. — 2007. — С. 57—61.
3. Njenga M. K., Pavelko K. D., Baisch J. et al. Theiler's virus persistence and demyelination in major histocompatibility complex class II-deficient mice // J. Virol. — 1996. — Vol.70. — P. 1729—1737.
4. Нестерова И. В., Балмасова И. П., Козлов В. А. и др. Синдром хронической усталости и иммунной дисфункции у лиц с рецидивирующими вирусными инфекциями: клинико-иммунологические черты и особенности серотонической регуляции // Цитокины и воспаление. — 2006. — Т. 5, № 2. — С. 3—14.
5. Железникова Г. Ф., Иванова В. В. Иммунопатогенез осложненного, затяжного или хронического течения инфекций у детей и подходы к иммунокоррекции // Детские инфекции. — 2003. — № 3. — С. 58—61.

6. Харламова Ф. С., Егорова Н. Ю., Гусева Л. Н., Гусева Н. А., Новосад Е. В., Чернова Е. В. Учайкин В. Ф. Вирусы семейства герпеса и иммунитет // Там же. — 2006. — № 3. — С. 3—9.
7. Иванова В. В., Железникова Г. Ф., Шилова И. В. Иммунопатогенез инфекционной болезни у детей // Там же. — 2005. — № 1. — С. 6—11.
8. Дракина С. А., Недзьведь Г. К., Матусевич Л. И., Щербина Н. Ю., Трезкова О. А. Состояние гематоэнцефалического барьера при герпесвирусных поражениях нервной системы // Нейроиммунология, 2005. — Т. III. — № 2. — С. 52—53.
9. Ельчанинов А. П., Головкин В. И. Возможные механизмы реактивации Herpesviridae у больных с воспалительной демиелинизацией головного мозга // Там же. — С. 53.
10. Адаптационный синдром и иммунитет / Т. И. Коляда, Ю. Л. Волянский, Н. В. Васильев, В. И. Мальцев. — Харьков: Основа, 1995. — 368 с.

*Надійшла до редакції 19.12.2007 р.*

**И. Л. Левченко**

**Иммунологические особенности у больных с хроническими нейроинфекциями**

*ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины» (г. Харьков)*

Иммунологические нарушения играют ведущую роль в патогенезе хронического течения нейроинфекций. С целью исследования адаптационных реакций со стороны иммунной системы на внедрение и длительную персистенцию инфекционных агентов проведен анализ 113 обзорных иммунограмм 74 больных с хроническими нейроинфекциями. Иммунный статус у этих пациентов характеризовался относительным лимфоцитозом, снижением уровня Т-лимфоцитов (CD3, CD4, CD8), натуральных киллеров, ослаблением фагоцитоза, повышением содержания В-лимфоцитов (CD19), активацией системы комплемента на фоне выраженного повышения уровня лимфоцитотоксических аутоантител. Сделан вывод о том, что недостаточность факторов клеточного иммунитета и отклонение от оптимального баланса обеих форм иммунной защиты может приводить к развитию затяжных, рецидивирующих или хронических форм нейроинфекций.

**I. L. Levchenko**

**Immunological peculiarities in patients with chronic neuroinfections**

*State Establishment "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the AMS of Ukraine" (Kharkiv)*

Immunologic infringements have a leading role in the pathogenesis of chronic course of neuroinfections. In order to estimate the immune reactions due to invasion and long-persistence of infectious agents the analysis of 113 immunological tests of 74 patients with chronic neuroinfections was conducted. Immune status at these patients was characterized by relative increasing of lymphocytes, decreasing of T-lymphocytes (CD3, CD4, CD8) and natural killers levels, phagocytes weakness, increasing of B-lymphocytes (CD19) level, complement system activation on the background of significant increasing of lymphocytotoxic auto antibodies level. There was made a conclusion that the insufficiency of cellular immunity factors and deviation from optimal balance of both forms of immune defense could result in the development of protracted, relapsing and chronic forms of neuroinfections.