

ВОПРОСЫ ИММУНОПАТОГЕНЕЗА ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ (ГЛПС)

Иванис В.А., Маркелова Е.В.,
Компанец Г.Г.*, Слонова Р.А*.

Владивостокский государственный медицинский университет

*НИИ эпидемиологии и микробиологии СО РАМН, г. Владивосток

Резюме. Проблема ГЛПС актуальна для Приморья, где ведущим этиологическим агентом является хантавирус Сеул. Отдельные исследования подтверждают, что в патогенезе сосудистой патологии ГЛПС ведущую роль играют иммунные нарушения. В данном сообщении представлены результаты исследований уровней цитокинов в динамике болезни у 20 больных ГЛПС в сопоставлении с ведущими клинико-патогенетическими синдромами.

Ключевые слова: патогенез, цитокины, ГЛПС.

Ivanis V.A., Markelova E.V., Kompanets G.G., Slonova R.A.

SOME ASPECTS OF PATHOGENESIS OF HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME (HFRS)

Abstract. HFRS is a vital problem in Primorsky region, where the principal etiological agent is hantavirus Seoul. Some investigations confirm that in pathogenesis of HFRS the principal role belongs to immune disturbances. The results of investigations of cytokine levels and analysis of the fundamental pathophysiological syndromes in 20 patients with HFRS are presented in this report. It was established that cytokine imbalance is a pathogenetic factor in HFRS. (*Med.Immunol.*, 2003, vol.5, N1-2, pp 129-132)

Введение

К настоящему времени известно две клинические формы, вызываемые хантавирусами: хантавирусный кардиолегочный синдром (ХСЛС) – возбудитель вирус Син-Номбре и геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) – вирусы Хантаан, Сеул, Пуумала, Добrava [7, 11].

ГЛПС - природно-очаговая вирусная инфекция с преимущественным респираторным путем инфицирования, значение которой для здравоохранения Приморского края весьма велико. Это объясняется ежегодным нарастанием числа больных, наличием эпидемических вспышек, высокой летальностью [3, 2]. Интерес к этому заболеванию, кроме того, связан с недостаточной изученностью многих сторон патогенеза, трудностями в проведении патогенетической терапии, а также и неопределенными результатами попыток противовирусной терапии [6, 9].

Адрес для переписки:

690106, г. Владивосток, Нерчинская ул., д. 52 кв. 20.
Иванис Виктория Александровна.
Тел.: 32-49-46, 42-81-35. E-mail: ivanis_doc@list.ru

В Приморском крае регистрируется заболеваемость ГЛПС, вызванной вирусами Хантаан (резервуар - полевая мышь, инфицирование человека происходит в сельских районах края) и Сеул (резервуар - серая крыса, инфицирование в городах). В г. Владивостоке вирус Сеул обнаруживается в популяциях серых крыс ежегодно, достигая в зимне-весенний период 90% инфицированности [7]. Соответственно в этот период регистрируется заболеваемость Сеул - вирусной инфекцией и у жителей Владивостока. Многолетний сравнительный анализ клиники ГЛПС, вызванной двумя вирусами, выявил определенные особенности и показал более легкое течение Сеул - инфекции по сравнению с Хантаан-инфекцией, с меньшим количеством осложнений и неблагоприятных исходов [3, 11]. Однако типичный симптомокомплекс ГЛПС, данные параклинических, патоморфологических исследований болезни свидетельствуют об одинаковых органах и клетках-мишенях, похожих клинико-патогенетических синдромах инфекции, вызванной разными типами хантавируса [12].

Диапазон клеток, инфицируемых в процессе ви-ремии хантавирусом, довольно широк, однако веду-

щее значение, безусловно, принадлежит эндотелию микрососудов: артериол, капилляров и, особенно, венул. Обсуждается роль клеток крови (лимфоцитов, моноцитов, тромбоцитов), а также эпителиальных клеток в репликации хантавируса. Именно в эндотелиальных клетках, контролирующих гомеостаз и сосудисто-тканевую проницаемость, развертываются типичные последующие патогистологические изменения - деструктивные и некробиотические, приводящие к усилению проницаемости сосудистой стенки, плазморее, гиповолемии, ДВС-синдрому, прогрессирующему расстройству гемодинамики во всех органах и тканях [6].

Несомненно, что подобный комплекс патологии может реализовываться только с участием иммунных механизмов. В работах последних лет убедительно доказано ведущее значение в патогенезе ГЛПС иммунопатологических сдвигов, касающихся, в основном, нарушений в Т - клеточном ответе организма [1, 2]. Было зафиксировано заметное снижение относительного числа Т-лимфоцитов, уменьшение количества Т-хелперов и повышение Т-супрессоров, коррелирующее со степенью ОПН [1, 2]. Имеются сообщения об активации и дисбалансе цитокинов – основных медиаторов иммунной системы, обеспечивающих как позитивную, так и негативную иммунорегуляцию [9, 10]. Центральное место эндотелиальных клеток в патогенезе ГЛПС связано с их способностью быть как мишенью, так и источником цитокинов, запускающих программы воспаления и иммунного ответа [12]. Виремия является сигналом увеличения секреции моноцитами-макрофагами сначала провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, TNF- α), а затем противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10), индукции синтеза эндотелием адгезивных молекул и факторов коагуляции [4, 5]. Эндотелий микрососудов при этом характеризуется активизацией экспрессии рецепторов для ряда цитокинов и хемокинов, а также усилением самостоятельной продукции цитокинов, участвующих в нарушении регуляции тонуса сосудов, процессов свертывания крови, гемопоэза, инициации и развития специфического иммунитета [8].

Целью настоящей работы явилось, во-первых, изучение ведущих клинко-патогенетических синдромов ГЛПС, вызванной серотипом Сеул, в разные сроки болезни в зависимости от тяжести клинических проявлений, выявление наиболее значимых синдромов в отношении определения критериев тяжести и прогноза. Во-вторых, определение значения динамики уровней некоторых цитокинов в иммунопатогенезе Сеул-инфекции.

Материалы и методы

Проанализированы клинко-патогенетические синдромы ГЛПС, ассоциированной с вирусом Сеул

у 20 больных, находившихся в клинике инфекционных болезней ВГМУ в течение апреля - июля 2002 года. Все больные были жителями Владивостока в возрасте от 16 до 58 лет. Среди заболевших преобладали мужчины (67,5%). ГЛПС протекала в легкой форме у 8 больных (45%), в среднетяжелой у 9 (45%) и тяжелой у 3 (1,5%). Исход болезни у всех был благоприятным. Диагноз Сеул-инфекции был подтвержден серологически по нарастанию титра антител в парных сыворотках в 4 раза и более в течение первых 4-х недель болезни, при исследовании в непрямом методе флуоресцирующих антител (НМФА).

У 20 больных кроме стандартных клинко-биохимических исследований определены уровни цитокинов в сыворотке крови: TNF- α , IL-1 α , IL-4, IFN- γ в разные сроки болезни. У каждого больного исследование цитокинов проведено дважды: при поступлении в клинику (3-12 дни от начала болезни) и в период реконвалесценции (15-27 дни болезни). Применен метод твердофазного ИФА с использованием реактивов R&D Diagnostic Inc, USA с чувствительностью 1 пг/мл.

Результаты и обсуждение

Анализ течения Сеул - инфекции позволил выявить следующие клинко-патогенетические синдромы:

- Общетоксический, причем его проявления (высокая лихорадка в течение 2-3 дней, астения, миалгии, головные боли) были свойственны всем больным, независимо от тяжести течения болезни. Более продолжительная лихорадка (7-12 дней), нередко с последующим вечерним субфебрилитетом была присуща только тяжелым больным.

- Гиповолемии и гемодинамического стресса, возникающих только у больных с тяжелыми и у части (20%) больных со среднетяжелыми формами в ранние сроки инфекции (первые 7-10 дней). К проявлениям синдрома относили стойкую гипотонию в ранние сроки болезни (АД < 90/60) у 8 (40%), обмороки и коллапсы у 3 (15%), явления гемоконцентрации (Hb > 140 г/л, количество эритроцитов > 5,5 г/л, Ht > 45%) у 8 (40%). С циркуляторными расстройствами связывали и характерный при осмотре для большинства больных ГЛПС внешний вид (одутловатость и гиперемия кожи лица, шеи, верхней половины грудной клетки), нарушение зрения (нечеткость изображения, «сетка» перед глазами, диплопия).

ДВС - синдром, степень выраженности которого, как правило, параллельна тяжести клинических проявлений, наблюдался у 12 больных (60%) и характеризовался тромбоцитопенией уже в ранние сроки болезни (4-5 дни при среднетяжелой форме и несколько позже, 6-10 дни у тяжелых больных), петехиями на коже, экхимозами в местах инъекций,

субсклеральными кровоизлияниями. Носовое кровотечение отмечено у 1-го больного. Значения белков коагуляции (фибриноген, протромбин) изменялись соответственно фазам ДВС-синдрома.

Острая почечная недостаточность (ОПН) разной степени регистрировалась у большинства больных и отличалась при Сеул-инфекции ранними сроками появления - 2-4 дни при тяжелых и 4-6 дни при среднетяжелых формах. Рвота, икота, энцефалопатия, гипертония прогрессировали параллельно с нарастанием олигурии, азотемии и метаболического ацидоза и были свойственны тяжелым больным.

Другие демонстративные проявления ГЛПС (болевой синдром в животе и области поясницы разной интенсивности у большинства больных, патологию легких - пневмония у 1-го больного, печени - гепатит у 3-х больных, катаральные явления), сопровождающие ОПН и геморрагические проявления следует отнести в равной степени ко всем перечисленным синдромам, характеризующим системные микроциркуляторные расстройства в органах.

Для выяснения роли отдельных цитокинов в патогенезе ГЛПС определены уровни провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1 α , IFN- γ) и противовоспалительного IL-4 в сыворотке крови (рис. 1). Установлено, что уровень провоспалительных цитокинов был повышенным в ранние сроки болезни: TNF- α ($23,9 \pm 1,4$ пг/мл при норме $4,2 \pm 2,2$ пг/мл, $p < 0,05$), а IL-1 α ($2,8 \pm 0,8$ пг/мл при норме $0,53 \pm 0,04$ пг/мл, $p < 0,05$). Эти данные свидетельствуют об интенсивных иммунных процессах Th1-типа активации макрофагов/моноцитов и Т-лимфоцитов, продуцирующих цитокины, являющиеся ключевыми медиаторами воспаления. Источником IL-1 α также может быть и поврежденный эндотелий сосудов, как непосредственно синтезируя, так и по-

тенцируя экспрессию рецепторов IL-1 α . Увеличение проницаемости сосудистой стенки, капиллярная утечка плазмы в ткани, гиповолемия формируют состояние гемодинамического стресса, инициирующего стимуляцию всех защитных реакций и системный острофазовый ответ. Наиболее высокие уровни IL-1 α (увеличение в 3-4 раза) по сравнению с TNF- α (в 1,5-2 раза) следует, вероятно, отнести к особенностям вирусного воспаления по сравнению с действием липополисахаридных (ЛПС) бактериальных токсинов.

Выраженным клиническим эффектом системного повышения TNF- α и IL-1 α является пирогенность. Так, манифестация ГЛПС с высокой лихорадкой абсолютно у всех больных, включая легкие формы, стало типичным проявлением инфекции, а ее продолжительность служила одним из критериев тяжести. Эффектами провоспалительных цитокинов можно объяснить и характерный для ГЛПС лейкоцитоз (также один из критериев тяжести) и нейтрофилез, инициируемый опосредованными действиями IL-1 α с колониестимулирующими факторами (CSF), быстрый выход нейтрофильных гранулоцитов из костномозгового депо и индукция их пролиферации. Эффектами ранних провоспалительных цитокинов, вероятно, являются тромбоцитопения, лимфопения, индуцирование прокоагулянтной активности и «запуск» процессов ДВС в связи с увеличением экспрессии адгезивных молекул, Е и Р-селектинов на эндотелий микрососудов, особенно посткапиллярных венул. L-селектин, продуцируемый моноцитами, нейтрофилами и лимфоцитами, также способствует увеличению адгезивности эндотелия. Эти воздействия, безусловно, направлены на усиление проницаемости и нарушение целостности эндотелия. В более поздние сроки болезни отмечается снижение уровня IL-1 α до нормы ($0,62 \pm 0,06$ пг/мл, $p > 0,05$), содержание TNF- α , напротив, оставалось почти на том же уровне ($18,3 \pm 1,4$ пг/мл, $p < 0,05$), что свидетельствует о сохранении воспалительного потенциала и, возможно, цитотоксичности, инициирующих некробиотические процессы в органах и тканях. Исследования данных провоспалительных цитокинов выявили четкую зависимость их уровней от тяжести клинических проявлений. Так, значения IL-1 α были выше у больных с тяжелыми и среднетяжелыми формами болезни по сравнению с легкими формами ($3,44 \pm 1,1$ пг/мл против $1,25 \pm 0,06$ пг/мл, $p > 0,05$). Уровни TNF- α также коррелировали с тяжестью течения ГЛПС. Анализ активности IFN- γ позволил установить противоположную динамику. Чаше он был снижен, как в ранние сроки ($4,91 \pm 0,48$ пг/мл при норме $14,3 \pm 1,7$ пг/мл, $p < 0,05$), так и в более поздний период болезни ($3,18 \pm 0,2$ пг/мл, $p < 0,05$). Характерно, что у 2-х больных легкими формами ГЛПС, причем без признаков ОПН и геморрагического синдрома, отмечен

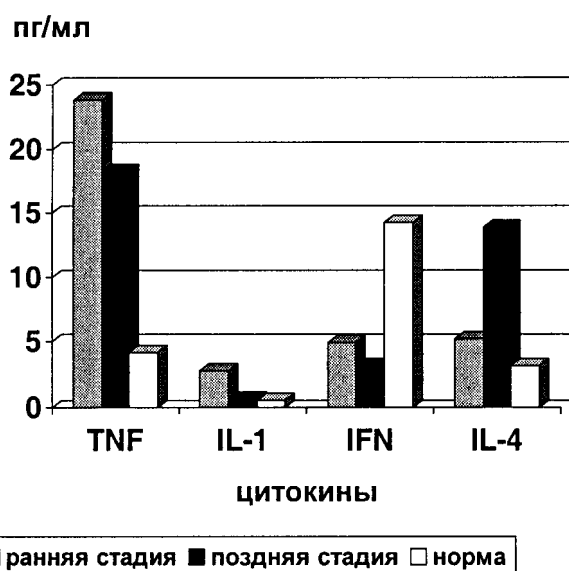


Рис. 1. Уровни цитокинов сыворотки крови больных ГЛПС в зависимости от срока болезни.

повышенный уровень IFN- γ ($20,7 \pm 2,4$ пг/мл, $p > 0,05$). Динамика уровня IL-4 представлена на рис 1. В ранние сроки болезни определялось незначительное повышение уровня IL-4 ($5,15 \pm 1,14$ пг/мл при норме $3,24 \pm 0,44$ пг/мл, $p > 0,05$), в более поздние сроки наблюдалась отчетливая тенденция к росту его содержания ($13,9 \pm 4,3$ пг/мл, $p < 0,05$). Известно, что ключевыми факторами, определяющими тип иммунного ответа, являются цитокины IFN- γ и IL-4, поэтому низкий уровень IFN- γ и характерная динамика IL-4 свидетельствуют о нарушении иммунного ответа клеточного типа уже в ранние сроки болезни. Механизмы, ингибирующие синтез IFN- γ , а, следовательно, и дифференцировку Th1, связаны с нарушением взаимодействия моноцитов/макрофагов и Т-клеток и перестройкой иммунопоэза. Снижение активности IFN- γ и повышенная экспрессия IL-4 свидетельствуют о смещении баланса Th в сторону Th2. Возможно, это связано и с защитными реакциями, направленными на «смягчение» эффектов провоспалительных цитокинов, ограничение системного воспаления, уменьшение адгезивных процессов на эндотелиальных клетках сосудов.

Таким образом, анализ основных клинико-патогенетических синдромов и баланса отдельных цитокинов у больных ГЛПС, вызванной хантавирусом Сеул, позволяет считать, что первичное генерализованное поражение сосудистой стенки связано со сложным каскадом системных иммунных реакций. Разнообразие клинико-патофизиологических синдромов ГЛПС можно объяснить многочисленными прямыми или индуцибельными эффектами цитокинов, их полифункциональностью и плейотропностью действия. Нарушения в саморегуляции цитокинового спектра являются одной из важных причин патогенетических процессов в различных органах и тканях, определяющих характер и глубину патологии. Преобладание у большинства больных иммуносупрессивных механизмов требует обсуждения вопроса о иммуномодулирующей терапии.

Список литературы

1. Дзюба О.В., Марунич Н.А., Сильчук Н.В. Показатели иммунного статуса при геморрагической лихорадке с почечным синдромом // *Акт. вопр.*

инфекц. патологии. - М.: Благовещенск. - 2001. - С. 49-52.

2. Гавриловская И. Н. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. // М., ВНИИМИ, 1985. - С. 1-73.

3. Иванис В. А., Бегун Л.А., Компанец Г.Г. Клинические особенности геморрагической лихорадки с почечным синдромом, обусловленной вирусом Сеул. // *Тихоокеан. мед. журн.* - 2001. - №2. - С.58-61.

4. Кетлинский С. А., Калинина К. М. Цитокины мононуклеарных фагоцитов в регуляции реакции воспаления и иммунитета. // *Иммунология.* - 1995. - №3. - С. 30- 44.

5. Козлов В. А. Некоторые аспекты проблемы цитокинов. / *Цитокины и воспаление.* - 2002. - т.1. - № 4. - С.5-8.

6. Сиротин Б.З., Федорченко Ю. Л., Давидович И.М. Вопросы патогенеза и патогенетической терапии геморрагической лихорадки с почечным синдромом // *Тер. Архив.* - 1995. - № 1. - С. 19-33.

7. Слонова Р.А., Компанец Г.Г., Подогова Л.М. Циркуляция хантавируса Сеул в популяциях синантропных грызунов и его значение в заболеваемости геморрагической лихорадкой с почечным синдромом в Приморском крае. // *Вопр. вирусол.* - 1999. - С. 213-217.

8. Фрейдлин И.С., Шейкин Ю.А. Эндотелиальные клетки в качестве мишеней и пробунцов цитокинов. // *Медицинская Иммунология.* - 2001. - т.3. - № 4. - С.499-514.

9. Юдинцева Ю.В. Возможность применения рекомбинантного интерлейкина 2 (Ронколейкин) в комплексной терапии больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом. // *Цитокины и воспаление.* - 2002. - т.1. - №2. - С. 136.

10. Klingstrom J., Plyusnin A., Vaheri A., Lundkvist A. Wild-type Puumala hantavirus infection induces cytokines, C-reactive protein, creatinine, and nitric oxide in cytologus macaques. // *J. of Virol.* - 2002. - Vol.76, №1. - P. 444-449.

11. Lee H.W., Lee P.W., Baek L. J., Chu Y.K. // *Arch. Virol.* - 1990, suppl. 1. - P. 5-18.

12. Markotic A, Rabatic S., Gagro A. Immunopathogenesis of hemorrhagic fever with renal syndrome in humans. // *Factors in the Emergence and Control of Rodent-borne Viral Diseases*/ed. Saluzzo J. F., Dodet B.. - Paris. - 1999. - P.125-131.

поступила в редакцию 07.10.2002

принята к печати 30.12.2002