

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ РАЗЛИЧИЯ У ПАЦИЕНТОВ С КЛИНИЧЕСКИ ВЫРАЖЕННОЙ И СУБКЛИНИЧЕСКОЙ ФОРМАМИ ТЕЧЕНИЯ ГЕНИТАЛЬНОЙ ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Кунгуров Н.В., Герасимова Н.М., Кузовкова Т.В.

Уральский НИИ дерматовенерологии и иммунопатологии Минздрава России, Екатеринбург

В статье приводятся данные иммунологического обследования с помощью методики непрямой иммунофлуоресценции с использованием моноклональных антител к дифференцированным антигенам лимфоцитов 365 больных генитальной герпесвирусной инфекцией. Результаты исследований показали, что все формы течения генитальной герпесвирусной инфекции сопровождались снижением содержания естественных киллеров, CD4+-клеток, индекса CD4+/CD8+, лейкоцитов, высоким содержанием в сыворотке фактора некроза опухолей- α и α -интерферона, с оптимизацией значений в процессе лечения. Однако при субклиническом течении по сравнению с клинически выраженным отмечалось статистически значимое повышение сывороточного α -интерферона, абсолютного и относительного содержания CD8+-клеток и снижение индекса CD4+/CD8+, т.е. нарушение соотношения регуляторных субпопуляций лимфоцитов в сторону преобладания популяции Т-цитотоксических лимфоцитов, что возможно способствовало субклиническому течению инфекции без развития высыпаний. Таким образом, обосновывается необходимость иммуотропной терапии у больных генитальной герпесвирусной инфекцией.

Генитальный герпес – широко распространенное во всем мире заболевание. Интенсивный показатель составляет от 80 до 200 на 100 тыс. населения в различных регионах. Заболеваемость генитальным герпесом в России за период с 1994 г. (с начала официальной регистрации) по 2000 г. постоянно возрастает и увеличилась с 7,4 до 16,0 на 100 тыс. населения [8]. В Амурской области интенсивный показатель заболеваемости в 2000 г. составил 4,6; в Республике Тыва – 5,8; в Пермской области - 9,5; в Кемеровской – 10,6; Камчатской – 13,1; в Алтайском крае – 14,3; в Тюменской области – 15,6; в Свердловской – 40,9.

Однако, обращаемость к врачам различных специальностей (гинекологам, урологам, дерматовенерологам) по поводу генитального герпеса составляет не более 15% от реальной частоты заболевания, а общее число больных, страдающих острыми и рецидивирующими формами генитального герпеса может составлять около 8 млн. человек [10].

Генитальный герпес – вирусное заболевание, передаваемое как правило половым путем. Эtiологическим агентом генитальной герпесвирусной инфекции является вирус простого герпеса 1 или 2 типов, способный поражать кожу и слизистые оболочки половых органов. Реактивация вируса происходит в виде пузырьковых высыпаний (клиническая форма) или в виде выделения вируса со слизистой мочеполювых органов без

развития высыпаний (субклиническая форма) практически у всех лиц, инфицированных вирусом простого герпеса под действием различных факторов [12,15]. По мнению многих исследователей субклиническая форма болезни имеет не менее важное эпидемиологическое значение, как и клинически выраженная, так как также способствует распространению инфекции [1,5,6,9,14]. Удельный вес субклинической формы в структуре генитального герпеса составляет от 20 до 80% [3,11,13].

Многие исследователи отмечают влияние генитального герпеса на развитие воспалительных процессов половых путей, акушерской патологии (невынашивание беременности, самопроизвольные выкидыши, преждевременные роды, неонатальный герпес [2,15]). При этом подчеркивают, что наибольшую опасность для плода представляет первичная герпетическая инфекция во время беременности (риск развития неонатального герпеса в этом случае составляет от 50 до 75%) причём в третьем триместре возможно развитие диссеминированной герпетической инфекции и у матери [7]. При рецидивирующем генитальном герпесе риск развития неонатального герпеса значительно снижен (2-5%) по сравнению с первичным эпизодом. Наименьшее количество случаев неонатального герпеса (1 на 10000 новорожденных), наблюдалось, когда ни у женщины, ни у её партнёра в анамнезе не было

проявлений генитального герпеса. Тем не менее, такая клиническая ситуация составляет 2/3 случаев неонатального герпеса [7,15].

Известно, что у пациентов с герпесвирусными заболеваниями отмечается дефект специфического противогерпетического иммунитета [4,9]. Однако, на сегодняшний день не определена роль защитных иммунологических механизмов для течения герпесвирусной инфекции; изменения в иммунном статусе у больных субклинической формой генитального герпеса также изучены недостаточно.

Нами были проведены клинко-лабораторные исследования на базе противогерпетического центра при Уральском НИИ дерматовенерологии и иммунопатологии Минздрава России (г.Екатеринбург) у 365 больных с диагнозом генитальный герпес, в том числе 156 мужчин (42,7%) и 209 женщин (57,3%), в возрасте от 18 до 45 лет и с давностью заболевания от 3 месяцев до 12 лет. Среди обследованных больных у 194 пациентов (92 мужчины и 102 женщины) наблюдались клинически выраженные рецидивы генитального герпеса (рецидивирующие пузырь-

ковые и/или эрозивные высыпания в области гениталий, сопровождающиеся зудом, жжением, болезненностью, дизурическими расстройствами, паховой аденопатией при лабораторном обнаружении вируса простого герпеса из места высыпаний), у 163 (58 мужчин и 105 женщин) – субклиническое течение инфекции (вульводиния, диспареуния, выделения из мочеполювых органов, дизурические расстройства, отягощенный акушерко-гинекологический анамнез, воспалительные процессы мочеполювых органов, лабораторное обнаружение вируса простого герпеса в эпителиальных клетках половых путей при отсутствии высыпаний в анамнезе). Бессимптомная форма генитальной герпесвирусной инфекции (лабораторное обнаружение вируса простого герпеса в эпителиальных клетках мочеполювых органов при отсутствии высыпаний в анамнезе, жалоб, отягощенного акушерко-гинекологического анамнеза, воспалительных процессов половых путей) диагностирована у 8 человек (6 мужчин, 2 женщины) (рис.1).

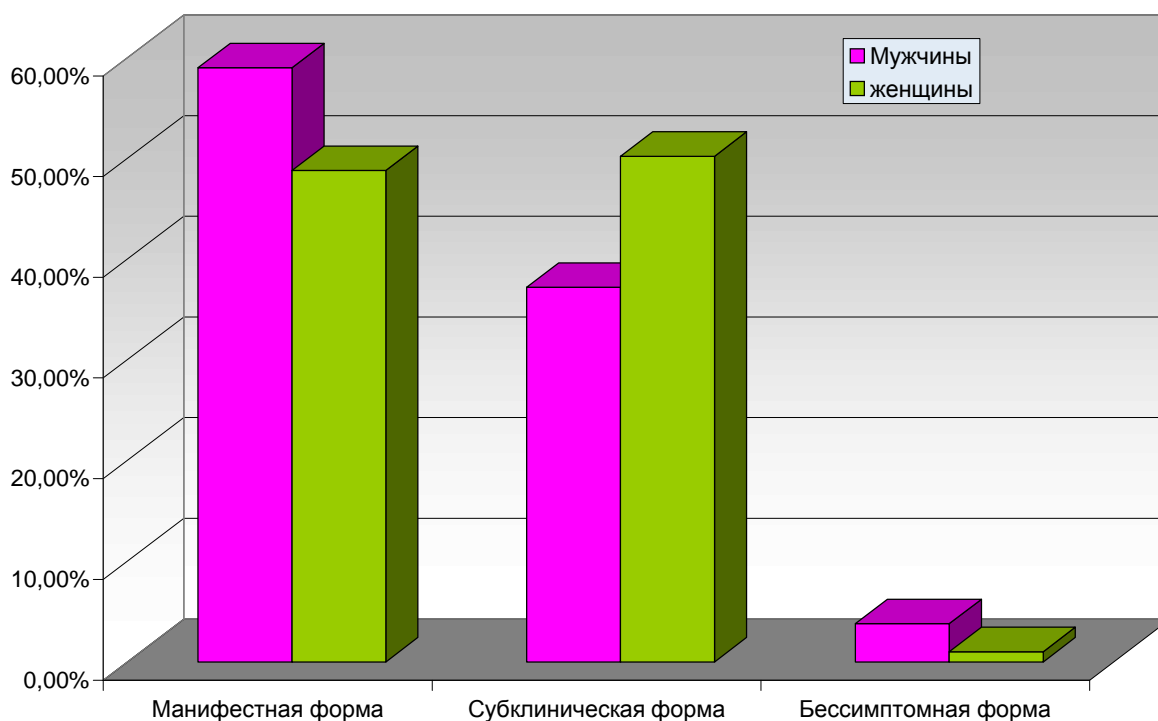


Рисунок 1. Формы течения генитальной герпесвирусной инфекции.

Для изучения особенностей иммунологической реактивности у 50 больных с клинически выраженными рецидивами и у 50 больных с субклиническим течением генитальной герпесвирусной инфекции проводилась оценка иммунного статуса с помощью методики непрямой иммунофлуоресценции с использованием моноклональных антител к дифференцированным анти-

генам лимфоцитов: CD3-панель ЛТ3, CD4-панель ЛТ4, CD8-панель ЛТ8, CD19-панель ЛТ19, CD16-панель ЛНК16 (производства НПО "Сорбент", г.Москва). Фагоцитарная активность нейтрофилов определялась с использованием в качестве диагностикума *Staphylococcus aureus* 209. Сывороточные иммуноглобулины (IgA, IgM, IgG) определялись методом простой радиальной

диффузии в геле по Манчини. Методом иммуноферментного анализа определялись интерферон- α и фактор некроза опухоли- α (наборы Pro Con IF α plus, Pro Con TNF- α производства «Протеиновый контур» г. Санкт-Петербург). Контрольную группу составил декретированный контингент медицинских осмотров - 24 человека (2 мужчины и 22 женщины), в возрасте 29,5 лет.

При иммунологическом обследовании было установлено, что у пациентов с клинически выраженной формой генитальной герпесвирусной инфекции наблюдается достоверное снижение по сравнению с контрольной группой уровня лейкоцитов ($6,17 \pm 0,3 \times 10^9/\text{л}$; контрольная группа $6,94 \pm 0,06 \times 10^9/\text{л}$), повышение относительного содержания лимфоцитов ($39,51 \pm 1,34\%$; кон-

трольная группа $36,0 \pm 0,32\%$) ($p < 0,05$). Кроме того, у этих пациентов зафиксировано достоверное понижение в крови относительного и абсолютного содержания CD16+ (относительный показатель $14,16 \pm 0,98\%$; контрольная группа $17,74 \pm 0,27\%$; абсолютный показатель $0,35 \pm 0,03 \times 10^9/\text{л}$; контрольная группа $0,43 \pm 0,01 \times 10^9/\text{л}$; $p < 0,01$). Также у них выявлено достоверное снижение уровня IgM ($1,49 \pm 0,08 \text{ г/л}$; контрольная группа $1,74 \pm 0,01$; $p < 0,05$) и статистически значимое снижение показателя соотношения CD4+/CD8+ ($1,21 \pm 0,09$; контрольная группа $1,49 \pm 0,01$; $p < 0,01$), свидетельствующее о дисбалансе Т-клеточного звена иммунитета (рис.2).

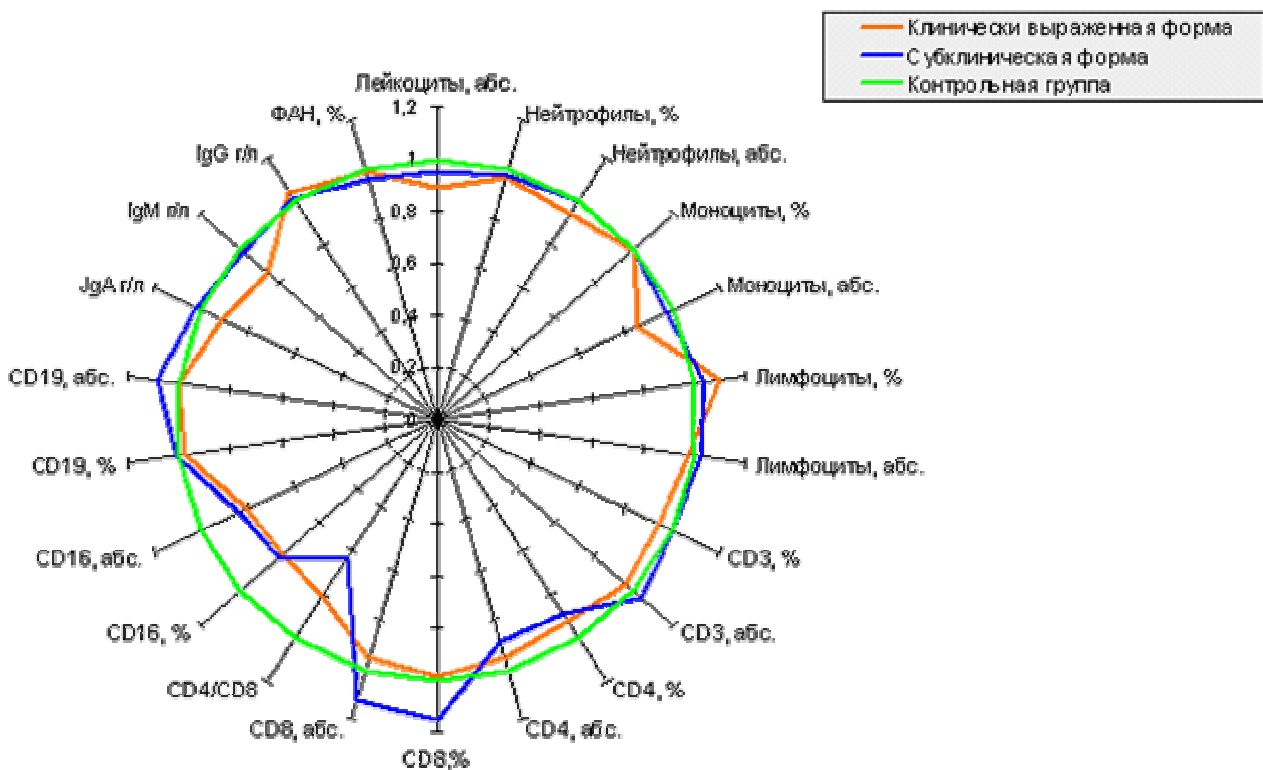


Рисунок 2. Основные показатели иммунного статуса у больных клинически выраженной и субклинической формами генитального герпеса.

У больных субклинической формой генитального герпеса выявлено достоверное снижение относительного и абсолютного количества CD4+-клеток (относительный показатель $24,18 \pm 1,18\%$; контрольная группа $26,98 \pm 0,31\%$; абсолютный показатель $0,54 \pm 0,03 \times 10^9/\text{л}$; контрольная группа $0,61 \pm 0,01 \times 10^9/\text{л}$; $p < 0,05$), при повышении относительного и абсолютного количества цитотоксических лимфоцитов - CD8+-клеток (относительный показатель $26,79 \pm 1,33\%$; контрольная группа $23,31 \pm 0,26\%$; абсолютный показатель $0,65 \pm 0,03 \times 10^9/\text{л}$; контрольная группа $0,58 \pm 0,01 \times 10^9/\text{л}$; $p < 0,05$), при этом соотношение

CD4+/CD8+ ($0,96 \pm 0,06$) достоверно снижено по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01$). Кроме того, было выявлено статистически значимое снижение относительного и абсолютного количества CD16+-клеток (относительный показатель $14,2 \pm 0,93\%$; абсолютный показатель $0,36 \pm 0,02 \times 10^9/\text{л}$; $p < 0,01$) (рис.2).

Сравнительный анализ уровня основных иммунокомпетентных клеток у больных различными формами генитального герпеса показал, что при субклинической форме болезни наблюдается статистически значимое повышение относительного и абсолютного содержания CD8+-

клеток и более выраженное снижение индекса CD4+/CD8+ по сравнению с клинически выраженным течением ($p < 0,05$).

При исследовании основных противовирусных цитокинов установлено, что у пациентов с клинически выраженной и с субклинической формами течения генитального герпеса содержание сывороточного фактора некроза опухоли- α достоверно повышено ($233,1 \pm 45,56$ пкг/мл и $244,7 \pm 56,83$ пкг/мл соответственно; контрольная группа $5,33 \pm 0,88$ пкг/мл; $p < 0,01$). Заслуживает внимания, что содержание α -интерферона в сыворотке крови было статистически значимо повышенным при субклинической форме болезни ($24,2 \pm 6,37$ пкг/мл; клинически выраженная $8,89 \pm 1,61$ пкг/мл; контрольная группа $7,7 \pm 1,87$ пкг/мл; $p < 0,05$), что по-видимому и объ-

ясняет отсутствие развития типичных пузырьковых высыпаний при субклинической форме болезни (рис.3).

Таким образом, у больных с обеими формами генитального герпеса имелись односторонние изменения в иммунной системе, свидетельствующие о глубоких нарушениях противомикробной, и в частности противовирусной защиты, причем при субклинической форме болезни эти нарушения были более выражены, что позволяет характеризовать эту форму как значительно более серьезную, чем она считалась до сих пор. Полученные данные также обосновывают необходимость коррекции выявленных нарушений и при клинически выраженной и при субклинической форме течения генитального герпеса.

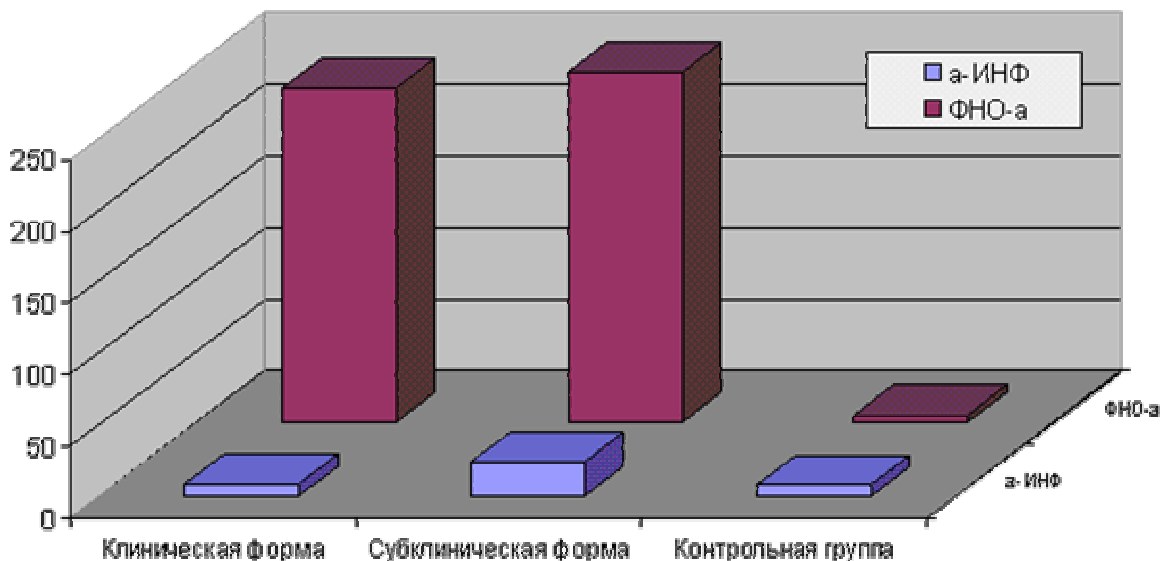


Рисунок 3. Показатели уровня фактора некроза опухоли- α и α -интерферона у больных клинической и субклинической формами генитального герпеса.

Литература

- 1.Абазова Ф.И., Безух С.М., Борисенко К.К. и др. Неизвестная эпидемия: герпес (патогенез, диагностика, клиника, лечение).- Смоленск:Фармаграфикс,1997.
- 2.Власова М.А., Островская О.В. и др. Выявление бессимптомного генитального герпеса и влияние на течение и исходы беременности //Вопр. вирусол.-1991.-№6.-С.501.
- 3.Исаков В.А., Борисова В.В., Исаков Д.В. Герпес (патогенез и лабораторная диагностика).- СПб.,1999.
- 4.Кунгуров Н.В., Герасимова Н.М., Кузовкова Т.В., Евстигнеева Н.П. Опыт работы Уральского противогерпетического центра. //Российский журнал кожных и венерических болезней -№6.- 2001.-стр.59-63.
- 5.Кунгуров Н.В., Герасимова Н.М., Зудин А.Б., Кузовкова Т.В. Генитальный герпес. Екате-

ринбург:Уральский университет.-2001.

- 6.Кунгуров Н.В., Герасимова Н.М., Кузовкова Т.В. Динамика показателей иммунной системы больных субклинической формой генитального герпеса в процессе терапии. //Вестник дерматологии и венерологии -№6.- 2001.-стр.39-42.
- 7.Никонов А.П. Генитальный герпес и беременность // Заболевания, передаваемые половым путем.-1995.-№3.-С.12-15.
- 8.Семёнова Т.Б. Простой герпес, клиника, диагностика, лечение, профилактика (Клинико-лабораторное исследование): Автореф. дис. ...докт. мед. наук – М., 2000.
- 9.Сухих Г.Т., Ванько Л.В., Кулаков В.И. Иммуитет и генитальный герпес.- Н.Новгород – М.: НГМА,-1997.
- 10.Хахалин Л.Н. Вирусы простого герпеса у человека //Consilium Medicum.- 1999.-№Т1.-№1.- С.5-17.

11. Koutsky L.A., Stevens C.E., Holmes K.K. et al. Underdiagnosis of genital herpes by current and viral-isolation procedures //N. Engl.J. Med.-1992.- Vol.326.-P.1533-1539.
12. Mindel A., Estcourt C. Public and personal health implications of asymptomatic viral shedding in genital herpes //Sex. Transm Inf.-1998.- Vol.74.- P.387-389.
13. Schomogyi M., Wald A., Corey L. Herpes simplex virus Infection //An emerging. Diseases Infect. Dis. North. Am.-1998.- Vol.12(1).-P.47-61.
14. Wald A. Subclinical shedding of herpes simplex virus in the genital tract implications for Transmission //HERPES The Journal of the IHMF.- 1997.- Vol.4.-P.30-35.
15. Whitley R.J. Optimizing the management of genital herpes //Round Table Series.-2000.-P.69.

Immunological of distinction at patients with clinically by the expressed and subclinical forms of current immunotropic therapy of genital herpes patients

Kungurov N.V., Gerasimova N.M., Kuzovkova T.V.

Cited in the following article are the data of immunological examination with the help of method of indirect immunofluorescence with the usage of monoclonal antibodies to differential lymphocyte antigens of 365 patients with genital herpes. The results of the research showed that all forms of genital herpes were accompanied by lowering of content of natural killers, CD⁺ - cells, CD4⁺/CD8⁺ index, leucocytes, with the high level serum content of necrosis tumour- α factors and α -interferon, with optimization of values the process of treatment. However registered in subclinical course of disease as compared with clinically manifested was significant rise of serum α -interferon, absolute and relative content of CD8⁺ - cells and index of CD4⁺/CD8⁺ lowering, that is upset of ratio of regulator lymphocyte subpopulation in terms of T-cytotoxic population prevalence, that possibly promoted subclinic course of infection without eruption development. Thus substantiated is the necessity of immunotropic therapy of genital herpes patients.