

УДК 616.91/93:615.832.8(1-926.1)

**С.И.Жукова, В.В.Алексеев, А.В.Липницкий, А.А.Занкович, И.В.Авророва, В.А.Антонов,  
В.П.Смелянский, Г.А.Ткаченко, Е.В.Путинцева, О.В.Зинченко**

### **НЕКОТОРЫЕ ПАРАМЕТРЫ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ У БОЛЬНЫХ ЛИХОРАДКОЙ ЗАПАДНОГО НИЛА**

*Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт, Волгоград*

Представлены результаты определения уровня цитокинов IL-1, IL-2, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-10 в сыворотках крови пациентов с лихорадкой Западного Нила, заболевших в Волгоградской области в период вспышки летом 2010 г. Отмечено существенное увеличение концентраций IL-1, IFN- $\gamma$ , IL-10 и преобладание цитокинового ответа Th1-типа.

*Ключевые слова:* лихорадка Западного Нила, цитокины.

**S.I.Zhukova, V.V.Alekseev, A.V.Lipnitsky, A.A.Zankovich, I.V.Avrороva, V.A.Antonov, V.P.Smelyansky,  
G.A.Tkachenko, E.V.Putintseva, O.V.Zinchenko**

### **Several Cytokine Profile Parameters in West Nile Fever Patients**

*Volgograd Research Anti-Plague Institute, Volgograd*

Presented are the results of cytokines' (IL-1, IL-2, IFN- $\gamma$ , and TNF- $\alpha$ , IL-10) level detection in blood sera of West Nile fever patients in the territory of Volgograd Region during the summer outbreak in 2010. Marked is a significant increase in IL-1, IFN- $\gamma$ , IL-10 concentration and cytokine response prevalence of Th1-type.

*Key words:* West Nile fever, cytokines.

Лихорадка Западного Нила (ЛЗН) – острое трансмиссивное вирусное заболевание, характеризующееся гипертермией, серозным воспалением мозговых оболочек, в редких случаях – менингоэнцефалитом, системным поражением слизистых оболочек, лимфаденопатией. Возбудитель ЛЗН достаточно широко распространен в странах с тропическим и субтропическим климатом, однако в последнее десятилетие ареал его обитания стал существенно расширяться, охватывая все новые и новые территории на американском и европейском континентах. В 1999 г. в России возникла крупная вспышка ЛЗН, охватившая Волгоградскую, Астраханскую области и Краснодарский край с общим числом заболевших около 600 человек, большим количеством тяжелых случаев инфекции и высокой летальностью (10 %). Чрезвычайно жаркое лето 2010 г. способствовало высокой степени репродукции вируса ЛЗН в орнитофильных комарах – основных переносчиках инфекции и, как следствие, возникновению новой вспышки заболевания в Волгоградской (413 случаев), Ростовской (59) и Воронежской (27) областях. Таким образом, в настоящее время ЛЗН рассматривается как серьезная медицинская проблема, поскольку дальнейшее распространение этой инфекции в нашей стране может привести к значительным социальным и экономическим потерям. Вместе с тем, многие аспекты патогенеза ЛЗН изучены крайне недостаточно, а этиотропная терапия и иммунопрофилактика не разработаны.

В последние годы формируется представление

о первостепенной роли системы цитокинов в защите организма от инфекций, а также диагностической и прогностической значимости определения уровня цитокинов в крови. В связи с этим целью данного исследования было определение в крови больных ЛЗН концентрации некоторых провоспалительных и противовоспалительных цитокинов и анализ возможной зависимости уровней цитокинов от возраста больных, степени выраженности температурной реакции, сроков забора крови от начала клинических проявлений инфекции.

### **Материалы и методы**

Обследовано 13 больных с лабораторно подтвержденным диагнозом ЛЗН, заболевших летом 2010 г. в Волгоградской области. Диагностика заболевания базировалась на эпидемиологических критериях, клинических и лабораторных методах исследования, включавших определение специфических противовирусных IgM-антител с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) и обнаружения РНК вируса ЛЗН методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ПЦР). Образцы крови больных исследовались в период с 3-х по 15-е сутки от начала заболевания. Для определения в сыворотках крови цитокинов IL-1, IL-2, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-10 были использованы диагностические наборы, выпускаемые ООО «Цитокин» (Санкт-Петербург). Уровни цитокинов определяли на автоматическом

биохимическом и иммуноферментном анализаторе «BiochemAnalette» (США). В качестве контрольных использовали показатели 10 здоровых добровольцев молодого возраста. Полученные результаты обрабатывали статистически [1].

### Результаты и обсуждение

Из 13 обследованных 6 человек было старше 50 лет (46 %), в возрастной группе 10–25 лет – 4 человека, в группе лиц среднего возраста 25–50 лет – 3 человека. По степени тяжести больные распределились следующим образом: 1 – с легкой формой, 1 – с тяжелой, 11 (81 %) – со среднетяжелым течением.

У всех больных обнаружены специфические антитела к вирусу ЛЗН, реакция амплификации была положительна при заборе крови на 3–9-е сутки от начала заболевания (10 человек), при взятии крови в период с 10-х по 15-е сутки (3 человека) ПЦР была отрицательной.

Исследование цитокинов в сыворотках крови, взятой на 3–5-е сутки от начала заболевания, не выявило существенных изменений в концентрациях провоспалительных цитокинов. Отмечен умеренный подъем уровня противовоспалительного цитокина ИЛ-10 (в 2 раза по отношению к показателю у здоровых людей) – (54,2±13,7) и (18,4±1,5) пкг/мл соответственно,  $p < 0,05$ , рисунок.

В период с 6-х по 9-е сутки от начала заболевания выявлен максимально высокий уровень ИЛ-1 (1185,5±201,5), в контроле – (14,2±2,8) пкг/мл,  $p < 0,05$  и ИФН- $\gamma$  (407,5±117,4), в контроле – (9,1±1,5) пкг/мл,  $p < 0,05$ ). Одновременно отмечалось повышение содержания в сыворотке крови ИЛ-10 – (100,0±19,9) пкг/мл. К 10–15-м суткам уровень ИЛ-1 существенно снижался, и его значения превышали контрольные показатели всего в 2 раза, однако концентрация ИФН- $\gamma$  продолжала оставаться на прежнем высоком уровне, как и концентрация ИЛ-10.

При оценке возрастных особенностей цитокинового ответа больных ЛЗН показано, что у наиболее молодых пациентов (10–25 лет) регистрировались самые высокие уровни цитокинов ИЛ-1 и ИФН- $\gamma$ . Концентрации в сыворотке других цитокинов (ИЛ-2, TNF- $\alpha$ ) заметно

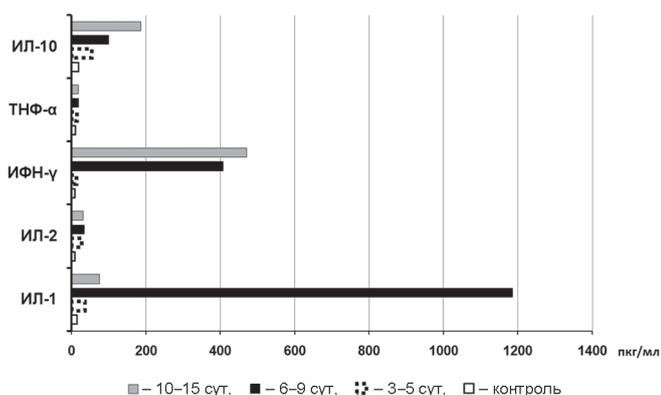
не различались в зависимости от возраста. Показатели уровня провоспалительного ИЛ-10 были наименьшими в средней возрастной группе (25–50 лет).

Анализируя взаимосвязь между высотой гипертермии у больных ЛЗН и содержанием цитокинов в крови, следует отметить, что у пациентов с температурой до 39 °С (10 больных) уровень ИЛ-1 был заметно выше, чем у больных с температурой 39–40 °С (3 больных) (326,95±93,8) и (78,55±21,7) пкг/мл соответственно,  $p < 0,05$ ). В данном случае можно предположить некую парадоксальную реакцию, так как принято считать, что из всех цитокинов преимущественно ИЛ-1 активирует термоцентр головного мозга и вызывает повышение температуры [4]. Возможно, однако, что нет строгой зависимости между концентрацией ИЛ-1 и степенью повышения температуры, тем более, что речь идет о разнице в 1 °С. У больных с выраженной лихорадкой (больше 39 °С) обращает на себя внимание более высокий уровень ИФН- $\gamma$ , чем в группе умеренно лихорадящих больных соответственно (488,3±129,8) и (182,55±34,4) пкг/мл,  $p = 0,05$ . Концентрации цитокинов ИЛ-2, TNF- $\alpha$ , ИЛ-10 существенно не различались в зависимости от температуры тела пациентов.

Таким образом, по нашим данным, у больных ЛЗН наиболее выраженный рост концентраций выявлен у провоспалительных цитокинов ИЛ-1 и ИФН- $\gamma$ , в то время как уровни ИЛ-2 и TNF- $\alpha$  не претерпевали существенных изменений по сравнению с показателями у здоровых людей. Как известно, ИЛ-1 принадлежит ключевая роль в инициации воспалительного каскада, обуславливающего системный ответ на микробную или вирусную агрессию [4]. Что касается ИФН- $\gamma$ , то он является главным медиатором клеточного типа иммунного ответа [2] и, по мнению зарубежных исследователей, играет доминирующую роль в противовирусной защите при ЛЗН [5, 6]. Согласно литературным данным, при различных инфекциях соотношение ИФН- $\gamma$ /ИЛ-10, отражающее баланс Th1/Th2, имеет прогностическое значение [3]. При возрастании этого соотношения обеспечивается приоритет клеточных реакций иммунитета, играющих первостепенную роль в выздоровлении при вирусных инфекциях. В нашем исследовании уровни ИФН- $\gamma$  у больных ЛЗН в разгаре инфекции превышали уровни ИЛ-10 в 3,5–4 раза, что, вероятно, и способствовало благоприятному исходу заболевания у этих пациентов.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ашмарин И.П., Воробьев А.А. Статистические методы в микробиологических исследованиях. Л.; 1962. 180 с.
2. Железникова Г.Ф. Цитокины как предикторы течения и исхода инфекций. Цитокины и воспаление. 2009; 8(1):10–7.
3. Кузнецов В.П., Маркелова Е.В., Беляев Д.Л., Силлич В.В., Бабаянц А.А., Лазанович В.А. и др. Динамика цитокинов при инфекциях: можно ли дать прогноз? Цитокины и воспаление. 2002; 1(2):118–20.
4. Симбирцев А.С. Цитокины – новая система регуляции защитных реакций организма. Цитокины и воспаление. 2002; 1(1):9–15.
5. Shrestha B., Samuel M.A., Diamond M.S. Gamma interferon plays a crucial early antiviral role in protection against West Nile virus infection. J. Virol. 2006; 80:5338–48.
6. Wang T., Town T., Alexopoulou L. IFN-gamma – producing



Уровни цитокинов больных ЛЗН в различные сроки от начала заболевания

gamma delta T cells help control murine West Nile virus infection. *J. Immunol.* 2003; 171:2524–31.

**References (Presented are the Russian sources in the order of citation in the original article)**

1. *Ashmarin I.P., Vorob'ev A.A.* [Statistic Methods in Microbiological Investigations]. Leningrad; 1962. 180 p.
2. *Zheleznikova G.F.* [Cytokines as predictors of the disease course and outcome]. *Tsytokiny i Vospalenie*: 2009; 8(1):10–7.
3. *Kuznetsov V.P., Markelova E.V., Belyaev D.L., Silich V.V., Babayants A.A., Lazanovich V.A. et al.* [Cytokine dynamics in the course of diseases: is it possible to do the forecast?]. *Tsytokiny i Vospalenie*: 2002; 1(2):118–20.
4. *Simbirtsev A.S.* [Cytokines are the new system of the klendusity regulation]. *Tsytokiny i Vospalenie*. 2002; 1(1):9–15.

**Authors:**

*Zhukova S.I., Alekseev V.V., Lipnitsky A.V., Zankovich A.A., Avrorova I.V., Antonov V.A., Smelyansky V.P., Tkachenko G.A., Putintseva E.V., Zinchenko O.V.* Volgograd Research Anti-Plague Institute. Golubinskaya St., 7, Volgograd, 400131, Russia. E-mail: vari2@sprint-v.com.ru

**Об авторах:**

*Жукова С.И., Алексеев В.В., Липницкий А.В., Занкович А.А., Авророва И.В., Антонов В.А., Смелянский В.П., Ткаченко Г.А., Путинцева Е.В., Зинченко О.В.* Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт. 400131, Волгоград, ул. Голубинская, 7. E-mail: vari2@sprint-v.com.ru

Поступила 18.01.11.