

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

зурова И.К., Краснопрошина Л.И. и др. // Журн. микробиол. – 2009. – № 1. – С. 56-58.

3. Ценева Г.Я., Курова Н.Н. Микробиологическая характеристика возбудителя коклюша и лабораторная диагностика // Клини. микробиол. антимикроб. химиотерапия. – 2003. – Т. 5, № 4. – С. 329-341.

4. Gregory D.S. Pertussis: a disease affecting all ages // Am. Fam. Physician. – 2006. – Vol. 74, N 3. – P. 420-426.

5. Сохин А.А. Иммунологическая реактивность и вакцинация детей раннего возраста. – Киев: Здоров'я, 1981. – 208 с.

6. Гоц Ю.Д. Кашлюк // Епідеміологія / за ред. Синяка К.М. – К.: Здоров'я, 1993. – С. 276-283.

7. Мониторинг противодифтерийных, противостолбнячных и противокклюшных антител у беременных женщин / Зайцева Е.М., Краснопрошина Л.И., Астахова Т.И., Захарова Н.С. // Журн. микробиол. – 2010. – № 1. – С. 33-35.

8. Галазка А. Коклюш: Иммунологические основы иммунизации [перев. с англ. Н.А. Чайка]. – С.-Петербург: НИИЭМ им. Пастера, 1994. – 34 с. – (Модуль 4.; ВООЗ, Женева, 1993 г.).

9. Кашлюк: особливості епідемічного процесу в Харківській області / Подаваленко А.П., Головчак Г.С., Карлова Т.О., Федорова Л.Г. // Інфекційні хвороби. – 2008. – № 3. – С. 30-34.

## STUDYING OF ANTIPERTUSSIS HUMORAL IMMUNITY IN PREGNANT AND THEIR NEWBORNS

A.P. Podavalenko, S.S. Kozlova, N.V. Ryzhkova, T.M. Serbinenko, T.P. Moskalenko

*SUMMARY. Placental transmission of antipertussis agglutinins from mother to the newborn are studied. However an insignificant percentage of the newborns with conditionally protective antibody titers, has estimated high sickness rate for pertussis among children in the age up to one year old. The estimated pathological processes for the women during their pregnancy might have affected their anti-pertussis agglutinins reduce after the transplacental agglutinins transfer. This has caused the estimation of the newborn children with the higher levels of antipertussis antibodies than that in the parturiens. There is the necessity of improving of laboratory diagnostics of pertussis among adults, and also strengthening prophylaxis and antiepidemic actions concerning protection of children of early age against a pertussis.*

**Key words:** pertussis, humoral immunity, pregnant, newborns.

Отримано 3.03.2011 р.

© Живиця Д.Г., 2011

УДК 616.9:612.017.1: 615.281-07-036.8

Д.Г. Живиця

## ВМІСТ СИРОВАТКОВОГО ІЛ-17 У ХВОРИХ НА ВІЛ-ІНФЕКЦІЮ

Запорізька медична академія післядипломної освіти

Вивчено залежність вмісту інтерлейкіну-17 у сироватці крові у хворих на ВІЛ-інфекцію від стадії захворювання, ступеня імунодефіциту, проведення високоактивної антиретровірусної терапії (ВААРТ). Під спостереженням перебувало 70 хворих на ВІЛ-інфекцію. 44 пацієнти отримували ВААРТ протягом 1-5 років. У хворих на ВІЛ-інфекцію зі значним ступенем імунодефіциту ( $CD4$ -лімфоцити  $<200$  мкл<sup>-1</sup>), які не отримують ВААРТ, відмічено підвищення вмісту ІЛ-17 у сироватці крові, що може розглядатися як маркер системної імунної активації на фоні значного

зниження кількості  $CD4$ -лімфоцитів у пацієнтів з кінцевими стадіями захворювання.

**Ключові слова:** ІЛ-17, ВІЛ-інфекція, ВААРТ.

Характерна ознака ВІЛ-інфекції – тяжкий імунодефіцит, обумовлений прогресуючим зниженням числа Т-хелперів і їхньою функціональною недостатністю. Т-хелпери відіграють ключову роль у специфічній імунній відповіді. Вони впливають на диференціювання і функції інших імунних клітин. Залежно від спектра інтерлейкінів (ІЛ) і

регуляторних функцій виділяють декілька субпопуляцій Т-хелперів. Більше 20 років тому *Mosmann* і *Coffman* запропонували першу концепцію про дві основні субпопуляції CD4-лімфоцитів – Т-хелпери 1 типу (Тх1) і Т-хелпери 2 типу (Тх2) [1, 2].

В наш час виділяють 4 основні субпопуляції, в які диференціюються «наївні» Т-хелпери: Тх1 (Т-хелпери 1 типу), Тх2 (Т-хелпери 2 типу), Тх17 (Т-хелпери 17) і Трег (Т-хелпери регуляторні). Всі вони розрізняються за спектром цитокінів і регуляторними функціями. Так, Тх1 виділяють  $\gamma$ -інтерферон, ІЛ-2, TNF, активують Т-кілери і макрофаги, а також відіграють важливу роль в імунитеті проти внутрішньоклітинних патогенів. Відомо, що Тх2 виділяють ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-13, стимулюють гуморальну імунну відповідь шляхом активації В-лімфоцитів і імунитет проти позаклітинних паразитів. З'ясовано, що Трег експресують транскрипційний фактор Foxp3 (*forkhead box P3*), виділяють TGF- $\beta$ , ІЛ-10 і шляхом контактної взаємодії пригнічують імунні реакції [3, 4]. Вивчення функцій Тх17 показало, що вони виділяють ІЛ-17, який є потужним прозапальним цитокіном, а також ІЛ-21, ІЛ-22 і відіграють важливу роль при автоімунних захворюваннях і захисті організму від позаклітинних бактерій і грибів [5].

Інтерлейкін-17 регулює секрецію гранулоцитарних факторів (Г-КСФ та ГМ-КСФ), CXCL- і CCL-хемокінів, матриксних металопротеїназ, прозапальних цитокінів і антимікробних пептидів, що викликають рекрутинг нейтрофілів та інших імунних клітин з подальшою генерацією локального запалення й антимікробної імунної відповіді [6].

Участь ІЛ-17 у механізмах захисту організму проти бактерійної інфекції свідчить про його важливу єднальну роль між вродженим і адаптивним імунитетом. Велику роль у порушенні протибактерійного імунитету відіграє дисфункція нейтрофілів, що може мати місце при ВІЛ-інфекції [7-9].

У багатьох дослідженнях отримані суперечливі результати функціонування цитокінової мережі у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією, наприклад, інтерферону- $\gamma$  [10, 11], ІЛ-4 [11, 12], ІЛ-2 [11, 13] та інших цитокінів [11, 14]. У той же час, дослідження ролі інтерлейкіну-17 при ВІЛ-інфекції досить обмежені.

Метою дослідження була оцінка концентрації ІЛ-17 у сироватці крові хворих на ВІЛ-інфекцію на різних стадіях захворювання, з різним ступенем імунодефіциту, а також залежно від проведення ВААРТ.

### Пацієнти і методи

Під спостереженням було 70 хворих на ВІЛ-інфекцію, які перебували на обліку в Запорізькому обласному СНІД-центрі. Середній вік хворих становив 34 роки (від 23 до 47). Жінок було 30, чоловіків – 40. У 25 пацієнтів діагностовано I-II клінічну стадію ВІЛ-інфекції, у 22 – III клінічну стадію, у 23 – IV клінічну стадію (відповідно до класифікації ВООЗ, 2006). Середній строк перебування на диспансерному обліку з моменту виявлення ВІЛ-інфекції становив 5 років (від 1 до 10 років). Серед досліджуваних хворих 44 пацієнти отримували ВААРТ протягом 1-5 років.

Обсяг імунологічного обстеження включав визначення абсолютного і відносного рівнів Т-лімфоцитів (CD3+), Т-хелперів (CD4+), Т-кілерів (CD8+), імунорегуляторного індексу (CD4+/CD8+) за допомогою моноклональних антитіл на проточному цитофлуориметрі *COULTER® EPICS® XL (Beckman Coulter, США)*.

Визначення концентрації ІЛ-17 у сироватці крові проводили за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА) з використанням тест-систем Вектор-Бест (Росія). Кров отримували вранці, натще. Одразу проводилося центрифугування, сироватку заморожували при -40 °С і зберігали до проведення аналізу. Кожну сироватку заморожували і розморожували тільки один раз. Термін зберігання не перевищував 2 місяці.

Контрольну групу склали 11 ВІЛ-негативних практично здорових осіб віком 25-45 років.

Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням програмного забезпечення *STATISTICA 6.0 (STATSOFT)*. На початковому етапі перевіряли досліджувані ознаки на відповідність їх нормальному розподілу з використанням графічного методу та *W*-критерію Шапіро-Уїлка. Більшість досліджуваних ознак не мала нормального розподілу, тому для подальшого статистичного аналізу використовували непараметричні методи. Дані представлені у вигляді *Me (LQ-UQ)*, де *Me* – медіана, *LQ-UQ* – інтерквартильний розмах (якщо інше не зазначено). При порівнянні декількох незалежних груп використовували дисперсійний аналіз Краскела-Уоліса. Для порівняння двох незалежних груп використовували *U* критерій Манна-Уїтні. Розбіжності вважали статистично значимими при  $p < 0,05$ . Для проведення кореляційного аналізу використовували ранговий метод Спірмена.

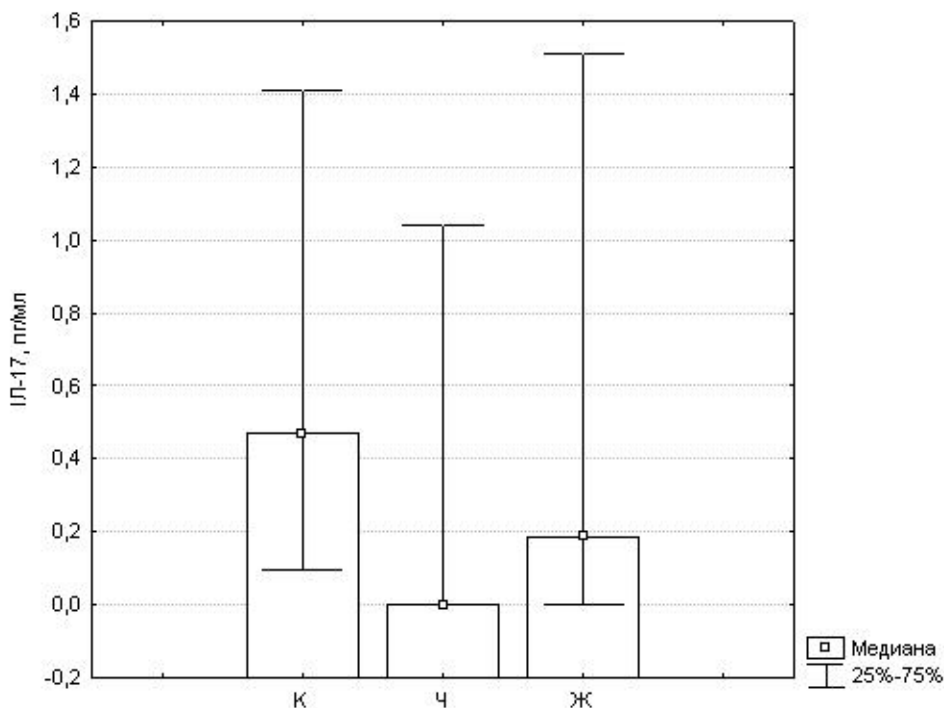
### Результати досліджень та їх обговорення

Серед обстежених у 51 % (37 пацієнтів) вміст сироваткового ІЛ-17 не визначався, в той час як у контрольній групі лише в одному випадку зареєстрований негативний результат тесту. Середній рівень ІЛ-17 у контрольній групі склав 0,47 (0,1-1,4).

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

При порівнянні концентрації ІЛ-17 у хворих на ВІЛ-інфекцію різної статі і віку, а також з різними стадіями захворювання (за класифікацією ВООЗ, 2006) суттєвих відмінностей і жодної кореляції виявлено не було (мал. 1). Відмічалась тенденція

до підвищення вмісту ІЛ-17 у хворих з IV клінічною стадією ВІЛ-інфекції (мал. 2). Це може свідчити про існування залежності концентрації сироваткового ІЛ-17 від ступеня імунodefіциту.



Мал. 1. Концентрація сироваткового ІЛ-17 у хворих різної статі: К – контрольна група, Ч – хворі чоловіки, Ж – жінки.

Втім, класифікація ВООЗ не враховує кількість CD4-лімфоцитів у визначенні клінічної стадії, а базується лише на клініко-діагностичних ознаках. Як відомо, опортуністичні інфекції у більшості випадків розвиваються при числі CD4-лімфоцитів менше 200 мкл<sup>-1</sup> і є головною причиною клінічних проявів і смерті при ВІЛ-інфекції [13].

Також серед наших хворих була група пацієнтів, які отримували ВААРТ, що дозволяє запобігти івилікувати СНІД-індикаторні захворювання, пов'язані з ВІЛ-інфекцією, і зменшити ризик смерті хворих, за рахунок пригнічення реплікації ВІЛ та відновлення функції імунної системи.

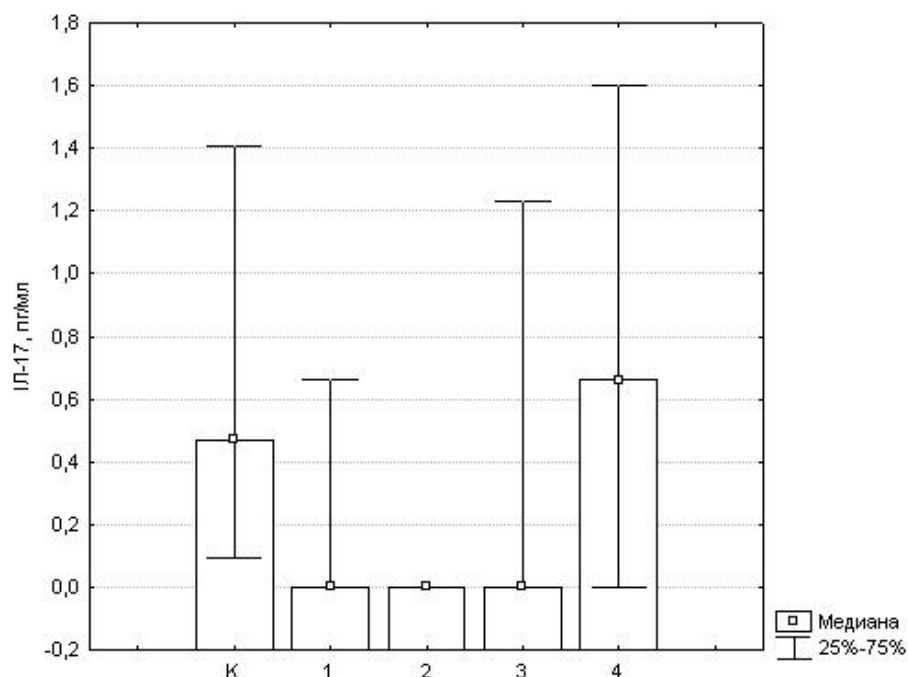
Тому в подальшому ми розділили хворих залежно від ступеня імунodefіциту (за рівнем CD4-лімфоцитів) і наявності чи відсутності ВААРТ на чотири групи: 1-а група – 28 пацієнтів з рівнем CD4-лімфоцитів >200 мкл<sup>-1</sup>, які отримували ВААРТ; 2-а група – 16 пацієнтів з рівнем CD4-лімфоцитів <200 мкл<sup>-1</sup>, які отримували ВААРТ; 3-я група – 16

пацієнтів з рівнем CD4-лімфоцитів >200 мкл<sup>-1</sup>, які не отримували ВААРТ; 4-а група – 10 пацієнтів з рівнем CD4-лімфоцитів <200 мкл<sup>-1</sup>, які не отримували ВААРТ.

Показники клітинної ланки імунітету в досліджуваних групах хворих були типовими (табл. 1) і свідчили про суттєве зниження абсолютного і відносного рівня CD4-лімфоцитів, імунорегуляторного індексу, загальної кількості Т-лімфоцитів і відносно підвищення кількості CD8-лімфоцитів порівняно з контрольною групою.

При порівнянні середніх показників сироваткового ІЛ-17 у хворих досліджуваних груп (табл. 2) зареєстроване значне підвищення, порівняно з контрольною групою, концентрації ІЛ-17 у хворих на ВІЛ-інфекцію з рівнем Т-хелперів нижче 200 мкл<sup>-1</sup>, які не отримували ВААРТ (4 група). У той же час суттєвої кореляції між вмістом ІЛ-17 і рівнем CD4-лімфоцитів або проведенням ВААРТ не виявлено. Показники в інших групах достовірно не відрізнялися від контрольної групи.

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ



Мал. 2. Концентрація сироваткового ІЛ-17 у хворих з різними стадіями ВІЛ-інфекції. К – контрольна група, 1-4 – стадії ВІЛ-інфекції.

Таблиця 1

Показники клітинної ланки імунітету в обстежених хворих

Показник	Контрольна група (n=11)	Група				р Краскела-Уоліса
		1-а (n=28)	2-а (n=16)	3-я (n=16)	4-а (n=10)	
CD3, %	74 (63-79)	78 (72-82)	75 (58-84)	87 (77-90)	75 (51-78)	0,007
CD3, абс.	1482 (1328-2270)	1216 (843-1760)	724 (589-1017)	1482 (1271-1992)	709 (535-997)	< 0,001
CD4, %	47 (30-50)	27 (19-31)	12 (7-15)	25 (14-29)	6 (3-10)	< 0,001
CD4, абс.	1067 (706-1325)	362 (282-591)	128 (97-169)	420 (245-586)	84 (24-113)	< 0,001
CD8, %	24 (22-31)	48 (37-54)	57 (47-68)	59 (51-64)	61 (43-68)	< 0,001
CD8, абс.	621 (380-709)	712 (444-1120)	533 (438-810)	983 (729-1557)	558 (466-800)	0,07
CD4/CD8	1,70 (1,0-2,3)	0,6 (0,4-0,8)	0,2 (0,20-0,30)	0,4 (0,25-0,6)	0,2 (0,1-0,2)	< 0,001

Таблиця 2

Концентрація сироваткового ІЛ-17 у хворих з різним числом CD4-лімфоцитів залежно від проведення ВААРТ

Показник	Контрольна група (n=11)	Група				р Краскела-Уоліса
		1-а (n=28)	2-а (n=16)	3-я (n=16)	4-а (n=10)	
ІЛ-17, пг/мл	0,47 (0,1-1,4)	0,4 (0-0,94)	0,28 (0-1,42)	0,25 (0-1,7)	1,22 (0,6-2,6)*	0,027

Примітка: \* –  $p < 0,05$  за критерієм Мана-Уїтні порівняно з контрольною групою.

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Кореляційний аналіз також не виявив жодних кореляцій між вмістом ІЛ-17 у сироватці крові та іншими імунологічними і лабораторними показниками в обстежених хворих.

За результатами дослідження зафіксоване значиме підвищення вмісту ІЛ-17 в сироватці крові у хворих на ВІЛ-інфекцію зі значним ступенем імунодефіциту, які не отримували ВААРТ.

У хворих на ВІЛ-інфекцію відмічається істотне зменшення субпопуляції Тх17, у тому числі у лімфоїдних тканинах, асоційованих зі слизовими оболонками (травного каналу, дихальних шляхів). Саме тут Тх17 виконують дуже важливі функції контролю локальної мікрофлори і пригнічення її транслокації (з кишечника) у внутрішнє середовище організму. Провідну роль при цьому відіграє локальна секреція ІЛ-17, який також підтримує активну проліферацію гастроінтестинальних ентероцитів, що є активним захисним механізмом [3, 4].

Пригнічення функції Тх17, за рахунок їх ушкодження ВІЛ, призводить до порушення цілісності епітелію слизових оболонок і транслокації мікроорганізмів та їх токсинів безпосередньо у кров з подальшим системним розповсюдженням. Як результат має місце системна імунна активація, яка призводить до вибуху реплікації ВІЛ у Т-хелперах з подальшим різким зниженням кількості CD4-лімфоцитів і прогресуванням захворювання. При цьому у хворих розвиваються різні опортуністичні інфекції, зокрема бактерійні і грибові, при яких Тх17 відіграють важливу захисну роль. Відповідно має місце підвищення продукції низки цитокінів Тх17, зокрема ІЛ-17, вже не тільки локально на слизових оболонках, а також підвищується концентрація у сироватці крові. Це і зафіксовано у хворих 4-ї групи. У більшості хворих цієї групи були тяжкі СНІД-індикаторні ураження, в тому числі бактерійної і грибової етіології.

Призначення ВААРТ приводить до пригнічення вірусної реплікації, підвищення кількості Т-хелперів, у тому числі Тх17, що відновлює їх функцію на слизових оболонках. Наслідком цього є зменшення транслокації мікрофлори та пригнічення системної імунної активації, що відображається у зниженні вмісту прозапальних цитокінів (у т.ч. ІЛ-17).

Таким чином, підвищення вмісту ІЛ-17 у сироватці крові хворих на ВІЛ-інфекцію може розглядатися як маркер системної імунної активації у пацієнтів зі значним зниженням кількості CD4-лімфоцитів і розвитком опортуністичних інфекцій.

## Висновки

1. Рівень сироваткового ІЛ-17 у хворих на ВІЛ-інфекцію не залежить від статі, віку хворих і клінічної стадії (за класифікацією ВООЗ).

2. У хворих на ВІЛ-інфекцію зі значним ступенем імунодефіциту (CD4-лімфоцити <200 мкл<sup>-1</sup>), які не отримують високоактивну антиретровірусну терапію, відмічається підвищення вмісту ІЛ-17 у сироватці крові.

3. Підвищення вмісту ІЛ-17 у сироватці крові хворих на ВІЛ-інфекцію може розглядатися як маркер системної імунної активації на фоні значного зниження кількості CD4-лімфоцитів у пацієнтів з кінцевими стадіями захворювання.

## Література

1. Mosmann T.R., Coffman R.L. TH1 and TH2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties // *Annu. Rev. Immunol.* – 1989. – Vol. 7. – P. 145-173.
2. Romagnani S. The Th1/Th2 paradigm // *Immunol. Today.* – 1997. – Vol. 18. – P. 263-266.
3. Reciprocal TH17 and regulatory T cell differentiation mediated by retinoic acid / Mucida D., Park Y., Kim G. et al. // *Science.* – 2007. – Vol. 317. – P. 256-260.
4. TGF-beta-induced Foxp3 inhibits T(H)17 cell differentiation by antagonizing ROR gamma function / Zhou L., Lopes J.E., Chong M.M. et al. // *Nature.* – 2008. – Vol. 453. – P. 236-240.
5. CD4 T cells mediate abscess formation in intra-abdominal sepsis by an IL-17-dependent mechanism / Chung D.R., Kasper D.L., Panzo R.J. et al. // *J. Immunol.* – 2003. – Vol. 170. – P. 1958–1963.
6. Endogenous IL-17 as a mediator of neutrophil recruitment caused by endotoxin exposure in mouse airways / Miyamoto M., Prause O., Sjostrand M. et al. // *J. Immunol.* – 2003. – Vol. 170. – P. 4465-4472.
7. Roles of Toll-like receptor 4 and IL-23 in IL-17 expression in response to *Klebsiella pneumoniae* infection / Happel K.I., Zheng M., Young E. et al. // *J. Immunol.* – 2003 – Vol. 170 – P. 4432-4436.
8. Nielsen H., Kharazmi A., Faber V. Blood monocyte and neutrophil functions in the acquired immune deficiency syndrome // *Scand. J. Immunol.* – 1986. – Vol. 24. – P. 291-296.
9. Requirement of interleukin 17 receptor signaling for lung CXC chemokine and granulocyte colony-stimulating factor expression, neutrophil recruitment, and host defense / Ye P., Rodriguez F.H., Kanaly S. et al. // *J. Exp. Med.* – 2001. – Vol. 194. – P. 519-527.
10. Frequency of cytokine-producing T cells in HIV-infected patients treated with stavudine, didanosine, and zidovudine / Levacher M., Bouscarat F., Landman R. et al. // *AIDS Res. Hum. Retroviruses.* – 2000. – Vol. 16. – P. 1869-1875.
11. Intracellular production of type I and type II cytokines during HIV-1 progression in Thai patients / Onlamoon N., Lerdwana S., Ratanasuwana W. et al. // *Asian Pac. J. Allergy. Immunol.* – 2003. – Vol. 21. – P. 43-48.
12. Cytokine profile in human immunodeficiency virus positive patients with and without tuberculosis / Agarwal S.K., Singh A., Anuradha S. et al. // *J. Assoc. Physicians. India.* – 2001. – Vol. 49. – P. 799-802.



13. Reduction in interleukin-2-producing cells but not Th1 to Th2 shift in moderate and advanced stages of human immunodeficiency virus type-1-infection: Direct analysis of intracellular cytokine concentrations in CD4 CD8T cells / Tanaka M., Hirabayashi Y., Gatanaga H. et al. // Scand. J. Immunol. – 1999. – Vol. 50. – P 550-554.

14. Breen E.C. Pro- and anti-inflammatory cytokines in human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome // Pharmacol. Ther. – 2002. – Vol. 95. – P. 295-304.

15. Interleukin-17, a T-cell-derived cytokine, promotes tumorigenicity of human cervical tumors in nude mice / E. Tartour, F. Fossiez, L. Joyeux et al. // Cancer. Res. – 1999. – Vol. 59. – P. 3698-3704.

### IL-17 SERUM LEVELS IN HIV-INFECTED PATIENTS

D.H. Zhyvytsia

*SUMMARY. TH-17 cells have been shown to play a role in bacterial defense, acute inflammation and autoimmunity. We analyzed IL-17 serum levels in 26 HIV-infected patients naive of antiretroviral treatment and in 44 patients receiving highly active antiretroviral therapy (HAART). When they were stratified according to the CD4, IL-17 levels were significantly increased in patients naive of antiretroviral treatment with CD4-cells <200/ml compared to controls. No correlation was observed between IL-17 and stage of disease, sex, other immunological parameters.*

**Key words:** IL-17, HIV-infection, HAART.

Отримано 23.03.2011 р.

© Рябоконт Ю.Ю., Туманський В.О., Светличенко Т.Г., 2011  
УДК 616.36-002.2:616.61-06]-07

**Ю.Ю. Рябоконт, В.О. Туманський, Т.Г. Светличенко**

## ОСОБЛИВОСТІ УРАЖЕННЯ НИРОК У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С (сучасні уявлення про механізми розвитку, клінічні спостереження)

Запорізький державний медичний університет, Запорізька обласна клінічна лікарня

*Наведені дані літератури та власні спостереження HCV-асоційованого ураження нирок. Показано, що ураження нирок можуть бути як першими клінічними проявами, так і розвинутися через декілька років після інфікування. Ренальна симптоматика у ряду хворих суттєво домінує в клініці захворювання, при цьому ураження печінки характеризується розвитком хронічного гепатиту С (ХГС) малої активності.*

**Ключові слова:** хронічний гепатит С, ураження нирок.

Серед хронічних захворювань печінки гепатит С привертає особливу увагу дослідників не тільки у зв'язку з ростом захворюваності та несприятливими наслідками, але й особливостями

перебігу [1, 2]. Крім уражень печінки, HCV-інфекція асоційована з позапечінковими проявами, частота розвитку яких коливається від 40 до 76 % [3, 4]. У ряду пацієнтів позапечінкові ознаки є першими проявами HCV-інфекції, в інших – розвиваються через декілька років після виявлення збудника [5].

Для хронічного ХГС характерна висока частота системних проявів, які переважно асоційовані зі змішаною кріоглобулінемією (КГЕ). Клінічні прояви виникають приблизно у 50 % пацієнтів зі змішаною КГЕ, до того ж, їх коло виходить за межі тріади Мельтцера, постійно поповнюючись новими синдромами. Найбільш прогностично значущим серед них є ураження нирок, при цьому ризик