

ДИНАМИКА УРОВНЯ ИНТЕРЛЕЙКИНА-6 У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ С ОПОЯСЫВАЮЩИМ ГЕРПЕСОМ

А.Л. Якубенко¹, А.А. Яковлев^{1,2}, В.Б. Мусатов^{1,2}, З.Н. Кинго², И.В. Горбова²,
И.Л. Андреева², А.Я. Комарова¹.

¹ Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

² Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина, Санкт-Петербург, Россия

The dynamics of interleukin-6 level in HIV-infected patients with herpes zoster.

A.L. Yakubenko¹, A.A. Yakovlev^{1,2}, V.B. Musatov^{1,2}, Z.N. Kingo², I.V. Gorbova², I.L. Andreeva², A.Ya. Komarova¹

¹ Saint Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia

² Clinical Infectious Diseases Hospital named after S.P. Botkin, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Интерлейкин-6 играет центральную роль в противовирусном иммунитете. Однако функция данного цитокина в патогенезе опоясывающего герпеса не изучена.

Целью исследования было определить динамику уровня интерлейкина-6 в сыворотке крови у ВИЧ-инфицированных больных с опоясывающим герпесом.

В исследование были включены 55 пациентов с опоясывающим герпесом (30 ВИЧ-позитивных и 25 ВИЧ-негативных). Анализировался уровень сывороточного интерлейкина-6 до начала лечения ацикловиром, на 3-й день лечения и после заживления высыпаний. Также оценивались клиническое течение и динамика лабораторных показателей.

Было выявлено, что повышенный уровень сывороточного интерлейкина-6 достоверно ассоциирован с положительным ВИЧ-статусом, выраженностью высыпаний, повышением температуры тела и снижением количества CD4-лимфоцитов. В процессе лечения опоясывающего герпеса уровень интерлейкина-6 у ВИЧ-инфицированных пациентов значимо снижался, достигая значений ВИЧ-негативной группы. Также было установлено, что при осложнённом течении опоясывающего герпеса у больных с ВИЧ-инфекцией и низким уровнем CD4-лимфоцитов (менее 350 кл/мкл) концентрация интерлейкина-6 значимо превышала таковую в случае неосложнённого течения заболевания.

Ключевые слова: интерлейкин-6, герпес зостер, осложнения, ВИЧ-инфекция, CD4-лимфоциты.

Введение

Опоясывающий герпес (ОГ) приносит серьёзный экономический ущерб во всём мире [1–3]. В России заболеваемость ОГ, по оценочным данным, составляет примерно 334 случая на 100 тыс. населения [1]. ВИЧ-инфекция является одним из основных факторов риска развития ОГ [4, 5]. Течение данного заболевания у ВИЧ-инфицированных

Abstract

Interleukin-6 plays a central role in antiviral immunity. However, the function of this cytokine in the pathogenesis of herpes zoster is unknown.

The objective of this study was to determine the dynamics of serum interleukin-6 level in HIV-infected patients with herpes zoster.

55 patients with herpes zoster (30 HIV-positive and 25 HIV-negative) were included. Serum interleukin-6 levels were measured before acyclovir treatment, on the 3rd day of treatment and after healing of skin lesions. The clinical course and dynamics of laboratory data were also evaluated.

The study showed that elevated serum levels of interleukin-6 were associated with HIV-positive status, severity of rash, fever and decrease of CD4-lymphocytes. Levels of interleukin-6 in HIV-infected patients were significantly reduced during herpes zoster treatment and reached the level of HIV-negative cohort. Interleukin-6 levels in complicated course of herpes zoster in HIV-infected patients with low CD4-lymphocyte count (less than 350 cells/ml) were significantly higher compared to levels in uncomplicated course of the disease.

Key words: interleukin-6, herpes zoster, complications, HIV-infection, CD4-lymphocytes.

больных имеет ряд особенностей и характеризуется более частым развитием серьёзных осложнений, особенно на продвинутых стадиях ВИЧ-инфекции [4–6]. В настоящее время не выявлены достоверные клинические и лабораторные предикторы осложнённого течения ОГ, которые позволили бы заблаговременно скоординировать тактику лечения и предотвратить возможные тяжёлые

последствия как для общей популяции, так и для ВИЧ-инфицированного контингента.

Интерлейкин 6 (ИЛ-6) играет важную роль в процессах иммунного ответа, воспаления и гемопоеза. Данный цитокин синтезируется в ответ на воздействие ряда факторов внешней среды, в том числе – на инфекционный патоген [7]. Известно, что варицеллазостер вирус (ВЗВ) способен индуцировать синтез ИЛ-6 мононуклеарными клетками периферической крови [8]. Повышенный уровень ИЛ-6 в сыворотке крови обнаруживается у пациентов с ВИЧ-инфекцией [9–11]. Существуют данные, показывающие, что ИЛ-6 может напрямую участвовать в контроле репликации герпес-вирусов [12]. Нарушение синтеза ИЛ-6 ассоциировано с системной диссеминацией альфа-герпес-вирусов и других патогенов [12, 13]. Считается, что ИЛ-6 также способен увеличивать проницаемость гематоэнцефалического барьера [14] и может способствовать проникновению вирусов в центральную нервную систему [15, 16]. Возможно, ИЛ-6 играет важную роль в развитии осложнённого течения ОГ. Однако в настоящее время отсутствуют данные о влиянии ИЛ-6 на течение ОГ как для общей популяции больных, так и для пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Цель исследования – определить динамику уровня интерлейкина-6 в сыворотке крови у ВИЧ-инфицированных больных с опоясывающим герпесом.

Материалы и методы

В исследование включались пациенты с опоясывающим герпесом, не принимавшие противогерпетической терапии и имевшие свежие везикулёзные высыпания на момент включения. За период 2012–2014 гг. были отобраны 55 больных, госпитализированных в Клиническую инфекци-

онную больницу им. С.П. Боткина, соответствующих критериям включения. Каждый пациент был тестирован на ВИЧ-инфекцию. Основную группу составили 30 ВИЧ-инфицированных больных, группу сравнения – 25 пациентов без ВИЧ-инфекции. От всех больных было получено письменное информированное согласие на участие до начала всех процедур в исследовании.

После первого забора крови пациентам назначалась стандартная терапия ацикловиром в дозе 0,8 г 5 раз/день перорально. Длительность терапевтического курса определялась течением заболевания (медиана составила 7 (6; 8) дней). Проводилась ежедневная оценка клинического состояния больных, в том числе динамика сыпи и температуры тела. Трижды за период наблюдения (до начала терапии ацикловиром, на третий день лечения и через два дня после окончания терапии) проводился забор образцов крови на гемограмму, иммунограмму (с определением уровня CD4+ и CD8+ -лимфоцитов), сывороточный интерлейкин-6 (ИФА, Вектор-БЕСТ), вирусную нагрузку ВИЧ (VERSANT 440), качественную ПЦР на вирус варицеллазостер (ВЗВ) (АмплиСенсVZV-FL, ИнтерЛабСервис). Таким образом, концентрация ИЛ-6 была измерена в 165 образцах крови от 55 пациентов с опоясывающим герпесом.

Как видно из представленных данных (табл. 1), для ВИЧ-инфицированных пациентов был характерен более молодой возраст и низкий уровень CD4-лимфоцитов по сравнению с ВИЧ-негативным контингентом. Сравнимые группы были однородны по гендерному составу, срокам заболевания, тяжести высыпаний, частоте выявления осложнений, лихорадочному синдрому и варицеллазостервиремии.

Большинство ВИЧ-инфицированных пациентов находились на 4а стадии – 70% (21/30). На момент возникновения опоясывающего герпеса

Таблица 1

Клинико-лабораторная характеристика пациентов с опоясывающим герпесом в зависимости от ВИЧ-статуса

Признак	ВИЧ+ (n = 30)	ВИЧ– (n = 25)	Значение p
Возраст, Me(min – max)	36 (25 – 63) лет	58 (18 – 90) лет	0,0001
Пол (мужчины/женщины)	2/1	2/3	0,061
День сыпи на момент начала лечения, Me (25%; 75%)	5 (4; 7) дней	4 (3; 5) дней	0,073
Выраженность сыпи (тяжёлая/умеренная)	20/10	11/14	0,109
Лихорадочный синдром, n (%)	19 (63%)	11 (44%)	0,108
Осложнённое течение, n (%)	7 (23%)	10 (40%)	0,245
Уровень CD4-лимфоцитов до начала лечения, Me (25%;75%)	274 (158; 423) кл/мкл	803 (543; 951) кл/мкл	0,0001
Варицеллазостервиремия до начала лечения, n из обследованных(%)	19 из 26 (73%)	18 из 22 (81%)	0,514

5 человек принимали антиретровирусную терапию (АРВТ). У 8 пациентов (27%) ВИЧ-инфекция была выявлена впервые.

Локализация поражённых дерматомов при ОГ была разнообразной и не имела значимых различий в группах: шейные (n=13; 9 – ВИЧ+, 4 – ВИЧ-), грудные (n=25; 13 – ВИЧ+, 12 – ВИЧ-), поясничные (n=2; 2 – ВИЧ+, 0 – ВИЧ-), крестцовые (n=1; 0 – ВИЧ+, 1 – ВИЧ-), тригеминальные (n=14; 6 – ВИЧ+, 8 – ВИЧ-). Болевой синдром в зоне поражённого дерматома наблюдался у большинства больных (89%).

Верхняя граница нормального уровня ИЛ-6 в сыворотке крови составляет, согласно разным источникам, от 1,87 до 10 пг/мл [17–21]. В нашем исследовании, как и в работе Nishimoto et al. [17] за верхнюю границу нормы была принята концентрация 4 пг/мл.

Для статистической обработки использовалась программа SPSS, ver 20. При описании и анализе данных применялись медиана (25%; 75% процентиля), тест Фишера, коэффициенты корреляции Пирсона и Спирмана, тест Манна – Уитни, ранговый тест Вилкоксона, а также одномерный дисперсионный анализ с повторными измерениями. При логарифмировании нулевые концентрации принимались за половину от

минимально достоверно определяемого уровня тест-системы. Критический уровень значимости был равен 0,05. Все приводимые значения p – двусторонние.

Результаты и обсуждение

При оценке уровня ИЛ-6 до начала лечения ацикловиром у больных ОГ с различным ВИЧ-статусом было выявлено, что концентрация данного цитокина была несколько выше у пациентов с ВИЧ-инфекцией по сравнению с ВИЧ-негативным контролем (Me = 6,0 (3,0;13,0) пг/мл и 4,5 (2,0;6,0) пг/мл соответственно, $p=0,02$). В процессе лечения ОГ наблюдалась сходная динамика содержания сывороточного ИЛ-6: показатель достоверно снижался в обеих сравниваемых группах ($p=0,0001$).

Был проведён анализ концентрации ИЛ-6 в сыворотке крови у больных ОГ с различным ВИЧ-статусом при ряде клинических особенностей лабораторных показателей (табл. 2). Обнаружено, что у ВИЧ-инфицированных пациентов определялись более высокие концентрации ИЛ-6 в случае осложнённого течения ОГ и при наличии варицеллазостервиремии по сравнению с ВИЧ-отрицательными больными. Достоверных различий в других клинических и лабораторных группах по содержанию ИЛ-6 в сыворотке крови получено не было.

Таблица 2

Уровень интерлейкина-6 в сыворотке ВИЧ-положительных и ВИЧ-отрицательных пациентов с ОГ в зависимости от клинических и лабораторных параметров

Параметр		ИЛ-6 в сыворотке до начала лечения, Me (25% – 75%) пг/мл		p-значение
		ВИЧ +	ВИЧ –	
Возраст	< 45 лет	8,0 (3,0 – 15,3) n=24	4,5 (1,1 – 7,5) n=5	0,162
	≥ 45 лет	6,0 (5,0 – 18,0) n=6	4,0 (2,1 – 9,0) n=20	0,083
Лихорадочный синдром	Да	10,0 (5,0 – 24,0) n=19	5,0 (2,4 – 10,0) n=10	0,056
	Нет	3,0 (1,0 – 6,0) n=11	3,0 (1,5 – 5,0) n=15	0,838
Выраженность высыпаний	Тяжёлая сыпь	10,0 (3,4 – 19,0) n=20	5,0 (3,0 – 12,0) n=11	0,451
	Умеренная сыпь	5,0 (2,8 – 7,5) n=10	2,8 (1,2 – 5,3) n=14	0,122
Осложнённое течение	Да	16,0 (6,0 – 24,0) n=7	2,8 (0,8 – 6,3) n=10	0,014
	Нет	5,0 (3,0 – 12,0) n=23	5,0 (2,0 – 10,0) n=15	0,497
Уровень CD4-лимфоцитов	< 350 кл/мкл	10,0 (4,6 – 15,3) n=20	– (3,0 – 6,5) n=2	–
	≥ 350 кл/мкл	5,0 (2,8 – 10,8) n=10	4,5 (2,0 – 6,0) n=23	0,475
Варицеллазостервиремия	Да	10,0 (5,0 – 20,0) n=19	3,0 (1,4 – 7,0) n=18	0,002
	Нет	3,0 (1,0 – 6,0) n=7	4,0 (2,3 – 20,1) n=4	0,527

Варицеллазостервиремия выявлялась у 73% ВИЧ-инфицированных пациентов (19 из 26 обследованных) и у 81% больных без ВИЧ-инфекции (18 из 22). Достоверных различий в частоте обнаружения ВЗВ вирусемии у пациентов с различным ВИЧ-статусом обнаружено не было ($p=0,514$). По данным литературы, ДНК ВЗВ в крови больных с ОГ может быть определена от 16 до 100% в зависимости от используемого метода и изучаемой популяции пациентов [35]. Порог чувствительности тест-системы в нашем исследовании составил 500 копий/мл. В процессе лечения ацикловиром частота выявления ДНК ВЗВ в крови отчётливо снижалась (рис. 1), что соответствовало динамике концентрации ИЛ-6. У одной пациентки без ВИЧ-инфекции репликация вируса продолжалась после окончания курса терапии ацикловиром. При этом в данном случае отмечалась хорошая клиническая динамика с исходом в выздоровление и снижении содержания ИЛ-6 в сыворотке крови. Вероятно, уровень вирусемии у пациентки снизился, но требуется выполнение количественной ПЦР для подтверждения этих сведений.

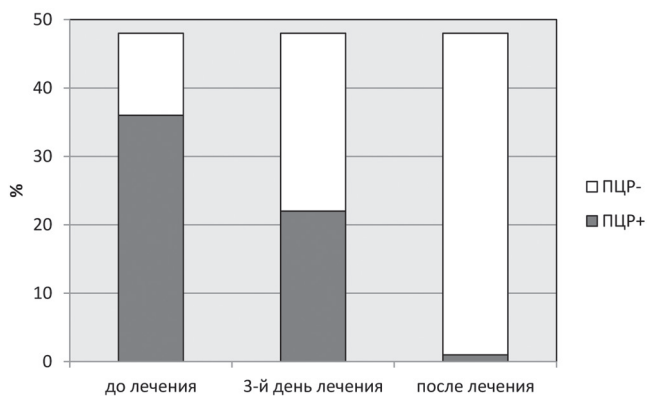


Рис. 1. Динамика качественной ПЦР крови на вирус варицеллазостер у больных с опоясывающим герпесом в процессе лечения ацикловиром ($n=48$)

Установлено, что уровень ИЛ-6 у ВИЧ-инфицированных пациентов с ВЗВ вирусемией достоверно превышал таковой у ВИЧ-отрицательного контингента (см. табл. 2). В большинстве случаев при выявлении ДНК ВЗВ в крови наблюдалась повышенная концентрация ИЛ-6 в сыворотке крови (61% — 36 из 59). Критерий Фишера показал достоверную связь между повышенным/нормальным уровнем ИЛ-6 и наличием/отсутствием ВЗВ вирусемии ($p=0,007$). Таким образом, концентрация сывороточного ИЛ-6 выше 4 пг/мл может свидетельствовать о наличии циркулирующей ДНК ВЗВ в крови пациента с ОГ.

При оценке содержания сывороточного ИЛ-6 без учёта ВИЧ-статуса было установлено, что у пациентов с лихорадочным синдромом концентра-

ция ИЛ-6 значительно превышала таковую у больных без лихорадки ($Me=10$ пг/мл (4,88;12,25) и $Me=3$ пг/мл (1,25;5,5) соответственно; $p=0,002$). Была установлена достоверная положительная корреляция между уровнем температуры тела и концентрацией ИЛ-6 (R Пирсона = 0,421, $p=0,002$). Вероятно, это связано с известным пирогенным эффектом ИЛ-6 [22]. Также было выявлено, что достоверное снижение уровня ИЛ-6 в сыворотке крови пациентов с ОГ к моменту заживления высыпаний наблюдалось только в группе пациентов с лихорадочным синдромом ($p=0,034$), в то время как у пациентов без лихорадки такой закономерности обнаружено не было.

Многофакторный дисперсионный анализ показал высокую значимость одновременного учёта двух факторов при оценке динамики ИЛ-6 в процессе лечения ОГ: наличие/отсутствие лихорадки и положительный/отрицательный ВИЧ-статус ($p=0,002$). Причём у лихорадящих пациентов динамика ИЛ-6 в течение заболевания значительно отличалась в зависимости от ВИЧ-статуса (рис. 2): у ВИЧ-инфицированных пациентов уровень данного цитокина снижался более стремительно, достигая уровня нормальных значений к моменту заживления высыпаний. Известно, что у пациентов с ВИЧ-инфекцией, по сравнению со здоровыми людьми, концентрация циркулирующего ИЛ-6 повышена [9]. Важно отметить, что пролеченная оппортунистическая инфекция привела к нормализации данного показателя.

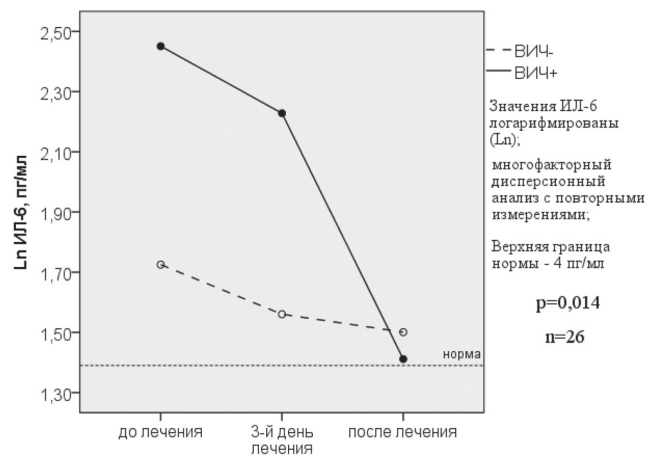


Рис. 2. Динамика уровня ИЛ-6 в сыворотке крови больных опоясывающим герпесом, имеющих лихорадочный синдром, в процессе лечения ацикловиром в зависимости от ВИЧ-статуса

В зависимости от выраженности кожных проявлений ОГ пациенты были разделены на две группы: с тяжёлой и умеренной сыпью. В группу с тяжёлой сыпью были отнесены случаи с обильными везикулезными высыпаниями и/или наличием

пузырей и/или геморрагического содержимого в полостных элементах сыпи и/или кожной диссеминации. В группу с умеренной сыпью попали пациенты с локализованными и необильными везикулезными элементами. Было установлено, что у пациентов с тяжёлыми высыпаниями уровень ИЛ-6 достоверно выше по сравнению с пациентами с умеренной сыпью (рис. 3). Известно, что ИЛ-6 играет значимую роль в процессах заживления кожных повреждений [23–25]. Повышение уровня ИЛ-6, индуцированное воспалительным процессом в коже, может приводить к повышению проницаемости сосудов [7] и диссеминации ВЗВ.

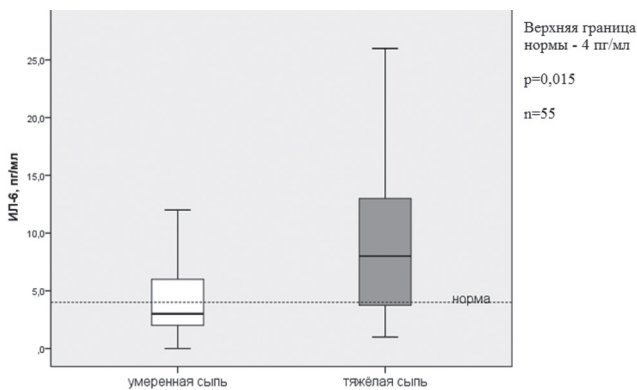


Рис. 3. Уровень ИЛ-6 у больных с опоясывающим герпесом в зависимости от выраженности высыпаний

Уровень ИЛ-6 до начала лечения не зависел от возрастной группы (старше и младше 45 лет) и пола пациентов. При анализе динамики концентрации ИЛ-6 с учётом факторов пола и возраста также не было получено значимых различий: во всех группах отмечалось достоверное снижение ИЛ-6 к моменту выздоровления.

Был проведён анализ концентрации ИЛ-6 в зависимости от ряда лабораторных показателей. У пациентов с уровнем CD4-лимфоцитов менее

350 кл/мкл содержание сывороточного ИЛ-6 достоверно превышало таковое у больных с более высоким показателем клеточного иммунитета ($p=0,016$). Корреляционный анализ выявил наличие обратной связи между уровнем ИЛ-6 и количеством CD4-лимфоцитов (R Пирсона = $-0,402$, $p=0,003$). Можно предположить, что у пациентов со снижением количества CD4-клеток наблюдается изменение иммунной реактивности и активация синтеза ИЛ-6 на фоне ОГ, что приводит к повышенному риску диссеминации возбудителя и развитию осложнений. При оценке иммунограммы было выявлено, что на всех этапах наблюдения (до, во время и после лечения) в группе ВИЧ-инфицированных пациентов отмечался достоверно более низкий уровень CD4+ и более высокий уровень CD8+ -лимфоцитов по сравнению с ВИЧ-отрицательной группой, что связано с воздействием вируса иммунодефицита человека на иммунокомпетентные клетки [9]. В процессе выздоровления в обеих изучаемых группах количество CD4+ и CD8+ -лимфоцитов достоверно увеличивалось. Уже к третьему дню лечения уровень CD4-клеток повышался на 98 кл/мкл (38;193) у пациентов с ВИЧ-инфекцией и на 208 кл/мкл (89;343) у пациентов без ВИЧ-инфекции (см. табл. 3). Известно, что снижение клеточного иммунного ответа является фактором риска развития ОГ [5, 26, 27]. Описано прямое цитотоксическое воздействие ВЗВ на CD4+ и CD8+ -лимфоциты [28, 29]. В связи с выраженной положительной динамикой показателей иммунограммы на фоне лечения ацикловиром у пациентов с ОГ в обеих исследуемых группах можно считать, что репликация ВЗВ способствует снижению уровней CD4- и CD8-лимфоцитов, значимо усугубляя иммунодефицитное состояние организма. Поэтому тест на иммунограмму у ВИЧ-инфицированных пациентов лучше проводить на момент выздоровления от ОГ для более корректной оценки иммунного статуса.

Таблица 3

Динамика уровня CD4- и CD8-лимфоцитов у больных с ОГ на фоне лечения ацикловиром в зависимости от ВИЧ-статуса (n=55)

Популяция лимфоцитов	ВИЧ-статус	До лечения	3-й день лечения	После лечения	p1	p2
CD4, кл/мкл (Me (25%; 75%))	ВИЧ+	274 (158-423)	429 (204-676)	415 (215-665)	0,000	0,009
	ВИЧ-	803 (543-951)	928 (658-1182)	952 (721-1238)	0,002	0,001
CD8, кл/мкл (Me (25%; 75%))	ВИЧ+	862 (504-1109)	1060 (745-1702)	1265 (648-1719)	0,002	0,004
	ВИЧ-	423 (210-591)	531 (382-767)	622 (419-1016)	0,002	0,001

p¹ – p-значение при сравнении показателей до лечения и на 3-й день; p² – p-значение при сравнении показателей до и после лечения.

Было установлено достоверное снижение вирусной нагрузки ВИЧ в среднем на 0,47 (0,14 – 0,79) Igu пациентов с ОГ, не получавших АРВТ, в процессе лечения ацикловиром ($n = 24$; $p = 0,007$). Известно, что высокий уровень вирусной нагрузки ВИЧ в сыворотке крови является независимым фактором риска возникновения ОГ [27, 30]. Взаимоотношения вирусов варицеллазостер и ВИЧ в достаточной мере не изучены. Не известно, может ли ВЗВ и ВИЧ влиять на репликацию друг друга, как в случае с вирусом простого герпеса [31], однако полученные нами данные позволяют предположить такую возможность. Известно, что ацикловир сам по себе может снижать уровень репликации ВИЧ в клетках, инфицированных герпес-вирусами человека [32 – 34], поэтому нельзя исключить прямое влияние высоких доз данного препарата на процесс репликации ВИЧ.

Был проведён анализ гемограмм у пациентов с ОГ в процессе лечения заболевания. Обнаружено достоверное повышение уровня лейкоцитов и лимфоцитов ($p = 0,0001$ и $p = 0,000000$ соответственно), однако данные изменения отмечались в диапазоне нормальных показателей и не имели клинического значения. Также выявлена достоверная динамика по уровню моноцитов ($p = 0,002$): до начала лечения уровень моноцитов был повышен (0,76 (0,67; 0,85) * 10⁹/л) и несколько снизился к моменту заживления сыпи (0,66 (0,61; 0,72) * 10⁹/л), но не достигал нормальных значений. Известно, что моноциты и макрофаги способны активно синтезировать ИЛ-6 во время развития иммунного ответа на ВЗВ [8]. Прямой корреляции между уровнем моноцитов и концентрацией ИЛ-6 получено не было, что, возможно, связано с активным перемещением данных клеток из кровеносного русла. Однако нельзя исключить моноцитоз как фактор, сопутствующий виремии и риску неблагоприятного течения ОГ. Достоверной динамики по другим показателям гемограммы не наблюдалось.

Осложнённое течение ОГ отмечалось у 23% ВИЧ-положительных (7/30) и у 40% ВИЧ-отрицательных пациентов (10/25). Среди осложнений встречались кожная диссеминация ($n = 8$), кератит ($n = 5$), иридоциклит ($n = 3$), а также по одному случаю серозного менингита, периферического пареза большеберцового нерва и синдрома Ханта. У одного пациента с ВИЧ-инфекцией наблюдалось одновременно 3 специфических осложнения ОГ (серозный менингит, периферический парез и кожная диссеминация). Известно, что со снижением уровня CD4-лимфоцитов возрастает риск осложнённого течения заболевания у пациентов с ВИЧ-инфекцией [36]. Мы не получили такой зависимости, что может быть связано с небольшим объёмом и неоднородностью выборки. При исключении из анализа ВИЧ-инфицированных па-

циентов с уровнем CD4-клеток выше 500 кл/мкл была выявлена связь между наличием осложнений и виремией ВЗВ ($p = 0,037$). Обнаружено, что у больных с ВИЧ-инфекцией без АРВТ и уровнем CD4-лимфоцитов менее 350 кл/мкл при осложнённом течении ОГ ($n = 4$) концентрация ИЛ-6 значительно превышала таковую в случае неосложнённого течения заболевания ($n = 10$) (Me = 20 пг/мл (13; 38) и Me = 10 пг/мл (4; 12) соответственно; $p = 0,036$). Многофакторный дисперсионный анализ показал вероятную связь уровня сывороточного ИЛ-6 одновременно с тремя факторами: наличие/отсутствие осложнений, лихорадки и ВИЧ-инфекции. Однако при проведении анализа был получен пограничный уровень значимости ($p = 0,049$) в связи с малым количеством наблюдений, поэтому для проверки репрезентативности данных требуется увеличение выборки.

Заключение

В результате проведённого исследования была выявлена связь между уровнем ИЛ-6 и клиническими особенностями течения опоясывающего герпеса. Повышенная концентрация сывороточного ИЛ-6 достоверно ассоциирована с положительным ВИЧ-статусом, тяжестью высыпаний, повышением температуры тела и низким уровнем CD4-лимфоцитов. У ВИЧ-инфицированных больных с уровнем CD4-лимфоцитов менее 350 кл/мкл, не получавших антиретровирусную терапию, при осложнённом течении опоясывающего герпеса концентрация ИЛ-6 значительно превышала таковую в случае неосложнённого течения заболевания.

В процессе выздоровления у пациентов с ВИЧ-инфекцией уровень ИЛ-6 нормализовался, достигая уровня ВИЧ-негативного контроля.

Была отмечена достоверная положительная динамика уровней CD4+ и CD8+ -лимфоцитов в процессе выздоровления от опоясывающего герпеса, что свидетельствует о влиянии вируса на клеточный иммунитет. Снижение вирусной нагрузки ВИЧ в процессе лечения может быть связано с прямым действием ацикловира.

Таким образом, повышенный уровень сывороточного ИЛ-6 на фоне положительного ВИЧ-статуса, низкого уровня CD4-лимфоцитов, лихорадочного синдрома и обильных высыпаний может служить признаком неблагоприятного течения заболевания с риском развития осложнений и диссеминации вируса варицеллазостер.

Литература

1. Шаханина, И.Л. Экономический ущерб, наносимый заболеваниями опоясывающим лишаем и постгерпетической невралгией / И.Л. Шаханина [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2011. – № 3. – С. 24.

2. Pierik JG, Gumbs PD, Fortanier SA, et al. Epidemiological characteristics and societal burden of varicella zoster virus in the Netherlands. *BMC Infect. Dis.* 2012 May 10;12:110.
3. Gonzalez Chiappe S, Sarazin M, Turbelin C, et al. Herpes zoster: Burden of disease in France. *Vaccine.* 2010 Nov 23;28(50):7933-8.
4. Степанова, Е.В. Герпесвирусные заболевания и ВИЧ-инфекция / Е.В. Степанова // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2009. — Т. 1, № 2. — С. 16 — 30.
5. Gershon AA, Gershon MD, Breuer J, et al. Advances in the understanding of the pathogenesis and epidemiology of herpes zoster. *J. Clin. Virol.* 2010 May;48Suppl 1:S2-7.
6. Gnann JW Jr. Varicella-zoster virus: atypical presentations and unusual complications. *J. Infect. Dis.* 2002 Oct 15;186Suppl 1:S91-8.
7. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2014 Sep 4;6(10):a016295.
8. Wang JP, Kurt-Jones EA, Shin OS, et al. Varicella-zoster virus activates inflammatory cytokines in human monocytes and macrophages via Toll-like receptor 2. *J. Virol.* 2005 Oct;79(20):12658-66.
9. Вирус иммунодефицита человека — медицина / под ред. Н.А. Белякова, А.Г. Рахмановой. — СПб: Балтийский медицинский образовательный центр, 2010. — 752 с.
10. Kalayjian RC, Machekano RN, Rizk N, et al. Pretreatment levels of soluble cellular receptors and interleukin-6 are associated with HIV disease progression in subjects treated with highly active antiretroviral therapy. *J. Infect. Dis.* 2010 Jun 15;201(12):1796-805.
11. Birx DL, Redfield RR, Tencer K, et al. Induction of interleukin-6 during human immunodeficiency virus infection. *Blood.* 1990 Dec 1;76(11):2303-10.
12. Grob P, Schijns VE, van den Broek MF, et al. Role of the individual interferon systems and specific immunity in mice in controlling systemic dissemination of attenuated pseudorabies virus infection. *J. Virol.* 1999 Jun;73(6):4748-54.
13. Kopf M, Baumann H, Freer G, et al. Impaired immune and acute-phase responses in interleukin-6-deficient mice. *Nature.* 1994 Mar 24;368(6469):339-42.
14. Farkas G, Marton J, Nagy Z, et al. Experimental acute pancreatitis results in increased blood-brain barrier permeability in the rat: a potential role for tumor necrosis factor and interleukin 6. *Neurosci. Lett.* 1998 Feb 20;242(3):147-50.
15. Ogata M, Satou T, Kawano R, et al. Correlations of HHV-6 viral load and plasma IL-6 concentration with HHV-6 encephalitis in allogeneic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant.* 2010 Jan;45(1):129-36.
16. Aiba H, Mochizuki M, Kimura M, Hojo H. Predictive value of serum interleukin-6 level in influenza virus-associated encephalopathy. *Neurology.* 2001 Jul 24;57(2):295-9.
17. Nishimoto N, Terao K, Mima T, et al. Mechanisms and pathologic significances in increase in serum interleukin-6 (IL-6) and soluble IL-6 receptor after administration of an anti-IL-6 receptor antibody, tocilizumab, in patients with rheumatoid arthritis and Castleman disease. *Blood.* 2008 Nov 15;112(10):3959-64.
18. Sun A, Chia JS, Chang YF, Chiang CP. Serum interleukin-6 level is a useful marker in evaluating therapeutic effects of levamisole and Chinese medicinal herbs on patients with oral lichen planus. *J Oral Pathol Med.* 2002 Apr;31(4):196-203.
19. Fayad L, Keating MJ, Reuben JM, et al. Interleukin-6 and interleukin-10 levels in chronic lymphocytic leukemia: correlation with phenotypic characteristics and outcome. *Blood.* 2001 Jan 1;97(1):256-63.
20. Seymour JF, Talpaz M, Cabanillas F, et al. Serum interleukin-6 levels correlate with prognosis in diffuse large-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 1995 Mar;13(3):575-82.
21. Ravishankaran P, Karunanithi R. Clinical significance of preoperative serum interleukin-6 and C-reactive protein level in breast cancer patients. *World J. Surg. Oncol.* 2011 Feb 6;9:18.
22. Mastorakos G, Ilias I. Interleukin-6: a cytokine and/or a major modulator of the response to somatic stress. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2006 Nov;1088:373-81.
23. Lin ZQ, Kondo T, Ishida Y, et al. Essential involvement of IL-6 in the skin wound-healing process as evidenced by delayed wound healing in IL-6-deficient mice. *J Leukoc Biol.* 2003 Jun;73(6):713-21.
24. Gallucci RM, Simeonova PP, Matheson JM, et al. Impaired cutaneous wound healing in interleukin-6 — deficient and immunosuppressed mice. *FASEB J.* 2000 Dec;14(15):2525-31.
25. Turksen K, Kupper T, Degenstein L, et al. и др. Interleukin 6: insights to its function in skin by overexpression in transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1992 Jun 1;89(11):5068-72.
26. Hung CC, Hsiao CF, Wang JL, et al. Herpes zoster in HIV-1-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy: a prospective observational study. *Int J STD AIDS.* 2005 Oct;16(10):673-6.
27. Weinberg A, Huang S, Song LY, et al. Immune correlates of herpes zoster in HIV-infected children and youth. *J. Virol.* 2012 Mar;86(5):2878-81.
28. Ku CC, Padilla JA, Grose C, et al. Tropism of varicella-zoster virus for human tonsillar CD4(+) T lymphocytes that express activation, memory, and skin homing markers. *J Virol.* 2002 Nov;76(22):11425-33.
29. Moffat JF, Stein MD, Kaneshima H, Arvin AM. Tropism of varicella-zoster virus for human CD4+ and CD8+ T lymphocytes and epidermal cells in SCID-hu mice. *J Virol.* 1995 Sep;69(9):5236-42.
30. Weinberg A, Wiznia AA, LaFleur BJ, et al. Varicella-Zoster virus-specific cell-mediated immunity in HIV-infected children receiving highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis.* 2004 Jul 15;190(2):267-70.
31. Van de Perre P, Segondy M, Foulongne V et al. Herpes simplex virus and HIV-1: deciphering viral synergy. *Lancet. Infect. Dis.* 2008 Aug;8(8):490-7.
32. McMahon MA, Parsons TL, Shen L, et al. Consistent inhibition of HIV-1 replication in CD4+ T cells by acyclovir without detection of human herpesviruses. *J. Virol.* 2011 May;85(9):4618-22.
33. Baeten JM, Lingappa J, Beck I, et al. Herpes simplex virus type 2 suppressive therapy with acyclovir or valacyclovir does not select for specific HIV-1 resistance in HIV-1/HSV-2 dually infected persons. *J. Infect. Dis.* 2011 Jan 1;203(1):117-21.
34. Verjans GM, Boucher CA. Aciclovir for dual infection with HIV and HSV. *Lancet. Infect. Dis.* 2012 Jun;12(6):424-5.
35. Quinlivan ML, Ayres KL, Kelly PJ, et al. Persistence of varicella-zoster virus viraemia in patients with herpes zoster. *J. Clin. Virol.* 2011 Feb;50(2):130-5.
36. Glesby MJ, Moore RD, Chaisson RE. Clinical spectrum of herpes zoster in adults infected with human immunodeficiency virus. *Clin. Infect. Dis.* 1995 Aug;21(2):370-5.

References

- Shakhanina I.L., Voronin E.V., Mikheeva V., et al. Epidemiologia i infekcionnye bolezni. Aktual'nye voprosy. 2011;3:24 (in Russian).
- Pierik JG, Gumbs PD, Fortanier SA, et al. Epidemiological characteristics and societal burden of varicella zoster virus in the Netherlands. *BMC Infect. Dis.* 2012 May 10;12:110.
- Gonzalez Chiappe S, Sarazin M, Turbelin C, et al. Herpes zoster: Burden of disease in France. *Vaccine.* 2010 Nov 23;28(50):7933-8.

4. Stepanova E.V. VICH-инфекция и иммуносупрессии. 2009; 1(2):16-30 (in Russian).
5. Gershon AA, Gershon MD, Breuer J, et al. Advances in the understanding of the pathogenesis and epidemiology of herpes zoster. *J. Clin. Virol.* 2010 May;48Suppl 1:S2-7.
6. Gnann JW Jr. Varicella-zoster virus: atypical presentations and unusual complications. *J. Infect. Dis.* 2002 Oct 15;186Suppl 1:S91-8.
7. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2014 Sep 4;6(10):a016295.
8. Wang JP, Kurt-Jones EA, Shin OS, et al. Varicella-zoster virus activates inflammatory cytokines in human monocytes and macrophages via Toll-like receptor 2. *J. Virol.* 2005 Oct;79(20):12658-66.
9. Human Immunodeficiency Virus: Medicine. Edited by N.A. Belyakov, A.G. Rakhmanova. Saint-Petersburg: Baltic Medical Educational Center; c2010. 752 p. (in Russian).
10. Kalayjian RC, Machevano RN, Rizk N, et al. Pretreatment levels of soluble cellular receptors and interleukin-6 are associated with HIV disease progression in subjects treated with highly active antiretroviral therapy. *J. Infect. Dis.* 2010 Jun 15;201(12):1796-805.
11. Birx DL, Redfield RR, Tencer K, et al. Induction of interleukin-6 during human immunodeficiency virus infection. *Blood.* 1990 Dec 1;76(11):2303-10.
12. Grob P, Schijns VE, van den Broek MF, et al. Role of the individual interferon systems and specific immunity in mice in controlling systemic dissemination of attenuated pseudorabies virus infection. *J. Virol.* 1999 Jun;73(6):4748-54.
13. Kopf M, Baumann H, Freer G, et al. Impaired immune and acute-phase responses in interleukin-6-deficient mice. *Nature.* 1994 Mar 24;368(6469):339-42.
14. Farkas G, Marton J, Nagy Z, et al. Experimental acute pancreatitis results in increased blood-brain barrier permeability in the rat: a potential role for tumor necrosis factor and interleukin 6. *Neurosci. Lett.* 1998 Feb 20;242(3):147-50.
15. Ogata M, Satou T, Kawano R, et al. Correlations of HHV-6 viral load and plasma IL-6 concentration with HHV-6 encephalitis in allogeneic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant.* 2010 Jan;45(1):129-36.
16. Aiba H, Mochizuki M, Kimura M, Hojo H. Predictive value of serum interleukin-6 level in influenza virus-associated encephalopathy. *Neurology.* 2001 Jul 24;57(2):295-9.
17. Nishimoto N, Terao K, Mima T, et al. Mechanisms and pathologic significances in increase in serum interleukin-6 (IL-6) and soluble IL-6 receptor after administration of an anti-IL-6 receptor antibody, tocilizumab, in patients with rheumatoid arthritis and Castleman disease. *Blood.* 2008 Nov 15;112(10):3959-64.
18. Sun A, Chia JS, Chang YF, Chiang CP. Serum interleukin-6 level is a useful marker in evaluating therapeutic effects of levamisole and Chinese medicinal herbs on patients with oral lichen planus. *J Oral Pathol Med.* 2002 Apr;31(4):196-203.
19. Fayad L, Keating MJ, Reuben JM, et al. Interleukin-6 and interleukin-10 levels in chronic lymphocytic leukemia: correlation with phenotypic characteristics and outcome. *Blood.* 2001 Jan 1;97(1):256-63.
20. Seymour JF, Talpaz M, Cabanillas F, et al. Serum interleukin-6 levels correlate with prognosis in diffuse large-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 1995 Mar;13(3):575-82.
21. Ravishankaran P, Karunanithi R. Clinical significance of preoperative serum interleukin-6 and C-reactive protein level in breast cancer patients. *World J. Surg. Oncol.* 2011 Feb 6;9:18.
22. Mastorakos G, Ilias I. Interleukin-6: a cytokine and/or a major modulator of the response to somatic stress. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2006 Nov;1088:373-81.
23. Lin ZQ, Kondo T, Ishida Y, et al. Essential involvement of IL-6 in the skin wound-healing process as evidenced by delayed wound healing in IL-6-deficient mice. *J Leukoc Biol.* 2003 Jun;73(6):713-21.
24. Gallucci RM, Simeonova PP, Matheson JM, et al. Impaired cutaneous wound healing in interleukin-6 – deficient and immunosuppressed mice. *FASEB J.* 2000 Dec;14(15):2525-31.
25. Turksen K, Kupper T, Degenstein L, et al. и др. Interleukin 6: insights to its function in skin by overexpression in transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1992 Jun 1;89(11):5068-72.
26. Hung CC, Hsiao CF, Wang JL, et al. Herpes zoster in HIV-1-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy: a prospective observational study. *Int J STD AIDS.* 2005 Oct;16(10):673-6.
27. Weinberg A, Huang S, Song LY, et al. Immune correlates of herpes zoster in HIV-infected children and youth. *J. Virol.* 2012 Mar;86(5):2878-81.
28. Ku CC, Padilla JA, Grose C, et al. Tropism of varicella-zoster virus for human tonsillar CD4(+) T lymphocytes that express activation, memory, and skin homing markers. *J Virol.* 2002 Nov;76(22):11425-33.
29. Moffat JF, Stein MD, Kaneshima H, Arvin AM. Tropism of varicella-zoster virus for human CD4+ and CD8+ T lymphocytes and epidermal cells in SCID-hu mice. *J Virol.* 1995 Sep;69(9):5236-42.
30. Weinberg A, Wiznia AA, LaFleur BJ, et al. Varicella-Zoster virus-specific cell-mediated immunity in HIV-infected children receiving highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis.* 2004 Jul 15;190(2):267-70.
31. Van de Perre P, Segondy M, Foulongne V et al. Herpes simplex virus and HIV-1: deciphering viral synergy. *Lancet. Infect. Dis.* 2008 Aug;8(8):490-7.
32. McMahon MA, Parsons TL, Shen L, et al. Consistent inhibition of HIV-1 replication in CD4+ T cells by acyclovir without detection of human herpesviruses. *J. Virol.* 2011 May;85(9):4618-22.
33. Baeten JM, Lingappa J, Beck I, et al. Herpes simplex virus type 2 suppressive therapy with acyclovir or valacyclovir does not select for specific HIV-1 resistance in HIV-1/HSV-2 dually infected persons. *J. Infect. Dis.* 2011 Jan 1;203(1):117-21.
34. Verjans GM, Boucher CA. Aciclovir for dual infection with HIV and HSV. *Lancet. Infect. Dis.* 2012 Jun;12(6):424-5.
35. Quinlivan ML, Ayres KL, Kelly PJ, et al. Persistence of varicella-zoster virus viraemia in patients with herpes zoster. *J. Clin. Virol.* 2011 Feb;50(2):130-5.
36. Glesby MJ, Moore RD, Chaisson RE. Clinical spectrum of herpes zoster in adults infected with human immunodeficiency virus. *Clin. Infect. Dis.* 1995 Aug;21(2):370-5.

Авторский коллектив:

Якубенко Александра Леонидовна – аспирант кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета; тел.: 8(812)717-18-40, e-mail: sasha.yakubenko@gmail.com

Яковлев Алексей Авенирович – заведующий кафедрой инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, главный врач Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, д.м.н., профессор; тел.: (812) 717-28-48, e-mail: botkin_hosp@zdrav.spb.ru

Мусатов Владимир Борисович – доцент кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, заместитель главного врача по медицинской части Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, к.м.н.; тел.: 8(812)717-77-61, e-mail: botkin_hosp@zdrav.spb.ru

Кинго Зоя Николаевна – врач лабораторной диагностики Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, к.м.н.; тел.: 8(812)717-78-0, e-mail: kingospb@mail.ru

Горбова Инна Валентиновна – заведующая клиничко-диагностической экспресс-лабораторией Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина; тел.: 8(812)717-78-02, e-mail: valinnag@mail.ru

Андреева Инга Леонидовна – врач лабораторной диагностики Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина; тел.: 8(812)717-78-02, e-mail: lisavet@list.ru

Комарова Александра Яновна – ассистент кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, к.м.н.; тел.: 8(812)717-26-44, e-mail: alexandra-yanovna@yandex.ru