

ИНФЕКЦИЯ И ИММУНИТЕТ

Учредитель

Северо-Западное отделение Российской академии медицинских наук

**Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии
и микробиологии имени Пастера**

**Санкт-Петербургское региональное отделение Российской ассоциации
аллергологов и клинических иммунологов**

(СПб РО РААКИ)

ISSN: 2220-7619

Online ISSN: 2313-7398Почтовый адрес

Редакция журнала «Инфекция и иммунитет»

197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, 14.

Главный контакт редакции

Лаврентьева Ирина Николаевна

Ответственный секретарь редакции

**115093, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14 email
адрес: pasteur.lawr@mail.ru**

Мурадян Арам Яковлевич

Выпускающий редактор, к.м.н.

115093, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14

Содержание

ЛЕКЦИИ

ЭТИЧЕСКИЕ И ПРАВОВЫЕ АСПЕКТЫ ИНФЕКТОЛОГИИ И ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ

О. И. Кубарь, Н. К. Токаревич

103-112

ОБЗОРЫ

АКЦЕПТИВНЫЙ ИММУНИТЕТ — ОСНОВА СИМБИОТИЧЕСКИХ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ

Е. П. Киселева

113-130

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НЕЙРОСИФИЛИСА

М. Л. Чухловина, Е. А. Бичун

131-136

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ВОЗМОЖНОСТИ И ПРОБЛЕМЫ ВЕРИФИКАЦИИ ШИГЕЛЛЕЗА И САЛЬМОНЕЛЛЕЗА ПРИ ОСТРЫХ ДИАРЕЯХ У ВЗРОСЛЫХ

Елена Алексеевна Кожухова, В. Д. Иващенко

137-142

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ОЗЕЛЬТАМИВИРА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГРИППА У ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

*Любовь Васильевна Волощук, Е. Г. Головачева, А. А. Го, А. Л. Мушкатина, П. В.
Заришнюк, Г. Л. Днепровская, Т. Л. Тумина*

143-147

ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО РЕАГИРОВАНИЯ ПРИ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЯХ

А. Г. Борисов, А. А. Савченко, Игорь Владимирович Кудрявцев

148-156

СЕНСИБИЛИЗАЦИЯ К STREPTOCOCCUS PYOGENES У ДЕТЕЙ РАННЕГО И ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА С РЕЦИДИВИРУЮЩИМИ ОСТРЫМИ РЕСПИРАТОРНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ — ПРЕДИКТОР РЕВМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ

*Е. В. Шабалдина, Андрей Владимирович Шабалдин, А. В. Тюменев, С. В.
Рязанцев, А. С. Симбирцев*

157-164

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

УРОВЕНЬ НАПРЯЖЕННОСТИ ИММУНИТЕТА К ДИФТЕРИИ И СТОЛБНЯКУ У НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ КРЫМ

*Искандер Загитович Каримов, М. В. Горовенко, Н. А. Пеньковская, А. С. Мидикари,
Д. К. Шмойлов, О. А. Козловский, Н. Г. Лось-Яценко*

165-170

СКРИНИНГОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПЛАЗМЫ КРОВИ ДОНОРОВ НА МАРКЕРЫ ПАРВОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

*Анастасия Юрьевна Антипова, О. Н. Никишов, И. В. Хамитова, А. В. Семенов, М.
А. Бичурина, А. А. Кузин, И. Н. Лаврентьева*

171-174

ХРОНИКА

РАБОТА ОТДЕЛА ПАРАЗИТАРНЫХ ИНФЕКЦИЙ В ГОДЫ ВЕЛИКОЙ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ВОЙНЫ

Н. К. Токаревич, Н. А. Стоянова

175-182

РАБОТА ПАСТЕРОВЦЕВ В ГОДЫ ВЕЛИКОЙ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ВОЙНЫ И ПЕРИОД БЛОКАДЫ ЛЕНИНГРАДА ПО ПРОБЛЕМЕ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Л. А. Кафтырева, Е. В. Войтенкова, З. Н. Матвеева

183-188

ЭТИЧЕСКИЕ И ПРАВОВЫЕ АСПЕКТЫ ИНФЕКТОЛОГИИ И ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ

Часть 4. Баланс универсальных биоэтических принципов и принципов экологической этики при зооантропонозных инфекциях*

О.И. Кубарь, Н.К. Токаревич

ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Данная статья продолжает презентацию серии сообщений по этическим, правовым и социальным аспектам инфекционной патологии, дополняя ранее представленные публикации данной серии расширением диапазона нозологических форм заболеваний и спектра этических проблем современной науки. В рамках представленной работы было впервые проведено изучение действенности универсальных этических принципов и принципов экологической этики применительно к эмпирическому применению в реальных условиях и многообразных проблемах зооантропонозной патологии. Материал построен на личном исследовательском и практическом опыте авторов в области инфекционной патологии и биоэтики, а также на анализе ведущих международных документов по биоэтике и экологической этике ЮНЕСКО. В формате данной работы существенным элементом следует считать выбранную авторами позицию рассмотрения эпидемиологии зоонозов как экологического процесса, предусматривающего взаимодействие возбудителей инфекционных заболеваний в популяции определенного вида животных, в круг которых включен человек. Это установка обусловила введение в ряд рассматриваемых факторов управления эпидемическим процессом при зоонозных заболеваниях различных биологических, ландшафтных, социальных, экономических и био-экологических характеристик. В статье дан анализ применения двух категорий принципов экологической этики: общих (или установочных) и практических. Теоретически предполагаемая картина совместимости приложения философских посылов экологической этики представлена на реальных примерах рассмотрения этиологии, эпидемиологии, патогенеза, клиники, течения, прогноза, лечения и профилактики серии зооантропонозных заболеваний, таких как клещевой энцефалит, иксодовые клещевые боррелиозы, туляремия, лептоспирозы, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, лихорадка Западного Нила, листериоз, псевдотуберкулез, сибирская язва и других болезней. В аспекте использования идеологии базовых принципов экологической этики «уважение всех форм жизни» и «биоразнообразие» в практической ситуации развития зооантропонозной патологии показана необходимость первоочередной ориентации на фактор опасности для человека/человечества и ответственности перед будущими поколениями. В то же время, в работе со всей очевидностью продемонстрирована значимость био- и экоэтической оценки контроля и управления

* Части 1, 2 и 3 опубликованы, соответственно, в № 2 и № 3 журнала «Инфекция и иммунитет» за 2011 г. и в № 3 за 2013 г.

Адрес для переписки:

Кубарь Ольга Иосифовна
197101, Россия, Санкт-Петербург, ул. Мира, 14,
ФБУН НИИЭМ им. Пастера.
Тел.: 8 (812) 233-21-56. Факс: 8 (812) 232-92-17.
E-mail: okubar@list.ru

Contacts:

Olga I. Kubar
197101, Russian Federation, St. Petersburg, Mira str., 14,
St. Petersburg Pasteur Institute.
Phone: +7 (812) 233-21-56. Fax: +7 (812) 232-92-17.
E-mail: okubar@list.ru

Библиографическое описание:

Кубарь О.И., Токаревич Н.К. Этические и правовые аспекты инфектологии и вакцинопрофилактики. Часть 4. Баланс универсальных биоэтических принципов и принципов экологической этики при зооантропонозных инфекциях // Инфекция и иммунитет. 2015. Т. 5, № 2. С. 103–112. doi: 10.15789/2220-7619-2015-2-103-112

Citation:

Kubar O.I., Tokarevich N.K. Ethical and legal aspects of infections diseases and vaccination. Part 4. The balance between universal ethical and ecoethics principles on zoonanthroposis // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2015, vol. 5, no. 2, pp. 103–112. doi: 10.15789/2220-7619-2015-2-103-112

зоонозной инфекции в соответствии с принципами поддержания устойчивости биосферы, экологической справедливости, предосторожности и общего достояния природных ресурсов. В целом, показано, что современное толкование био- и экоэтики в аспекте зоонозной патологии должно быть направлено на поиск совместимости и баланса принципов, отвечающего стратегии общественного здравоохранения и приоритетным задачам эпидемиологического надзора.

Ключевые слова: этические принципы, экологическая этика, биоэтика, зооантропонозы, эпидемиологический надзор, конфликт интересов.

ETHICAL AND LEGAL ASPECTS OF INFECTIONS DISEASES AND VACCINATION

Part 4. The balance between universal ethical and ecoethics principles on zoonanthroposis

Kubar O.I., Tokarevich N.K.

St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. The current paper continued the presentation of the data on ethical, legal and social aspects of the problems connected with the study for prevention infections diseases, additionally including the wide list of infections diseases and increasing the specter of ethical problems in the science in comparison with previous publications in this area. The investigation of the balance universal ethical principles and ecoethics in the field of zoonanthroposis has been done first time in this paper. Data of the paper are based on the scientific and professional experience of the authors both in infections diseases and bioethics and give the analysis of main international UNESCO documents on bioethics and ecoethics. The principal element that has been used by authors for analysis was the view on epidemiology of zoonanthroposis as ecological process for integration between ethiological agents of infections diseases on the real population of different animals including human beings. Such approach became the base for including the biological, social, economical, topographic and environmental factors for investigation the principals of control and prevention in the area of zoonanthroposis. In the paper has been presented the set of both environmental principles: common and practical. Theoretical picture of the application the philosophical standards of environmental ethics has been done in real conditions of ethiology, pathogenesis, epidemiology, clinic, treatment and prevention such kinds of zoonanthroposis as: eastern equine encephalitis, tick borne encephalitis, leptospirosis, Q-fever, tularemia, hemolytic uremic syndrome, listeriosis, West Nile fever, pseudo-tuberculosis and others. In the frame of the understanding ideology and principless of environmental ethics such as “respect for all life forms, human and non-human” and “respect for biodiversity” in the practical situation of zoonanthroposis the priority of prevention human being and responsibility for protection the rights of future generations was shown. The same time the value of bioethical and environmental ethics for control of zoonanthroposis was demonstrated with the justice of such principals as: “safeguarding the sustainability of the biosphere”, “environmental justice”, “precautionary principle” and “Earth as global commons”. In general it was contributed substantially for understanding the necessarily of the balance in using the base principals of bioethics and environmental ethics with the priority of surveillance and control in health care.

Key words: ethical principal, principals of ecoethics, bioethics, zoonanthroposis, epidemiological control, conflict of interest.

Зооантропонозная инфекция является одной из самых трудных и весьма дискуссионных тем в эпидемиологии и инфектологии в плане толкования биоэтической концепции. В значительной степени это связано с многочисленными представителями животного мира, которые являются биологическими хозяевами, обеспечивающими постоянное сохранение возбудителей зооантропонозов в природе. К ним относятся мелкие и крупные дикие млекопитающие, синантропные животные (обитающие предпочтительно в человеческих поселениях), птицы, домашние и сельскохозяйственные животные, кровососущие членистоногие и др. Для каждого из возбудителей зооантропонозов ведущее значение имеет только определенный круг животных. Это обуславливает особеннос-

ти природных или хозяйственных очагов, их структуру и распространенность. Для понимания специфики трактовки этической концепции зооантропонозов важно учитывать тот факт, что в историческом масштабе, как в ходе длительной естественной эволюции в составе зооценозов Земли, так и под влиянием деятельности человека, произошли существенные изменения условий, направлений и степени зависимости паразитарных систем от территориальных географических факторов. Несмотря на вышесказанное, эпидемический процесс остался целостной пространственно-временной формой видовой репродукции, расселения и существования возбудителей зооантропонозов. Эти суждения вытекают из эволюционного учения Е.Н. Павловского о природной очаго-

ности инфекционных и паразитарных болезней [16] и подтверждены историко-сравнительным и экологическим методом изучения происхождения и эволюции возбудителей заразных болезней, разработанным В.М. Ждановым и Д.К. Львовым [8].

В формате данной статьи чрезвычайно значимым является предложенный этими учеными взгляд на эпидемиологию инфекционных болезней как на экологический процесс их возбудителей в человеческом обществе, а при природно-очаговых и зооантропонозных инфекциях — как на экологию возбудителей в популяции определенного вида животных, в круг которых может быть включен человек. В связи с этим, основываясь на понимании паразитарных систем как экологической основы существования возбудителей инфекционных заболеваний человека и рассматривая паразитоценоз в аспекте среды обитания разнообразных биологических видов в конкретных ландшафтных и социально-экономических условиях, становится очевидным необходимость поиска баланса и разрешения конфликта между биоэкологическими и биоэтическими подходами управления эпидемическим процессом.

В философском плане базовыми установками экологической этики являются антропоцентризм и нон-антропоцентризм, соответственно ориентированные на приоритеты только человека или расширяющие сферы моральной ответственности человека на все формы жизни [5, 7, 14]. Данные категории включают нормативные условия принятия решений и совершения действий, но непосредственно не определяют ни их характер, ни их содержание. С точки зрения стратегии контроля за зооантропонозными инфекциями существенными могут являться следующие принципиальные положения. Доминанта политики здравоохранения естественным образом ориентирована на приоритеты и потребности человека, что с позиций экологической этики соответствует принципу антропоцентризма. Снижение бремени инфекционных заболеваний человека предусматривает осуществление действий, направленных на ограничение отдельных видов микроорганизмов, уничтожение переносчиков инфекций, санацию очагов инфекции и эндемичных природных зон, что затрагивает целостность экосистемы Земли. Такой подход полностью укладывается в идеологию антропоцентризма и противоречит концепции нон-антропоцентризма, признающей внутреннюю ценность живого как такового, независимо от пользы или вреда для человека. Из этого очевидно, что уже на этапе рассмотрения центральных позиций экологической этики, четко вырисовывается место зооантропонозов в системе этических ценностей. Особого

внимания заслуживает изучение взаимодействия и взаимопроникновения двух этических направлений, таких как экологическая этика и биоэтика, в их прикладном значении при зооантропонозах. Для предметного обсуждения понятий и суждений этих пограничных этических дисциплин нами впервые сделана попытка сопоставления двух документов ЮНЕСКО: «Всеобщей декларации о биоэтике и правах человека» (2005) (Декларация) и проекта Декларации «Экологическая этика» (2004) (Проект) с целью оценки их обоюдной сопряженности и поиска компромисса сочетанного эмпирического использования в эпидемиологии и инфектологии [26, 32]. Выбор документов ЮНЕСКО определен их безусловной универсальностью и непосредственным авторским участием в развитии фундаментальных направлений биоэтики в биологии и медицине в составе МКБ ЮНЕСКО.

Поскольку ранее, в предыдущих сообщениях данной серии, был детально представлен обзор биоэтических принципов Декларации ЮНЕСКО 2005 г. [9, 10], в данной работе целесообразно подробно рассмотреть принципы, изложенные в проекте «Экологической этики» и провести анализ их совместимости и конфликтности применительно к зооантропонозным заболеваниям человека.

Концептуально в Проект введены две категории принципов экологической этики: общие (или установочные) и практические. Среди общих (установочных) принципов выделяют уважение ко всем формам жизни, биоразнообразие, поддержание устойчивости биосферы, экологическую справедливость, принципы предосторожности и общего достояния природных ресурсов. К практическим принципам экологической этики приписаны права будущих поколений, разделенная ответственность, презумпция опасности, сокращение и конвергенция.

Последовательное рассмотрение всех выше-названных принципов экологической этики в формате их приложения к проблеме зооантропонозных инфекций человека может быть представлено следующим образом. Первый установочный принцип «Уважение ко всем формам жизни» несет философско-ценностный посыл: «Каждый организм, человеческий или нет, имеющий способность ощущения или нет, безопасный для человека или нет, является благом самим по себе». Даже не вдаваясь в исключительную сферу так называемых «чистых ценностей», очевидна конфликтность данного положения с задачами здравоохранения в области инфекционных заболеваний. Убедительными примерами из области зоонозных инфекций могут служить следующие факты и статистические данные.

К зооантропонозным инфекциям относится многочисленная группа заболеваний, включающая порядка двухсот нозологических форм. Эпидемиологические аспекты эволюции таких заболеваний, как клещевой энцефалит (КЭ), иксодовые клещевые боррелиозы, туляремия, лептоспирозы, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС), листериоз, псевдотуберкулез, сибирская язва и ряда других, традиционно и на протяжении многих лет являются предметом исследования лаборатории зооантропонозных инфекций Санкт-Петербургского института имени Пастера [3, 6, 18, 23, 24, 30, 31]. На распространение этих инфекций существенное влияние оказывают экологические факторы, в связи с чем профилактика инфекций требует комплекса санитарно-эпидемиологических мер, направленных как на очаги инфекции, так и на непосредственную защиту человека. Чтобы представить масштаб эпидемиологической угрозы по зооантропонозным инфекциям в РФ, даже с учетом имеющей место гиподиагностики, ежегодно, по данным Управления санэпиднадзора РФ, в стране регистрируется в общей сложности до 20–25 тыс. случаев геморрагической лихорадки с почечным синдромом, лептоспироза, клещевого энцефалита, бруцеллеза, туляремии, лихорадки Ку и других инфекций [1].

Для разработки стратегии эпиднадзора за зооантропонозами необходимо учитывать следующие информационные потоки: популяцию возбудителей (вирусы, бактерии, простейшие); популяцию переносчиков, например — иксодовых клещей, с учетом их видового состава, численности и зараженности; популяцию диких и домашних животных — промежуточных хозяев иксодовых клещей и других носителей возбудителей зоонозов; популяцию людей, как правило являющуюся «экологическим тупиком». Так, в комплексе рекомендуемых мероприятий по профилактике одной из наиболее опасных зоонозных инфекций — клещевого энцефалита, применительно к человеку обязателен многосторонний подход, включающий специфическую вакцину против КЭ, пассивную иммунизацию, личную гигиену. Однако только эти действия не обеспечивают успеха с точки зрения предупреждения распространения инфекции. Для снижения активности природных очагов инфекции необходима акарицидная обработка и дератизационные мероприятия, связанные с уничтожением отдельных биологических видов [1]. В отношении ГЛПС также существует прямая связь между заболеваемостью и численностью грызунов на различных территориях РФ. Снижение объемов дератизации однозначно приводит к росту заболеваемости ГЛПС с тя-

желым прогнозом. Эти обстоятельства требуют государственного контроля мер борьбы с грызунами путем осуществления регулирования численности грызунов на объектах на уровне, не превышающем эпидемиологическое значение (менее 0,9 особи на 1000 кв. м площади), что обеспечивает профилактику инфекций (Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 29.08.2006 г. № 27). Таким образом, вышеприведенные примеры наглядно демонстрируют невозможность безусловного соблюдения принципа «Уважение ко всем формам жизни» применительно к контролю и профилактике зоонозных инфекций.

Кроме очевидных целевых противоречий общественного здравоохранения и экоэтики, имеют место различия и в направленности двух анализируемых документов ЮНЕСКО: Проекта экологической этики и Декларации 2005 г. Так, оценивая соотношение тезиса «Уважение ко всем формам жизни» с действующими принципами Декларации, необходимо, прежде всего, отметить признание того факта, «что люди являются частью биосферы и играют важную роль в защите друг друга и других форм жизни, в частности животных» (ст. 1). Однако далее по тексту однозначно указано, что документ «затрагивает этические вопросы, касающиеся медицины, наук о жизни и связанных с ними технологий применительно к человеку, с учетом их социальных, нравственных и экологических аспектов» [32].

Суммируя истинную значимость позиции «Уважение всех форм жизни» применительно к медицине и, конкретно, к практике действий, продемонстрированных на примерах зооантропонозов, следует признать, что как в теоретическом, так и в практическом плане трактовка данного принципа, в основном, должна быть ориентирована на фактор опасности для человека/человечества. В свою очередь, определение степени эпидемической опасности различных частей ареалов зооантропонозных инфекций и истинного уровня связанной с этим заболеваемости человека создает предпосылки для дифференцированного подхода к проведению мер профилактики с учетом объективных реалий экологической «гармонии». При этом оценка опасности, безусловно, должна включать этический компонент и возможность этического регулирования любых решений и действий, связанных с профилактикой и воздействием на биоценозы.

Второй общий принцип экологической этики — «Биоразнообразие» — является одновременно и основополагающим ориентиром современной науки. С учетом выбранной нами позиции сложно не заметить противоречие по-

сыла данного принципа с толкованием принципа уважения ко всем формам жизни. Так, основываясь на примере фундаментальных знаний паразитоценоза и организма как среды обитания других живых существ, нельзя представить, что одновременно возможна приверженность к биоразнообразию и уважение каждой индивидуальной жизни. При соотношении данного принципа экоэтики с «духом и буквой» Декларации ЮНЕСКО 2005 г., также возникает необходимость поиска компромисса. В статьях Декларации, непосредственно посвященных данному вопросу, отмечена необходимость «взаимосвязи между человеком и другими формами жизни и важность уважения традиционных знаний и роли человека в защите окружающей среды, биосферы» (ст. 17) и ясно указано, что соображения разнообразия и плюрализма «не могут быть истолкованы и применены в ущерб человеку» (ст. 12) [32].

В то же время, неоспоримым научным фактом является то, что приспособляемость микроорганизмов к меняющимся условиям окружающей среды происходит «с точки зрения интересов паразита, то есть оценивая насколько тот или иной механизм надежен для сохранения данного вида» [8].

В ходе эволюции патогенетической цепи лептоспироза можно проследить исторические метаморфозы, направленные на сохранение патогенности путем приспособления водных лептоспир к паразитированию в организме грызунов, и, в последующем, адаптацию данного паразита к новым хозяевам (кошки и собаки) [23]. Современным примером реализации концепции биоразнообразия может служить эпидемиология лихорадки Западного Нила (ЛЗН), арбовирусной инфекции с трансмиссивным механизмом передачи вируса, как правило, в цикле «птица—комар—птица». Однако цикл передачи ЛЗН не ограничивается этой традиционной схемой: в циркуляции вируса ЛЗН для сохранения его в природных очагах в неблагоприятные периоды участвуют иксодовые, гамазовые и аргасовые клещи, что рисует новую схему циркуляции вируса: клещ—птица—клещ [21, 22]. В работах, посвященных изоляции вируса как от птиц, находящихся в непосредственной близости к населенным пунктам, так и от паразитирующих на них клещей, также доказано наличие межпопуляционных связей в сложной системе: дикие птицы—вирус—комары—синантропные птицы—клещи [2]. С учетом факта сохранения вирусной популяции в клещах круглогодично, экологическая схема циркуляции вируса ЛЗН являет собой истинный образец разнообразия, направленного на единственную цель — поддержание патогенности, и имеет формулу: клещи—вирус—птицы назем-

ного комплекса (преимущественно синантропные) — комары—вирус—дикие птицы околотоварного и водного комплекса [12]. Следовательно, феномен биоразнообразия в плане поиска оптимальной стратегии профилактики зоонозов должен быть учтен и направлен на исследование сочетанных очагов зоонозов, представленных двучленными и трехчленными паразитарными системами. Представляет интерес изучение влияния различных членов очагов друг на друга и на конечный риск уровня заболеваемости указанными нозологическими формами [25].

Следующий принцип экоэтики «поддержание устойчивости биосферы» чрезвычайно значим для трактовки и осуществления действий в аспекте ландшафтной паразитологии и эпидемиологии. Влияние хозяйственной деятельности человека на природные очаги болезней многообразно.

В одних случаях оно способствует эпидемическому их проявлению, в других — приводит к затуханию, а также может повлечь за собой формирование новых очагов болезней. Выделяют три ступени антропогенного воздействия, которое способно привести к преобразованию окружающей среды и, тем самым, изменить распространенность природно-очаговых инфекций. К первой следует отнести воздействие на природные очаги хозяйственного освоения территории и превращение природных (естественных) ландшафтов в антропогенные; ко второй — влияние на природные очаги, связанные с последствиями деятельности людей — лесных и степных пожаров, заготовки сена, рубки леса, животноводства (выпас скота, сооружения искусственных водоемов). И, наконец, последним является влияние технической оснащенности и материальной обеспеченности людей на формы и интенсивность их контактов с природными очагами, что изменяет показатели риска заражения (изменение форм ведения сельского и лесного хозяйства, а также бытовых контактов сельского и городского населения с природными очагами). По данным научно-практических исследований и наблюдений установлено влияние антропогенного воздействия на распространение и величины лоймопотенциала природных очагов клещевого энцефалита [13, 20], коксиселлеза [30] и других зоонозных инфекций. Наглядной иллюстрацией негативного влияния хозяйственной деятельности человека на эпидемиологию лептоспирозной инфекции стало формирование новых, активных очагов иктерогеморрагического лептоспироза в районах рисосеяния на площадях орошаемого землепользования в Краснодарском крае, где основным резервуаром инфекции стали серые крысы [4]. В авторс-

ком обзоре, посвященном изучению антропогенного влияния на эволюцию лептоспирозов, убедительно доказано, что под влиянием мероприятий медицинского и социального характера происходят действительные изменения эпидемического процесса, затрагивающие патогенность возбудителя, резервуары инфекции, пути и механизмы передачи возбудителя, группы риска, клиническое течение инфекции и прогноз заболевания [23].

Учитывая вышесказанное, следует признать приоритетность принципа поддержания устойчивости биосферы в общечивилизационном масштабе, его прямую связь с современной концепцией «устойчивого развития» и неоспоримую необходимость планового учета факторов экологической этики в аспекте их воздействия на эпидемический процесс в стратегии общественного здравоохранения. Принцип экологической справедливости предусматривает равное право людей на экологическую безопасность, и равную ответственность за обеспечение и сохранение безопасности экосферы. Этот принцип более всего совпадает с концепцией Декларации ЮНЕСКО 2005 г., изложенной, в частности, в статьях 13 «Солидарность и сотрудничество» и 14 «Социальная ответственность и здоровье». Прослеживается логическая связь положений данного установочного принципа с «практическими принципами» экологической этики «Разделенная ответственность» и «Права будущих поколений», предусматривающими глобальный и справедливый подход к охране окружающей среды во временном формате. Однако, несмотря на очевидную приверженность принципу экологической справедливости, сложность практической реализации идеологии данного принципа при зоонозной патологии у человека наиболее часто проявляется в дисбалансе благ и негативных последствий, возникающих в зависимости от различий социально-экономических условий существования отдельных групп сообществ людей. Подобные ситуации могут иметь место как внутри одной страны, так и при сопоставлении стран с различным уровнем экономического развития.

Убедительными фактами правоты этого положения при зоонозах являются материалы всех социально-экономических катастроф — как прошедших, так и грядущих в отдаленной и ближайшей исторической перспективе. Нельзя не учитывать непосредственного влияния низкого уровня благосостояния населения (проблемы с водой, продуктами, антисанитарные условия жизни), что находит отражение в топографии заболеваемости зоонозной инфекцией. Так, по данным Санкт-Петербургского Института имени Пастера, в годы войны в усло-

виях блокады Ленинграда было лабораторно подтверждено более 500 случаев иктерогеморрагического лептоспироза. Основным источником лептоспир явились серые крысы, количество которых значительно возросло вследствие ухудшения санитарного состояния города в связи с отсутствием его очистки, прекращением дератизации, разрушением водопроводной сети и канализации и исчезновением биологических врагов серых крыс, каковыми являются кошки и собаки. Длительная осада города и голод побуждали население к употреблению недоброкачественной пищи, зачастую порченной крысами [23]. Влияние социально-экономических условий может быть продемонстрировано ситуацией, имевшей место в начале 90-х гг. XX в. в России. В период резких социально-экономических изменений произошло критичное ухудшение благосостояния жизни людей (потеря работы, проблемы с обеспечением питания), в крупных городах значительно повысилось число бездомных собак, которые из-за отсутствия специальных площадок для выгулов тесно контактировали с домашними собаками. По данным ветеринарной службы, к середине 90-х гг. в России имело место многократное (почти в 8 раз) повышение показателей распространенности лептоспироза среди собак. В тот же период значительно ухудшилась санитарная очистка городов, что привело к росту численности серых крыс и формированию очагов лептоспирозов синантропно-урбанистического типа с высокой инфицированностью животных лептоспирами [23].

Помимо критических ситуаций, в повседневной практике здравоохранения неравенство социально-экономических условий напрямую отражается на доступности применения адекватных мер диагностики, профилактики и лечения. В этом плане следует считать крайне позитивным фактом внимание ВОЗ к проблеме поиска путей всестороннего управления событиями для оповещения о вспышках болезней и о принятии ответных мер на всех уровнях управления инфекционным процессом. Разработанная ВОЗ система предусматривает сбор и распространение важнейшей информации о вспышках болезней на основе формирования надежной связи между основными специалистами в области международного общественного здравоохранения (региональные и страновые бюро ВОЗ, сотрудничающие центры, партнеры из Глобальной сети оповещения о вспышках болезней и ответных действий). С точки зрения соответствия принципу социальной справедливости важность такой информационной схемы заключается в возможности оперативного и адресного действия, а также адекватного распределения ресурсов. Особое значение такие

меры имеют в атмосфере гуманитарных чрезвычайных ситуаций, которые приводят к прекращению оказания крайне важных медицинских услуг и часто обуславливают зависимость уязвимых сообществ и стран от внешних организаций, занимающихся вопросами здравоохранения и стран-доноров. Историческим эхом могут служить слова блестящего ученого, лауреата Нобелевской премии Ш. Николля, который, отмечая социальную ответственность людей за профилактику инфекционных болезней, еще 30-е гг. XX в. писал: «Заразные болезни учат людей солидарности» [15]. Этот гуманитарный призыв нашел отклик в конкретных категориях этических принципов Декларации ЮНЕСКО (ст. 13 и ст. 14) и имеет актуальное звучание в современной международной политике здравоохранения, определившей направление действий ВОЗ в отношении лихорадки Эбола, признав, что «социальная мобилизация — ключ в борьбе с лихорадкой Эбола».

Следующий из предложенных установочных принципов экологической этики — принцип предосторожности — включает глобальное гуманитарное и экологическое содержание, которое связано с прогнозом всех возможных (прямых и косвенных) негативных вариантов развития событий при разработке политики воздействия на объекты экосферы. Он также включает расчет «морально неприемлемого ущерба» и разработку алгоритма усилий по уменьшению (или предотвращению) очевидного (или предполагаемого) ущерба. При осмыслении данного принципа объективно ясна его логическая связь с фундаментальным принципом биоэтики — «Защита будущих поколений» (ст. 16) и практическими принципами экологической этики — «Права будущих поколений» и «Презумпция опасности», что выражается в практическом посыле о необходимости убедительных доказательств безопасности для экологии принимаемых решений и поступков. Демонстрацией действенности данного морального постулата при проведении политики в отношении зоонозных инфекций могут служить следующие примеры.

В ретроспективном плане разумно обратиться к данным недоучета факта опасности антропогенных воздействий при создании и эксплуатации объектов крупного животноводства в 80-е гг. XX в. на некоторых территориях Северо-Западного региона России, в результате чего резко активизировался эпизоотический процесс среди сельскохозяйственных животных и ухудшилась эпидемическая обстановка по лептоспирозу. Только в Ленинградской области за 5 лет функционирования животноводческих комплексов показатель заболеваемости сельского населения

превысил таковой у городского в 11 раз (18,9 на 100 тыс. жителей против 1,7) [23]. В проспективном плане особого внимания заслуживает контроль использования принципа «Презумпция опасности» при организации системы профилактических мероприятий в отношении лихорадки Западного Нила. В настоящее время ЛЗН еще отсутствует на большей части территории РФ, профилактика ее распространения путем информирования населения, подготовки медицинских работников, обеспечения средств диагностики и разработки тактик лечения требует оперативных и своевременных решений и действий [2]. Разумное прогнозирование и оценка влияния будущих изменений окружающей среды на заболеваемость населения ЛЗН на территории России в условиях общей тенденции потепления климата должно обеспечить очевидный с точки зрения экоэтики алгоритм усилий по уменьшению (или предотвращению) значительных социальных и экономических потерь, сопряженных с массовым распространением ЛЗН в мире [19].

Особого осмысления заслуживает принцип общего достояния природных ресурсов, дающий целостное представление о Земле и рассматривающий общность природных ресурсов и общую ответственность за историческую их сохранность. С этим принципом сопряжены два других предлагаемых экоэтикой принципа: «Разделенная ответственность» и «Сокращение и конвергенция». Принцип разделенной ответственности указывает, а принцип сокращения и конвергенции демонстрирует на примере политики выбрасываемых в атмосферу газов, что ответственность за охрану общего природного достояния должна быть разделена между всеми. Эта ответственность не может быть делегирована какой-то одной организации, стране или группе стран, носит транснациональный характер, что характеризует сферу применения принципов Декларации ЮНЕСКО 2005 г. Значение принятия решений и рассмотрения биоэтических проблем в практике действий по отношению к зоонозной патологии человека может быть проиллюстрирована следующим образом.

На протяжении последнего десятилетия отмечен значительный рост заболеваемости клещевым энцефалитом во многих Арктических странах Северного полушария, в том числе на территории Дальнего Востока РФ, где, в частности, зарегистрировано повышение популяции иксодовых клещей на 60% [11].

На динамику и уровень заболеваемости КЭ не влияют различия в системах контроля и мониторинга за инфекцией, существующие в 16 различных европейских странах [28]. Основной причиной изменения пейзажа иксодовых кле-

шей и роста заболеваемости КЭ является изменение климата в Арктических странах [27, 29].

По данным авторского сравнительного исследования, проведенного на территории Архангельской области РФ в периоды 1980–1989 и 1990–2009 гг., была установлена прямая корреляционная связь между изменением климата (повышением среднегодовой температуры) и 50-кратным ростом заболеваемости КЭ [31]. Безусловно, подобные наблюдения и выводы должны мобилизовать мировую общественность на соблюдение принципа разделенной ответственности и принятие всех возможных политических, административных и научных мер для предотвращения экологических катастроф.

Таким образом, проведенный нами междисциплинарный анализ, направленный на получение объективного представления об этической составляющей при контроле и управлении зоонозов, выявил следующее. Продемонстрирована очевидная значимость применения био- и экоэтической оценки контроля и управления зоонозной инфекции в соответствии с принципами «поддержания устойчивости биосферы, эко-

логической справедливости, предосторожности и общего достояния природных ресурсов. В то же время следует применять особую ответственность при определении и формировании подходов экологической этики на основе таких установочных принципов, как «Уважение ко всем формам жизни» и «Биоразнообразие», в связи с установленными конфликтами их эмпирического использования по отношению к задачам эпидемиологического надзора. В целом, современное толкование био- и экоэтики в аспекте зоонозной патологии требует определенных усилий для поиска совместимости принципов и их гармоничного восприятия, отвечающего идеологии общественного здравоохранения. Данная работа, осуществленная на базе профессионального опыта как в области инфектологии и эпидемиологии, так и биоэтики показывает возможность реального взаимодействия биоэтических и экоэтических принципов при зоонозных заболеваниях и ориентирует на перспективы совершенствования этических установок в сфере практики их применения для достижения успехов в области здравоохранения.

Список литературы/References

1. Балахонов С.В., Пакскина Н.Д., Никитин А.Я., Носков А.К., Андаев Е.И., Чеснокова М.В., Шашина Н.И., Германт О.М., Сидорова Е.А. Эпидемиологическая ситуация по клещевому вирусному энцефалиту в Российской Федерации в 2012 г. и прогноз на 2013 г. // Проблемы особо опасных инфекций. 2013. № 1. С. 34–37. [Balakhonov S.V., Pakskina N.D., Nikitin A.Ya., Noskov A.K., Andaev E.I., Chesnokova M.V., Shashina N.I., Germant O.M., Sidorova E.A. Epidemiological situation on tick-borne viral encephalitis in the territory of the Russian Federation in 2012 and prognosis for 2013. *Problemy osoby opasnykh infektsii = Problems of Particularly Dangerous Infections*, 2013, no. 1, pp. 34–37. (In Russ.)]
2. Батурин А.А., Антонов В.А., Смелянский В.П., Жуков К.В., Чернобай В.Ф., Колякина Н.Н. Роль птиц как потенциальных резервуаров вируса Западного Нила на территории Российской Федерации // Проблемы особо опасных инфекций. 2012. № 4 (114). С. 18–21. [Baturin A.A., Antonov V.A., Smelyansky V.P., Zhukov K.V., Chernobay V.F., Kolyakina N.N. The role of birds as potential reservoirs of West Nile virus in the territory of the Russian Federation. *Problemy osoby opasnykh infektsii = Problems of Particularly Dangerous Infections*, 2012, no. 4 (114), pp. 18–21. (In Russ.)]
3. Вершинский Б.В. Пространственные аспекты эпидемиологии. Л., 1985. 31 с. [Vershinskiy B.V. *Prostranstvennye aspekty epidemiologii* [Topographic aspects of epidemiology]. Leningrad, 1985. 31 p.]
4. Гольденштейн З.А., Калашников И.А., Мкртчян М.О., Попов В.А., Пшеничный В.Н. Причины заболеваемости лептоспирозом в Краснодарском крае // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2001. № 6 (приложение). С. 77–79. [Gol'denshtein Z.A., Kalashnikov I.A., Mkrtchyan M.O., Popov V.A., Pshenichnyi V.N. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*, 2001, no. 6 (suppl.), pp. 77–79. (In Russ.)]
5. Горке М. Вымирание видов и этика. Предметы антропоцентрической перспективы // Гуманитарный экологический журнал. 2002. Т. 4, № 1. С. 101–108. [Gorke M. Death of the species and ethics. The subject of anthropogenic perspective. *Gumanitarnyi ekologicheskii zhurnal = Humanitarian Ecological Journal*, 2002, vol. 4, no. 1, pp. 101–108. (In Russ.)]
6. Дайтер А.Б. Эпидемиологические аспекты болезней с природной очаговостью. Л., 1986. 26 с. [Dajter A.B. *Epidemiologicheskie aspekty boleznei s prirodnoi ochagovost'yu* [Epidemiological aspects of zoonoses]. Leningrad, 1986. 26 p.]
7. Дежкин В.В. Экоцентризм против антропоцентризма: давайте поспорим // Гуманитарный экологический журнал. 2002. Т. 4, спец. вып. С. 44–46. [Dezhkin V.V. Ecocentrism against anthropocentrism: lets to discuss. *Gumanitarnyi ekologicheskii zhurnal = Humanitarian Ecological Journal*, 2002, vol. 4, spec. iss., pp. 44–46. (In Russ.)]
8. Жданов В.М., Львов Д.К. Эволюция возбудителей инфекционных болезней. М.: Медицина, 1984. 272 с. [Zhdanov V.M., L'vov D.K. *Evolutsiya vozбудitelei infektsionnykh boleznei* [Evolution of infectious diseases agents]. Moscow: Medicine, 1984. 272 p.]
9. Кубарь О.И. Этические и правовые аспекты инфектологии и вакцинопрофилактики. Часть 1. Биоэтика и социальная справедливость в инфекционной патологии // Инфекция и иммунитет. 2011. Т. 1, № 2. С. 107–112. [Kubar' O.I. Ethical and legal aspects of infectology and vaccine prophylaxis. Part 1. Bioethics and social justice in infectious pathology. *Infektsiia i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2011, vol. 1, no. 2, pp. 107–112. doi: 10.15789/2220-7619-2011-2-107-112 (In Russ.)]
10. Кубарь О.И., Асатрян А.Ж. Этические и правовые аспекты инфектологии и вакцинопрофилактики. Часть 2. Этика планирования и проведения исследований в области вакцинопрофилактики // Инфекция и иммунитет. 2011. Т. 1,

- № 3. С. 207–210. [Kubar' O.I., Asatrian A.Zh. Ethical and legal aspects of infectology and vaccine prophylaxis. Part 2. The ethics in planning and conducting of studies in vaccine prophylaxis. *Infektsiia i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2011, vol. 1, no. 3, pp. 207–210. doi: 10.15789/2220-7619-2011-3-207-210 (In Russ.)]
11. Леонова Г.Н., Беликов С.И., Павленко Е.В., Кулакова Н.В., Крылова Н.В. Биологические и молекулярно-генетические характеристики вируса КЭ среди населения Дальнего Востока и его патогенетическое значение // Вопросы вирусологии. 2007. № 6. С. 13–17. [Leonova G.N., Belikov S.I., Pavlenko E.V., Kulakova N.V., Krylova N.V. The biological and molecular genetic characteristics of a Far-Eastern tick-borne encephalitis virus population and its pathogenetic implication. *Voprosy virusologii = Problems of Virology*, 2007, no. 6, pp. 13–17. (In Russ.)]
 12. Львов Д.К., Джаркенов А.Ф., Львов Д.Н., Аристова В.А., Ковтунов А.И., Громашевский В.Л., Дерябин П.Г., Львов Д.Н., Прилипов А.Г., Джаркенов А.Ф., Альховский С.В., Ибрагимов Р.М., Одолевский Е.И. Изоляция вируса лихорадки Западного Нила от большого баклана *Phalacrocorax carbo*, вороны *Corvus corone* и собранных с нее клещей *Hyalomma marginatum* в природных и синантропных биоценозах в дельте Волги (Астраханская область, 2001) // Вопросы вирусологии. 2002. № 5. С. 7–12. [L'vov D.K., Dgarkenov A.F., L'vov D.N., Aristova V.A., Gromashevsky V.L., Deryabin P.G., L'vov D.N., Prilipov A.G., Dzharkenov A.F., Al'khovskii S.V., Ibragimov R.M., Odolevskii E.I. Isolation of West Nile viruses from *Phalacrocorax carbo*, *Corvus corone* and *Hyalomma marginatum* in natural and sinantropic biocenosis of Volga (Astrachan region, 2001). *Voprosy virusologii = Problems of Virology*, 2002, no. 5, pp. 7–12. (In Russ.)]
 13. Львов Д.К., Злобин В.И. Стратегия и тактика профилактики клещевого энцефалита на современном этапе // Вопросы вирусологии. 2007. № 5. С. 26–30. [L'vov D.K., Zlobin V.I. Prevention of tick-borne encephalitis at the present stage: strategy and tactics. *Voprosy virusologii = Problems of Virology*, 2007, no. 5, pp. 26–30. (In Russ.)]
 14. Мишаткина Т.В. Концептуальные основания экологической этики. Основы экологической этики: Учебное пособие. Минск, 2008. С. 53–66. [Mishatkina T.V. Conception of ecological ethics. Text book. Minsk, 2008, pp. 53–66.]
 15. Николль Ш. Эволюция заразных болезней. М.—Л., 1937. 138 с. [Nikoll' Sh. *Evolutsiya zaraznykh boleznei* [Evolution of infectious diseases]. Moscow—Leningrad, 1937. 138 p.]
 16. Павловский Е.Н. Общие проблемы паразитологии и зоологии. М.—Л., 1961. 424 с. [Pavlovskij E.N. *Obshchie problemy parazitologii i zoologii* [Basis problem of parasitology and zoology]. Moscow—Leningrad, 1961. 424 p.]
 17. Павловский Е.Н. Природная очаговость трансмиссивных болезней в связи с ландшафтной эпидемиологией зооантропонозов. М.—Л., 1964. 211 с. [Pavlovskij E.N. *Prirodnaya ochagovost' transmissivnykh boleznei v svyazi s landshaftnoi epidemiologiei zooantropozonozov* [Transmissible diseases in connection with topography epidemiology of zoonosis]. Moscow—Leningrad, 1964. 211 p.]
 18. Перадзе Т.В., Вершинский Б.В., Облапенко Г.П. Руководство по инфекционным и инвазивным болезням, общим для животных и человека. Л.: Медицина, 1981. 280 с. [Peradze T.V., Vershinskiy B.V., Oblapenko G.P. *Rukovodstvo po infektsionnym i invazivnym boleznyam, obshchim dlya zhivotnykh i cheloveka* [Guidelines for infectious diseases common for human and animals]. Leningrad: Medicine, 1981. 280 p.]
 19. Платонов А.Е. Влияние погодных условий на эпидемиологию трансмиссивных инфекций (на примере лихорадки Западного Нила в России) // Вестник Российской академии медицинских наук. 2006. № 2. С. 25–29. [Platonov A.Ye. The influence of weather conditions on the epidemiology of vector-borne diseases by the example of West Nile fever in Russia. *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk = Herald of the Russian Academy of Sciences*, 2006, no. 2, pp. 25–29. (In Russ.)]
 20. Погодина В.В., Карань Л.С., Колесникова Н.М., Левина Л.С., Маленко Г.В., Гамова Е.Г., Лесникова М.В., Киячина А.С., Есюнина М.С., Бочкова Н.Г., Шопенская Т.А., Фролова Т.В., Андаев Е.И., Трухина А.Г. Эволюция клещевого энцефалита и проблемы эволюции возбудителя // Вопросы вирусологии. 2007. № 5. С. 16–21. [Pogodina V.V., Karan L.S., Kolyasnikova N.M., Levina L.S., Malenko G.V., Gamova Ye.G., Lesnikova M.V., Kilyachina A.S., Yesyunina M.S., Bochkova N.G., Shopenskaya T.A., Frolova T.V., Andayov Ye.I., Trukhina A.G. Evolution of tick-borne encephalitis and a problem of evolution of its causative agent. *Voprosy virusologii = Problems of Virology*, 2007, no. 5, pp. 16–21. (In Russ.)]
 21. Путинцева Е.В., Антонов В.А., Викторов Д.В., Смелянский В.П., Жуков К.В., Мананков В.В., Погасий Н.И., Ткаченко Г.А., Шпак И.М., Снатенков Е.А. Особенности эпидемиологической ситуации по лихорадке Западного Нила в 2012 г. на территории Российской Федерации // Проблемы особо опасных инфекций. 2013. № 1. С. 25–29. [Putintseva E.V., Antonov V.A., Viktorov D.V., Smelyansky V.P., Zhukov K.V., Manankov V.V., Pogasy N.I., Tkachenko G.A., Shpak I.M., Snatnikov E.A. Peculiarities of epidemiological situation on the West Nile fever in 2012 in the territory of the Russian Federation. *Problemy osobo opasnykh infektsii = Problems of Particularly Dangerous Infections*, 2013, no. 1, pp. 25–29. (In Russ.)]
 22. Путинцева Е.В., Липницкий А.В., Алексеев В.В., Смелянский В.П., Антонов В.А., Мананков В.В., Погасий Н.И., Злепко А.В., Чайка А.Н., Крючкова Т.П., Савченко С.Т., Жуков К.В. Распространение лихорадки Западного Нила в мире и Российской Федерации в 2010 г. // Проблемы особо опасных инфекций. 2011. № 107. С. 38–41. [Putintseva E.V., Lipnitsky A.V., Alekseev V.V., Smelyansky V.P., Antonov V.A., Manankov V.V., Pogasy N.I., Zlepko A.V., Chaika A.N., Kryuchkova T.P., Savchenko S.T., Zhukov K.V. Dissemination of the West Nile fever in the Russian Federation and in the World in 2010. *Problemy osobo opasnykh infektsii = Problems of Particularly Dangerous Infections*, 2011, no. 107, pp. 38–41. (In Russ.)]
 23. Токарев К.Н. Эпидемиологические аспекты эволюции инфекционных болезней. Л., 1978. 24 с. [Tokarevich K.N. *Epidemiologicheskie aspekty evolyutsii infektsionnykh boleznei* [Epidemiological aspects of evolution of infectious diseases]. Leningrad, 1978. 24 p.]
 24. Токарев К.Н., Стоянова Н.А. Эпидемиологические антропогенного влияния на эволюцию лептоспирозов // Инфекция и иммунитет. 2011. Т. 1, № 1. С. 67–76. [Tokarevich K.N., Stoyanova N.A. Epidemiological aspects of anthropogenic influence to leptospirosis evolution. *Infektsiia i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2011, vol. 1, no. 1, pp. 67–76. doi: 10.15789/2220-7619-2011-1-67-76 (In Russ.)]
 25. Чумаков М.Э. Характеристика лептоспирозов в Республике Мордовия // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. 2004. № 4. С. 45–50. [Chumakov M.E. Characteristic of leptospirosis in Mordovia. *Meditsinskaya parazitologiya i parazitarnye bolezni = Medical Parasitology and Parasitic Diseases*, 2004, no. 4, pp. 45–50. (In Russ.)]

26. Environmental Ethics: Policy document. Draft. *Paris, UNESCO, 2004.*
27. Jaenson T.G., Talleklint L., Lundqvist L., Olsen B., Chirico J., Mejlom H. Geographical distribution, host associations, and vector roles of ticks (Acari: Ixodidae, Argasidae) in Sweden. *J. Med. Entomology*, 1994, vol. 31, pp. 240–256.
28. Suss J. Tick-borne encephalitis in Europe and beyond the epidemiological situation as of 2007. *Euro Surveill.*, 2008, vol. 13, pp. 1–8.
29. Tick-borne diseases of humans. Eds.: Goodman J.L., Dennis T.D., Sonenshine D.E. *New York: Am. Soc. Microbiol. Press, 2005, pp. 218–238.*
30. Tokarevich N.K., Freylikhman O.A., Titova N.M., Zheltakova I.R., Ribakova N.A., Vorobeychikov E.V. Anthropogenic effects on changing of Q-fever epidemiology in Russia. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2006, vol. 1078, pp. 120–123. doi: 10.1196/annals.1374.018
31. Tokarevich N.K., Tronin A.A., Blinova O.V., Buzinov R.V. Boltenkov V.P., Yurasova E.D., Nurse J. The impact of climate change on the expansion of Ixodes persulcatus habitat and the incidence of tick borne encephalitis in the North of European Russia. *Glob. Health Action*, 2011, vol. 4, pp. 1–11. doi: 10.3402/gha.v4i0.8448
32. Universal Declaration on Bioethics and Human Rights. *Paris, UNESCO, 2005.*

Авторы:

Кубарь О.И., д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории этиологии и контроля вирусных инфекций ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия;

Токаревич Н.К., д.м.н., профессор, зав. лабораторией зооантропонозных инфекций ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия.

Authors:

Kubar O.I., PhD, MD (Medicine), Leading Researcher, Laboratory of Etiology and Control of Viral Infections, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation;

Tokarevich N.K., PhD, MD (Medicine), Professor, Head of the Laboratory of Zoonoses, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation.

Поступила в редакцию 11.02.2015
Отправлена на доработку 17.02.2015
Принята к печати 04.03.2015

Received 11.02.2015
Revision received 17.02.2015
Accepted 04.03.2015

АКЦЕПТИВНЫЙ ИММУНИТЕТ — ОСНОВА СИМБИОТИЧЕСКИХ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ

Е.П. Киселева

ФГБУ НИИ экспериментальной медицины СЗО РАМН, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. В обзоре представлены современные данные о взаимоотношениях нормальной микрофлоры кишечника и иммунной системы. Обеспечение возможности проживания большого количества видов симбионтных бактерий на слизистых рассматривается как отдельная и независимая функция иммунной системы — акцептивная. Приводятся данные по сопоставлению основных эффекторных звеньев протективного (защита от патогенов) и акцептивного (взаимодействие с комменсалами) иммунитета. Важным отличием акцептивного иммунитета от протективного является отсутствие воспаления и осуществление всего сложного комплекса иммунологических реакций только в пределах физиологической нормы. Описаны основные гомеостатические механизмы, обеспечивающие симбиотические взаимоотношения в слизистой кишечника, происходящие на уровне эпителия, а также на уровне клеток врожденного и адаптивного иммунитета. Поскольку симбионтные бактерии являются полезными для организма, основные задачи акцептивного иммунитета заключаются в обеспечении условий для создания и поддержания микробного биоценоза с одной стороны, а с другой — в обеспечении безопасности организма хозяина. Ключевым этапом этого взаимодействия является распознавание микробных продуктов с помощью паттерн-распознающих рецепторов на клетках хозяина. Основным ответом врожденного иммунитета является продукция слизи и антибактериальных пептидов клетками барьерного эпителия, а также развитие в подслизистой специфического микроокружения, богатого противовоспалительными факторами. Главным ответом адаптивного иммунитета является синтез секреторного иммуноглобулина А, который выделяется в просвет кишечника и взаимодействует с бактериями. При этом иммуноглобулин А не оказывает повреждающего действия в отношении комменсалов. Напротив, этот фактор играет важную роль в создании симбиотических взаимоотношений. В качестве предполагаемых промикробных функций секреторного иммуноглобулина А рассматривают его роль в формировании биопленки, в организации фиксированного и свободного способов проживания кишечных бактерий, а также участие иммуноглобулина А в транспорте микроорганизмов через М-клетки. Для поддержания нормального гомеостаза слизистых в организме создается состояние иммунологической толерантности с участием Т-регуляторных клеток. Рассматриваются основные механизмы формирования и поддержания специфической толерантности к антигенам нормальной микрофлоры. Приводятся данные об участии в этом процессе двух основных популяций Т-регуляторных клеток — тимусных и индуцированных на периферии. Считается, что поддержание толерантности к антигенам нормальной микрофлоры и пищи играет важную системную роль и препятствует развитию аутоиммунных и аллергических состояний.

Ключевые слова: нормальная микрофлора, иммунитет слизистой оболочки, паттерн-распознающие рецепторы, эпителий, толерантность, симбиоз.

Адрес для переписки:

Киселева Екатерина Прохоровна
197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. акад. Павлова, 12,
ФГБУ НИИ экспериментальной медицины СЗО РАМН.
Тел.: (812) 234-16-69. Факс: (812) 234-94-89.
E-mail: ekissele@yandex.ru

Contacts:

Ekaterina P. Kisseleva
197376, Russian Federation, St. Petersburg, Akad. Pavlova str., 12,
Institute of Experimental Medicine of the North-West Branch
of the RAMS.
Phone: +7 (812) 234-16-69. Fax: +7 (812) 234-94-89.
E-mail: ekissele@yandex.ru

Библиографическое описание:

Киселева Е.П. Акцептивный иммунитет – основа симбиотических взаимоотношений // Инфекция и иммунитет. 2015. Т. 5, № 2. С. 113–130.
doi: 10.15789/2220-7619-2015-2-113-130

Citation:

Kisseleva E.P. Acceptive immunity – a basis for symbiotic relationships // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2015, vol. 5, no. 2, pp. 113–130. doi: 10.15789/2220-7619-2015-2-113-130

Работа поддержана грантом РФФИ № 15-04-06150.

ACCEPTIVE IMMUNITY — A BASIS FOR SYMBIOTIC RELATIONSHIPS

Kisseleva E.P.

Institute of Experimental Medicine of the North-West Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. Review covers modern data on relationships of normal intestinal microbiota and immune system. Possibility to maintain the residence of large numbers of symbiotic bacteria at mucosal surfaces of the body is regarded as a separate and independent immunological function named acceptive immunity. Basic effector arms of protective (defense against pathogens) and acceptive immunity (symbiotic relationships) are compared. Acceptive immunity differs from protective one in the absence of inflammation where all complex of immune reactions occurs in the context of physiological process. Several homeostatic mechanisms that provide crosstalk with symbiotic bacteria at the epithelial surfaces, innate and adaptive immunity are described. The main immunological strategies towards symbiotic bacteria are support of microbial community from one hand, and providing of host defense, from the other hand. The key step of this interaction is sensing of soluble microbial products via pattern-recognition receptors on the host cells. Basic innate immune response consists of mucus production and synthesis of antimicrobial peptides by barrier epithelial cells as well as maintenance of specific anti-inflammatory microenvironment. The main adaptive response is synthesis of secretory immunoglobulin A that is produced to the intestinal lumen and interacts with bacteria. At the same time, immunoglobulin A does not make any damage for commensals. Moreover this factor plays important role in symbiotic relationships. The following promicrobial functions of immunoglobulin A are suggested: participation in biofilm formation, discrimination of intestinal bacteria for fixed and free-living populations as well as facilitation of microbial transport through M cells. Mucosal homeostasis is supported by the development of immunological tolerance with participation of T regulatory cells. Main mechanisms of the development and maintenance of specific tolerance towards antigens of normal microbiota are discussed. Modern data on the participation of two main populations of T-regulatory cells are cited — thymic cells and cells induced in periphery. It is now accepted, that development of specific tolerance to microbial and food antigens plays important role in prevention of autoimmune and allergic diseases.

Key words: normal microbiota, mucosal immunity, pattern-recognition receptors, epithelium, tolerance, symbiosis.

Введение

За последние два десятилетия появилось большое число публикаций по мукозному иммунитету. Подавляющее большинство исследователей продолжает рассматривать иммунитет слизистых только в контексте противoinфекционной защиты, однако в ряде работ появились новые взгляды на взаимодействие иммунной системы с нормальной микробиотой как на самостоятельное явление.

В литературе пока нет общепринятого обозначения функции иммунной системы, ответственной за поддержание взаимоотношений с симбионтными микроорганизмами. Существующий термин «пероральная толерантность» рассматривается в основном в связи с вопросами вакцинации или лечения ряда заболеваний, а термин «мукозный иммунитет» — достаточно широк и, помимо взаимоотношений с нормальной микробиотой, включает вопросы защиты слизистых от патогенов, а также другие виды патологии, связанные с аллергическими и аутоиммунными заболеваниями. Взаимоотношения с комменсалами отличаются от вышеперечисленных процессов тем, что представляют собой физиологическую норму и не сопровождаются развитием воспаления, поскольку одним из основных принципов взаимного сожительства является непричинение вреда друг другу.

В 2002 г. В.Б. Климовичем для обозначения взаимодействия иммунной системы с нормальной микробиотой был впервые предложен термин «акцептивный иммунитет» и высказано предположение о том, что он представляет собой отдельную функцию иммунитета, отличную от протективной [1]. Этот термин, как и указанная точка зрения, в настоящее время пока не являются общепринятыми, и большинство ученых продолжают рассматривать взаимоотношения организма с нормальной микробиотой с той же точки зрения, что и взаимоотношения с патогенами [66]. Однако так думают далеко не все.

Так, Жерар Эберль указывает на двойственность иммунных реакций: в то время как одно звено иммунитета занято взаимодействием с симбионтными бактериями, которое происходит в рамках так называемого физиологического воспаления, другое звено может быть вовлечено в уничтожение патогенов, вызывающих повреждение тканей и нарушающих целостность организма [16].

В 2004 г. американская исследовательница Маргарет МакФалл-Нгай, внесшая фундаментальный вклад в иммунологию симбиотических отношений, предложила заменить основное понятие микробного распознавания — патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (PAMPs), введенное Чарльзом Дженоуэем [51],

более широким термином — микробо-ассоциированные молекулярные паттерны (MAMPs) для обозначения взаимодействия и с патогенами, и с симбиотными бактериями [37]. Три года спустя Маргарет МакФалл-Нгай опубликовала гипотезу о том, что движущей силой формирования адаптивного иммунитета в эволюции была не борьба с патогенами, а установление взаимоотношений с симбиотными микроорганизмами [50]. Подобная точка зрения разделяется и другими исследователями [7, 49].

Симбиоз рассматривают как мощный фактор, который обусловил эволюцию эукариотических организмов, способствовал их изменчивости и отбору. За счет бактерий позвоночные получили преимущества в выживании — способность более эффективного пищеварения, борьбы с патогенами, синтеза витаминов, гормонов и др. Основные «достижения» адаптивного иммунитета, иммунологическая память и толерантность, гораздо в большей степени важны для взаимодействия с нормальной микробиотой, чем для борьбы с патогенами. Они необходимы для индивидуального распознавания симбиотных бактерий и поддержания с ними длительного и сложного взаимодействия.

Вильям Паркер впервые обобщил факты, позволяющие рассматривать секреторный иммуноглобулин А (sIgA) и слизь не с традиционных позиций защиты организма от микробов, а с точки зрения их промикробной активности, обеспечивающей рост и жизнедеятельность симбиотных бактерий в кишечнике [17]. Кроме того, Вильям Паркер с соавторами выдвинули оригинальную гипотезу о роли аппендикса, как «сохранного убежища» для микробиоты на случай диареи [40].

Настоящий обзор посвящен рассмотрению механизмов взаимодействия иммунной системы с симбиотическими микроорганизмами, что представляет собой новый раздел в иммунологии. Несмотря на то, что большинство рассматриваемых вопросов носит пока дискуссионный характер, необходима некая систематизация идей в данном направлении, которая позволила бы разделить протективную и акцептивную функции иммунитета.

Основной стратегией акцептивного иммунитета, также как и протективного, является распознавание «своего» и «чужого», однако результатом этого распознавания и последующего иммунного ответа является не элиминация чужеродных микроорганизмов, а мирное сожительство с ними.

В задачи акцептивного иммунитета входят: изоляция бактерий и создание условий для их обитания; ограничение проникновения бактерий во внутреннюю среду организма; учет и контроль проживающих микроорганизмов; создание

и постоянное поддержание иммунологической толерантности к антигенам нормальной микробиоты; сохранение и передача полезных бактерий своему потомству. Выполнение этих задач осуществляется на уровне как врожденного, так и приобретенного иммунитета.

Реализация акцептивной функции на уровне врожденного иммунитета

Механизмы становления микробиоценоза и его взаимоотношения с иммунной системой у человека и других млекопитающих недостаточно изучены. Это вполне объяснимо, поскольку исследование касается не одного, а сотен видов микроорганизмов, изучать взаимодействие с которыми крайне затруднительно.

В качестве известной модели используются безмикробные животные — гнотобионты, выращенные в стерильных условиях. Хорошо известно, что такие животные имеют недоразвитую лимфоидную систему кишечника [49, 63]. Считается доказанным тот факт, что продукты нормальной микробиоты влияют на созревание иммунной системы у человека и животных — на размер Пейеровых бляшек и мезентериальных лимфоузлов, на развитие в них зародышевых центров, на формирование мукозо-ассоциированной лимфоидной ткани кишечника (GALT — gut-associated lymphoid tissue).

Кроме того, в эксперименте показано, что бактерии участвуют в развитии и поверхностной дифференцировке эпителия, и эти изменения обеспечивают создание ниши для проживания бактерий [26]. Микробные продукты способствуют нормальному формированию сосудистой сети кишечных ворсинок через индукцию синтеза ангиогенных факторов [27, 73]. У безмикробных животных нарушена деградация слизи из-за отсутствия бактерий, которые это осуществляют [24], и образование некоторых антибактериальных пептидов.

Роль эпителия в акцептивном иммунитете

Несомненно, что важнейшую роль в организации симбиотических отношений играют барьерные ткани, и, прежде всего, эпителий кишечника. Именно эта ткань, состоящая из одного слоя эпителия толщиной около 20 микрон, играет разделительную роль, отграничивая симбиотных бактерий от внутренней среды организма. Несмотря на общее происхождение из стволовой клетки, локализуясь у основания интестинальных крипт, клетки эпителия имеют мозаичную организацию и приспособлены к выполнению самых различных функций.

Слизистая кишечника покрыта в основном абсорбтивным каемчатым эпителием, принимающим участие в пристеночном и мембранном пищеварении в тонкой кишке, а также осуществляющим всасывание пищевых метаболитов. Кроме того, на кишечных ворсинках имеются бокаловидные клетки, синтезирующие слизь, а в глубине крипт тонкой кишки — клетки Панета, специализирующиеся на продукции антибактериальных белков и пептидов. Особый интерес для иммунологов представляют располагающиеся над Пейеровыми бляшками М-клетки и фолликуло-ассоциированный эпителий, которые участвуют в индукции иммунного ответа в тонкой кишке. Кроме того, по всему желудочно-кишечному тракту разбросаны нейроэндокринные клетки, синтезирующие различные гормоны.

Клетки кишечного эпителия выполняют ряд важных иммунологических функций, которые позволяют рассматривать их как неподвижные клетки врожденного иммунитета. К таким функциям, прежде всего, относится способность распознавать продукты, выделяемые нормальной микробиотой (MAMPs) с помощью паттерн-распознающих рецепторов и реагировать на них путем синтеза целого ряда различных факторов, которые можно объединить по трем основным направлениям, таким как синтез слизи, антибактериальных пептидов и противовоспалительных цитокинов.

Для распознавания растворимых MAMPs клетки кишечника экспрессируют паттерн-распознающие рецепторы, из которых наиболее важными считаются Toll-подобные (TLR2-5, TLR9) и NLR (nuclear oligomerization domain-like receptors). При генетическом удалении этих рецепторов у экспериментальных животных происходит потеря взаимосвязи между клетками хозяина и бактериями, разрушаются механизмы акцептивного иммунитета, что приводит к изменению состава микробиоты и проникновению бактерий во внутреннюю среду организма [11]. Большое значение также имеют рецепторы, связанные с G-белками, которые постоянно экспрессируются на апикальной поверхности эпителиальных клеток кишечника и взаимодействуют с короткими жирными кислотами, аденозином и другими микробными метаболитами [24].

Производство слизи и антибактериальных пептидов барьерными тканями организма хозяина принадлежит к числу самых древних механизмов создания симбиотических взаимоотношений и является основой врожденного акцептивного иммунитета.

Слизь состоит из различных белков внеклеточного матрикса, таких как муцины, коллагены, эластин, фибронектин, фибриноген и ламинин, а также протеогликанов. Обязательным компо-

нентом слизи является также sIgA, который синтезируют плазматические клетки, находящиеся в подслизистой. Основным структурным компонентом слизи является муцин Muc2. Именно муцин и IgA представляют собой макромолекулы, которые ежедневно синтезируются в наибольшем количестве, что, несомненно, свидетельствует об их важной роли в организме человека [40]. Толщина и структура слизевого покрытия отражают разные этапы процесса пищеварения, происходящие в тонкой и толстой кишке, а также различное содержание в них микроорганизмов.

В толстой кишке имеется два слоя слизи. Внутренний слой представляет собой очень плотный слоистый полимер, который тесно связан с эпителием и не содержит бактерий; более того, он препятствует проникновению бактерий через эпителий. Наружный — рыхлый слой, в котором обитают кишечные бактерии и создают биопленку. Он подвергается постоянной деградации под действием протеаз находящихся в нем микроорганизмов [30].

В тонкой кишке имеется один рыхлый, прерывистый и относительно тонкий слой слизи. Ворсинки не всегда покрыты слизью, поэтому для защиты от проникновения бактерий здесь очень важную роль играет продукция антибактериальных пептидов. Количество бактерий, проживающих в тонкой кишке, невелико по сравнению с толстой и находится под строгим контролем со стороны организма (от 10^3 бактерий на 1 мл кишечного содержимого в проксимальном отделе до 10^8 — в дистальном). Рыхлый слой слизи делает возможным более близкий контакт клеток организма с бактериями, что необходимо для захвата антигенов. Именно здесь происходит взаимодействие иммунной системы с комменсалами: через М-клетки, специализирующиеся на везикулярном транспорте бактерий и различных молекул, антигены попадают в Пейеровы бляшки — зоны индукции иммунного ответа. Кроме того, дендритные клетки обладают способностью выставлять свои отростки в просвет кишечника и там фагоцитировать бактерии.

Совсем другая ситуация складывается в толстой кишке. Здесь процесс переваривания пищи под действием ферментов человека в основном заканчивается, и непереваренные волокна поступают в распоряжение комменсалов. В толстом кишечнике находится самый большой по численности микробиоценоз в организме человека (10^{12} бактерий на 1 г фекалий). Нижний плотный слой слизи препятствует контакту микроорганизмов с клетками организма, поэтому здесь нет зон индукции иммунного ответа, а иммунорегуляторное влияние микробиоты осуществляется посредством различных метаболитов, из которых наиболее хорошо изучены короткие жирные кислоты [43].

Слизь представляет собой высокоспециализированную среду для обитания комменсалов, поскольку служит субстратом для адгезии многих из них и источником питания [30]. Углеводные остатки гипергликозилированного белка муцина обнажаются после воздействия бактериальных протеаз и используются комменсалами — так природа позаботилась о сохранении полезных микроорганизмов на случай нерегулярного поступления пищи.

Синтез Muc2 в кишечном эпителии зависит от микробных стимулов, поступающих от нормальной микробиоты через TLR и связан с MyD88-зависимым путем передачи сигнала [20]. На экспрессию гена *muc2* влияют также короткие жирные кислоты — пропионат и бутират, являющиеся продуктами микробной ферментации [12]. Продукция слизи клетками эпителия находится под контролем врожденного и адаптивного иммунитета и регулируется IL-9 и IL-13 [74, 83].

Другой важнейшей функцией эпителия кишечника является продукция антибактериальных пептидов и белков, а также других противомикробных факторов, формирующих биохимический барьер для защиты от адгезии и транслокации кишечной микробиоты. Энтероциты синтезируют α - и β -дефенсины, кателицидины и лизоцим, а находящиеся в глубине крипт тонкой кишки клетки Панета человека и мыши выделяют α -дефенсины (криптидины), лектины С-типа, ангиогенины, лизоцим и фосфолипазу A2 [65]. Их противомикробная активность хорошо изучена [3]. Они играют важную роль биохимического барьера, поскольку создают стерильную зону вблизи эпителия, которая препятствует транслокации бактерий во внутреннюю среду организма [11]. Вместе с тем известно, что антибактериальное действие пептидов является короткодистантным и в пределах биопленки не работает, чем не создает никакой опасности для проживающих в ней комменсалов.

В пределах стерильной зоны также происходит частичное связывание микробных продуктов для предотвращения развития воспаления. Так, например, дефенсины и кателицидины обладают способностью связывать и нейтрализовывать липополисахарид (LPS) и липотейхоевую кислоту [4]. При этом часть микробных продуктов должна достигать эпителия и взаимодействовать с ним. Тем самым, для гомеостаза слизистых необходим тонко настроенный механизм, регулирующий баланс между синтезом антимикробных пептидов и поступлением факторов жизнедеятельности бактерий.

В последнее время в литературе стали появляться предположения также и о промикробных функциях антибактериальных пептидов,

представляющие их как средство коммуникации с нормальной микробиотой [46]. Известно, что в небольших концентрациях они проявляют ангиогенные, ранозаживляющие и иммунорегуляторные свойства [4]. Если рассматривать эти эффекты не с точки зрения антимикробной защиты и развития воспаления, а с позиций акцептивного иммунитета, то оказывается, что они могут играть важную роль в организации мукозо-ассоциированной лимфоидной ткани кишечника. Так, их иммунорегуляторные свойства необходимы для привлечения лимфоцитов, а ангиогенные — для образования капиллярной сети ворсинок и нормального функционирования кишечного эпителия [27, 73]. Однако участие каждого из антибиотических факторов во взаимоотношениях с нормальной микробиотой еще предстоит изучить.

По вопросу о зависимости синтеза α -дефенсинов от бактериальных стимулов в литературе имеются довольно противоречивые данные: одни изоформы синтезируются в клетках Панета конститутивно [62], в то время как синтез других зависит от присутствия нормальной микробиоты и снижен у безмикробных животных [35]. Экспрессия генов *Defa*, ответственных за синтез α -дефенсинов в тонкой кишке мышей, снижается после воздействия антибиотиков [52], а также у животных, дефицитных по генам *tlr*, *nod2* или *myd88*, что свидетельствует в пользу индуцибельного характера их синтеза [20, 36, 52].

Доказано, что синтез лектина С-типа Reg3 γ (C-type lectin regenerating islet-derived protein 3 γ) зависит от присутствия бактерий [13] и опосредуется через MyD88-зависимый путь проведения сигнала в клетках эпителия [9, 20]. К зависимым от факторов нормальной микробиоты относится также и ангиогенин 4 — катионный белок с антимикробными и ангиогенными свойствами, продуцируемый клетками Панета [27]. Таким образом, для продукции, по крайней мере, части антимикробных факторов важны TLRs и NLRs, MyD88-зависимый путь передачи сигнала и присутствие микробиоты.

Продукция антибактериальных пептидов клетками эпителия находится под контролем врожденного и адаптивного иммунитета. Основными цитокинами, регулирующими синтез антибактериальных пептидов в клетках эпителия являются IL-17 и IL-22 [77]. Кроме того, показано, что IL-9 и IL-13 вызывают гиперплазию клеток Панета и усиление в них синтеза криптидинов, ангиогенина 4 и фосфолипазы A2 [74].

Третьей важнейшей функцией эпителия является продукция цитокинов и медиаторов иммунных реакций. Уникальной способностью распознавать микробные стимулы и про-

дуцировать в ответ на это цитокины обладает фолликуло-ассоциированный эпителий, находящийся над Пейеровыми бляшками. Более того, эти клетки могут различать сигналы, происходящие от нормальной микробиоты и патогенов.

В норме прямой контакт микроорганизмов с рецепторами ограничен, чтобы не вызывать воспаления. Так, на эпителиальных клетках экспрессия TLR2 и TLR4 подавлена, TLR5 находится только на базолатеральной стороне клеток и не экспрессируется в сторону просвета кишки; TLR3, TLR7, TLR8 и TLR9 локализуются во внутриклеточных эндосомальных структурах, а NLR — в цитоплазме [24].

В результате суммарного воздействия различных растворимых микробных продуктов и метаболитов нормально функционирующий эпителий продуцирует ряд противовоспалительных цитокинов и медиаторов, из которых основными являются трансформирующий ростовой фактор β (TGF- β), IL-10, тимический стромальный лимфопоэтин (TSLP) и ретиновая кислота (RA) [11, 24]. Эти факторы оказывают иммунорегуляторное воздействие на клетки врожденного иммунитета, находящиеся в слизистой, а также влияют на развитие адаптивного иммунного ответа.

При попадании патогенов реакция клеток эпителия имеет иной характер, и это связано, прежде всего, с другим «поведением» микроорганизмов. Нормальная микробиота, колонизирующая поверхность слизистой, представляет собой экосистему, члены которой были тщательно отобраны природой по многим параметрам, в том числе, и по отсутствию генов вирулентности. Симбионтные микроорганизмы приспособлены к тому, чтобы обитать на поверхности эпителия, не вызывая его повреждения. У патогенных бактерий, напротив, при контакте с эпителием активируются гены вирулентности. Факторы патогенности вызывают повреждение эпителия, необходимое для проникновения во внутреннюю среду организма. Повреждение клеток эпителия имеет два важных следствия для последующего развития иммунного ответа.

Во-первых, задействуются скрытые в норме паттерн-распознающие рецепторы эпителиальных клеток, и включается «аварийная сигнализация», заключающаяся в синтезе провоспалительных цитокинов и хемокинов. Они привлекают фагоциты и инициируют развитие воспаления. Во-вторых, поврежденная клетка эпителия, как и любая другая, продуцирует молекулы, сигнализирующие о ее повреждении (DAMPs — damage-associated molecular patterns), которые воспринимаются фагоцитами как дополнительные активирующие факторы [48].

В результате этого при попадании патогена иммунная система получает от эпителия совсем другую информацию, дендритные клетки активируются с помощью MAMPs, DAMPs и провоспалительных цитокинов, и развивается протективный иммунный ответ, направленный на уничтожение определенного возбудителя инфекции. Такая реакция полностью отличается от акцептивного ответа на микробные продукты комменсалов, происходящего в отсутствие патогенов.

Роль подвижных клеток врожденного иммунитета в симбиотических взаимоотношениях

Клетки врожденного иммунитета представляют собой значительную часть мукозо-ассоциированной лимфоидной ткани кишечника и играют важную роль в акцептивном иммунитете. К ним относятся макрофаги, дендритные клетки, тучные клетки, естественные клетки киллеры (NK), NKT-клетки, $\gamma\delta$ T-клетки, B1-лимфоциты и сравнительно недавно описанные лимфоциты врожденного иммунитета (ILC). Они заселяют в основном область lamina propria, а также часть из них ($\gamma\delta$ T-клетки, NK и ILC) находится в интраэпителиальном пространстве кишечных ворсинок, то есть в основном они представляют собой неорганизованную лимфоидную ткань.

Клетки врожденного иммунитета способны распознавать сигналы, поступающие от микроорганизмов, проживающих в кишечнике, с помощью паттерн-распознающих рецепторов и реагировать на эти воздействия продукцией различных цитокинов. В отличие от взаимодействия с патогенами здесь нет прямого контакта с бактериями, поскольку они отделены от клеток иммунной системы эпителиальным барьером. Можно предположить, что высокочувствительные и не опосредующие фагоцитоз TLRs как раз и были созданы природой для взаимодействия с микроорганизмами на расстоянии. Неслучайно в отношении этих рецепторов и микробиоты в англоязычной литературе существует термин «microbe sensing», то есть с помощью паттерн-распознающих рецепторов клетки могут «чувствовать» микробиоту, находясь под эпителием. Лишь небольшое количество бактерий в тонкой кишке захватывается дендритными клетками, пропускающими свои отростки через эпителий, или проходит через M-клетки для запуска адаптивного иммунного ответа. В то же время все основные сигналы представляют собой не живые бактерии, а их фрагменты или продукты жизнедеятельности и достигают клеток иммунной системы, проходя через эпителий. Может быть поэтому все клетки иммунной системы, в том числе T- и B-лимфоциты, имеют TLRs.

Для поддержания гомеостаза слизистой кишечника клетки врожденного иммунитета принимают участие в самых разных процессах — от регуляции функций эпителия до влияния на адаптивный иммунитет. Так, например, $\text{ROR}\gamma^+$ ILC с помощью продуцируемого ими лимфотоксина оказывают влияние на организацию лимфоидной ткани кишечника, поступление Т- и В-лимфоцитов [38, 58]. Макрофаги, дендритные, тучные клетки, $\gamma\delta$ Т-клетки и ILC синтезируют цитокины и ретиноевую кислоту, способствующие синтезу IgA [11, 44]. Клетки врожденного иммунитета контролируют продукцию слизи и антибактериальных пептидов в клетках интестинального эпителия [72, 74, 77, 83].

Еще одной важной функцией клеток врожденного иммунитета, находящихся в слизистой кишечника, является создание специфического микроокружения для дифференцировки Т-регуляторных клеток. В этом участвуют все подвижные клетки врожденного иммунитета, а также клетки интестинального эпителия, которые продуцируют противовоспалительные факторы, такие как TGF- β , IL-10 и RA.

Особое место в этом клеточном сообществе играют антиген-презентирующие клетки — дендритные и макрофаги. Помимо своей основной деятельности — фагоцитоза микроорганизмов и презентации антигенов наивным Т-лимфоцитам, часть антиген-презентирующих клеток, находящихся в lamina propria, приобретает необычные свойства толерогенных дендритных клеток и анергичных макрофагов. Именно эти клетки, как считают многие исследователи, способствуют формированию Т-регуляторных клеток и индукции толерантности [24, 70]. Макрофаги, имеющие фенотип $\text{CD11b}^{\text{high}}\text{CX3CR1}^+$, синтезируют для этого противовоспалительные цитокины IL-10, TGF- β , а CD103^+ миелоидные дендритные клетки способны запасать и продуцировать большие количества RA, являющейся метаболитом пищевого витамина А [25].

Механизмы образования и поддержания таких клеток еще не совсем известны, но они связаны с продуктами нормальной микробиоты. Показано, что некоторые виды кишечных бактерий способны подавлять продукцию провоспалительных цитокинов макрофагами [59]. Микробное влияние может быть опосредовано и через эпителий, который продуцирует TGF- β и RA и осуществляет первичную «подготовку» или кондиционирование дендритных клеток [29].

Недавно было показано, что толерогенные сигналы могут также передаваться дендритным клеткам при фагоцитозе бактерий через фрагменты слизи, содержащие муцин Muc2 [69]. Оказалось, что при фагоцитозе бактерий, покрытых Muc2, в дендритных клетках проис-

ходят подавление активности NF- κ B и индукция синтеза IL-10 и TGF- β , опосредованные взаимодействием углеводных остатков муцина с рецепторами дендритных клеток. Кроме того, важным фактором аттенуации иммунного ответа и индукции синтеза противовоспалительных цитокинов при фагоцитозе комменсалов также является sIgA, которым покрыты кишечные бактерии [45].

Из внутриклеточных механизмов функционирования толерогенных дендритных клеток рассматривают снижение ответа на стимуляцию Toll-подобных рецепторов, подавление пути проведения сигнала через NF- κ B через активацию NOD2 [24] и необходимое участие транскрипционного фактора TRAF6 [21].

Но толерогенные дендритные клетки составляют лишь часть общего пула антиген-презентирующих клеток. В нормальной слизистой кишечника присутствуют также дендритные клетки, которые продуцируют IL-12, IL-23 и другие цитокины, способствующие дифференцировке CD4^+ Т-лимфоцитов по Th1, Th17 и другим типам иммунного ответа [24].

Необходимо отметить, что, несмотря на свое участие в акцептивном ответе в отношении нормальной микробиоты, дендритные клетки кишечника полностью сохраняют способность участвовать в протективном ответе против возможных патогенов [24].

Доминирующим цитокином в слизистой кишечника является TGF- β , который имеет важное значение для индукции Т-регуляторных клеток и синтеза IgA. Его синтезируют дендритные клетки, макрофаги, тучные клетки, интраэпителиальные $\gamma\delta$ Т-клетки, ILC и клетки кишечного эпителия. TGF- β является универсальным медиатором акцептивного врожденного и приобретенного иммунитета.

Реализация акцептивной функции на уровне приобретенного иммунитета

После того, как антиген-презентирующие клетки осуществили презентацию антигенов нормальной микробиоты наивным Т-лимфоцитам, развивается специфический иммунный ответ. CD4^+ клетки могут дифференцироваться по нескольким направлениям. В нормальной слизистой кишечника показано присутствие Th1, Th2, Th17 и Т-регуляторных клеток [25].

Th1 образуются в слизистой тонкой и толстой кишки под действием IL-12 и IL-23, продуцируемых антиген-презентирующими клетками [49]. Роль Th1 и продуцируемого ими цитокина IFN γ в акцептивном иммунитете не ясна. Возможно, они активируются продуктами нормальной микробиоты и служат только для защиты от потенциальных патогенов.

Роль Th2 клеток и синтез IgA

Из всех разнообразных аспектов мукозного иммунитета больше всего публикаций посвящено sIgA, что неудивительно, поскольку этот фактор можно считать ключевым в акцептивном иммунитете [2, 10, 44, 45].

IgA является доминирующим иммуноглобулином среди всех изотипов, синтезируемых в организме человека, и представлен двумя основными компонентами — сывороточным и секреторным, между которыми имеется ряд важных различий (табл. 1).

Сывороточный IgA синтезируется в костном мозге и представляет собой мономерную форму IgA, в то время как секреторный иммуноглобулин (sIgA) синтезируется плазматическими клетками, находящимися в области lamina propria слизистой кишечника, и представляет собой полимерные молекулы, являющиеся чаще димерами, реже тримерами или тетрамерами. Именно sIgA играет важную роль в симбиотических взаимоотношениях.

Значение сывороточного IgA как системного защитного фактора не установлено [54]. Считается, что физиологическая роль этих иммуноглобулинов заключается в оказании противовоспалительного эффекта, вызывающего подавление избыточного иммунного ответа, а их отсутствие повышает риск развития аутоиммунных заболеваний.

Полимерный IgA (в отличие от мономерных иммуноглобулинов) обладает уникальной способностью к транцитозу через клетки

эпителия путем взаимодействия с рецептором для полимерных иммуноглобулинов (pIgR), находящемся на клетках эпителия. При выходе из апикальной части клетки, обращенной в просвет кишечника, IgA присоединяет к себе часть этого рецептора, которая становится так называемым секреторным компонентом (SC) и придает молекуле иммуноглобулина ряд новых свойств.

В отличие от других иммуноглобулинов класса М и G, иммуноглобулины А не обладают способностью взаимодействовать с комплементом. Кроме того, sIgA человека в силу своей конфигурации не может взаимодействовать со своим рецептором FcαR1 (CD89) на фагоцитах [23]. Поэтому sIgA не является опсоином и не опосредует антитело-зависимую клеточную цитотоксичность, то есть не способен выполнять функции уничтожения патогенов, свойственные протективному иммунитету. Напротив, многие исследователи подчеркивают, что IgA, покрывающие кишечные бактерии, не причиняют им вреда [10, 11]. Высказывают предположение о том, что sIgA выполняют лишь косвенную роль в защите от патогенов, которая заключается в поддержании нормальной микробиоты, а симбионты, в свою очередь, уже защищают организм человека от патогенов [17].

Имеются данные о том, что sIgA, покрывающий бактерии, является важным фактором аттенуации иммунного ответа при их фагоцитозе дендритными клетками. Взаимодействие sIgA с дендритными клетками опосредовано через

ТАБЛИЦА 1. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СЫВОРОТОЧНОГО И СЕКРЕТОРНОГО IgA [45, 54, 71, 81]

Характеристика	Сывороточный IgA	Секреторный sIgA
Место синтеза	Костный мозг	Область lamina propria слизистой кишечника
Строение молекулы	Мономер	Полимер
Наличие секреторного компонента (SC)	–	+
Транцитоз через клетки эпителия	–	+
Взаимодействие с FcαR1 (CD89) на фагоцитах (у человека):	+	–
• IgA в комплексе с антигеном (опсонизация, синтез цитокинов, антителозависимая клеточная цитотоксичность);	+	–
• свободный IgA (противовоспалительное действие через FcαR1-FcRγ комплекс)	+	–
Взаимодействие с лектиновыми рецепторами на дендритных клетках (DC-SIGN у человека и SIGNR1 у мыши)	–	+
Активация комплемента по классическому пути	–	–
Активация комплемента по альтернативному пути	+	+
Основная роль	Противовоспалительный эффект, подавление избыточного иммунного ответа	Взаимодействие с симбиотными бактериями, противомикробная защита

лектиновые рецепторы С-типа: DC-SIGN — у человека и SIGNR1 — у мыши [45].

Еще одним важным отличием sIgA от других иммуноглобулинов является его способность работать в секретах, содержащих высокую концентрацию гидролитических ферментов. Большую роль в предохранении молекулы от протеолиза играет SC, который, так же как и тяжелая цепь IgA, высоко гликозилирован. Кроме того, высокая концентрация углеводных остатков на SC придает молекуле sIgA способность с помощью этого фрагмента неспецифически взаимодействовать с различными белковыми молекулами и, в частности, с компонентами слизи [45]. История изучения этого вопроса такова.

Еще в 1991 г. была показана способность молекулы sIgA связывать низкомолекулярный муцин MG2 в слюне человека [5], однако в этой работе речь еще не шла о SC. Спустя 11 лет появилась работа, в которой была установлена возможность взаимодействия между IgA и компонентами слизи респираторного тракта через углеводные остатки высокогликозилированного SC [61]. Было показано, что при взаимодействии с патогенами происходит IgA-опосредованная фиксация бактерий в слизи, способствующая их дальнейшему удалению путем кашлевого толчка. Это явление получило название «иммунного исключения». Последующие работы свидетельствовали о том, что механизмы иммунного исключения помогают задерживать и эффективно удалять патогены *in vivo* и *in vitro* не только с поверхности эпителия дыхательных путей, но и с эпителия кишечника путем перистальтики [8, 45]. Все это касается исключительно протективного иммунитета и рассматривается с точки зрения антимикробной активности sIgA.

Однако рядом исследователей была предложена иная модель, в которой фиксация бактерий в слизи с помощью sIgA рассматривалась как механизм формирования биопленки, необходимой для обитания нормальной микрофлоры в кишечнике [17]. Этот предполагаемый механизм, связанный с промикробным действием sIgA, был назван «иммунным включением».

Практически все комменсалы, находящиеся в тонкой кишке, покрыты sIgA [10]. Хорошо известно, что комменсалы находятся в кишечнике в двух формах: свободного обитания — в виде планктона и фиксированного — в виде биопленки, однако механизм подобного распределения неизвестен. Можно предположить, что важную роль в разделении бактерий на свободных и фиксированных играет sIgA [17]. Так, согласно описанной выше модели, sIgA с помощью секреторного компонента может взаимодействовать с компонентами слизи

и удерживать бактерии в пределах биопленки. С одной стороны, при этом создаются преимущества для бактерий, поскольку биопленка позволяет им проживать в среде, богатой питательными веществами, препятствует вымыванию бактерий, создает возможность близких контактов и различного рода межмикробной кооперации внутри сообщества. С другой стороны, фиксация бактерий в пределах биопленки защищает организм хозяина и не дает им возможности присоединяться к эпителию. Важная роль sIgA и муцина в формировании биопленки рассматривается также и другими исследователями [47].

Считается, что существование в свободной форме в виде планктона также биологически оправдано и предпочтительно для диссеминации бактерий [17]. Этому могут способствовать полимерные молекулы sIgA, взаимодействующие с поверхностными молекулами микроорганизмов, вызывающие агрегацию микроорганизмов и блокирующие их адгезию к эпителию [53]. В одной из классических работ было показано, что бактерии, агрегированные sIgA, прикрепляются к эпителию человека *in vitro* хуже, чем не агрегированные [80]. Более поздние исследования показали, что эффект влияния агрегатинов на адгезию бактерий *in vitro* зависит от концентрации антител: в низких концентрациях адгезия может увеличиваться, а при больших концентрациях иммуноглобулинов, когда образуются большие агрегаты, адгезия подавляется [17].

Сама по себе агрегация не влияет на физиологию и рост бактерий. Но взаимодействие с IgA может влиять на экспрессию некоторых генов, например, ответственных за синтез капсулярных полисахаридов [60]. Предполагают, что иммунологические механизмы могут оказывать селективное давление на кишечных бактерий в плане отбора тех из них, которые взаимодействуют с sIgA. Считают, что такое взаимодействие с материнскими IgA способствует адгезии бактерий и играет важную роль в период заселения кишечника и формирования микробного биоценоза у детей [17].

Еще одной важной функцией sIgA считают его способность усиливать транспорт бактерий через М-клетки эпителия кишечника. Было показано, что sIgA селективно прикрепляется к М-клеткам Пейеровых бляшек человека и мыши, однако рецептор для антитела на М-клетках не был идентифицирован [33]. При этом также было показано, что комплексы бактерий и sIgA, пройдя через М-клетки, фагоцитируются толерогенными CD11c⁺CD11b⁺ дендритными клетками. Анализ экспрессии цитокинов в Пейеровых бляшках продемонстрировал, что бактерии, покрытые sIgA, вызывают

аттенуацию иммунного ответа, выражающуюся в подавлении синтеза провоспалительных цитокинов и поддержании постоянного уровня синтеза IL-10 [45]. Таким образом, sIgA не только облегчает прохождение симбиотных бактерий через М-клетки, но и влияет на формирование противовоспалительного ответа. При взаимодействии бактерий, покрытых sIgA, с клетками кишечного эпителия *in vitro*, наблюдается отсутствие провоспалительного ответа и продукция противовоспалительного хемокина TSLP [47].

На экспериментальных животных с генетическими дефектами синтеза IgA было показано, что иммуноглобулины могут существенным образом влиять на состав и расселение нормальной микробиоты [75, 78]. Таким образом, IgA также осуществляет функции учета и контроля жизнедеятельности микробного биоценоза.

Известно, что синтез sIgA индуцируется присутствием нормальной микробиоты, что подтверждается снижением продукции sIgA в тонком кишечнике у гнотобионтов и восстановлением синтеза после колонизации мышей нормальной микробиотой [24]. Кроме того, показано, что кишечные бактерии и растворимые продукты их жизнедеятельности (такие как LPS и бутират) влияют на экспрессию рецептора pIgR, необходимого для транспорта sIgA через эпителиальные клетки в просвет кишечника [34]. Этот факт является еще одним примером тесного взаимодействия механизмов врожденного и приобретенного иммунитета, направленного на поддержание нормальной работы микробиоценоза в кишечнике.

Во многих экспериментальных работах указывается, что индукция синтеза sIgA, являющаяся основным ответом адаптивного иммунитета на поступающие в организм антигены нормальной микробиоты, может происходить в слизистой кишечника Т-зависимым и Т-независимым образом.

«Классический» вариант синтеза специфических антител индуцируется в Пейеровых бляшках и продолжается в мезентериальных лимфатических узлах, после чего В2-лимфоциты выходят через лимфу в кровоток, а затем возвращаются обратно в область lamina propria слизистой кишечника. Для осуществления Т-зависимого переключения синтеза на sIgA необходимо участие Th2-лимфоцитов с соответствующим набором цитокинов: IL-4, IL-6, IL-10, TGF- β , а также получение сигналов от многих клеток врожденного иммунитета и клеток стромы [38, 71]. Важную роль в синтезе sIgA играет также ретиноевая кислота (RA), продуцируемая эпителием кишечника, стромой мезентериальных узлов и CD103⁺ дендритными клетками. TSLP, выделяемый эпителием, направляет дифференцировку CD4⁺ клеток по Th2-типу [11, 44].

На модели мышей было показано, что помимо Т-зависимого синтеза IgA в слизистой кишечника происходит также и Т-независимый синтез. Однако эти животные имеют существенные различия в продукции IgA антител и количестве В1-лимфоцитов по сравнению с человеком [56, 71, 81].

В перитонеальной полости мышей содержится большое количество В1-лимфоцитов, которые мигрируют оттуда в область lamina propria и размножаются под действием IL-5 и IL-15. В1-лимфоциты относятся к клеткам врожденного иммунитета и способны к Т-независимому синтезу полиреактивных антител М-класса. В настоящее время считается, что В1-лимфоциты, находясь в организованной части лимфоидной ткани слизистой кишечника (Пейеровы бляшки, изолированные лимфоидные фолликулы и мезентериальные лимфатические узлы), могут Т-независимым образом переключать синтез иммуноглобулинов на IgA [11, 44, 56]. Для этого необходима стимуляция их TLRs и участие дендритных клеток или клеток эпителия, продуцирующих TGF- β , BAFF (B cell-activating factor) и APRIL (a proliferation-inducing ligand).

Что же касается участия В1-лимфоцитов в синтезе IgA в слизистой желудочно-кишечного тракта человека и вклада этих молекул в общий пул sIgA, то этот вопрос остается открытым [56]. У взрослого человека, в отличие от мыши, В1-лимфоцитов мало, и они проявляют себя в основном в эмбриональном периоде. До недавнего времени считалось, что Т-независимое переключение класса синтеза IgA невозможно [71]. В 2007 г. появилась работа, в которой была показана возможность переключения класса с IgM на IgA2 и с IgA1 на IgA2 Т-независимым образом у человека с участием цитокина APRIL, продуцируемого клетками кишечного эпителия [22]. Однако проблема определения В1-лимфоцитов у человека остается до конца нерешенной, так как не существует единого мнения о том, что же такое В1-лимфоциты и какими маркерами они характеризуются [10, 56].

Возможно, что вклад неспецифических естественных IgA, продуцируемых В1-лимфоцитами, сильно преувеличен, а приписываемая им полиреактивность относится к «классическим» sIgA, продуцируемым В2-лимфоцитами, и связана с гипергликозилированными участками молекулы в области Fc и SC, которые Fab-независимым образом могут взаимодействовать с различными антигенами [47].

Роль Th9 клеток

Th9 представляют собой недавно описанный вариант дифференцировки CD4⁺ Т-лимфоцитов [68, 83]. Th9 лимфоциты индуцируются под действием цитокинов IL-4 и TGF- β , и проду-

цируют свой основной цитокин IL-9. Они тесно связаны с Th2 лимфоцитами. Окончательно не установлено, происходят ли Th9 клетки из наивных CD4⁺ Т-лимфоцитов или дифференцируются сначала в Th2 клетки, а затем уже в Th9 лимфоциты. В противоинфекционной защите Th9-клетки формируют отдельный тип ответа для защиты от гельминтов [41]. Роль этих клеток в акцептивном иммунитете в литературе не рассматривается.

Большинство публикаций посвящено значению этого типа ответа в патогенезе бронхиальной астмы. Установлено, что Th9 лимфоциты, через продуцируемый ими IL-9, вызывают гиперплазию и пролиферацию бокаловидных клеток, а также усиление продукции слизи в эпителии дыхательных путей, что играет важную роль в развитии аллергических заболеваний. Кроме того, в регуляции продукции слизи участвуют также Th2 клетки, продуцирующие IL-13 и IL-9. Животные с гиперэкспрессией этих цитокинов демонстрируют увеличение продукции слизи бокаловидными клетками дыхательных путей [42, 84].

Аналогичные данные были получены не только в эпителии дыхательных путей, но и в кишечнике. На трансгенных мышах с гиперэкспрессией IL-9 была показана активация бокаловидных клеток в слизистой кишечника, характеризующаяся увеличением экспрессии гена муцина Muc2 и некоторых других генов, связанных с этими клетками [74]. Таким образом, эпителиальные клетки дыхательных путей и кишечника являются эфферентным звеном адаптивного иммунного ответа. Th9 лимфоциты и продуцируемый ими IL-9 регулируют продукцию слизи не только в дыхательных путях, но и в слизистой желудочно-кишечного тракта, что позволяет их рассматривать как важную составляющую акцептивного иммунитета.

Помимо Th9 и Th2, IL-9 могут также синтезировать Th17 и Т-регуляторные клетки, а также многие клетки врожденного иммунитета, такие как тучные клетки, ILC, NKT [83].

Роль Th17 клеток

Изучению роли Th17 в слизистой кишечника посвящено значительное число работ [24, 49]. Индукция этих клеток тесно связана с присутствием нормальной микробиоты, а у безмикробных животных Th17 отсутствуют [49]. Отдельные виды симбионтных микроорганизмов, также как и их продукты могут по-разному регулировать направление дифференцировки CD4⁺ клеток как в сторону индукции ответа Th17 типа, так и по другим направлениям [24, 25, 65]. Одним из возможных механизмов такого влияния считают прямое воздействие микробных продуктов на TLRs CD4⁺ клеток.

Для образования Th17 лимфоцитов необходимо создание в слизистой кишечника определенного цитокинового микроокружения, состоящего из TGF- β , IL-6 и IL-23 [24]. Основными продуцентами этих факторов являются дендритные клетки, хотя и эпителиальные, и другие клетки врожденного иммунитета также принимают в этом участие.

Основными эффекторными цитокинами Th17-клеток являются IL-17 и IL-22, роль которых в акцептивном иммунитете заключается в регуляции пролиферации и дифференцировки кишечного эпителия, а также в стимуляции в этих клетках продукции антибактериальных пептидов. Совместно с Th17 в контроле за этими важными процессами, реализуемыми на уровне эпителия, принимают участие также и другие клетки слизистой кишечника. Кроме Th17 лимфоцитов, IL-17 продуцируют NK, NKT, $\gamma\delta$ T-клетки и CD8-клетки, а IL-22 – Th22 и ILC.

Роль Т-регуляторных клеток и создание толерантности. Пероральная толерантность как особый вид адаптивного ответа

Явление иммунологической толерантности было открыто в 50-е гг. XX в. Медавара и Бернетом и рассматривалось как механизм ограничения иммунологических реакций на собственные антигены организма. Долгие годы этот раздел иммунологии был «законсервирован» в узком кругу специалистов и не имел сферы практического приложения. Но затем все изменилось.

В середине 90-х гг. XX в. были описаны Т-регуляторные клетки, которые стали считать основными участниками иммунологической толерантности. В 2003 г. в двух лабораториях независимо было показано, что эти клетки экспрессируют транскрипционный фактор Foxp3 [19, 28], что сделало возможным их фенотипирование и дальнейшее изучение. С этого момента исследование Т-регуляторных клеток стало магистральным направлением едва ли не всех разделов современной иммунологии.

Так совпало, что последнее десятилетие оказалось временем больших открытий в области изучения симбионтных бактерий человека и животных, что послужило стимулом к изучению механизмов толерантности к антигенам нормальной микробиоты и пищи. В результате этого иммунологическая толерантность стала не только одной из самых востребованных областей биологии, но и появилась реальная возможность изучения этого явления как особого вида адаптивного иммунного ответа, связанного с действием Т-регуляторных лимфоцитов.

На основании большого количества экспериментальных данных по удалению или адаптивному переносу Т-регуляторных клеток было

установлено, что они препятствуют развитию аутоиммунных и аллергических заболеваний, однако конкретные механизмы этого неизвестны. Основной их функцией считают супрессию разных видов иммунного ответа — от воспаления, индуцированного клетками врожденного иммунитета, до подавления пролиферации различных популяций эффекторных Т-клеток [57]. Для проявления супрессорной активности Т-регуляторным клеткам необходимо экспрессировать транскрипционный фактор Foxp3.

Прежде чем рассматривать роль Т-регуляторных клеток в поддержании гомеостаза слизистой кишечника, где происходит одновременное создание и поддержание толерантности к большому количеству микробных и пищевых антигенов, разберем механизмы пероральной толерантности (oral tolerance), создаваемой искусственно в эксперименте к какому-нибудь одному чужеродному антигену (чаще других используют овальбумин).

Явление пероральной толерантности было открыто более 100 лет назад Безредкой и заключается в том, что предварительное скармливание антигена животным вызывает при его последующем парентеральном введении подавление клеточного и гуморального иммунного ответа [18]. Основным критерием развития этого состояния считают подавление специфического клеточно-опосредованного иммунитета (Th1) и продукции IFN γ . При этом в слизистой кишечника отмечают активную продукцию IgA, однако местно или системно подавляется синтез IgG и IgE.

Считают, что важную роль в механизмах создания и поддержания пероральной толерантности играют Т-регуляторные клетки, которые действуют совместно с другими клетками иммунной системы. В этом процессе принимают участие плазмцитоидные дендритные клетки, $\gamma\delta$ T-клетки, NKT и CD8 $^{+}$ Т-лимфоциты с регуляторными функциями. Большое значение также имеют Th2-лимфоциты и Th2-зависимые цитокины, такие как IL-4, IL-10 и TGF- β . При этом провоспалительные цитокины — IFN γ , IL-12 и IL-18 действуют противоположным образом и препятствуют развитию пероральной толерантности [18].

Теперь обратимся к данным по изучению естественной толерантности в слизистой кишечника, развивающейся в физиологических условиях. Присутствие CD4 $^{+}$ CD25 $^{+}$ Foxp3 $^{+}$ Т-регуляторных клеток в слизистой кишечника нормальных мышей индуцируется нормальной микробиотой — у безмикробных животных число и функциональная активность таких клеток резко снижены [24, 77]. Разные виды микроорганизмов могут по-разному влиять на дифференцировку CD4 $^{+}$ клеток как в сторо-

ну образования, так и подавления активности Т-регуляторных клеток [65]. Одним из возможных механизмов считается прямое воздействие продуктов бактерий на TLRs Т-регуляторных клеток.

Для индукции этих клеток необходимо создание микроокружения, богатого TGF- β и IL-10. В этом принимают участие толерогенные дендритные клетки, макрофаги и другие клетки врожденного иммунитета, присутствующие в слизистой кишечника, а также клетки эпителия.

Есть доказательства того, что Т-клеточные рецепторы (TCR) Т-регуляторных клеток слизистой кишечника являются специфичными к антигенам нормальной микробиоты. Поскольку анализировать полный поликлональный репертуар TCR не представляется возможным, авторы использовали трансгенных мышей с ограниченным разнообразием рецепторов. В двух работах, выполненных на разных моделях, были секвенированы TCR Т-регуляторных клеток кишечника и показано, что большая часть рецепторов распознает антигены нормальной микробиоты этих животных [14, 39].

В организме Foxp3 $^{+}$ Т-регуляторные клетки представлены двумя большими популяциями: тимусными, или естественными (nTregs), с одной стороны, и периферическими, или индуцированными (iTregs), с другой. Первые образуются внутри тимуса, а вторые индуцируются в периферических лимфоидных органах из CD4 $^{+}$ клеток в условиях определенного микроокружения. Эти популяции Т-регуляторных клеток имеют очень незначительные фенотипические различия и их трудно разделить [6].

Как предполагают, тимусные Т-регуляторные клетки отвечают в основном за поддержание толерантности к собственным антигенам и препятствуют развитию аутоиммунных заболеваний, а периферические — проявляют свою активность при ответе на чужеродные антигены при инфекциях и беременности [31]. По поводу того, к какой из этих групп относятся Т-регуляторные клетки слизистой кишечника, данные противоречивы.

В лаборатории А.Ю. Руденского была разработана модель избирательного подавления образования и функционирования iTregs [32]. Эксперименты проводили на мышах с дефектом CNS1, который представляет собой интронный усилитель Foxp3, необходимый в процессе образования iTregs для обеспечения проведения сигнала от TGF β и RA. У таких животных с дефицитом iTregs наблюдали изменение состава нормобиоты, нарушение толерантности к антигенам нормальной микробиоты и пищи, а также развитие аллергического воспаления. Авторы пришли к выводу, что за взаимодействие с нор-

мальной микробиотой отвечают iTregs. Такого же мнения придерживаются и другие ученые [39, 57].

Однако есть работа, в которой изучали репертуар TCR T-регуляторных клеток тимуса и кишечника трансгенных мышей и пришли к выводу о том, что поддержание гомеостаза слизистой кишечника осуществляют T-регуляторные клетки, имеющие тимусное происхождение [14]. По данным этих авторов nTregs составляют большинство T-регуляторных клеток слизистой кишечника, и репертуар их рецепторов зависит от состава микробиоты.

Сведений об эффекторных механизмах T-регуляторных клеток не так много. Считают, что основным механизмом, с помощью которого T-регуляторные клетки осуществляют свои функции, является продукция противовоспалительных цитокинов — TGF- β и IL-10, но также возможно и взаимодействие с клетками-мишенями путем непосредственного контакта [31].

По поводу того, какие реакции и каким образом подавляют T-регуляторные клетки, находящиеся в слизистой кишечника, имеются лишь догадки. Показано, что CD4⁺Foxp3⁺ T-регуляторные клетки находятся в области lamina propria слизистой кишечника и экспрессируют высокие уровни TGF- β и IL-10. Эта область считается местом иммунной супрессии — предполагают, что там происходит подавление пролиферации T-лимфоцитов и активности макрофагов [57].

Высказывают и другие мнения, например о том, что T-регуляторные клетки с помощью продукции TGF- β осуществляют не супрессорную, а иммунорегуляторную функцию, направляя иммунный ответ в сторону продукции IgA и образования Th17 [11]. Этот цитокин необходим для переключения синтеза иммуноглобулинов на IgA в В-лимфоцитах, а также для дифференцировки Th17.

В литературе также обсуждается вопрос о высокой пластичности и функциональном разнообразии T-регуляторных клеток. Показана их способность в определенном микроокружении превращаться в другие эффекторные T-лимфоциты, такие как Th1, Th2 и Th17, с продукцией цитокинов, соответствующих этим видам ответа [64]. Высказывают мнение о том, что T-регуляторные клетки обладают уникальной адаптационной возможностью — могут изменять свою транскрипционную программу и выполнять различные функции в зависимости от микроокружения подобно хамелеону [67].

Недавно было показано, что Foxp3⁺ T-регуляторные клетки, а также продуцируемый ими TGF- β играют важную роль в образовании и функционировании CD8⁺ T-клеток памяти [15, 82]. В области lamina propria и внутриэпите-

лиальном пространстве находится большое количество CD8⁺ T-лимфоцитов, а также других цитотоксических клеток, таких как NK, NKT и $\gamma\delta$ T-клетки. Во взаимодействиях иммунной системы с симбиотными бактериями исследована роль этих клеток лишь как продуцентов цитокинов. Возможно, что их цитотоксическая активность имеет большое значение для взаимодействия с населяющими нас вирусами, которые пока не изучены и как симбионты не рассматриваются.

Кроме того, продуцируемый T-регуляторными клетками плеiotропный цитокин TGF- β оказывает ряд важных гомеостатических эффектов в отношении клеток эпителия — влияет на их дифференцировку, подавляет экспрессию TLR2, а также стабилизирует проницаемость кишечника, что является ключевым фактором регуляции поступления в организм микробных и пищевых антигенов [76]. Например, известно, что доза и кратность поступления антигена *per os* имеет большое значение для механизма развития пероральной толерантности [18].

Таким образом, можно предположить, что T-регуляторные клетки участвуют в акцептивном иммунитете скорее не как супрессоры, а как регуляторы иммунного ответа, чем вполне оправдывают свое название. Под воздействием антигенных стимулов со стороны симбиотных микроорганизмов в организме хозяина развивается и постоянно поддерживается особая форма адаптивного иммунного ответа с участием T-регуляторных клеток — пероральная толерантность.

Заключение

За последние десятилетия был получен целый ряд новых данных, позволивших сформировать новое представление о роли нормальной микробиоты. В 2009 г. было закончено полное секвенирование генома нормальной микробиоты человека (Human microbiome project) и уточнен ее состав [55]. По современным представлениям организм человека является гигантской химерой, состоящей из 10¹³ клеток собственного организма и 10¹⁴ клеток различных симбиотных микроорганизмов, обитающих на коже и слизистых оболочках [79]. Тем самым, клетки человека составляют всего лишь 10% от общего числа, а 90% клеток — клетки бактерий.

Многочисленные клинические и экспериментальные данные, полученные при исследовании различных изменений нормальной микробиоты, позволили по-новому посмотреть на патогенез многих заболеваний, в частности, аллергических и аутоиммунных. Теперь их рассматривают как болезни «суперорганизма», включающего не только клетки человека,

но и симбиотические микроорганизмы [16, 49]. Неудивительно, что новые знания потребовали пересмотра ряда позиций и со стороны иммунологов, многие из которых придерживаются достаточно консервативных взглядов и не желают отказываться от существующих догматов.

Исторически сложилось так, что все достижения иммунологии были связаны с противоинфекционным иммунитетом. Вместе с тем было бы неправильно свести роль иммунной системы только к защите от патогенов. С позиций «классической» иммунологии, основной задачей иммунной системы считается распознавание «своего» и «чужого» с последующим удалением из организма чужеродного материала, под которым подразумеваются патогены, но при этом с сохранением неприкосновенности собственных клеток и тканей. Однако эта парадигма не может быть применена к целому ряду важных разделов иммунологии, которые не имеют отношения к борьбе с инфекциями. В качестве примера можно привести иммунологию опухолей, аутоиммунных болезней, беременности, тканевого повреждения. Также невозможно объяснить взаимодействие иммунной системы с симбиотными бакте-

риями с точки зрения борьбы с патогенами, поскольку в данном случае антигены чужеродных микроорганизмов хотя и распознаются, но иммунный ответ организма не приносит им никакого вреда.

Все сказанное выше позволяет предположить, что в организме, помимо протективной функции, осуществляющей противоинфекционную защиту, существуют и другие важные функции иммунитета, причем их выполнение в организме может происходить одновременно и независимо друг от друга, поскольку оно реализуется через разные молекулы и клетки.

В литературе уже накопилось достаточно данных, чтобы в качестве одной из таких самостоятельных функций иммунной системы рассматривать акцептивную функцию, устанавливающую взаимоотношения с симбиотными микроорганизмами [1]. В этом случае стратегия макроорганизма заключается в установлении и поддержании мирного сосуществования с полезными бактериями, а также их сохранения и передачи потомству.

В табл. 2 приведено сопоставление основных эффекторных звеньев акцептивного и протективного иммунитета.

ТАБЛИЦА 2. СРАВНЕНИЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ, НАПРАВЛЕННЫХ ДЛЯ БОРЬБЫ С ПАТОГЕНАМИ (ПРОТЕКТИВНЫЙ ИММУНИТЕТ) И ДЛЯ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ С НОРМАЛЬНОЙ МИКРОБИОТОЙ (АКЦЕПТИВНЫЙ ИММУНИТЕТ)

Характеристика	Иммунитет	
	Протективный	Акцептивный
Синтез цитокинов клетками кишечного эпителия	Провоспалительные цитокины и хемокины	Противовоспалительные факторы: TGF- β , TSLP, RA
Контакт фагоцитов с микроорганизмами	Прямой контакт, фагоцитоз неограничен	Нет прямого контакта, фагоциты и микробы разделены эпителием, фагоцитоз строго ограничен
Растворимые молекулы, участвующие в фагоцитозе	Опсонины: комплемент, СРБ, маннозосвязывающий белок, антитела IgG	Иммунорегуляторные молекулы: sIgA и муцин Muc2
Th2-тип ответа	Антитела IgG1, IgG3 и IgM классов, фиксирующие комплемент; опсонизирующая и антитело-зависимая цитотоксическая активность	sIgA не связывает комплемент, не является опсонином, вызывает агрегацию бактерий, связывается с компонентами слизи
Th9-Th2-тип ответа, продукция IL-9, IL-13	Активация тучных клеток и эозинофилов	Усиление пролиферации бокаловидных клеток и синтеза слизи
Th17-тип ответа, продукция IL-17, IL-22	Привлечение нейтрофилов	Регуляция пролиферации и дифференцировки эпителия, а также синтеза антибактериальных пептидов
Основной тип иммунного ответа CD4 ⁺ клеток	Разные типы ответа, в зависимости от индивидуальных особенностей возбудителя: Th1, Th2, Th9, Th17	Один тип суммарного иммунного ответа ко всем симбионтам (толерантность) с преобладанием Th2 и T-регуляторных клеток
Основной медиатор	Провоспалительные цитокины	TGF- β
Взаимоотношения микроорганизмов с организмом человека	Патологические	Физиологические
Основная морфологическая характеристика	Воспаление	Отсутствие воспаления

Основой акцептивного, также как и протективного, иммунитета является врожденный иммунитет. В отличие от протективного ответа, при котором фагоциты контактируют с патогеном непосредственно, симбионтные бактерии отделены от фагоцитов барьерными тканями. Характерной особенностью акцептивного иммунитета является его «разноэтажность» — одни молекулы предназначены для «внутреннего употребления» и работают в подслизистой, а другие — выделяются наружу (в просвет кишки) для непосредственного взаимодействия с комменсалами.

При взаимодействии с симбионтными бактериями клетки эпителия становятся главными участниками реакций врожденного иммунитета и выделяют наружу для взаимодействия с бактериями слизь и антибактериальные пептиды. В то же самое время в эпителии идет секреция иммунорегуляторных молекул, поступающих внутрь организма. Кроме того, кишечный эпителий, покрытый слизью и антибактериальными пептидами, играет роль биологического фильтра, который пропускает во внутреннюю среду организма строго ограниченные микробные сигналы.

В подслизистой к MAMPs добавляются медиаторные молекулы, происходящие от подвижных клеток слизистой оболочки, представленных большим разнообразием клеток врожденного иммунитета. В целом создается микроокружение, богатое противовоспалительными цитокинами, в котором происходит дифференцировка CD4⁺ Т-лимфоцитов и развитие адаптивного иммунного ответа.

Адаптивный иммунный ответ, развивающийся в организме в ответ на патогены, отличается от стереотипной реакции фагоцитов тем, что представляет собой несколько разных типов иммунного ответа, один из которых считается наиболее эффективным в борьбе с данной инфекцией. Например, грам-негативные бактерии могут быть успешно элиминированы с помощью IgM и IgG антител и комплемента, гелиминты — с помощью IgE антител и тучных клеток, внутриклеточные паразиты — при помощи Т-клеточно-опосредованного ответа и т.д.

При акцептивном иммунитете ответ развивается не против какого-либо одного микро-организма, а в отношении сотен видов различ-

ных комменсалов одновременно. Показано, что в ответ на микробные антигены дифференцировка CD4⁺ клеток успешно осуществляется по нескольким направлениям с доминированием Th2-типа ответа и находится под контролем Т-регуляторных клеток. Ключевой молекулой адаптивного ответа и главным белком, секретруемым наружу для взаимодействия с бактериями, является sIgA.

При этом в ходе адаптивного иммунного ответа могут дополнительно использоваться и неспецифические взаимодействия. Например, существуют и высокоспецифичный синтез IgA к определенным антигенам бактерий и возможность Fab-независимого неспецифического взаимодействия с бактериями. Другим примером могут служить Т-регуляторные клетки, которые индуцируются специфическими антигенами, а эффект проявляют полиспецифично в отношении также и других антигенов.

Все клетки иммунной системы выполняют строго регламентированные функции, направленные на сохранение и поддержание жизнедеятельности полезных бактерий. Основной задачей иммунной системы является распознавание чужеродных антигенов и постоянное поддержание состояния толерантности на основе сложных кооперативных взаимодействий систем врожденного и приобретенного иммунитета.

Еще остается много неясного в механизмах взаимодействия иммунной системы и нормальной микробиоты, однако нет сомнения в том, что микробный биоценоз и иммунитет слизистой кишечника работают как единое целое. Важно подчеркнуть, что воздействие микробных продуктов носит не столько местный, сколько системный характер. Возникающее при этом состояние толерантности к антигенам нормальной микробиоты и пищи (пока еще неясным образом) препятствует развитию аутоиммунных и аллергических заболеваний, а дисбиозы лежат в основе развития патологических состояний.

Мы надеемся, что ход дальнейших исследований подтвердит необходимость выделения акцептивной функции иммунитета и возможность рассматривать ее как самостоятельное и независимое достижение эволюции живых существ.

Список литературы/References

1. Климович В.Б. Актуальные проблемы эволюционной иммунологии // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. 2002. Т. 38, № 5. С. 442–451. [Klimovich V.B. Actual problems of evolutionary immunology. *Zhurnal evolyutsionnoi biokhimii i fiziologii* = *J. Evol. Biochem. Physiol.*, 2002, vol. 38, no. 5, pp. 562–574. (In Russ.)]
2. Климович В.Б., Самойлович М.П. Иммуноглобулин А (IgA) и его рецепторы // Медицинская иммунология. 2006. Т. 8, № 4. С. 483–500. [Klimovich V.B., Samoilovich M.P. Immunoglobulin A (IgA) and its receptors. *Meditsinskaya Immunologiya* = *Medical Immunology (Russia)*, 2006, vol. 8, no. 4, pp. 483–500. doi: 10.15789/1563-0625-2006-4-483-500 (In Russ.)]
3. Кокряков В.Н. Очерки о врожденном иммунитете. СПб.: Наука, 2006. 261 с. [Kokryakov V.N. *Oчерki o vrozhdennom immunitete* [Essays on innate immunity]. St. Petersburg: NAUKA, 2006. 261 p.]

4. Bevins C.L., Ganz T. Antimicrobial peptides of the alimentary tract of mammals / Mammalian host defense peptides; eds. Devine D.A., Hancock R.E.W. UK: Cambridge University Press, 2004, pp. 161–188.
5. Biesbrock A.R., Reddy M.S., Levine M.J. Interaction of salivary mucin-secretory immunoglobulin A complex with mucosal pathogens. *Infect. Immun.*, 1991, vol. 59, no. 10, pp. 3492–3497.
6. Bilate A.M., Lafaille J.J. Induced CD4⁺Foxp3⁺ regulatory T-cells in immune tolerance. *Annu. Rev. Immunol.*, 2012, vol. 30, pp. 733–758. doi: 10.1146/annurev-immunol-020711-075043
7. Boehm T. Evolution of vertebrate immunity. *Curr. Biol.*, 2012, vol. 22, pp. R722–R732. doi: 10.1016/j.cub.2012.07.003
8. Boullier S., Tanguy M., Kadaoui K.A., Caubet C., Sansonetti P., Corthesy B., Phalipon A. Secretory IgA-mediated neutralization of *Shigella flexneri* prevents intestinal tissue destruction by down-regulating inflammatory circuits. *J. Immunol.*, 2009, vol. 183, pp. 5879–5885. doi: 10.4049/jimmunol.0901838
9. Brandl K., Pitas G., Schnabl B., DeMatteo R.P., Pamer E.G. MyD88-mediated signals induce the bacterial lectin RegIII gamma and protect mice against intestinal *Listeria monocytogenes* infection. *J. Exp. Med.*, 2007, vol. 204, pp. 1891–1900. doi: 10.1084/jem.20070563
10. Brandtzaeg P. Secretory IgA: designed for anti-microbial defense. *Front. Immunol.*, 2013, vol. 4, pp. 1–17. doi: 10.3389/fimmu.2013.00222
11. Brown E.M., Sadarangani M., Finlay B.B. The role of the immune system in governing host-microbe interactions in the intestine. *Nature Immunol.*, 2013, vol. 14, no. 7, pp. 660–667. doi: 10.1038/ni.2611
12. Burger-Van Paassen N., Vincent A., Puiman P.J., Van der Sluis M., Bouma J., Boehm G., Van Goudoever J.B., Van Seuningen I., Renes I.B. The regulation of intestinal mucin MUC2 expression by short-chain fatty acids: implications for epithelial protection. *Biochem. J.*, 2009, vol. 420, pp. 211–219. doi: 10.1042/BJ20082222
13. Cash H.L., Whitham C.V., Behrendt C.L., Hooper L.V. Symbiotic bacteria direct expression of an intestinal bacterial lectin. *Science*, 2006, vol. 313, pp. 1052–1054. doi: 10.1126/science.1127119
14. Cebula A., Seweryn M., Rempala G.A., Pabla S.S., McIndoe R.A., Denning T.L., Bry L., Kraj P., Kisielow P., Ignatowicz L. Thymus-derived regulatory T cells contribute to tolerance to commensal microbiota. *Nature*, 2013, vol. 497, no. 7448, pp. 258–262. doi: 10.1038/nature12079
15. De Goër de Herve M.G., Jaafoura S., Vallee M., Taoufik Y. Foxp3⁺ regulatory CD4 T cells control the generation of functional CD8 memory. *Nat. Commun.*, 2012, vol. 3, no. 986. doi: 10.1038/ncomms1992 doi: 10.1038/ncomms1992
16. Eberl G. A new vision of immunity: homeostasis of the superorganism. *Mucosal Immunol.*, 2010, vol. 3, no. 5, pp. 450–460. doi: 10.1038/mi.2010.20
17. Everett M.L., Palestrant D., Miller S.E., Bollinger R.R., Parker W. Immune exclusion and immune inclusion: a new model of host-bacterial interactions in the gut. *Clin. Appl. Immunol. Rev.*, 2004, vol. 4, pp. 321–332. doi: 10.1016/j.cair.2004.03.001
18. Faria A.M.C., Weiner H.W. Oral tolerance. *Immunol. Rev.*, 2005, vol. 206, pp. 232–259.
19. Fontenot J.D., Gavin M.A., Rudensky A.Y. Foxp3 programs the development and function of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells. *Nat. Immunol.*, 2003, vol. 4, no. 4, pp. 330–336. doi: 10.1038/ni904
20. Frantz A.L., Rogier E.W., Weber C.R., Shen L., Cohen D.A., Fenton L.F., Bruno M.E.C., Kaetzel C.S. Targeted deletion of MyD88 in intestinal epithelial cells results in compromised antibacterial immunity associated with down-regulation of polymeric immunoglobulin receptor, mucin-2, and antibacterial peptides. *Mucosal Immunology*, 2012, vol. 5, no. 5, pp. 501–512. doi: 10.1038/mi.2012.23
21. Han D., Walsh M.C., Cejas P.J., Dang N.N., Kim Y.F., Kim J., Charrier-Hisamuddin L., Chau L., Zhang Q., Bittinger K., Bushman F.D., Turka L.A., Shen H., Reizis B., DeFranco A.L., Wu G.D., Choi Y. Dendritic cell expression of the signaling molecule TRAF6 is critical for gut microbiota-dependent immune tolerance. *Immunity*, 2013, vol. 38, pp. 1211–1222. doi: 10.1016/j.immuni.2013.05.012
22. He B., Xu W., Santini P.A., Polydorides A.D., Chiu A., Estrella J., Shan M., Shadbun A., Villanacci V., Plebani A., Knowles D.M., Rescigno M., Cerutti A. Intestinal bacteria trigger T-cell-independent IgA2 class switching by inducing epithelial cell secretion of the cytokine APRIL. *Immunity*, 2007, vol. 26, pp. 812–826. doi: 10.1016/j.immuni.2007.04.014
23. Herr A.B., Ballister E.R., Bjorkman P.J. Insights into IgA-mediated immune responses from the crystal structures of human FcαRI and its complex with IgA1-Fc. *Nature*, 2003, vol. 423, pp. 614–620.
24. Hill D.A., Artis D. Intestinal bacteria and the regulation of immune cell homeostasis. *Annu. Rev. Immunol.*, 2010, vol. 28, pp. 623–667. doi: 10.1146/annurev-immunol-030409-101330
25. Honda K., Takeda K. Regulatory mechanisms of immune responses to intestinal bacteria. *Mucosal Immunol.*, 2009, vol. 2, no. 3, pp. 187–196. doi: 10.1038/mi.2009.8
26. Hooper J.V., Littman D.R., Macpherson A.J. Interactions between the microbiota and the immune system. *Science*, 2012, vol. 336, pp. 1268–1273. doi: 10.1126/science.1223490
27. Hooper L.V., Stappenbeck T.S., Hong C.V., Gordon J.I. Angiogenins: a new class of microbicidal proteins involved in innate immunity. *Nat. Immunol.*, 2003, vol. 4, pp. 269–273. doi: 10.1038/ni888
28. Hori S., Nomura N., Sakaguchi S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3. *Science*, 2003, vol. 299, pp. 1057–1061. doi: 10.1126/science.1079490
29. Iliev I.D., Mileti E., Matteoli G., Chieppa M., Rescigno M. Intestinal epithelial cells promote colitis-protective regulatory T-cell differentiation through dendritic cell conditioning. *Mucosal Immunol.*, 2009, vol. 2, pp. 340–350. doi: 10.1038/mi.2009.13
30. Johansson M.E.V., Holmen Larsson J.M., Hansson G.C. The two mucus layers of colon are organized by the MUC2 mucin, whereas the outer layer is a legislator of host-microbial interactions. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2011, vol. 108, suppl. 1, pp. 4659–4665. doi: 10.1073/pnas.1006451107
31. Josefowicz S.Z., Lu L.-F., Rudensky A.Y. Regulatory T cells: mechanism of differentiation and function. *Annu. Rev. Immunol.*, 2012, vol. 30, pp. 531–564. doi: 10.1146/annurev-immunol.25.022106.141623
32. Josefowicz S.Z., Niec R.E., Kim H.Y., Treuting P., Chinen T., Zheng Y., Umetsu D.T., Rudensky A.Y. Extrathymically generated regulatory T cells control mucosal Th2 inflammation. *Nature*, 2012, vol. 482, pp. 395–399. doi: 10.1038/nature10772

33. Kadaoui K.A., Corthesy B. Secretory IgA mediates bacterial translocation to dendritic cells in mouse Peyer's patches with restriction to mucosal compartment. *J. Immunol.*, 2007, vol. 179, no. 11, pp. 7751–7757. doi: 10.4049/jimmunol.179.11.7751
34. Kaetzel C.S. Coevolution of mucosal immunoglobulins and the polymeric immunoglobulin receptor: evidence that the commensal microbiota provided the driving force. *ISRN Immunology*, 2014, vol. 2014, pp. 1–20. doi: 10.1155/2014/541537
35. Karlsson J., Pütsep K., Chu H., Kays R.J., Bevins C.L., Andersson M. Regional variations in Paneth cell antimicrobial peptide expression along mouse intestinal tract. *BMC Immunol.*, 2008, vol. 9, no. 37. doi: 10.1186/1471-2172-9-37
36. Kobayashi K.S., Chamaillard M., Ogura Y., Henegariu O., Inohara N., Nunez G., Flavell R.A. Nod2-dependent regulation of innate and adaptive immunity in the intestinal tract. *Science*, 2005, vol. 307, no. 5710, pp. 731–734. doi: 10.1126/science.1104911
37. Koropatnick T.A., Engle J.T., Apicella M.A., Stabb E.V., Goldman W.E., McFall-Ngai M.J. Microbial factor-mediated development in a host-bacterial mutualism. *Science*, 2004, vol. 306, pp. 1186–1188. doi: 10.1126/science.1102218
38. Kruglov A.A., Grivennikov S.I., Kuprash D.V., Winsauer C., Prepens S., Seleznik G.M., Ebert G., Littman D.R., Heikenwalder M., Tumanov A.V., Nedospasov S.A. Nonredundant function of soluble LT α 3 produced by innate lymphoid cells in intestinal homeostasis. *Science*, 2013, vol. 342, pp. 1243–1246. doi: 10.1126/science.1243364
39. Lathrop S.K., Bloom S.M., Rao S.M., Nutsch K., Lio C.-W., Santacruz N., Peterson D.A., Stappenbeck T.S., Hsieh C.S. Peripheral education of the immune system by colonic commensal microbiota. *Nature*, 2011, vol. 478, pp. 251–254. doi: 10.1038/nature10434
40. Laurin M., Everett M.L., Parker W. The cecal appendix: one more immune component with a function disturbed by post-industrial culture. *Anat. Rec.*, 2011, vol. 294, pp. 567–579. doi: 10.1002/ar.21357
41. Licona-Limon P., Henao-Mejia J., Temann A.U., Gagliani N., Licona-Limon I., Ishigame H., Hao L., Herbert D.R., Flavell R.A. Th9 cells drive host immunity against gastrointestinal worm infection. *Immunity*, 2013, vol. 39, no. 4, pp. 744–757. doi: 10.1016/j.immuni.2013.07.020
42. Louahed J., Toda M., Jen J., Hamid Q., Renauld J.C., Levitt R.C., Nicolaides N.C. Interleukin-9 upregulates mucus expression in the airways. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.*, 2000, vol. 22, pp. 649–656. doi: 10.1165/ajrcmb.22.6.3927
43. Macia L., Thorburn A.N., Binge L.C., Marino E., Rogers K.E., Maslowski K.M., Vieira A.T., Kranich J., Mackay C.R. Microbial influences on epithelial integrity and immune function as a basis for inflammatory diseases. *Immunol. Rev.*, 2012, vol. 245, no. 1, pp. 164–176. doi: 10.1111/j.1600-065X.2011.01080.x
44. Macpherson A.J., Geuking M.B., McCoy K.D. Homeland security: IgA immunity at the frontiers of the body. *Trends Immunol.*, 2012, vol. 33, no. 4, pp. 160–167. doi: 10.1016/j.it.2012.02.002
45. Mantis N.J., Rol N., Corthesy B. Secretory IgA's complex roles in immunity and mucosal homeostasis in the gut. *Mucosal Immunol.*, 2011, vol. 4, no. 6, pp. 603–611. doi: 10.1038/mi.2011.41
46. Masuda K., Nakamura K., Yoshioka S., Fukaya R., Sakai N., Ayabe T. Regulation of microbiota by antimicrobial peptides in the gut. *Adv. Otorhinolaryngol.*, 2011, vol. 72, pp. 97–99. doi: 10.1159/000324625
47. Mathias A., Corthesy B. N-glycans on secretory component. Mediators of the interaction between secretory IgA and Gram-positive commensals sustaining intestinal homeostasis. *Gut Microbes*, 2011, vol. 2, no. 5, pp. 287–293. doi: 10.4161/gmic.2.5.18269
48. Matzinger P. Friendly and dangerous signals: is the tissue in control? *Nat. Immunol.*, 2007, vol. 8, no. 1, pp. 11–13. doi: 10.1038/ni0107-11
49. Maynard C.L., Elson C.O., Hatton R.D., Weaver C.T. Reciprocal interactions of the intestinal microbiota and immune system. *Nature*, 2012, vol. 489, no. 7415, pp. 231–241. doi: 10.1038/nature11551
50. McFall-Ngai M. Care for the community. *Nature*, 2007, vol. 445, p. 153. doi: 10.1038/445153a
51. Medzhitov R., Janeway C.A. Decoding the patterns of self and nonself by innate immune system. *Science*, 2002, vol. 296, pp. 298–300. doi: 10.1126/science.1068883
52. Menendez A., Willing B.P., Montero M., Wlodarska M., So C.C., Bhinder G., Vallance B.A., Finlay B.B. Bacterial stimulation of the TLR-MyD88 pathway modulates the homeostatic expression of ileal Paneth cell α -defensins. *J. Innate. Immun.*, 2013, vol. 5, no. 1, pp. 39–49. doi: 10.1159/000341630
53. Mestecky J., Russell M.W. Specific antibody activity, glycan heterogeneity and polyreactivity contribute to the protective activity of S-IgA at mucosal surfaces. *Immunol. Lett.*, 2009, vol. 124, pp. 57–62. doi: 10.1016/j.imlet.2009.03.013
54. Mkaddem S.B., Rossato E., Heming N., Monteiro R.C. Anti-inflammatory role of the IgA Fc receptor (CD89): from autoimmunity to therapeutic perspectives. *Autoimmun. Rev.*, 2013, vol. 12, pp. 666–669. doi: 10.1016/j.autrev.2012.10.011
55. Morgan X.C., Segata N., Huttenhower C. Biodiversity and functional genomics in the human microbiome. *Trends Genet.*, 2013, vol. 29, pp. 51–58. doi: 10.1016/j.tig.2012.09.005
56. Pabst O. New concepts in the generation and functions of IgA. *Nat. Rev. Immunol.*, 2012, vol. 12, no. 12, pp. 821–832. doi: 10.1038/nri3322
57. Pabst O. Trafficking of regulatory T cells in the intestinal immune system. *Int. Immunol.*, 2013, vol. 25, no. 3, pp. 139–143. doi: 10.1093/intimm/dxs113
58. Pearson C., Uhlig H.H., Powrie F. Lymphoid microenvironments and innate lymphoid cells in the gut. *Trends Immunol.*, 2012, vol. 33, no. 6, pp. 289–296. doi: 10.1016/j.it.2012.04.004
59. Pena J.A., Versalovic J. Lactobacillus rhamnosus GG decreases TNF- α production in lipopolysaccharide-activated murine macrophages by contact-independent mechanism. *Cell. Microbiol.*, 2003, vol. 5, pp. 277–285. doi: 10.1046/j.1462-5822.2003.101-1-00275.x
60. Peterson D.A., McNulty N.P., Guruge J.L., Gordon J.I. IgA response to symbiotic bacteria as a mediator of gut homeostasis. *Cell Host Microbe*, 2007, vol. 2, pp. 328–339. doi: 10.1016/j.chom.2007.09.013
61. Phalipon A., Cardona A., Kraehenbuhl J.-P., Edelman L., Sansonetti P.J., Corthesy B. Secretory component: a new role in secretory IgA-mediated immune exclusion in vivo. *Immunity*, 2002, vol. 17, pp. 107–115. doi: 10.1016/S1074-7613(02)00341-2
62. Putsep K., Axelsson L.G., Boman A., Midtvedt T., Normark S., Boman H.G., Andersson M. Germ-free and colonized mice generate the same products from enteric prodefensins. *J. Biol. Chem.*, 2000, vol. 275, no. 51, pp. 40478–40482. doi: 10.1074/jbc.M007816200
63. Renz H., Brandtzaeg P., Hornef M. The impact of perinatal immune development of mucosal homeostasis and chronic inflammation. *Nat. Rev. Immunol.*, 2012, vol. 12, pp. 9–23. doi: 10.1038/nri3112
64. Sakaguchi S., Vignali D.A.A., Rudensky A.Y., Niec R.E., Waldman H. The plasticity and stability of regulatory T cells. *Nat. Rev. Immunol.*, 2013, vol. 13, no. 6, pp. 461–467. doi: 10.1038/nri3464

65. Salzman N.H. Microbiota-immune system interaction: an uneasy alliance. *Curr. Opin. Microbiol.*, 2011, vol. 14, no. 1, pp. 99–105. doi: 10.1016/j.mib.2010.09.018
66. Sansonetti P.J., Medzhitov R. Learning tolerance while fighting ignorance. *Cell*, 2009, vol. 138, pp. 416–420. doi: 10.1016/j.cell.2009.07.024
67. Savage P.A., Malchow S., Leventhal D.S. Basic principles of tumor-associated T cell biology. *Trends Immunol.*, 2013, vol. 34, no. 1, pp. 33–40. doi: 10.1016/j.it.2012.08.005
68. Schmitt E., Klein M., Bopp T. Th9, new players in adaptive immunity. *Trends Immunol.*, 2014, vol. 35, no. 2, pp. 61–68. doi: 10.1016/j.it.2013.10.004
69. Shan M., Gentile M., Yeiser J.R., Walland A.C., Bornstein V.U., Chen K., He B., Cassis L., Bigas A., Cols M., Comerma L., Huang B., Blander J.M., Xiong H., Mayer L., Berin C., Augenlicht L.H., Velcich A., Cerutti A. Mucus enhances gut homeostasis and oral tolerance by delivering immunoregulatory signals. *Science*, 2013, vol. 342, no. 6157, pp. 447–453. doi: 10.1126/science.1237910
70. Smith P.D., Smythies L.E., Shen R., Greenwell-Wild T., Gliozzi M., Wahl S.M. Intestinal macrophages and response to microbial encroachment. *Mucosal. Immunol.*, 2011, vol. 4, no. 1, pp. 31–42. doi: 10.1038/mi.2010.66
71. Snoeck V., Peters I.E., Cox E. The IgA system: a comparison of structure and function in different species. *Vet. Res.*, 2006, vol. 37, pp. 455–467. doi: 10.1051/vetres:2006010
72. Sonnenberg G.F., Fouser L.A., Artis D. Border patrol: regulation of immunity, inflammation and tissue homeostasis at barrier surfaces by IL-22. *Nat. Immunol.*, 2011, vol. 12, pp. 383–390. doi: 10.1038/ni.2025
73. Stappenbeck T.S., Hooper L.V., Gordon J.I. Developmental regulation of intestinal angiogenesis by indigenous microbes via Paneth cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2002, vol. 99, no. 24, pp. 15451–15455. doi: 10.1073/pnas.202604299
74. Steenwinckel V., Louahed J., Lemaire M.M., Sommereyns C., Warnier G., McKenzie A., Brombacher F., Van Snick J., Renaud J.-C. IL-9 promotes IL-13-dependent Paneth cell hyperplasia and up-regulation of innate immunity mediators in intestinal mucosa. *J. Immunol.*, 2009, vol. 182, pp. 4737–4743. doi: 10.4049/jimmunol.0801941
75. Suzuki K., Meek B., Doi Y., Muramatsu M., Chiba T., Honjo T., Fagarasan S. Aberrant expansion of segmented filamentous bacteria in IgA-deficient gut. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2004, vol. 101, pp. 1981–1986. doi: 10.1073/pnas.0307317101
76. Turner J.R. Intestinal mucosal barrier function in health and disease. *Nat. Rev. Immunol.*, 2009, vol. 9, pp. 799–809. doi: 10.1038/nri2653
77. Weaver C.T., Hatton R.D. Interplay between the TH17 and TReg cell lineages: a (co-)evolutionary perspective. *Nat. Rev. Immunol.*, 2009, vol. 9, pp. 883–889. doi: 10.1038/nri2660
78. Wei M., Shinkura R., Doi Y., Maruya M., Fagarasan S., Honjo T. Mice carrying a knock-in mutation of Aicda resulting in a defect in somatic hypermutation have impaired gut homeostasis and compromised mucosal defense. *Nat. Immunol.*, 2011, vol. 12, pp. 264–270. doi: 10.1038/ni.1991
79. Whitman W.B., Coleman D.C., Wiebe W.J. Prokaryotes: the unseen majority. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1998, vol. 95, pp. 6578–6583.
80. Williams R.C., Gibbons R.J. Inhibition of bacterial adherence by secretory immunoglobulin A: a mechanism of antigen disposal. *Science*, 1972, vol. 177, pp. 697–699. doi: 10.1126/science.177.4050.697
81. Woof J.M., Kerr M.A. IgA function — variations on a theme. *Immunology*, 2004, vol. 113, pp. 175–177. doi: 10.1111/j.1365-2567.2004.01958.x
82. Zhang N., Bevan M.J. Transforming growth factor- β signaling controls the formation and maintenance of gut-resident memory T cells by regulating migration and retention. *Immunity*, 2013, vol. 39, no. 4, pp. 687–696. doi: 10.1016/j.immuni.2013.08.019
83. Zhao P., Xiao X., Ghobrial R.M., Li X.C. IL-9 and Th9 cells: progress and challenges. *Intern. Immunol.*, 2013, vol. 25, no. 10, pp. 547–551. doi: 10.1093/intimm/dxt039
84. Zhu Z., Homer R.J., Wang Z., Chen Q., Geba G.P., Wang J., Zhang Y., Elias J.A. Pulmonary expression of interleukin-13 causes inflammation, mucus hypersecretion, subepithelial fibrosis, physiologic abnormalities, and eotaxin production. *J. Clin. Invest.*, 1999, vol. 103, pp. 779–788. doi: 10.1172/JCI5909

Автор:

Киселева Е.П., д.м.н., зав. лабораторией иммунорегуляции
отдела иммунологии ФГБУ НИИ экспериментальной медицины
СЗО РАМН, Санкт-Петербург, Россия.

Author:

Kisseleva E.P., PhD, MD (Medicine), Head of the Laboratory
of Immunoregulation, Department of Immunology, Institute
of Experimental Medicine of the North-West Branch of the RAMS,
St. Petersburg, Russian Federation.

Поступила в редакцию 11.02.2015
Отправлена на доработку 17.02.2015
Принята к печати 19.03.2015

Received 11.02.2015
Revision received 17.02.2015
Accepted 19.03.2015

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НЕЙРОСИФИЛИСА

М.Л. Чухловина, Е.А. Бичун

ГБОУ ВПО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. В течение последнего десятилетия в нашей стране на фоне снижения общей заболеваемости сифилисом отмечается значительный рост случаев нейросифилиса. Становятся актуальными вопросы о механизмах поражения нервной системы и возникновения иммунного ответа при сифилисе. Обсуждается вопрос о происхождении антител к возбудителю сифилиса, которые обнаруживаются в цереброспинальной жидкости больных с нейросифилисом. При этом рассматривается роль интратекального синтеза иммуноглобулинов и значение дисфункции гематоэнцефалического барьера, имеющейся у пациентов с сифилитической инфекцией. В связи с этим, целью работы стал анализ иммунологических аспектов нейросифилиса. Установлено, что при инфицировании организма бледными трепонемами в процессе клиренса возбудителей важную роль играют полиморфноядерные лейкоциты. Обнаружены потенциальные факторы вирулентности возбудителя сифилиса. Выявлено, что в защите от *Treponema pallidum* важнейшую роль играет клеточно-опосредованный иммунный ответ. При этом ключевое значение в бактериальном клиренсе придается Т-хелперам первого типа (Th1). Доказано, что уровень цитокинов, секретируемых Th1 (IL-2, IFN γ и TNF α) и Th2 (IL-6 и IL-10), коррелирует с прогрессированием сифилиса. Изучена роль IL-10 в регуляции иммунного ответа у пациентов с сифилисом: этот цитокин может ингибировать активность иммунокомпетентных клеток. Получены данные, свидетельствующие об интратекальной продукции иммуноглобулинов в ликворе больных с нейросифилисом. При изучении показателей иммунитета и состояния ликвора при сифилисе выявлена сенсibilизация лимфоцитов периферической крови к антигенам головного мозга, что свидетельствует о нарушении у больных проницаемости гематоэнцефалического барьера. Вовлечение нервной системы в патологический процесс происходит в первые недели или месяцы после заражения сифилисом. Уже в серонегативной стадии первичного периода могут быть обнаружены изменения ликвора. Наиболее выраженные изменения ликвора обнаружены у больных со вторичным рецидивным сифилисом. Установлено, что высокие титры трепонемных специфических антител в ликворе больных являются следствием воспалительного процесса центральной нервной системы. По данным нашего исследования выявлено, что цитоз и уровень белка в ликворе пациентов с менингovasкулярным сифилисом достоверно превышали данные показатели у лиц, имевших в анамнезе сифилис и отрицательные серологические результаты исследования цереброспинальной жидкости. Таким образом, достижения в изучении иммунологических аспектов сифилиса способствуют ранней диагностике нейросифилиса и разработке вакцин против сифилиса.

Ключевые слова: нейросифилис, *Treponema pallidum*, ликвор, иммунитет, антитела, иммунный ответ.

Адрес для переписки:

Чухловина Мария Лазаревна
191119, Россия, Санкт-Петербург, ул. Достоевского, 32, кв. 4.
Тел.: +7 (812) 275-73-03.
E-mail: alexei.chukh@mail.ru

Contacts:

Mariya L. Chuhlovina
191119, Russian Federation, St. Petersburg, Dostoevskiy str., 32, 4.
Phone: +7 (812) 275-73-03.
E-mail: alexei.chukh@mail.ru

Библиографическое описание:

Чухловина М.Л., Бичун Е.А. Иммунологические аспекты нейросифилиса // Инфекция и иммунитет. 2015. Т. 5, № 2. С. 131–136.
doi: 10.15789/2220-7619-2015-2-131-136

Citation:

Chuhlovina M.L., Bichun E.A. Immunological aspects of neurosyphilis // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2015, vol. 5, no. 2, pp. 131–136. doi: 10.15789/2220-7619-2015-2-131-136

IMMUNOLOGICAL ASPECTS OF NEUROSYPHILIS**Chuhlovina M.L., Bichun E.A.***St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation*

Abstract. Reduced incidence of syphilis was reported in Russia over last years, along with increased prevalence of neurosyphilis. The issues of the mechanisms of the damage of nervous system and the immune response to syphilis are actual. Origin of syphilis antibodies from cerebrospinal fluid of patients with neurosyphilis is considered. The role of intrathecal immunoglobulin production and dysfunction of blood-brain barrier in patients infected with syphilis is of special importance. The aim of the research was to analyze the immunological aspects of neurosyphilis. Polymorphonuclear leukocytes have been shown to play an important role in infection with *Treponema pallidum* during clearance of the pathogenes. Potential virulence factors of *Treponema pallidum* have been discovered. It has been found that cell-mediated immune response is very important for defense against *Treponema pallidum*, while the key importance in bacterial clearance is put on Th1. Evidence has shown that the level of cytokines which are secreted by Th1 (IL-2, interferon gamma and tumor necrosis factor) and Th2 (IL-6 and IL-10) — lymphocytes, correlates with syphilis progression. The role of IL-10 in immune response regulation in patients infected with syphilis has been examined: this cytokine can inhibit the activity of immunocompetent cells. Some data has been produced concerning intrathecal production of immunoglobulins in neurosyphilis patients' cerebrospinal fluid. The research of immunological parameters and composition of liquor in the patients with syphilis has revealed, that lymphocytes of peripheral blood are sensitized to antigens of the brain. It indicates the violation of permeability of patients' blood-brain barrier. Nervous system becomes involved into the pathological process during the first weeks or months after syphilis infection. Cerebrospinal fluid changes can be detected at seronegative stage of the primary infection. The most expressed changes were found in the cerebrospinal fluid of patients with secondary recurrent syphilis. It was established that high titers of treponemas specific antibodies in the cerebrospinal fluid of patients are the consequence of inflammation of the central nervous system. According to our data, cytosol and protein levels in the cerebrospinal fluid of patients with meningovascular syphilis were significantly higher than these in individuals with a history of syphilis and negative serological results in the research of the cerebrospinal fluid. Thus, advances in the study of the immunological aspects of syphilis promote early diagnosis of neurosyphilis and development of vaccines against syphilis.

Key words: *neurosyphilis, Treponema pallidum, cerebrospinal fluid, immunity, antibodies, immune response.*

Актуальной проблемой современной медицины является изучение механизмов развития поражений нервной системы при сифилисе, совершенствование диагностики и лечения данной патологии. В последние годы в нашей стране отмечается снижение заболеваемости сифилитической инфекцией, однако увеличивается частота неврологических проявлений данного заболевания [2, 3, 4]. Известно, что поражения нервной системы играют особую роль в клинической картине сифилиса, в прогнозе заболевания. Доказано, что развитие различных клинических форм поражений нервной системы у больных сифилисом зависит от многих факторов, основными из которых являются пути заражения, вирулентность и заражающая доза, особенности иммунного статуса, возраста пациентов, наличие коморбидных заболеваний. Особое внимание уделяется ассоциации сифилиса с ВИЧ-инфекцией, с туберкулезом [15]. У пациентов с ВИЧ-инфекцией сифилис может протекать атипично, изменения в ликворе имеют свои особенности, в частности, менее выражен плеоцитоз (увеличение числа клеток в ликворе) [14]. Современные стратегии профилактики ВИЧ-инфекции включают раннюю диагностику инфекций, передающихся половым путем, в том числе сифилиса [1].

Известно, что ни одна структура нервной системы не обладает иммунной защитой против сифилитической инфекции. Возбудитель сифилиса поражает менингеальные оболочки, головной мозг, его ствол, спинной мозг, корешки нервов, нервы, церебральные и спинальные сосуды. Считают, что одна треть лиц, зараженных сифилисом, имеет патологические изменения ликвора, но клинические проявления встречаются существенно реже [9]. До настоящего времени обсуждается вопрос о происхождении антител к возбудителю сифилиса, которые обнаруживаются в цереброспинальной жидкости больных с нейросифилисом. При этом рассматривается роль интратекального синтеза иммуноглобулинов и значение дисфункции гематоэнцефалического барьера, имеющейся у пациентов с сифилитической инфекцией.

В связи с этим, целью работы стал анализ иммунологических аспектов нейросифилиса. Установлено, что при инфицировании организма бледными трепонемами в процессе клиренса возбудителей важную роль играют полиморфноядерные лейкоциты. Внутрикожное введение бледных трепонем кроликам вызывает быструю аккумуляцию именно этих клеток в месте инъекции. Инкубация *Treponema pallidum* с полиморфноядерными лейкоцитами человека

стимулирует в них хемилюминесценцию. Электронная микроскопия свидетельствует о быстром поглощении бледных трепонем в мембраносвязанных вакуолях этих клеток в течение 5 мин инкубации, с последующей лейкоцитарной дегрануляцией и нарушением целостности бактерий спустя 4 ч. Макрофаги, активированные IFN γ , рассматриваются как первичные эффекторы в клиренсе трепонем [7]. Благодаря достижениям молекулярной генетики описана полная последовательность генома бледной трепонемы, которая содержит 1 138 006 пар оснований. При этом обнаружены потенциальные факторы вирулентности возбудителя сифилиса. Оказалось, что бледная трепонема может защищаться от иммунной системы с помощью полиморфизма генов, кодирующих поверхностные белки, что обеспечивает их вариабельность. Выявлено семейство генов, отвечающих за синтез белков-мишеней для опсонизирующих антител; один из них ген *tprK*, кодирует белок на внутренней мембране бактерий [10]. Доказано, что антитела против рекомбинантного вариабельного домена TrpK способствуют процессу опсонизации возбудителя сифилиса и развитию фагоцитоза, клиренсу бледной трепонемы из организма. Современные методы иммунофенотипирования клеток крови помогают раскрытию механизмов иммунного ответа при различных заболеваниях [5]. Проведение иммунофенотипирования лимфоцитов периферической крови, изучение апоптоза и экспрессии Fas (CD95) и Bcl-2 с помощью проточной цитометрии у 33 пациентов со вторичным ранним сифилисом и 30 здоровых лиц показало следующее. Неполному клиренсу бледных трепонем из организма способствуют выявленные при вторичном раннем сифилисе повышенный апоптоз лимфоцитов периферической крови и CD4 Т-клеток посредством Fas-опосредованной гибели клеток и сниженная экспрессия Bcl-2 белка, ведущие к развитию иммунной дисфункции [12]. В настоящее время подчеркивается важная роль апоптоза в формировании иммунопатологических процессов, влияющих на развитие инфекционных заболеваний [6].

Первой иммунокомпетентной клеткой, встречающей антиген в коже или на слизистых оболочках, где обычно локализуется ранняя сифилитическая инфекция, является дендритная клетка. Известно, что дендритные клетки активируются под воздействием бледных трепонем, обладают антигенпрезентирующей функцией. В защите от *Treponema pallidum* важнейшую роль играет клеточно-опосредованный иммунный ответ. При этом ключевое значение в бактериальном клиренсе придается Т-хелперам первого типа (Th1). Установлено, что уровень цитокинов, секретируемых Th1 (IL-2, IFN γ и TNF α)

и Th2 (IL-6 и IL-10), коррелирует с прогрессированием сифилиса [20]. При первичном серопозитивном сифилисе Th1-лимфоциты продуцируют наивысший уровень цитокинов, а клетки, синтезирующие IL-10, теряют эту способность. При позднем сифилисе наблюдается обратная картина: высокая способность Th2-лимфоцитов к секреции и низкая — Th1-лимфоцитов облегчает размножение бледных трепонем. Изучение роли IL-10 в регуляции иммунного ответа у пациентов с сифилисом показало следующее. Этот цитокин может ингибировать активность иммунокомпетентных клеток, способствуя выработке IL-12 и оксида азота, что создает условия для размножения возбудителя сифилиса и дальнейшего развития болезни. В то же время повышение содержания цитокинов в сыворотке крови и в цереброспинальной жидкости влияет на состояние стенки церебральных сосудов, ведет к сужению их просвета, способствует развитию сифилитического артериита. Обследование 203 пациентов с сифилитической инфекцией показало, что комбинация повышенных IgG-и/или IgM-индексов с увеличением числа клеток в цереброспинальной жидкости является полезным критерием для диагностики асимптоматического нейросифилиса [21].

Установлено, что при нейросифилисе в ликворе уровень IL-17A повышен в 8 раз и IFN γ — в 7,8 раз по сравнению с пациентами с сифилитической инфекцией, без вовлечения в патологический процесс центральной нервной системы. Количество клеток в ликворе положительно коррелирует с данными иммунологическими показателями. При этом корреляция между содержанием IL-17A в сыворотке крови и в ликворе отсутствует, что указывает на его интратекальный синтез [19]. Об интратекальной продукции иммуноглобулинов в ликворе больных с нейросифилисом свидетельствуют данные, полученные при исследовании 126 образцов сыворотки и цереброспинальной жидкости пациентов [16]. Кроме того, установлено, что высокие титры трепонемных специфических антител в ликворе больных являются следствием воспалительного процесса центральной нервной системы.

При изучении показателей иммунитета и состояния ликвора при сифилисе показана сенсibilизация лимфоцитов периферической крови к антигенам головного мозга, что свидетельствует о нарушении у больных проницаемости гематоэнцефалического барьера. В ликворе таких больных выявляются трансформированные лимфоциты (средние и большие), функциональная активность которых изменена. Клинический опыт свидетельствует, что наиболее выраженные изменения ликвора обнаружены у больных со вторичным рецидивным сифи-

лисом. Интратекальное введение экспериментальным животным бледных трепонем приводило к развитию лимфоцитарного плеоцитоза, который исчезал через 8 недель; в клеточном составе преобладали Т-хелперы, в которых постоянно выявлялась матричная РНК IFN γ [8]. В цереброспинальной жидкости возбудитель сифилиса обнаруживался в течение 2–8 недель. Таким образом, патогенез сифилиса тесно связан с состоянием иммунореактивности. Необходимо подчеркнуть, что у больных со вторичным рецидивным сифилисом при проведении специфической терапии нормализация цитоза ликвора не сопровождалась снижением повышенного по сравнению с нормой уровня иммуноглобулинов в ликворе.

Вовлечение нервной системы в патологический процесс происходит в первые недели или месяцы после заражения сифилисом. Уже в серонегативной стадии первичного периода могут быть обнаружены изменения ликвора. В серопозитивной стадии ликвор изменен у 50% больных сифилисом. По характеру морфологических изменений в ткани, течению и исходу принято различать ранние и поздние формы нейросифилиса. К ранним (мезодермальным) формам относят сифилитический менингит; асимптомный, протекающий только с изменениями ликвора менингит, острый, лихорадочный цереброспинальный менингит (менингоэнцефалит, менингомиелит, менингоградикулит); сосудистый сифилис головного и спинного мозга. К поздним (эктодермальным или паренхиматозным) формам принято относить сухотку спинного мозга, прогрессивный паралич и амиотрофический сифилис. Известно, что первичный период сифилиса начинается с момента образования первичного аффекта (твердого шанкра) в месте внедрения бледной трепонемы и продолжается при классическом течении 6–8 недель. Уже в это время могут развиваться сифилитический менингит, невриты зрительного и слухового нервов, сифилитический менингомиелит. Однако наиболее часто ранние сифилитические менингиты возникают во вторичном периоде сифилиса, который длится в среднем 3–4 года.

Во вторичном периоде сифилиса также могут наблюдаться острый генерализованный менингит, подострый (базальный) менингит, сифилитическая гидроцефалия. Спустя 3–6 лет после заражения сифилисом у больных, которые не лечились или не получили полного курса терапии, развивается третичный период заболевания. У таких пациентов выявляются сифилитический базальный, конвекситальный менингиты; менингомиелит; церебральный эндартериит; солитарные гуммы головного, спинного мозга. Следует подчеркнуть, что для

этого периода характерны пролиферативные изменения в тканях, тогда как при ранних сифилитических менингитах преобладал воспалительный процесс.

В современную эру клинический спектр нейросифилиса существенно изменился. Показано, что при обследовании 149 пациентов с нейросифилисом в возрасте старше 25 лет, у 16,8% отмечалась асимптомная форма, у 15,4% — сифилитический менингит, у 24,2% — менинговаскулярный нейросифилис, прогрессивный паралич — у 38,9%, спинная сухотка — у 4% и гуммозный нейросифилис — у 0,7% пациентов [22]. Частота неправильных первичных диагнозов достигала 84,6%. Результаты нейровизуализации были неспецифическими. В цереброспинальной жидкости повышение числа клеток и уровня белка отмечались только у 40,3% больных. Все обследованные больные имели положительные сывороточные тесты агглютинации бледной трепонемы (ТРПА) и быстрых плазменных реагинов (RPR). В ликворе позитивные тесты RPR (CSF-RPR) и CSF-ТРПА выявлялись соответственно в 57,0 и 89,9% случаев.

В последние годы за рубежом для подтверждения диагноза нейросифилиса широко используется проведение теста VDRL (venereal disease research laboratory) в цереброспинальной жидкости [12, 18]. При обследовании 33 ВИЧ-негативных пациентов со вторичным и ранним латентным сифилисом без клинических проявлений поражения нервной системы с сывороточным титром VDRL > 1:32 у 6 больных (18%) был установлен нейросифилис в связи с наличием позитивного теста VDRL в ликворе. В то же время число клеток и содержание белка в цереброспинальной жидкости были повышены, соответственно, у 42 и 39% пациентов с сифилисом; увеличение этих показателей отмечалось и у лиц с отрицательным VDRL тестом. По нашим данным, в ликворе пациентов с менинговаскулярным сифилисом цитоз и уровень белка достоверно превышали данные показатели у лиц, имевших в анамнезе сифилис и отрицательные серологические результаты исследования цереброспинальной жидкости (сравнительная группа). Число клеток и содержание белка в ликворе соответственно колебались при нейросифилисе от $0,66 \times 10^6$ до $97,0 \times 10^6$ л (медиана — $7,3 \times 10^6$ л) и от 0,3 до 1,23 г/л (медиана — 0,82 г/л) против изменений данных показателей от $0,33 \times 10^6$ до $5,1 \times 10^6$ л (медиана — $3,3 \times 10^6$ л) и от 0,3 до 1,02 г/л (медиана — 0,49 г/л), $p < 0,05$ в сравнительной группе.

Следует подчеркнуть, что клинические проявления, результаты иммунологических исследований сыворотки и крови пациентов с нейросифилисом могут зависеть и от особенностей

возбудителя болезни. Исследование образцов ДНК бледной трепонемы, полученных от 158 больных с сифилисом из США, Китая, Ирландии и Мадагаскара позволило выявить 25 типов линий данного возбудителя [17]. Наличие нейросифилиса достоверно ассоциировалось с обнаружением типа 14d/f бледной трепонемы. Эффективность терапии азитромицином также зависела от особенностей возбудителя сифилиса у больных. Анализ случаев сифилиса, резистентных к лечению азитромицином, выявил у этих пациентов линии бледной трепонемы с точковыми мутациями A2058G или A2059G 23S гена rRNA [11]. Соотношения макролид-чувствительных и резистентных генотипов, связанных с наличием A2058G или A2059G мутаций среди линий бледной трепонемы, было соответственно 35,6; 51,2 и 13,2%. Одновременно обе эти мутации ни в одной линии возбудителя сифилиса не определялись.

Таким образом, в настоящее время достигнуты успехи в изучении иммунологических аспектов сифилиса. С одной стороны, это позволяет точнее интерпретировать результаты серологических исследований у пациентов, перенесших сифилитическую инфекцию, что способствует ранней диагностике нейросифилиса. С другой стороны, открывает перспективы для разработки вакцин против сифилиса, которые в последние годы уже испытываются на животных [23]. Необходимость в разработке таких вакцин связана не только с широкой распространенностью сифилиса, способствующего развитию ВИЧ-инфекции, во многих странах мира, но и с тем, что врожденный сифилис занимает важное место в структуре внутриутробных инфекций. Для решения этих задач нужны совместные усилия инфекционистов, иммунологов, микробиологов, неврологов, педиатров и терапевтов.

Список литературы/References

1. Гудима Г.О., Сидорович И.Г., Карамов Э.В., Хаитов Р.М. Современные стратегии биомедицинской профилактики ВИЧ-инфекции/СПИДа. Часть 1. Иммунология. 2013. № 1. С. 4–9. [Gudima G.O., Sidorovich I.G., Karamov E.V., Haitov R.M. Modern biomedical strategies to prevent HIV infection/AIDS. Part 1. *Immunologiya = Immunology*, 2013, no. 1, pp. 4–9. (In Russ.)]
2. Катунин Г.Л., Мелехина Л.Е., Фриго Н.В. Нейросифилис: эпидемиология, патогенез, клиника, лабораторная диагностика // Вестник дерматологии и венерологии. 2013. № 5. С. 40–49. [Katunin G.L., Melekhina L.E., Frigo N.V. Neurosyphilis: epidemiology, pathogenesis, clinical course and laboratory diagnostics. *Vestnik dermatologii i venerologii = Journal of Dermatology and Venereology*, 2013, no. 5, pp. 40–49. (In Russ.)]
3. Кубанова А.А., Лесная И.Н., Кубанов А.А., Мелехина Л.Е., Каспирович М.А. Анализ эпидемиологической ситуации и динамика заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, и дерматозами на территории Российской Федерации // Вестник дерматологии и венерологии. 2010. № 5. С. 4–21. [Kubanov A.A., Lesnaya I.N., Kubanov A.A., Melekhina L.E., Kaspirovich M.A. Analysis of the epidemiological situation and dynamics of STD and dermatosis morbidity in the territory of the Russian Federation. *Vestnik dermatologii i venerologii = Journal of Dermatology and Venereology*, 2010, no. 5, pp. 4–21. (In Russ.)]
4. Лосева О.К., Важбин Л.Б., Шувалова Т.М., Залевская О.В., Юдакова В.М., Устьянцев Ю.Ю. Нейросифилис в практике психиатра // Журнал неврологии и психиатрии. 2011. № 12. С. 77–82. [Loseva O.K., Vazhbin L.B., Shuvalova T.M., Zalevskaya O.V., Yudakova V.M., Ust'yantsev Yu.Yu. Neurosyphilis in the psychiatric practice. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii = Journal of Neurology and Psychiatry*, 2011, no. 12, pp. 77–82. (In Russ.)]
5. Тотолян А.А., Балдуева И.А., Бубнова Л.И., Закревская А.В., Зуева Е.Е., Калинина Н.М., Лисицина З.Н. Стандартизация методов иммунофенотипирования клеток крови и костного мозга человека // Медицинская иммунология. 1999. Т. 1, № 5. С. 21–43. [Totolyan A.A., Baldueva I.A., Bubnova L.I., Zakrevskaya A.V., Zueva E.E., Kalinina N.M., Lisicina Z.N. Standardization of methods for immunophenotyping of blood cells and bone marrow. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 1999, vol. 1, no. 5, pp. 21–43. (In Russ.)]
6. Тюкавкина С.Ю. Роль апоптоза в формировании иммунопатологических процессов, способствующих развитию инфекционных заболеваний // Иммунология. 2013. № 1. С. 52–56. [Tukavkina C.Yu. Role of apoptosis in the formation of immunopathological processes, contributing to the development of infectious diseases. *Immunologiya = Immunology*, 2013, no. 1, pp. 53–56. (In Russ.)]
7. Цинзерлинг В.А., Чухловина М.Л. Инфекционные поражения нервной системы: вопросы этиологии, патогенеза и диагностики. Руководство для врачей. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2011. 584 с. [Cinzerling V.A., Chuhlovina M.L. *Infektsionnye porazheniya nervnoi sistemy: voprosy etiologii, patogeneza i diagnostiki. Rukovodstvo dlya vrachei*. [Infections of the nervous system: etiology, pathogenesis and diagnosis. Guidance for doctors]. St. Petersburg: ELBI-SPb, 2011. 584 p.]
8. Arroll T.W., Centurion-Lara A., Lukehart S.A., Van Voorhis W.C. T-cell responses to *Treponema pallidum* subsp. *pallidum* antigens during the course of experimental syphilis infection. *Infect. Immun.*, 1999, vol. 67, no. 9, pp. 4757–4763.
9. Berger J.R., Dean D. Neurosyphilis. *Handb. Clin. Neurol.*, 2014, vol. 121, pp. 1461–1472.
10. Centurion-Lara A., Castro C., Barrett L., Cameron C., Mostowfi M., Van Voorhis W.C., Lukehart S.A. *Treponema pallidum* major sheath protein homologue Tpr K is a target of opsonic antibody and the protective immune response. *J. Exp. Med.*, 1999, vol. 189, no. 4, pp. 647–656. doi: 10.1084/jem.189.4.647
11. Chen C.Y., Chi K.H., Pillay A., Nachamkin E., Su J.R., Ballard R.C. Detection of the A2058G and A2059G 23S rRNA gene point mutations associated with azithromycin resistance in *Treponema pallidum* by use of a TaqMan real-time multiplex PCR assay. *J. Clin. Microbiol.*, 2013, vol. 51, no. 3, pp. 908–913. doi: 10.1128/JCM.02770-12

12. De Nobrega R., Manuel R.J., Amin A.K., Shemko M., Paul J., Ison C.A. Reaudit of laboratory diagnostic methods for syphilis 2011. *Sex. Transm. Infect.*, 2014, vol. 90, no. 1, pp. 63–64. doi: 10.1136/sextrans-2013-051245
13. Fan Y.M., Zeng W.J., Wu Z.H., Li S.F. Immunophenotypes, apoptosis, and expression of Fas and Bcl-2 from peripheral blood lymphocytes in patients with secondary early syphilis. *Sex. Transm. Dis.*, 2004, vol. 31, no. 44, pp. 221–224.
14. González-Duarte A., López Z.M. Neurological findings in early syphilis: a comparison between HIV positive and negative patients. *Neurol. Int.*, 2013, vol. 5, no. 4, pp. e19. doi: 10.4081/ni.2013.e19
15. Gross G., Flaig B., Rode S. Syphilis. Part 1: Introduction, pathology and clinical aspects. *Hautarzt.*, 2013, vol. 64, no. 10, pp. 771–788. doi: 10.1007/s00105-013-2598-x
16. Levchik N., Ponomareva M., Surganova V., Zilberberg N., Kungurov N. Criteria for the diagnosis of neurosyphilis in cerebrospinal fluid: relationships with intrathecal immunoglobulin synthesis and blood-cerebrospinal fluid barrier dysfunction. *Sex. Transm. Dis.*, 2013, vol. 40, no. 12, pp. 917–922. doi: 10.1097/OLQ.0000000000000049
17. Marra C., Sahi S., Tantaló L., Godornes C., Reid T., Behets F., Rompalo A., Klausner J.D., Yin Y., Mulcahy F., Golden M.R., Centurion-Lara A., Lukehart S.A. Enhanced molecular typing of *treponema pallidum*: geographical distribution of strain types and association with neurosyphilis. *J. Infect. Dis.*, 2010, vol. 202, no. 9, pp. 1380–1388. doi: 10.1086/656533
18. Pastuszczak M., Zeman J., Jaworek A.K., Wojas-Pelc A. Cerebrospinal fluid abnormalities in HIV-negative patients with secondary and early latent syphilis and serum VDRL $\geq 1:32$. *Indian J. Dermatol.*, 2013, vol. 58, no. 4, 325 p. doi: 10.4103/0019-5154.113941
19. Pastuszczak M., Jakiela B., Wielowieyska-Szybinska D., Jaworek A.K., Zeman J., Wojas-Pelc A. Elevated cerebrospinal fluid interleukin-17A and interferon- γ levels in early asymptomatic neurosyphilis. *Sex. Transm. Dis.*, 2013, vol. 40, no. 10, pp. 808–812. doi: 10.1097/OLQ.0000000000000024
20. Podwinska J., Lusiak M., Zaba R., Bowszyc J. The pattern and level of cytokines secreted by Th1 and Th2 lymphocytes of syphilitic patients correlate to the progression of the disease FEMS. *Immunol. Med. Microbiol.*, 2000, vol. 28, no. 1, pp. 1–14.
21. Wolters E.C., Hische E.A., Tutuarima J.A., Van Trotsenburg L., Van Eijk R.V., Bos J.D., Starink T.M., Emsbroek L.J., Van der Helm H.J. Central nervous system involvement in early and late syphilis: the problem of asymptomatic neurosyphilis. *J. Neurol. Sci.*, 1988, vol. 88, no. 1–3, pp. 229–239. doi: 10.1016/0022-510X(88)90220-1
22. Zhang H.L., Lin L.R., Liu G.L., Zeng Y.L., Wu J.Y., Zheng W.H., Tong M.L., Dong J., Su Y.H., Liu L.L., Yang T.C. Clinical spectrum of neurosyphilis among HIV-negative patients in the modern era. *Dermatology*, 2013, vol. 226, no. 2, pp. 148–156. doi: 10.1159/000347109
23. Zhao F., Wang S., Zhang X., Gu W., Yu J., Liu S., Zeng T., Zhang Y., Wu Y. Protective efficacy of a *Treponema pallidum* Gpd DNA vaccine vectored by chitosan nanoparticles and fused with interleukin-2. *Can. J. Microbiol.*, 2012, vol. 58, no. 2, pp. 117–123. doi: 10.1139/w11-115

Авторы:

Чухловина М.Л., д.м.н., профессор кафедры нервных болезней СПбГПМУ, Санкт-Петербург, Россия;
Бичун Е.А., аспирант кафедры нервных болезней СПбГПМУ, Санкт-Петербург, Россия.

Authors:

Chuhlovina M.L., PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Nervous Diseases, St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation;
Bichun E.A., PhD Candidate, Department of Nervous Diseases, St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation.

Поступила в редакцию 13.03.2015
 Принята к печати 23.03.2015

Received 13.03.2015
 Accepted 23.03.2015

ВОЗМОЖНОСТИ И ПРОБЛЕМЫ ВЕРИФИКАЦИИ ШИГЕЛЛЕЗА И САЛЬМОНЕЛЛЕЗА ПРИ ОСТРЫХ ДИАРЕЯХ У ВЗРОСЛЫХ

Е.А. Кожухова, В.Д. Иващенко

Первый Санкт-Петербургский Государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. В работе проанализированы результаты выявления энтеропатогенов у 262 больных средней тяжести ОКИ различными методами диагностики. Сопоставлены результаты выявления *Shigella* spp. и *Salmonella* spp. классическими методами (культуральным и серологическим на основе детекции специфических антител) и методом ПЦР. Вычислены числовые значения операционных характеристик лабораторного ПЦР-теста (в сопоставлении с культуральным методом). Показано, что результаты выявления *Salmonella* spp. классическими методами сопоставимы с таковыми при использовании метода ПЦР, все показатели операционных характеристик которого имеют достаточно высокие значения. Использование метода ПЦР для выявления *Shigella* spp. позволяет получать положительный результат более, чем в 2,5 раза чаще, чем классические методы, однако такой показатель, как «прогностическая ценность положительного результата», имеет достаточно низкие значения с минимальными цифрами у больных без признаков колита, что необходимо учитывать при интерпретации данных.

Ключевые слова: острые диареи, ПЦР, *Shigella* spp., *Salmonella* spp.

OPPORTUNITIES AND CHALLENGE OF SHIGELLOSIS AND SALMONELLOSIS VERIFICATION IN ADULT ACUTE DIARRHEA CASES

Kozhukhova E.A., Ivaschenko V.D.

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

Abstract. The paper suggests the frequency of enteropathogenic agents detected by different lab methods in feces of 262 adult acute diarrhea cases. The compared is the frequency results of *Shigella* spp. and *Salmonella* spp. detection by standard methods (culture and specific sera antibody finding) and PCR method. The calculated is some operational characteristics of PCR test (compared to culture test). The shown is that the frequency results of *Salmonella* spp. detected by standard and PCR methods are comparable, with high figures of all operational characteristics of PCR method. As to *Shigella* spp. detection the positive result by PCR method were obtained in 2,5 times more cases than that by standard method. However such PCR test characteristic as “positive predictive value” was quite low with the lowest figures in cases without colitis syndrome.

Key words: acute diarrhea, PCR, *Shigella* spp., *Salmonella* spp.

Адрес для переписки:

Кожухова Елена Алексеевна
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6/8,
ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.
Тел./факс: (812) 499-70-58, (812) 234-47-98;
+7 (905) 221-05-98 (моб.).
E-mail: elko35@gmail.com

Contacts:

Elena A. Kozhukhova
197022, Russian Federation, St. Petersburg, L'va Tolstogo str., 6/8,
Pavlov First St. Petersburg State Medical University.
Phone/fax: +7 (812) 499-70-58, +7 (812) 234-47-98;
+7 (905) 221-05-98 (mobile).
E-mail: elko35@gmail.com

Библиографическое описание:

Кожухова Е.А., Иващенко В.Д. Возможности и проблемы верификации шигеллеза и сальмонеллеза при острых диареях у взрослых // Инфекция и иммунитет. 2015. Т. 5, № 2. С. 137–142.
doi: 10.15789/2220-7619-2015-2-137-142

Citation:

Kozhukhova E.A., Ivaschenko V.D. Opportunities and challenge of shigellosis and salmonellosis verification in adult acute diarrhea cases // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2015, vol. 5, no. 2, pp. 137–142. doi: 10.15789/2220-7619-2015-2-137-142

Введение

Проблема острых кишечных инфекций (ОКИ) до сих пор остается актуальной: продолжают происходить колебания как заболеваемости ОКИ различной этиологии с периодической сменой ведущих сероваров возбудителя, так и частоты тяжелых форм заболеваний [8, 10]. При шигеллезе ситуация усугубляется своеобразием эпидемического процесса (в виде сменяющих друг друга периодов эпидемиологического благополучия и неблагополучия), во многом связанного с такими факторами, как всеобщая восприимчивость населения к инфекции, многообразие устойчивых в окружающей среде возбудителей, непродолжительность типоспецифического постинфекционного иммунитета, а также детерминированность активностью механизма передачи, зависящего от природно-социальных факторов [4]. Последний очередной подъем заболеваемости ОКИ в Российской Федерации зарегистрирован в 1999 г. К 2000 г. ситуация в целом улучшилась, но уровень заболеваемости дизентерией все еще оставался высоким (123,5 на 100 тыс. населения в 2000 г. и 147,7 — в 1999 г.), а заболеваемость сальмонеллезом более чем на четверти территорий РФ в 1,5–3 раза превышала средний показатель по стране [6, 7]. В Санкт-Петербурге в 2000-е гг. среди требующих госпитализации случаев верифицированной дизентерии лидировал шигеллез Флекснера с достаточно тяжелым и осложненным течением [2]. Заболеваемость сальмонеллезом держится в городе на постоянном уровне, но эту стабильность следует считать относительной из-за довольно существенной контаминации сальмонеллами пищевой продукции птицеводства и возможности формирования бактерионосительства у людей [5]. За последние десятилетия без выявленных причин в городе резко уменьшилась частота верификации шигеллеза и сальмонеллеза классическими культуральным и серологическим (на основе выявления специфических антител) методами. В то же время достаточно широко внедряется современный молекулярно-биологический метод на основе полимеразной цепной реакции (ПЦР), позволяющий улавливать специфические участки генома энтеропатогена [9] и обладающий рядом существенных методологических достоинств [1, 12]. Однако по мере практического использования становится очевидным, что особенности ПЦР-методов диагностики ОКИ в совокупности с клинико-патогенетическими и эпидемиологическими закономерностями шигеллеза и сальмонеллеза диктуют необходимость судить об истинной распространенности их острых диарейных форм только с помощью

корректной интерпретации полученных лабораторных результатов с учетом всех характеристик используемых методов.

Цель: проанализировать возможности верификации шигеллеза и сальмонеллеза по результатам детекции *Shigella* spp. и *Salmonella* spp. различными методами диагностики у взрослых больных острой диареей средней тяжести.

Материалы и методы

Анализировали результаты выявления энтеропатогенов у 262 больных ОКИ. Наряду с классическими стандартными методами лабораторной диагностики (культуральный и серологический на основе определения специфических антител в диагностическом титре или при его 4-кратном приросте) использовали метод ПЦР набором «Амплисенс®ОКИ скрин-FL» (Интерлабсервис, Россия). Для проведения анализа использовали параметрические и непараметрические методы с помощью пакета программ SPSS, 12 версия. Сравнение изученных показателей проводили с использованием таблиц сопряженности (для частотных характеристик) и точного критерия Фишера, а также критерия Манна–Уитни для оценки значимости различий медианных значений количественных переменных. Значимыми считали различия при значении $p < 0,05$.

Эффективность лабораторного ПЦР-теста на наличие шигелл и сальмонелл была определена по результатам вычисления числовых значений его операционных характеристик — чувствительности (Se, sensitivity), специфичности (Sp, specificity), прогностической ценности положительного результата (+PV, positive predictive value) и прогностической ценности отрицательного результата (–PV, negative predictive value). Термином «точность теста» (test accuracy) обозначалась доля правильных результатов теста (истинно положительных и истинно отрицательных) в общем количестве полученных результатов.

Результаты и обсуждение

Использование комплекса различных методов диагностики позволило получить положительные результаты на энтеропатогены у 174 из 262 обследованных больных. Положительный результат на *Shigella* spp. имел место в материале $18 \pm 2,4\%$ больных. При этом классическими методами наличие энтеропатогена выявляли значительно реже, чем методом ПЦР ($6 \pm 1,5$ и $16 \pm 2,2\%$ соответственно, $p < 0,05$). В отношении сальмонелл существенной разницы в частоте детекции классическими и ПЦР-методами не получили ($11 \pm 1,9$ и $13 \pm 2,1\%$ соответственно, $p > 0,05$).

Наличие ассоциаций энтеропатогенов выявляли в материале $15 \pm 2,2\%$ больных, причем у $11 \pm 1,9\%$ пациентов это были бактериальные, а у $4 \pm 1,2\%$ — бактериально-вирусные ассоциации.

У пациентов с положительными результатами на наличие энтеропатогена (174 больных) шигеллу выявляли в ассоциации с другими возбудителями ОКИ классическими методами в 7 раз, а ПЦР-методом — почти в 5 раз чаще, чем в качестве монопатогена [(27,5 и 3,7%, $p = 0,000$; ОР 7,4, ДИ:2,7–20,0) и (60,0 и 12,7%, $p = 0,000$; ОР 4,7, ДИ:2,8–7,9) соответственно]. При этом при использовании именно классических методов (в отличие от метода ПЦР) положительный результат на *Shigella* spp. существенно чаще получали при одновременном выявлении маркеров вирусных возбудителей ОКИ (табл. 1 и 2).

В бактериальных ассоциациях существенно чаще, чем в качестве монопатогена, шигеллу выявляли и классическими, и ПЦР-методами [(28,2 и 3,7%, $p = 0,000$; ОР 7,6, ДИ:2,8–20,6) и (61,5 и 12,6%, $p = 0,000$; ОР 4,9, ДИ:2,9–8,1) соответственно].

В отличие от шигелл частота выявления всеми использованными методами сальмонелл в качестве монопатогена не отличалась от частоты детекции сальмонелл в ассоциации с другими возбудителями ОКИ.

Для определения операционных характеристик ПЦР-теста диагностики шигеллеза и сальмонеллеза в сопоставлении с культуральным методом («золотой стандарт») отобрали 210 пациентов, у которых не было указания на прием антимикробных препаратов на догоспитальном этапе. Возможные варианты соотношений результатов ПЦР-теста и культурального исследования фекалий отобранных больных на наличие *Shigella* spp. и *Salmonella* spp. представлены в четырехпольных таблицах точности диагностического метода (табл. 3, 4).

ТАБЛИЦА 1. ЧАСТОТА ДЕТЕКЦИИ ШИГЕЛЛ КЛАССИЧЕСКИМИ МЕТОДАМИ В КАЧЕСТВЕ МОНОПАТОГЕНА И В АССОЦИИ С МАРКЕРАМИ ВИРУСНЫХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ОКИ

Бактериально-вирусная ассоциация энтеропатогенов	Показатели	Детекция шигелл классическими методами		Всего
		да	нет	
Есть	N	4	7	11
	%	36,4	63,6	100,0
Нет	N	12	151	163
	%	7,4	92,6	100,0
Всего	N	16	158	174
	%	9,2	90,8	100,0
$p = 0,01$				

ТАБЛИЦА 2. ЧАСТОТА ДЕТЕКЦИИ ШИГЕЛЛ МЕТОДОМ ПЦР В КАЧЕСТВЕ МОНОПАТОГЕНА И В АССОЦИИ С МАРКЕРАМИ ВИРУСНЫХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ОКИ

Бактериально-вирусная ассоциация энтеропатогенов	Показатели	Детекция шигелл ПЦР-методом		Всего
		да	нет	
Есть	N	3	8	11
	%	27,3	72,7	100,0
Нет	N	38	125	163
	%	23,3	76,7	100,0
Всего	N	41	133	174
	%	23,6	76,4	100,0
$p = 0,7$				

ТАБЛИЦА 3. ВОЗМОЖНЫЕ СООТНОШЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ПЦР-ТЕСТА И КУЛЬТУРАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ФЕКАЛИЙ БОЛЬНЫХ ОСТРОЙ ДИАРЕЕЙ НА НАЛИЧИЕ *SHIGELLA* SPP.

Результат ПЦР-теста	Выявлен рост <i>Shigella</i> spp.	Не выявлен рост <i>Shigella</i> spp.
Положительный (40 пациентов)	9 больных (а) истинно-положительный результат	31 больной (б) α -ошибка (ошибка первого рода)
Отрицательный (170 пациентов)	0 больных (с) β -ошибка (ошибка второго рода)	170 больных (д) истинно-отрицательный результат

ТАБЛИЦА 4. ВОЗМОЖНЫЕ СООТНОШЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ПЦР-ТЕСТА И КУЛЬТУРАЛЬНОГО МЕТОДА ИССЛЕДОВАНИЯ ФЕКАЛИЙ БОЛЬНЫХ ОСТРОЙ ДИАРЕЕЙ НА НАЛИЧИЕ *SALMONELLA* SPP.

Результат ПЦР-теста	Выявлен рост <i>Salmonella</i> spp.	Не выявлен рост <i>Salmonella</i> spp.
Положительный (34 пациента)	24 больных (а) истинно-положительный результат	10 больных (б) α -ошибка (ошибка первого рода)
Отрицательный (176 пациентов)	2 больных (с) β -ошибка (ошибка второго рода)	174 больных (д) истинно-отрицательный результат

ТАБЛИЦА 5. ОПЕРАЦИОННЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ МЕТОДА ПЦР ДЛЯ ДЕТЕКЦИИ ШИГЕЛЛ И САЛЬМОНЕЛЛ У БОЛЬНЫХ ОКИ

Детекция	Характеристики	Значения (N = 210)
<i>Shigella</i> spp.	Чувствительность (Se) (%)	100
	Специфичность (Sp) (%)	85
	Прогностическая ценность положительного результата (+pv) (%)	22,5
	Прогностическая ценность отрицательного результата (–pv) (%)	100
	Точность теста (%)	85
<i>Salmonella</i> spp.	Чувствительность (Se) (%)	92
	Специфичность (Sp) (%)	94
	Прогностическая ценность положительного результата (+pv) (%)	71
	Прогностическая ценность отрицательного результата (–pv) (%)	99
	Точность теста (%)	94

ТАБЛИЦА 6. ОПЕРАЦИОННЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ МЕТОДА ПЦР ДЛЯ ДЕТЕКЦИИ *SHIGELLA* SPP. И *SALMONELLA* SPP. У БОЛЬНЫХ ОКИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ПРИЗНАКОВ КОЛИТА

Детекция	Характеристики	Значения	
		Пациенты с признаками колита (N = 84)	Пациенты без признаков колита (N = 125)
<i>Shigella</i> spp.	Чувствительность (Se) (%)	100,0	100,0
	Специфичность (Sp) (%)	78,0	88,0
	Прогностическая ценность положительного результата (+pv) (%)	29,0	12,0
	Прогностическая ценность отрицательного результата (–pv) (%)	100,0	100,0
	Точность теста (%)	80,0	87,0
<i>Salmonella</i> spp.	Чувствительность (Se) (%)	92,0	87,0
	Специфичность (Sp) (%)	93,0	95,0
	Прогностическая ценность положительного результата (+pv) (%)	69,0	72,0
	Прогностическая ценность отрицательного результата (–pv) (%)	98,5	98,0
	Точность теста (%)	93,0	94,0

Операционные характеристики метода ПЦР-диагностики в целом оказались существенно лучше для детекции сальмонелл, чем шигелл (табл. 5).

С учетом того, что эффективность выявления шигелл ассоциирована с наличием синдрома колита [3] операционные характеристики метода сопоставили в группах больных с лабораторно-инструментальными признаками колита и без таковых [11]. В результате выявили, что для детекции и шигелл и сальмонелл ни чувствительность, ни специфичность метода существенно не зависели от наличия колита. Обратило на себя внимание, что прогностическая ценность положительного результата на наличие *Shigella* spp. у больных с колитом составила только 29% (против 69% при выявлении сальмонелл), а у больных без признаков колитического синдрома оказалась

еще в два раза ниже (12%), в отличие от показателя на наличие *Salmonella* spp., который в этой группе пациентов оставался достаточно высоким (72%) (табл. 6).

Выводы

Результаты положительного выявления *Salmonella* spp. методом ПЦР сопоставимы с таковыми при использовании классических (культурального и серологического) методов диагностики.

Все показатели операционных характеристик ПЦР-метода выявления сальмонелл имеют достаточно высокие значения, что позволяет считать метод диагностически значимым.

В специфической лабораторной диагностике шигеллеза использование метода ПЦР позволяет получать положительный результат

на *Shigella* spp. более чем в 2,5 раза чаще, чем классические (культуральный и серологический) методы. При этом выявление *Shigella* spp. именно классическими методами имеет место значительно чаще у больных с одновременно положительными результатами на маркеры вирусных возбудителей ОКИ (в отличие от пациентов с отрицательными результатами).

В сравнении с другими характеристиками метода ПЦР при диагностике шигеллеза показатель «прогностическая ценность положительного результата» имеет существенно более низкие значения у больных без признаков колита, что необходимо учитывать при интерпретации совокупности клинико-эпидемиологических и лабораторных данных.

Список литературы/References

1. Каджаева Э.П., Горелова А.В., Усенко Д.В., Битиева Р.Л., Шипулин Г.А., Подколзин А.Т. Этиологическая структура острых кишечных инфекций у детей, госпитализированных в крупный стационар Москвы // Инфекционные болезни. 2006. Т. 4, № 2. С. 34–36. [Kadjaeva E.P., Gorelov A.V., Usenko D.V., Bitieva R.L., Shipulin G.A., Podkolzin A.T. The etiologic structure of acute enteric infections in children admitted to a large hospital in Moscow. *Infektsionnye bolezni = Infectious Diseases*, 2006, vol. 4, no. 2, pp. 34–36. (In Russ.)]
2. Кожухова Е.А., Беляева Т.В., Егорова С.А., Кафтырева Л.А. Течение моношигеллеза Флекснера и характеристика свойств циркулирующих в Санкт-Петербурге штаммов // Российский биомедицинский журнал Medline.ru. 2006. Т. 7. С. 499–507. [Kozhukhova E.A., Belyaeva T.V., Egorova S.A., Kaftyreva L.A. Clinical pattern of intestinal infection caused by Flexneri and characteristics of strains circulating in Saint-Petersburg. *Rossiiskii biomeditsinskii zhurnal Medline.ru = Russian Biomedical Journal Medline.ru*, 2006, vol. 7, pp. 499–507. (In Russ.)]
3. Кожухова Е.А., Ивашенко В.Д., Горбова И.В. Детекция энтеропатогенов для верификации острых диарей у взрослых больных // Ученые записки СПбГМУ им. академика И.П. Павлова. 2013. Т. XX, № 2. С. 62–66. [Kozhukhova E.A., Ivaschenko V.D., Gorbova I.V. Enteropathogene detection for verification of adult acute diarrhea cases. *Uchenye zapiski SPbGMU im. akademika I.P. Pavlova = The Record of the I.P. Pavlov St. Petersburg State Medical University*, 2013, no. 2, pp. 62–66. (In Russ.)]
4. Комков Б.Д., Сергевнин В.И., Сармометов Е.В., Сковородин А.Н. Роль различных путей передачи возбудителей при вспышках дизентерии Зонне и Флекснера, зарегистрированных в последние годы // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2000. № 6. С. 18–20. [Komkov B.D., Sergevnin V.I., Sarmometov E.V., Skovorodin A.N. The role of different infection transmission routes in recently registered outbreaks of dysentery caused by Sonnei and Flexneri. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni = Epidemiology and Infectious Diseases*, 2000, no. 6, pp. 18–20. (In Russ.)]
5. Лобзин Ю.В., Огарков П.И., Сиволодский Е.П., Корольков В.Ф., Речкин В.И., Семешенко И.Е., Финогеев Ю.П., Захаренко С.М., Винакмен Ю.А. Дизентерия и другие острые кишечные диарейные инфекции // Указания по диагностике, лечению и профилактике в ВС РФ. М., 2000. 197 с. [Lobzin Yu.V., Ogarkov P.I., Sivolodsky E.P., Korol'kov V.F., Rechkin V.I., Semeschenko I.E., Finogheev Yu.P., Zakharenko S.M., Vinakmen Yu.A. Dizenteriya i drugie ostrye kishhechnye diareinye infektsii [Dysentery and other acute diarrheal intestinal infections]. *Ukazaniya po diagnostike, lecheniyu i profilaktike v VS RF = Guidelines on diagnostics, treatment and prevention in MF of RF. Moscow*, 2000. 197 p.]
6. Онищенко Г.Г. О состоянии инфекционной заболеваемости в Российской Федерации в 2000 г. и принимаемых мерах по ее стабилизации // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2001. № 5. С. 3–7. [Onischenko G.G. On infectious disease incidence in Russian Federation in 2000 and on measures being assumed to stabilize it. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*, 2001, no. 5, pp. 3–7. (In Russ.)]
7. Садовникова В.Н., Ясинский А.А. Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации (1990–2000 гг.) // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2001. № 0/01 (пилотный номер). С. 3–9. [Sadovnikova V.N., Yassinsky A.A. Infectious disease incidence in Russian Federation (1990–2000). *Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika = Epidemiology and Vaccine Prevention*, 2001, no. 0/01 (pilot number), pp. 3–9. (In Russ.)]
8. Юшук Н.Д., Розенблюм А.Ю., Пархоменко Ю.Г., Ефремова Л.В., Тишкевич О.А., Карманов М.И., Каншина Н.Н., Буров В.П., Бергман Г.А. Клинико-морфологические особенности шигеллеза Флекснера у больных с отягощенным преморбидным фоном // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2002. № 2. С. 77–79. [Iushchuk N.D., Rozenblium A.I., Parkhomenko I.G., Efremova L.V., Tishkevich O.A., Karmanov M.I., Kanchina N.N., Burov V.P., Bergman G.A. Clinical and morphological aspects of shigellosis Flexneri in patients with an aggravated premorbid state. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology* 2002, no. 2, pp. 77–79. (In Russ.)]
9. Яковлев А.А., Мусатов В.Б., Котлярова С.И., Неверов В.А., Кинго З.Н., Федуняк И.П., Лукашевич Э.Н. Возможности высокотехнологичной идентификации возбудителей острых кишечных инфекций в Санкт-Петербурге // Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования. 2010. Т. 2, № 3. С. 5–8. [Yakovlev A.A., Musatov V.B., Kotlyarova S.I., Neverov V.A., Kingo Z.N., Fedunyak I.P., Lukashevich E.N. Features high-tech identification of pathogens acute intestinal infections at St. Petersburg. *Vestnik Sankt-Peterburgskoi meditsinskoi akademii poslediplomnogo obrazovaniya = Herald of Saint-Petersburg Medical Academy for Postgraduate Education*, 2010, no. 3, pp. 5–8. (In Russ.)]
10. Яковлев А.А., Погромская М.Н., Федуняк И.П., Мусатов В.Б., Кутузов В.Н., Горбова И.В., Кафтырева Л.А., Коржаев Ю.Н., Петрова Л.В. Этиологическая характеристика и практические уроки крупной вспышки острой кишечной инфекции среди трудовых мигрантов // Журнал инфектологии. 2013. № 4. С. 55–60. [Yakovlev A.A., Pogromskaya M.N., Fedunyak I.P., Musatov V.B., Kutuzov V.N., Gorbova I.V., Kaftyreva L.A., Korzhaev Yu.N., Petrova L.V. Etiologic characteristic and practical lessons of a large outbreak of acute intestinal infection among labor migrants // *Zhurnal infektsiologii*. 2013. No. 4. P. 55–60.]

- Pogromskaya M.N., Fedunyak I.P., Musatov V.B., Kutuzov V.N., Gorbova I.V., Kaftyreva L.A., Korzhaev Yu.N., Petrova L.V. Etiological characteristics and practical lessons of a major outbreak of acute intestinal infection among migrant workers. *Zhurnal infektologii = Journal of Infectology*, 2013, no. 4, pp. 55–60. (In Russ.)]
11. Desai D., Faubion W.A., Sandborn W.J. Review article: biological activity markers in inflammatory bowel disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2007, vol. 25, iss. 3, pp. 247–255. doi: 10.1111/j.1365-2036.2006.03184.x
 12. Dutta S., Chatterjee A., Dutta P., Rajendran K., Roy S., Pramanik K.C., Bhattacharya S.K. Sensitivity and performance characteristics of a direct PCR with stool samples in comparison to conventional techniques for diagnosis of Shigella and enteroinvasive Escherichia coli infection in children with acute diarrhoea in Calcutta, India. *J. Med. Microbiol.*, 2001, vol. 50, no. 8, pp. 667–674.

Авторы:

Кожухова Е.А., к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории хронических вирусных инфекций НИЦ при кафедре инфекционных болезней и эпидемиологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;
Иващенко В.Д., к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории хронических вирусных инфекций НИЦ при кафедре инфекционных болезней и эпидемиологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия.

Authors:

Kozhukhova E.A., PhD (Medicine), MD, Senior Researcher, Chronic Viral Infection Laboratory of the Research Center (Branched from Infectious Diseases and Epidemiology Department), Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation;
Ivaschenko V.D., PhD (Medicine), MD, Senior Researcher, Chronic Viral Infection Laboratory of the Research Center (Branched from Infectious Diseases and Epidemiology Department), Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation.

Поступила в редакцию 17.10.2014
Отправлена на доработку 03.02.2015
Принята к печати 11.03.2015

Received 17.10.2014
Revision received 03.02.2015
Accepted 11.03.2015

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ОЗЕЛЬТАМИВИРА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГРИППА У ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

Л.В. Волощук, Е.Г. Головачева, А.А. Го, А.Л. Мушкатина, П.В. Заришнюк,
Г.Л. Днепровская, Т.Л. Тумина

ФГБУ НИИ гриппа МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Целью настоящего исследования являлось изучение эффективности противовирусного препарата Осельтамивир в лечении гриппа. Оценивалось влияние Осельтамивира на клиническую картину и иммунный статус у 75 госпитализированных пациентов. Было сформировано 2 группы наблюдения с подтвержденным диагнозом «грипп»: 38 человек, получавших терапию Осельтамивиром, и 37 человек, получавших патогенетическое лечение. Показано, что лечение Осельтамивиром способствует достоверному сокращению длительности катарального и интоксикационного синдромов, а также предотвращает развитие у пациентов осложнений и обострений хронических инфекций, что говорит о его высокой противовирусной активности. Оценивая динамику показателей IL-1 β , IL-8, IFN α , IFN γ в сыворотке крови можно предположить о положительном влиянии Осельтамивира на восстановление нарушенного баланса цитокинов.

Ключевые слова: грипп, цитокины, интоксикация, катаральный синдром, осельтамивир, противовирусная активность.

THE CLINICAL AND LABORATORY EFFECTIVENESS OF OSELTAMIVIR FOR TREATMENT OF INFLUENZA IN HOSPITALIZED PATIENTS

Voloschuk L.V., Golovacheva E.G., Go A.A., Mushkatina A.L., Zarishnuk P.V., Dneprovskaya G.L., Tumina T.L.

Research Institute of Influenza Ministry of Healthcare of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. The goal of our study was to estimate the efficacy of antiviral drug Oseltamivir for influenza treatment. We assessed the effect of Oseltamivir on the immune status of the 75 patients. It was formed 2 groups of observations with confirmed diagnosis of influenza: 38 received therapy Oseltamivir and 37 people receiving pathogenetic treatment. Treatment Oseltamivir contributes to a significant reduction in the duration of the catarrhal and intoxication syndromes and prevents the development of complications and exacerbations of chronic disease in persons with modified backdrop premorbid, which indicates for its high antiviral activity. We can assume the effect of Oseltamivir for restore the disturbed balance of cytokines, on assessing the dynamics of IL-1 β , IL-8, IFN α , IFN γ in the serum.

Key words: flu, cytokines, intoxication syndrome, catarrhal syndrome, oseltamivir, antiviral activity.

Адрес для переписки:

Волощук Любовь Васильевна
197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, 15/17,
ФГБУ НИИ гриппа МЗ РФ.
Тел.: 8 (921) 797-07-47 (моб.), (812) 274-90-67.
Факс: (812) 234-59-73.
E-mail: 7970747@mail.ru

Contacts:

Liubov V. Voloschuk
197376, Russian Federation, St. Petersburg, Professor Popov str.,
15/17, Research Institute of Influenza.
Phone: +7 (921) 797-07-47 (mobile), +7 (812) 274-90-67.
Fax: (812) 234-59-73.
E-mail: 7970747@mail.ru

Библиографическое описание:

Волощук Л.В., Головачева Е.Г., Го А.А., Мушкатина А.Л., Заришнюк П.В., Днепровская Г.Л., Тумина Т.Л. Клинико-лабораторная оценка эффективности применения Осельтамивира для лечения гриппа у госпитализированных пациентов // Инфекция и иммунитет. 2015. Т. 5, № 2. С. 143–147. doi: 10.15789/2220-7619-2015-2-143-147

Citation:

Voloschuk L.V., Golovacheva E.G., Go A.A., Mushkatina A.L., Zarishnuk P.V., Dneprovskaya G.L., Tumina T.L. The clinical and laboratory effectiveness of Oseltamivir for treatment of influenza in hospitalized patients // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2015, vol. 5, no. 2, pp. 143–147. doi: 10.15789/2220-7619-2015-2-143-147

Введение

Грипп и гриппоподобные заболевания (ГПЗ) остаются самыми массовыми социально-значимыми заболеваниями. По данным Федерального Центра гигиены и эпидемиологии Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, ежегодная заболеваемость этими инфекциями составляет 19–20 тыс. на 100 тыс. населения, значительно увеличиваясь во время пандемии, а экономические потери от этих заболеваний составляют около 90% потерь от всех инфекционных болезней [3, 4].

Смертность от гриппа обычно составляет 0,01–0,2%, значительно увеличиваясь среди детей до 2 лет и лиц старше 65 лет, а также при развитии пневмонии, осложняющей основное заболевание [11, 14]. С 12.06.2009 г. по 16.06.2010 г. во время пандемии, объявленной Всемирной организацией здравоохранения, заболело примерно 30% населения земного шара в 214 странах мира, из них с летальным исходом — 18 499 человек [2, 7].

По данным городской инфекционной больницы № 30 имени С.П. Боткина, из 1689 больных, поступивших с 19.10.2009 г. по 01.12.2009 г. с диагнозом «грипп», грипп А (H1N1) pdm/2009 был установлен в 538 случаях (38,85%), с максимальной частотой подтверждения в ноябре месяце [5]. Отмечалось частое и тяжелое поражение нижних дыхательных путей вплоть до развития тотальной пневмонии и острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) с прогрессирующей острой дыхательной недостаточностью, что потребовало проведения лечения в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии у 4,9% больных. За указанный период времени от гриппа А (H1N1) pdm/2009 в больнице погибло 16 пациентов, средний возраст которых составил 39 лет [1].

Осложнения при гриппе и ГПЗ, особенно в период эпидемии, регистрируются в 20–30% случаев заболеваний. Наиболее частым и грозным осложнением гриппа, как и прочих ГПЗ, является пневмония, развитие которой всегда утяжеляет течение заболевания [6, 9].

В настоящее время основными противовирусными препаратами для лечения гриппа являются ингибиторы нейраминидазы. Применяемые в оптимальной дозировке в первые 48 часов от начала заболевания они высокоэффективны и рекомендованы всем группам больных за исключением пациентов, имеющих индивидуальную непереносимость [8, 10, 12, 13]. Имеются немногочисленные данные о противовоспалительной активности Озельтамивира [15].

Цель исследования: изучение клинической эффективности Озельтамивира при неослож-

ненном гриппе у госпитализированных больных и его действие на концентрацию IL-1 β , IL-8, IFN γ , IFN α в периферической крови.

Задачи исследования:

1. оценить противовирусную активность Озельтамивира по продолжительности катарального и интоксикационного синдромов у госпитализированных больных;
2. проанализировать изменения концентрации IL-1 β , IL-8, IFN γ , IFN α в сыворотке крови у пациентов с диагнозом «грипп», получавших Озельтамивир, в динамике.

Методы

Выполнение исследования осуществлялось в отделении респираторных вирусных инфекций у взрослых ФГБУ НИИ гриппа Минздрава России.

У 75 пациентов с диагнозом «грипп» была оценена противовирусная активность и изучен интерфероновый и цитокиновый статус с последующим анализом показателей IL-1 β , IL-8, IFN γ , IFN α . Было сформировано 2 группы наблюдения с подтвержденным диагнозом «грипп»: 38 человек, получавших терапию Озельтамивиром, и 37 человек, получавших патогенетическое лечение.

Этиологию заболевания устанавливали с помощью вирусологических и серологических методов (вирусовыделение и анализ генетического материала вирусов методом ПЦР с последующим определением прироста титров антител в РСК, РТГА и ИФА).

Состояние иммунологической реактивности пациентов оценивали по динамике показателей концентрации IFN α , IFN γ , IL-8, IL-1 β , циркулирующих в сыворотке крови, определяемых «сэндвич»-методом твердофазного ИФА, использовали коммерческие наборы производства ООО «Цитокин» (Санкт-Петербург).

Анализ результатов выполняли с применением статистического пакета SPSS 17.0RU for Windows. Значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Под наблюдением при изучении лечебной эффективности ингибитора нейраминидазы Озельтамивира было 75 человек в возрасте от 16 до 60 лет, из которых 38 человек (основная группа) получали патогенетическую терапию и препарат в виде капсул по 75 мг перорально 2 раза в сутки в течение 5 дней; группу сравнения составили 37 пациентов, получавших только патогенетическую терапию.

Группы формировались методом случайной выборки по мере поступления пациентов в ста-

ТАБЛИЦА 1. ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ СИМПТОМОВ У ПАЦИЕНТОВ НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ ОЗЕЛЬТАМИВИРА

Клинические симптомы	Продолжительность симптомов (в днях) по группам наблюдения (M±m)	
	Основная (n = 38)	Сравнения (n = 37)
Лихорадка	1,5±0,535*	2,04±0,204
Интоксикация	2,21±0,267*	3,75±0,216
Насморк	3,64±0,535	3,97±0,216
Кашель	4,01±0,326*	6,74±0,627
Продолжительность заболевания	5,53±0,463*	8,76±0,543

Примечание. * $p < 0,05$ по отношению к соответствующему контролю.

ционар без статистически значимых различий в общей и клинической характеристике больных между группами. Среди наблюдаемых преобладали мужчины в возрасте 18–29 лет. У пациентов обеих групп наблюдения регистрировались преимущественно среднетяжелые формы заболевания с типичной клинической симптоматикой гриппа: повышение температуры тела $> 39^{\circ}\text{C}$ у большинства пациентов, те или иные симптомы интоксикации и катаральные проявления в носоглотке в 100% случаев, примерно у половины наблюдавшихся больных симптомы поражения бронхов.

Проведенные исследования показали, что лечение Озельтамивиром у пациентов с гриппом приводило к достоверному сокращению длительности заболевания по сравнению с группой сравнения (5,53 и 8,76 дня соответственно, $p < 0,003$). Выраженность и продолжительность интоксикационного и катарального синдромов у пациентов основной группы была меньше по сравнению с группой контроля (табл. 1). Достоверно сокращался острый период заболевания у лиц, получавших Озельтамивир.

Кроме того, на фоне применения препарата статистически значимо снижалась частота осложненной формы заболевания, что совпадает с данными зарубежных авторов о снижении вероятности вторичных осложнений при использовании для лечения гриппа ингибиторов нейраминидазы [10] (табл. 2).

Если в контрольной группе больных, получавших патогенетическую терапию, осложне-

ния или обострения имеющихся хронических заболеваний регистрировались в 54% случаев, то у лиц, получавших препарат, осложненная форма гриппа была установлена лишь в 23,7% случаев.

Потребность назначения антибактериальной терапии в группе сравнения была значительно более высокой, чем в группе больных, получавших Озельтамивир.

Применение Озельтамивира оказывало влияние и на содержание циркулирующего интерферона обоих типов у пациентов в периферической крови (табл. 3).

В период ранней реконвалесценции в группе получавших Озельтамивир, отмечалось статистически значимое снижение концентрации $\text{IFN}\alpha$ с $81,8\pm 3,7$ до $68,1\pm 4,8$ пг/мл, тогда как у пациентов контрольной группы динамика показателя $\text{IFN}\alpha$ отсутствовала. Полученные данные свидетельствуют об уменьшении антигенной нагрузки на организм за счет противовирусного действия препарата, что приводит к снижению уровня $\text{IFN}\alpha$.

При изучении динамики содержания $\text{IFN}\gamma$ в сыворотке крови больных гриппом наблюдалась обратная картина. При сравнении данных, полученных в начале заболевания и в период реконвалесценции, отмечалось статистически значимое снижение содержания $\text{IFN}\gamma$ в контрольной группе и отсутствие динамики в основной.

При изучении влияния Озельтамивира на динамику содержания провоспалительных

ТАБЛИЦА 2. ЧАСТОТА РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ГРИППЕ НА ФОНЕ ПРИЕМА ОЗЕЛЬТАМИВИРА

Признак		Частота развития осложненного течения в группах наблюдения (абс./%)	
		Основная (n = 38)	Сравнения (n = 37)
Причина осложненной формы	Пневмония	5/13,0*	12/24,0
	Синусит	2/5,3	2/5,4
	Острый бронхит	1/2,6	3/8,1
	Обострение тонзиллита	1/2,6	3/8,1
	Всего с осложнениями	9/23,7*	20/54,0
Без осложнений		28/73,7*	17/45,9
Необходимость а/б терапии		6/15,8*	20/54,0

Примечание. * $p < 0,05$ по отношению к соответствующему контролю.

ТАБЛИЦА 3. ДИНАМИКА ЦИТОКИНОВ И ИНТЕРФЕРОНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ ГРИППОМ

Показатель		Озелтамивир (n = 30)		Контроль (n = 30)		p ₂
			p ₁		p ₁	
IFN α	I	81,8 \pm 3,7	0,0096*	65,8 \pm 2,6	0,0698*	0,3912
	II	68,1 \pm 4,8		63,6 \pm 3,9		0,0101*
IFN γ	I	43,1 \pm 2,6	0,3552	48,5 \pm 3,4	0,0235*	0,4246
	II	47,2 \pm 4,1		21,9 \pm 2,1		0,4376
IL-8	I	114,5 \pm 2,7	0,0526*	115,8 \pm 4,7	0,3318	0,2549
	II	107,3 \pm 4,3		114,2 \pm 5,2		0,3318
IL-1 β	I	67,5 \pm 5,3	0,0012*	65,2 \pm 3,7	0,2351	0,9705
	II	36,0 \pm 4,1		55,7 \pm 4,1		0,0008*

Примечание. * I, II — при поступлении и перед выпиской; p₁ — уровень p для критерия Вилкоксона для парных сравнений (с исходными данными каждой группы); p₂ — уровень p для U-критерия Манна–Уитни (показатели перед выпиской сравниваемых групп); * — различия статистически значимы.

цитокинов IL-1 β , IL-8 в сыворотке крови определялось его воздействие и на эти показатели. Так у пациентов, получавших Озелтамивир, отмечалось статистически значимое снижение концентрации IL-1 β в сыворотке крови, тогда как у пациентов контрольной группы отмечалось лишь незначительное его снижение. Полученные данные подтверждались сокращением продолжительности местного воспалительного процесса и лихорадочного периода, на длительность которых IL-1 β оказывает непосредственное влияние при гриппе.

Концентрация IL-8 в сыворотке крови в острый период заболевания и в ранний реконвалесцентный период в обеих группах была без статистически значимых различий. Однако у лиц, принимавших препарат, имело место снижение средних значений показателя при повторном исследовании. У лиц, получавших Озелтамивир, снижение содержания IL-8 в сыворотке крови отмечалось в 72,7% случаев и наблюдалось сокращение продолжительности острого периода заболевания, в контрольной группе снижение этого показателя отме-

чалось только в 35% случаев и сопровождалось большей продолжительностью воспалительного процесса.

Выводы

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что при назначении Озелтамивира происходит восстановление нарушенного баланса цитокинов, активно синтезируемых при распространении антигена в организме, что подтверждается немногочисленными авторами [15], а также предотвращение развития у пациентов бактериальных осложнений и обострений хронических инфекций, что отмечено и в ряде работ [8, 10, 12, 13]. По нашим данным отмечается воздействие препарата Озелтамивир на концентрацию IFN α и провоспалительных цитокинов IL-8 и IL-1 β . У лиц, получавших данный препарат, статистически значимо снижалось содержание этих показателей в период ранней реконвалесценции, что в свою очередь приводило к сокращению острого периода заболевания и продолжительности болезни в целом.

Список литературы/References

- Беляева Т.В., Исаков В.А., Рахманова А.Г., Тимченко В.И., Каболова И.В., Яковлев А.А. Грипп А (H1N1) Калифорния («свиной грипп»). Клиника, диагностика, этиология: Методические рекомендации для врачей. СПб., 2009. 87 с. [Belyaeva T.V., Isakov V.A., Rakhmanova A.G., Timchenko V.I., Kabolova I.V., Yakovlev A.A. *Gripp A (N1N1) Kaliforniya («svinoi gripp»)*. *Klinika, diagnostika, etiologiya: Metodicheskie rekomendatsii dlya vrachei* [Influenza A (H1N1) California («swine flu»). Clinic, diagnosis, etiology: Methodical recommendations for doctors]. *St. Petersburg, 2009, 87 p.*]
- Еженедельный бюллетень по информированному мониторингу проявлений гриппа H1N1 и других генотипов вируса с пандемическим потенциалом за период 09.05.2010–16.06.2010 // Референс-лаборатория ВОЗ по диагностике гриппа H5 ФГУН ГНЦВБ. Выпуск 7. 25 с. [Ezhenedel'nyi byulleten' po informirovannomu monitoringu proyavlenii grippa H1N1 i drugikh genotipov virusa s pandemicheskim potentsialom za period 09.05.2010–16.06.2010 [Weekly Bulletin informed monitoring of manifestations of H1N1 and other strains of the virus with pandemic potential during the period 09.05.2010–16.06.2010]. *Referens-laboratoriya VOZ po diagnostike grippa H5 FGUN GNTsVB = Reference Laboratory WHO for the Diagnosis of Influenza H5 FSR1 GMCVB, iss. 7, 25 p. (In Russ.)*]
- Инфекционная заболеваемость за январь–декабрь 2008 г. в Российской Федерации // Детские инфекции. 2009. Т. 8. С. 1–3. [Infektsionnaya zaboлеваemost' za yanvar'–dekabr' 2008 g. v Rossiiskoi Federatsii [Infectious morbidity in January–December of 2008 in the Russian Federation] *Detskie infektsii = Childhood infections. 2009, vol. 8, pp. 1–3. (In Russ.)*]
- Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях за январь–декабрь 2010. Российская Федерация // Детские инфекции. 2011. Т. 10. № 2. С. 3. [Information about infectious and parasitic diseases, January–December 2010. Russian Federation. *Detskie infektsii = Childhood infections, 2011, vol. 10, no. 2, p. 3. (In Russ.)*]

5. Яковлев А.А., Полушин Ю.С., Котлярова С.И., Мусатов В.Б., Федуняк И.П., Цинзерлинг В.А., Вашукова С.С., Лукашевич Э.Н. Грипп А H1N1/2009 Калифорния — reassortment of vRNAs — как медицинская проблема // Вестник Санкт-Петербургского университета. 2010. № 3. С. 45–55. [Yakovlev A.A., Polushin Y.S., Kotlyarova S.I., Musatov V.B., Feduniak I.P., Zinserling V.A., Vashukova S.S., Lukashevich E.N. Influenza A H1N1/2009 California reassortment of vRNAs as a medical problem. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta = Herald of St. Petersburg University*, 2010, no. 3, pp. 45–55. (In Russ.)]
6. Bussfeld D., Bacher M., Moritz A., Gerns D., Sprenger H. Expression of transcription factor genes after influenza virus A infection. *Immunobiology*, 1997, vol. 198, pp. 291–298. doi: 10.1016/S0171-2985(97)80049-6
7. CDC news conference with Thomas R. Frieden. *Centers for Disease Control and Prevention*, Dec. 10, 2009.
8. Dixit R., Khandaker G., Hay P., McPhie K., Taylor J., Rashid H., Heron L., Dwyer D., Booy R. A randomized study of standard versus double dose oseltamivir for treating influenza in the community. *Antivir. Ther.*, 2014, 10 p. doi: 10.3851/IMP2807
9. Hermes-Lima M., Storey J.M., Storey K.B. Antioxidant defenses and metabolic depression. The hypothesis of preparation for oxidative stress in land snails. *Comp. Biochem. Physiol. B. Biochem. Mol. Biol.*, 1998, vol. 120, pp. 437–448. doi: 10.1016/S0305-0491(98)10053-6
10. Garg S., Fry A.M., Patton M., Fiore A.E., Finelli L. Antiviral treatment of influenza in children. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2012, vol. 31, iss. 2, pp. 43–51. doi: 10.1097/INF.0b013e31824671ab
11. Louie J.K., Schechter R., Honarmand S., Guevara H.F., Shoemaker T.R., Madrigal N.Y., Woodfill C.J., Backer H.D., Glaser C.A. Severe pediatric influenza in California, 2003–2005: implications for immunization recommendation. *J. Pediatr.*, 2006, vol. 117, pp. 610–618. doi: 10.1542/peds.2005-1373
12. Nguyen H.T., Fry A.M., Gubareva L.V. Neuraminidase inhibitor resistance in influenza viruses and laboratory testing methods. *Antivir. Ther.*, 2012, vol. 17, no. 1, pp. 159–173. doi: 10.3851/IMP2067
13. Nieto-Pascual L., Arjona-Berral J.E., Marín-Martín E.M., Muñoz-Gomariz E., Ilich I., Castelo-Branco C. Early prophylactic treatment in pregnant women during the 2009–2010 H1N1 pandemic: obstetric and neonatal outcomes. *J. Obstet. Gynaecol.*, 2013, vol. 33, no. 2, pp. 128–134. doi: 10.3109/01443615.2012.740526
14. Ramshaw I.A., Ramsay A.J., Karupiah G., Rolph M.S., Mahalingam S., Ruby J.C. Cytokines and immunity to viral infections. *Immunol. Rev.*, 1998, vol. 159, no. 1, pp. 69–77. doi: 10.1111/j.1600-065X.1997.tb01011.x
15. Wong Z.X., Jones J.E., Anderson G.P., Gualano R.C. Oseltamivir treatment of mice before or after mild influenza infection reduced cellular and cytokine inflammation in the lung. *Influenza Other Respir. Viruses*, 2011, vol. 5, iss. 5, pp. 343–350. doi: 10.1111/j.1750-2659.2011.00235.x

Авторы:

Волощук Л.В., к.м.н., старший научный сотрудник отделения РВИ у взрослых ФГБУ НИИ гриппа Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;
Головачева Е.Г., к.м.н., старший научный сотрудник отделения РВИ у детей ФГБУ НИИ гриппа Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;
Го А.А., руководитель отделения РВИ у взрослых ФГБУ НИИ гриппа Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;
Мушкатина А.Л., научный сотрудник отделения РВИ у взрослых ФГБУ НИИ гриппа Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;
Заришнюк П.В., старший научный сотрудник отделения РВИ у взрослых ФГБУ НИИ гриппа Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;
Днепровская Г.Л., ведущий научный сотрудник отделения РВИ у взрослых ФГБУ НИИ гриппа Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;
Тумина Т.Л., научный сотрудник отделения РВИ у взрослых ФГБУ НИИ гриппа Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Authors:

Voloschuk L.V., PhD (Medicine), Senior Researcher, Division of Viral Respiratory Infections in Adults, Research Institute of Influenza, St. Petersburg, Russian Federation;
Golovacheva E.G., PhD (Medicine), Senior Researcher, Division of Viral Respiratory Infections in Children, Research Institute of Influenza, St. Petersburg, Russian Federation;
Go A.A., Chief, Division of Viral Respiratory Infections in Adults, Research Institute of Influenza, St. Petersburg, Russian Federation;
Mushkatina A.L., Researcher, Division of Viral Respiratory Infections in Adults, Research Institute of Influenza, St. Petersburg, Russian Federation;
Zarishnuk P.V., Senior Researcher, Division of Viral Respiratory Infections in Adults, Research Institute of Influenza, St. Petersburg, Russian Federation;
Dneprovskaya G.L., Leading Researcher Division of Viral Respiratory Infections in Adults Ministry of Health Development of the Russian Federation Research Institute of Influenza, St. Petersburg, Russian Federation;
Tumina T.L., Researcher, Division of Viral Respiratory Infections in Adults, Research Institute of Influenza, St. Petersburg, Russian Federation.

Поступила в редакцию 15.01.2015
 Отправлена на доработку 22.01.2015
 Принята к печати 06.03.2015

Received 15.01.2015
 Revision received 22.01.2015
 Accepted 06.03.2015

ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО РЕАГИРОВАНИЯ ПРИ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЯХ

А.Г. Борисов¹, А.А. Савченко¹, И.В. Кудрявцев^{2,3}

¹ФГБНУ НИИ медицинских проблем Севера, г. Красноярск, Россия

²ФГБУ НИИ экспериментальной медицины СЗО РАМН, Санкт-Петербург, Россия

³ФГАОУ ВПО Дальневосточный федеральный университет, г. Владивосток, Россия

Резюме. Целью исследования явилось выделение с помощью кластерного анализа и сравнительная характеристика типов иммунных нарушений при острых и хронических вирусных инфекциях. Обследовано 896 человек с острыми и хроническими вирусными инфекциями: 77 больных острым вирусным гепатитом В, 94 — хроническим вирусным гепатитом В, 119 — хроническим вирусным гепатитом С, 531 — рецидивирующим герпесом, 75 — инфицированных вирусом папилломы человека. В качестве контроля обследовано 446 практически здоровых человек. Исследование фенотипа лимфоцитов крови проводили методом проточной цитометрии. Использовалось четырехцветное иммунофенотипирование по следующим панелям: CD3/CD4/CD8/CD45 и CD3/CD19/CD16/56/CD45. Основные фенотипы лимфоцитов определены следующим образом: Т-лимфоциты (CD3⁺CD19[−]CD16/56[−]CD45⁺), Т-хелперы (CD3⁺CD4⁺CD45⁺), Т-цитотоксические (CD3⁺CD8⁺CD45⁺), NK-клетки (CD3[−]CD16/56⁺CD45⁺), В-лимфоциты (CD3[−]CD19⁺CD16/56⁺CD45⁺). Абсолютные значения были получены по двухплатформенной технологии с использованием результатов гематологического анализа. Концентрацию иммуноглобулинов определяли иммуноферментным методом. Кластеризацию осуществляли методом одиночной связи (single linkage). Число кластеров определяли на основании вычисления величин евклидовых расстояний между среднегрупповыми величинами. Обнаружено, что показатели, характеризующие функциональное состояние различных звеньев иммунной системы при острых и хронических вирусных инфекциях, отличаются значительным разнообразием значений. Использование кластерного анализа позволило выделить 6 иммунотипов, определяемых различным состоянием врожденного и адаптивного иммунитета: характеризующиеся активацией врожденного (повышение количества нейтрофилов и NK-клеток) и гуморальной реакцией адаптивного иммунитета (повышение концентрации IgG), характеризующийся гиперреакцией адаптивного иммунитета (выраженное увеличение концентрации IgG), дискоординированный (разнонаправленные изменения величин иммунологических показателей), иммунодефицитный и ареактивный (не отличались от контрольных показателей). Доказано, что у больных вирусными инфекциями наиболее часто определяется «ареактивный» иммунотип (40,5%), а также иммунодефицитный (24,9%) и с гуморальной реакцией адаптивного иммунитета (24,5%). Отдельно выделяется группа больных с хроническими вирусными гепатитами В и С, у которых в более чем в 10% случаев наблюдается гиперреакция адаптивного иммунитета, что, вероятно, обусловлено развитием хронического гепатита. Эти иммунотипы можно рассматривать как различные патогенетические варианты течения острых и хронических вирусных инфекций. У здоровых людей чаще всего регистрируется ареактивный или иммунодефицитный иммунотип, то есть их иммунная система находится вне активации. Стратификация пациентов вирусными инфекциями по иммунотипам позволит повысить эффективность лечения больных и реализовать персонализированные подходы к диагностике и лечению нарушений функции иммунной системы.

Ключевые слова: иммунное реагирование, типирование, вирусные инфекции, Т-лимфоциты, В-лимфоциты, NK-клетки, иммуноглобулины, нейтрофилы.

Адрес для переписки:

Кудрявцев Игорь Владимирович
197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, 12,
ФГБУ НИИ экспериментальной медицины СЗО РАМН.
Тел.: (812) 234-29-29.
E-mail: igorek1981@yandex.ru

Contacts:

Igor V. Kudryavtsev
197376, Russian Federation, St. Petersburg, Akademika Pavlova str., 12,
Scientific Research Institute of Experimental Medicine.
Phone: +7 (812) 234-29-29.
E-mail: igorek1981@yandex.ru

Библиографическое описание:

Борисов А.Г., Савченко А.А., Кудрявцев И.В. Особенности иммунного реагирования при вирусных инфекциях // Инфекция и иммунитет. 2015. Т. 5, № 2. С. 148–156. doi: 10.15789/2220-7619-2015-2-148-156

Citation:

Borisov A.G., Savchenko A.A., Kudryavtsev I.V. Features of the immune response during viral infection // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2015, vol. 5, no. 2, pp. 148–156. doi: 10.15789/2220-7619-2015-2-148-156

FEATURES OF THE IMMUNE RESPONSE DURING VIRAL INFECTION

Borisov A.G.^a, Savchenko A.A.^a, Kudryavtsev I.V.^{b,c}

^a Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk, Russian Federation

^b Research Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

^c Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russian Federation

Abstract. The aim of the investigation was to select using cluster analysis and comparatively characterize immune disorders types in acute and chronic viral infections. Patients with acute and chronic viral infections (n = 896) were examined: 77 patients with acute viral hepatitis B, 94 — chronic viral hepatitis B, 119 — chronic hepatitis C, 531 — recurrent herpes, 75 — human papillomavirus infection. Healthy persons (n = 466) were examined as control. The research of blood lymphocyte phenotype was performed by flow cytometry. Four-color immunophenotyping were used in the following panels: T-lymphocytes (CD3⁺CD19⁻CD16/56⁻CD45⁺), T-helpers (CD3⁺CD4⁺CD45⁺), cytotoxic T-cells (CD3⁺CD8⁺CD45⁺), NK-cells (CD3⁻CD16/56⁺CD45⁺), B-lymphocytes (CD3⁻CD19⁺CD16/56⁺CD45⁺). Absolute values were obtained on a dual-platform technology using the results of haematological analysis. The immunoglobulin concentrations were determined by ELISA. The clustering was performed by a single linkage method. The number of clusters was determined on the basis of calculating the values of the Euclidean distance between the mean group values. It was found that the parameters, characterizing the functional state of the various parts of the immune system in acute and chronic viral infections, considerable diversity values. Cluster analysis allows to allocate 6 immunotypes defined different states of innate and adaptive immunity: characterized by activation of the innate (increasing the number of neutrophils and NK-cells) and adaptive immunity humoral response (increasing the concentration of IgG), characterized by hyperreaction of adaptive immunity (a significant increase in the concentration of IgG), disorganized (multidirectional changes in the values of immunological parameters), immunodeficiency and unresponsiveness (did not differ from the control parameters) immunotypes. It is proved that in patients with viral infections most often determined by the “unresponsiveness” immunotype (40,5%), as well as humoral immunodeficiency (24,9%) and adaptive immune reaction (24,5%). A group of patients with chronic viral hepatitis B and C is allocated separately in which more than 10% of the detected adaptive immunity overreaction that is probably due to the development of chronic hepatitis. These immunotypes can be regarded as different pathogenetic variants of the course of acute and chronic viral infections. Healthy people often had unresponsiveness or immunodeficiency immunotypes, that is their immune system is out of activation. Stratification of patients with viral infections by immunotypes will increase the effectiveness of treatment and implement personalized approaches to diagnosis and treatment of functional disorders of the immune system.

Key words: immune response, typing, viral infections, T-lymphocytes, B-lymphocytes, NK-cells, immunoglobulins, neutrophils.

Введение

Развитие вирусных инфекций обусловлено двумя ключевыми механизмами. Первый механизм определяется патогенным действием самого вируса на фоне иммунных нарушений, связанных с недостаточностью компонентов иммунитета и/или с отсутствием активации на определенный патоген (толерантностью). Второй реализуется за счет действия на зараженные вирусом клетки компонентов иммунной системы [12, 14, 25, 27]. В зависимости от состояния иммунной системы и особенностей ее реагирования на инфекционный патоген значительно различаются характер течения, прогноз развития и исход заболевания. Поэтому стратификация больных в подгруппы со сходными показателями иммунной системы является первым важнейшим шагом в реализации индивидуального подхода к лечению таких пациентов [20, 24, 28].

В настоящее время наиболее активно данный подход применяется при лечении бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких. Для указанных заболеваний определены клинические фенотипы, объединенные

различными специфическими молекулярно-генетическими и функциональными особенностями организма (эндотипы), которые диагностируются с использованием различных подходов [9, 21, 26]. Учитывая, что иммунная система играет основную роль в развитии инфекционных заболеваний, типирование иммунных реакций при хронических вирусных инфекциях является важным для персонифицированного подхода к лечению этих заболеваний. На основании кластерного анализа ранее определены разновидности иммунных нарушений при инфекционно-воспалительных заболеваниях [1, 2, 8]. Применение подобного метода позволяет совершенствовать клиническую диагностику путем определения параметров, характеризующих патогенез вирусных инфекций, и на основании этого разрабатывать новые терапевтические подходы, направленные на восстановление поврежденных иммунных механизмов непосредственно у каждого конкретного больного.

Таким образом, целью исследования явилось выделение с помощью кластерного анализа и сравнительная характеристика типов иммунных нарушений при острых и хронических вирусных инфекциях.

Материалы и методы

Исследование выполнено на основе оценки состояния иммунной системы у пациентов, находящихся на обследовании в клинике ФГБНУ НИИ медицинских проблем Севера. Всего было обследовано 896 человек в возрасте 20–52 лет с острыми и хроническими вирусными инфекциями. Из них: 77 больных острым вирусным гепатитом В (ОВГВ), 94 — хроническим вирусным гепатитом В (ХВГВ), 119 — хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС), 531 — рецидивирующим герпесом (РГВ-инфекции), 75 — инфекцией вирусом папилломы человека (ВПЧ-инфекция). В качестве контроля обследовано 446 практически здоровых людей. Все группы обследуемых были сопоставимы по возрасту и полу. Диагноз заболеваний устанавливался при помощи стандартных клинико-инструментальных методов исследования. При обследовании пациентов до лечения и в процессе наблюдения проводилась клиническая оценка состояния иммунной системы, проведены лабораторные исследования.

Исследование фенотипа лимфоцитов крови проводили методом проточной цитометрии цельной периферической крови с использованием различных моноклональных антител (Beckman Coulter, США), меченных FITC (fluorescein isothiocyanate), PE или RD1 (phycoerythrin), ECD (phycoerythrin-TexasRed-X) и PC5 (phycoerythrin-сyanin 5). Пробоподготовку осуществляли по стандартной методике [11, 23]. Окраску антителами выполняли в соответствии с рекомендациями производителя. Лизис эритроцитов проводили по безотмывочной технологии с использованием лизирующего раствора VersaLyse Lysing Solution в соответствии с рекомендациями производителя (Beckman Coulter, США). Использовалось четырехцветное иммунофенотипирование по следующим панелям: CD3/CD4/CD8/CD45 и CD3/CD19/CD16+56/CD45. Анализ окрашенных клеток проводили на проточном цитофлуориметре Cytomics FC-500 (Beckman Coulter, США) [22]. В каждой пробе анализировали не менее 50 000 лимфоцитов. Основные фенотипы лимфоцитов определены следующим образом: Т-лимфоциты ($CD3^+CD19^-CD16/56^-CD45^+$), Т-хелперы ($CD3^+CD4^+CD45^+$), Т-цитотоксические ($CD3^+CD8^+CD45^+$), NK-клетки ($CD3^-CD16/56^+CD45^+$), В-лимфоциты ($CD3^-CD19^+CD16/56^+CD45^+$). Для каждого из образцов анализировали не менее 50 000 лимфоцитов. Абсолютные значения были получены по двухплатформенной технологии с использованием результатов гематологического анализа.

Концентрацию иммуноглобулинов А, М и G в сыворотке крови определяли иммунофер-

ментным методом (StatFax 303+ELISA, Awareness Technology Inc., США) с помощью коммерческих тест-наборов (Вектор-Бест, Россия). Состояние гуморального иммунитета характеризовали также уровнем относительного синтеза IgA ($IgA/CD19^+$), IgM ($IgM/CD19^+$) и IgG ($IgG/CD19^+$) [3].

Все исследования выполнены с информированного согласия испытуемых и в соответствии с этическими нормами Хельсинской Декларации 2001 г.

Статистический анализ осуществляли с применением пакета прикладных программ Statistica 8.0 (StatSoft Inc., 2007) и Microsoft Excel 10 (Microsoft, 2010). Описание выборки производили с помощью подсчета медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25 и 75 перцентилей (C_{25} и C_{75}). Достоверность различий между показателями выборок оценивали по непараметрическому критерию Манна–Уитни. Кластеризацию осуществляли методом одиночной связи (single linkage). Число кластеров определяли на основании вычисления величин евклидовых расстояний между среднегрупповыми величинами [6]. Помимо этого, проведен индивидуальный анализ иммунологических параметров с выделением числа пациентов с низкими (попадающими в диапазон до C_{25} контрольной группы), средними (попадающими в диапазон C_{25} – C_{75}) и высокими (попадающими в диапазон выше C_{75} контрольной группы) показателями.

Результаты

При исследовании иммунологических показателей, характеризующих состояние макрофагально-фагоцитарного звена иммунной системы, у больных с вирусными инфекциями не обнаружено статистически значимых различий с показателями контрольной группы (табл. 1).

Обнаружено, что более выраженные изменения у больных выявляются при исследовании содержания общего числа лимфоцитов и их отдельных субпопуляций. Так, у больных ОВГВ, ХВГС и при РГВ- и ВПЧ-инфекциях снижено общее число лимфоцитов. Снижение лимфоцитов при ОВГВ происходит за счет Т-лимфоцитов и NK-клеток (количество В-лимфоцитов повышено), при ВПЧ-инфекции — за счет Т- и В-лимфоцитов, а при ХВГС и РГВ-инфекции — за счет В-лимфоцитов. У больных ХВГВ при отсутствии изменений количества лимфоцитов и Т-лимфоцитов установлено понижение числа В-лимфоцитов и увеличение NK-клеток. Количество цитотоксических Т-лимфоцитов снижено практически при всех острых и хронических вирусных инфекциях (за исключением ОВГВ). При ОВГВ, ХВГС, РГВ-

ТАБЛИЦА 1. ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИЕ КЛЕТОЧНОЕ ЗВЕНО ИММУНИТЕТА БОЛЬНЫХ С ВИРУСНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ (МЕ, С₂₅–С₇₅)

Показатель	Контроль n = 446	ОВГВ n = 77	ХВГВ n = 86	ХВГС n = 101	РГВ- инфекции n = 521	ВПЧ- инфекция n = 67
Моноциты, 10 ⁹ /л	0,34 0,12–0,41	0,45 0,15–0,82	0,43 0,16–0,81	0,47 0,13–0,87	0,40 0,11–0,50	0,41 0,13–0,57
Нейтрофилы, 10 ⁹ /л	3,55 3,15–4,52	4,60 3,84–5,03	3,70 3,17–4,35	3,28 2,97–3,69	3,42 2,92–4,16	3,71 2,82–4,11
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	2,05 1,55–2,63	1,70*** 1,26–2,27	2,15 1,63–2,65	1,87* 1,43–2,41	1,88*** 1,48–2,34	1,79*** 1,43–2,38
CD3 ⁺ , 10 ⁹ /л	1,29 0,99–1,74	1,03*** 0,82–1,47	1,29 0,97–1,59	1,15 0,83–1,53	1,14 0,88–1,46	1,09*** 0,85–1,47
CD3 ⁺ CD4 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,72 0,50–1,05	0,52*** 0,37–0,77	0,68 0,49–0,99	0,61* 0,43–0,89	0,61*** 0,46–0,83	0,61*** 0,43–0,87
CD3 ⁺ CD8 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,50 0,34–0,75	0,49 0,35–0,70	0,43** 0,32–0,59	0,38*** 0,26–0,57	0,42*** 0,29–0,59	0,39*** 0,26–0,54
CD19 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,21 0,14–0,33	0,27*** 0,22–0,45	0,13** 0,07–0,26	0,15* 0,08–0,28	0,15*** 0,09–0,23	0,13*** 0,08–0,22
CD16/56 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,39 0,25–0,62	0,20*** 0,13–0,35	0,62*** 0,39–0,79	0,44 0,31–0,65	0,42 0,31–0,62	0,43 0,28–0,63

Примечание. Статистически значимые различия с показателями контрольной группы: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$.

и ВПЧ-инфекциях также выявляется понижение числа Т-хелперов.

При острых и хронических вирусных инфекциях выявляются изменения в величинах показателей, характеризующих состояние гуморального звена иммунитета (табл. 2).

При всех исследуемых вирусных инфекциях повышена концентрация иммуноглобулинов классов М и G. При ОВГВ и РГВ-инфекции также повышено содержание иммуноглобулина А. При острых и хронических вирусных инфекциях (за исключением ОВГВ) повышаются уровни относительного синтеза основных классов иммуноглобулинов. Только у больных ОВГВ

выявляется снижение уровней относительного синтеза IgG.

Учитывая полученные результаты, значительный интерес представляет индивидуальный анализ показателей иммунной системы у больных острыми и хроническими вирусными инфекциями. Так, при ОВГВ в 41,6% случаев выявлено снижение количества Т-лимфоцитов, в 45,5% — понижение содержания Т-хелперов. При этом у 48,1% больных установлено увеличение числа В-лимфоцитов и в 41,56% случаев — число НК-лимфоцитов. Практически отсутствуют больные с низкими показателями В-лимфоцитов и иммуноглобулинов класса А, М, G.

ТАБЛИЦА 2. ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИЕ ГУМОРАЛЬНОЕ ЗВЕНО ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ ВИДАМИ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ (МЕ, С₂₅–С₇₅)

Показатель	Контроль n = 446	ОВГВ n = 77	ХВГВ n = 86	ХВГС n = 101	РГВ-инфекции n = 521	ВПЧ-инфекция n = 67
IgA, г/л	1,80 1,31–2,7	3,30*** 2,70–4,20	2,10 1,42–3,17	1,88 1,29–2,77	2,08* 1,45–2,89	1,93 1,31–2,77
IgM, г/л	1,25 0,77–1,83	2,00*** 1,50–2,40	1,78*** 1,14–2,31	1,70*** 1,18–2,26	1,46*** 1,07–1,98	1,49*** 1,10–1,98
IgG, г/л	11,85 8,80–15,43	16,00*** 12,80–18,10	13,50* 9,76–17,44	13,66*** 10,34–16,37	12,92*** 9,76–16,20	13,20** 9,84–16,0
IgA/CD19, нг/клетку	9,71 5,24–20,72	11,03 8,38–17,61	18,54** 9,15–33,05	13,77* 8,82–22,99	13,32*** 8,06–25,85	14,37*** 8,74–24,34
IgM/CD19, нг/клетку	7,49 3,37–17,01	6,67 4,34–9,92	13,15** 7,66–25,77	9,64** 6,44–18,89	9,78*** 5,95–17,44	10,19*** 6,69–19,95
IgG/CD19, нг/клетку	63,52 36,31–126,76	53,16* 37,04–75,15	120,43** 55,98–207,66	92,13** 49,63–190,48	90,51*** 57,55–143,53	95,72*** 61,07–162,86

Примечание. Статистически значимые различия с показателями контрольной группы: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$.

У больных с ХВГВ распределение показателей иммунограммы в основном не отличалось от контрольной группы. Однако по распределению цитотоксических Т-лимфоцитов выявлено снижение числа больных с высокими показателями (14,6%). Несмотря на то, что у больных ХВГВ выявлено статистически достоверное снижение количества В-лимфоцитов, индивидуальное понижение обнаружено только у 18 больных (20,2%).

При ХВГС чаще регистрируется больные с низким числом нейтрофилов (39,8%), Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов (соответственно 36,5 и 43,7%). В 35,33% случаев повышено число NK-клеток. Увеличена концентрация IgM (43,33%) и IgG (34,67%).

У больных герпесом распределение основных иммунологических показателей значительно не отличаются от группы здоровых. Определяется незначительное число больных со снижением числа нейтрофилов (33,21%), Т-лимфоцитов (32,41%), цитотоксических Т-лимфоцитов (35,37%). Только в 48,67% случаях определяется снижение В-лимфоцитов и в 33,72% случаев увеличение NK-клеток. Остальные показатели находятся в диапазоне средних значений.

Подобные же изменения характерны для больных с ВПЧ-инфекцией, но в этой группе больных не регистрируется повышение числа NK-клеток. Однако достаточно часто регистрируется повышение иммуноглобулинов класса М (45,50%).

Таким образом, основные лабораторные иммунологические параметры при вирусных инфекциях, несмотря на выявленные изменения по группам, при индивидуальном анализе показали разнонаправленные реакции. Это послужило основанием для типирования иммунных реакций.

Для типирования больных и лиц контрольной группы применялся метод кластерного анализа. В качестве иммунологических показателей, по которым осуществлялось типирование, были выбраны параметры, характеризующие врожденный иммунитет (абсолютное количество нейтрофильных гранулоцитов и NK-клеток), состояние регуляторного звена иммунитета (Т-хелперы), адаптивный клеточный (цитотоксические Т-лимфоциты) и адаптивный гуморальный иммунитет (В-лимфоциты и IgG). Выбор абсолютного количества клеток в качестве параметров для кластеризации связан с тем, что механизмы иммунного реагирования реализуются принципами гомеостатической пролиферации клеток иммунной системы. При этом нарушения функционирования иммунной системы происходят при изменении абсолютного количества иммунных клеток, что, в свою очередь, и приводит к развитию иммунопатологических состояний [4, 12].

Число кластеров определялось на основании выбранной дистанционной меры с учетом

ТАБЛИЦА 3. ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ БОЛЬНЫХ ВИРУСНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ И ЛИЦ КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЫ В СФОРМИРОВАННЫХ КЛАСТЕРАХ (МЕ, $C_{25}-C_{75}$)

Показатели	Кластер 1, n = 79	Кластер 2, n = 268	Кластер 3, n = 54	Кластер 4, n = 26	Кластер 5, n = 383	Кластер 6, n = 488
Нейтрофилы, $10^9/\text{л}$	6,69 5,79–8,03	3,38 2,62–4,39	3,13 2,23–4,27	3,70 2,62–5,17	3,27 2,51–4,19	3,14 2,45–3,82
		$p_1 < 0,001$	$p_1 < 0,001$	$p_{1,3} < 0,001$ $p_2 = 0,019$	$p_{1,4} < 0,001$ $p_2 = 0,047$	$p_{1,2,4} < 0,001$ $p_5 = 0,042$
CD16/56 ⁺ , $10^9/\text{л}$	0,41 0,28–0,66	0,40 0,25–0,62	0,36 0,20–0,62	0,28 0,18–0,49	0,38 0,24–0,57	0,38 0,25–0,60
					$p_2 = 0,029$	$p_{1,2,4,5} < 0,001$
CD4 ⁺ , $10^9/\text{л}$	0,66 0,44–1,06	0,59 0,43–0,83	0,56 0,40–0,79	0,72 0,51–1,04	0,62 0,44–0,86	0,59 0,42–0,83
				$p_{2,3} < 0,001$	$p_4 < 0,001$	$p_4 < 0,001$
CD8 ⁺ , $10^9/\text{л}$	0,43 0,30–0,64	0,40 0,27–0,58	0,42 0,29–0,64	0,54 0,36–0,80	0,44 0,29–0,65	0,43 0,29–0,60
				$p_2 < 0,001$ $p_{1,3} = 0,004$	$p_4 < 0,001$	$p_4 < 0,001$
CD19 ⁺ , $10^9/\text{л}$	0,17 0,08–0,32	0,15 0,09–0,25	0,17 0,10–0,26	0,33 0,24–0,49	0,16 0,10–0,27	0,15 0,09–0,23
				$p_{1,2,3} < 0,001$	$p_1 = 0,037$ $p_4 < 0,001$	$p_4 < 0,001$
IgG, г/л	11,76 10,70–13,50	18,00 17,08–19,89	27,00 25,00–31,50	2,97 1,80–4,87	9,00 7,87–9,90	13,66 12,60–14,75
		$p_1 < 0,001$	$p_{1,2} < 0,001$	$p_{1,2,3} < 0,001$	$p_{1,2,3,4} < 0,001$	$p_{1,2,3,4} < 0,001$

Примечание. Статистически значимые различия: p_1 — с показателями кластера 1; p_2 — с показателями кластера 2; p_3 — с показателями кластера 3; p_4 — с показателями кластера 4; p_5 — с показателями кластера 5.

ТАБЛИЦА 4. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПО КЛАСТЕРАМ ЛИЦ КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЫ И БОЛЬНЫХ ВИРУСНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ (абс./%)

Заболевание	Кластер 1	Кластер 2	Кластер 3	Кластер 4	Кластер 5	Кластер 6
Острый вирусный гепатит В, n = 77	4 5,19%	35 45,45%	3 3,9%	–	9 11,69%	26 33,77%
Хронический вирусный гепатит В, n = 86	5 5,81%	21 24,42%	9 10,47%	–	18 20,93%	33 38,37%
Хронический вирусный гепатит С, n = 101	–	21 20,79%	15 14,85%	–	14 13,86%	51 50,50%
Рецидивирующий герпес, n = 521	22 4,22%	121 23,22%	17 3,26%	2 0,38%	148 28,41%	211 40,50%
ВПЧ-инфекция, n = 67	4 5,97%	11 16,42%	2 2,99%	3 4,48%	23 34,33%	24 35,82%
Всего больных n = 852	35 4,11%	209 24,53%	46 5,40%	5 0,59%	212 24,88%	345 40,49%
Контроль, n = 446	42 9,42%	60 13,45%	9 2,02%	21 4,71%	173 38,79%	141 31,61%

предусмотренного преобразования значений (квадрат евклидова расстояния). Определение достаточного числа кластеров осуществлялось на основании пошагового изменения межкластерного расстояния. В качестве достаточного считалось число кластеров равное разности количества испытуемых и количества шагов, после которого межкластерное расстояние увеличивалось скачкообразно.

В зависимости от количества нейтрофилов, NK-клеток, цитотоксических Т-лимфоцитов, Т-хелперов, В-лимфоцитов и концентрации иммуноглобулинов класса G получено шесть кластеров. Для 1 кластера характерно повышение количества нейтрофилов и NK-клеток (табл. 3).

Для 2 и 3 кластеров характерно повышение концентрации IgG. При этом у лиц в 3 кластере этот показатель был повышен практически в два раза, а во 2 кластере определялось еще и повышение NK-клеток. Показатели 4 кластера характеризовались разнонаправленностью изменений: повышались показатели, характеризующие клеточное звено адаптивного иммунитета, при этом определялось снижение числа NK-клеток и концентрации IgG. В 5 кластере выявлено снижение IgG, которое можно характеризовать как «иммунодефицитное» состояние. Состояние иммунитета в 6 кластере определено как «ареактивное», так как показатели в этой группе не по одному из параметров не отличались от контрольных значений.

При анализе распределения больных с вирусными инфекциями по кластерам обнаружено, что больные ОВГВ преимущественно представлены во 2 и 6 кластерах, больные ХВГВ — в 6 и 2 кластерах, больные ХВГС — в 6 кластере (более половины), больные РПГ- и ВПЧ-инфекцией — в 6 и 5 кластерах (табл. 4).

При этом лица контрольной группы преимущественно представлены в 5 и 6 кластерах, куда также попадает часть больных из указанных групп.

Обсуждение

В последнее время приходит понимание о неоднородности патогенеза одного и того же заболевания [16, 17, 18]. Формируется представление о том, что то или иное заболевание представляет собой набор «эндотипов», или отдельных вариантов заболевания, каждый из которых имеет определенный морфофункциональный тип реагирования организма на этиологический фактор и особенности патогенетических процессов. В целом, эндотипы могут быть определены как кластеры клинико-лабораторных признаков заболевания и персональных особенностей ответа на лечение [13, 15, 19]. Учитывая, что иммунная система обеспечивает клеточное и молекулярное постоянство внутренней среды организма, без нарушения ее функций невозможно развитие вирусных болезней. На этом основано проведение многочисленных иммунологических исследований, которые показывают изменение среднестатистических иммунологических параметров. Подобные изменения зафиксированы и нами [1]. Однако при индивидуальном анализе больных с вирусными инфекциями у большинства обследованных значение иммунологических показателей соответствуют диапазону нормы. Это можно объяснить несколькими причинами. Во-первых, иммунитет является мощной и многоуровневой системой с выраженными компенсаторными свойствами [5, 12]. Во-вторых, не всегда происходит адекватное реагирование иммунной системы на определенный патоген: нередко фор-

мируется толерантность к вирусному агенту [14, 25, 27]. В-третьих, имеются индивидуальные особенности иммунного реагирования (генетически детерминированные) на различные патогены [16, 17, 18]. Поэтому важным является определение реакции иммунной системы конкретного пациента на вирусный патоген.

С помощью кластерного анализа обнаружено, что иммунологические показатели всех обследуемых больных с острыми и хроническими заболеваниями распределяются по 6 кластерам. Анализ иммунологических показателей по сформированным кластерам позволил установить, что в 1 кластере преобладают показатели, которые можно отнести к реакциям врожденного иммунитета. Для 2 и 3 кластера характерно повышение показателей, характеризующих активацию гуморального звена адаптивного иммунитета, причем в последнем случае — еще и на фоне увеличения содержания НК-клеток. В 4 кластере изменения иммунологических показателей характеризуются их разнонаправленностью. В 5 кластере выявлено снижение показателей адаптивного иммунитета, что, в первую очередь, затрагивало уровень специфического гуморального ответа. В 6 кластере исследуемые иммунологические показатели не отличались от контрольных значений. Схожее распределение иммунологических показателей получено и ранее при других иммунопатологических состояниях [1, 7, 10]. В целом, с помощью кластерного анализа проведено разделение на отдельные типы или состояния иммунной системы. При этом данные показатели характеризуют именно степень реагирования различных звеньев иммунной системы на внешние воздействия. Необходимо отметить, что «набор» реагирования различных звеньев иммунитета у каждого конкретного пациента разный, но с помощью кластерного анализа выделены различные группы с одинаковым типом реагирования.

Исходя из анализа иммунологических показателей и распределения лиц контрольной группы и больных вирусными инфекциями по сформированным кластерам, мы можем определить на основании проведенных исследований следующие эндотипы иммунного реагирования (иммунотипы):

- кластер 1 — иммунотип, характеризующийся активацией врожденного иммунитета;
- кластер 2 — иммунотип, характеризующийся гуморальной реакцией адаптивного иммунитета;
- кластер 3 — иммунотип, характеризующийся гиперреакцией адаптивного иммунитета;
- кластер 4 — дискоординированный иммунотип;

— кластер 5 — иммунодефицитный иммунотип;

— кластер 6 — ареактивный иммунотип.

В соответствии с определенными иммунотипами нами проанализировано распределение больных вирусными инфекциями. Установлено, что чаще всего при вирусных инфекциях (в 40,5%) определяется ареактивный тип, то есть иммунная система больных не реагирует на патоген. Практически одинаково распределяются больные по иммунотипу с гуморальной реакцией адаптивного иммунитета (24,5%) и с иммунодефицитным иммунотипом (24,9%). Эти иммунотипы можно рассматривать как различные патогенетические варианты течения вирусных инфекций. В первом случае инфекция протекает на фоне активации гуморального звена иммунитета — иммунный ответ не сопровождается элиминацией патогена в силу внутриклеточной локализации патогена. Во втором случае развитие вирусной инфекции происходит на фоне иммунодефицита. При этом отсутствие или дефект специфических IgG позволяет патогену эффективно инфицировать клетки без риска быть включенным в состав иммунных комплексов для элиминации. Отдельно необходимо выделить группу больных с хроническими вирусными гепатитами В и С, у которых более чем в 10% случаев наблюдается гиперреакция адаптивного иммунитета, что, вероятно, обусловлено развитием хронического гепатита. Необходимо отметить, что у лиц контрольной группы чаще всего регистрируется ареактивный или иммунодефицитный иммунотип, то есть их иммунная система находится вне активации.

Таким образом, установлено, что показатели, характеризующие функциональное состояние различных звеньев иммунной системы при острых и хронических вирусных инфекциях, отличаются значительным разнообразием значений. Использование кластерного анализа позволило выделить 6 иммунотипов, определяемых различным состоянием врожденного и адаптивного иммунитета: характеризующиеся активацией врожденного и гуморальной реакцией адаптивного иммунитета, характеризующиеся гиперреакцией адаптивного иммунитета, дискоординированный, иммунодефицитный и ареактивный иммунотип. Доказано, что у больных вирусными инфекциями наиболее часто определяется «ареактивный» иммунотип, а также иммунодефицитный и иммунотип с гуморальной реакцией адаптивного иммунитета. Эти иммунотипы можно рассматривать как различные патогенетические варианты течения острых и хронических вирусных инфекций. Выделение иммунотипов важно при терапии с применением иммуноотропных

препаратов, которые достаточно широко применяются в настоящее время, хотя их воздействие с учетом выделенных патогенетических вариантов не всегда может дать ожидаемый положительный эффект. Стратификация пациен-

тов вирусными инфекциями по иммунотипам позволит повысить эффективность лечения больных и реализовать персонифицированные подходы к диагностике и лечению нарушений функции иммунной системы.

Список литературы/References

1. Борисов А.Г. Кластерный анализ типов иммунных нарушений при инфекционно-воспалительных заболеваниях // Российский иммунологический журнал. 2014. Т. 8 (17), № 4. С. 1002–1011. [Borisov A.G. Cluster analysis of the types of immune disorders in infectious and inflammatory diseases. *Rossiiskii immunologicheskii zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2014, vol. 8 (17), no. 4, pp. 1002–1011. (In Russ.)]
2. Борисов А.Г. Клиническая характеристика нарушения функции иммунной системы // Медицинская иммунология. 2013. Т. 15, № 1. С. 45–50. [Borisov A.G. Clinical characteristics of the dysfunction of the immune system. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2013, vol. 15, no. 1, pp. 45–50. doi: 10.15789/1563-0625-2013-1-45-50 (In Russ.)]
3. Земсков А.М., Земсков В.М. Дополнительные методы оценки иммунного статуса // Клиническая лабораторная диагностика. 1994. № 3. С. 34–35. [Zemskov A.M., Zemskov V.M. Additional methods for assessing of the immune status. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Clinical Laboratory Diagnostics*, 1994, no. 3, pp. 34–35. (In Russ.)]
4. Козлов В.А. Гомеостатическая пролиферация как основа неизбежного формирования тотального иммунодефицита // Медицинская иммунология. 2014. Т. 16, № 5. С. 403–408. [Kozlov V.A. Homeostatic proliferation as a foundation for the inevitable formation of total immunodeficiency. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2014, vol. 16, no. 5, pp. 403–408. doi: 10.15789/1563-0625-2014-5-403-408 (In Russ.)]
5. Козлов В.А., Борисов А.Г., Смирнова С.В., Савченко А.А. Практические аспекты диагностики и лечения иммунных нарушений. Новосибирск: Наука, 2009. 274 с. [Kozlov V.A., Borisov A.G., Smirnova S.V., Savchenko A.A. *Prakticheskie aspekty diagnostiki i lecheniya immunnykh narushenii*. [Practical aspects of diagnosis and treatment of immune disorders]. Novosibirsk: Nauka, 2009. 274 p.]
6. Леончик Е.Ю., Савастру О.В. Кластерный анализ. Терминология, методы, задачи. Одесса: ОНУ им. И.И. Мечникова, 2007. 208 с. [Leonchik E.Yu., Savastru O.V. *Klasternyi analiz. Terminologiya, metody, zadachi* [Cluster analysis. Terminology, methods, exercise]. Odessa: ONU named I.I. Mechnikov, 2007, 208 p.]
7. Нелюбин Е.В., Капулер О.М., Сибиряк С.В. Кластерный анализ показателей иммунного статуса больных псориазом // Вестник Уральской медицинской академической науки. 2006. № 3 (1). С. 76–79. [Neljubin E.V., Kapuler O.M., Sibirjak S.V. Cluster analysis of immunological parameters in patients with psoriasis. *Vestnik Ural'skoj medicinskoj akademicheskoy nauki = Herald of the Ural Medical Academia*, 2006, no. 3 (1), pp. 76–79. (In Russ.)]
8. Савченко А.А., Цхай В.Б., Круглова Д.Ю., Борисов А.Г. Иммунологические показатели при моноинфекции вирусом папилломы человека и сочетанной папилломавирусной и урогенитальной инфекции // Инфекция и иммунитет. 2014. № 3. С. 241–248. [Savchenko A.A., Chaj V.B., Kruglova D.Ju., Borisov A.G. Immunological parameters in patients with monoinfection by human papillomavirus and in patients co-infected by papillomavirus and urogenital pathogens. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2014, no. 3, pp. 241–248. doi: 10.15789/2220-7619-2014-3-241-248 (In Russ.)]
9. Саморукова Е.И., Малиничева Ю.В., Задонченко В.С., Ли В.В., Адашева Т.В., Пихлак А.Э., Логачев В.А., Соколова Л.Б. Ожирение и метаболические нарушения у больных хронической обструктивной болезнью легких: возможности фенотипирования // Пульмонология. 2014. № 5. С. 32–38. [Samorukova E.I., Malinicheva Ju.V., Zadionchenko V.S., Li V.V., Adasheva T.V., Pihlak A.Je., Logachev V.A., Sokolova L.B. Obesity and metabolic disorders in patients with chronic obstructive pulmonary disease: opportunities phenotyping. *Pul'monologiya = Pulmonology*, 2014, no. 5, pp. 32–38. (In Russ.)]
10. Сарап П.В., Винник Ю.С., Останин А.А. Формирование кластеров иммунной системы и действие иммунотропных лекарственных средств у пациентов с urgentной хирургической патологией // Российский иммунологический журнал. 2012. Т. 6, № 1. С. 85–92. [Sarap P.V., Vinnik Yu.S., Ostanin A.A. Clustering effect of the immune system and immuno drugs for patients with urgent surgical pathology. *Rossiiskii immunologicheskii zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2012, vol. 6, no. 1, pp. 85–92. (In Russ.)]
11. Хайдуков С.В., Зурочка А.В. Возможности проточной цитофлюориметрии в диагностике инфекционных заболеваний. Часть 1 // Инфекция и иммунитет. 2011. Т. 1, № 1. С. 59–66. [Hajdukov S.V., Zurochka A.V. The possibility of flow cytometry in the diagnosis of infectious diseases. Part 1. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2011, vol. 1, no. 1, pp. 59–66. doi: 10.15789/2220-7619-2011-1-59-66 (In Russ.)]
12. Ярилин А.А. Иммунология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 752 с. [Yarilin A.A. *Immunologiya* [Immunology]. Moscow: GEOTAR-Media, 2010. 752 p.]
13. Akdis C.A., Bachert C., Cingi C., Dykewicz M.S., Hellings P.W., Naclerio R.M., Schleimer R.P., Ledford D. Endotypes and phenotypes of chronic rhinosinusitis: a PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2013, vol. 131, pp. 1479–1490. doi: 10.1016/j.jaci.2013.02.036
14. Braciale T.J., Hahn Y.S. Immunity to viruses. *Immunol Rev.*, 2013, vol. 255, no. 1, pp. 5–12. doi: 10.1111/imr.12109
15. Campo P., Rodríguez F., Sánchez-García S., Barranco P., Quirce S., Pérez-Francés C., Gómez-Torrijos E., Cárdenas R., Olaguibel J.M., Delgado J. Severe Asthma Workgroup; SEAC Asthma Committee. Phenotypes and endotypes of uncontrolled severe asthma: new treatments. *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.*, 2013, vol. 23, pp. 76–88.
16. Cui Y., Yang X., Zhu W., Li J., Wu X., Pang Y. Immune response, clinical outcome and safety of dendritic cell vaccine in combination with cytokine-induced killer cell therapy in cancer patients. *Oncol. Lett.*, 2013, vol. 6, pp. 537–541. doi: 10.3892/ol.2013.1376

17. Faner R., Cruz T., Agusti A. Immune response in chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev. Clin. Immunol.*, 2013, vol. 9, pp. 821–833. doi: 10.1586/1744666X.2013.828875
18. Karim R., Mack W.J., Stiller T., Operskalski E., Frederick T., Landay A., Young M.A., Tien P.C., Augenbraun M., Strickler H.D., Kovacs A. Association of HIV clinical disease progression with profiles of early immune activation: results from a cluster analysis approach. *AIDS*, 2013, vol. 27, pp. 1473–1481. doi: 10.1097/QAD.0b013e3283601bad
19. Lin T.Y., Poon A.H., Hamid Q. Asthma phenotypes and endotypes. *Curr. Opin. Pulm. Med.*, 2013, vol. 19, pp. 18–23. doi: 10.1097/MCP.0b013e32835b10ec
20. Lindsay C.R., Shaw E., Walker I., Johnson P.W. Lessons for molecular diagnostics in oncology from the Cancer Research UK Stratified Medicine Programme. *Expert Rev. Mol. Diagn.*, 2014, vol. 30, pp. 1–3. doi: 10.1586/14737159.2015.992417
21. Lötvall J., Akdis C.A., Bacharier L.B., Bjerner L., Casale T.B., Custovic A., Lemanske R.F.Jr., Wardlaw A.J., Wenzel S.E., Greenberger P.A. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2011, vol. 127, no. 2, pp. 355–360. doi: 10.1016/j.jaci.2010.11.037
22. Luidar J.L., Cyfra M., Johnson P., Auer I. Impact of the new Beckman Coulter Cytomics FC 500 5-color flow cytometer on a regional flow cytometry clinical laboratory service. *Lab. Hematol.*, 2004, vol. 10, pp. 102–108.
23. Maecker H., McCoy P., Nussenblatt R. Standardizing immunophenotyping for the human immunology project. *Nat. Rev. Immunol.*, 2012, vol. 12, pp. 191–200. doi: 10.1038/nri3158
24. McLernon D.J., Te Velde E.R., Steyerberg E.W., Mol B.W., Bhattacharya S. Clinical prediction models to inform individualized decision-making in subfertile couples: a stratified medicine approach. *Hum. Reprod.*, 2014, vol. 29, no. 9, pp. 1851–1858. doi: 10.1093/humrep/deu173
25. Medzhitov R., Schneider D.S., Soares M.P. Disease tolerance as a defense strategy. *Science*, 2012, vol. 335, no. 6071, pp. 936–941. doi: 10.1126/science.1214935
26. O'Neil S.E., Lundbäck B., Lötvall J., Serena E. Proteomics in asthma and COPD phenotypes and endotypes for biomarker discovery and improved understanding of disease entities. *J. Proteomics*, 2011, vol. 75, no. 1, pp. 192–201. doi: 10.1016/j.jpro.2011.10.008
27. Soares M.P., Gozzelino R., Weis S. Tissue damage control in disease tolerance. *Trends Immunol.*, 2014, vol. 35, no. 10, pp. 483–494. doi: 10.1016/j.it.2014.08.001
28. Trusheim M.R., Berndt E.R., Douglas F.L. Stratified medicine: strategic and economic implications of combining drugs and clinical biomarkers. *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2007, vol. 6, no. 4, pp. 287–293. doi: 10.1038/nrd2251

Авторы:

Борисов А.Г., к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-клеточной физиологии и патологии ФГБНУ НИИ медицинских проблем Севера, г. Красноярск, Россия;

Савченко А.А., д.м.н., профессор, руководитель лаборатории молекулярно-клеточной физиологии и патологии ФГБНУ НИИ медицинских проблем Севера, г. Красноярск, Россия;

Кудрявцев И.В., к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории общей иммунологии ФГБУ НИИ экспериментальной медицины СЗО РАМН, Санкт-Петербург; старший научный сотрудник кафедры фундаментальной медицины ФГАОУ ВПО Дальневосточный федеральный университет, г. Владивосток, Россия.

Authors:

Borisov A.G., PhD (Medicine), Leading Researcher of the Laboratory of Molecular-Cell Physiology and Pathology, Federal State Budgetary Scientific Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk, Russian Federation;

Savchenko A.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Head of the Laboratory of Molecular-Cell Physiology and Pathology, Federal State Budgetary Scientific Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk, Russian Federation;

Kudryavtsev I.V., PhD (Biology), Senior Researcher of the Laboratory of Immunology, Scientific Research Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg; Senior Researcher of the Department of Fundamental Medicine, Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russian Federation.

Поступила в редакцию 24.01.2015
Отправлена на доработку 03.02.2015
Принята к печати 24.02.2015

Received 24.01.2015
Revision received 03.02.2015
Accepted 24.02.2015

СЕНСИБИЛИЗАЦИЯ К *STREPTOCOCCUS PYOGENES* У ДЕТЕЙ РАННЕГО И ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА С РЕЦИДИВИРУЮЩИМИ ОСТРЫМИ РЕСПИРАТОРНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ — ПРЕДИКТОР РЕВМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ

Е.В. Шабалдина¹, А.В. Шабалдин¹, А.В. Тюменев¹, С.В. Рязанцев²,
А.С. Симбирцев³

¹ ГБОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия Минздрава России, г. Кемерово, Россия

² Санкт-Петербургский НИИ уха, горла, носа и речи, Санкт-Петербург, Россия

³ ГосНИИ особо чистых биопрепаратов, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. *Streptococcus pyogenes* является причиной ревматизма и острого постстрептококкового гломерулонефрита. Первичное инфицирование *S. pyogenes* приходится на ранний онтогенез. Показано, что при носительстве данного микроорганизма детьми у них активируются иммунопатологические реакции. Оценили клинико-иммунологические особенности детей раннего и дошкольного возраста с рецидивирующими острыми респираторными инфекциями, имеющих IgG-антитела на *S. pyogenes*, с позиции риска формирования ревматических болезней. Обследован 771 ребенок в возрастном интервале 2–6 лет. Анализировали иммунные и клинические показатели в двух группах детей: имеющих IgG-антитела к *S. pyogenes* ($n = 306$) и не имеющих таковые ($n = 465$). Было показано, что в группе детей, имеющих IgG-антитела к *S. pyogenes*, достоверно выше по сравнению с контролем были: балл отягощенности наследственного анамнеза по аллергии, выраженность фетоплацентарной недостаточности и гипоксии плода, а в постнатальном периоде — степень тимомегалии, гипертрофии миндалин лимфоидного глоточного кольца, кожных проявлений пищевой аллергии у ребенка, частота острых респираторных инфекций в течение первого года жизни. Выявили, что в группе детей, имеющих иммунный ответ по IgG типу к *S. pyogenes*, имел место высокий уровень TNF α , IL-4, IFN α в назальном секрете, а в крови — АСЛ-О, АСГ, РФ, СРБ, ЦИК и IgE. У детей с сенсibilизацией к *S. pyogenes* в периферической крови были снижены: общие лейкоциты, лимфоциты, Т-лимфоциты (CD3 позитивные), Т-хелперы (CD3 и CD4 позитивные), иммунорегуляторный индекс (отношение CD4 позитивных лимфоцитов к CD8 позитивным лимфоцитам), фагоцитоз (по данным теста с нитросиним тетразолом — НСТ) и IgA. В основной группе достоверно выше была сенсibilизация по атопическому типу к *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *P. vulgaris*, *K. pneumoniae*, *H. influenzae*. Средний логарифмический титр высевания этих микроорганизмов был

Адрес для переписки:

Шабалдин Андрей Владимирович
650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а,
ГБОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская
академия Минздрава России.
Тел./факс: 8 (3842) 39-64-29, 8 (951) 163-90-11.
E-mail: weit2007@ya.ru

Contacts:

Andrey V. Shabaldin
650056, Russian Federation, Kemerovo, Voroshilov str., 22a,
Kemerovo State Medical Academy.
Phone/fax: +7 (3842) 39-64-29, +7 (951) 163-90-11.
E-mail: weit2007@ya.ru

Библиографическое описание:

Шабалдина Е.В., Шабалдин А.В., Тюменев А.В., Рязанцев С.В.,
Симбирцев А.С. Сенсibilизация к *Streptococcus pyogenes* у детей
раннего и дошкольного возраста с рецидивирующими острыми
респираторными инфекциями — предиктор ревматической
патологии // Инфекция и иммунитет. 2015. Т. 5, № 2. С. 157–164.
doi: 10.15789/2220-7619-2015-2-157-164

Citation:

Shabaldina E.V., Shabaldin A.V., Tyumenev A.V., Ryazantsev S.V.,
Simbirtsev A.S. Sensitization to *Streptococcus pyogenes* at children of early
and preschool age with recurrent respiratory infections — predictors
of rheumatic pathology // Russian Journal of Infection and Immunity =
Infektsiya i immunitet, 2015, vol. 5, no. 2, pp. 157–164.
doi: 10.15789/2220-7619-2015-2-157-164

также достоверно выше у детей основной группы. Проведенное исследование показало, что с иммунным ответом к *S. pyogenes* ассоциированы гиперпродуктивные иммунные реакции преимущественно по гуморальному типу, которые могут обеспечивать индукцию ревматической патологии; а обнаружение антител класса G к *S. pyogenes* может быть скринингом для выявления группы риска по формированию ревматических болезней среди детей с острыми рецидивирующими инфекциями респираторного тракта и гипертрофией миндалин лимфоидного плотного кольца.

Ключевые слова: *Streptococcus pyogenes*, дети, ревматические болезни, иммунные комплексы, С-реактивный протеин, ревматоидный фактор.

SENSITIZATION TO *STREPTOCOCCUS PYOGENES* AT CHILDREN OF EARLY AND PRESCHOOL AGE WITH RECURRENT RESPIRATORY INFECTIONS — PREDICTORS OF RHEUMATIC PATHOLOGY

Shabaldina E.V.^a, Shabaldin A.V.^a, Tyumenev A.V.^a, Ryazantsev S.V.^b, Simbirtsev A.S.^c

^a Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo, Russian Federation

^b St. Petersburg ENT and Speech Research Institute, St. Petersburg, Russian Federation

^c Research Institute of Highly Pure Biopreparations, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. *Streptococcus pyogenes* is the reason of rheumatism and a post-streptococcal glomerulonephritis. Primary colonization of mucosal with this microorganism develops in the period of early ontogenesis. It was confirmed that at a carriage of this microorganism children at them activate immunopathological reactions. Clinic and immune features of the children with recurrent respiratory infections of early and preschool age having the immune response to *S. pyogenes* were studied. Position of risk of formation of rheumatic diseases at these children was studied. 771 children, in an age interval of 2–6 years are examined. Immune and clinical indicators in two groups of the children having the immune response to *S. pyogenes* (n = 306) and not having it (n = 465) were analyzed. It was shown that in group of the children with immune response to *S. pyogenes* were authentically higher: point of an hereditary predisposition, expressiveness of placental insufficiency and a fetal hypoxia during the real pregnancy, and in the post-natal period degree of a thymomegaly, a pharyngeal lymphoid ring hypertrophy, skin manifestations of food allergy on the first year of life, the frequency of sharp respiratory infections within one year — in comparison with control. The group of the children having the immune response to *S. pyogenes* had a high level in a nasal secret of TNF α , IL-4, IFN α , and in blood — ASL-O, ASG, RF, CRP and immunoglobulin E. It was shown that at the children with a sensitization to *S. pyogenes* were lowered in peripheral blood: the general leukocytes, lymphocytes, T-lymphocytes (CD3 positive), T-helper (CD3 and CD4 positive), an immunoregulatory index (the relation of CD4 of positive lymphocytes to CD8 to positive lymphocytes), phagocytosis (in test with nitro blue tetrazolium chloride — NBT) and immunoglobulin A — in comparison with control. The atopic immune response to *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *P. vulgaris*, *K. pneumoniae*, *H. influenzae* took place in the main group. The average logarithmic cultivation titer of these microorganisms was also authentically higher at children of the main group. The conducted research showed that hyper productive immune reactions mainly on humoral type which can provide induction of rheumatic pathology are associated with the immune response to *S. pyogenes*; and detection of IgG antibodies to *S. pyogenes* can be screening for identification of group of risk on formation of rheumatic diseases among children with recurrent respiratory infections and a pharyngeal lymphoid ring hypertrophy.

Key words: *Streptococcus pyogenes*, children, rheumatic diseases, immune complex, C-reactive protein, rheumatoid factor.

Введение

Streptococcus pyogenes (Фила B13: *Firmicutes*, Порядок: *Lactobacillales*, Семейство: *Streptococcaceae*) по классификации Р. Лендсфилда (1933 г.) относится к серологической группе А. Данный микроорганизм имеет выраженные гемолитические свойства, поэтому по классификации Брауна (1919 г.) он принадлежит к бета-формам (полный бета-гемолиз в питательной среде с кровью барана), и в литературе нередко обозначается как бета-гемолитический стрептококк группы А (БГСА). Показано, что БГСА относится к видам стрептококков, которые могут

самостоятельно вызвать инфекционный процесс, и по этому качеству их относят к III группе патогенности, согласно МКБ-10 [5]. Данный микроорганизм определяет этиологию не только инфекционных заболеваний респираторного, кишечного трактов, кожи и подкожной клетчатки, но и является причиной постинфекционных заболеваний: ревматической болезни и острого постстрептококкового гломерулонефрита [4].

Доказано, что первичная колонизация слизистых оболочек ребенка данным микроорганизмом приходится на ранний онтогенез: в перинатальный период — от матерей, в нео-

натальном периоде и в периоде раннего детства — от микроокружения [6]. В это же время происходит активное формирование адаптивного системного и мукозального иммунитета. Генетическое детерминирование иммунных нарушений способствует формированию иммунопатологических и аллергических реакций на антигены *Streptococcus pyogenes* в этом возрастном интервале. Аллергический иммунный ответ имеет низкую авидность к эпитопу, что способствует появлению перекрестного реагирования на мимикрирующие антигены [2]. Именно данные иммунные механизмы лежат в основе патогенеза ревматических болезней.

Ранее было показано, что у детей с рецидивирующими острыми респираторными инфекциями и гипертрофией миндалин лимфоидного глоточного кольца имеет место повышение содержания в периферической крови иммунных комплексов, С-реактивного белка, при одновременном снижении фагоцитоза и иммунорегуляторного индекса. Эти иммунные нарушения могут лежать в основе формирования иммунокомплексного воспаления и развития ревматических заболеваний.

Исходя из этого, целью настоящего исследования была оценка клинико-иммунологических особенностей детей раннего и дошкольного возраста с рецидивирующими острыми респираторными инфекциями, имеющих иммунный ответ на антигены *Streptococcus pyogenes*, с позиции риска формирования ревматических болезней.

Материалы и методы

Для выполнения поставленной задачи было проведено обследование 771 ребенка в возрастном интервале 2–6 лет, проходивших лечение на клинических базах Кемеровской государственной медицинской академии Минздрава РФ у клинического иммунолога и оториноларинголога. Все дети были обследованы по поводу рецидивирующих острых респираторных инфекций, и по рекомендации В.Ю. Альбицкого (1986) они относились к группе часто и длительно болеющих детей.

Основным критерием, по которому из общей выборки были сформированы две группы детей, был иммунный ответ по IgG типу к антигенам *S. pyogenes*. Данное исследование проводили с помощью твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) на коммерческих наборах ООО «Иммунотекс» (г. Ставрополь, Россия). Детей, имеющих иммунный ответ по IgG типу к *S. pyogenes*, относили к основной группе ($n = 306$), а не имеющих его — к контрольной группе ($n = 465$).

В обеих группах проведена оценка наследственности, акушерско-гинекологического анам-

неза, особенностей клинических проявлений иммунопатологии, включавшая характеристику лимфоидного глоточного кольца. Для объективной оценки клинико-иммунологического анамнеза использовали четырехбалльную шкалу, где 0 баллов указывало на отсутствие признака (или наследственной отягощенности по аллергическим и/или иммунопатологическим заболеваниям), 1 балл соответствовал единичному проявлению признака (или отягощенной наследственности по отцовской линии), 2 балла — несистемному, спорадическому проявлению признака (или отягощенной наследственности по линии матери ребенка), 3 балла — системному, полному проявлению признака (или отягощенной наследственности как по отцовской, так и по материнской линиям).

У всех детей выполнено исследование концентраций интерлейкина-1 бета (IL-1 β), рецепторного антагониста интерлейкина-1 (IL-1Ra), интерлейкина-4 (IL-4), фактора некроза опухоли альфа (TNF α) и интерферона альфа (IFN α) в назофарингеальном смыве. Исследование проводили методом твердофазного ИФА на коммерческих наборах ООО «Цитокин» (Санкт-Петербург, Россия) согласно прилагаемым инструкциям. Назофарингеальный смыв получали методом промывания носоглотки через носовые ходы 3 мл физиологического раствора. В литературе неоднократно вставал вопрос о трактовке концентраций того или иного анализата в секретах. Один из предлагаемых способов выравнивания концентраций связан с пересчетом количества анализируемого вещества на грамм белка, содержащегося в исследуемом секрете. Учитывая возможность различного разведения назального смыва, провели исследования в каждой пробе общего белка колориметрическим методом с использованием красителя пирогаллолового красного. Получили концентрацию общего белка 0,5 г/л в каждой пробе, и эта величина была постоянной. Исходя из того, что соответствующий коэффициент пересчета концентраций цитокинов на грамм белка также получался постоянным, отказались от данного способа выравнивания и в дальнейшем концентрацию цитокинов, полученную в ИФА, анализировали в пг/мл.

Иммуноаллергологическое исследование проводили с помощью твердофазного ИФА на наборах фирмы ООО «Иммунотекс» (г. Ставрополь, Россия). Анализируемая панель включала антигены следующих представителей условно-патогенной микрофлоры (УПМ): *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *S. mutans*, *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *P. vulgaris*, *K. pneumoniae*, *B. catarrhalis*, *H. influenzae*. Уровень сенсибилизации учитывали классами: 0 класс —

антитела класса Е (АТЕ) или антитела класса G (АТG) ниже 1,0 нг/мл; I класс — АТЕ или АТG в пределах 1,0–2,5 нг/мл; II класс — АТЕ или АТG в пределах 2,6–5,0 нг/мл; III класс — АТЕ или АТG в пределах 5,1–10,0 нг/мл; IV класс — АТЕ или АТG свыше 10,0 нг/мл. При выявлении поливалентной аллергии с очень высокой концентрацией аллерген-специфических антител класса Е проводили повторные исследования на глистную инвазию. Для изучения других видов иммунопатологических реакций исследовали уровень антител к стрептолизину-О (АСЛ-О), к стрептогиалуронидазе (АСГ), а также уровень С-реактивного белка (СРБ) и ревматоидного фактора (РФ). Данные исследования проводили в реакциях латексной агглютинации на наборах фирмы ООО «Оливекс» (Россия) согласно прилагаемым инструкциям. Исследование системного иммунитета было выполнено в рамках иммунограммы II уровня.

Отделяемое носа и ротоглотки детей исследовали посевом на питательные среды с последующей идентификацией выделенной чистой культуры микроорганизмов. Учитывалось количественное содержание микроорганизмов, рассчитанное в КОЕ/тампон, по методике, изложенной в приказе МЗ РФ № 535 от 22.04.85 г. Данное исследование проводили в бактериологической лаборатории МУЗ ДГКБ № 5 (директор, д.м.н. М.И. Ликстанов). Для оценки степени инфицирования детей контрольной и опытной групп количественное содержание микроорганизмов у индивидуума отражали в среднем логарифмическом титре [7].

Анализ данных проводили с помощью стандартных медико-статистических методов, используя пакет прикладных программ «Statistica for Windows, 6.0». Непараметрические количественные показатели сравнивали с помощью критерия Манна–Уитни, а параметрические — с помощью критерия Стьюдента. Результаты считали достоверными при ошибке менее 5%, что соответствует медико-биологическим исследованиям.

Результаты

Проведенное исследование показало, что в группе детей, имеющих иммунный ответ по IgG типу к *S. pyogenes*, достоверно выше, чем в группе не имеющих его, были представлены следующие клиничко-анамнестические показатели (табл. 1).

Как видно из таблицы, в опытной группе достоверно выше были балл отягощенности наследственного анамнеза, выраженность фетоплацентарной недостаточности и гипоксии плода, степени тимомегалии в постнатальном периоде, гипертрофии миндалин лимфоидного глоточного кольца, кожных проявлений пищевой аллергии на первом году жизни, частота острых респираторных инфекций в течение одного года, чем в группе сравнения ($p < 0,05$).

Исследования особенностей цитокинового статуса назофарингеального смыва в представленных группах выявили ряд достоверных различий (рис. 1). Из рисунка видно, что у детей основной группы в назофарингеальном смыве

ТАБЛИЦА 1. ОСОБЕННОСТИ АНАМНЕЗА ДЕТЕЙ РАННЕГО И ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА С РЕЦИДИВИРУЮЩИМИ РЕСПИРАТОРНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ, ИМЕЮЩИХ И НЕ ИМЕЮЩИХ ИММУННЫЙ ОТВЕТ ПО IgG К АНТИГЕНАМ *STREPTOCOCCUS PYOGENES*

Анализируемый признак	<i>Streptococcus pyogenes</i> IgG отрицательный			<i>Streptococcus pyogenes</i> IgG положительный			p
	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ	
Наследственная отягощенность по аллергическим заболеваниям, в баллах	1,17	0,21	2,08	2,5	0,97	2,67	$p = 0,013$
Фетоплацентарная недостаточность, в баллах	0,18	0,09	0,35	0,3	0,21	0,57	$p = 0,046$
Гипоксия плода, в баллах	0,17	0,08	0,34	0,3	0,19	0,56	$p = 0,045$
Степень тимомегалии на 1 году жизни, в баллах	0,12	0,05	0,54	0,8	0,21	1,09	$p = 0,038$
Гипертрофия миндалин лимфоидного глоточного кольца, в баллах	1,21	0,35	2,23	1,8	0,87	2,98	$p = 0,017$
Кожные проявления пищевой аллергии на первом году жизни, в баллах	0,47	0,12	1,06	1	0,54	1,86	$p = 0,025$
Частота респираторных инфекций, в случаях в год	4,45	4,12	5,21	5,3	4,23	7,54	$p = 0,019$

Примечание. В таблице представлены только показатели, по которым получены достоверно значимые различия между сравниваемыми группами.

была выше концентрация провоспалительного $\text{TNF}\alpha$ ($7,32 \pm 0,64$ против $2,51 \pm 0,23$ в контроле; $p = 0,007$), проаллергического IL-4 ($11,51 \pm 0,91$ против $7,54 \pm 0,56$ в контроле; $p = 0,041$) и противовирусного $\text{IFN}\alpha$ ($15,58 \pm 1,07$ против $6,53 \pm 0,48$ в контроле; $p = 0,011$), чем в группе сравнения. Уровень IL-1 β по своему среднему показателю был также выше в опытной группе по отношению к контролю, но достоверность не была достигнута ($p > 0,05$). То же самое касалось и IL-1Ra в опытной группе его среднее значение в назофарингеальном смыве было ниже, чем в группе сравнения, но эти показатели не имели достоверно значимого различия ($p > 0,05$).

Исследование показателей системного иммунитета, а также выраженности иммунопатологических реакций у детей сравниваемых групп выявило ряд достоверно значимых различий (табл. 2). Из таблицы видно, что у детей с сенсибилизацией к *S. pyogenes* в периферической крови были снижены: общие лейкоциты, лимфоциты, Т-лимфоциты (CD3 позитивные), Т-хелперы (CD3 и CD4 позитивные), иммунорегуляторный индекс (отношение CD4 позитивных лимфоцитов к CD8 позитивным лимфоцитам), фагоцитоз (по данным теста с нитросиним тетразолием — НСТ) и иммуноглобулин А —

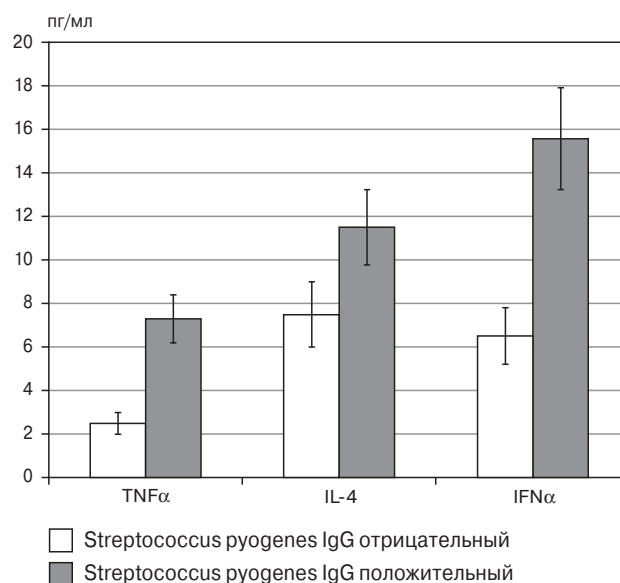


Рисунок 1. Особенности концентраций цитокинов назофарингеального смыва у детей раннего и дошкольного возраста с рецидивирующими респираторными инфекциями, имеющих и не имеющих иммунный ответ по IgG к антигенам *Streptococcus pyogenes*

Представлены только достоверно значимые различия ($p < 0,05$)

ТАБЛИЦА 2. ОСОБЕННОСТИ СИСТЕМНОГО ИММУНИТЕТА И ИММУНОПАТОЛОГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ У ДЕТЕЙ РАННЕГО И ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА С РЕЦИДИВИРУЮЩИМИ РЕСПИРАТОРНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ, ИМЕЮЩИХ И НЕ ИМЕЮЩИХ ИММУННЫЙ ОТВЕТ ПО IgG К АНТИГЕНАМ *STREPTOCOCCUS PYOGENES*

Аналиты	<i>Streptococcus pyogenes</i> IgG отрицательный			<i>Streptococcus pyogenes</i> IgG положительный			p
	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ	
Лейкоциты, тыс./мкл	5,89	4,28	7,51	5,44	4,15	6,73	$p = 0,041$
Лимфоциты, %	37,57	33,23	39,90	36,21	34,41	38,02	$p = 0,037$
Моноциты, %	6,21	4,22	8,19	6,97	4,99	8,95	$p = 0,047$
CD3, %	56,17	46,35	65,99	48,75	40,99	56,50	$p = 0,022$
CD3 абс., тыс./мкл	1,26	0,82	1,71	0,97	0,64	1,31	$p = 0,035$
CD4, %	38,25	35,02	41,48	36,84	33,74	39,94	$p = 0,021$
CD4 абс., тыс./мкл	0,84	0,61	1,07	0,72	0,56	0,88	$p = 0,029$
CD4/CD8, у.е.	1,73	1,48	1,98	1,55	1,35	1,76	$p = 0,025$
CD19, %	14,18	10,09	18,28	17,80	14,96	20,64	$p = 0,033$
CD19 абс., тыс./мкл	0,31	0,19	0,42	0,34	0,27	0,42	$p = 0,046$
НСТ, у.е.	0,21	0,11	0,30	0,18	0,09	0,27	$p = 0,048$
IgA, г/л	1,10	0,86	1,34	0,81	0,37	1,15	$p = 0,041$
IgE, нг/мл	23,21	7,74	38,69	29,69	11,83	47,55	$p = 0,036$
АСЛ-О, МЕ/мл	17,20	6,03	34,44	49,35	4,67	83,36	$p = 0,014$
АСГ, МЕ/мл	23,01	5,64	41,66	72,88	18,80	154,56	$p = 0,009$
СРБ, мг/л	1,17	0,27	1,61	2,74	0,40	4,57	$p = 0,038$
РФ, Ед/мл	3,04	0,55	6,22	10,12	1,91	20,44	$p = 0,012$

Примечание. В таблице представлены только показатели, по которым получены достоверно значимые различия между сравниваемыми группами.

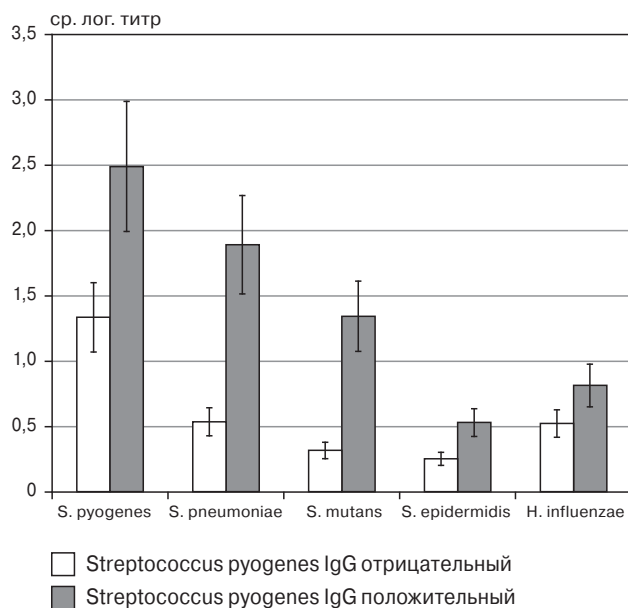


Рисунок 2. Особенности колонизации условно-патогенной микрофлорой слизистых оболочек носа и глотки у детей раннего и дошкольного возраста с рецидивирующими респираторными инфекциями, имеющих и не имеющих иммунный ответ по IgG к антигенам *Streptococcus pyogenes*

Представлены только достоверно значимые различия ($p < 0,05$)

по отношению к группе детей, не имеющих данной сенсibilизации ($p < 0,05$). В то же время у детей опытной группы в периферической крови были повышены: моноцитарные лейкоциты, В-лимфоциты (CD3 негативные, CD19 позитивные), иммуноглобулин Е, АСЛ-О, АСГ, СРБ и РФ ($p < 0,05$).

Исследование микробиоты глоточного биотопа у детей раннего и дошкольного возраста с рецидивирующими респираторными инфекциями, имеющих и не имеющих иммунный ответ по IgG к антигенам *S. pyogenes* показало ряд достоверных особенностей, присущих основной группе (рис. 2). Средний логарифмический титр высевания *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *S. mutans*, *S. epidermidis* и *H. influenzae* из материала, полученного со слизистой оболочки носа и глотки, был достоверно выше у детей основной группы по отношению к контролю (для *S. pyogenes*: $2,49 \pm 0,21$ против $1,34 \pm 0,16$ в контроле, $p = 0,016$; для *S. pneumoniae*: $1,89 \pm 0,19$ против $0,54 \pm 0,11$ в контроле, $p = 0,011$; для *S. mutans*: $1,34 \pm 0,17$ против $0,32 \pm 0,08$ в контроле, $p = 0,013$; для *S. epidermidis*: $0,53 \pm 0,12$ против $0,25 \pm 0,09$ в контроле, $p = 0,038$; и для *H. influenzae*: $0,81 \pm 0,14$ против $0,52 \pm 0,11$ в контроле, $p = 0,031$). По экспрессии в глоточном биотопе других представителей условно-патогенной микрофлоры достоверных различий между группами не обнаружено.

Кроме того, в основной группе достоверно выше была сенсibilизация по атопическому (IgE) типу к *S. pyogenes* ($1,23 \pm 0,02$ класс сенсibilизации против $0,25 \pm 0,02$ класс сенсibilизации в контроле, $p = 0,012$), *S. pneumoniae* ($0,75 \pm 0,02$ класс сенсibilизации против $0,12 \pm 0,02$ класс сенсibilизации в контроле, $p = 0,029$), *S. aureus* ($0,81 \pm 0,05$ класс сенсibilизации против $0,14 \pm 0,01$ класс сенсibilизации в контроле, $p = 0,019$), *P. vulgaris* ($0,21 \pm 0,02$ класс сенсibilизации против $0,05 \pm 0,01$ класс сенсibilизации в контроле, $p = 0,046$), *K. pneumoniae* ($0,37 \pm 0,03$ класс сенсibilизации против $0,16 \pm 0,02$ класс сенсibilизации в контроле, $p = 0,048$) и *H. influenzae* ($0,86 \pm 0,04$ класс сенсibilизации против $0,51 \pm 0,03$ класс сенсibilизации в контроле, $p = 0,036$).

Обсуждение

Известно, что развитие ассоциированной с БГСА иммунопатологии связано с экстрацеллюлярными продуктами этого микроорганизма (стрептококковый экзотоксин, стрептолизины О и S, стрептогиалуронидаза, протеиназа и т.д.), которые определяют патогенез вызванных *S. pyogenes* инфекционных заболеваний [5]. В то время как М-протеин БГСА (от англ. mucoid, слизистый), являющийся основным фактором типоспецифичности, способствует развитию иммунопатологических состояний за счет ингибирования фагоцитарных реакций и свойств суперантигена [1]. Доказано, что суперантигены стрептококка вызывают поликлональную активацию лимфоцитов и образование АТ с низким аффинитетом. Подобные свойства играют существенную роль в нарушении толерантности к тканевым изоантигенам, а подавление фагоцитоза приводит к увеличению циркулирующих иммунных комплексов в крови и в тканях. Все это приводит к формированию ревматической патологии.

В то же время показано бессимптомное носительство *S. pyogenes* у детей разных возрастных групп [8]. Остается открытым вопрос о наличии или отсутствии у этих детей системного или локального воспалительного процесса и выраженности иммунопатологических реакций.

Настоящее исследование показало, что у часто и длительно болеющих детей с иммунным ответом к *S. pyogenes* имеют место выраженные локальные и системные иммунопатологические реакции. Надо отметить, что сам факт появления антител к данному микроорганизму указывает на продолжающуюся колонизацию им новых биотопов. Тем самым, динамичность *S. pyogenes* в респираторном и желудочно-кишечном трактах ассоциирована с локальной активацией синтеза TNF α , IL-4, IFN α . Соот-

ветственно эти цитокины определяют патогенез инфекционно-аллергического воспаления, а высокий уровень $IFN\alpha$ указывает на торможение развития адаптивного иммунного ответа, что будет приводить к пролонгации воспалительного процесса. У этих детей увеличиваются в периферической крови АСЛ-О, АСГ, РФ, СРБ, то есть все классические БГСА-ассоциированные системные иммунопатологические реакции. Кроме того, концентрация иммуноглобулина Е в периферической крови была значительно выше у детей опытной группы. В этой же группе были повышены в периферической крови В-лимфоциты и имел место дефицит Т-лимфоцитов. Доминирование В-лимфоцитов и гуморальных иммунных реакций над клеточными, указывает на смещения прайминга Т-хелперов в сторону Т2-хелперного типа. Изменения иммунорегуляторного вектора в сторону активации гуморальных иммунных реакций также будет определять развитие ревматической патологии [3].

Настоящим исследованием показано, что дети с иммунным ответом на *S. pyogenes* имели конституциональную предрасположенность к аллергическим реакциям (отягощенность наследственности по аллергическим заболеваниям, развитие пищевой аллергии на первом году жизни), нарушения фетоплацентарного барьера во время настоящей беременности и высокую степень обсемененности слизистых оболочек носа и глотки условно-патогенной микрофлорой. Полученные результаты подтверждают значимость преморбидного фона в развитии БГСА-ассоциированных иммунопатологических реакций.

Учитывая выявленные характерные клинико-анамнестические и иммунологические особенности детей с иммунным ответом к *S. pyogenes*, можно говорить об этиологии и патогенезе ревматической патологии, которая начинает формироваться в пренатальном периоде. Ведущими этиологическими факторами данной иммуно-

патологии будут: конституциональная предрасположенность (в том числе и отягощенность наследственности по аллергическим заболеваниям), колонизация слизистых оболочек *S. pyogenes* (в том числе и от матерей в перинатальный период) и пренатальное нарушение центральной толерантности к условно-патогенной микрофлоре (участие фетального тимуса в иммунных реакциях, что проявляется в тимомегалии после рождения). Собственно патогенез разворачивается после рождения ребенка, нарушенная толерантность к *S. pyogenes* приводит к формированию антител к данному микроорганизму, а подавление фагоцитоза его вирулентными факторами усиливает значимость иммунокомплексных реакций. Конституциональная предрасположенность к Т2-хелперным иммунным реакциям, проявляющаяся в повышении $IL-4$ и подавлении $IL-1$, усиливает выраженность гуморального иммунного ответа, с одновременным подавлением клеточных иммунных реакций. Известно, что дефицит клеточной цитотоксичности будет способствовать расселению *S. pyogenes* по новым биотопам респираторного тракта, а выраженность антителообразования совместно с активацией комплемента будет приводить к развитию иммунокомплексного воспаления, в том числе и в эндокарде [3].

Выводы

Представленные данные указывают, что с иммунным ответом к *S. pyogenes* ассоциированы гиперпродуктивные иммунные реакции преимущественно по гуморальному типу, которые могут обеспечивать формирование ревматической патологии.

Соответственно тест на наличие антител класса G к *S. pyogenes* может быть скрининговым исследованием для выявления риска развития ревматических болезней у детей с острыми рецидивирующими инфекциями респираторного тракта и гипертрофией миндалин лимфоидного глоточного кольца.

Список литературы/References

1. Dale J.B., Niedermeyer Sh.E., Agbaosi T., Hysmith N.D., Penfound Th.A., Hohn Cl.M., Pullen M., Bright M.I., Murrell D.S., Shenep L.E., Courtney H.S. Protective immunogenicity of group A streptococcal M-related proteins. *Clin. Vaccine Immunol.*, 2015, vol. 22, no. 3, pp. 344–355. doi: 10.1128/CVI.00795-14
2. Daniel C., Repa A., Wild C., Pollak A., Pot B., Breiteneder H., Wiedermann U., Mercenier A. Modulation of allergic immune responses by mucosal application of recombinant lactic acid bacteria producing the major birch pollen allergen Bet v 1. *Allergy*, 2006, vol. 61, no. 7, pp. 812–819. doi: 10.1111/j.1398-9995.2006.01071
3. Dinkla K., Rohde M., Jansen W.T.M., Kaplan E.L., Chhatwal G.S., Talay S.R. Rheumatic fever-associated *Streptococcus pyogenes* isolates aggregate collagen. *J. Clin. Invest.*, 2003, vol. 111, no. 12, pp. 1905–1912. doi: 10.1172/JCI200317247
4. Lamagni Th.L., Neal Sh., Keshishian C., Alhaddad N., George R., Duckworth G., Vuopio-Varkila J., Efstratiou A. Severe *Streptococcus pyogenes* infections, United Kingdom, 2003–2004. *Emerg. Infect. Dis.*, 2008, vol. 14, no. 2, pp. 201–209. doi: 10.3201/eid1402.070888
5. Luca-Harari B., Darenberg J., Neal Sh., Siljander T., Strakova L., Tanna A., Creti R., Ekelund K., Koliou M., Tassios P.T., Van der Linden M., Straut M., Vuopio-Varkila J., Bouvet A., Efstratiou A., Schalén C., Henriques-Normark B., Jasir A. Clinical and microbiological characteristics of severe *Streptococcus pyogenes* disease in Europe. *J. Clin. Microbiol.*, 2009, vol. 47, no. 4, pp. 1155–1165. doi: 10.1128/JCM.02155-08

6. Mead Ph.B., Winn W.C. Vaginal-rectal colonization with group A streptococci in late pregnancy. *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.*, 2000, vol. 8, no. 5–6, pp. 217–219. doi: 10.1155/S1064744900000302
7. Nauta J. Statistics in clinical vaccine trials. *Springer*, 2011. 153 p. doi: 10.1007/978-3-642-14691-6
8. Yagupsky P., Landau D., Beck A., Dagan R. Carriage of *Streptococcus pyogenes* among infants and toddlers attending day-care facilities in closed communities in southern Israel. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 1995, vol. 14, no. 1, pp. 54–58. doi: 10.1590/S0036-36342007000500002

Авторы:

Шабалдина Е.В., к.м.н, доцент, зав. кафедрой оториноларингологии и клинической иммунологии Кемеровской ГМА, г. Кемерово, Россия;
Шабалдин А.В., д.м.н., ассистент кафедры оториноларингологии и клинической иммунологии Кемеровской ГМА, г. Кемерово, Россия;
Тюменев А.В., ассистент кафедры оториноларингологии и клинической иммунологии ГБОУ ВПО Кемеровской государственной медицинской академии Минздрава России, г. Кемерово, Россия;
Рязанцев С.В., д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе Санкт-Петербургского НИИ уха, горла, носа и речи, Санкт-Петербург, Россия;
Симбирцев А.С., д.м.н., профессор, директор ГосНИИ особо чистых биопрепаратов, Санкт-Петербург, Россия.

Authors:

Shabaldina E.V., PhD (Medicine), Associate Professor, Head of Department Otorhinolaryngology and Clinical Immunology of the Kemerovo SMA, Kemerovo, Russian Federation;
Shabaldin A.V., PhD, MD (Medicine), Assistant Professor of Department Otorhinolaryngology and Clinical Immunology of the Kemerovo SMA, Kemerovo, Russian Federation;
Tyumenev A.V., Assistant Professor of Department Otorhinolaryngology and Clinical Immunology of the Kemerovo SMA, Kemerovo, Russian Federation;
Ryazantsev S.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Deputy Director for Scientific Work of the St. Petersburg ENT and Speech Research Institute, St. Petersburg, Russian Federation;
Simbirtsev A.S., PhD, MD (Medicine), Professor, Director, Research Institute of Highly Pure Biopreparations, St. Petersburg, Russian Federation.

Поступила в редакцию 11.03.2015
 Отправлена на доработку 18.03.2015
 Принята к печати 13.04.2015

Received 11.03.2015
 Revision received 18.03.2015
 Accepted 13.04.2015

УРОВЕНЬ НАПРЯЖЕННОСТИ ИММУНИТЕТА К ДИФТЕРИИ И СТОЛБНЯКУ У НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ КРЫМ

И.З. Каримов, М.В. Горovenko, Н.А. Пеньковская, А.С. Мидикари,
Д.К. Шмойлов, О.А. Козловский, Н.Г. Лось-Яценко

Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского, г. Симферополь, Россия

Резюме. Исследование состояния и оценка популяционного иммунитета к дифтерии и столбняку играют огромную роль в изучении существующей эпидемической ситуации, разработке профилактических мероприятий и прогнозе тенденций развития эпидемического процесса. Целью работы являлось изучение уровня и оценка напряженности иммунитета к дифтерии и столбняку у населения Республики Крым. За основной показатель противодифтерийного и противостолбнячного иммунитета принималась концентрация антител, выраженная в МЕ/мл. Всего в 2013 г. было обследовано 525 лиц, из них 239 городских жителей и 286 — из сельской местности. Показатели концентрации антитоксина в исследуемых сыворотках определялись методом РПГА с использованием стандартизированных эритроцитарных диагностикомов — дифтерийного и столбнячного. Оценка уровня иммунитета осуществлялась согласно рекомендациям ВОЗ по следующим критериям: лиц с содержанием антител 0,015–0,06 МЕ/мл следует считать условно-защищенными, 0,1–0,5 МЕ/мл — со средним уровнем защиты, > 1,0 МЕ/мл — высокоиммунными. За минимальный защитный уровень как противодифтерийных, так и противостолбнячных антител принята концентрация 0,1 МЕ/мл. Исследование напряженности иммунитета населения Республики Крым к дифтерии и столбняку в 2013 г. по сравнению с 2012 г. позволило выявить некоторое снижение уровня иммунной защиты. В 2013 г. наиболее высокое число серонегативных и условно-защищенных лиц против столбняка отмечалось среди беременных и новорожденных — 31,8 и 27,8% соответственно. Количество незащищенного и условно-защищенного населения среди детей составило 11,1%, среди подростков — 10,5%. Среди взрослых наибольшая прослойка серонегативных выявилась в возрастной группе 58 лет и старше (15%), а условно-защищенных — в возрастной группе 48–57 лет (19,2%). Общее количество серонегативного по отношению к дифтерии населения возросло на 5,7%, к столбняку — на 1,7%. Отмечалось снижение числа высокоиммунных лиц. Однако в целом достаточный уровень иммунитета против дифтерии имели 77,2% обследованного населения, против столбняка — 88,2%. При этом на состоянии коллективного иммунитета к дифтерии и столбняку в Республике Крым отразились обеспеченность лечебно-профилактических учреждений иммунобиологическими препаратами, активность антивакцинальной кампании в средствах массовой информации, уровень санитарно-просветительной работы.

Ключевые слова: инфекция, дифтерия, столбняк, иммуноструктура населения, иммунитет, защищенность.

Адрес для переписки:

Каримов Искандер Загитович
295006, Россия, Республика Крым, г. Симферополь,
бул. Ленина, 5/7, ГУ Крымский государственный медицинский
университет им. С.И. Георгиевского.
Тел./факс: (978) 862-87-13.
E-mail: kaf_inf_crimea@mail.ru

Contacts:

Iskander Z. Karimov
295006, Russian Federation, Simferopol, Lenin Boulevard, 5/7,
Crimea State Medical University named after S.I. Georgievsky.
Phone/fax: +7 (978) 862-87-13.
E-mail: kaf_inf_crimea@mail.ru

Библиографическое описание:

Каримов И.З., Горovenko М.В., Пеньковская Н.А., Мидикари А.С.,
Шмойлов Д.К., Козловский О.А., Лось-Яценко Н.Г. Уровень
напряженности иммунитета к дифтерии и столбняку у населения
Республики Крым // Инфекция и иммунитет. 2015. Т. 5, № 2. С. 165–170.
doi: 10.15789/2220-7619-2015-2-165-170

Citation:

Karimov I.Z., Gorovenko M.V., Penkovskaya N.A., Midikari A.S., Shmoylov D.K.,
Kozlovsky O.A., Los-Yatsenko N.G. The level of intensity of immunity
to diphtheria and tetanus among the population of the Republic of Crimea //
Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2015,
vol. 5, no. 2, pp. 165–170. doi: 10.15789/2220-7619-2015-2-165-170

THE LEVEL OF INTENSITY OF IMMUNITY TO DIPHTHERIA AND TETANUS AMONG THE POPULATION OF THE REPUBLIC OF CRIMEA

Karimov I.Z., Gorovenko M.V., Penkovskaya N.A., Midikari A.S., Shmoylov D.K., Kozlovsky O.A., Los-Yatsenko N.G.

Crimea State Medical University named after S.I. Georgievsky, Simferopol, Russian Federation

Abstract. Investigation of state and assessment of population immunity to diphtheria and tetanus play important role in the study of the existing epidemic situation, development of preventive measures and the prognosis of tendencies of development of epidemic process. The aim of this work was the studying of level and estimation of intensity of immunity to diphtheria and tetanus in the population of the Crimean Republic. The concentration of antibodies measured in IU/ml was accepted to the main indicator of antidiphtherial and antitetanic immunity. In 2013, in total, there were observed 525 persons, 239 of them — city dwellers and 286 — from the rural area. Indicators of concentration of anti-toxin in examined serums were determined by the RPHA method with using of the standardized erythrocyte diphtheritic and tetanic diagnosticums. The assessment of immunity level was performed according to WHO recommendations on following criterias: concentration of antibodies within 0,015–0,06 IU/ml — conditional protection, 0,1–0,5 IU/ml — moderate protection; more than 1,0 IU/ml — high immunity. Antibodies concentration 0,1 IU/ml was taken as minimal protective level for both antidiphtherial and antitetanic antibodies. Research of intensity of antidiphtherial and antitetanic immunity in the population of Crimea allowed to reveal some decrease in level of immune protection in 2013 in comparison with 2012. The highest number of the seronegative and conditionally protected persons against tetanus in 2013 were noted among pregnant women and newborns — 31,8% and 27,8% respectively. The quantity of unprotected and conditionally protected population among children is 11,1%, among teenagers — 10,5%. The greatest layer of the seronegative persons among adults revealed in age group from 58 and older (15%), and conditionally protected — in the 48 to 57 age group (19,2%). The total number of the seronegative population in relation to diphtheria increased for 5,7%, to tetanus — for 1,7%. Decrease in number of highly immune persons was noted. However sufficient level of antidiphtherial immunity have 77,2% of observed population, antitetanic immunity — 88,2%. Thus, providing of immunobiological preparations of treatment and prophylactic establishments, activity of antivaccinal campaign, the level of sanitary and educational work have affected on condition of antidiphtherial and antitetanic collective immunity in the Republic of Crimea.

Key words: infection, diphtheria, tetanus, immune population structure, immunity, protection.

Введение

В мире ежегодно умирает 51 млн человек, из них 16,4 млн от инфекционных и паразитарных заболеваний [2]. Наличие невосприимчивости населения к инфекциям является важным фактором предупреждения возникновения и распространения инфекционных заболеваний в человеческом обществе, в частности дифтерии и столбняка. Именно благодаря иммунизации удалось добиться снижения уровня заболеваемости данными инфекциями и рядом других, управляемых средствами специфической профилактики. По официальным данным, в России в 2012 г., как и в 2011 г., зарегистрировано всего 5 случаев заболевания дифтерией, в том числе 1 случай — у детей до 17 лет включительно (2011 г. — 0 и 2010 г. — 3 случая) [3].

Несмотря на видимое улучшение эпидемической ситуации, влияние многочисленных факторов на эпидемический процесс, высокая летальность, которая только от столбняка достигает 80% [4, 5], высокая активность антивакцинальной кампании и пр. свидетельствуют о том, что дифтерия и столбняк продолжают оставаться заболеваниями, угрожающими жизни [7, 8], и одной из актуальнейших проблем профилактической медицины.

Отдельно необходимо отметить низкую информированность населения в вопросах про-

филактики управляемых инфекций. Так, по результатам независимого анонимного анкетирования граждан в Крыму, 9% опрошенных лиц категорически против иммунопрофилактики в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок по возрасту, 18% — не понимают ее необходимость, но при этом соглашаются на вакцинацию [1].

В данных условиях исследование состояния и оценка иммунитета населения к дифтерии и столбняку играют огромную роль в изучении существующей эпидемической ситуации, разработке профилактических мероприятий и прогнозе тенденций развития эпидемического процесса.

Цель исследования — изучить уровень и дать оценку напряженности иммунитета к дифтерии и столбняку у населения Республики Крым.

Материалы и методы

Исследование напряженности популяционного иммунитета населения Республики Крым к дифтерии и столбняку предусматривало проведение отбора сывороток крови у лиц разных возрастных групп. Всего в 2013 г. было обследовано 525 лиц, из них 239 городских жителей и 286 жителей сельской местности.

Изучение уровня антитоксического иммунитета к дифтерии и столбняку осуществлялось

на базе Крымского республиканского лабораторного центра Госсанэпиднадзора методом РПГА с использованием стандартизированных эритроцитарных диагностикумов — дифтерийного и столбнячного. Специфическая активность дифтерийного диагностикума составляла 1:3200, столбнячного — 1:1280.

За основной показатель противодифтерийного и противостолбнячного иммунитета принималась концентрация антител, выраженная в МЕ/мл. Перерасчет титров антител в МЕ/мл проводился в соответствии с Методическими указаниями «Информационные технологии в системе мониторинга за популяционным иммунитетом против дифтерии и столбняка» Львовского НИИ эпидемиологии и гигиены по схеме (табл. 1).

Оценка уровня противодифтерийного и противостолбнячного иммунитета осуществлялась согласно рекомендациям ВОЗ по следующим критериям: лиц с содержанием антител 0,015–0,06 МЕ/мл следует считать условно-защищенными, 0,1–0,5 МЕ/мл — со средним уровнем защиты, > 1,0 МЕ/мл — высокоиммунными. Минимальным защитным уровнем как противодифтерийных, так и противостолбнячных антител является концентрация 0,1 МЕ/мл.

При обработке данных использовался эпидемиологический метод.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью программы Microsoft Office Excel.

Результаты и их обсуждение

В последние годы в Республике Крым, как и в других субъектах Российской Федерации [3, 6], регистрируется спорадическая заболевае-

мость дифтерией и столбняком: в 2013 г. не зарегистрировано ни одного случая, в 2012 г. — по 2 случая дифтерии и столбняка (по 0,1 на 100 тыс. населения). Ежегодно при профилактических и диагностических обследованиях выявляются бактерионосители токсигенных и нетоксигенных коринебактерий дифтерии. В 2013 и в 2012 гг. в Крыму было выявлено по 1 носителю токсигенных штаммов дифтерии, в 2011 г. носителей токсигенных штаммов обнаружено не было. Носители нетоксигенных штаммов в 2013 г. не регистрировались, в 2012 г. отмечено 2 случая и в 2011 г. — 8.

Исследование напряженности иммунитета населения Республики Крым к дифтерии в 2013 г. позволило выявить некоторое снижение уровня иммунной защиты: количество серонегативного населения составило 6,5% по сравнению с 0,8% в 2012 г.; прослойка условно-защищенных (с титром антител 0,0015–0,06 МЕ/мл) увеличилась до 16,4% (в 2012 г. — 7,4%); количество лиц со средним уровнем защиты (0,1–0,5 МЕ/мл) возросло до 50,9% (в 2012 г. — 26,2%); число высокоиммунного населения (1,0 МЕ/мл и выше) значительно снизилось — с 65,6% в 2012 г. до 26,3% в 2013 г.

В целом в 2013 г. достаточный уровень иммунитета (0,1 МЕ/мл и выше) против дифтерии имели 77,2% обследованного населения Республики Крым.

Средние показатели защищенности от дифтерии отдельных возрастных групп имели отличия (табл. 2). Наиболее высокий показатель серонегативных лиц отмечался среди подростков — 12,3%. При этом наиболее неблагоприятная ситуация зафиксирована среди подростков 15 лет, где количество незащищенных против дифтерии лиц составило 18,2%.

ТАБЛИЦА 1. ПОКАЗАТЕЛИ КОНЦЕНТРАЦИИ АНТИТОКСИНА ПРИ РАЗНЫХ УРОВНЯХ АКТИВНОСТИ ДИФТЕРИЙНОГО И СТОЛБНЯЧНОГО ДИАГНОСТИКУМОВ

№ лунки	Титр исследуемой сыворотки	Концентрация антитоксина (в МЕ/мл) при активности эритроцитарных диагностикумов					
		дифтерийного			столбнячного		
		1:3200	1:6400	1:12800	1:1280	1:2560	1:5120
1	1:10	0,03	0,015	0,0075	0,03	0,015	0,0075
2	1:20	0,06	0,03	0,015	0,06	0,03	0,015
3	1:40	0,1	0,06	0,03	0,1	0,06	0,03
4	1:80	0,25	0,1	0,06	0,25	0,1	0,06
5	1:160	0,5	0,25	0,1	0,5	0,25	0,1
6	1:320	1,0	0,5	0,25	1,0	0,5	0,25
7	1:640	2,0	1,0	0,5	2,0	1,0	0,5
8	1:1280	4,0	2,0	1,0	4,0	2,0	1,0
9	1:2560	8,0	4,0	2,0	8,0	4,0	2,0
10	1:5120	16,0	8,0	4,0	16,0	8,0	4,0

Показатель серонегативных лиц среди детей составил 3,7%, а наибольшее количество незащищенного населения отмечалось в возрастных группах 5 лет (7,1%), 9 лет (9,5%) и 11 лет (15,8%). Среди взрослого населения прослойка незащищенного населения составила в среднем 6,8%, при этом в основном за счет лиц 48–57 лет (11,5%) и лиц 58 лет и старше (15,0%). Кроме того, высокий процент серонегативных лиц отмечен среди новорожденных — 27,8%, при этом условно-защищенные составили 5,6%.

Аналогичные тенденции прослеживались в 2013 г. и в защищенности населения Республики Крым против столбняка (табл. 3). Гарантированный уровень иммунологической защиты имели 88,2% населения по сравнению с показателем 97,2% в 2012 г. Количество серонегативного населения составило 1,7% (в 2012 г. — 0), прослойка условно-защищенных увеличилась до 10,1% по сравнению с 2,8% в 2012 г., группа населения со средним уровнем защиты увели-

чилась до 45% по сравнению с 9,8% в 2012 г. Количество высокоиммунных лиц уменьшилось до 43,2% (в 2012 г. — 87,4%).

Резкое уменьшение числа высокоиммунного населения в 2013 г. по сравнению с 2012 г., возможно, связано с тем, что в общую иммуноструктуру не включались лица, у которых забор крови проводился после очередной ревакцинации или раньше чем через год после нее, как это было сделано в 2012 г.

В 2013 г. наиболее высокое число серонегативных и условно-защищенных лиц против столбняка отмечалось среди беременных и новорожденных — 31,8 и 27,8% соответственно. Количество незащищенного и условно-защищенного населения среди детей составило 11,1%, среди подростков — 10,5%. Среди взрослых наибольшая прослойка серонегативных выявилась в возрастной группе 58 лет и старше (15%), а условно-защищенных — в возрастной группе 48–57 лет (19,2%).

ТАБЛИЦА 2. НАПРЯЖЕННОСТЬ ИММУНИТЕТА ПРОТИВ ДИФТЕРИИ У НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ КРЫМ В 2013 г.

Контингент	Кол-во обследованных	0 МЕ/мл		0,015–0,06 МЕ/мл		0,1–0,5 МЕ/мл		1,0 МЕ/мл и выше	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Беременные	22	2	9,1	5	22,7	10	45,5	5	22,7
Новорожденные	18	5	27,8	1	5,6	10	55,6	2	11,1
Дети	296	11	3,7	47	15,9	168	56,8	70	23,6
1 год	19	1	5,3	2	10,5	11	57,9	5	26,3
2 года	15	0	0,0	6	40,0	5	33,3	4	26,7
3 года	28	1	3,6	4	14,3	20	71,4	3	10,7
4 года	27	1	3,7	2	7,4	20	74,1	4	14,8
5 лет	28	2	7,1	2	7,1	14	50,0	10	35,7
6 лет	23	0	0,0	3	13,0	12	52,2	8	34,8
7 лет	24	0	0,0	2	8,3	20	83,3	2	8,3
8 лет	15	0	0,0	3	20,0	10	66,7	2	13,3
9 лет	21	2	9,5	9	42,9	5	23,8	5	23,8
10 лет	14	0	0,0	2	14,3	7	50,0	5	35,7
11 лет	19	3	15,8	2	10,5	11	57,9	3	15,8
12 лет	17	0	0,0	3	17,6	10	58,8	4	23,5
13 лет	29	1	3,4	5	17,2	17	58,6	6	20,7
14 лет	17	0	0,0	2	11,8	6	35,3	9	52,9
Подростки	57	7	12,3	13	22,8	17	29,8	20	35,1
15 лет	22	4	18,2	1	4,5	8	36,4	9	40,9
16 лет	18	2	11,1	7	38,9	1	5,6	8	44,4
17 лет	17	1	5,9	5	29,4	8	47,1	3	17,6
Взрослые	132	9	6,8	20	15,2	62	47,0	41	31,1
18–27 лет	32	1	3,1	5	15,6	14	43,8	12	37,5
28–37 лет	22	1	4,5	1	4,5	11	50,0	9	40,9
38–47 лет	32	1	3,1	3	9,4	19	59,4	9	28,1
48–57 лет	26	3	11,5	8	30,8	8	30,8	7	26,9
58 и старше	20	3	15,0	3	15,0	10	50,0	4	20,0
Всего	525	34	6,5	86	16,4	267	50,9	138	26,3

Низкая защищенность от дифтерии и столбняка лиц 48 лет и старше свидетельствует о снижении иммунитета с увеличением возраста [9, 10] и о недостаточном охвате вакцинацией данной возрастной группы.

Таким образом, недостаточная обеспеченность лечебно-профилактических учреждений иммунобиологическими препаратами, антивакцинальная кампания в средствах массовой информации, недостаточная санитарно-просветительная работа и другие факторы способствовали некоторому снижению популяционного иммунитета к дифтерии и столбняку у населения Республики Крым.

1. В последние годы в Крыму регистрируется единичная заболеваемость дифтерией и столбняком (в 2013 г. не зарегистрировано ни одного случая).

2. Достаточный уровень иммунитета (0,1 МЕ/мл и выше) в 2013 г. против дифтерии имели 77,2% обследованного населения, против столбняка — 88,2%.
3. Наблюдается снижение количества высокоиммунного к дифтерии и столбняку населения в 2013 г.
4. Количество серонегативного населения по отношению к дифтерии составило 6,5%, а к столбняку — 1,7%.

Проведенный нами анализ уровня напряженности иммунитета к дифтерии и столбняку диктует необходимость дальнейшего изучения выраженности специфического иммунитета у населения Республики Крым, иммунологической эффективности ревакцинаций, разработки принципов и схем иммунокоррекции незащищенных контингентов.

ТАБЛИЦА 3. НАПРЯЖЕННОСТЬ ИММУНИТЕТА ПРОТИВ СТОЛБНЯКА У НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ КРЫМ В 2013 г.

Контингент	Кол-во обследованных	0 МЕ/мл		0,015–0,06 МЕ/мл		0,1–0,5 МЕ/мл		1,0 МЕ/мл и выше	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Беременные	22	2	9,1	5	22,7	10	45,5	5	22,7
Новорожденные	18	1	5,6	4	22,2	7	38,9	6	33,3
Дети	296	3	1,0	30	10,1	135	45,6	128	43,2
1 год	19	0	0,0	1	5,3	8	42,1	10	52,6
2 года	15	0	0,0	2	13,3	5	33,3	8	53,3
3 года	28	1	3,6	5	17,9	14	50,0	8	28,6
4 года	27	1	3,7	1	3,7	17	63,0	8	29,6
5 лет	28	0	0,0	4	14,3	13	46,4	11	39,3
6 лет	23	0	0,0	0	0,0	12	52,2	11	47,8
7 лет	24	0	0,0	3	12,5	10	41,7	11	45,8
8 лет	15	0	0,0	4	26,7	6	40,0	5	33,3
9 лет	21	0	0,0	5	23,8	7	33,3	9	42,9
10 лет	14	0	0,0	0	0,0	9	64,3	5	35,7
11 лет	19	1	5,3	2	10,5	8	42,1	8	42,1
12 лет	17	0	0,0	2	11,8	6	35,3	9	52,9
13 лет	29	0	0,0	0	0,0	18	62,1	11	37,9
14 лет	17	0	0,0	1	5,9	2	11,8	14	82,4
Подростки	57	0	0,0	6	10,5	23	40,4	28	49,1
15 лет	22	0	0,0	1	4,5	11	50,0	10	45,5
16 лет	18	0	0,0	2	11,1	4	22,2	12	66,7
17 лет	17	0	0,0	3	17,6	8	47,1	6	35,3
Взрослые	132	3	2,3	8	6,1	61	46,2	60	45,5
18–27 лет	32	0	0,0	1	3,1	18	56,3	13	40,6
28–37 лет	22	0	0,0	0	0,0	8	36,4	14	63,6
38–47 лет	32	0	0,0	2	6,3	16	50,0	14	43,8
48–57 лет	26	0	0,0	5	19,2	10	38,5	11	42,3
58 и старше	20	3	15,0	0	0,0	9	45,0	8	40,0
Всего	525	9	1,7	53	10,1	236	45,0	227	43,2

Список литературы/References

1. Данилюк Е.Н., Горовенко М.В. О состоянии вакцинопрофилактики столбняка и уровне информированности граждан в вопросах его профилактики // Здоровье — основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. 2014. Т. 9, часть 2. С. 686–688. [Daniluk E.N., Gorovenko M.V. On the status of vaccine-tetanus and level of awareness of citizens in matters of prevention. *Zdorov'e — osnova chelovecheskogo potentsiala: problemy i puti ikh resheniya* = *Health — the Base of Human Potential: Problems and Ways to Solve Them*, 2014, vol. 9, part 2, pp. 686–688. (In Russ.)]
2. Медуницын Н.В., Покровский В.И. Основы иммунопрофилактики и иммунотерапии инфекционных болезней. Учебное пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. 512 с. [Medunitsyn N.V., Pokrovsky V.I. *Osnovy immunoprofilaktiki i immunoterapii infektsionnykh boleznei. Uchebnoe posobie* [Basics immunization and immunotherapy of infectious diseases. Textbook]. Moscow: GEOTAR Media, 2005. 512 p.]
3. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2012 г.: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2013. 176 с. [O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiiskoi Federatsii v 2012 godu: Gosudarstvennyi doklad [On the state sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2012: State report]. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, 2013. 176 p.]
4. Чудутова Д., Устинов О. Вакцинація за віком, стан колективного імунітету та антивакцинальні кампанії: сучасна ситуація в Україні // Український медичний часопис. 2010. № 5. С. 33–36. [Chudutova D., Ustinov A. Vaccination age, state of collective immunity and antivaccinal campaign: the current situation in Ukraine. *Ukrain's'kyj medychnyj chasopys* = *Ukrainian Medical Journal*, 2010, no. 5, pp. 33–36.]
5. Шестакова И.В., Балахонова И.В., Артемов А.Е. К вопросу об иммунопрофилактике столбняка // Сучасні інфекції. 2009. № 3–4. С. 47–53. [Shestakova I.V., Balachonova I.V., Artemov A.E. To a question of tetanus immunization. *Suchasni infekcii* = *Advanced Infection*, 2009, no. 3, pp. 47–53.]
6. Юшук Н.Д., Мартынов Ю.В., Кухтевич Е.В., Гришина Ю.Ю. Эпидемиология инфекционных болезней. Учебное пособие. 3-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 496 с. [Yushchuk N.D., Martynov Yu.V., Kukhtevich E.V., Grishina Yu.Yu. The epidemiology of infectious diseases. Textbook. 3rd ed., rev. and add. M.: GEOTAR Media, 2014, 496 p.]
7. Bonnet J.M., Begg N.T. Control of diphtheria: guidance for consultants in communicable disease control. World Health Organization. *Commun. Dis. Public Health*, 1999, no. 2, pp. 242–249.
8. Galazka A. The changing epidemiology of diphtheria in the vaccine era. *J. Infect. Dis.*, 2000, no. 181, suppl. 1, pp. S2–S9.
9. McQuillan G.M., Kruszon-Moran D., Deforest A., Chu S.Y., Wharton M. Serologic immunity to diphtheria and tetanus in the United States. *Ann. Intern. Med.*, 2002, no. 136, pp. 660–666.
10. Speranza F.A.B., Ishii S.K., Hirata Jr.R., Mattos-Guaraldi A.L., Milagres L.G. Diphtheria toxin IgG levels in military and civilian blood donors in Rio de Janeiro, Brazil. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, 2010, vol. 43 (1), pp. 120–123.

Авторы:

Каримов И.З., д.м.н., профессор, зав. кафедрой инфекционных болезней ГУ Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь, Россия;
Горовенко М.В., ассистент кафедры инфекционных болезней ГУ Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь, Россия;
Пеньковская Н.А., к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней ГУ Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь, Россия;
Мидикари А.С., ассистент кафедры инфекционных болезней ГУ Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь, Россия;
Шмойлов Д.К., ассистент кафедры инфекционных болезней ГУ Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь, Россия;
Козловский О.А., к.м.н., ассистент кафедры инфекционных болезней ГУ Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского, главный внештатный инфекционист Министерства здравоохранения Республики Крым, г. Симферополь, Россия;
Лось-Яценко Н.Г., к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней ГУ Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь, Россия.

Authors:

Karimov I.Z., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Infectious Diseases of Crimea State Medical University named after S.I. Georgievsky, Simferopol, Russian Federation;
Gorovenko M.V., Assistant Professor, Department of Infectious Diseases of Crimea State Medical University named after S.I. Georgievsky, Simferopol, Russian Federation;
Penkovskaya N.A., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Infectious Diseases of Crimea State Medical University named after S.I. Georgievsky, Simferopol, Russian Federation;
Midikari A.S., Assistant Professor, Department of Infectious Diseases of Crimea State Medical University named after S.I. Georgievsky, Simferopol, Russian Federation;
Shmoylov D.K., Assistant Professor, Department of Infectious Diseases of Crimea State Medical University named after S.I. Georgievsky, Simferopol, Russian Federation;
Kozlovsky O.A., PhD (Medicine), Assistant Professor, Department of Infectious Diseases of Crimea State Medical University named after S.I. Georgievsky, Head Specialist in field of infectious diseases of the Republic of Crimea, Simferopol, Russian Federation;
Los-Yatsenko N.G., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Infectious Diseases of Crimea State Medical University named after S.I. Georgievsky, Simferopol, Russian Federation.

Поступила в редакцию 02.02.2015
 Отправлена на доработку 10.02.2015
 Принята к печати 16.02.2015

Received 02.02.2015
 Revision received 10.02.2015
 Accepted 16.02.2015

СКРИНИНГОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПЛАЗМЫ КРОВИ ДОНОРОВ НА МАРКЕРЫ ПАРВОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

А.Ю. Антипова¹, О.Н. Никишов², И.В. Хамитова¹, А.В. Семенов¹, М.А. Бичурина¹,
А.А. Кузин², И.Н. Лаврентьева¹

¹ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия

²ФГБВОУ ВПО Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Парвовирус В19 (PV В19) реплицируется преимущественно в клетках-предшественниках эритроцитов человека и передается воздушно-капельным, вертикальным путем и через кровь или инфицированные ткани. Парвовирусная инфекция имеет широкий спектр клинических проявлений. В группе риска находятся беременные женщины; люди с иммунодефицитными состояниями различной природы; лица, нуждающиеся в гемотрансфузиях или пересадке органов. Имеющиеся данные свидетельствуют о высоком риске заражения при переливании крови, содержащей ДНК парвовируса В19, в случае вирусной нагрузки 10^5 копий/мл и выше (Hourfar M.K. et al., 2011). Согласно требованиям отечественных нормативных документов, в производстве лечебных препаратов из плазмы крови предполагается использование сырья, свободного от вирусов или с минимальной вирусной нагрузкой (Филатова Е.В. и др., 2011). В ряде зарубежных стран исследование донорской крови на наличие ДНК PV В19 является обязательным; в нашей стране необходимость проведения такого скрининга обсуждается (Жибурт Е.Б. и др., 2013). В связи с тем, что парвовирус устойчив к применяемым методам обеззараживания препаратов крови, особенно важно оценивать качество донорской крови. Целью работы стало оценить частоту встречаемости двух маркеров парвовирусной инфекции (IgG-антитела и ДНК парвовируса В19) в образцах крови одного из донорских центров в Санкт-Петербурге. Образцы плазмы от 100 доноров крови из донорского центра ВМА были исследованы методом ИФА на наличие IgG-антител к парвовирусу В19. В положительных пробах методом ПЦР выявляли ДНК парвовируса В19. Использовали разрешенные к применению в РФ ИФА тест-систему gesomWell Parvovirus В19 IgG (Microgen GmbH, Германия) и наборы реагентов производства ФГУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора (Москва) согласно инструкции. Было показано, что 78 из 100 доноров в возрасте от 18 до 58 лет имели IgG-антитела. 76 положительных образцов плазмы крови были исследованы методом ПЦР, при этом у 19 доноров обнаружили ДНК парвовируса В19 (25%). У одного донора вирусная нагрузка была выше 10^6 копий/мл. В этом случае имеет место высокий риск инфицирования реципиента. Полученные результаты согласуются с литературными данными. Очевидна необходимость количественного определения ДНК парвовируса В19 в препаратах крови.

Ключевые слова: парвовирус В19, донор, плазма крови, ДНК, IgG-антитела, безопасность.

Адрес для переписки:

Антипова Анастасия Юрьевна
197101, Россия, Санкт-Петербург, ул. Мира, 14,
ФБУН НИИЭМ имени Пастера.
Тел.: (812) 232-94-11 (служебн.); +7 (921) 346-07-90 (моб.).
E-mail: anti130403@mail.ru

Contacts:

Anastassia Y. Antipova
197101, Russian Federation, St. Petersburg, Mira str., 14,
St. Petersburg Pasteur Institute.
Phone: (812) 232-94-11 (office); +7 (921) 346-07-90 (mobile).
E-mail: anti130403@mail.ru

Библиографическое описание:

Антипова А.Ю., Никишов О.Н., Хамитова И.В., Семенов А.В.,
Бичурина М.А., Кузин А.А., Лаврентьева И.Н. Скрининговое
исследование плазмы крови доноров на маркеры парвовирусной
инфекции // Инфекция и иммунитет. 2015. Т. 5, № 2. С. 171–174.
doi: 10.15789/2220-7619-2015-2-171-174

Citation:

Antipova A.Y., Nikishov O.N., Khamitova I.V., Semenov A.V., Bichurina M.A.,
Kuzin A.A., Lavrentieva I.N. A screening research of plasma blood
donors for markers parvovirus infection // Russian Journal of Infection
and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2015, vol. 5, no. 2, pp. 171–174.
doi: 10.15789/2220-7619-2015-2-171-174

A SCREENING RESEARCH OF PLASMA BLOOD DONORS FOR MARKERS PARVOVIRUS INFECTION**Antipova A.Y.^a, Nikishov O.N.^b, Khamitova I.V.^a, Semenov A.V.^a, Bichurina M.A.^a, Kuzin A.A.^b, Lavrentieva I.N.^a**^a St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation^b Federal State Military Educational Institution of Additional Professional Education Military Medical Academy named after S.M. Kirov, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. Parvovirus B19 (PV B19) replicates predominantly in progenitor cells of human erythrocytes and is transmitted by an airborne, vertical through and through blood or infected tissues. At-risk are pregnant women, people with immunodeficiency of different nature and individuals who need blood transfusions or organ transplantation. The available data indicate a high risk of infection through transfusion of blood containing the DNA of parvovirus B19, with viral load 10^5 copies/ml and above (Hourfar M.K. et al., 2011). According to the requirements of national regulations, the production of therapeutic drugs from plasma assumes the use of raw materials, free from viruses or with minimal viral load (Filatova E.C. et al., 2011). In some foreign countries a study of donor blood for the presence of DNA PV B19 is required; in our country the need for such screening is discussed (Giburt E.B. et al., 2013). Due to the fact that parvovirus is resistant to the methods of blood products disinfection, it is especially important to assess the quality of donor blood. Objective: To investigate the prevalence of the two markers parvovirus infection (IgG and PV B19 DNA) in blood samples from one of the blood centers at St. Petersburg. Plasma samples from 100 blood donors from Military Medical Academy blood centre were tested by ELISA for the presence of IgG antibodies of parvovirus B19. Positive samples were tested by PCR for the DNA of parvovirus B19. ELISA test system recomWell Parvovirus B19 IgG (Microgen GmbH, Germany) and diagnostic kits of Federal State Institution of Science «Central research Institute for epidemiology» of Rospotrebnadzor (Moscow, Russia) which are approved for use in RF was used according to the manufacturers instructions. It was shown that 78 out of 100 donors aged 18 to 58 years had IgG-antibodies. 76 positive blood plasma samples were investigated by PCR, with the 19 donors have found DNA of parvovirus B19 (25%). Viral load of one donor was 10^6 copies/ml. In this case, there is the high risk of infection for the recipient. Results obtained are consistent with literature data. Obviously, it is need to investigate donor blood for parvovirus B19 presence. Obvious that quantification of the DNA of parvovirus B19 in blood products is need.

Key words: parvovirus B19, donor, plasma of blood, DNA, IgG, safety.

Введение

Согласно требованиям отечественных нормативных документов, в производстве лечебных препаратов из плазмы крови предполагается использование сырья, свободного от вирусов или с минимальной вирусной нагрузкой [4].

Парвовирус B19 (PV B19) человека является одним из контаминирующих агентов, передача которого может осуществляться парентерально, через препараты крови или при трансплантации костного мозга и органов [10, 12, 13]. Вирус поражает главным образом клетки-предшественники эритроцитов. Заболевание имеет широкий спектр проявлений. Тяжелыми осложнениями парвовирусной инфекции являются апластический криз, транзиторная анемия, парциальная красноклеточная аплазия костного мозга, фульминантный гепатит у иммунокомпрометированных лиц и людей с заболеваниями крови. Тяжелая форма заболевания развивается преимущественно у лиц с первичными иммунодефицитами различной этиологии [5, 8, 14]. Вирус обладает также тератогенным действием и вызывает водянку плода при трансплацентарной передаче [7].

Известно, что ДНК парвовируса B19 может определяться в крови клинически здоровых людей длительное время (до трех лет и более) после перенесенного заболевания [11]. По данным отечественных авторов, частота обнаружения ДНК парвовируса в крови доноров составляет 1,0–1,9% [5, 6].

Вирус устойчив к стандартным режимам стерилизации гемопродуктов [8]. Донация с вирусной нагрузкой, равной или превышающей 10^5 копий/мл, при пулировании может привести к заражению 50% реципиентов [9].

Было показано, что клинические проявления заболевания развиваются у 0,12% реципиентов, получивших препараты крови, содержащие PV B19 [15]. По данным белорусских исследователей, у пациентов с патологией кроветворных органов случаи парвовирусной инфекции равномерно распределены по сезонам года, что может быть связано с парентеральным путем передачи инфекции [2]. Заболеваемость населения в целом характеризуется зимне-весенней сезонностью [1]. В ряде зарубежных стран исследование донорской крови на наличие ДНК PV B19 является обязательным; в нашей стране необходимость проведения такого скрининга обсуждается [3, 4, 6].

Цель работы: оценить частоту встречаемости маркеров парвовирусной инфекции в образцах крови доноров одного из донорских центров, находящихся в Санкт-Петербурге.

Материалы и методы

Были исследованы образцы плазмы крови от 100 доноров из Центра (крови и тканей) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова на наличие двух маркеров парвовирусной инфекции: ДНК вируса и IgG-антитела. Клинические образцы до исследования хранились

ТАБЛИЦА 1. ИССЛЕДОВАНИЕ ПЛАЗМЫ КРОВИ ДОНОРОВ МЕТОДАМИ ИФА И ПЦР НА НАЛИЧИЕ МАРКЕРОВ ПАРВОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (IgG-АТ И ДНК)

Метод	Маркер PV B19	Общее количество исследованных образцов, абс.	Из них положительные, абс.	M±m%
ИФА	IgG-АТ	100	78	78±4,14
ПЦР	ДНК	76	19	25±4,50

ТАБЛИЦА 2. ВИРУСНАЯ НАГРУЗКА ПЛАЗМЫ КРОВИ ДОНОРОВ

Число образцов	Вирусная нагрузка	ДНК PV B19 < 10 ⁴ копий/мл	10 ⁴ ≤ ДНК PV B19 ≤ 10 ⁵ копий/мл	10 ⁵ < ДНК PV B19 ≤ 10 ⁶ копий/мл	ДНК PV B19 > 10 ⁶ копий/мл	Всего
Количество, абс./%		13/68,4	5/26,3	—	1/5,3	19/100

при –70°С. Антитела к парвовирусу B19 класса IgG определяли с помощью тест-системы recomWell Parvovirus B19 IgG (Microgen diagnostic, Microgen GmbH, Германия) в соответствии с инструкцией по применению.

Для выделения ДНК PV B19 из плазмы крови использовали набор реагентов «ДНК-сорб-АМ» AmpliSens. Применяли диагностический набор «АмплиСенс®Parvovirus B19-FL» производства ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора (Москва), в соответствии с инструкцией по применению.

Статистические расчеты средних показателей, стандартного отклонения, стандартной ошибки выполняли с использованием общепринятых статистических методов.

Результаты и обсуждение

Были исследованы образцы плазмы крови доноров в возрасте от 18 до 58 лет (средний возраст 22,4 года). Исследование показало, что 78% доноров (n = 78) имели IgG-АТ к парвовирусу B19, то есть в прошлом перенесли парвовирусную инфекцию, что свидетельствует о ее широком распространении. Из IgG-положительных образцов 76 были исследованы методом ПЦР на наличие ДНК парвовируса B19. В 25% случаев (n = 19) были получены положительные результаты (табл. 1).

Из 19 положительных в ПЦР образцов в 68,4% вирусная нагрузка была меньше 10⁴ копий/мл; 26,3% ДНК положительных проб содержали ме-

нее 10⁵ копий/мл; в 5,3% (один донор) вирусная нагрузка составила более 10⁶ копий ДНК/мл (табл. 2).

Таким образом, впервые получены данные о частоте встречаемости двух маркеров парвовирусной инфекции (ДНК и IgG антитела) у доноров крови Санкт-Петербурга.

Выявленная в настоящей работе частота встречаемости антител класса IgG к парвовирусу B19 среди доноров коррелирует с результатами проведенного ранее изучения популяционного иммунитета к парвовирусной инфекции на некоторых территориях Северо-Запада РФ [1].

Полученные результаты по частоте встречаемости ДНК парвовируса в крови клинически здоровых доноров не противоречат данным литературы [5, 6]. Следует особо подчеркнуть факт обнаружения донора, в плазме крови которого было выявлено 1,5 × 10⁶ копий ДНК в мл. Показатель существенно превышает «порог безопасности» (< 10⁵ копий/мл) донации для реципиента и указывает на реальную опасность инфицирования парвовирусом B19 при переливании препаратов крови.

Указанные данные являются предварительными вследствие небольшого числа обследованных доноров (n = 100). Проведенное исследование свидетельствует о целесообразности дальнейшей работы в этом направлении и необходимости тестирования донорской крови на определение количества ДНК парвовируса B19 с целью повышения безопасности для пациентов переливания препаратов крови.

Список литературы/References

1. Антипова А.Ю., Лаврентьева И.Н., Бичурина М.А., Лялина Л.В., Кутуева Ф.Р. Распространение парвовирусной инфекции в Северо-Западном федеральном округе России // Журнал инфектологии. 2011. Т. 3, № 4. С. 44–48. [Antipova A.Y., Lavrent'eva I.N., Bichurina M.A., Lialina L.V., Kutueva F.R. The Spread of parvovirus infection in the North-West Federal district of Russia. *Zhurnal infektologii = Journal of Infectology*, 2011, vol. 3, no. 4, pp. 44–48. (In Russ.)]
2. Ермолович М.А., Климович Н.В., Матвеев В.А., Самойлович Е.О., Романова О.Н., Черновецкий М.А. Сравнительные эпидемиологические аспекты парвовирусной инфекции B19 у больных с острыми экзантемными заболеваниями и гематологической патологией // Медицинский журнал. 2011. № 3. С. 61–65. [Yermolovich M.A., Klimovich N.V., Matveev V.A., Samoilovich E.O., Romanova O.N., Chernovetskiy M.A. Comparative epidemiological aspects of parvovirus B19 infection in patients with acute asanteni diseases and hematological pathology. *Meditsinskii zhurnal = Medical Journal*, 2011, no. 3, pp. 61–65. (In Russ.)]
3. Жибурт Е.Б., Баранова О.В., Рейзман П.В., Кузьмин Н.С. Новое в трансфузиологии (на XXVIII Конгрессе Международного общества переливания крови). Режим доступа: <http://www.transfusion.ru/doc/2004-09-03-1.html>. Дата обращения: 25.02.2015

- [Giburt E.B., Baranov O.V., Reisman P.V., Kuzmin N.S. *Novoe v transfuziologii (na XXVIII Kongresse Mezhdunarodnogo obshchestva perelivaniya krovi)* [New in Transfusiology (XXVIII Congress of the International society of blood transfusion). Available at: <http://www.transfusion.ru/doc/2004-09-03-1.html>]
4. Об утверждении технического регламента о требованиях безопасности крови, ее продуктов, кровезамещающих растворов и технических средств, используемых в трансфузионно-инфузионной терапии (с изменениями от 12 октября 2010 г.): Постановление Правительства РФ от 26 января 2010 г. № 29 (ред. от 04.09.2010) // Собрание законодательства Российской Федерации. 2010, № 5, ст. 536. 31 с. [*Ob utverzhdenii tekhnicheskogo reglamenta o trebovaniyakh bezopasnosti krovi, ee produktov, krovezameshchayushchikh rastvorov i tekhnicheskikh sredstv, ispol'zuemykh v transfuzionno-infuzionnoi terapii (s izmeneniyami ot 12 oktyabrya 2010 g.): Postanovlenie Pravitel'stva RF ot 26 yanvarya 2010 g. № 29 (red. ot 04.09.2010)* [On approval of technical regulation on the safety requirements of blood products, blood and technical solutions tools used in transfusion-infusion therapy (with amendments as of October 12, 2010): the RF Government Decree of 26 January 2010, no. 29 (as amended on 04.09.2010)]. *Sobranie zakonodatel'stva Rossiiskoi Federatsii = Collected Legislation of the Russian Federation, 2010, no. 5, p. 536. 31 p.*]
 5. Судариков А.Б., Глинщикова О.А., Макарик Т.В., Февралева И.С. Мультиплексная диагностика вирусов гепатитов В, С и парвовируса В19 у больных, получающих множественные гемотрансфузии // Гематология и трансфузиология. 2008. № 4. С. 54–56. [Sudarikov A.B., Glinschikova O.A., Makarik T.V., Fevraleva I.S. Multiplex diagnostics of viral hepatitis, and parvovirus B19 in patients receiving multiple transfusion. *Gematologiya i transfuziologiya = The Hematology and Transfusiology, 2008, no. 4, pp. 54–56. (In Russ.)*]
 6. Элижбаева М.А., Февралева И.С., Глинщикова О.А., Сильвейстрова О.Ю., Шипулина О.Ю., Домонова Э.А., Сафонова А.П., Овчинникова Е.Н., Татаева З.М., Судариков А.Б. Выявление парвовируса В19 в крови российских доноров // Гематология и трансфузиология. 2011. Т. 56, № 2. С. 10–13. [Alizhbaeva M.A., Fevraleva I.S., Glinschikova O.A., Silvestrova O.Yu., Shipulina O.Yu., Domonova E.A., Saphonova A.P., Ovchinnikova E.N., Tataeva Z.M., Sudarikov A.B. Detection of parvovirus B19 in blood Russian donors. *Gematologiya i transfuziologiya = The Hematology and Transfusiology, 2011, vol. 56, no. 2, pp. 10–13. (In Russ.)*]
 7. Chisaka H., Ito K., Niikura H., Sugawara J., Takano T., Murakami T., Terada Y., Okamura K., Shiroishi H., Sugamura K., Yaegashi N. Clinical manifestations and outcomes of parvovirus B19 infection during pregnancy in Japan. *Tohoku J. Exp. Med., 2006, vol. 209, pp. 277–283. doi: 10.1620/tjem.209.277*
 8. Heegaard E., Brown K. Human parvovirus B19. *Clin. Microb. Rev., 2002, vol. 15, no. 3, pp. 485–505. doi: 10.1128/CMR.15.3.485-505.2002*
 9. Hourfar M.K., Mayr-Wohlfart U., Themann A., Sireis W., Seifried E., Schrezenmeier H., Schmidt M. Recipients potentially infected with parvovirus B19 by red blood cell products. *Transfusion, 2011, vol. 51, no. 1, pp. 129–136. doi: 10.1111/j.1537-2995.2010.02780.x*
 10. Jordan J., Tiangco B., Kiss J., Koch W. Human parvovirus B19: prevalence of viral DNA in volunteer blood donors and clinical outcomes of transfusion recipients. *Vox Sang., 1998, vol. 75, pp. 97–102. doi: 10.1046/j.1423-0410.1998.7520097.x*
 11. Lefrère J.-J., Servant-Delmas A., Candotti D., Mariotti M., Thomas I., Brossard Y., Lefrère F., Girot R., Allain J.-P., Laperche S. Persistent B19 infection in immunocompetent individuals: implications for transfusion safety. *Blood, 2005, vol. 106, no. 8, pp. 2890–2895. doi: 10.1182/blood-2005-03-1053*
 12. Marano G., Vaglio S., Pupella S., Facco G., Calizzani G., Candura F., Liumbruno G.M., Grazzini G. Human parvovirus B19 and blood product safety: a tale of twenty years of improvements. *Blood Transfus., 2014, vol. 13, pp. 1–13. doi: 10.2450/2014.0174-14*
 13. Trimble S., Parker C.S., Grant A.M., Soucie J.M., Reyes N. Assessing emerging infectious threats to blood safety for the blood disorders community. *J. Prev. Med., 2010, vol. 38, pp. 468–474. doi: 10.1016/j.amepre.2009.12.019*
 14. Young N.S., Brown K.E. Mechanisms of disease: parvovirus B19. *N. Engl. J. Med., 2004, vol. 350, no. 6, pp. 586–597. doi: 10.1056/NEJMra030840*
 15. Yu M.Y., Alter H.J., Virata-Theimer M.L., Geng Y., Ma L., Schechterly C.A., Colvin C.A., Luban N.L. Parvovirus B19 infection transmitted by transfusion of red blood cells confirmed by molecular analysis of linked donor and recipient samples. *Transfusion, 2010, vol. 50, no. 8, pp. 1712–1721. doi: 10.1111/j.1537-2995.2010.02591.x*

Авторы:

Антипова А.Ю., к.б.н., научный сотрудник лаборатории детских вирусных инфекций, ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия;
Никишов О.Н., преподаватель кафедры общей и военной эпидемиологии ФГБВОУ ВПО Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия;
Хамитова И.В., зав. центральной клинико-диагностической лабораторией ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия;
Семенов А.В., к.б.н., зав. лабораторией иммунологии и вирусологии ВИЧ-инфекции ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия;
Бичурина М.А., д.м.н., зав. вирусологической лабораторией центра по элиминации кори и краснухи, ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия;
Кузин А.А., д.м.н., доцент, кафедра общей и военной эпидемиологии ФГБВОУ ВПО Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия;
Лаврентьева И.Н., д.м.н., зав. лабораторией детских вирусных инфекций ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия.

Authors:

Antipova A.Y., PhD (Biology), Researcher, Laboratory of Childhood Virus Infection, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation;
Nikishov O.N., Lecturer, Department of General and Military Epidemiology, Federal State Military Educational Institution of Additional Professional Education Military Medical Academy named after S.M. Kirov, St. Petersburg, Russian Federation;
Khamitova I.V., Head of the Central Clinic Diagnostic Laboratory, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation;
Semenov A.V., PhD (Biology), Head of the Laboratory of HIV Immunology and Virology, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation;
Bichurina M.A., PhD, MD (Medicine), Head of the Virology Laboratory by Elimination Measles and Rubella, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation;
Kuzin A.A., PhD, MD (Medicine), Associate Professor, Department of General and Military Epidemiology, Federal State Military Educational Institution of Additional Professional Education Military Medical Academy named after S.M. Kirov, St. Petersburg, Russian Federation;
Lavrentieva I.N., PhD, MD (Medicine), Head of the Laboratory of Childhood Virus Infection, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation.

Поступила в редакцию 20.03.2015
 Принята к печати 30.03.2015

Received 20.03.2015
 Accepted 30.03.2015

РАБОТА ПАСТЕРОВЦЕВ В ГОДЫ ВЕЛИКОЙ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ВОЙНЫ И ПЕРИОД БЛОКАДЫ ЛЕНИНГРАДА ПО ПРОБЛЕМЕ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Л.А. Кафтырева, Е.В. Войтенкова, З.Н. Матвеева

ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия

Прошло семь десятилетий со дня исторической Победы над гитлеровским фашизмом, но мы свято храним память о беспримерном подвиге защитников Ленинграда, среди которых были не только воинские части, народное ополчение, но также ученые осажденного города. Достойное место среди них заняли сотрудники Ленинградского НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, которые за весь период блокады ни на один день не прекратили своей работы. Материалы, публикуемые в данной статье, посвящены деятельности сотрудников отдела кишечных инфекций в военные годы [1, 7, 13].

Эпидемиологическая ситуация к моменту начала Великой Отечественной войны складывалась благополучно для Ленинграда. Июнь 1941 года (месяц, разграничивающий две эпохи в жизни нашей страны и нашего города) был в Ленинграде исключительно благополучным по инфекционной заболеваемости, в том числе по острым кишечным инфекциям (ОКИ). По брюшному тифу, сыпному тифу, кори наблюдалась самая низкая заболеваемость за многие предвоенные десятилетия. По дизентерии Зонне и Флекснера отмечалась самая низкая смертность за 10 лет: она была в три раза меньше, чем в соответствующем месяце последних пяти лет (1936–1940). В течение всего первого полугодия этого исторического 1941 года наблюдалась выраженная тенденция к снижению заболеваемости и смертности по всем регистрируемым нозологическим формам (за исключением скарлатины) и дальнейшее снижение смертности от дизентерии. Продолжала уменьшаться доля тяжелых форм этой инфекции, а тяжелые токсические формы дизентерии Шига встречались очень редко. Продолжалась вакцинация населения. Свыше 700 000 ленинградцев было привито против брюшного тифа дианавакциной. Свыше 800 000 человек были вакцинированы в апреле–мае 1941 г. против дизентерии по методу Безредка. Планировалось внедрить

опыт парентеральной вакцинации против дизентерии Флекснера, но он был прерван в связи с началом войны. [4].

В период блокады Ленинграда и в течение всей Великой Отечественной войны проблема ОКИ занимала ведущее место в научно-исследовательской и оперативной деятельности Института [7]. В этой работе, выполняемой и координируемой отделом кишечных инфекций, участвовали сотрудники отделов эпидемиологии, детских инфекций, прививочного отдела, а также многие работники производственных подразделений [20]. Исследования велись по многим аспектам проблемы — этиологии, эпидемиологии, микробиологии, иммунологии, специфической профилактики различных кишечных заболеваний [1].

В первые месяцы войны руководителем отдела кишечных инфекций была профессор Софья Самарьевна Казарновская. Она погибла после тяжелого ранения, полученного во время одного из артобстрелов в 1941 г. Отдел возглавила и была его руководителем до 1975 г. Эмма Михайловна Новгородская — талантливый представитель ленинградской школы эпидемиологов и микробиологов, связанной с именами О.О. Гартоха и С.С. Казарновской. Э.М. Новгородская уже в предвоенные годы была одним из ведущих специалистов в области кишечных инфекций.

Существенное практическое значение имело создание в первые месяцы войны под руководством С.С. Казарновской и Э.М. Новгородской переносной лаборатории для диагностики брюшного тифа и холеры. Портативные лаборатории были развернуты в очень короткие сроки.

Это позволило значительно улучшить лабораторную диагностику кишечных заболеваний. Наблюдения за этиологией, динамикой заболеваемости, клиническими проявлениями и течением ОКИ, а также за летальностью при этих заболеваниях в годы войны проводились в уникальной эпидемиологической ситуации.

Преобладали этиологические формы, которые в мирное время не встречались или регистрировались исключительно редко [12, 16]. Блокадное время поставило ряд новых проблем перед учеными института. Особые патологические состояния, своеобразный характер известных заболеваний, голод, бомбежки и многие другие факторы создавали дополнительные трудности для работы.

Эпидемиология. Наиболее активное участие в научной, оперативной, производственной и противоэпидемической работе принимали И.М. Аншелес, который возглавлял отдел общей эпидемиологии с 1939 по 1960 гг., и Э.М. Новгородская [1]. Ведущее место в изучении ОКИ занимали вопросы их эпидемиологического своеобразия в исключительной обстановке военного времени и организации наиболее эффективных противоэпидемических мероприятий [4]. При этом существенное внимание ученые института уделяли не только теоретическим аспектам эпидемиологии ОКИ, но и практической реализации результатов своих наблюдений [8].

Шигеллезы. В конце 1941 г. в связи с затрудненным подвозом продовольствия среди населения Ленинграда стали отмечаться случаи истощения на почве недоедания — так называемая «алиментарная дистрофия». К такому состоянию часто присоединялись диареи неясной этиологии. Клиническая картина заболеваний была разнообразной: они протекали как гемоколиты, энтероколиты, энтериты, гастроэнтериты. Не менее 70% лиц, находившихся в состоянии дистрофии, страдали «поносами», и в значительном проценте подобные случаи заканчивались летально [17]. Вопрос об этиологии таких диарей долгое время оставался невыясненным. В результате «интенсивного» (неоднократного) бактериологического обследования жителей города, находящихся в состоянии дистрофии, осложненной диареями, удалось выделить и идентифицировать истинных возбудителей ОКИ (сальмонеллы, включая возбудителей брюшного тифа и паратифов, шигеллы Флекснера и Штуцера—Шмитца). Это показало, что применение «интенсивного» метода бактериологического обследования позволило выявить дополнительно не менее одной трети больных дизентерией, причины заболевания которых не были бы установлены при однократном бактериологическом обследовании. Благодаря непрерывавшимся наблюдениям в годы войны и блокады были своевременно выявлены изменения в этиологической структуре дизентерии, а также брюшного тифа и паратифов.

Э.М. Новгородской, независимо от зарубежных авторов, установлена циркуляция неизвестных ранее в нашей стране возбудителей

дизентерии — новых «видов и подвидов» шигелл Ларжа—Сакса и Бойда. В 1959 году была установлена их идентичность со штаммами *S. dysenteriae* сероваров 3, 4, 5, 6, 7 и со штаммами *S. boydii* сероваров 1, 2, 4, 5, 7, 9, 12 [12, 14]. В совместных исследованиях с коллективами ведущих клиницистов Ленинграда была обоснована этиологическая роль этих бактерий при дизентерии, осуществлена их систематизация, определены распространенность и клинико-эпидемиологические особенности вызываемых ими заболеваний, обеспечена возможность широкой лабораторной диагностики большого перечня этиологических форм дизентерии. Несмотря на отсутствие в блокадном городе эталонных сывороток и штаммов, сотрудники лаборатории кишечных инфекций провели серологическую систематизацию шигелл Флекснера. Внедрение в практику агглютинирующих сывороток к шигеллам Бойда и Ларжа—Сакса, а также Флекснера позволило практическим лабораториям города осуществлять серотипирование штаммов шигелл, причем была разработана ускоренная схема типирования с учетом результатов предварительного определения ферментативных свойств этих бактерий [15]. Определение дизентерийной этиологии диарейного синдрома при алиментарной дистрофии позволило значительно улучшить организацию борьбы с этими заболеваниями среди гражданского населения и военнослужащих. Обнаружение новых серологических вариантов возбудителей дизентерии видов *S. dysenteriae* и *S. boydii* имело не только научное, но и большое практическое значение: выделенные от заболевших штаммы шигелл Бойда и Ларжа—Сакса были использованы для конструирования вакцинных препаратов и диагностических сывороток. Результаты многочисленных исследований сотрудников лаборатории по изучению биологии шигелл легли в основу разработки современных принципов их классификации и сыграли немаловажную роль в улучшении диагностики и профилактики дизентерии.

В дальнейшем сотрудниками отдела кишечных инфекций была дана детальная серологическая и биохимическая характеристика ферментирующих и неферментирующих маннит «инагглютинабельных» культур шигелл, преобладавших в Ленинграде в годы Великой Отечественной войны и период блокады [1, 2]. Благодаря работам пастеровцев в годы войны и блокады были накоплены материалы для последующей разработки отечественной классификации шигелл. Материалы по циркуляции значительного ряда неизвестных ранее возбудителей дизентерии, которые в дальнейшем были отнесены первоначально к шигеллам «Бойда—

Новгородской», а затем к *S. boydii* и *S. dysenteriae* (отечественная классификация шигелл, 1962 г.), практически идентичная международной схеме классификации шигелл.

По ОКИ за годы войны, несмотря на всю необычайную суровость этого времени, были выполнены ценные исследования, не утратившие своей научной и практической значимости даже спустя десятилетия. Наиболее важные исследования, продолжавшиеся институтом под руководством Э.М. Новгородской и И.М. Аншелеса в годы войны, были связаны с изучением закономерностей развития шигеллезного эпидемического процесса. Итоги этих исследований лежат в основе разработанной Э.М. Новгородской и И.М. Аншелесом оригинальной этиолого-эпидемиологической концепции, впервые научно объясняющей сложные причины наблюдаемой повсеместно эволюции острых кишечных инфекций [2, 3, 4]. Во время войны были обобщены результаты исследований по биологии шигелл Зонне, имевших существенное значение в последующие годы подъема заболеваемости дизентерией Зонне. Установлено наличие стабильных ферментативных типов шигелл Зонне, что использовалось при поиске источников инфекции и сыграло решающую роль при изучении эпидемиологических закономерностей данной этиологической формы дизентерии. Впервые в стране была введена обязательная адресная регистрация и госпитализация больных колитами и энтероколитами, что повысило результативность борьбы с дизентерией [1]. Большое значение имело установленное и доказанное значение детских контингентов в распространении брюшнотифозной инфекции и дизентерии.

Работоспособность коллектива института во многом определялась обеспеченной его руководством возможностью для основной части сотрудников работать и жить в стенах института, то есть находиться, как тогда говорили, на «казарменном» положении. Как и вся страна, пастеровцы трудились без выходных. Во время налетов вражеской авиации и артобстрелов продолжали работу в оборудованных для укрытия подвалах. Там же нередко проводили научные заседания и собрания, писали статьи и диссертации. Трудно сейчас поверить, но во время блокады 7 декабря 1942 года важным событием научной жизни блокадного города была защита кандидатской диссертации Э.М. Новгородской на тему: «Биология дизентерийных палочек типа Крузе–Зонне», которая проходила в стенах Первого Ленинградского медицинского института им. акад. И.П. Павлова. В настоящее время эта работа находится в Государственном Музее Октябрьской социалистической революции. Диссертационная работа Т.А. Авдеевой

«Сравнительная характеристика эндотоксинов паратифозных палочек типа Бреславль и Шоттмюллер» была защищена 29 января 1945 г.

Это лишь одно из убедительнейших свидетельств глубокой уверенности ленинградцев в полной победе над гитлеровским фашизмом.

Сальмонеллезы. Важными для теории и практики здравоохранения явились результаты изучения сальмонеллезов. Работы по данной проблеме были начаты в годы войны, что в дальнейшем привело к существенному изменению прежних представлений об этих заболеваниях. Под руководством Э.М. Новгородской сальмонеллезами занимались Н.Н. Рубель, Т.А. Авдеева, А.И. Мендельсон, Н.А. Петропавловская [3]. В 1944–1945 гг. осуществлено изучение эпидемических вспышек среди новорожденных и установлена этиологическая связь заболеваний, сопровождавшихся высокой летальностью, со штаммами *Salmonella Typhimurium* и *Salmonella Heidelberg*. Было доказано, что штаммы некоторых сероваров «нетифоидных» сальмонелл передаются не только животными (или с пищевыми продуктами животного происхождения), но и от человека человеку, без промежуточного накопления в пище [6, 19]. В настоящее время наличие разных по вирулентности биологических вариантов сальмонелл, относящихся к одному серовару, подтверждено молекулярно-генетическими методами, экспериментальными моделями, исследованиями молекулярной эпидемиологии [9]. Исследования по сальмонеллезам Э.М. Новгородской и В.А. Арбузовой открыли новую главу в диагностике, эпидемиологии и профилактике современных сальмонеллезов.

Брюшной тиф. В 1942–1944 гг. была тщательно прослежена заболеваемость брюшным тифом и паратифами. Уровень летальности от этих заболеваний в 1943 г. был значительно ниже довоенного, госпитализация составила 100%. Несмотря на низкий общий уровень заболеваемости, летальность от брюшного тифа среди детей оставалась высокой. Расследование двух вспышек брюшного тифа среди детского населения установило роль и эпидемиологическое значение детей как источников в распространении этой инфекции, позволило вскрыть недостатки оперативной диагностики и принять соответствующие меры. В июле 1944 г. возникла водная вспышка брюшного тифа, которая охватила значительную часть населения одного из пригородов Ленинграда. Из числа заболевших в этой вспышке 47% составили дети, а в группе взрослых преобладали лица молодого возраста. Анализ распределения заболеваний по возрастным группам подтвердил высокую восприимчивость детей к брюшному тифу [5]. На основании оперативного изучения возмож-

ностей применения вакцины против брюшного тифа у детей были даны конкретные рекомендации по профилактике брюшного тифа, в результате чего заболеваемость этой инфекцией по сравнению с соответствующим периодом 1942 года снизилась более чем в 9 раз [10].

Специфическая профилактика. Специфическая профилактика кишечных инфекций — проблема, которой пастеровцы уделяли много сил, энергии и времени. Исследования по иммунологии и специфической профилактике кишечных инфекций явились важной частью интенсивного изучения иммунологических особенностей инфекционных болезней в условиях военного времени [8]. Выявление циркуляции в Ленинграде сальмонелл паратифа А и определение значительной доли заболеваний, обусловленных этими микроорганизмами, в структуре ОКИ послужило основанием к замене дианавакцины на трианавакцину. План брюшнотифозных прививок, указанный для Ленинграда НКЗ РСФСР на 1942 г. равнялся 330 000. За весенне-летний период были привиты 537 076 человек. Ввиду наличия заболеваний среди детей принято решение об иммунизации всех детей в возрасте от 2 лет и старше против брюшного тифа [10]. Испытан и принят для практического проведения метод комбинированных (ассоциированных) прививок детям (прививали одновременно дифтерийным анатоксином в смеси с вакциной против брюшного тифа). К 15 апреля 1942 привито трехкратно против дизентерии по методу Безредка по 1 туру 1 172 000 человек. К 1 июля вновь иммунизировано трехкратно по второму туру 903 000 и непосредственно вслед за тем начато проведение третьего тура трехкратных прививок.

В мае начали регулярную («перманентную») фагопрофилактику всех детских учреждений, прошедших, кроме того, многократную иммунизацию по методу Безредка.

Ленинградское радио, к которому в условиях бомбардировок и блокады особенно внимательно прислушивались ленинградцы, систематически передавало лекции и беседы на противоэпидемические темы.

Сознательные меры со стороны всего героического населения города, предпринятые противоэпидемические и профилактические мероприятия сказались благоприятно на эпидемической ситуации в городе. Был купирован сыпной тиф, заболеваемость брюшным тифом стабилизировалась. «Стихийного» распространения заболеваний не наблюдалось. Благополучно пережито лето в отношении распространения дизентерии. Дизентерия не только не дала сезонного летнего подъема, но и отмечалось резкое ее снижение — более чем в два раза по сравнению с зимне-весенними месяца-

ми, и уровень этого заболевания оказался, даже с учетом убыли населения, ниже, чем в самые благополучные годы последнего десятилетия. Летальность также дала резкое снижение, хотя и не достигла еще уровня мирного времени.

Работа с практическим здравоохранением. В неразрывной связи с практическим здравоохранением Ленинграда, Северо-Запада России Институт с момента его основания осуществлял исследования по проблеме кишечных инфекций — теснейшая органическая связь всех проводившихся теоретических изысканий с задачами практического здравоохранения. Несмотря на военные условия блокадного Ленинграда, работа лаборатории носила комплексный характер. Институт был тесно связан с городской и районными санитарно-эпидемиологическими службами, с противочумной и дезинфекционной станциями, с городской инфекционной больницей им. С.П. Боткина, а также с клиниками 1-го Ленинградского медицинского института им. акад. И.П. Павлова и многими другими научными и практическими учреждениями города. Научные исследования лаборатории отличались эпидемиологической направленностью, широким взаимодействием с представителями смежных специальностей, привлечением к решению поставленных задач работников противоэпидемической службы.

Только творческое, равноправное сотрудничество с прекрасными, самоотверженными специалистами санитарной службы и инфекционных больниц сделало возможным открытие новых, ранее неизвестных этиологических форм кишечных инфекций, разработку методов их диагностики, лечения и профилактики в годы войны, блокады.

В период блокады научные исследования по микробиологии, эпидемиологии и иммунологии кишечных инфекций не прекращались и проводились преданно и кропотливо теми, кому пришлось жить и работать в эти суровые годы в нашем городе. Основной объем работы в период блокады выполнили Э.М. Новгородская, Т.А. Авдеева, А.П. Андреева, В.А. Арбузова, Г.М. Гольдберг, К.И. Кривоносова, Н.Н. Преображенская, О.А. Семенова и многие другие пастеровцы. Отделом кишечных инфекций были изготовлены и переданы в производство института необходимые специфические агглютинирующие сыворотки и обеспечена лабораторная диагностика шигеллезов в городе. Исследования велись совместно с сотрудниками терапевтической клиники 1-го Ленинградского медицинского института им. акад. И.П. Павлова, руководимой профессором М.Д. Тушинским.

С этими замечательными специалистами научное сотрудничество отдела не прекращалось и в послевоенные годы.

Методическая точность и достоверность были фундаментом изучения возбудителей кишечных инфекций, оценки их влияния на эпидемический процесс, иммунный ответ и клиническое течение заболеваний, возникающих в конкретных социально-экономических и санитарно-гигиенических условиях.

Наряду с противоэпидемической работой пастеровцы продолжали проводить и научные изыскания, готовить к печати и публиковать результаты экспериментальных работ и эпидемиологических наблюдений. Только в 1942 г. было завершено 19 плановых научных тем. Результаты этих исследований опубликованы в специальных сборниках трудов ленинградских врачей, которые выходили в осажденном городе. Серия статей пастеровцев была опубликована в № 12 «Журнала микробиологии, эпидемиологии и иммунологии» за 1943 г. Рукописи этих статей были переправлены из осажденного города на «Большую землю» по легендарной «Дороге жизни» через Ладожское озеро. В предисловии к этому номеру журнала Ф.И. Красник (директор Института им. Пастера), А.А. Синицкий (директор Инсти-

тута вакцин и сывороток) и В.И. Иоффе (научный руководитель Института им. Пастера) писали: «...Пусть наш труд будет данью преклонения и любви к живому Ленинграду, гордо и стойко выдерживающему натиск врага и встречающему вместе со всей страной зарю нашей победы».

В заключении мы приводим вывод из доклада И.М. Аншелеса, «Эпидемиологическая характеристика Ленинграда за год (1941–1942) отечественной войны», который был сделан на заседании Ленинградского филиала Всесоюзного общества микробиологов, эпидемиологов и инфекционистов. Этот год он назвал труднейшим годом блокады и заключил, что опасность в данный момент и в предстоящий осенне-зимний сезон продолжает существовать. «Угроза не снята и не изжита, особенно в части роста брюшного тифа и новой вспышки сыпного тифа. Тем с большим напряжением нужно научно и практически работать над решением противоэпидемических задач, работать так, чтобы в городе-фронте стерлась грань между наукой и практикой, чтобы ускорить то время, когда в нашей победоносной стране, в любимом городе Ленинграде можно будет подводить научные итоги беспримерной войны на могилах истребленных гитлеровских варваров».

Список литературы

1. Авдеева Т.А. Хроника исследований по проблеме «Острые кишечные инфекции», проведенных в Институте имени Пастера за 60 лет // Острые кишечные инфекции: Республиканский сб. науч. тр.; вып. 7. Л.: Изд. института им. Пастера, 1983. С. 133–145.
2. Авдеева Т.А., Чайка Н.А. Изучение кишечных инфекций в Институте имени Пастера в годы Великой Отечественной войны // Острые кишечные инфекции: Республиканский сб. науч. тр.; вып. 9. Л.: Изд. Института им. Пастера, 1985. С. 13–32.
3. Авдеева Т.А., Токарев К.Н. Э.М. Новгородская — создатель оригинального направления об острых кишечных инфекциях // Труды института имени Пастера. Т. 50: Дизентерия, эшерихиозы, сальмонеллезы. Л., 1978. С. 5–10.
4. Аншелес И.М. Эпидемиологическая характеристика Ленинграда за год Отечественной войны // Работы ленинградских врачей за год Отечественной войны; вып. 3; отв. ред. Ф.И. Машанский. Государственное издательство медицинской литературы. Ленинградское отделение, 1943. С. 79–90.
5. Аншелес И.М., Ерусалимчик Г.Л. Клинико-эпидемиологическая характеристика водной вспышки брюшного тифа в г. П. // Труды Ленинградского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера; отв. ред. Ф.И. Красник. Л., 1948. Т. 11. С. 264–270.
6. Арбузова В.А. Итоги 28-летних наблюдений за циркуляцией биологически неоднородных вариантов сальмонелл тифимуриум // Труды института имени Пастера. Т. 50: Дизентерия, эшерихиозы, сальмонеллезы. Л., 1978. С. 92–97.
7. Ефимова О.Г., Чайка Н.А. Исследования по проблеме острых кишечных инфекций в Институте имени Пастера в годы Великой Отечественной войны и период блокады Ленинграда // Острые кишечные инфекции: Республиканский сб. науч. тр.; вып. 8. Л.: Изд. Института им. Пастера. 1984. С. 144–148.
8. Иванов Н.П. Научно-исследовательская и практическая деятельность Ленинградского института эпидемиологии, микробиологии и гигиены имени Пастера за период с 1923 по 1957 гг. // Журн. микробиологии. 1958. № 6. С. 99–105.
9. Кафтырева Л.А. Сравнительная биологическая характеристика *S. typhimurium* разных биоваров и их эпидемиологическое значение: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Л., 1983. 22 с.
10. Красник Ф.И. Эффективность прививок против брюшного тифа малых детей // Труды Ленинградского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера; отв. ред. Ф.И. Красник. Л., 1948. Т. 11. С. 287–291.
11. Новгородская Э.М. Этиологическая структура бациллярной дизентерии // Труды Ленинградского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера; отв. ред. Ф.И. Красник. Л., 1948. Т. 11. С. 25–39.
12. Новгородская Э.М., Авдеева Т.А., Семенова О.А., Кривоносова К.И. Материалы к биологии дизентерийной палочки нового типа // Труды Ленинградского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера; отв. ред. Ф.И. Красник. Л., 1945. Т. 8. С. 76–82.

13. Новгородская Э.М., Фридман Э.А. Итоги и значение организаторской и научной деятельности И.М. Аншелеса // Труды института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера. Т. 24. Дизентерия. Вопросы эпидемиологии, иммунологии, микробиологии; отв. ред. М.Я. Никитин. Л., 1963. С. 7–14.
14. Новгородская Э.М., Преображенская Н.Н., Гольдберг Р.М. Материалы к характеристике серологических сдвигов у больных дизентерией // Труды Ленинградского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера; отв. ред. Ф.И. Красник. Л., 1945. Т. 8. С. 83–95.
15. Новгородская Э.М. О некоторых закономерностях развития дизентерийного эпидемического процесса в свете многолетнего анализа динамики этиологической структуры дизентерийных заболеваний // Труды Ленинградского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера. Т. 36. Острые кишечные инфекции. Дизентерия, эшерихиозы, салмонеллезы; отв. ред. М.Я. Никитин. Л., 1970. С. 9–23.
16. Новгородская Э.М., Авдеева Т.А., Пик Э.М., Беньяш А.М., Гольдберг Г.М. О природе желудочно-кишечных расстройств у лиц в состоянии дистрофии // Работы ленинградских врачей за год Отечественной войны; вып. 3; отв. ред. Ф.И. Машанский. Государственное издательство медицинской литературы. Ленинградское отделение, 1943. С. 46–55.
17. Тушинский М.Д., Алешина Ф.И., Зейц З.Р. Клинические наблюдения над страдающими алиментарной дистрофией при количественном и качественном недоедании // Работы ленинградских врачей за год Отечественной войны; вып. 3; отв. ред. Ф.И. Машанский. Государственное издательство медицинской литературы. Ленинградское отделение, 1943. С. 14–24.
18. Фишер М.Н. Лабораторная характеристика эффективности фаготерапии дизентерии // Работы ленинградских врачей за год Отечественной войны; вып. 3; отв. ред. Ф.И. Машанский. Государственное издательство медицинской литературы. Ленинградское отделение, 1943. С. 91–97.
19. Хазенсон Л.Б. Становление, развитие и перспектива исследований по проблеме «Кишечные инфекции» в Петроградском–Ленинградском–Санкт-Петербургском НИИЭМ имени Пастера // Актуальные проблемы инфекционной патологии. Кишечные и респираторные инфекции. Часть I. СПб., 1993. С. 3–5.
20. Чесанова Т. Годы мужества. Л.: Лениздат, 1984. 112 с.