

ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА И ИММУНОТЕРАПИЯ ИММУНОПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ

ИММУНОЛОГИЯ ИНФЕКЦИЙ

ЧАСТОТА АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ

Ахмеджанова З.И.

Институт иммунологии АН РУз, г. Ташкент,
Республика Узбекистан

Введение. В настоящее время заболевание ВИЧ/СПИД носит глобальный характер, ею охвачены все страны мира, и эта пандемия продолжает распространяться. В Узбекистане с 1999 года наблюдается подъем эпидемии ВИЧ-инфекции за счет потребителей инъекционных наркотиков. Наибольшее количество ВИЧ-инфекций было зарегистрировано среди мужчин, однако растет число и ВИЧ-инфицированных женщин

Цель исследования: изучить частоту и структуру аллергических заболеваний при ВИЧ-инфекции.

Материал и методы. Нами были обследованы 83 ВИЧ-инфицированных лиц в возрасте от 20 до 72 лет, находящихся на учете в Республиканском центре СПИД. У всех пациентов диагноз ВИЧ-инфекции был подтвержден клинически и лабораторно методом, и ИФА, и иммуноблотинга. Контрольную группу и группу сравнения составили 10 практически здоровых лиц (доноров) и 10 больных с различными клиническими формами аллергии. У всех пациентов были проведены обязательные лабораторные исследования (клинический анализ крови, общий анализ мочи, глюкоза крови, биохимические исследования (билирубин, АЛТ, АСТ, мочевины)), кожные тесты с различными аллергенами. Скарификационные пробы проводились на предплечье. Использовали аллергены производства ООО НПЦ «Медицинская иммунология» (Москва) и НИК МикроВита.

Результаты. Нами проведены исследования с помощью скарификационных проб у больных с ВИЧ/СПИД заболеванием на гиперчувствительность немедленного (ГНТ) и замедленного типа (ГЗТ) на набор аллергенов, состоящих из бактериальных, грибковых, бытовых и пищевых аллергенов (пыльца сорных трав и подсолнечника; одуванчик; говядина; коровье молоко; целые куриные яйца; пшеничная мука; рисовая крупа; лимон; библиотечная пыль; домашняя пыль; перо подушки; волос человека; шерсть собаки, кошки; таракан; кандида). Клиническими формами аллергии, определенными у 83 ВИЧ-инфицированных лиц, были аллергические риниты – у 10 (12,0%), лекарственная аллергия – у 15 (18,0%), крапивница – у 37 (44,5%), поллиноз – у 8 (9,6%), атопический дерматит – у 3 (3,6%), бронхолегочная патология с аллергическим компонентом – у 10 (12,0%). Аллергические заболева-

ния у большей части (44,5%) обследуемых ВИЧ-инфицированных проявлялись аллергической крапивницей и лекарственной аллергией 18%. Аллергический ринит и бронхиальная патология регистрировалась примерно в одинаковых количествах и наименьшее количество было аллергодерматита в 3,6% случаев. Среди случаев лекарственной аллергии у 15 пациентов была аллергия на АРВ терапию, у 1 – на пенициллин, у 1 – на йод, у 1 – на димедрол.

Заключение. Анализ проведенный у ВИЧ-инфицированных пациентов в бессимптомной стадии заболевания, в стадии клинических проявлений и в стадии СПИД показал, что прогрессирование аллергических заболеваний происходило в связи с развитием ВИЧ-инфекции: возрастало число обострений, увеличивалось количество пациентов с лекарственной аллергией. Данные о ГНТ на грибы рода кандиды могут служить прогностическим критерием прогрессирования ВИЧ/СПИД-заболевания.

ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРОДУКЦИИ ЦИТОКИНОВ (IFN α , IFN γ , IL-2, IL-4) ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ПРЕПАРАТА «ВИФЕРОН» У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ ПСЕВДОТУБЕРКУЛЕЗОМ

Баракина Е.В.¹, Калинина Н.М., Тимченко В.Н.¹

¹ СПбГПМА, Санкт-Петербург, Россия
Всероссийский Центр экстренной и радиационной
медицины МЧС России, Санкт-Петербург, Россия

Цель: изучение эффективности применения лекарственного препарата «Виферон» в комплексной терапии острых форм псевдотуберкулеза у детей.

Материалы и методы. Исследование проводилось на базе инфекционной клиники СПбГПМА г. Санкт-Петербурга. Под наблюдением находилось 30 детей с острыми формами псевдотуберкулеза в возрасте от 1 до 7 лет. 15 человек (1-я группа) получали только стандартную терапию (антибактериальную и симптоматическую). Другие 15 человек помимо стандартной терапии дополнительно получали препарат «Виферон» 150 000 ЕД. Препарат вводили *per rectum* в свечах 2 раза в сутки в течение 10 дней (в 1, 2, 3, 4, 5, 7, 9, 11, 14, 18 день от начала терапии). Все дети были сопоставимы по возрасту, тяжести и течению заболевания. Иммунологическое обследование (определение IFN α , IFN γ , IL-2, IL-4 *in vivo* в сыворотке и *in vitro* (спонтанная и индуцированная) проводили в динамике с интервалом 14 дней.

Результаты. У больных, получивших «Виферон», отмечена более быстрая положительная динамика клинических

проявлений заболевания, лабораторных показателей, в том числе и в нормализации продукции цитокинов.

Выводы. Включение в комплексную терапию «Виферона» на 1, 2, 3, 4, 5, 7, 9, 11, 14, 18 день от начала терапии у детей с острыми формами псевдотуберкулеза способствует более быстрому выздоровлению и отсутствию осложнений.

ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМПЕНСАЦИИ ХРОНИЧЕСКИХ МИКСТ-ИНФЕКЦИЙ

Беляев Д.Л., Бабаянц А.А., Фролова И.С., Хатунцева Н.В., Долгина Е.Н.¹

¹ НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи РАМН, РГМУ, Москва, Россия

Введение. Для успешного лечения смешанных инфекций микробно-вирусной и вирусно-вирусной этиологии большое значение имеет полнота обследования больных с учетом существенных изменений клинической картины заболеваний, часто обусловленных наличием нестерильного иммунитета, давностью процессов и разнонаправленным влиянием отдельных возбудителей на параклинические показатели при сохранении инфекционных агентов в «нетипичных» органах и тканях по сравнению с острым первичным проявлением инфекционного процесса.

Цель. Цель исследования заключалась в разработке оптимальных алгоритмов обследования и лечения сложных больных, для которых длительные курсы, направленные на компенсацию отдельных инфекционных заболеваний оказались малоэффективными и сопровождалась частыми рецидивами или затяжным течением прежде всего вялотекущих процессов вирусной этиологии. Исследование предусматривало возможность определения антигенемии 20 микробных возбудителей, 18 антигенов вирусов в клетках крови или мочи (методом иммунофлюоресценции) и обнаружение диагностически значимых титров антител и/или нуклеиновых кислот методом ПЦР, а также динамическое исследование индуцированной продукции клетками крови IFN α и γ в сочетании с определением количества эндотелиоцитов и их фрагментов в цельной крови. Под наблюдением были 86 больных детей и взрослых с синдромом хронической усталости, частыми ОРЗ и бронхитами, диспептическими расстройствами, артралгиями, рецидивирующими инфекциями группы герпеса с давностью заболевания от 2-3 месяцев до 2-4 лет и/или заболеваниями, обусловленными папилломавирусами (ВПЧ). Кроме антибиотиков и других этиотропных препаратов использовали рекомбинантные препараты IFN α , человеческий лейкоцитарный интерферон для инъекций, индукторы интерферонов, лейкинферон и другие иммунокорректирующие препараты согласно определенной индивидуальной чувствительности.

Результаты. Почти у 2/3 больных были обнаружены смешанные инфекции микробно-вирусной этиологии, а у 1/3 – вирусно-вирусной. Наиболее часто встречались сочетания 2-3 вирусных инфекций (вирусы группы герпеса ВПГ1, ВПГ6, ЦМВ, ВЭБ и/или вирусы респираторной или кишечной группы и ВПЧ). Одновременно обнаруживались антигены *H. pylori*, микоплазм, уреоплазм,

иерсиний, сальмонелл, шигелл или серологическими методами выявляли хламидии, пневмоцисты, высевали грибы, патогенные стафилококки, стрептококки, лямблии. У одного больного обнаруживалось более трех заболеваний, которые сопровождалось значительным снижением индуцированной продукции интерферонов клетками крови, причем показатели продукции IFN α в 2 раза были снижены у 59%, а в 3-4 раза еще у 44%. Показатели IFN γ у половины больных были снижены более чем на 50%. Средние значения IFN α и γ были достоверно ниже нормальных значений и составили соответственно 174,1 \pm 14 ед. и 12,49 \pm 0,78 ед. при норме 323 \pm 7,6 ед. и 32,3 \pm 0,759 ед., $p < 0,001$. Оптимальный эффект по клиническому, параклиническому показателям и прекращению частого рецидивирования наблюдался при одновременном назначении этиотропного противомикробного лечения в сочетании с иммунокоррекцией и небольшими дозами IFN α (0,5-1,0 млн МЕ), а после 1-3 таких курсов и компенсации заболеваний микробной этиологии дозы и частоту введения интерферонов и иммуномодуляторов увеличивали в соответствии с индивидуальной чувствительностью к препаратам до достижения стабильной ремиссии вирусных инфекций, нормализации гематологических и серологических показателей, индуцированной продукции IFN α и γ (до 174,1 \pm 14,02 ед., после 327,1 \pm 18, до 12,49 \pm 0,78 ед., после 28,0 \pm 1,3, $p < 0,001$) по сравнению с данными до лечения и снижению в 3-6 раз или до нормы содержания эндотелиальных клеток в периферической крови (2-3 повторных определения на протяжении 2-4 недель). Последний показатель оказался удобным тестом в сочетании с нормализацией продукции интерферонов, для оценки продолжительности курсов интерферонотерапии в сочетании с индукторами интерферонов и другими иммуномодуляторами.

Выводы. В случаях тяжелых и трудно поддающихся лечению хронических инфекционных заболеваний целесообразно проведение дополнительного обследования для поиска других инфекций и хронических интоксикаций и наряду с этиотропными препаратами использовать схемы с одновременным противомикробным и противовирусным лечением, делая в каждом случае персонализированные акценты на усиление противомикробной или противовирусной терапии в сочетании с препаратами для гемо- и иммунокоррекции до достижения стабильной ремиссии, нормализации индуцированной продукции IFN α и γ и компенсации системных воспалительных реакций и сосудистых поражений.

СИСТЕМА TNF α -TNF-R1 И АПОПТОЗ ЛИМФОЦИТОВ КРОВИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ АНТИГЕНЕМИИ ВИРУСА КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА

Биктасова А.К., Жукова О.Б., Чечина О.Е., Сазонова Е.В., Рязанцева Н.В., Новицкий В.В., Лосенков И.С.

ГОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России», г. Томск, Россия

Введение. На сегодняшний день одной из актуальных проблем медико-биологической науки представляется

вскрытие иммунологических причин формирования хронической вирусной персистенции. Известно, что важную роль в становлении адекватной противовирусной защиты организма играет фактор некроза опухолей α (TNF α), биологические эффекты которого достигаются за счет связывания, главным образом, рецептора к TNF α I типа (TNF-RI). Помимо этого, огромное значение в регуляции численности иммунокомпетентных клеток играет процесс программированной гибели — апоптоз.

Задачи: оценить состояние системы TNF α -TNF-RI и апоптоза лимфоцитов крови при хронической антигенемии вируса клещевого энцефалита

Материалы и методы. Было обследовано 20 лиц с длительной (более 6 мес.) персистенцией вируса клещевого энцефалита в возрасте от 20 до 50 лет. Верификацию диагноза проводили путем оценки клинической картины и с помощью серологических методов. Исследование было выполнено до назначения специфической противовирусной и иммунокорректирующей терапии. Контрольную группу составили 20 практически здоровых доноров соответствующего пола и возраста. Выделенные в стерильных условиях лимфоциты инкубировали в полной питательной среде. Продукция лимфоцитами TNF α в культуральной жидкости была оценена методом иммуноферментного анализа («Prcoson», Россия). Цитофлуориметрически были проведены: исследование реализации апоптоза лимфоцитов в аннексинном тесте («Beckman Coulter», США), оценка количества клеток, презентующих на своей поверхности TNF-RI («R&D», Франция) и определение количества клеток со сниженным трансмембранным потенциалом митохондрий («BD Pharmigen», США). Статистическую обработку результатов проводили с использованием непараметрического критерия Манна—Уитни для независимых выборок.

Результаты. Изучение продукции лимфоцитами TNF α при длительной антигенемии вируса клещевого энцефалита не выявило ее изменения относительно здоровых доноров, что, вероятно, свидетельствует о дефиците синтеза данного цитокина в условиях присутствия инфектогена. Исследование также показало, что по сравнению со здоровыми донорами у пациентов с ХАГ ВКЭ увеличена численность TNF-RI-положительных лимфоцитов, по-видимому, обуславливающую компенсаторную реакцию клеток на отсутствие необходимого количества TNF α . Помимо этого, было зафиксировано повышение доли лимфоцитов в состоянии апоптоза и клеток со сниженным трансмембранным потенциалом митохондрий, что говорит о возможном участии митохондриального пути реализации танатогенной программы при длительной антигенемии вируса клещевого энцефалита.

Заключение. Наблюдаемое снижение наработки лимфоцитами TNF α , обеспечивающего адекватный противовирусный иммунитет организма, и повышенная гибель иммунокомпетентных клеток путем апоптоза с вовлечением митохондрий могут являться причинами неэффективной работы системы противовирусной защиты организма, что способствует формированию длительной антигенемии вируса клещевого энцефалита.

ТЕРАПИЯ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ ПРЕПАРАТОМ РЕКОМБИНАНТНОГО IFN α

Гуломов З.С., Симбирцев А.С., Янов Ю.К.

ГОУ ДПО «Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования», Санкт-Петербург, Россия
ГосНИИ особо чистых биопрепаратов, Санкт-Петербург, Россия

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) в настоящее время являются как никогда актуальной проблемой. По данным ВОЗ, ежегодно ОРВИ болеет каждый третий житель планеты. Значительное внимание уделяется вопросам рациональной терапии заболеваний верхних дыхательных путей и острых респираторных вирусных инфекций. В настоящее время каждый врач-оториноларинголог должен уметь определить клинические проявления вторичного иммунодефицита при инфекционно-воспалительных заболеваниях ЛОР-органов и обосновать показания к иммуномодулирующей терапии. Учитывая эти обстоятельства, для лечения заболеваний верхних дыхательных путей на фармацевтические рынки поступают новые препараты, обладающие иммунокорректирующими свойствами. Для лечения вирусных заболеваний высокоэффективным лекарственным средством является препарат «Интераль» на основе рекомбинантного интерферона альфа 2b человека (ГосНИИ особо чистых биопрепаратов, Санкт-Петербург). При этом весьма перспективным является использование местных лекарственных форм препарата, обеспечивающих адресную доставку, в частности, аэрозольной формы. В связи с изложенным нами поставлена цель: изучить клинический и иммунологический эффект препарата «Интераль» в аэрозольной форме при острых вирусных респираторных инфекциях. Под наблюдением находились 150 больных с острыми респираторными вирусными инфекциями в возрасте от 20 до 70 лет, из них 60 мужчин и 90 женщин, которые получали препарат «Интераль аэрозоль». Способ применения и дозы: при лечении препарат применяли путем ингаляции в каждый носовой ход через 1-2 часа, но не менее 6 раз в сутки в течение 3-5 дней без каких-либо негативных последствий. Для профилактики и лечения острых вирусных респираторных заболеваний следует начинать использование препарата при непосредственной угрозе заражения и продолжать до тех пор, пока сохраняется опасность заражения. Профилактическую эффективность препарата «Интераль» изучали в зимний период. Критерием тяжести заболевания служила температурная реакция (38,5-39,5 °C) и выраженность катаральных явлений. Проведенные клинические исследования показали, что после курса применения препарата у всех больных прошла заложенность носа, прекратились выделения из носа, гиперемия, а также восстановилась проходимость носовых ходов. Максимальный клинический эффект у больных ОРВИ после приема препарата «Интераль» отмечен на 2-3-е сутки у 43%, на 3-5-е сутки у 37% и на 5-6-е сутки у 20% больных. Резюмируя вышесказанное, следует отметить, что аэрозольная форма препарата «Интераль» является эффективным средством для лечения острых респираторных вирусных инфекций.

ПРОТИВОГЕРПЕТИЧЕСКИЙ ИММУНИТЕТ У ДЕТЕЙ И ЭКСПОЗИЦИЯ КСЕНОГЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Долгих О.В., Алексеев В.Б., Кирьянов Д.А., Щербина С.Г., Кривцов А.В., Лыхина Т.С., Пустовалова О.В.

ГУЗ «Пермский краевой научно-исследовательский клинический институт детской экзопатологии», г. Пермь, Россия

Цель работы: изучение противогерпетического иммунитета у детей в условиях нагрузки ксеногенными соединениями. Экспозиция ксеногенных соединений, подтвержденная анализом биологических сред, обуславливает изменение неспецифических и специфических параметров клеточного и гуморального иммунитета, что приводит к беспрепятственной персистенции, в том числе герпетиформных вирусов. Результаты анализа взаимосвязей показателей в системе «концентрация токсиканта в крови – CD-фактор» позволили выявить следующие их особенности: увеличение в крови концентраций свинца, марганца и хрома вызывает достоверный дефицит как относительного, так и абсолютного числа Т-лимфоцитов и их хелперной субпопуляции ($r = \text{от } -0,38 \text{ до } -0,81$) и в то же время сопровождается возрастанием кластеров дифференцировки антителопродуцирующих клеток ($r = 0,53$); рост концентрации метанола в крови вызывает достоверное угнетение нагузочного ответа CD3⁺ лимфоцитов ($r = -0,80$). Наличие достоверных взаимосвязей в системе «гаптенспецифический ответ на вирусный агент», а также результаты эксперимента указывают на особенности формирования противовирусного иммунитета у детского населения в условиях контаминации малых концентраций низкомолекулярных соединений (гаптенов), прежде всего его ослабление на фоне контаминации липотропных соединений. Картину развития иммунных нарушений в условиях комбинированного воздействия токсикантов-гаптенов и герпетиформных вирусов отражает одновременная идентификация маркеров специфического и неспецифического иммунитета, показателей свободно-радикального окисления липидов и концентраций виновных гаптенов в биосредах. На основании проведенных исследований предлагается тест-система идентификации нарушений противогерпетического иммунитета в условиях контаминации биосред тяжелыми металлами (никель, хром, марганец, свинец, медь, цинк) и органическими токсикантами (предельные одноатомные спирты, альдегиды, ароматические углеводороды) – специфические IgG к ВПГ и ЦМВ, относительное содержание маркеров клеточной дифференцировки (CD8⁺, CD16⁺, CD95⁺), содержания IFN γ , показатели свободно-радикального окисления липидов (антиоксидантная активность плазмы).

СОСТОЯНИЕ КЛЕТОЧНОГО ЗВЕНА ИММУНИТЕТА У ПАЦИЕНТОВ С БЕССИМПТОМНОЙ ФОРМОЙ ГЕНИТАЛЬНОГО ГЕРПЕСА

Дробязина Т.Н., Юдина С.М., Лукашов М.И., Бибичева Т.В.

Курский государственный медицинский университет, г. Курск, Россия

Введение. В последние годы отмечается рост инфекции, передающихся половым путем, в том числе вызванных

вирусом простого герпеса (ВПГ), распространенность которого составляет, по данным разных авторов, до 96%.

В зависимости от продолжительности пребывания ВПГ в организме и эффективности иммунного ответа хозяина возможно развитие различных клинических форм заболевания от десимилированной (генерализованной) до иннапарантной (бессимптомной).

Цель исследования состояла в оценке показателей клеточного звена иммунитета у пациентов с бессимптомной формой генитального герпеса.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 25 пациентов (12 мужчин и 13 женщин), обратившихся для обследования на инфекции, передающиеся половым путем в поликлинику кожно-венерологического диспансера. Все пациенты не предъявляли жалоб, локальный статус при осмотре был без видимой патологии.

Материал для исследования (соскобы эпителиальных клеток) брали из уретры и цервикального канала, наносили на предметные стекла для определения антигена вируса простого герпеса методом непрямой иммунофлюоресценции. Параллельно каждому пациенту проводилось фенотипирование лимфоцитов крови непрямым иммунопероксидазным методом с помощью панели моноклональных антител к CD4, CD8, CD16, CD25 и CD19.

Результаты исследования. С учетом полученных данных, по результатам иммунофлюоресцентного исследования пациенты были разделены на две группы: первая – 9 пациентов, у которых в препарате выявились единичные светящиеся клетки, вторая – 16 пациентов, у которых в поле зрения от 5 до 10 флюоресцирующих клеток.

Исследование фенотипа клеточной поверхности у пациентов обеих групп не выявило достоверных различий, по сравнению с донорами в отношении численности CD8⁺ лимфоцитов. Не выявлено достоверных различий CD4⁺ клеток у пациентов 1-й группы, у пациентов 2-й группы отмечено, что относительное и абсолютное количество CD4⁺ лимфоцитов превышало значение физиологической нормы в 1,3 раза. Наиболее существенные отклонения выявлены в отношении CD16⁺ и CD25⁺ клеток, относительное и абсолютное значение которых превышало значение доноров в 1,75 раза у больных 1-й группы и в 2,25 раза – 2-й группы. Констатировано также увеличение CD19⁺ клеток в 1,3 раза у больных 1-й группы и в 2 раза – 2-й группы.

Заключение. Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что у больных латентной формой генитального герпеса наблюдается активация клеточного звена иммунитета, коррелирующая со степенью обсеменности слизистой урогенитального тракта ВПГ.

ОТВЕТ СИСТЕМЫ ЦИТОКИНОВ ПРИ САЛЬМОНЕЛЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ РАЗНОГО ВОЗРАСТА

Железникова Г.Ф., Волохова О.А., Бехтерева М.К., Монахова Н.Е.

ФГУ НИИ детских инфекций ФМБА, Санкт-Петербург, Россия

Развитие иммунной системы в первые годы жизни сопровождается изменением продукции цитокинов, с чем могут быть связаны возрастные особенности клинических проявлений инфекции [Chung et al., 2007].

Цель работы состояла в сравнении сывороточного уровня ряда про- и противовоспалительных цитокинов в острой фазе сальмонеллеза, вызванного *S. enteritidis*, у детей разного возраста. Под наблюдением находились 47 детей в возрасте от 6 месяцев до 14 лет с гастроинтестинальной формой сальмонеллеза в среднетяжелой форме. Концентрации цитокинов определяли в твердофазном иммуноферментном анализе с помощью тест-систем производства ООО «Протеиновый контур» и «Цитокин» (СПб). Больные были разделены на 4-й группы по возрасту (таблица).

Системная продукция основных провоспалительных цитокинов IL-1 β и TNF α имела тенденцию к снижению с возрастом пациентов, причем наименьший уровень TNF α отмечен у детей в возрасте от 4 до 7 лет. Независимо от возраста концентрации IL-8 не достигали базального уровня, что, возможно, указывает на преимущественно локальный синтез этого хемокина, привлекающего нейтрофилы и Т-лимфоциты в очаги воспаления в кишечнике. Уровень IFN α не имел существенных возрастных различий, тогда как ответ цитокинов Th-1- и Th-2-типов (IFN γ и IL-4) был значительно снижен у детей старшей группы. Следует, однако, заметить, что только у пациентов старше 7 лет IFN γ превалировал над IL-4 (соотношение IFN γ /IL-4 составляло 1,24 против 0,3-0,6-0,6 в 1-3-й группах соответственно). Концентрации основного противовоспалительного цитокина IL-10 демонстрировали четкую тенденцию к снижению с 4-летнего возраста, в то же время содержание IL-1Ra оказалось наибольшим в группе детей от 4 до 7 лет.

Таким образом, разрешение сальмонеллезной инфекции у детей разного возраста осуществляется при различной интенсивности системной продукции как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов, что, вероятно, объясняет некоторые отмеченные нами различия частоты и длительности кишечных симптомов сальмонеллеза, вызванного *S. enteritidis*. Так, боли в животе и при пальпации вдвое чаще отмечены у детей старше 4 лет, что можно связать с дефицитом IL-10 как важного фактора регуляции воспалительных реакций в кишечнике. В то же время некоторые другие особенности цитокинового статуса детей в возрасте от 4 до 7 лет (низкий уровень TNF α , IL-8 при относительно высокой системной продукции IFN γ) ассоциированы с редким разви-

ем дистального колита. Можно предположить, что с возрастом в результате повторных эпизодов инфицирования *S. enteritidis* у детей накапливаются Т- и В-клетки иммунологической памяти, которые негативно регулируют ответ цитокинов врожденного иммунитета.

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ КОКЛЮШНОЙ ИНФЕКЦИИ

Зайцев Е.М., Краснопрошина Л.И., Мазурова И.К., Петрова М.С., Астахова Т.И., Лаур Е.Н., Комарова О.А., Захарова Н.С.

НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова РАМН, Москва, Россия

Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии

им. Г.Н. Габричевского, Москва, Россия

Клиническая инфекционная больница № 1,

поликлиника № 1 РАН, Москва, Россия

Введение. Слежение за иммунологической структурой населения является составной частью эпидемиологического надзора за коклюшной инфекцией. В связи с отсутствием современных отечественных тест-систем исследования по иммунологическому мониторингу коклюша в РФ проводятся в недостаточном объеме. Для улучшения борьбы с коклюшем в России необходимо совершенствование иммунологического контроля на основе внедрения современных методов, изучение популяционного иммунитета и распространенности инфекции среди различных возрастных групп населения.

Цель и задачи. Разработка иммуноферментной тест-системы для серологической диагностики коклюша и мониторинга гуморального иммунитета к коклюшу.

Материалы и методы. Проведен мониторинг IgG, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA и IgM антител к комплексу антигенов коклюшного микроба (коклюшный токсин, филаментозный гемагглютинин, агглютиногены 1, 2 и 3, липополисахарид, пертактин, аденилатциклаза) у 193 больных коклюшем, 534 привитых здоровых детей, 615 здоровых подростков и взрослых и 92 взрослых с длительным кашлем.

Результаты. Серологические сдвиги при текущей коклюшной инфекции характеризовались высоким

ТАБЛИЦА (К ТЕЗИСАМ ЖЕЛЕЗНИКОВОЙ Г.Ф. И ДР.)

Цитокины, пг/мл	Возраст больных				p < 0,05	Норма (n = 15)
	До 1 года (n = 4)	1-4 года (n = 19)	4-7 лет (n = 11)	старше 7 лет (n = 13)		
	1	2	3	4		
IL-1 β	1127 \pm 1124	387 \pm 140*	310 \pm 208	198 \pm 126		51 \pm 8
TNF α	514 \pm 495	191 \pm 81	20 \pm 6,5	145 \pm 58*	2-3, 3-4	26 \pm 5
IL-8	17 \pm 1*	13 \pm 5*	5,3 \pm 2,9*	12 \pm 7*	1-3	49 \pm 11
IFN α	6,1 \pm 2,3*	12 \pm 5,6	9,5 \pm 5,5	53 \pm 44		0,9 \pm 0,2
IFN γ	119 \pm 27*	145 \pm 33*	128 \pm 50*	57 \pm 18	2-4	26 \pm 8
IL-4	442 \pm 232	259 \pm 119	216 \pm 173	46 \pm 12		50 \pm 14
IL-10	984 \pm 983	855 \pm 178*	242 \pm 167*	5,8 \pm 5,8	2-4	4,8 \pm 2,8
IL-1Ra	703 \pm 443	910 \pm 560	1181 \pm 355*	769 \pm 278		220 \pm 57

Примечание. * – достоверное отличие от «нормы» при p по крайней мере < 0,05.

уровнем IgA, IgG и IgM антител соответственно у 88, 80 и 62% обследованных, IgG1, IgG3, IgG2, IgG4 типом распределения подклассов IgG с преобладанием IgG1- и IgG3-антител. Гуморальный противококлюшный иммунитет у практически здоровых детей и взрослых характеризовался относительно высоким уровнем IgG-антител у детей 1-5 лет, прогрессивным его снижением к 9-11 годам с последующей стабилизацией у детей старшего возраста, подростков и взрослых, низким уровнем или отсутствием IgM-антител. Частота выявления серологических признаков перенесенного коклюша – повышенного уровня IgA-антител – коррелировала с возрастным снижением популяционных уровней IgG-антител и возросла от 2 до 5% у детей 3-5 лет до 8,5% у детей 6-8 лет и 12,2-15,6% у детей 9-11 лет, подростков и взрослых. IgG3-антитела выявлялись преимущественно у больных коклюшем и отсутствовали у большинства практически здоровых людей, в том числе с повышенным уровнем IgA-антител. Серологические признаки текущей коклюшной инфекции: повышенные уровни IgG- и IgA-антител, IgG1-, IgG3-, IgG2-, IgG4- тип распределения подклассов IgG-антител обнаружены у 19,5% обследованных взрослых с длительным кашлем.

Заключение. Проведенные исследования свидетельствуют о низком уровне противококлюшного иммунитета у детей старшего возраста, подростков и взрослых и высоком уровне распространенности коклюша в виде атипичных и бессимптомных форм.

ЦИТОКИНЫ ПРИ ЦМВИ У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

Камалов З.С., Алимова М.Т., Файзуллаева Н.Я.

Институт иммунологии АН РУз, г. Ташкент, Республика Узбекистан.

Введение. В последние годы в медицине активизировались исследования уровня цитокинов при различных нозологиях. Цитокины, формирующие универсальную биологическую коммуникационную систему, инициирующие и регулирующие воспалительные, иммунные, метаболические процессы, играют важную роль в развитии и течении вирусных заболеваний.

Целью исследования явилось изучение продукции некоторых про- и противовоспалительных цитокинов у детей дошкольного возраста при ЦМВИ.

Материал и методы. Было обследовано 20 больных ЦМВИ детей в возрасте от 4 до 7 лет. Контрольную группу составили 30 детей аналогичного возраста. Продукцию провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-8, IFN γ) и противовоспалительных цитокинов (IL-4) иммунной системы у обследованных исследовали в сыворотке крови методом ИФА с использованием тест-систем ТОО «Цитокин» СПб. Верификация диагноза основывалась на клинических проявлениях заболевания и вспомогательных лабораторных тестах: ПЦР (определение ДНК вирусов) и ИФА (IgG-, IgM-антитела – тест-системы «Вектор-Бест»).

Результаты. Анализ результатов иммунологических исследований у детей показал следующее: в разгар заболевания концентрация провоспалительных цитокинов IL-1 β и IL-8 соответственно в 6,9 и в 4 раза повышалась,

а продукция IFN α в 2,3 раза снижалась относительно уровня контрольных значений. Отмечалось снижение уровня и противовоспалительного цитокина IL-4 в 2,8 раза по сравнению контрольными показателями. Наблюдалось нарушение баланса Th-1/Th-2 цитокинов при существенном преобладании уровня IL-1 β над уровнем IL-4. Соотношение концентраций IL-1/IL-4 составлял 63,4 при контроле 3,3. По мере стихания процесса отмечалось снижение уровня провоспалительных и повышение уровня противовоспалительных цитокинов. Соотношение концентраций IL-1 β /IL-4 тоже постепенно снижалось до контрольных значений. Выраженность цитокиновых нарушений коррелировала с тяжестью клинических проявлений заболеваний.

Заключение. Таким образом, цитомегаловирусная инфекция у детей протекает с нарушением цитокинового баланса, выраженным в различной степени в зависимости от стадии и активности заболевания. Динамика изменений определяемых цитокинов имеет прогностическое значение для целенаправленной иммунокоррекции.

СОСТОЯНИЕ КЛЕТЧНОГО И ГУМОРАЛЬНОГО ЗВЕНЬЕВ ИММУНИТЕТА ПРИ ЦМВИ У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

Камалов З.С., Алимова М.Т., Файзуллаева Н.Я.

Институт иммунологии АН РУз, г. Ташкент, Республика Узбекистан

Введение. Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) – широко распространенная вирусная инфекция, характеризуется многообразием клинических форм – от бессимптомного течения до тяжелых генерализованных форм с поражением внутренних органов и ЦНС. Механизмы, ответственные за предупреждение реактивации и персистенции вируса, окончательно еще не изучены. Важное значение при этом имеет состояние иммунной системы.

Цель исследования: изучить особенности изменений клеточного и гуморального звена иммунитета у детей дошкольного возраста при ЦМВИ.

Материал и методы. Нами были обследованы 20 больных ЦМВИ детей в возрасте от 4 до 7 лет. Контрольную группу составили 30 детей аналогичного возраста. Показатели клеточного иммунитета определялись с помощью моноклональных антител CD3 $^+$, CD4 $^+$, CD8 $^+$, CD16 $^+$, CD20 $^+$, CD25 $^+$ и CD95 $^+$ (производство ООО «Сорбент», РФ, Москва). Количественное определение сывороточных иммуноглобулинов основных классов (IgA, IgM, IgG) проводили по методу Манчини. Идентификация диагноза основывалась на клинических проявлениях заболевания и вспомогательных лабораторных тестах: ПЦР (определение ДНК вирусов) и ИФА (IgG-, IgM-антитела – тест-системы «Вектор-Бест»).

Результаты. Анализ результатов иммунологических исследований у детей показал следующее: незначительный лейкоцитоз и достоверное повышение относительного числа лимфоцитов при ЦМВИ; достоверное снижение относительного содержания лимфоцитов с CD3 $^+$ фенотипом. Наблюдалось также снижение относительного количества CD4 $^+$ субпопуляции Т-хелперов при тенденции к повышению абсолютного их содержания. Абсолютное количество CD8 $^+$ субпопуляции Т-супрессоров

достоверно повышалось при неизменном состоянии их относительных значений, что способствовало снижению иммунорегуляторного индекса в 1,2 раза. Отмечалось повышение относительного и абсолютного количества ЕК с фенотипом CD16⁺ клеток. Наблюдалось достоверное снижение экспрессии активационных маркеров Т-лимфоцитов – рецепторов для IL-2 (CD25⁺) и повышенные содержания CD95⁺ лимфоцитов, несущих рецепторы для Fas-зависимого апоптоза. Относительное и абсолютное содержание В-лимфоцитов при этой инфекции достоверно повышалось. Концентрация IgA также повышалась, а уровень IgM достоверно снижался при тенденции к снижению концентрации IgG.

Выраженность иммунологических нарушений коррелировала с тяжестью клинических проявлений заболеваний.

Заключение. Таким образом, результаты наших исследований показали неоднозначность изменений показателей клеточного и гуморального иммунитета у детей при цитомегаловирусной инфекции. Полученные данные являются объектом для дальнейшей разработки целенаправленной иммунокорректирующей терапии.

СРАВНЕНИЕ ПРОДУКЦИИ ЦИТОКИНОВ У ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ И ЗДОРОВЫХ ДЕТЕЙ

Карпова Н.В., Капустин И.В., Федорова И.М., Бляхер М.С., Рамазанова З.К.

ФГУН Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского, Москва, Россия

Цель данной работы – исследование состояния цитокиновой системы у часто болеющих детей (ЧБД) в сравнении со здоровыми детьми.

Материалом для иммунологических исследований служили сыворотки крови, лимфоциты периферической крови, супернатанты стимулированных культур лейкоцитов периферической крови. Определение цитокинов в сыворотке крови или в супернатантах культуры клеток крови проводилось иммуноферментным методом с помощью тест-систем фирм «Цитокин» и «Вектор-Бест» (Россия). Количество Т-хелперов 1 и 2 типа среди Т-лимфоцитов крови (CD3 положительных) определяли по находящимся внутри них IFN γ или IL-4 соответственно.

В ходе работы нами были обследованы 160 ЧБД в возрасте 4-7 лет, находящихся на лечении в санатории общего типа, и 17 детей, находившихся в санатории в тот же период и не относящихся к группе длительно и часто болеющих детей. Для сравнительной характеристики цитокинового профиля ЧБД и здоровых детей были выбраны 3 цитокина – IFN γ (характеристика Т-хелперов 1 типа), IL-4 (характеристика Т-хелперов 2 типа) и TNF α (характеристика течения воспалительного процесса) и соотношение Tx1 и Tx2, выявленное методом внутриклеточного мечения по количеству лимфоцитов, продуцирующих IFN γ (Tx1) и IL-4 (Tx2).

Продукция этих цитокинов выглядела следующим образом: концентрация IFN γ в сыворотке крови ЧБД несколько ниже, чем у здоровых детей (1,1 \pm 0,1 и 1,7 \pm 0,8 соответственно). Индуцированная продукция IFN γ также несколько снижена (849 \pm 146 у ЧБД и 1077 \pm 109 у здоровых детей). Индуцированная продукция ИЛ 4 у детей,

часто болеющих респираторными заболеваниями, выше, чем у здоровых детей (9,5 \pm 5,7 и 4,1 \pm 2,3 соответственно). Это может свидетельствовать о том, что ЧБД находятся в группе риска по развитию аллергических заболеваний, а так же о том, что иммунный ответ у таких детей развивается по Th2 типу. Спонтанная продукция TNF α у часто болеющих детей ниже, чем у здоровых (2,3 \pm 0,7; 5,7 \pm 2,2). Соотношение Tx1/Tx2 у ЧБД в 2,3 раза ниже, чем у здоровых детей. Это указывает, что у ЧБД относительный вес Th2-регулируемого ответа выше, чем у здоровых детей.

Таким образом состояние цитокинового статуса здоровых и часто болеющих детей одного возраста отличаются. Эти отличия заключаются в снижении у ЧБД индуцированной продукции IFN γ , соотношения Tx1/Tx2 и повышении индуцированной продукции IL-4.

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ГРАНУЛОЦИТОВ КРОВИ И ГНОЙНОГО ОТДЕЛЯЕМОГО ГАЙМОРОВЫХ ПАЗУХ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ РИНОСИНОСИТОМ

Коленчукова О.А.

НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, г. Красноярск, Россия

Заболевания носа и околоносовых пазух по-прежнему сохраняют лидерство в патологии верхних дыхательных путей. По данным литературы, заболеваемость синуситами за последние 8 лет возросла почти в три раза – с 4,6 до 12,7 на 1000 населения. Это связано с ухудшающейся экологической обстановкой, повышенным аллергическим фоном, неадекватной и необоснованной антимикробной терапией назначаемой без определения возбудителя.

Цель исследования. Провести сравнительный анализ функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов крови и гнойного отделяемого гайморовых пазух у больных острым риносинуситом.

Материалы и методы исследования. Под наблюдением находились 25 больных острым риносинуситом в возрасте от 18 года до 45 лет. Тяжесть заболевания оценивалась с учетом выраженности клинических симптомов, а также на основании гематологических изменений периферической крови. Контрольную группу составили 32 практически здоровых человека аналогичного возрастного диапазона. Гнойное отделяемое забирали в процессе пунктирования гайморовых пазух.

Интенсивность респираторного взрыва при фагоцитозе оценивали с помощью хемилюминесцентного метода [De Sole P., et al.; 1983]. Оценка спонтанной и индуцированной хемилюминесценции осуществлялась в течение 90 мин на 36-канальном хемилюминесцентном анализаторе «CL3604» (Россия). Определяли следующие характеристики: время выхода на максимум (Tmax), максимальное значение (Imax), площадь кривой (S2). В качестве усилителей люминесценции использовали люминол и люцигенин. Для всех полученных данных определяли медиану и 25 и 75 перцентили. Проверку гипотезы о статистической достоверности исследуемых параметров проводили с помощью критерия Манна–Уитни. Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью пакета прикладных программ «Statistica 6.0» (StatSoft, Inc.).

Результаты исследования. В результате исследования было выявлено достоверное снижение интенсивности и площади под кривой как спонтанной, так и зимозан-индуцированной люминолзависимой хемилюминесцентной реакции нейтрофильных гранулоцитов, выделенных из гнойного отделяемого гайморовых пазух у больных риносинуситом по сравнению с таковыми параметрами в нейтрофилах крови. При этом в анализируемой группе не выявлено достоверных различий с контрольной группой здоровых лиц, тогда как функциональная активность нейтрофильных гранулоцитов крови в группе больных риносинуситом достоверно увеличена относительно нейтрофилов крови группы контроля. При сравнительном анализе функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов в люцигенин-зависимой хемилюминесцентной реакции обнаружено достоверное снижение спонтанной и зимозан-индуцированной площади хемилюминесцентной кривой нейтрофильных гранулоцитов выделенных из гнойного отделяемого относительно нейтрофилов крови. Анализ функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов крови выделенных у больных риносинуситом показал достоверное снижение времени выхода на максимум как в спонтанной так и в зимозан-индуцированной хемилюминесцентной реакции. При сравнении функциональной активности нейтрофилов гнойного отделяемого гайморовых пазух выявлено достоверное снижение времени выхода на максимум, интенсивности и площади кривой спонтанной хемилюминесцентной реакции и снижение площади кривой зимозан-индуцированной хемилюминесценции.

Заключение. Таким образом, на фоне базовой повышенной функциональной активности нейтрофилов крови относительно нейтрофильных гранулоцитов гнойного отделяемого дополнительная стимуляция «респираторного взрыва» опсонизированным зимозаном приводит к соответствующему увеличению продукции АФК нейтрофильными гранулоцитами крови, что отражает повышенные резервные метаболические возможности данной клеточной популяции больных острым риносинуситом. Поскольку нейтрофильные гранулоциты, выделенные из очага воспаления, непосредственно участвуют в воспалительном процессе, можно только проследить остаточную функциональную активность исследуемых клеток, тогда как нейтрофилы крови только начинают активироваться. При этом увеличивается и миелопероксидазная и НАДФН-оксидазная активность в нейтрофилах крови у больных острым риносинуситом по сравнению с таковыми у здоровых лиц.

ВЛИЯНИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ СРЕДСТВ НА ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ГРАНУЛОЦИТОВ КРОВИ У БОЛЬНЫХ РИНОСИНУСИТОМ

Коленчукова О.А., Савченко А.А., Смирнова С.В., Рожкова О.А.

*НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН,
г. Красноярск, Россия*

Характер биологического действия антибиотиков достаточно полно изучен как в фармакологическом, так и в токсикологическом аспекте. Известно, что антибакте-

риальные вещества не оказывают выраженного общетоксического действия, но могут давать сенсibilизирующий эффект, а также вызывать различные дисбиотические состояния, повреждая нормальную микрофлору кожи, слизистых оболочек дыхательных путей и кишечника. При этом в связи с отсутствием возможности большинства антибиотиков в силу своих размеров проникать внутрь клеток, со стороны макроорганизма возможна реакция иммунной системы на комплексы антибиотик-альбумин через фагацирующий фактор. При этом могут возникать побочные реакции, называемые лекарственной аллергией. С другой стороны, в настоящее время не доказано угнетающее воздействие антибактериальных веществ на функциональное и метаболическое состояние нейтрофильных гранулоцитов.

Цель исследования: определение влияния антибактериальной терапии на функциональную активность нейтрофильных гранулоцитов крови у больных риносинуситом.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 33 больных острым риносинуситом в возрасте от 18 до 45 лет. Тяжесть заболевания оценивалась с учетом выраженности клинических симптомов, а также на основании гематологических изменений периферической крови. Материал для исследования забирали до и после назначения антибактериальной терапии (на примере ампициллина). Контрольную группу составили 55 практически здоровых людей аналогичного возрастного диапазона.

Интенсивность респираторного взрыва при фагоцитозе оценивали с помощью хемилюминесцентного метода [De Sole P. et al.; 1983]. Оценка спонтанной и индуцированной хемилюминесценции осуществлялась в течение 90 мин на 36-канальном хемилюминесцентном анализаторе «CL3604» (Россия). Определяли следующие характеристики: время выхода на максимум (T_{max}), максимальное значение (I_{max}), площадь кривой (S_2). В качестве усилителей люминесценции использовали люминол и люцигенин.

Для всех полученных данных определяли медиану и 25 и 75 перцентили. Проверку гипотезы о статистической достоверности исследуемых параметров проводили с помощью критерия Манна–Уитни. Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью пакета прикладных программ «Statistica 6.0» (StatSoft, Inc.).

Результаты. В результате исследования было выявлено достоверное снижение интенсивности и площади под кривой зимозан-индуцированной люминолзависимой хемилюминесцентной реакции нейтрофильных гранулоцитов, выделенных из периферической крови через 5 дней после начала лечения антибиотиками по сравнению с функциональной активностью нейтрофилов крови выделенных из крови до применения антибактериальной терапии. При этом выявлено достоверное снижение площади хемилюминесцентной кривой как в люминол, так и в люцигенинзависимой реакции нейтрофильных гранулоцитов крови выделенных после назначения антимицробной терапии по сравнению с контрольной группой.

Заключение. Исходя из полученных результатов, можно заметить угнетающее воздействие антимицробных веществ, на примере ампициллина, на функциональную активность нейтрофильных гранулоцитов, выделенных из периферической крови у больных риносинуситом.

ОЦЕНКА ЛОКАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА ПРИ НОЗОКОМИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ

Костюшко А.В., Маркелова Е.В., Турмова Е.П.

ГОУ ВПО «ВГМУ Росздрава», г. Владивосток, Россия

Среди факторов повреждения ткани легкого одно из главных мест отводится липополисахариду (ЛПС), источником которого являются грамотрицательные бактерии. Известно, что ЛПС индуцирует секрецию моноцитами, макрофагами и нейтрофилами провоспалительных цитокинов. Активация фагоцитов микробами или продуктами собственных разрушенных тканей сопровождается массовой гибелью клеток в очаге воспаления. В то же время выделяемые активированными и апоптотическими клетками TNF α и IL-8 усиливают хемотаксис фагоцитов в очаг воспаления. Таким образом, локальная гиперпродукция провоспалительных цитокинов в легких обусловлена как ЛПС-индуцированными фагоцитами, так и вступившими в апоптоз клетками иммунной системы.

Цель исследования: установить отличительные особенности состояния местного иммунитета системы органов дыхания у больных с тяжелой нозокомиальной пневмонией (НП), вызванной *P. aeruginosa*, *E. coli*, *Enterobacter spp.* и *S. aureus*, и оценить роль бактерий в реализации некроза и апоптоза легочной ткани.

Материал и методы. Обследованы 67 пациентов, находившихся на лечении в ОРИТ ККБ № 1 г. Владивостока (с разрешения Комитета по биомедицинской этике при ВГМУ, протокол № 8 от 21.05.2007 г.). Диагноз пневмонии во всех случаях установлен на основании характерных для НП эпидемиологических, клинкорентгенологических и лабораторных данных. Этиология пневмонии была установлена на основании бактериологического посева бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ). Определение содержания TNF α , его растворимого рецептора I типа (ppITNF α) и IL-8 в БАЛЖ проводили иммуноферментным методом в «сэндвич» варианте реактивами «R&D diagnostics Inc.» (США) в соответствии с прилагаемой инструкцией. После окраски БАЛЖ 1% раствором трипанового синего в камере Горяева подсчитывали общее число и жизнеспособность клеток в 1 мл. В цитологических препаратах, окрашенных по Романовскому–Гимзе, определяли клеточный состав БАЛЖ. Выделение нейтрофилов проводили с использованием градиента плотности фиколл-верографин (1,077), определение CD95 на мембране фагоцитов проводили с использованием реактивов «БиоМедСпектр» (г. Москва). Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета SPSS (v16.0), с проверкой нормальности распределения по методу Колмогорова–Смирнова, достоверность различий устанавливали по t-критерию Стьюдента, корреляционную зависимость – по коэффициенту корреляции Пирсона, сопряженность признаков оценивалась по χ^2 .

Результаты. Выраженный нейтрофильный компонент локальной воспалительной реакции ассоциируется с развитием синегнойной пневмонии, сочетание нейтрофилии и большого количества бронхиального эпителия в БАЛЖ характерно для нозокомиальной пневмонии, вызванной *E. coli*, нейтрофильно-макрофагальный клеточный состав БАЛЖ является признаком развития стафилококковой НП. Уровни ppITNF α в БАЛЖ более

700 пг/мл и IL-8 более 1200 пг/мл являются маркерами пневмонии, ассоциированной с *P. aeruginosa*, содержание IL-8 в БАЛЖ менее 300 пг/мл – маркер пневмонии, ассоциированной с *S. aureus*. Несмотря на значительное превалирование продукции TNF α и IL-8 при НП, ассоциированной с *P. aeruginosa*, уровень CD95⁺ в БАЛЖ при пневмонии данной этиологии был наименьшим среди групп сравнения (13,71 \pm 0,35%, $p < 0,001$). Экспрессия CD95⁺ на мембране иммуноцитов БАЛЖ больных с НП, вызванной *E. coli*, составила 48,24 \pm 0,19%, что достоверно отличалось от количества CD95⁺ при НП, ассоциированной с *Enterobacter spp.* (32,65 \pm 1,07%, $p < 0,01$). Выявленные закономерности еще раз подтверждают, что *P. aeruginosa* вызывает более агрессивное повреждение ткани легкого среди грамотрицательных бактерий (*E. coli*, *Enterobacter spp.*).

Таким образом, оценка клеточного и цитокинового состава БАЛЖ является информативным методическим подходом, который может с успехом использоваться в качестве дополнительного дифференциально-диагностического критерия при определении этиологического варианта нозокомиальной пневмонии и оценки характера воспаления дыхательных путей.

ДИНАМИКА АНТИТЕЛ К *B. PERTUSSIS* И ПРОДУКЦИИ ЦИТОКИНОВ У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ КОКЛЮШЕМ

Котелева С.И., Федорова И.М., Капустин И.В., Попова О.П., Скирда Т.А.

ФГУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского, Москва, Россия

Цель. Сопоставление у больных коклюшем динамики специфического иммунного ответа и продукции цитокинов, имеющих значение для гуморального иммунного ответа.

Среди 147 детей 2-12 лет, госпитализированных с диагнозом коклюш доля непривитых составила 25%. Часть этих детей переносила коклюш в сочетании с другими инфекциями (вирусной, микоплазменной, хламидийной), что, вероятно, объясняет развитие клинического состояния, потребовавшего госпитализации. Однако у 38% непривитых детей и 31% привитых был зарегистрирован коклюш, протекавший как моноинфекция, что было подтверждено серологически и вирусологически.

Уровень антител к *B. pertussis* классов G, M, A (RIDASCREEN, R-Biopharm AG, Германия) на 2, 3, 4, 5 неделях заболевания исследовали в сыворотках 20 непривитых и 60 привитых детей, отобранных из общей группы так, чтобы выборки были равноценны по возрасту, тяжести состояния, сроку от начала заболевания и т.п. На тех же сроках проведено исследование продукции цитокинов IFN γ , IL-6 и IL-10 в культуре клеток цельной крови данных больных, стимулированной ФГА (IFN γ , IL-10) или ЛПС (IL-6). Концентрацию цитокинов в культуральных супернатантах определяли с помощью ИФА-тест-систем (ООО «Цитокин», «Вектор-Бест», Россия).

Титр IgG-антител на 2, 3, 4, 5 неделях заболевания у привитых детей (Медиана: 500 ед., 500 ед., 500 ед., 100 ед. соответственно) был выше, чем у непривитых (Медиана: 10 ед., 107 ед., 72 ед., 124 ед.), и даже через 3-4 месяца разница была заметной: 280 ед. у привитых против 175 ед.

у непривитых. Антитела IgM класса выявлялись в обеих группах на 3-4 неделе, а у 20% привитых детей — уже на 2-й неделе. Антитела IgA класса, выявляемые у 70% привитых детей на 2-3-й неделе заболевания, у непривитых выявлялись в единичных случаях в течение всего периода наблюдения.

Динамика продукции IFN γ лейкоцитами больных зависела от того, протекал ли коклюш как моноинфекция или сочетался с другими инфекциями. В первом случае уже в начале заболевания продукция IFN γ была ниже 1000 пг/мл — нормы для здоровых детей и стабильно снижалась вплоть до 5-й недели заболевания. Во втором случае, т.е. при коклюше, сочетанном с другими инфекциями, чрезвычайно низкая продукция IFN γ на 2-й неделе заболевания постепенно повышалась и на 4-5-й неделе была сравнима с показателями здоровых детей.

Способность лимфоцитов больных продуцировать IL-10 изменялась аналогично динамике специфических антител: она была высока на 2-4-й неделях заболевания, снижалась в 1,5-2 раза на 5-й неделе заболевания и оставалась на этом уровне вплоть до 3 месяцев после заболевания.

Таким образом, на динамику формирования специфического иммунного ответа и продукции цитокинов у больных коклюшем влияет ряд факторов — прививочный анамнез, присоединение других инфекций и т.д.

РОЛЬ АНТИТЕЛ IgA ИЗОТИПА В ФОРМИРОВАНИИ МУКОЗАЛЬНОГО И ГУМОРАЛЬНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА НА ПРИМЕРЕ СТАФИЛОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ

Краснопрошина Л.И., Сходова С.А., Слатинова О.В., Бишева И.В.

ГУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова
РАМН, Москва, Россия

Уровень IgA глобулинов в организме человека чрезвычайно высок, в основном за счет продукции секреторного IgA плазматическими клетками лимфоидных образований слизистых оболочек. Секреторные IgA-антитела взаимодействуют с микробами и вирусами, обволакивая их и препятствуя их прикреплению к поверхности эпителия. Сывороточные IgA-антитела продуцируются в значительно меньшем количестве по сравнению с секреторными, и их функции еще не вполне изучены.

Целью данной работы являлось сравнение уровня IgA-антител к белковому антигену стафилококка в секретах и сыворотке лиц, страдающих хронической стафилококковой инфекцией (пиодермия, фурункулез). Уровень IgA, s-IgA, а также IgG- и IgM-антител определяли методом ИФА с использованием конъюгатов моноклональных антител производства «ООО Полигност». Было установлено, что титры IgA- и IgG-антител в сыворотке к белковому антигену стафилококка колебались в пределах от 1:4000 до 1:25 000 в зависимости от длительности и тяжести заболевания (высокие титры — у длительно болеющих). Титры IgM-антител были значительно ниже (1:200-1:1000). Уровень IgA-антител в слюне был значительно выше, чем в сыворотке (до 1:50 000). В назальном секрете титр антител был еще выше, чем в слюне. Двадцати больным хронической стафилококковой инфекцией был проведен курс подкожной вакцинации стафилококковой

вакциной. В результате вакцинации титры IgA в слюне и носовом секрете возрастали в 2-3 раза. В сыворотке вакцинированных людей титры IgA и IgG нарастали, а титры IgM-антител снижались. Одновременно у 80% пациентов наблюдалось улучшение клинического состояния. Было отмечено также повышение уровня IgA глобулина в сыворотке и s-IgA в слюне. Полученные результаты соответствуют общим данным о взаимосвязи развития местного и системного иммунного ответа. Повышение уровня циркулирующих IgA-антител может быть связано с миграцией В-лимфоцитов из области активации в другие лимфоидные структуры, в том числе в *lamina propria* слизистых оболочек. Это показано для различных отделов кишечника. В нашем случае речь может идти о миграции потенциальных продуцентов IgA-антител в слизистую различных отделов респираторного тракта. Как известно, для этого необходимо выделение активированными Th-2-клетками слизистых оболочек интерлейкинов 4, 5, 6. Воздействием данных интерлейкинов можно объяснить повышение общего количества циркулирующего IgA-глобулина. Таким образом, можно считать, что наблюдаемое нами локальное образование IgA-антител является первым шагом для развития системного IgA-ответа. Это дает основание для разработки использования в практике мукозального (интраназального) введения некоторых вакцинных препаратов, предназначенных для защиты от респираторных инфекций.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА КОЛИЧЕСТВЕННОГО СОСТАВА СУБПОПУЛЯЦИЙ ЛИМФОЦИТОВ У ЛИЦ, ИНФИЦИРОВАННЫХ ВИРУСОМ КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА, С РАЗЛИЧНОЙ ДЛИТЕЛЬНОСТЬЮ АНТИГЕНЕМИИ

Крылова Н.В., Леонова Г.Н., Запорожец Т.С., Смолина Т.П., Гажа А.К.

НИИ эпидемиологии и микробиологии СО РАМН,
г. Владивосток, Россия

Введение. В последнее десятилетие в структуре заболеваемости клещевым энцефалитом (КЭ) значительно возросла частота стертых форм инфекции с хроническим течением и бессимптомным вирусоносительством. Становится актуален поиск иммунологических критериев, позволяющих на ранней стадии инфицирования вирусом КЭ (ВКЭ) прогнозировать характер течения инфекционного процесса, что важно при выборе тактики лечения пациента.

Целью исследования явилось изучение в динамике количественного состава субпопуляций лимфоцитов периферической крови людей, инфицированных ВКЭ, для разработки критериев прогнозирования возможного исхода инфекции.

Материалы и методы. Обследованы 40 человек, у которых после присасывания клеща (на 2-4-е сутки) был выявлен антиген ВКЭ. Повторное обследование людей на наличие антигена проводилось через месяц и при необходимости — через 6 и более месяцев. Контрольная группа состояла из 22 здоровых доноров. У лиц с укусом клеща в крови выявляли антиген ВКЭ методом иммуноферментного анализа (ИФА) и вирусспецифические антитела классов IgG и IgM (в ИФА), а также РНК ВКЭ

с помощью полимеразной цепной реакции. Иммунофенотипирование лимфоцитов в периферической крови выполнялось на проточном цитометре FACSCalibur фирмы «Becton Dickinson» (США) с использованием двойных комбинаций прямых моноклональных антител той же фирмы. Достоверность различий исследуемых показателей оценивалась по t-критерию Стьюдента.

Результаты. Все обследованные люди, у которых после укуса клеща обнаружен антиген ВКЭ, в зависимости от длительности антигенемии были разделены на 2 группы. В 1-ю группу (25 человек) вошли лица с кратковременной антигенемией, у которых при повторном обследовании через 4-5 недель антиген ВКЭ не обнаруживался. Во 2-й группе (15 человек) антигенемия была более длительной – антиген вируса КЭ обнаруживали через 6 и более месяцев.

При анализе содержания субпопуляций лимфоцитов на ранней стадии инфицирования ВКЭ у лиц 1-й группы отмечалось повышение относительного количества естественных киллеров ($CD3^+CD16^+CD56^+$), НКТ-клеток ($CD3^+CD16^+CD56^+$ -лимфоцитов) и активированных Т-лимфоцитов ($CD3^+CD25^+$) по сравнению со здоровыми донорами ($p < 0,05$). При повторном обследовании этой группы лиц через месяц количественный состав субпопуляций лимфоцитов у них не отличался от такового у здоровых доноров.

Отличительными признаками 2-й группы лиц в начальные сроки инфицирования ВКЭ являлись более низкие значения относительного содержания лимфоцитов ($26,86 \pm 3,13\%$ и $34,59 \pm 4,62\%$, $p = 0,024$), $CD3^+CD4^+$ -лимфоцитов ($41,00 \pm 3,29\%$ и $47,14 \pm 4,99\%$, $p = 0,005$), иммунорегуляторного индекса ($1,53 \pm 0,41$ и $1,90 \pm 0,50$, $p = 0,036$) по сравнению со здоровыми донорами. У этих лиц при повышении относительного содержания НК-клеток и $CD3^+CD25^+$ -лимфоцитов ($p < 0,05$), количество НКТ-клеток было в 2,5 раза меньше, чем у лиц 1-й группы ($2,72 \pm 1,03$ и $6,74 \pm 2,06\%$, $p = 0,000$). При повторном обследовании (через 6 и более месяцев) у лиц 2-й группы выявлено снижение относительного содержания общих Т-лимфоцитов ($CD3^+CD19^+$), Т-хелперов ($CD3^+CD4^+$) и иммунорегуляторного индекса ($1,28 \pm 0,18$, $p = 0,000$) по сравнению со здоровыми донорами ($p < 0,05$). В то же время у этих лиц отмечалось повышение относительного количества В-лимфоцитов ($CD3^+CD19^+$), цитотоксических Т-лимфоцитов ($CD3^+CD8^+$), активированных Т-лимфоцитов ($CD3^+HLA-DR^+$) и Т-лимфоцитов, экспрессирующих маркер апоптоза ($CD3^+CD95^+$) ($p < 0,05$).

Заключение. Полученные данные свидетельствовали о том, что у лиц с кратковременной и длительной антигенемией ВКЭ уже на ранней стадии инфицирования ВКЭ отмечались различия в количественном составе субпопуляций лимфоцитов периферической крови. Важное прогностическое значение имела оценка содержания $CD3^+CD16^+CD56^+$ -киллеров. У лиц 1-й группы, имеющих в начальные сроки инфицирования высокий уровень НКТ-клеток, отмечена быстрая элиминация ВКЭ. У лиц второй группы с низким содержанием НКТ-клеток наблюдалась длительная элиминация ВКЭ. Таким образом, низкий уровень НКТ-клеток на начальном этапе инфицирования ВКЭ является прогностически неблагоприятным признаком длительной персистенции вируса.

ПРОБЛЕМЫ СЕРОДИАГНОСТИКИ АКТИВНОЙ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Кричевская Г.И.

ФГУ «МНИИ ГБ им. Гельмгольца Росмедтехнологий», Москва, Россия

Цитомегаловирус (ЦМВ) – возбудитель широко распространенной оппортунистической инфекции, наиболее частая причина внутриутробной патологии глаз у детей и у лиц с тяжелой иммунодепрессией. В последние годы получены убедительные данные, подтверждающие развитие ЦМВ-заболеваний глаз у людей без выраженного подавления иммунитета в результате реактивации латентной ЦМВИ. Клиническая диагностика ЦМВ заболеваний глаз весьма затруднительна и нуждается в лабораторной верификации. По разным причинам методом выбора при диагностике инфекционной патологии глубоких сред глаза остаются серологические исследования. Это стимулировало разработку и производство многочисленных диагностических наборов, направленных на выявления антител к разным антигенам ЦМВ. В результате обозначилась важная проблема: несовпадение результатов серологических исследований при обследовании одного пациента с использованием разных тест-систем.

Цель: определить частоту выявления антител-маркеров активной ЦМВИ в зависимости от их антигенной специфичности и принадлежности к разным классам иммуноглобулинов у пациентов с воспалительной офтальмопатологией.

Материалы и методы. Сыворотки 151 пациента с воспалительными заболеваниями глаз разного генеза исследовали в ИФА с тест-системами ЗАО «Биосервис» и ЗАО «Вектор-Бест». Определяли IgG- и IgM-антитела к очищенному рекомбинантному предраннему белку ЦМВ (IgG-ЦМВ-IEA, IgM-ЦМВ-IEA), IgM-ЦМВ-антитела к рекомбинантным структурным антигенам ЦМВ.

Результаты. В целом IgG-ЦМВ-IEA-антитела выявлены в 21% (32/151) проб: с наборами «Биосервис» – в 18% (28/151), с наборами «Вектор-Бест» – в 12% (18/151) сывороток. Частота выявления IgG-ЦМВ-IEA-антител при использовании двух систем существенно не различалась ($p < 0,002$), результаты совпали в 78% отрицательных сывороток и только в 41% положительных сывороток. Возможно, это связано с сорбцией на планшетах разных предранних белков, особенности которых не влияют на отрицательные показатели анализа у пациентов с латентной ЦМВИ, но во многом определяют результат после ее реактивации. IgM-ЦМВ-IEA-антитела обнаружены в 16% (24/151) сывороток, в 10 из них одновременно выявляли IgG-ЦМВ-IEA. Реже всего (7,3%) синтезировались IgM-антитела к структурным антигенам ЦМВ. Суммарное количество сывороток с наличием хотя бы одного из маркеров активации ЦМВИ составило 37,7% (57/151), что достоверно выше, чем число положительных сывороток на каждый из маркеров отдельно ($p < 0,002$).

Заключение. Результаты анализа сывороток в ИФА на активизацию ЦМВИ отличаются при определении антител разной антигенной специфичности. Исследование сывороток на антитела одной антигенной специфичности снижает эффективность определения активной формы ЦМВИ. Достоверность результатов существенно повышается при определении IgG- и IgM- антител к разным предранним антигенам.

ОСОБЕННОСТИ СИСТЕМЫ ИНТЕРФЕРОНА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ

Кудряшова И.П., Оспельникова Т.П.

ГУ НИИ ЭМ им. Н.Ф. Гамалеи РАМН, Москва, Россия

Изменения в системе интерферонов (IFN) и цитокинов в организме пациентов с инфекцией мочевых путей обуславливается целым рядом причин: длительная антибактериальная терапия, необоснованность назначения лекарственных препаратов или, наоборот, длительно протекающие нелеченные латентные формы хронического пиелонефрита, а также наличие фоновых заболеваний.

Цель: выявить взаимосвязь между изменениями в системе IFN и течением заболевания при хроническом пиелонефрите.

Задачи: изучить состояние системы IFN у больных с хроническим пиелонефритом в различные фазы заболевания, определить чувствительность лейкоцитов крови к индукторам IFN и иммуномодуляторам, а также выявить изменения интерферонового статуса на фоне антибактериальной терапии и иммунокоррекции предложенными препаратами.

Материалы и методы. Обследовано 13 больных (12 женщин и 1 мужчина), средний возраст 52 года. Средний стаж заболевания — 12 лет. Из них 7 пациентов с диагнозом хронический пиелонефрит латентного течения (1-я группа), 6 пациентов с хроническим пиелонефритом в стадии обострения (2-я группа). Всем пациентам были проведены общепринятые лабораторные методы исследования, пациентам с обострением пиелонефрита дополнительно проводились посевы мочи с определением чувствительности к антибиотикам. Всем пациентам проведена оценка IFN статуса биологическим методом, определялась чувствительность лейкоцитов крови у этих больных к иммуностропным препаратам, при этом использовалась оригинальная методика, разработанная в отделе интерферонов ГУ НИИ ЭМ им. Н.Ф. Гамалеи РАМН. Лечение проводилось всем пациентам, находящимся в стадии обострения пиелонефрита: назначалась стандартная антибактериальная терапия в соответствии с чувствительностью к антибиотикам, из них 4 пациента дополнительно получали лечение циклофероном по стандартной схеме. Результаты лечения оценивали по повторным исследованиям мочи и IFN статуса.

Результаты. В 1-й группе пациентов отмечены нормальные показатели общего анализа мочи и биохимического анализа крови. Во 2-й группе пациентов отмечено наличие лейкоцитурии, бактериурии, в 100% случаев высевалась кишечная палочка. Средние показатели IFN статуса для двух групп (в Ед/мл): уровень сывороточного IFN — $10,46 \pm 1,99$; спонтанного IFN — $1,31 \pm 0,21$; IFN α — $98,46 \pm 11,43$; IFN γ — $7,69 \pm 0,63$. У пациентов выявлена чувствительность лейкоцитов к ридостину, неовиру, амиксину, циклоферону, ликопиду. Следует отметить угнетение продукции IFN γ лейкоцитами у всех пациентов, выявление повышенного уровня сывороточного IFN практически у всех пациентов и наличие спонтанного IFN у большинства больных из обеих групп (86 и 83% соответственно). Более выраженный дефицит IFN α -продуцирующей способности лейкоцитов выявлен у пациентов с обострением процесса по сравнению с больными, имевшими латентное течение пиелонефрита. Таким

образом, установлено, что у пациентов с хроническим пиелонефритом латентного течения имеется недостаточность системы IFN 2-3-й степени по α - и 3-й степени по γ -IFN-продуцирующей способности лейкоцитов крови. У пациентов с обострением пиелонефрита отмечена недостаточность системы интерферона 3-й степени по α -, так и по γ -IFN-продуцирующей способности лейкоцитов крови. После проведенной базисной терапии и терапии циклофероном, к которому была выявлена чувствительность лейкоцитов, у всех пациентов 2-й группы отмечен положительный клинический эффект, нормализация общего анализа мочи, улучшение α - ($480 \pm 65,32$) и γ - ($34 \pm 5,03$) IFN-продуцирующей способности лейкоцитов с тенденцией к нормализации уровней сывороточного и спонтанного IFN.

ИЗУЧЕНИЕ УЧАСТИЯ ФАГОЦИТИРУЮЩИХ КЛЕТОК В ПАТОЛОГИЧЕСКОМ ПРОЦЕССЕ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ФОРМЕ КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА

Кузьяев Р.З., Годвалов А.П., Быкова Л.П.

Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е.А. Вагнера, г. Пермь, Россия

Колебания тяжести и формы клещевого энцефалита зависят от состояния индивидуальной защиты, которая определяется в первую очередь совокупностью защитных механизмов врожденной, неспецифической защиты. Однако считалось, что полиморфноядерные лейкоциты, малоактивные в фагоцитозе вирусных элементов, не играют существенной роли в защитных реакциях против вирусных инфекций. Более существенная роль отводится макрофагам и моноцитам крови. При многих хронических вирусных инфекциях поддержание размножения вируса в клетках иммунной системы создает благоприятные условия для подавления специфических механизмов защиты, что, в свою очередь, способствует хронизации заболевания. Так, лейкоциты участвуют в диссеминации вируса-возбудителя в организме, служат местом размножения и являются перmissive системой для вируса клещевого энцефалита. Всего в 1-3% случаев клещевой энцефалит приобретает хроническое, прогрессирующее, течение, которое грубо инвалидизирует больных и серьезно сокращает их жизнь. Все это диктует необходимость пристального изучения клеточного звена врожденной, неспецифической защиты при клещевом энцефалите.

Целью работы явилось изучение некоторых особенностей фагоцитарной реакции организма больных при острой и хронической формах клещевого энцефалита.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 32 больных хронической формой клещевого энцефалита, а также 30 здоровых доноров. Оценку фагоцитарной активности крови проводили по модифицированной методике (Каплин, 1996).

Результаты. В ходе проведенных исследований было установлено, что при хронической форме клещевого энцефалита на фоне лейкоцитоза наблюдается увеличение относительного количества нейтрофилов и эозинофилов, в то же время относительное количество моноцитов и лимфоцитов было снижено. Абсолютные количественные характеристики имели те же тенденции, но количество моноцитов было одинаковым в сравниваемых группах.

Индекс Кальф–Калифа, который отражает взаимоотношение гуморального и клеточного звена, в группе больных хронической формой клещевого энцефалита составил $2,8 \pm 1,5$, а у здоровых доноров — $0,32 \pm 0,14$. Известно, что повышение этого индекса говорит о высокой эндогенной интоксикации и активизации тканевого распада [Мустафина и соавт., 1999], что подтверждает наличие цитодеструктивного действия вируса клещевого энцефалита на этапах хронизации. При анализе изменений соотношения клеток неспецифической и специфической защиты установлено снижение клеток специфической защиты, что говорит о направленности цитодеструктивного действия вируса клещевого энцефалита на клетки моноцитарного ряда. Поскольку макрофагальный барьер при вирусных инфекциях не всегда эффективен, интерес представляет гранулоцитарная реакция. Один из видов гранулоцитов — нейтрофилы — могут осуществлять фагоцитарную функцию. Фагоцитарная активность нейтрофилов при хронической форме клещевого энцефалита составила $58,6 \pm 0,26\%$ и была достоверно выше, чем в группе здоровых доноров ($33,8 \pm 2,93\%$, $p < 0,05$). Изучение фагоцитарной реакции в присутствии специфического антигена показало несущественное повышение активности фагоцитоза ($p > 0,05$).

Заключение. Установлена мобилизация фагоцитов, однако активации этих клеток под влиянием специфического антигенного стимула не выявлено. Подобные изменения могут говорить о недостаточной эффективности барьерной функции моноцитарно-макрофагальной системы при хронической форме клещевого энцефалита.

СООТНОШЕНИЕ TNF И КЛАССОВ И СУБКЛАССОВ АУТОАНТИТЕЛ К TNF ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗЕ ЛЕГКИХ

Лопатникова Ю.А., Аутеншлюс А.И.¹,
Сарапулов А.В., Михайлова Е.С.¹, Лыков А.П.¹,
Павлова Н.Г.¹, Кузнецова Н.Б.¹, Сенников С.В.

*НИИ клинической иммунологии СО РАМН,
г. Новосибирск, Россия*

¹ *НИИ молекулярной биологии и биофизики СО РАМН,
г. Новосибирск, Россия*

Целью данной работы является изучение биологической роли аутоантител к иммунорегуляторному цитокину TNF в норме и при патологии. В задачи настоящего фрагмента работы входили: разработка протокола выделения аутоантител методом аффинной хроматографии и оценка взаимосвязи между концентрацией TNF, аутоантител к TNF и развитием патологических процессов при туберкулезе легких. Для решения поставленных задач на данном этапе работы использовались методы молекулярной иммунологии, в частности, гель-фильтрация, аффинная хроматография и твердофазный ИФА. Концентрацию TNF определяли с помощью набора реагентов производства ЗАО «Вектор-Бест» (п. Кольцово Новосибирской области). При определении классов и субклассов антител к TNF предварительно проводился подбор разведений сывороток и меток (моноклональные антитела меченые ПХ, производства «Полигност», СПб.). Для отработки протокола выделения аутоантител к TNF использовалась сыворотка больных туберкулезом легких. Все процедуры по получению аутоантител проводились с помо-

щью хроматографической системы Bio-Logic LP System (Bio-Rad), с использованием следующих сорбентов: Bio-Gel P-6 DG (Bio-Rad, USA), Protein G Sepharose 4 Fast Flow (GE Healthcare, Швеция), BrCN-Sepharose CL-4B (Pharmacia, Швеция).

После подбора условий для гель-фильтрации и аффинной хроматографии был оптимизирован протокол получения аутоантител к иммунорегуляторному цитокину TNF. После электрофоретической оценки чистоты выделенного препарата, было показано, что используемый нами протокол для выделения аутоантител к TNF, позволяет получить гомогенные препараты в количестве, достаточном для использования в дальнейшем при построении калибровочной кривой в твердофазном ИФА для определения абсолютных значений содержания этих аутоантител в сыворотке и для исследования их биологической активности.

Результаты исследования концентрации TNF и относительного содержания аутоантител к TNF показали, что у больных с наибольшей активностью туберкулеза — распространенными процессами с распадом и осложнениями, отмечалось сочетание наиболее высокого уровня TNF с наименьшим уровнем аутоантител к TNF, в то же время у больных с ограниченными процессами, несмотря на высокое содержание TNF, показаны более высокие уровни аутоантител к TNF. У больных с двухсторонними распространенными процессами с рецидивом в оперированном легком выявлено низкое содержание TNF, сопряженное с достаточно высокими уровнями аутоантител. Больные с наименьшей активностью туберкулезного процесса имели низкое содержание TNF, не превышающее 1 пг/мл, сочетающееся с достаточно высоким уровнем антител класса G. Необходимо отметить преобладание IgG2 над остальными субклассами, и отсутствие достоверных различий среди иммуноглобулинов класса A у больных с разной степенью тяжести процесса. Необходимо акцентировать внимание на достаточно высоком уровне антител класса G и его субклассов к TNF у условно здоровых лиц, которые достоверно отличались от аналогичных показателей больных, с активным течением туберкулезного процесса. Таким образом, показаны сопряжения между тяжестью туберкулезного процесса, содержанием TNF и содержанием аутоантител к TNF, что может иметь значение для понимания роли аутоантител в регуляции активности TNF при патологическом процессе и развития на основе полученных данных дополнительных диагностических критериев оценки течения заболеваний.

Работа поддержана грантом РФФИ № 08-04-00576-а.

ЧАСТО БОЛЕЮЩИЕ ДЕТИ

Ляшенко В.А., Краснопрошина Л.И.,
Александр С.К., Сходова С.А.

*ГУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова
РАМН, Москва, Россия*

Понятие «часто болеющие дети» (ЧБД) используется только в российской медицине. Чаще всего оно относится к детям, подверженным повторным заболеваниям верхних дыхательных путей с частотой один или более раз в месяц в течение месяцев или даже лет. Родители часто связывают возникновение заболеваний с посещением

школ или детских садов, т.е. контактом со значительным детским коллективом. Ясно, что ЧБД отличаются пониженной устойчивостью к микробам, в том числе и к условно патогенным. Чтобы подтвердить предположение о том, что состояние ЧБД можно считать отдельной нозологической формой патологии, необходимо найти устойчивые особенности состояния их иммунной системы, что и было целью данной работы. Иммунный статус был исследован у детей, родители которых высказали желание установить у ребенка изменения состояния иммунной системы, которые следовало бы устранить для предупреждения дальнейших учащенных заболеваний, которые обуславливали состояние ЧБД. Стандартная процедура определения иммунного статуса, включающая характеристику подклассов лимфоцитов, классов иммуноглобулинов сыворотки (IgA, IgG, IgM), интенсивность фагоцитоза, сопровождалась также определением титров антител против кори и инфекционного паротита в реакции ИФА, с использованием стандартных наборов производства фирмы «Биосервис». Одновременно титрование проводилось в группах по 30-45 детей в возрасте от 1 года до 11 лет, обоюбого пола. При обработке результатов авторы исходили из вероятности почти тотального характера вакцинации против кори и паротита детей в возрасте около 1 года и достаточно частой ревакцинации против этих заболеваний в возрасте около 7 лет. Исследование пяти больших групп детей, каждая из которых включала детей различного возраста, позволило установить следующие закономерности: 1) склонность ЧБД к пониженному содержанию лимфоцитов в крови и к понижению процента лимфоцитов CD3⁺, CD8⁺, CD72⁺ при одновременном значительном повышении процента лимфоцитов CD16⁺ в крови; 2) склонность к значительному снижению содержания в сыворотке IgA-глобулина при одновременном повышении содержания IgM-глобулина. Последнее наблюдение может свидетельствовать о незавершенности процесса активации В-лимфоцитов при столкновении с каким-либо микроорганизмом, о постоянном возникновении новых причин активации. Важный вывод заключается в следующем: ЧБД характеризуются длительными (ряд лет) изменениями иммунной системы, которые можно считать маркером заболевания. В результате титрования коревых антител удалось установить несколько закономерностей: разброс показателей титров противокоревых антител у детей из различных возрастных групп был небольшим (средние геометрические титры антител в каждой группе были статистически достоверны). Титры коревых антител были защитными (дельта ОП > 0,5), хотя не достигали высоких значений. Средние титры коревых антител у детей различных возрастных групп достоверно не различались между собой. Данный результат, по видимому, является основным и означает, что для группы ЧБД наиболее важной является первая вакцинация против кори. Причины наблюдаемого явления можно объяснить лишь предположительно и связаны они, вероятно, с постоянным «подстегиванием» иммунной системы провоспалительными цитокинами, образующимися в результате развития повторных респираторных инфекций. Отмечено также, что у детей ЧБД наличие низких или нулевых титров антител против кори эпидемического паротита сочеталось, как правило, со значительным (по сравнению с остальной группой) снижением содержа-

ния лимфоцитов в крови. В некоторых случаях отмечено также выраженное снижение процентного содержания CD72⁺В-лимфоцитов. Данное наблюдение указывает на непостоянство процесса синтеза антител, индуцированного вакцинами, назависимость его интенсивности от внешних воздействий.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОЦЕНКИ УРОВНЯ TNF α , IL-6 И ИХ РАСТВОРИМЫХ РЕЦЕПТОРОВ ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ, ТУБЕРКУЛЕЗЕ, ВИЧ-ИНФЕКЦИИ В СОЧЕТАНИИ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ

Маркелова Е.В., Сотниченко С.А., Складар Л.Ф., Сафронов А.Е.

ГОУ ВПО Владивостокский государственный медицинский университет, г. Владивосток, Россия

Была изучена информативность оценки методом ИФА уровня растворимых рецепторов TNF α (I и II типа) и IL-6 в сыворотке крови у 117 больных с ВИЧ-инфекцией, 32 больных туберкулезом и 90 пациентов ВИЧ-инфекцией, ассоциированной с туберкулезом.

Установлено повышение количества растворимого рецептора TNF α II типа (PPp75) в сыворотке крови больных всех групп по сравнению с их уровнем в контроле. Наиболее высокие его значения зафиксированы при ВИЧ-ассоциированном туберкулезе (10887,50 \pm 851,30 пг/мл). Изменения показателей растворимых рецепторов TNF α I типа (PPp55) и PP IL-6 было не столь однозначным. У больных ВИЧ-инфекцией и ВИЧ-ассоциированным туберкулезом выявлено повышение уровня PPp55 TNF α и снижение количества PP IL-6 ($p < 0,001$). Тогда как у больных туберкулезом, напротив, зарегистрировано двукратное по сравнению с контрольной группой и в 3-5 раз по отношению к больным ВИЧ-инфекцией и ВИЧ-ассоциированным туберкулезом снижение PP TNF α I типа и статистически значимое увеличение PP IL-6.

Нами проведена оценка сопряженности уровня растворимых рецепторов у больных ВИЧ-инфекцией и туберкулезом. Проведенный анализ позволил подтвердить выявленные различия между группами больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией (в том числе и ассоциированной с туберкулезом). Выявлена сопряженность низкого уровня (< 300 пг/мл) PP I типа TNF α и туберкулеза ($\chi^2 = 157,961$ и превышает χ^2 st, $p = 0,000001$, 2 ст. свободы). Выявлена также сопряженность низкого уровня PPp 75 TNF α и туберкулеза ($\chi^2 = 34,401$ и превышает χ^2 st, $p = 0,00001$, 2 ст. свободы). Тогда как низкая концентрация PP IL-6, напротив, была сопряжена с ВИЧ-инфекцией ($\chi^2 = 75,555$; $p = 0,000001$, 2 ст. свободы).

При дополнительном анализе подтверждены также различия между группами больных ВИЧ-инфекцией с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом по уровню PP I типа TNF α и PP IL-6. У больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом выявлен относительно более низкий уровень PP IL-6 ($\chi^2 = 7,652$ и превышает χ^2 st, $p = 0,005$, 1 ст. свободы) и более высокий уровень PP II типа TNF α ($\chi^2 = 4,160$ и превышает χ^2 st, $p = 0,041$, 1 ст. свободы). В то же время не выявлено различий по уровню PP I типа TNF α у больных ВИЧ этих групп ($\chi^2 = 0,007$; $p = 0,935$; 1 ст. свободы).

ОСОБЕННОСТИ ИММУНОПАТОГЕНЕЗА И ДИАГНОСТИКИ ЛАТЕНТНЫХ ФОРМ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ В И С

Москалёв А.В., Астапенко П.В., Рудой А.С.

Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия

Введение. В России в настоящее время число больных хроническими формами и носителей вирусного гепатита В (ВГВ) и С (ВГС) составляет не менее 2 млн человек. ВГВ и ВГС включены в перечень социально значимых заболеваний, утвержденный постановлением Правительства РФ от 01.12.2004 г. № 715. Для гемоконтактных гепатитов, особенно ВГС, характерно преимущественно скрытое (латентное) течение. Даже острый гепатит С протекает, как правило, в безжелтушной, малосимптомной форме, а выявление латентных форм ВГВ и ВГС часто носит случайный характер. Это во многом связано и с тем, что наборы реагентов для их лабораторной диагностики из-за высокой антигенной изменчивости вирусов-возбудителей не всегда обладают необходимой чувствительностью. Затрудняет своевременное выявление латентных форм данных инфекций и то, что сопутствующие им неспецифические маркеры воспаления недостаточно изучены.

Материалы и методы. При первичном (скрининговом) лабораторном обследовании на наличие специфических серологических маркеров ВГВ (HBsAg) и ВГС (Anti-HCV-IgG) обследовано 2644 мужчин из центральных областей РФ, средний возраст – $20,1 \pm 2,9$ года. У 22 человек был выявлен HBsAg, у 30 – Anti-HCV-IgG. В течение последующих 13 месяцев при повторном обследовании данной группы HBsAg был обнаружен еще у 26, а Anti-HCV-IgG у 24 человек. Контрольная группа включала 26 условно здоровых лиц мужского пола в возрасте $21,2 \pm 1,8$ года. Лабораторные исследования включали: общий анализ крови, количественное определение глюкозы, общего белка, креатинина, фибриногена, общего билирубина, С-реактивного белка, альфа-амилазы, АлАТ, АсАТ. Белки системы комплемента С3, С5, уровни неоптерина определяли с помощью наборов ИФА фирмы «IBL» (Германия). Профили цитокинов: TNF α , IFN γ , IL1L – 1 β , 4, 6 и 8 изучали с помощью тест-систем ТОО «Цитокин», (Санкт-Петербург) и ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск) в ИФА. Функциональную активность лимфоцитов изучали в РБТЛ, применяя в качестве экзогенного стимулятора рекомбинантный интерлейкин-1 β (беталейкин) в концентрации 2, 4, 6, 8 и 10 пг/мл

Результаты. При скрининговом лабораторном обследовании в большинстве случаев были определены низкие концентрации HBsAg (от 0,5 до 15,8 нг/мл). У пациентов с латентной формой течения ВГС, выявленной при скрининге, были высокие уровни IgG к структурным и неструктурным белкам вируса (значение оптической плотности более 2,0), а показатели авидности суммарных антител к HCV выше 70%. У пациентов с серологическими маркерами ВГС, выявленными в течение последующих 13 месяцев, содержание в крови антител к различным индивидуальным белкам HCV и показатель авидности были значительно ниже. Среднее значение индекса IFN γ /IL-4 у пациентов этих групп было $0,5 \pm 0,1$ и $1,7 \pm 0,3$, а в контрольной группе – $5,5 \pm 0,4$. Показатели лейкоцитарной формулы крови больных с латентными формами

ВГВ и ВГС находились в пределах нормальных значений. Однако в сравнении с группой контроля количество лейкоцитов, лимфоцитов, палочкоядерных нейтрофилов, эозинофилов, моноцитов, СОЭ были достоверно увеличены, а сегментоядерных нейтрофилов снижены. Среди изученных биохимических показателей за пределами доверительных границ нормальных значений у пациентов с латентными формами ВГВ и ВГС, выявленных при скрининге, незначительно выходили уровни АлАТ, АсАТ. Средние концентрации цитокинов IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α и особенно IL-4 в сыворотке крови пациентов с латентными формами ВГВ и ВГС всех групп были достоверно выше аналогичных показателей лиц контрольной группы. Однако только содержание сывороточного IL-4 превышало верхние границы нормальных значений. Средние концентрации неоптерина у пациентов с латентными формами ВГВ и ВГС всех групп с высокой достоверностью превышали его средний уровень у лиц контрольной группы. В РБТЛ с беталейкином средние концентрации провоспалительных цитокинов у больных с латентно протекающими ВГВ и ВГС были ниже, чем у здоровых лиц. Проведенное исследование показало, что дефицит IL-1 β , TNF α , IFN γ , IL-6, IL-8 при избытке IL-4 играет ключевую роль в регуляции интенсивности воспаления и эффективности иммунной защиты и свидетельствует о недостаточности противовирусной активности клеточного звена иммунитета, что можно использовать в оптимизации лабораторной диагностики латентно протекающих вирусных гепатитов В и С.

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КОСТНО-СУСТАВНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА, ОСЛОЖНЕННОГО ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ К ШТАММАМ МИКОБАКТЕРИЙ ТУБЕРКУЛЕЗА

Потапенко Е.И., Васильева Г.Ю., Якунова О.А., Короленок О.Л., Тулякова Т.В.

ФГУ «СПб НИИ Фтизиопульмонологии Росмедтехнологии», Санкт-Петербург, Россия

Проблема лекарственной непереносимости сохраняет свою актуальность ввиду длительного и массивного применения антибактериальных препаратов, что приводит к утяжелению клинических форм туберкулеза, увеличению количества распространенных и остroteкущих процессов, наличию сопутствующей патологии.

Целью работы является изучение особенностей иммунологической реактивности у больных костно-суставным туберкулезом, осложненным лекарственной устойчивостью к микобактериям туберкулеза (МБТ).

В клинико-иммунологическое обследование были включены 30 пациентов костно-суставным туберкулезом, выделивших МБТ в операционном материале. В 83,3% случаев регистрировали МБТ с множественной лекарственной устойчивостью, в 16,7% – с полирезистентными штаммами микобактерий. Группа больных состояла из 23 мужчин (76,7%) и 7 женщин (23,3%), средний возраст – 37 лет. Туберкулезное поражение позвоночника наблюдалось у 60,0% пациентов, крупных суставов – у 13,3% больных, у 26,7% – сочетанное поражение позвоночника и суставов. Процессы сопровождалась множественными абсцессами у 83,8%, у половины больных

осложнялись свищами. Туберкулез других органов диагностировался у 76,7% больных, в основном туберкулез органов дыхания (60%) с бактериовыделением в 44,4% случаев. В послеоперационном периоде обострений легочного процесса не наблюдалось. Костный туберкулез приобрел торпидно-текущий характер у 16,7% больных.

Иммунный статус больных определяли с помощью комплекса серологических реакций – РПГ, РПК, ИФА; реакции бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ) в присутствии сухого очищенного туберкулина (ППД); субпопуляционного состава лимфоцитов в лимфоцитотоксическом тесте с использованием моноклональных антител фирмы «Медбиоспектр» (CD3, CD4, CD8, CD16, CD20, CD25, CD95, HLA-DR).

Установлено, что больные костно-суставным туберкулезом с лекарственной устойчивостью МБТ имеют выраженные нарушения в иммунном статусе. Специфический гуморальный ответ, определяемый по частоте обнаружения циркулирующих противотуберкулезных антител в комплексе серологических реакций с туберкулезным антигеном, колеблется от 84,6% случаев по РГЛ до 61,5% случаев по выявлению комплементсвязывающих антител и 64,5% случаев по выявлению антител в ИФА. Специфическая чувствительность РБТЛ у больных составляет 45,5% случаев. При одновременном учете трех типов специфических реакций (РПГ+РПК+ИФА) процент выявленных положительных результатов увеличивается до 92,3% случаев. Определение субпопуляционного состава лимфоцитов показывает снижение абсолютного количества CD4⁺лф в 76,9%, а также понижение содержания CD8⁺лф в 53,8% случаев, что, в свою очередь, вызывает нарушение геморегуляторного индекса (CD4/CD8) в 74% случаев. Содержание клеток, несущих маркер «поздней активации» HLA-DR снижается в 46,1% случаев. Отмечено изменение количества клеток апоптоза в половине случаев. Рост абсолютного содержания CD16⁺ и CD20⁺ определяется лишь в 15,3% случаев по каждому маркеру лф.

Таким образом, у больных костно-суставным туберкулезом с лекарственной устойчивостью МБТ иммунный ответ развивается преимущественно по гуморальному типу с невыраженным клеточным ответом, что определяет эту группу больных на включение в комплексную терапию эффективных этиотропных средств в сочетании с иммуномодуляторами, направленными на усиление пролиферативной способности лимфоцитов.

ИЗМЕНЕНИЕ АКТИВНОСТИ НАД(Ф)-ЗАВИСИМЫХ ДЕГИДРОГЕНАЗ В ЛИМФОЦИТАХ КРОВИ В ДИНАМИКЕ ИНФЕКЦИОННОГО ПРОЦЕССА У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ В

Родина Д.В., Савченко А.А., Цуканов В.В.

НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, г. Красноярск, Россия

Одним из перспективных направлений, позволяющих охарактеризовать патогенез нарушения реактивности иммунной системы при инфекционном процессе, является изучение метаболизма клеток иммунной системы. На сегодняшний день установлено, что функциональные проявления лимфоцитов, например, такие как дифференцировка, пролиферация, синтез рецепторов и цитокинов,

осуществляются только при соответствующем изменении их метаболизма. Целью исследования явилось изучение особенностей активности НАД- и НАДФ-зависимых дегидрогеназ в лимфоцитах крови у больных острым вирусным гепатитом (ОВГВ) в динамике инфекционного процесса.

Обследовано 76 пациентов инфекционных больниц г. Красноярска с диагнозом острый вирусный гепатит В, среднетяжелое течение (31 женщина и 45 мужчин). Диагноз ОВГВ устанавливался при помощи стандартных клинико-биохимических методов и верифицировался обнаружением с помощью иммуноферментных методов специфических маркеров – HbSAg, HBeAg, специфических иммуноглобулинов G и M к HBeAg, общих антител к HBeAg и вирусной ДНК. Из обследования исключались лица, инфицированные другими вирусами гепатитов и вирусом иммунодефицита человека. Обследование проводилось в три этапа: 1) в первые дни госпитализации в стационар; 2) амбулаторно, через три месяца от момента первого обследования; 3) амбулаторно, через 6 месяцев после первого обследования. В качестве контроля обследовано 106 здоровых людей (49 женщин и 57 мужчин). Определение активности дегидрогеназ в лимфоцитах проводили биолюминесцентным методом.

При обследовании в первые дни госпитализации обнаружено, что у больных ОВГВ в лимфоцитах крови по сравнению с контрольным уровнем снижена активность анаэробной и аэробной реакций лактатдегидрогеназы (ЛДГ), НАДФ- и НАД-зависимых изоцитратдегидрогеназ (ИЦДГ), НАД- и НАДН-зависимой реакции малатдегидрогеназы (МДГ) и НАДН-зависимой реакции глутаматдегидрогеназы (ГДГ), при увеличении уровней НАД- и НАДФН-зависимых реакций ГДГ. Через 3 месяца у больных ОВГВ в лимфоцитах крови нормализовалась активность НАД-зависимой ИЦДГ, а также НАД- и НАДФН-зависимых реакций ГДГ, но повысилась (по сравнению с исходным уровнем) активность глицерол-3-фосфатдегидрогеназы и глутатионредуктазы. Уровни активности остальных исследуемых ферментов как относительно исходного уровня, так и контрольного статистически достоверно не изменились. Через 6 месяцев у больных ОВГВ в лимфоцитах крови дополнительно нормализовалась активность аэробной реакции ЛДГ и НАД-зависимой реакции МДГ.

Таким образом, на момент госпитализации больных ОВГВ метаболический статус лимфоцитов крови характеризуется снижением интенсивности анаэробных и аэробных энергетических процессов. Причем субстратный поток по циклу трикарбоновых кислот, который осуществляет субстратную поддержку кислородного дыхания, снижен как на уровне ИЦДГ, так и МДГ. На этом этапе инфекционного процесса взаимосвязь цикла трикарбоновых кислот с реакциями аминокислотного обмена определяется усилением НАД-зависимого поступления субстратов на цикл Кребса и повышенным уровнем НАДФН-зависимого оттока с энергетических реакций. Через 3 месяца после госпитализации в лимфоцитах крови больных ОВГВ происходит нормализация взаимосвязи цикла трикарбоновых кислот и реакций аминокислотного обмена, но при сохранении сниженной активности ферментов, характеризующих интенсивность энергетических реакций. И только через 6 месяцев выявляется значимое изменение метаболического статуса лимфоцитов у больных ОВГВ, характеризующееся

восстановлением нормального уровня аэробного дыхания и сохранением сниженной активности ферментов, определяющих интенсивность анаэробных процессов.

АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ «ПРОТЕФЛАЗИДА» ПРИ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ С ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Сагатова М., Шамсиев Ф.М.

*НИИ педиатрии МЗ РУз, г. Ташкент
Республика Узбекистан*

Целью настоящего исследования явилась оценка иммунного статуса больных детей хронической пневмонией в динамике лечения «Протефлазидом». В пульмонологическом отделении Научно-исследовательского института педиатрии проведено обследование 38 больных детей в возрасте 3-5 лет, получавших «Протефлазид» (по схеме *per os* начиная с 7-8 капель в сутки 3-4 дня, повышая дозировку до 12-18 капель в сутки в три приема – до 20 дней). Через 3 месяца курс лечения повторяли. Контрольную группу составили 20 практически здоровых детей того же возраста. Перед началом лечения был исследован иммунный статус (CD3, CD4, CD8, CD16, CD20, IL-1 β , IL-8, IgG, IgA, IgM, ФАН И ЦИК). У всех больных детей при поступлении в стационар выявлено достоверное ($p < 0,001$) уменьшение количества CD3 $^{+}$, CD4 $^{+}$ и CD8 $^{+}$ клеток. Фагоцитарная активность была снижена по сравнению с контрольной группой. Количество CD16 было повышенным. Концентрация иммуноглобулина G была снижена, а M – повышена ($p < 0,05$). Через 3 месяца после начала приема «Протефлазида» анализ иммунологических исследований выявил достоверное увеличение содержания CD3 $^{+}$, CD4 $^{+}$ и CD8 $^{+}$ лимфоцитов ($p < 0,001$). Концентрация IgG и IgM в сыворотке больных детей и фагоцитарная активность нормализовалась по сравнению с данными до лечения ($p < 0,001$). Следовательно, применение «Протефлазида» при хронической пневмонии у детей с герпесвирусной инфекцией способствует восстановлению нарушенных функций иммунной системы путем повышения активности иммунорегуляторных субпопуляций T-лимфоцитов, неспецифического фактора защиты организма.

ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ IL-6 И ЕГО РЕЦЕПТОРА В КАЧЕСТВЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО КРИТЕРИЯ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ТУБЕРКУЛЕЗА ОРГАНОВ ДАХАНИЯ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Сафронов А.Е., Маркелова Е.В.

*Приморская детская краевая клиническая туберкулезная больница, г. Владивосток, Россия
ГОУ ВПО «Владивостокский государственный медицинский университет Росздрава», г. Владивосток, Россия*

Туберкулез остается одной из главных проблем здравоохранения в мире. Ухудшение эпидемиологической ситуации как в России, так и во всем мире сопровождается выраженными качественными изменениями течения туберкулезной инфекции. При этом наиболее тяжелые, распространенные и бурно прогрессирующие формы заболевания наблюдаются среди впервые заболевших.

Идет формирование полирезистентных к лекарственным препаратам стандартной антибактериальной терапии штаммов микобактерий. Течение туберкулезной инфекции определяет в основном состояние иммунитета, как врожденного, так и приобретенного. Уже доказано, что специфический клеточный иммунитет играет центральную роль в формировании резистентности к туберкулезу и имеет более существенное значение в борьбе с возбудителем, чем гуморальный ответ. Учитывая, что одна из биологических стратегий микобактерии, позволяющих ей избежать гибели, состоит в способности бактерий индуцировать секрецию макрофагами IL-6, который подавляет в T-клетках синтез цитокинов, активизирующих макрофаги и экспрессию в них индуцибельной NO-синтазы.

Цель исследования: определить уровень IL-6, IL-6 SR у больных детей и подростков с туберкулезом органов дыхания в зависимости от формы и распространенности процесса.

Результаты и обсуждение. Было проведено исследование сыворотки у детей и подростков больных туберкулезом органов дыхания у которых были распространенные формы с распадом и бактериовыделением. Содержание IL-6 составило $39,308 \pm 12,726$ пг/мл, а значения его рецептора – $5,290 \pm 0,027$ нг/мл.

2-я группа была представлена больными с ограниченными процессами и без выделения микобактерий. У пациентов этой группы содержание IL-6 в сыворотке крови составило $21,323 \pm 6,541$ пг/мл, показатель рецептора IL-6 SR определился на уровне $5,245 \pm 0,027$ нг/мл.

При расчете критерия Манна–Уитни были получены следующие данные: критические точки ≤ 49 и ≥ 84 при уровне значимости $\alpha = 0,05$, ($p < 0,05$).

Данное исследование показывает, что чем выше показатель IL-6, тем больше имеет место распространенность туберкулезного процесса и значительнее повреждение легочной ткани.

ВЛИЯНИЕ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НА ЭКСПРЕССИЮ ЦИТОКИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Семикина Е.Л., Ходунова Т.В., Копыльцова Е.А., Милая О.В.

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва, Россия

Развитие инфекционных заболеваний в периоде новорожденности серьезно нарушает нормальное формирование системы клеточного иммунитета. Реакция лимфоцитарных рецепторов новорожденных на развитие инфекции мало изучена.

Целью нашего исследования явилось изучение изменения экспрессии цитокиновых рецепторов лимфоцитов крови у новорожденных детей с инфекционными заболеваниями и без них.

Нами было обследовано 84 ребенка в возрасте от 3 до 30 дней, из которых 44 ребенка родились доношенными, а 40 детей были недоношенными 28-36 недель гестации. Около половины обследованных детей страдали локальными гнойно-воспалительными заболеваниями (сегментарная пневмония, отит, омфалит). Исследования проводились на первой неделе жизни, а затем повторно в возрасте 1 месяца. Лимфоциты крови изучались

методом проточной цитофлуориметрии (BD FACSCalibur, CellQuest Software). Экспрессия рецепторов CD25, CD122 (Rc IL2), CD124 (Rc IL4), CD125 (Rc IL5), CD128 (Rc IL8), CD210 (Rc IL10) оценивалась по уровню процента позитивных клеток в лимфоидном регионе.

Результаты. Экспрессия Rc IL-4 и Rc IL-5 у обследованных детей была невысокой (от $2,4 \pm 0,3$ и $3,5 \pm 0,6\%$ соответственно в возрасте 1 недели до $3,5 \pm 0,6$ и $6,2 \pm 0,8\%$ соответственно в возрасте 1 месяца) и не имела существенной динамики. Экспрессия высокоаффинной субъединицы (CD122) Rc IL-2 возрастала у доношенных детей в течение первого месяца жизни. Развитие инфекционных заболеваний у недоношенных угнетало эту активацию. Уровень экспрессии Rc IL-8 значительно повышался у доношенных и недоношенных детей с инфекциями уже на 1-й неделе жизни ($12,0 \pm 2,0$ и $16,6 \pm 4,5$ против $6,6 \pm 1,8$ и $5,7 \pm 2,2\%$ у доношенных и недоношенных без инфекций). У недоношенных детей с инфекционными заболеваниями повышение сохранялось в возрасте 1 месяца. Экспрессия рецептора к противовоспалительному цитокину IL-10 увеличивалась у всех детей в течение 1 месяца жизни. При развитии инфекций у доношенных отмечалось значительное повышение экспрессии Rc IL-10 уже на 1-й неделе жизни ($13,2 \pm 3,9$ против $4,0 \pm 1,1\%$ у детей без инфекции), у недоношенных такая реакция появлялась только в 1 месяц ($17,2 \pm 3,4$ против $8,3 \pm 2,4\%$ у детей без инфекции).

Таким образом, локальные инфекционные заболевания у новорожденных усиливают активацию лимфоцитов у доношенных (увеличивается экспрессия Rc IL-2 и Rc IL-8). Адекватный ответ у недоношенных отмечается позднее или угнетается. При инфекциях у недоношенных детей отмечается недостаточная реакция рецепторов к противовоспалительному цитокину IL-10, что может быть одним из факторов генерализации воспаления.

АНАЛИЗ ЧАСТОТЫ СЕРОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ У ДОНОРОВ

Терских В.А., Гаренских Н.В., Ковалева Н.Э., Маларева С.Я., Базарный В.В.

*ГОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия Росздрава, г. Екатеринбург, Россия
Свердловская областная клиническая больница № 1,
ГУЗ СПК № 2 «Сангвис», г. Екатеринбург, Россия
Центр по профилактике и борьбе со СПИДом
и инфекционными заболеваниями, г. Сургут, Россия*

С 1993 года мы занимаемся серологическим мониторингом донорской популяции города Екатеринбурга. В данном сообщении представлены результаты ретроспективного анализа лабораторных данных, полученных при обследовании доноров нескольких учреждений с января 2001 года по декабрь 2007 года. Отбор доноров проводился на основании критериев, утвержденных отечественным законодательством. Для выявления Hbs-Ag и суммарных антител к вирусу гепатита С (анти-HCV), указанных маркеров применяли метод твердофазного гетерогенного ИФА с использованием тест-систем производства НПО «Диагностические системы» (г. Нижний Новгород), ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск).

Результаты. Уровень серопозитивных доноров в последние годы имеет устойчивую тенденцию к снижению ($0,9-1,3\%$ в разных учреждениях службы крови). Он существенно ниже у «кадровых» доноров. В структуре серологических маркеров по-прежнему преобладают анти-HCV, хотя отмечено заметное снижение встречаемости данного маркера в среднем в 2,5 раза. Hbs-антиген обнаружился в среднем у $0,75\%$ доноров в 2003 году и у $0,15\%$ — в 2007 году.

Анализ полученных данных позволяет говорить о наличии общих тенденций в динамике донорской популяции Урало-Сибирского региона. Снижение уровня серопозитивных доноров позволяет полагать, что риск развития гемотрансмиссивных заболеваний у реципиентов крови постоянно снижается.

АНАЛИЗ VNTR ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА IL-1RA У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ РУССКОЙ ЭТНИЧЕСКОЙ ГРУППЫ ЧЕЛЯБИНСКОЙ ОБЛАСТИ

Тимофеева С.В., Бурмистрова А.Л., Суслова Т.А., Сташкевич Д.С., Ананьева И.П.

*Научно-учебный центр молекулярной иммуногенетики
УРО РАН, г. Челябинск, Россия
ГОУ ВПО «Челябинский государственный университет»,
г. Челябинск, Россия
ОГУП «Челябинская областная станция переливания
крови», г. Челябинск, Россия
ГУЗ «Противотуберкулезный диспансер № 3»,
г. Челябинск, Россия*

Кластер генов IL-1, включающий гены IL-1-RA и IL-1 β , является важным компонентом, определяющим гиперчувствительность замедленного типа и участвующим в развитии туберкулеза. В гене IL-1RA известен минисателлитный полиморфизм — вариабельность по числу 86-членных tandemных повторов (VNTR) во 2-м интроне, для которого известно существование пяти аллелей.

Почти 50% европейской популяции являются носителями аллеля A2 гена IL-1RA. Широкая распространенность данного аллеля среди популяций позволяет гетерозиготам A1/A2 (4 и 2 повтора соответственно) быть наиболее устойчивыми к туберкулезу легких. Гомозиготы A2/A2, согласно Santtila S. et al., намного чаще подвергаются различным инфекционным и воспалительным заболеваниям.

Цель: провести сравнительный анализ частот аллелей и генотипов гена IL-1RA у больных туберкулезом и здоровых представителей русской этнической группы Челябинской области.

Материалы и методы. Исследуемую группу составили 62 больных туберкулезом легких, находящиеся на стационарном лечении в ГУЗ «Противотуберкулезный диспансер № 3» г. Челябинска, и 213 здоровых доноров ОГУП «Челябинская областная станция переливания крови» русской этнической группы, одинакового социально-экономического статуса. Генотипирование проводилось методом прямой амплификации наборами реагентов ИХБФМ СО РА (г. Новосибирск).

Результаты и обсуждение. Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфизма

гена IL-1RA не обнаружил статистически значимых различий в группах наблюдения. На уровне тенденции у больных туберкулезом по сравнению с контролем повышена частота гетерозиготного генотипа A1/A2 (49 и 39% соответственно) и снижена частота гомозиготного генотипа A2/A2 (1,96 и 7% соответственно).

Вероятно, полиморфизм генов IL-1RA у русских Челябинской области не относится к генам чувствительности к туберкулезу легких. В дальнейшем необходимо проследить ассоциацию между заболеваемостью туберкулезом и другими генетическими факторами.

ФОРМИРОВАНИЕ КЛЕТОК ПАМЯТИ НА АНТИГЕНЫ ВИРУСОВ КОРИ И КРАСНУХИ У ДЕТЕЙ, ПРИВИТЫХ ВАКЦИНОЙ «ПРИОРИКС»

Топтыгина А.П., Семикина Е.Л.¹, Алешкин В.А.

ФГУН МНИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, Москва, Россия

¹ ГУ «Научный центр здоровья детей РАМН», Москва, Россия

Иммунологическая память является одним из основных свойств адаптивного иммунитета. Клетки памяти, в отличие от обычных лимфоцитов, способны жить многие годы и даже десятилетия, обеспечивая организму эффективную защиту в случае повторного контакта с антигеном. Клетки иммунологической памяти являются высоко дифференцированными лимфоцитами и включают как Т-лимфоциты, обеспечивающие клеточный компонент иммунной реакции, так и В-клетки и долгоживущие плазматические клетки, синтезирующие защитные антитела. У человека оптимальным маркером, позволяющим отличить клетки памяти (T_m) от нативных лимфоцитов, оказался трансмембранный гликопротеин CD45. Так, нативные Т-лимфоциты имеют фенотип $CD45RA^+CD45RO^-$, тогда как T_m , напротив, демонстрируют $CD45RA^-CD45RO^+$ фенотип. По экспрессии L-селектина (CD62L) и хемокина CCR7 T_m делят на центральные (фенотип $CCR7^+CD62L^{hi}$) и эффекторные (фенотип $CCR7^-CD62L^{lo}$). Однако оказалось, что T_m эффекторы, в свою очередь, разделяются на типичные T_m эффекторы с фенотипом $45RA^-CCR7^-CD62L^{lo}$ и окончательно дифференцированные (ранее их называли псевдонаивные Т-лимфоциты) T_m эффекторы с фенотипом $CD45RA^+CCR7^-CD62L^{lo}$. Также большое значение придается экспрессии на T_m таких костимулирующих молекул, как CD28 и CD27. Для поддержания антигеннезависимой гомеостатической пролиферации T_m , как и для поддержания популяции наивных лимфоцитов, необходимо присутствие гомеостатических цитокинов. Так, для $CD8^+ T_m$ главным гомеостатическим цитокином является IL-15. Известно, что как центральные, так и эффекторные $CD4^+ T_m$ синтезируют IL-21, в отличие от нативных и активированных $CD4^+$ клеток. Долговременная иммунологическая память формируется далеко не на все патогены. Однако корь, краснуха и эпидемический паротит относятся как раз к тем немногим десяткам инфекционных заболеваний, против которых удалось получить высокоэффективные вакцины.

У 10 детей (4 мальчика и 6 девочек) в возрасте от 1 до 2 лет, впервые привитых вакциной «Приорикс»,

содержащей живые штаммы вирусов кори, краснухи и паротита и 8 детей (3 мальчика и 5 девочек) в возрасте от 6 до 7 лет, ревакцинированных той же вакциной, определяли количество клеток памяти на проточном цитофлюориметре FASCalibur (BD Biosciences, США), а также оценивали специфические клеточные реакции на антигены вирусов кори и краснухи по интенсивности клеточной пролиферации и продукции цитокинов методом проточной флюориметрии на двулучевом лазерном автоматическом анализаторе (BioPlex Protein Assay System, Bio-Rad).

Показано, что на 7-й день после ревакцинации отмечается увеличение количества T_m как $CD4^+$, так и $CD8^+$ лимфоцитов. Эта тенденция сохраняется и через 1,5 месяца, тогда как у впервые привитых такой подъем количества T_m обнаруживался значительно позже. Также было показано, что антигены вирусов кори и краснухи не вызывают пролиферации или синтеза цитокинов у интактных детей. В то же время у привитых отмечалась как пролиферативная реакция, так и продукция цитокинов на указанные антигены. У ревакцинированных детей на 7-й день после прививки отмечалось снижение специфических клеточных реакций, а спустя 1,5 месяца как пролиферация, так и продукция цитокинов была даже выше исходной. Наиболее информативными оказались IL-6, IFN γ , TNF α , IL-4, IL-1, тогда как концентрации IL-5, IL-7, IL-8 и IL-12 практически не изменялись под действием антигенов.

Таким образом, удалось показать, что можно оценить процесс формирования T_m как количественно по CD-маркерам, так и функционально по специфическому клеточному иммунному ответу на антигены кори и краснухи.

СОСТОЯНИЕ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ С ПНЕВМОНИЕЙ

Шамсиев Ф.М., Алимова К.И.

НИИ Педиатрии МЗ РУз, г. Ташкент, Республика Узбекистан

В условиях снижения индекса здоровья населения и падения рождаемости, особенно актуальной становится проблема рождения здорового ребенка. При этом наличие у беременной женщины латентной инфекции любой локализации является существенным фактором перинатальной патологии и причиной широкого спектра инфекционных повреждений плода. Острая пневмония у новорожденных — это следствие пре-, интра- и перинатального инфицирования легочной паренхимы патогенными, но чаще условно патогенными микробами: вирусами цитомегалии и простого герпеса, респираторно-синцитиальными и аденовирусами, энтеровирусами. Целью исследования явилось изучение состояния иммунной системы у доношенных и недоношенных новорожденных с пневмонией. Нами были обследованы 48 новорожденных, из которых 28 детей с пневмонией составили 1-ю группу, и 20 практически здоровых новорожденных составили 2-ю группу. Иммунологическое обследование включало изучение клеточного, гуморального и цитокинового параметров. Анализ проведенных исследований показало, что уровень $CD3^+$, $CD4^+$ лимфоцитов, IgG, IgA и фагоцитоз были достоверно снижены в 1-й группе ($p < 0,01$). При этом уровень лактоферрина был снижен в 1,86 раза ($p < 0,01$). Таким образом, возникновению неонатальных

пневмоний способствует недостаточность получаемых от матери факторов иммунитета (трансплацентарные IgG и цитокины; молочные IgG и секреторный IgA, гранулоциты Т- и В-лимфоциты, белки системы комплемента, лизоцим, лактоферрин и лактоферрицины) и «физиологическая иммунодефицитность» новорожденного, которая затрагивает все функции иммунной системы и прежде всего механизмы врожденного иммунитета.

ИЗУЧЕНИЕ СРАВНИТЕЛЬНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ «ЦИТОВИРА-3» И «РЕМАНТАДИНА» ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ОСТРЫХ ИНФЕКЦИЙ ВЕРХНИХ И НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ В ОРГАНИЗОВАННЫХ КОЛЛЕКТИВАХ

Шипицын К.С., Огарков П.И., Жоголев С.Д., Смирнов В.С., Жоголев К.Д., Удальцов О.Е., Колесников В.В.

ВМА, Санкт-Петербург, Россия

Введение. Проблема острых болезней органов дыхания в организованных коллективах чрезвычайно актуальна в связи с высоким уровнем заболеваемости. Развитие этих заболеваний, как правило, происходит при недостаточности иммунитета. Респираторные вирусы вызывают не только острые респираторные инфекции верхних дыхательных путей, но наряду с пневмококками и другими бактериями нередко причастны к возникновению острых бронхитов и пневмоний. В этой связи одним из перспективных направлений профилактики острых заболеваний как верхних, так и нижних дыхательных путей является применение иммуномодулирующих средств с противовирусными свойствами.

Цель и задачи исследования: определение эпидемиологической эффективности применения «Цитовира-3» совместно с гриппозной и пневмококковой вакцинами для снижения заболеваемости ОРЗ, острым бронхитом

и внебольничной пневмонией в организованных коллективах в сравнении с эффективностью ремантадина.

Материалы и методы. Исследование проводилось в трех группах лиц 18-20 лет вновь сформированного коллектива. Сразу после комплектования в декабре 2007 года весь состав коллектива был вакцинирован «Грипполом» и «Пневмо-23». Кроме того, одна группа лиц из 140 человек в течение 4-х дней получала курс «Цитовира-3» по 1 капсуле 3 раза в день. Другая группа лиц численностью 141 человек в течение 10 дней ежедневно принимала по 1 таблетке (0,05 г) «Ремантадина». 143 человека группы сравнения получали плацебо препарата «Цитовир-3» (лактат натрия). В последующие 4 месяца проводился тщательный учет заболеваемости ОРЗ, острым бронхитом и пневмонией по группам. По этим данным определялась эпидемиологическая эффективность препаратов.

Результаты. Через 1, 3 и 4 месяца после начала применения препаратов суммарная заболеваемость ОРЗ, острыми бронхитами и пневмонией среди принимавших «Цитовир-3» была соответственно в 3,3, 2,0 и 1,7 раза меньше, чем в группе, получавших плацебо ($p < 0,001$). Среди принимавших ремантадин заболеваемость была соответственно в 1,9, 1,6 и 1,3 раза меньше, чем в группе сравнения ($p < 0,05$). Таким образом, коэффициент эффективности «Цитовира-3» через 1, 3, и 4 месяца после применения составил соответственно 69,8, 51,1 и 39,9%, а «Ремантадина» — только 47,6, 37,1 и 23,9%.

Заключение. Установлена значительная эпидемиологическая эффективность «Цитовира-3» на фоне вакцинации «Грипполом» и «Пневмо-23» в отношении острых заболеваний верхних и нижних дыхательных путей, особенно на протяжении первого месяца после применения препарата (69,8%), существенно превысившая эффективность «Ремантадина».