



Аллергология и иммунология

Том 21 № 1
2020

Редакционная коллегия

Главный редактор

Р.И. СЕПИАШВИЛИ

И.П. Балмасова, Н.М. Бережная, А.Г. Габибов, И.С. Гуцин,
С.М. Деев, Н.И. Ильина, З.Г. Кадагидзе, В.А. Козлов,
Р.В. Петров, В.И. Покровский, Е.С. Северин,
Т.А. Славянская (ответственный секретарь),
Г.Т. Сухих, А.В. Тутельян, Т.Г. Федоскова, Р.М. Хаитов,
Р.А. Ханферьян, В.А. Черешнев

Москва

Издательство «Медицина – Здоровье»

Аллергология и иммунология

Официальный орган Союза аллергологов и иммунологов СНГ

Том 21 № 1
2020

Volume 21 Number 1
2020

Allergology and Immunology

Official Journal of the CIS Society of Allergology and Immunology

Журнал *Аллергология и иммунология*
цитируется в реферативных и справочных изданиях:
Current Contents
Index Medicus
Excerpta Medica
Immunology Abstracts
ASCA
Science Citation Index

Журнал *Аллергология и иммунология* зарегистрирован Государственным комитетом РФ по печати 12.08.1999 г. Регистрационный номер 019204.

Охраняется законом РФ № 5351-1 «Об авторском праве и смежных правах» от 9 июля 1993 г. Воспроизведение всего издания или его части любым способом запрещается без письменного разрешения издателя. Нарушение закона будет преследоваться в судебном порядке.

Решением Высших аттестационных комиссий (ВАК) России и других стран СНГ журнал *Аллергология и иммунология* включен в перечень периодических научных и научно-технических изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендуется публикация основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук (медицинские и биологические науки).

Адрес редакции

117513 Москва, ул. Островитянова, 4, Институт иммунофизиологии
Тел.: (495) 735-1414; Факс: (495) 735-1441; E-mail: info@wipocis.org
Web site: www.isir.ru

© 2020 Российская академия наук
© 2020 Всемирная организация по иммунопатологии
© 2020 Союз аллергологов и иммунологов СНГ
© 2020 Издательство «Медицина–Здоровье»

Аллергология и иммунология

Том 21 № 1
2020

Статьи и обзоры

Full Papers and Reviews

М.Ф. Иванов, И.П. Балмасова, Е.С. Малова,
Р.И. Сепиашвили³
*Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: гумо-
ральный иммунный ответ*

5 M.F. Ivanov, I.P. Balmasova, E.S. Malova, R.I. Sepiashvili
*Hemorrhagic fever with renal syndrome: humoral im-
mune response*

И.В. Нестерова, Г.А. Чудилова, Т.В. Русинова, В.Н. Павленко,
С.В. Ковалева, В.А. Тараканов, Я.А. Юцкевич, С.Б. Базлов
*Фенотипическая вариабельность субпопуляций нейтрофиль-
ных гранулоцитов CD64⁺CD32⁺CD16⁺CD11b⁺ и
CD64⁺CD32⁺CD16⁺CD11b⁺ в экспериментальных моделях
бактериальной и вирусно-бактериальной ко-инфекции в си-
стеме in vitro*

12 I.V. Nesterova, G.A. Chudilova, T.V. Rusinova,
V.N. Pavlenko, S.V. Kovaleva, V.A. Tarakanov,
Ya.A. Yutskevich, S.B. Bazlov
*Phenotype variations of CD64⁺CD32⁺CD16⁺CD11b⁺ and
CD64⁺CD32⁺CD16⁺CD11b⁺ neutrophilic granulocytes
subsets in experimental in vitro models of bacterial
and viral-bacterial co-infection*

Е.А. Левкова, С.З. Савин, Т.А. Славянская
*Особенности сезонных аллергических ринитов
у детей раннего возраста*

20 E.A. Levkova, S.Z. Savin, T.A. Slavyanskaya
Features of seasonal allergic rhinitis in young children

П.В. Бережанский, Н.С. Татаурщикова
*Особенности течения аллергического ринита у детей
в городских условиях*

23 P.V. Berezhansky, N.S. Taturshchikova
*Characteristic features of allergic rhinitis in children
under urban conditions*

Т.Г. Мелконьянц, И.М. Быков, В.А. Крутова,
Р.И. Сепиашвили, К.А. Попов, Ю.В. Грушевская,
Х.П. Бербериди, И.В. Суглобова, О.В. Дьяков
*Влияние метаболической терапии на показатели окисли-
тельного стресса у больных с воспалительными заболева-
ниями органов малого таза на фоне эндокринных нарушений*

28 T.G. Melkonians, I.M. Bykov, V.A. Krutova,
R.I. Sepiashvili, K.A. Popov, Yu.V. Grushevskaya,
H.P. Berberidi, I.V. Suglobova, O.V. Dyakov
*Influence of metabolic therapy on oxidative stress indica-
tors in patients suffering from inflammatory diseases of
the pelvis organs against the background of endocrine
disorders*

Тезисы докладов XIII Всемирного конгресса по астме, аллерги
и иммунопатологии и III Международного конгресса
по молекулярной аллергологии (Москва, 22–24 октября 2020)

32 Abstracts of the XIII World Congress on Asthma, Allergy
and Immunopathology and the III International Congress
on Molecular Allergology (Moscow, October 22–24, 2020)

Авторский указатель

54 Author Index

К юбилею профессора Н.В. Гогобашвили

55 Jubilee: Professor Nodar Gogebashvili

Правила для авторов

4 Author's Instructions

Правила для авторов

составлены с учетом «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов

Виды публикаций и их объем

Журнал публикует *оригинальные статьи, обзоры, краткие сообщения* по актуальным вопросам аллергологии и иммунологии, представляемые членами Союза аллергологов и иммунологов СНГ. Под рубрикой «*Письма Редактору*» публикуются сообщения, содержащие важные результаты и требующие срочной публикации. В разделе «*Хроника*» размещаются материалы о прошедших симпозиумах и конференциях. В разделе «*Рецензии*» публикуются рецензии на книги, обзоры, другие печатные издания, представляющие интерес для читателей журнала.

Основным видом публикации являются *оригинальные статьи*, объем которых вместе с таблицами и списком литературы не должен превышать 30000 знаков (~16 машинописных страниц, напечатанных через 2 интервала) и 6 рисунков.

Максимальный объем *обзора* вместе с таблицами и списком литературы не должен превышать 350000 знаков (~20 машинописных страниц, напечатанных через 2 интервала).

Оформление рукописей

Рукописи статей представляются в редакцию в двух экземплярах, отпечатанные на лазерном принтере через 2 интервала. Текст статьи должен быть представлен также в электронной форме, на дискете (правила оформления электронной версии см. ниже).

На первой странице необходимо указать:

- заглавие статьи;
- инициалы и фамилии авторов;
- названия учреждений, в которых работают авторы;
- УДК;
- фамилия автора, с которым будет осуществляться переписка, дополнительные сведения (полный почтовый адрес, служебный и домашний телефоны, факс, адрес электронной почты);
- краткое резюме статьи на русском языке;
- ключевые слова (не более 8) на русском языке.

На второй странице приводится резюме статьи и ключевые слова на английском языке.

Оригинальные статьи должны содержать:

- «Введение»;
- «Материалы и методы»;
- «Результаты и обсуждение»;
- «Заключение»;
- «Список литературы».

Использование сокращений слов, имен, названий, терминов допускается только с первоначальным указанием полного названия.

Таблицы, рисунки, другие иллюстративные материалы не включаются в текст статьи, а представляются на отдельных листах. Таблицы и рисунки нумеруются в порядке их упоминания в тексте. На полях рукописи указываются места их расположения.

Все иллюстрации представляются в двух экземплярах. На обороте рисунка или таблицы карандашом следует указать номер таблицы или рисунка, фамилию первого автора и название статьи. Подписи к рисункам печатаются после текста статьи. Сначала дается общая подпись к рисунку, а затем – расшифровка цифровых или буквенных обозначений.

Журнал публикует только черно-белые рисунки и фотографии. Фотографии должны быть контрастными, хорошо проработанными в деталях и отпечатанными на белой глянцевой бумаге.

Цитируемая в статье литература приводится в алфавитном порядке (сначала – работы, опубликованные на русском языке, затем – работы, вышедшие на других языках). Не допускаются ссылки на неопубликованные работы. Ссылка на статью, находящуюся в печати (in press), возможна только при условии ее

принятия к публикации. В тексте в квадратных скобках дается ссылка на порядковый номер по списку литературы. Для журнальных статей указываются все авторы, приводится название статьи, сокращенное название журнала, год издания, том и номер, страницы. Для книг – авторы (редакторы), название, издательство, год издания, количество страниц.

Просим обратить особое внимание на расстановку точек, запятых, слэшей (/) в соответствии с приведенными ниже примерами, так как это напрямую влияет на распознавание ссылок системой цитирования.

СТАТЬИ В ЖУРНАЛАХ

Авдонкина Н.А., Славянская Т.А., Балдуева И.А., Сальникова С.В. Иммунобиологические маркеры: диагностическое и прогностическое значение при раке мочевого пузыря // *Аллергология и иммунология*. 2015. Том 16. № 4. С. 358–364.

Alexandrov L.B. Signatures of mutational processes in human cancer // *Nature*. 2013. Vol. 500. P. 415–421.

КНИГИ

Калинина Н.М., Кетлинский С.А., Оковитый С.В., Шуленин С.Н. Заболевания иммунной системы. Диагностика и фармакотерапия. М.: Эксмо, 2008. 258 с.

Электронная версия статьи должна быть представлена на CD ROM. Для набора текста допускается использование текстового редактора Microsoft Word for Windows (любая версия, которая должна быть оговорена). Весь текст статьи оформляется в виде одного файла, поименованного по фамилии первого автора, за исключением таблиц и рисунков, каждый из которых представляется в виде отдельного файла. При наборе текста статьи просим использовать возможно меньшее число шрифтов, применять жесткие концы строк только для разделения абзацев, форматировать текст без переносов и не применять специальные стили, шаблоны и макрокоманды.

В электронном виде принимаются как сканированные (с достаточно высоким разрешением), так и рисованные на компьютере черно-белые иллюстрации. Для полутонных фотографий и штриховых рисунков желательно использовать формат TIF или GIF.

Бумажный и компьютерный варианты рукописи должны быть абсолютно идентичны.

В сопроводительной записке следует пояснить содержание всех файлов, их форматы, кодировку специальных символов и т. п.

Статьи, ранее опубликованные или направленные в другие журналы или сборники, присылать нельзя.

Статьи, не соответствующие указанным правилам, возвращаются авторам без рассмотрения.

Рецензирование и принятие статей к публикации

Все научные статьи, поступающие в редакцию, подлежат обязательному рецензированию. Рецензирование проводится конфиденциально. Автору рецензируемой статьи предоставляется возможность ознакомиться с текстом рецензии. Если в рецензии содержатся рекомендации по исправлению и доработке статьи, заведующий редакцией направляет автору текст рецензии с предложением учесть их при подготовке нового варианта статьи или аргументировано (частично или полностью) их опровергнуть. Доработанная (переработанная) автором статья в случае необходимости повторно направляется на рецензирование.

Наличие положительной рецензии не является достаточным основанием для публикации статьи. Окончательное решение о целесообразности публикации принимается редколлегией журнала.

ГЕМОРРАГИЧЕСКАЯ ЛИХОРАДКА С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ: ГУМОРАЛЬНЫЙ ИММУННЫЙ ОТВЕТ

М.Ф. Иванов¹, И.П. Балмасова^{2,3}, Е.С. Малова³, Р.И. Сепиашвили³

¹Самарский государственный медицинский университет, Самара

²Московский государственный медико-стоматологический университет
им. А.И. Евдокимова, Москва

³Российский университет дружбы народов, Москва

Обзор посвящен геморрагической лихорадке с почечным синдромом (ГЛПС), которая, будучи природно-очаговой зоонозной инфекцией, на территории европейской части России вызывается хантавирусами нескольких типов, в том числе типом Puumala. Возбудитель поражает в организме преимущественно эндотелиальные и другие клетки, в том числе клетки почек, в связи с чем большое значение в патогенезе заболевания имеет геморрагический синдром и поражение почек при высокой выраженности гуморальных иммунных реакций, хотя и отмечается их относительно позднее развитие – не ранее 7-11 суток. В настоящее время установлено, что в индукции выработки антител разных классов наибольшая роль принадлежит таким антигенам вируса, как белку капсида (N) гликопротеину G2, при этом N-антиген широко используется в диагностических реакциях для раннего обнаружения антител к вирусу, а гликопротеины G2 рассматриваются как индукторы протективного иммунитета. В последние десятилетия во многих странах с эндемичными районами распространения ГЛПС, в том числе вызванного вирусом Puumala, предпринимаются многочисленные попытки получить препараты анти-G2 моноклональных антител к вирусным антигенам для иммунотерапии ГЛПС. Апробация таких препаратов в эксперименте и клинике показывает высокую эффективность.

Ключевые слова: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС), хантавирус Puumala, вирусные антигены, моноклональные антитела, иммунотерапия.

Адрес для корреспонденции: Профессор И.П. Балмасова
119281 Москва, ул. Мосфильмовская, 24—49
E-mail: iri.balm@mail.ru

УДК 616.91-022:616.61-002.151

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) – острое вирусное природно-очаговое заболевание, проявляющееся геморрагическим синдромом, гемодинамическими расстройствами и поражением почек с развитием острой почечной недостаточности [7, 4, 14]. По данным на 2019 год возбудитель ГЛПС принадлежит к семейству Hantaviridae, род Orthohantavirus [63]. В настоящее время известно более 80 серологически и генетически отличающихся друг от друга хантавирусов, из них около 25 обладают патогенностью для человека [4, 22, 29].

В год во всем мире регистрируется от 150 000 до 200 000 случаев хантавирусных инфекций, от 70% до 90% которых приходится на ГЛПС в Китае. Эндемичные очаги этих заболеваний регистрируются в Азии, Скандинавии, Америке, одна из последних крупных вспышек была отмечена в 2012 году в Германии [45].

На территории России этиология ГЛПС связана с пятью типами хантавирусов, патогенных для человека. Наиболее активная очаговая территория расположена в широколиственных и хвойно-широколиственных лесах Приуралья и Среднего Поволжья, включая Самарскую область [13, 15], где возбудителем заболевания в подавляющем большинстве случаев является тип Puumala [7,

8, 14], а основным природным резервуаром – европейская рыжая полевка [1, 6].

Структура, условия инфицирования, механизм взаимодействия с клетками организма человека, антигенные характеристики возбудителя ГЛПС

Возбудитель ГЛПС является сферическим односпиральным РНК-содержащим вирусом диаметром 80–210 нм, окруженным липопротеиновой оболочкой. РНК вируса состоит из трех сегментов негативно поляризованной цепи [38]. Сегменты вирусного минус-генома – большой (L), средний (M) и малый (S) – кодируют соответственно вирусную РНК-зависимую РНК-полимеразу, поверхностные гликопротеины G1 и G2 и нуклеокапсидный белок N. Снаружи вирус окружен оболочкой, состоящей из компонентов мембран клеток организма-хозяина [53, 60].

Основным путем заражения человека является воздушно-пылевой, при котором вирус, содержащийся в биологических выделениях зверьков, в виде аэрозоля попадает через верхние дыхательные пути в легкие человека, где условия для его размножения наиболее благо-

приятны, и затем с кровью переносится в другие органы и ткани. Заражение возможно также через поврежденную кожу при контакте с экскрементами инфицированных грызунов или со слюной в случае покусав зверьком человека. Случаев заражения и передачи возбудителя ГЛПС от человека к человеку за всю историю изучения этой инфекции не зафиксировано [10, 60].

Заражение больных вирусом Puumala наиболее часто происходит во время посещений леса, чаще всего во время прогулок (22,9%), при выездах на рыбную ловлю (4,3%), охоту (3,0%). При работе в садах и на огородах, проживании на дачах заражаются около трети всех заболевших. Пик развития ГЛПС, вызванной этим типом хантавируса, приходится на октябрь–ноябрь [1].

Хантавирус Puumala вызывает относительно легкое течение ГЛПС при летальности, не превышающей 0,1%, как правило, у лиц пожилого возраста [30, 55].

Хантавирусы инфицируют, главным образом, эндотелиальные клетки и реплицируются в них, не оказывая при этом цитопатического эффекта [41, 61]. Преимущественно поражается эндотелий капилляров и мелких сосудов [35].

Была установлена также способность хантавирусов активировать калликреин-кининовую систему с высвобождением брадикинина как потенциального индуктора сосудистой проницаемости [62]. Более того, зарегистрирован разрыв межклеточных контактов в почечных клубочках у эндотелиальных клеток, инфицированных хантавирусами [43]. В то же время хантавирусы политропны и, помимо клеток эндотелия, они способны инфицировать моноциты, клетки легких, почек, печени, слюнных желез, при этом вирус размножается в цитоплазме пораженных клеток [4].

Клеточный тропизм хантавирусов связан с тем, что наружные белки G1 и G2 хантавируса имеют конформационное сходство с определенными специфическими рецепторами на поверхности эндотелиоцитов и моноцитов/макрофагов и являются белками слияния с ними [63]. В качестве рецептора для проникновения внутрь чувствительных клеток патогенные хантавирусы используют $\beta 3$ -интегрины (CD61) – поверхностные клеточные рецепторы, взаимодействующие с внеклеточным матриксом и передающие различные межклеточные сигналы [24]. Неслучайно на примере однонуклеотидного полиморфизма гена, кодирующего $\alpha V\beta 3$ интегрин человека, была показана принципиальная возможность существования высокой чувствительности человека к хантавирусной инфекции [52]. Кроме $\beta 3$ -интегринов, в качестве рецепторов для хантавирусов исследователи называют фактор, ускоряющий инактивацию комплемента – DAF/CD55, рецептор к одному из белков первого компонента комплемента – gC1qR, ρ -интегрины [18, 49, 54].

Возбудитель проникает в клетку путем клатринзависимого эндоцитоза комплекса вирус – $\beta 3$ -интегрин [36], а затем $\beta 3$ -интегрины возвращаются на клеточную поверхность и потенциально могут способствовать проникновению внутрь клетки новых вирионов. Находясь в составе эндосомы, липопротеиновая оболочка хантавируса сливается с мембраной эндосомы, происходит «разделение» вируса и высвобождение вирусного нуклеокапсида внутрь клетки [2].

Нуклеокапсидный белок N, как недавно было показано, осуществляет на своей поверхности «кэппинг» мРНК клетки-хозяина и использует ее для регуляции вирусной репродукции [32, 21]. Далее идет присоединение фактора эукариотических клеток, инициирующего трансляцию мРНК, что обеспечивает трансляцию вирусных белков. Более того, оказалось, что по своей структуре нуклеопротеины хантавируса очень напоминают опухолевый супрессорный фактор PDCD4 эукариотических клеток. Мимикрируя под этот фактор, вирус блокирует трансляцию мРНК клетки-хозяина, создавая преимущество для синтеза собственных белков. Параллельно осуществляется репликация вирусной РНК при участии РНК-зависимой РНК-полимеразы вируса [58].

Вирусные белки и молекулы РНК образуются в разных локусах клеточной цитоплазмы, после чего независимо друг от друга они достигают клеточной мембраны, где происходит самосборка вирионов. Вначале на поверхность клеточной мембраны транспортируются гликопротеины G1 и G2. Белки капсида и РНК «узнают» модифицированные участки мембраны, подходят к ним со стороны цитоплазмы и присоединяются к гликопротеинам. Затем происходит выпячивание конгломерата и последующее отторжение вириона от клетки [2].

Репликация и накопление хантавирусов в организме происходит довольно быстро: уже на 2–6 сутки после инфицирования количество вирусной РНК в клетках возрастает тысячекратно [20]. Воспроизведение нескольких циклов репродукции вируса в клетках эндотелия и моноцитах/макрофагах с последующим выходом их в кровь вызывает виремию. Распространение вирусов по организму хозяина происходит гематогенным путем не только в свободном виде, но и в составе зараженных вирусом моноцитов с последующим инфицированием новых моноцитов и эндотелиальных клеток и вовлечением к концу инкубационного периода в патологический процесс многих органов и тканей [2].

Наибольшую чувствительность к хантавирусам проявляет эндотелий венул при отсутствии прямого цитопатического воздействия на них самого вируса [28]. В связи с этим обнаружена прямая корреляционная зависимость между вирусной нагрузкой и тяжестью течения ГЛПС [68]. Более того, анализ результатов биопсии почек больных ГЛПС показал, что у таких пациентов в значительной степени нарушена экспрессия белка ZO-1, определяющего плотные межклеточные контакты, благодаря которому клетки почечных клубочков максимально приближены и «сшиты» друг с другом. В настоящее время нарушение межклеточных контактов признается исследователями как основной механизм повреждения почек при ГЛПС [43].

Нуклеокапсидный белок N является главным антигеном хантавирусов, в том числе типа Puumala, антигеном к этому антигену в сыворотке больного регистрируются уже на ранних стадиях ГЛПС. Обнаруживаются в сыворотке крови пациентов и антитела к гликопротеинам вируса (G1 и G2), но, в отличие от N-антигена, IgG-антитела к гликопротеинам накапливаются значительно медленнее [64]. В связи с этим N-белок вируса Puumala выступает в качестве валидного антигена, специфичного и чувствительного для серологических исследований [19].

Особенности патогенеза и клинического течения ГЛПС, вызванного хантавирусом типа Puumala

ГЛПС характеризуется циклическим течением и многообразием клинических вариантов – от abortивных лихорадочных до тяжелых форм с выраженным геморрагическим синдромом – и стойкой почечной недостаточностью [4].

Результатом диссеминации хантавируса являются: развитие лихорадки, появление сильной головной боли, инъектированности склер, гиперемии лица, шеи, верхней части туловища (симптом «капюшона»), геморрагий, гипотонии в начальный период болезни, рвоты. Позднее присоединяются боли в поясничной области различной степени выраженности, олигурия вплоть до анурии, одутловатость лица, боли в области живота, геморрагические симптомы. В особо тяжелых случаях могут развиться инфекционно-токсический шок, острая почечная недостаточность, синдром диссеминированного свертывания крови (ДВС-синдром), дыхательная недостаточность, желудочно-кишечные кровотечения, подкапсульные разрывы почек, кровоизлияния в гипофиз, надпочечники, брюшную полость, что может привести к летальному исходу (1,3–15,5% от общего числа заболевших) [10, 12].

Клиническая картина ГЛПС, описанная многочисленными авторами из разных регионов мира и ассоциированная с разными хантавирусами, демонстрирует сходство основных проявлений болезни, в то же время ряд авторов указывает, что от 5% до 60% случаев ГЛПС по своим клиническим проявлениям выявляют зависимость от типа хантавируса [25, 37, 57]. Генерализованный характер инфекции с вовлечением в патологический процесс различных органов и систем обуславливает полиморфизм симптоматики независимо от этиологического агента [7, 59].

Клинически различают следующие периоды болезни: инкубационный (от 1 до 5 недель, в среднем 2–3 недели), лихорадочный (начальный, общетоксический), продолжающийся в среднем от 3 до 7 дней, при этом некоторые авторы выделяют в нем две фазы – лихорадочную и гипотензивную (как результат падения тонуса сосудов, сосудистой проницаемости и забрюшинного отека); олигурический (в среднем 6–12 дней), полиурический (в среднем 6–14 дней), период реконвалесценции (ранний – до 2 мес. и поздний – до 2–3 лет) [26, 37].

В клинической картине заболевания выделяют 6–7 основных клинико-патогенетических синдромов: 1) общетоксический; 2) гемодинамический (центральные и микроциркуляторные нарушения); 3) почечный; 4) геморрагический; 5) абдоминальный; 6) нейроэндокринный; 7) респираторный.

Именно различное сочетание указанных синдромов характеризует каждый из четырех периодов заболевания. Симптомы нарушения функций различных органов, вовлеченных в инфекционный процесс, наблюдаются в течение всех периодов болезни [4].

Для ГЛПС, вызванной вирусом Puumala, характерно наиболее мягкое течение заболевания, которое изучено довольно хорошо [46]. В симптоматике преобладают

ОПН, лихорадка, боли в спине и пояснице, реже – тошнота и рвота. Летальность не превышает 0,1% и регистрируется, как правило, у лиц пожилого возраста [30]. Геморрагический синдром отмечается у 14–20% пациентов [10], довольно выражены тромбоцитопения, лейкоцитоз с левым сдвигом, высокий уровень С-реактивного белка [46].

Особенности развития гуморального иммунного ответа при ГЛПС

Гуморальный иммунный ответ организма на хантавирусы, опосредованный В-лимфоцитами, при ГЛПС проявляется выработкой антител разных классов, специфичных к возбудителю [3, 11]. Было показано, что В-клеточные эпитопы, локализующиеся на N, G1 и G2 белках, не выявляют различий между хантавирусами, принадлежащих разным типам [44]. Интересен тот факт, что ГЛПС, несмотря на нарастание антител разных классов, не сопровождается значительным ростом содержания В-лимфоцитов в крови, кроме олигурического периода [33, 34].

ГЛПС – острое заболевание и на всем своем протяжении сопровождается высоким уровнем IgM-антител ко всем трем белкам хантавирусов (N, G1, G2). Содержание этого класса антител в сыворотке крови достигает максимума на 7–11 день от появления первых симптомов заболевания и продолжает сохраняться вплоть до периода реконвалесценции, служа биомаркером ГЛПС примерно до 25 дня болезни [39, 40].

Содержание IgG-антител к возбудителю ГЛПС зависит от их субкласса. Так, уровень IgG1- и IgG3-антител неуклонно возрастает по мере прогрессирования заболевания, а уровень IgG2-антител остается примерно на одном и том же уровне [48]. IgG3-антитела к белку нуклеокапсида (N) и к G1-гликопротеину хантавирусов достигают пика к периоду реконвалесценции, а в последующую декаду начинают снижаться, хотя детали этого процесса не совсем ясны [35].

Наличие IgA-антител, характерное и для острой фазы ГЛПС, и для периода реконвалесценции, играет очень важную роль как для выздоровления, так и продолжительности постинфекционной защиты от повторного заражения. Уровень этих антител максимален в начальные периоды заболевания, а затем снижается. В связи с этим высокий уровень IgA-антител при наличии клинических проявлений ГЛПС расценивают как маркер ранних этапов развития этого заболевания [56].

IgE-антитела к хантавирусам также являются маркером ранних стадий ГЛПС, при этом их уровень не связан с тяжестью течения ГЛПС [16].

В целом, оценивая функциональное значение антител при ГЛПС, необходимо подчеркнуть следующее. Как уже сообщалось, накопление антител к N-белку происходит значительно быстрее, чем к гликопротеинам G1 и G2, в связи с чем с диагностической точки зрения обнаружение анти-N антител имеет большее значение для диагностики ГЛПС в целом [19]. В то же время нейтрализующую и, следовательно, протективную роль выполняют только антитела к G1 и G2 гликопротеидам вируса, но не к N-белку. Это создало основу для разработки препаратов моноклональных антител к указанным белкам в

качестве лекарственных средств при ГЛПС уже на ранних стадиях этого заболевания [66].

Образующиеся с участием антител циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) подвергаются деградации клетками моноцитарно-макрофагальной системы в лимфоузлах, селезенке, печени, а также при участии системы комплемента. Факторы этой системы способствуют разрыву связей между антигеном и антителом, поддерживая ЦИК в растворимом состоянии [11]. При ГЛПС, как уже сообщалось, фагоцитарная активность лейкоцитарных клеток, инфицированных хантавирусом, снижена. В сочетании с низкой комплементарной активностью это снижает клиренс ЦИК, что ведет к накоплению слабо-растворимых комплексов сначала в пределах кровеносных сосудов, а затем и в строме органов и тканей, особенно почек [51]. По мнению ряда исследователей, одной из причин повреждения сосудистой интимы с развитием полиорганной недостаточности при ГЛПС является депонирование ЦИК на поверхности эндотелиоцитов [5, 42].

Перспектива использования моноклональных антител в лечении ГЛПС

Методов специфической терапии ГЛПС к настоящему времени не разработано. Для противовирусной терапии этого заболевания широко используют рибавирин [13, 31, 54], хотя его эффективность при заболеваниях, вызванных хантавирусами типа Puumala, вызывает сомнения [50]. Одним из перспективных препаратов для лечения хантавирусных инфекций является фавипиравир (Т-705, 6-фтор-3-гидроксипиридин-2-пиразинкарбоксамид) — новое производное пиразинкарбоксамида, обладающий ингибирующей противовирусной активностью в отношении ряда РНК-содержащих вирусов, в том числе членов семейства *Bunyaviridae* [23, 27]. Помимо названных препаратов противовирусного действия в качестве этиотропных средств для лечения ГЛПС применяют интерфероны [9], индукторы интерферонов (тилорон, йодантипирин, анандин) [9, 31], гипериммунную плазму [14].

Учитывая тот факт, что основу патогенеза ГЛПС составляют вирусное поражение эндотелия сосудов и циркуляция вирусного возбудителя в кровотоке, а также нейтрализующие свойства антител к хантавирусу, перспективным для лечения ГЛПС кажется использование моноклональных антител к этому вирусу. Необходимо подчеркнуть, что на экспериментальном уровне научные исследования по получению препаратов для лечения геморрагических лихорадок другой этиологии (вызванные вирусом Эбола, родственным ему суданским вирусом и др.) ведутся уже давно и совсем недавно обозначились первые успехи в этом направлении [65].

Что касается хантавирусов, то еще в начале 90-х годов прошедшего столетия экспериментальные исследования, осуществленные в Японии, подтвердили нейтрализующую эффективность моноклональных антител к

хантавирусу (тип Hantaan), однако их введение негативно сказывалось на общей продолжительности жизни подопытных мышей [17]. Несколько позднее была осуществлена попытка получения моноклональных антител к G2 гликопротеину хантавируса типа Puumala с использованием гибридной технологии, но полученные антитела обладали довольно слабым вируснейтрализующим эффектом [47].

В 2002 году появилось сообщение о разработке препарата мышинных моноклональных антител к хантавирусу (АНМ) в Китае. Для получения таких антител использовали нуклеокапсидный белок (N). Полученные антитела реагировали не только с N-антигеном возбудителя, но и, что очень важно, с вирусным гликопротеином G2. В экспериментальных условиях (на мышах) было подтверждено, что полученные моноклональные антитела обладают вируснейтрализующими свойствами при введении как за сутки до поступления возбудителя, так и через несколько суток после инфицирования, то есть в принципе могут использоваться как для экстренной профилактики в эндемичных районах, так и для иммунотерапии [66]. В 2009 году другой авторский коллектив подтвердил, что внутривенное введение препарата моноклональных антител к хантавирусу здоровым добровольцам доказало его безвредность и профилактическое значение [67]. Работа над препаратом продолжается до настоящего времени.

В 2014 году были получены первые успехи в осуществлении международного проекта в Европе, благодаря которому был разработан способ получения рекомбинантного препарата Gc-антигена хантавируса Puumala на основе дрожжевой культуры. В эксперименте на мышах была показана довольно высокая способность этого препарата индуцировать продукцию моноклональных IgG-антител, которые в принципе могут использоваться как для иммунодиагностики, так и иммунотерапии ГЛПС [69].

Заключение

Обзор показывает актуальность проблемы ГЛПС как в России, так и в масштабе всей планеты. Исследование клинико-патогенетических характеристик этого заболевания и особенностей гуморального иммунного ответа при ГЛПС позволили выявить потенциальную мишень для получения моноклональных антител, которые можно использовать для экстренной профилактики и иммунотерапии этой формы геморрагических лихорадок хантавирусной природы, а также наметить критерии для оценки их эффективности.

В мире активно ведутся исследования по получению таких препаратов, которые несмотря на сложности, связанные с их разработкой, дают надежду на переход от существующей в настоящее время неспецифической профилактики и лечения ГЛПС к их реализации с применением препаратов специфического воздействия.

Литература

- Алехин Е.К., Камилов Ф.Х., Хунафина Д.Х., Валишин Д.А., Шайхуллина Л.Р., Мурзабаева Р.Т., Галиева А.Т., 1. Бурганова А.Н., Хабелова Т.А., Старостина В.И., Сыртланова Г.Р. Геморрагическая лихорадка с почечным

синдромом // *Медицинский вестник Башкортостана*. 2013. № 5. С. 24–31.

2. Байгильдина А.А. Современные представления о патогенезе геморрагической лихорадки с почечным синдромом // *Медицинский вестник Башкортостана*. 2014. Том 9. № 1. С. 98–109.
3. Балмасова И.П., Нестерова И.В., Малова Е.С., Сепиашвили Р.И. *Структурно-функциональная организация иммунной системы* // М.: *Практическая медицина*, 2019. 72 с.
4. *Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом у взрослых. Клинические рекомендации*. Ред. И.В. Шестакова, Н.А. Малышева, В.В. Лебедева и др. М.: Национальное научное общество инфекционистов, 2014. 74 с.
5. Иванис В.А. Современные представления о патогенезе хантавирусной инфекции // *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2008. № 2. С. 15–19.
6. Калмыков А.А., Амиев Р.Н., Корнеев А.Г., Поляков В.С. Эпидемиологический анализ причин роста заболеваемости геморрагической лихорадкой с почечным синдромом военнослужащих в центральном военном округе в 2011 году // *Медицинский альманах*. 2012. № 3. С. 97.
7. Магазов Р.Ш. *Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: актуальные проблемы эпидемиологии, патогенеза, диагностики, лечения и профилактики*. Уфа: АН РБ. 2006. 240 с.
8. Митрофанова Н.Н., Мельников В.Л., Золина Н.Ф., Скороходова Е.Д. Анализ клинико-эпидемиологических и эпизоотических особенностей заболеваемости геморрагической лихорадкой с почечным синдромом на территории Пензенской области // *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки*. 2009. № 3 (11). С. 109–116.
9. Морозов В.Г. Клинико-эпидемиологическая характеристика, специфическая диагностика и лечение различных вариантов геморрагической лихорадки с почечным синдромом // Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Самара. 2002. 42 с.
10. Морозов В.Г., Ишмухаметов А.А., Дзагурова Т.К., Ткаченко Е.А. Клинические особенности геморрагической лихорадки с почечным синдромом в России // *Инфекционные болезни*. 2017. № 5. С. 156–161.
11. Сепиашвили Р.И. *Физиология иммунной системы* // М.: Медицина-Здоровье. 2019. 360 с.
12. Сиротин Б.З. Очерки изучения геморрагической лихорадки с почечным синдромом // Хабаровск: «РИОТИП». 2005. 194 с.
13. Суздальцев А.А., Морозов В.Г., Лукаев Р.Р., Ткаченко Е.А. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (Пуумала) в природных очагах на территории Среднего Поволжья: динамика клинико-лабораторных проявлений в 1997–2012 гг. // *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2014. Том 4. № 9. С. 44–50.
14. Фазлыева Р.М., Хунафина Д.Х., Камилов Ф.Х. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом в Республике Башкортостан // Уфа: АН РБ. 1995. 245 с.
15. Хунафина Д.Х., Галиева А.Т., Шайхуллина Л.Р. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. Современная эпидемиология // *Медицинский альманах*. 2009. № 2. С. 154–156.
16. Alexeyev O.A., Ahlm C., Billheden J., Settergren B., Wadell G., Juto P. Elevated levels of total and Puumala virus-specific immunoglobulin E in the Scandinavian type of hemorrhagic fever with renal syndrome // *Clin Diagn Lab Immunol*. 1994. Vol. 1. # 3. P. 269–272.
17. Arikawa J., Yao J.S., Yoshimatsu K., Takashima I., Hashimoto N. Protective role of antigenic sites on the envelope protein of hantaan virus defined by monoclonal antibodies // *Arch Virol*. 1992. Vol. 126. # 1–4. P. 271–281.
18. Battisti A.J., Chu Y.K., Chipman P.R., Kaufmann B., Jonsson C.B., Rossmann M.G. Structural studies of hantaan virus // *J. Virol*. 2010. Vol. 85. # 2. P. 835–841.
19. Billecocq A., Coudrier D., Boue F., Combes B., Zeller H., Artois M., Bouloy M. Expression of the nucleoprotein of the Puumala virus from the recombinant semliki forest virus replicon: Characterization and use as a potential diagnostic tool // *Clin Diagn Lab Immunol*. 2003. Vol. 10. # 4. P. 658–663.
20. Bystrom J.W., Naslund J., Trulsson F., Evander M., Lwande O.W., Ahlm C., Bucht G. Quantification and kinetics of viral RNA transcripts produced in Orthohantavirus infected cells // 2018. Vol. 15. # 1. P. 18.
21. Connolly-Andersen A.-M., Thunberg T., Ahlm C. Endothelial activation and repair during hantavirus infection: association with disease outcome // *Open Forum Infect Dis*. 2014. Vol. 1. # 1. ofu027.
22. de Oliveira R.C., Guterres A., Fernandes J., D'Andrea P.S., Bonvicino C.R., de Lemos E.R.S. Hantavirus reservoirs: current status with an emphasis on data from Brazil // *Viruses*. 2014. Vol. 6. # 5. P. 1929–1973.
23. Furuta Y., Takahashi K., Shiraki K., Sakamoto K., Smee D.F., Barnard D.L., Gowen B.B., Julander J.G., Morrey J.D. T-705 (favipiravir) and related compounds: Novel broad-spectrum inhibitors of RNA viral infections // *Antiviral Res*. 2009. Vol. 82. # 3. P. 95–102.
24. Gavrillovskaia I.N., Brown E.J., Ginsberg M.H., Mackow E.R. Cellular entry of hantaviruses which cause hemorrhagic fever with renal syndrome is mediated by beta3 integrins // *J Virol*. 1999. Vol. 73. # 5. P. 3951–3959.
25. Goeijenbier M., Verner-Carlsson J., van Gorp E.C., Rockx B., Koopmans M.P.G., Lundkvist A., van der Geissen J.W.B., Reusken C.B.E.M. Seoul hantavirus in brown rats in the Netherlands: implications for physicians – epidemiology, clinical aspects, treatment and diagnostics // *Neth J Med*. 2015. Vol. 73. # 4. P. 155–160.
26. Goeijenbier M., Wagenaar J., Goris M., Martina B., Henttonen H., Vaheri A., Reusken C., Hartskeerl R., Osterhaus A., Gorp E.V. Rodent-borne hemorrhagic fevers: under-recognized, widely spread and preventable – epidemiology, diagnostics and treatment // *Crit Rev Microbiol*. 2013. Vol. 39. # 1. P. 26–42.
27. Gowen B.B., Wong M.H., Jung K.H., Sanders A.B., Mendenhall M., Bailey K.W., Furuta Y., Sidwell R.W. *In vitro* and *in vivo* activities of T-705 against arenavirus and bunyavirus infections // *Antimicrobial Agents and Chemotherap*. 2008. Vol. 51. #9. P. 3168–3176.
28. Guhl S., Franke R., Schielke A., John R., Kruger D.H., Babina M., Rang A. Infection of *in vivo* differentiated human mast cells with hantaviruses // *J Gen Virol*. 2010. Vol. 91. Pt 5. P. 1256–1261.
29. Guterres A., de Oliveira R.C., Fernandes J., de Lemos E.R.S. The mystery of the phylogeographic structural pattern in rodent-borne hantaviruses // *Mol Phylogenet Evol*. 2019. Vol. 136. P. 35–43.
30. Hjertqvist M., Klein S.L., Ahlm C., Klingstrom J. Mortality rate patterns for hemorrhagic fever with renal syndrome caused by Puumala virus // *Emerg Infect Dis*. 2010. Vol. 16. # 10. P. 1584–1586.
31. Huggins J.W., Hsiang C.M., Cosgriff T.M., Guang M.Y., Smith J.I., Wu Z.O., LeDuc J.W., Zheng Z.M., Meegan J.M., Wang Q.N. Prospective, double-blind, concurrent, placebo-controlled clinical trial of intravenous ribavirin therapy of hemorrhagic

- fever with renal syndrome // *J Infect Dis*. 1991. Vol. 164. # 6. P. 1119–1127.
32. Hussein, I.T., Mir M.A. How hantaviruses modulate cellular pathways for efficient replication? // *Front Biosci (Elite)*. 2013. Vol. 5. P. 154–166.
33. Ivanov M.F., Balmasova I.P., Sepiashvili R.I. Immunological features of hemorrhagic fever with renal syndrome // In: *Allergy, Asthma, COPD, Immunophysiology & Immunorehabilitation: Innovative Technologies*. Ed. Revas Sepiashvili / Filodiritto International Proceedings. 2018. Vol. 10. P. 361–366.
34. Ivanov M.F., Balmasova I.P., Zhestkov A.V., Rogozina L.A. The role of innate and adaptive immune response lymphocytes in pathogenesis of hemorrhagic fever with renal syndrome // *Acta Scientific Medical Sciences*. 2019. Vol. 3. # 8. P. 120–125.
35. Jiang H., Du H., Wang L.M., Wang P.Z., Bai X.F. Hemorrhagic fever with renal syndrome: pathogenesis and clinical picture // *Front Cell Infect Microbiol*. 2016. Vol. 6. P. 1–14.
36. Jin M., Park J., Lee S., Park B., Shin J., Song K.-J., Ahn T.-I., Hwang S.-Y., Ahn B.-Y., Ahn K. Hantaan virus enters cells by clathrin-dependent receptor-mediated endocytosis // *Virology*. 2002. Vol. 294. # 1. P. 60–69.
37. Jonsson C.B., Figueiredo L.T., Vapalahti O. A global perspective on hantavirus ecology, epidemiology, and disease // *Clin Microbiol Rev*. 2010. Vol. 23. P. 412–441.
38. Jonsson C.B., Schmaljohn C.S. Replication of hantaviruses // *Curr Top Microbiol Immunol*. 2001. Vol. 256. P. 15–32.
39. Kalaiselvan S., Sankar S., Ramamurthy M., Ghosh A.R., Nandagopal B., Sridharan G. Prediction of B cell epitopes among hantavirus strains causing hemorrhagic fever with renal syndrome // *J Cell Biochem*. 2017. Vol. 118. # 5. P. 1182–1188.
40. Khaiboullina S.F., Morzunov S.P., St Jeor S.C. Hantavirus: molecular biology, evolution and pathogenesis // *Curr Mol Med*. 2005. Vol. 5. # 8. P. 773–790.
41. Khaiboullina S.F., Netski D.M., Krumpe P., St Jeor S.C. Effects of tumor necrosis factor alpha on sin nombre virus infection in vitro // *J Virol*. 2000. Vol. 74. # 24. P. 11966–11971.
42. Khaiboullina S.F., St Jeor S.C. Hantavirus immunology // *Viral Immunol*. 2002. Vol. 15. P. 609–625.
43. Krautkramer E., Grouls S., Stein N., Reiser J., Zeler M. Pathogenic old world hantaviruses infect renal glomerular and tubular cells and induce disassembling of cell-to-cell contacts // *J Virol*. 2011. Vol. 85. # 19. P. 9811–9823.
44. Kruger D.H., Schonrich G., Klempa B. Human pathogenic hantaviruses and prevention of infection // *Hum Vaccine*. 2011. Vol. 7. # 6. P. 685–693.
45. Kruger D.H., Ulrich R.G., Hofmann J. Kruger, D.H. Hantaviruses as zoonotic pathogens in Germany // *Dtsch Arztebl Int*. 2013. Vol. 110. # 27–28. P. 461–467.
46. Latus J., Schwab M., Tacconelli E., Pieper F.-M., Wegener D., Dippon J., Muller S., Zakim D., Segerer S., Kitterer D., Priwitzer M., Mezger B., Walter-Frank B., Corea A., Wiedenmann A., Brockmann S., Pohlmann C., Alscher M.D., Braun N. Clinical course and long-term outcome of hantavirus-associated nephropathia epidemica, Germany // *Emerg Infect Dis*. 2015. Vol. 21. # 1. P. 76–83.
47. Liang M., Guttieri M., Lundkvist A., Schmaljohn C. Baculovirus expression of a human G2-specific, neutralizing IgG monoclonal antibody to Puumala virus // *Virology*. 1997. Vol. 235. # 2. P. 252–260.
48. Lundkvist A., Bjorsten S., Niklasson B. Immunoglobulin G subclass against the structural components of Puumala virus // *J Clin Microbiol*. 1993. Vol. 31. # 2. P. 368–372.
49. Maes P., Clement J., Groeneveld P.H., Colson P., Huizinga T.W.J., Ranst M.V. Tumor necrosis factor- α genetic predisposing factors can influence clinical severity in nephropathia epidemica // *Viral Immunol*. 2006. Vol. 19. # 3. P. 558–564.
50. Malinin O.V., Platonov A.E. Insufficient efficacy and safety of intravenous ribavirin in treatment of haemorrhagic fever with renal syndrome caused by Puumala virus // *Infect Dis (Lond)*. 2017. Vol. 49. # 7. P. 514–520.
51. Markotic A. Immunopathogenesis of hemorrhagic fever with renal syndrome and hantavirus pulmonary syndrome // *Acta Med Croatica*. 2003. Vol. 57. # 5. P. 407–414.
52. Martinez-Valdebenito C., Angulo J., Le Corre N., Marco C., Vial C., Miquel J.F., Cerda J., Mertz G., Vial P., Lopez-Lastra M., Ferrer M. A single-nucleotide polymorphism of $\alpha V\beta_3$ integrin is associated with the Andes virus infection susceptibility // *Viruses*. 2019. Vol. 11. # 2. e169.
53. McCaughey C., Hart C.A. Hantaviruses // *J Med Microbiol*. 2000. Vol. 49. # 7. P. 587–599.
54. Medina R.A., Mirowsky-Garcia K., Hutt J., Hjelle B. Ribavirin, human convalescent plasma and anti-beta3 integrin antibody inhibit infection by sin nombre virus in the deer mouse model // *J Gen Virol*. 2007. Vol. 88. P. 493–505.
55. Mustonen J., Makela S., Outinen T., Laine O., Jylhava J., Arstila P.T., Hurme M., Vaheri A. The pathogenesis of nephropathia epidemica: new knowledge and unanswered questions // *Antiviral Res*. 2013. Vol. 100. # 3. P. 589–604.
56. Nicacio C.C., Bjorling E., Lundkvist A. Immunoglobulin A response to Puumala Hantavirus // *J Gen Virol*. 2000. Vol. 81. Pt 6. P. 1453–1461.
57. Noh J.Y., Cheong H.J., Song J.Y., Kim W.J., Song K.-J., Klein T.A., Lee S.H., Yanagihara R., Song J.-W. Clinical and molecular epidemiological features of hemorrhagic fever with renal syndrome in Korea over a 10-year period // *J Clin Virol*. 2013. Vol. 58. # 1. P. 11–17.
58. Olal D., Daumke O. Structure of the hantavirus nucleoprotein provides insights into the mechanism of RNA encapsidation // *Cell Rep*. 2016. Vol. 14. # 9. P. 2092–2099.
59. Schmaljohn C., Hjelle I. Hantaviruses: a global disease problem // *Emerg Infect Dis*. 1997. Vol. 3. P. 95–104.
60. Schmaljohn C.S., Nichol S.T. “Bunyaviridae,” in *Fields Virology*, eds Knipe D. M., Howley P. M. // Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins. 2007. P. 1741–1789.
61. Sundstrom J.B., McMullan L.K., Spiropoulou C.F., Hooper W.C., Ansari A.A., Peters C.J., Rollin P.E. Hantavirus infection induces the expression of RANTES and IP-10 without causing increased permeability in human lung microvascular endothelial cells // *J Virol*. 2001. Vol. 75. # 13. P. 6070–6085.
62. Taylor S.L., Wahl-Jensen V., Copeland A.M., Jahrling P.B., Schmaljohn C.S. Endothelial cell permeability during hantavirus infection involves factor XII-dependent increased activation of the kallikrein-kinin system // *PLoS Pathog*. 2013. Vol. 9. # 7. e1003470.
63. Tian H., Stenseth N.C. The ecological dynamics of hantavirus diseases: From environmental variability to disease prevention largely based on data from China // *PLoS Negl Trop Dis*. 2019. Vol. 13. # 2. e0006901.
64. Vapalahti O., Lundkvist A., Kallio-Kokko H., Paukku K., Julkunen I., Lankinen H., Vaheri A. Antigenic properties and diagnostic potential of Puumala virus nucleocapsid protein expressed in insect cells // *J Clin Microbiol*. 1996. Vol. 34. # 1. P. 119–125.
65. Wong G., Bi Y., Kobinger G., Gao G.F., Qiu X. Testing experimental therapies in a guinea pig model for hemorrhagic fever // *Methods Mol Biol*. 2018. Vol. 1604. P. 269–278.

66. Xu Z., Wei L., Wang L., Wang H., Jiang S. The *in vitro* and *in vivo* protective activity of monoclonal antibodies directed against Hantaan virus: Potential application for immunotherapy and passive immunization // *Biochem Biophys Res Commun*. 2002. Vol. 298. # 4. P. 552–558.
67. Xu R., Yang X.Y., Yang D.F., Zou C.Y., Gong P.L., Zeng F.D. Phase I evaluation of the safety and pharmacokinetics of a single-dose intravenous injection of a murine monoclonal antibody against hantaan virus in healthy volunteers // *Antimicrob Agents Chemother*. 2009. Vol. 53. # 12. P. 5055–5059.
68. Yi J., Xu Z., Zhuang R., Wang J., Zhang Y., Ma Y., Liu B., Zhang Y., Zhang C., Yan G., Zhang F., Xu Z., Yang A., Jin B. Hantaan virus RNA load in patients having hemorrhagic fever with renal syndrome: correlation with disease severity // *J Infect Dis*. 2013. Vol. 207. # 9. P. 1457–1461.
69. Zvirbliene A., Kucinste-Kodze I., Rasanskiene A., Petraityte-Burbeikiene R., Klempa B., Ulrich R.G., Gedvilaite A. The use of chimeric virus-like particles harbouring a segment of hanta-virus Gc glycoprotein to generate a broadly-reactive hanta-virus-specific monoclonal antibody // *Viruses*. 2014. Vol. 6. # 2. P. 640–660.

Hemorrhagic fever with renal syndrome: humoral immune response

M.F. Ivanov¹, I.P. Balmasova^{2,3}, E.S. Malova³, R.I. Sepiashvili³

¹Samara State Medical University, Samara

²A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow

³Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow

The review is devoted to hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS), which, being a natural focal zoonotic infection, is caused by several types of Hantaviruses in the European part of Russia, including the Puumala type. The pathogen mainly affects endothelial and other cells, including kidney cells, and therefore hemorrhagic syndrome and kidney damage are of great importance in disease pathogenesis with a high degree of humoral immune reactions, although their relatively late development is noted - not earlier than 7–11 days. Currently, it is established that in the induction of different classes antibody production the greatest role belongs to such virus antigens as the capsid protein (N) and G2 glycoprotein, while the N-antigen is widely used in diagnostic reactions for early detection of antibodies to the virus, and G2 glycoproteins are considered as inducers of protective immunity. In recent decades, many countries with endemic areas of HFRS, including those caused by the Puumala virus, have made numerous attempts to obtain anti-G2 monoclonal antibodies to viral antigens for HFRS immunotherapy. Testing of such drugs in experimental and clinical conditions shows their high effectiveness.

Keywords: hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS), Puumala hantavirus, viral antigens, monoclonal antibodies, immunotherapy.

ФЕНОТИПИЧЕСКАЯ ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СУБПОПУЛЯЦИЙ НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ГРАНУЛОЦИТОВ CD64⁺CD32⁺CD16⁺CD11b⁺, CD64⁺CD32⁺CD16⁺CD11b⁺ В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ МОДЕЛЯХ БАКТЕРИАЛЬНОЙ И ВИРУСНО-БАКТЕРИАЛЬНОЙ КО-ИНФЕКЦИИ В СИСТЕМЕ *IN VITRO*

И.В. Нестерова^{1,2}, Г.А. Чудилова¹, Т.В. Русинова¹, В.Н. Павленко¹,
С.В. Ковалева¹, В.А. Тараканов¹, Я.А. Юцкевич¹, С.Б. Базлов¹

Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар
Российский университет дружбы народов, Москва

Актуальной проблемой современной клинической иммунологии является поиск новых таргетных терапевтических стратегий, базирующихся на изучении иммунопатогенетических механизмов возникновения ко-инфекций, что может в дальнейшем способствовать оптимизации выбора иммуномодулирующих лекарственных средств и достижению позитивной клинико-иммунологической ремиссии нетипично протекающих инфекционных процессов. Целью исследования явилось уточнение вариантов трансформации фенотипа субпопуляций нейтрофильных гранулоцитов (НГ) CD64⁺CD32⁺CD16⁺CD11b⁺НГ, CD64⁺CD32⁺CD16⁺CD11b⁺НГ в созданной *in vitro* экспериментальной модели вирусно-бактериальной ко-инфекции. На образцах периферической крови (ПК) условно здоровых взрослых добровольцев методом проточной цитометрии проведена оценка содержания субпопуляций НГ и уровень экспрессии мембранных рецепторов. Изучаемые показатели тестировали до инкубации (интактная группа сравнения), после инкубации с fMLP (модель бактериального процесса) и после последовательного влияния fMLP и субстанции двухцепочечной РНК (дцРНК) (модель вирусно-бактериального процесса). Установлено, что для каждой из моделей характерны свои варианты переориентирования фенотипа субпопуляций CD64⁺CD32⁺CD16⁺CD11b⁺НГ и CD64⁺CD32⁺CD16⁺CD11b⁺НГ. Наиболее значимая трансформация фенотипа функционально-значимых субпопуляций НГ была получена в новой модели вирусно-бактериальной ко-инфекции: произошла интенсивная активация мажорной субпопуляции CD64⁺CD32⁺CD16⁺CD11b⁺НГ и сверхактивация минорной CD64⁺CD32⁺CD16⁺CD11b⁺НГ, что, возможно, ассоциировано с приобретенными дефектами функционирования НГ. Разработанная модель вирусно-бактериальной ко-инфекции может быть использована в иммунофармакологии для изучения особенностей влияния различных иммуномодулирующих субстанций на негативно трансформированный при вирусно-бактериальных и других ко-инфекциях фенотип разных дефектно функционирующих субпопуляций НГ, что перспективно для разработки новых таргетных иммунотерапевтических стратегий.

Ключевые слова: нейтрофильные гранулоциты, субпопуляции, фенотип, ко-инфекции.

Адрес для корреспонденции: Профессор, доктор мед. наук И.В. Нестерова
117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6
Кафедра аллергологии и иммунологии РУДН
E-mail: inesterova1@yandex.ru

УДК 616.155.34:616-053.2:616-092.4

В последние годы в нашей стране наблюдается абсолютный и относительный рост заболеваемости детей и взрослых различными инфекционно-воспалительными заболеваниями [7]. Проблема ко-инфицирования в современном мире признается одной из наиболее значимых, поскольку к настоящему времени этой сочетанной патологией поражена шестая часть населения планеты [3, 13]. Показано, что многие вирусные инфекции вызывают ухудшение течения хронических воспалительных процессов респираторного тракта бактериальной этиологии, обусловленных *S. aureus* и *Str. pneumoniae* [15, 23]. Ассоциированные вирусно-бактериальные ко-инфекции в значительной мере могут изменять клиническую

картину, свойственную каждой инфекции в отдельности, приводя к более тяжелому течению заболеваний, которые не поддаются методам стандартной терапии [2, 12]. Актуальной проблемой современной клинической иммунологии является поиск новых таргетных терапевтических стратегий, базирующихся на изучении иммунопатогенетических механизмов возникновения ко-инфекций, что в дальнейшем может способствовать не только оптимизации выбора иммуномодулирующих лекарственных средств, но и достижению позитивной клинико-иммунологической ремиссии нетипично протекающих инфекционных процессов.

Нейтрофильные гранулоциты (НГ) – мультифункциональные клетки, обладающие мощным защитным противомикробным эффекторным потенциалом и, кроме того, осуществляющие как позитивную, так и (при необходимости) негативную регуляцию врожденной и адаптивной иммунной системы [4, 8–10, 17]. С другой стороны, под влиянием некоторых вирусов и/или бактерий НГ могут изменять свои свойства. С одной стороны, на фоне гиперактивации НГ, возникающей под влиянием некоторых патогенов, проявляются негативные свойства этих клеток, что может сопровождаться повреждением тканей и органов. С другой, некоторые вирусы и бактерии могут вызывать повреждение самих НГ, что приводит к возникновению дефектов их функционирования [5, 8, 14, 22].

Полноценная реализация эффекторной и регуляторной активности НГ связана с определенной группой поверхностных мембранных белков CD64, CD32, CD16, CD11b, формирующих определенный фенотип НГ. Посредством FcγRs активируются эндоцитоз, фагоцитоз, антителозависимая клеточно-опосредованная цитотоксичность (АЗКЦ), образование активных форм кислорода (ROS), кислородный взрыв, секреция гранулярных ферментных и неферментных белков, цитокинов, формирование нейтрофильных экстрацеллюлярных сетей (NET) [8–11, 18, 19].

CD64 (FcγRI) – высокоаффинный рецептор, способный связывать IgG1, IgG3 и IgG4 человека в мономерной форме, практически не экспрессируется на мембранной поверхности неактивированных НГ периферической крови (ПК) здоровых лиц [14, 22]. CD64 является маркером наличия воспалительных процессов и инфекции [23]. CD64 активированных НГ, связываясь с IgG, активирует НАДФН-оксидазу, образование активных форм кислорода, что приводит к усилению фагоцитоза и запуску АЗКЦ НГ через кислород-опосредованный механизм [14].

Экспрессия низкоаффинного **CD32 (FcγRIIa)** рецептора для IgG на мембранной поверхности НГ в ответ на патогены или цитокины запускает Ca^{2+} -транзит и сигнальный фосфорилирования тирозина, что приводит к активации сборки НАДФН-оксидазного комплекса. Кроме того, CD32 опосредует эндоцитоз, стимуляцию секреторной активности, цитотоксических механизмов и иммуномодулирующих функций НГ [21].

CD16 (FcγRIIIb) – низкоаффинный рецептор с низким сродством к IgG, отвечающий за цитотоксическую функцию НГ. CD16 не является рецептором фагоцитоза, но связывание FcγRIIIa с FcγRIIIb, соединение CD16 с IgG инициирует сигнальные каскады, которые продуцируют разнообразные ответы, включая АЗКЦ, фагоцитоз, дегрануляцию, кислородный взрыв и пролиферацию [1]. Высокая экспрессия молекул CD16 свидетельствует о повышенной функциональной активности НГ. Снижение или отсутствие CD16 на мембранной поверхности НГ может указывать на незрелость НГ и/или на «обратную дифференцировку» НГ, приводящую к уменьшению общего числа лейкоцитов, вплоть до лейкопении, что приводит к возникновению некроза тканей или развитию бактериальной инфекции [1]. Кроме того, обнаружено, что на поверхностной цитоплазматической мембране

НГ, подвергающихся апоптозу, происходит шеддинг – слущивание молекул CD16 с мембраны [17]. В то же время показано, что рецептор CD16 способен функционировать совместно с CD11b/CD18 рецептором и усиливать FcγRII-опосредованную интернализацию.

CD11b (Mac-1) – нейтрофильный поверхностный антиген, являющийся α-субъединицей молекулы адгезии β2-интегрина, трансмембранным гетеродимерным рецептором НГ для CR3b компонента комплемента [11]. Нейтрофильный CD11b представляет собой маркер фагоцитоза активированных НГ. CD11b хранится во внутриклеточных гранулах и дополнительно экспрессируется на поверхности НГ после активации, что способствует устойчивому прикреплению НГ к эндотелию и их трансэндотелиальной миграции в ткани – в локусы воспаления. Повышение уровня экспрессии молекул CD11b НГ наблюдается при различных инфекциях [20]. Кроме того, Mac-1 является сигнальным партнером для других рецепторов, таких как fMLP рецептор, ЛПС рецептор (CD14) и Fc рецепторы. Mac-1, связанный с актиновым цитоскелетом НГ и сигнальными белками, способен регулировать хемотаксис, миграцию, адгезию, фагоцитоз, респираторный взрыв и дегрануляцию НГ. Нарушение экспрессии CD11b на НГ сказывается на регуляторных механизмах иммунной системы. Блокирование CD11b приводит к дефекту активации Fcγ рецепторов и нарушению фагоцитарной функции НГ [16, 18].

Не вызывает сомнения, что важную роль в реализации эффекторных функций и регуляторных механизмов НГ играет кооперация различных рецепторов, взаимодействие которых может как усиливать, так и ослаблять действие друг друга [6].

В этой связи особую актуальность приобретает разработка в системе *in vitro* экспериментальной модели вирусно-бактериальных ко-инфекций, в которой стало бы возможным оценить реорганизацию вышеуказанных взаимосвязанных функционально значимых рецепторов НГ. Подобная экспериментальная модель, с одной стороны, позволила бы выявить особенности трансформации рецепторного аппарата, с другой стороны, ее разработка необходима для поиска новых иммунотропных субстанций для оптимальных методов коррекции дисфункций НГ, возникающих при вирусно-бактериальных ко-инфекциях.

Цель исследования: уточнить варианты трансформации фенотипа двух субпопуляций нейтрофильных гранулоцитов: мажорной CD64⁺CD32⁺CD16⁺CD11b⁺НГ и минорной CD64⁺CD32⁺CD16⁺CD11b⁺НГ в созданной *in vitro* экспериментальной модели вирусно-бактериальной ко-инфекции.

Материалы и методы

Проведено исследование 39 образцов ПК условно здоровых взрослых добровольцев (7 женщин, 6 мужчин) в возрасте от 21 до 32 лет. Для разработки новой экспериментальной модели вирусно-бактериальной инфекции в системе *in vitro* сформировано три группы образцов ПК, по 13 образцов в каждой группе: (1) группа сравнения 1 (интактные НГ); (2) группа сравнения 2 – модель бактериальной инфекции (инкубация НГ с

бактериальным АГ – fMLP); (3) группа исследования – новая модель вирусно-бактериальной инфекции (инкубация НГ с дцРНК, а далее с fMLP: вирусная и бактериальная нагрузка).

В целях воспроизведения условий бактериальной инфекции в системе *in vitro* нами был выбран N-формил-метионил-лейцил-фенилаланин (fMLP), имеющий экзогенное (белок многих бактерий) и эндогенное происхождение (локализуется в митохондриях клеток человека). fMLP является одним из мощных хемотаксических факторов НГ, который связывается с гетеродимерными G-белками – рецепторами клеточной поверхности, активирует широкий спектр сигнальных путей, опосредуемых фосфатидинозитол-специфической фосфолипазой C (PLC), фосфолипазой D (PLD), фосфотидилинозитол-3-киназой (PI3K) и митоген-активированными протеинкиназами (МАРК), и индуцирует активность различных функций НГ, таких как фагоцитоз, хемотаксис, генерация активных форм кислорода и высвобождение микробицидных молекул из гранул НГ.

Для моделирования вирусной инфекции в системе *in vitro* использована субстанция двухцепочечной РНК (дцРНК) – ключевой активатор врожденного иммунитета при вирусных инфекциях, являющийся мощным индуктором интерферонов.

Экспериментальное исследование проводили в несколько этапов:

Этап I: исследовали фенотип субпопуляций НГ CD64⁺CD32⁺CD16⁺CD11b⁺ и CD64⁺CD32⁺CD16⁺CD11b⁺ в группе сравнения 1 (интактные НГ).

Этап II: исследовали фенотип субпопуляций НГ CD64⁺CD32⁺CD16⁺CD11b⁺ и CD64⁺CD32⁺CD16⁺CD11b⁺ в группе сравнения 2 после инкубации НГ с fMLP (10^{-7} М) в течение 15 мин при температуре 37°C – модель бактериальной инфекции.

Этап III: исследовали фенотип субпопуляций НГ CD64⁺CD32⁺CD16⁺CD11b⁺ и CD64⁺CD32⁺CD16⁺CD11b⁺ в группе исследования после инкубации НГ с дцРНК (10^{-6} г/л) в течение 30 мин при температуре 37°C, а затем

с fMLP (10^{-7} М) в течение 15 мин при температуре 37°C – модель вирусно-бактериальной инфекции.

Варианты трансформации фенотипа функционально-значимых субпопуляций CD64⁺CD32⁺CD16⁺CD11b⁺НГ, CD64⁺CD32⁺CD16⁺CD11b⁺НГ, возникшие под влиянием субстанций fMLP и дцРНК+fMLP, оценивали методом проточной цитометрии (FC 500, Beckman Coulter, США). Тестировалось количество (в %) НГ функционально значимых субпопуляций CD64⁺CD32⁺CD16⁺CD11b⁺НГ, CD64⁺CD32⁺CD16⁺CD11b⁺НГ и интенсивность экспрессии каждого рецептора по показателю интенсивности флуоресценции (MFI) с использованием конъюгатов МКAT CD16-ECD, CD64-FITC, CD32-PE, CD11b-PC5 (Beckman Coulter International S.A., Франция).

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью компьютерных программ Microsoft Excel 2016 и StatPlus 2010 с применением непараметрических тестов Вилкоксона и Манна-Уитни. Результаты представляли в виде медианы (верхний и нижний квартиль) Me (Q1;Q3). Достоверность различия определяли при $p < 0,05$.

Результаты

Анализ полученных данных продемонстрировал, что у условно-здоровых взрослых лиц в 96,1 (93,7; 97,2)% случаев представлены мажорной субпопуляцией CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺НГ и в 0,2 (0,1; 1,9)% – минорной субпопуляцией CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺НГ с разной плотностью экспрессии мембранных молекул.

Так, в субпопуляции CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺НГ, дополнительно имеющей CD64 рецептор, выявлен более высокий уровень экспрессии CD16 – 30,4 (24,6; 36), CD32 – 5,32 (4,9; 6,3) и CD11b 67,2 (54,8; 71,1) ($p_{1,2,3} < 0,05$) (рис. 1).

Инкубация НГ ПК с fMLP (группа сравнения 2) приводила к значительному увеличению в 18 раз содержания НГ субпопуляции CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺

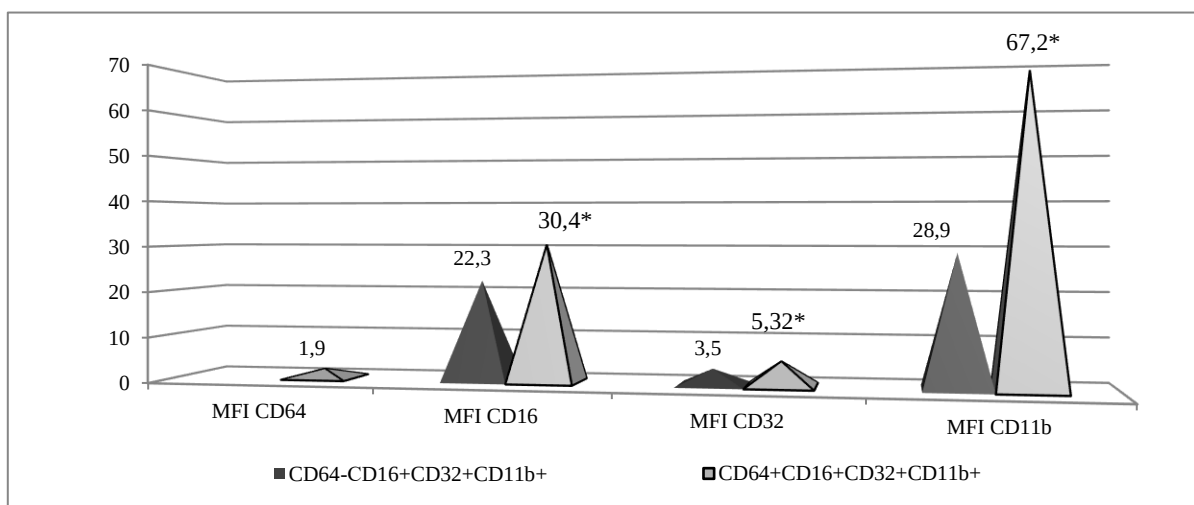


Рис. 1. Уровень экспрессии рецепторов на нейтрофильных гранулоцитах субпопуляций CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺НГ и CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺НГ условно здоровых взрослых субъектов. Примечание: *статистически значимые различия по показателям, $p < 0,05$.

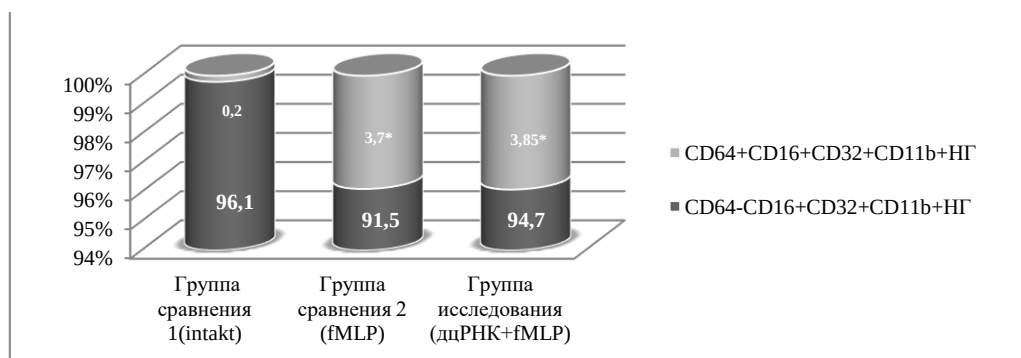


Рис. 2. Трансформация субпопуляций CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ и CD64⁻CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ нейтрофильных гранулоцитов под влиянием fMLP и совместного влияния дцPHK и fMLP. Примечание: *различия показателей по сравнению с интактными значениями HГ у условно здоровых взрослых (группа сравнения 1), $p < 0,05$.

Таблица 1

Влияние fMLP и дцPHK на фенотип субпопуляций CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ и CD64⁻CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ нейтрофильных гранулоцитов у условно здоровых взрослых лиц *in vitro* (Me(Q1;Q2))

	CD64 ⁺ CD16 ⁺ CD32 ⁺ CD11b ⁺				
Группы	НГ, %	MFI CD16	MFI CD32	MFI CD11b	
Группа сравнения 1	96,1 (93,7; 97,2)	22,3 (18,3; 24,9)	3,5 (3,09; 4,28)	28,9 (19,5; 37,9)	
Группа сравнения 2 (fMLP)	91,5 (90,0; 95,7)	30,5* (27,5; 36,9)	3,8 (3,21; 5,1)	71,4* (69,15; 98,3)	
Группа исследования (дцРНК+ fMLP)	94,7 (94,7; 96,2)	25,5* (25,5; 34,8)	5,2*# (5,12; 6,9)	73,2* (73,2; 98,25)	
	CD64 ⁺ CD16 ⁺ CD32 ⁺ CD11b ⁺				
Группы	НГ, %	MFI CD64	MFI CD16	MFI CD32	MFI CD11b
Группа сравнения 1	0,2 (0,1; 1,9)	1,9 (1,45; 2,09)	30,4 (24,6; 36)	5,32 (4,9; 6,3)	67,2 (54,8; 71,1)
Группа сравнения 2 (fMLP)	3,7* (2,9; 5,7)	2,26 (1,8; 2,4)	31,3 (27,2; 35,5)	6,1 (5,1; 7,0)	79,8 (62,1; 81,7)
Группа исследования (дцРНК+fMLP)	3,85* (3,8; 5,66)	2,1* (2,13; 2,43)	40,7*# (40,65; 74,2)	8,3*# (8,25; 10,3)	119,9*# (119,0; 166)

Примечания: *различия показателей по сравнению с интактными значениями HГ у условно-здоровых взрослых (группа сравнения 1), $p < 0,05$, #различия показателей группы исследования от показателей группы сравнения 2, $p < 0,05$.

($p < 0,05$) на фоне снижения количества мажорной субпопуляции CD64⁻CD16⁺CD32⁺CD11b⁺HГ ($p > 0,05$) (рис. 2).

Кроме того, на мембране HГ мажорной субпопуляции отмечалось статистически значимое повышение плотности экспрессии CD16 (в 1,4 раза), CD11b (в 3,3 раза), что свидетельствует о готовности HГ условно здоровых взрослых лиц к развитию адекватного активного ответа на экзо- и эндогенные патогены и различные повреждения. При этом не было выявлено значимого влияния fMLP на HГ минорной субпопуляции (табл. 1).

Преинкубация с дцPHK с последующим добавлением fMLP в группе исследования позволила выявить эффекты совместного стимулирующего влияния субстанций на уровни экспрессии поверхностных рецепторов обеих субпопуляций HГ. При этом показано и статистически значимое увеличение содержания HГ

субпопуляции CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ ($p < 0,05$) с усилением экспрессии всех рецепторов: CD64 (в 1,1 раза), CD16 (в 1,4 раза), CD32 (в 1,56 раза), CD11b (в 1,78 раза) ($p_1 < 0,05$; $p_2 < 0,05$; $p_3 < 0,05$; $p_4 < 0,05$) (табл. 1, рис. 3).

Совместное влияние обеих субстанций на фоне неменяющегося количества HГ субпопуляции CD64⁻CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ также приводило к повышению плотности экспрессии CD16 (в 1,15 раза), CD32 (в 1,5 раза), более выраженному – CD11b (в 1,53 раза) ($p_1 < 0,05$; $p_2 < 0,05$; $p_3 < 0,05$) (табл. 1, рис. 3).

В субпопуляции CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺HГ последовательная инкубация с двумя субстанциями, дцPHK и fMLP, вызвала статистически значимые эффекты повышения экспрессии CD16 и CD64, которые не были установлены при моноинкубации.

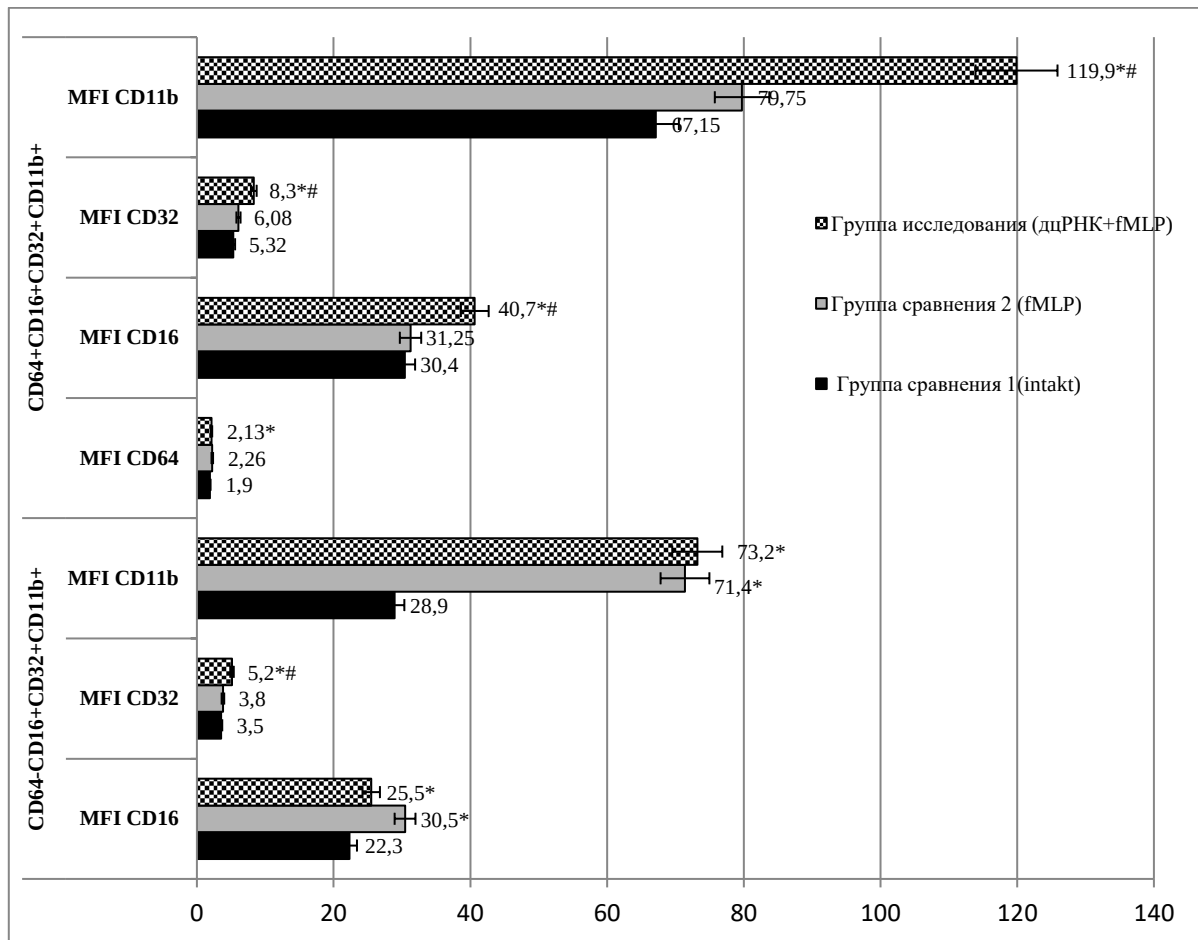


Рис. 3. Трансформация фенотипа субпопуляций CD64⁺CD32⁺CD16⁺CD11b⁺НГ, CD64⁺CD32⁺CD16⁺CD11b⁺НГ под влиянием дцРНК, fMLP и их сочетания в системе *in vitro*. Примечания: *различия показателей по сравнению с интактными значениями НГ у условно-здоровых взрослых (группа сравнения 1), $p < 0,05$; #различия показателей группы исследования от показателей группы сравнения 2, $p < 0,05$.

Обсуждение

В настоящее время имеется большая доказательная научная база, свидетельствующая о значительной роли НГ в борьбе с вирусной и бактериальной инфекцией, которая осуществляется за счет реализации мощной фагоцитарной активности, способности экстрацеллюлярно дегранулировать ферментные и неферментные белки, эктосомы, инициируя развитие базисной воспалительной реакции, формировать NET, продуцировать активные формы кислорода, синтезировать и секретировать про- и противовоспалительные цитокины, различные биологически активные вещества и таким образом регулировать работу как врожденной, так и адаптивной иммунной системы. Показано, что существуют субпопуляции НГ, обладающие как провоспалительными, так и противовоспалительными свойствами. При этом НГ пластичны и в зависимости от условий, в которых они находятся (контакт с различными антигенами, смена цитокинового фона, гормональные воздействия и т. д.), может изменяться фенотип их различных субпопуляций, которые способны приобретать новые или терять имеющиеся

полезные свойства. В свою очередь различные вирусы и бактерии ведут свою борьбу за выживаемость и могут вызывать как количественные, так и функциональные нарушения НГ. С одной стороны, вирусные и бактериальные инфекции могут провоцировать появление дисфункций НГ, с другой, дефектное функционирование НГ обуславливает возникновение нетипично протекающих, не отвечающих на стандартную терапию вирусных и бактериальных инфекций, а также вирусно-бактериальных ко-инфекций, что негативно влияет на их прогноз и исход [4–10]. В нашем исследовании впервые проведен сравнительный анализ реорганизации фенотипа двух функционально-значимых субпопуляций НГ ПК мажорной субпопуляции CD64⁺CD32⁺CD16⁺CD11b⁺НГ и минорной субпопуляции CD64⁺CD32⁺CD16⁺CD11b⁺НГ условно здоровых субъектов в моделях бактериальной инфекции и вирусно-бактериальной ко-инфекции.

Установлено, что у условно здоровых лиц в физиологических условиях в ПК преобладает мажорная субпопуляция CD64⁺CD32⁺CD16⁺CD11b⁺НГ с отсутствием молекулы CD64 и умеренной экспрессией молекул CD16, CD32, CD11b. Минорная субпопуляция составляет лишь

0,2%, имеет на поверхностной мембране молекулы CD64 и характеризуется более высокими, чем в мажорной субпопуляции, уровнями экспрессии CD16, CD32, CD11b. Полученные данные позволяют предположить, что мажорной субпопуляции присущи свойства «недремлющего стража», готового при необходимости перестроиться и активировать свой потенциал. Минорная субпопуляция, циркулируя в очень малом количестве, более активна и способна осуществлять немедленную защиту.

Контакт мажорной субпопуляции НГ с бактериальным АГ активировал экспрессию CD16 и CD11b. Известно, что повышение экспрессии молекул CD16 свидетельствует о повышенной функциональной активности НГ [1, 24]. Следовательно, увеличение плотности экспрессии CD16 на мембране НГ начинает более активно способствовать запуску АЗКЦ, повышению фагоцитарной активности, процессов трансмембранной дегрануляции, продукции активных форм кислорода и т. д. В то же время показано, что одновременное повышение экспрессии молекул CD11b и CD16 способно усиливать CD32-опосредованную интернализацию.

Под влиянием бактериального АГ количество НГ минорной субпопуляции CD64⁺CD32⁺CD16⁺CD11b⁺НГ значительно возросло: с 0,2% до 3,7% (в 18,5 раз) за счет того, что около 4% НГ мажорной субпопуляции, находясь в закрытой экспериментальной системе, трансформировалось в активированную минорную субпопуляцию, особенностью фенотипа которой является увеличение количества НГ, экспрессирующих рецептор CD64. Высокоаффинный рецептор CD64 практически не экспрессируется на мембранной поверхности неактивированных НГ ПК здоровых лиц [19]. Появление молекулы CD64 на мембране НГ имеет прямую связь с активацией клеток бактериальным АГ с последующей транслокацией данной молекулы из гранулярного аппарата клетки на поверхностную мембрану НГ. Необходимо отметить, что экспрессия мембранных молекул CD11b, CD16, CD32 в минорной субпопуляции под влиянием бактериального АГ при этом не менялась, сохраняясь на уровне таковой в группе сравнения.

В модели вирусно-бактериальной ко-инфекции, полученной при последовательном воздействии сначала дцРНК, а затем fMLP, выявлены совершенно иные характеристики профилей фенотипических изменений как мажорной CD64⁺CD32⁺CD16⁺CD11b⁺НГ, так и минорной CD64⁺CD32⁺CD16⁺CD11b⁺НГ субпопуляций. В мажорной субпопуляции под влиянием дцРНК, а затем fMLP отмечено одновременное достоверное повышение плотности экспрессии всех поверхностных мембранных молекул CD16, CD32 и CD11b. Принимая во внимание особенности приобретенного фенотипа субпопуляции CD64⁺CD32⁺CD16⁺CD11b⁺НГ, можно заключить, что эта субпопуляция более активна в модели вирусно-бактериальной инфекции, чем в бактериальной экспериментальной модели.

Под влиянием двух субстанций, бактериального АГ и дцРНК установлено, что в минорной субпопуляции CD64⁺CD32⁺CD16⁺CD11b⁺НГ имеет место не только значительное повышение количества НГ, экспрессирующих CD64 (с 0,2% до 3,85%, то есть в 19,25 раз), но и достоверно более высокий, чем в моделях бактериальной

инфекции, уровень плотности экспрессии всех рецепторов этой субпопуляции CD64, CD32, CD16, CD11b. Так, плотность экспрессии CD32, CD16, CD11b была самой высокой в модели вирусно-бактериальной инфекции не только по сравнению с показателями условно здоровых лиц, но и в сравнении с показателями, полученными на модели бактериальной инфекции.

Эти данные позволяют предположить, что в экспериментальной модели вирусно-бактериальной инфекции получен суперактивированный фенотип минорной субпопуляции, возможно, с дефектными фагоцитарной и оксидантной микробицидной активностью. Подобные изменения ранее были обнаружены J.R. Grunwell с коллегами (2019), которые выявили присутствие дисфункций НГ при остром дистресс-синдроме у детей с вирусно-бактериальной ко-инфекцией нижних дыхательных путей. НГ этих пациентов имели повышение уровня активационных маркеров на цитоплазматической мембране, но при этом были установлены парадоксальные факты: имело место снижение способности НГ убивать бактерии в реакции фагоцитоза, выявлены дефектный респираторный взрыв и нарушение трансмиграционной активности НГ.

Иными словами, в созданной *de novo* системе *in vitro* экспериментальной модели вирусно-бактериальной инфекции получено значительное ремоделирование фенотипа субпопуляций CD64⁺CD32⁺CD16⁺CD11b⁺НГ и CD64⁺CD32⁺CD16⁺CD11b⁺НГ. При этом характер ремоделирования фенотипа как мажорной, так и минорной субпопуляций значительно отличался от изменений, полученных как в модели вирусной, так и в модели бактериальной инфекции.

Заключение

Проведено сравнительное экспериментальное исследование в системе *in vitro*: в экспериментальных моделях бактериальной инфекции и вирусно-бактериальной ко-инфекции показано, что функционально-значимые субпопуляции НГ, как CD64⁺CD32⁺CD16⁺CD11b⁺НГ, так и CD64⁺CD32⁺CD16⁺CD11b⁺НГ по-разному отвечают на моно- и комбинированное влияние субстанций fMLP, дцРНК. Установлено, что для каждой из моделей характерны свои варианты переориентирования фенотипа минорной и мажорной субпопуляций. При этом наиболее значимая трансформация фенотипа функционально значимых субпопуляций НГ была получена в модели вирусно-бактериальной ко-инфекции: произошла интенсивная активация мажорной субпопуляции и сверхактивация минорной субпопуляции, что, возможно, ассоциировано с приобретенными дефектами функционирования НГ.

Экспериментальная модель вирусно-бактериальной ко-инфекции в системе *in vitro* может быть использована для оценки вариантов трансформации фенотипа других субпопуляций НГ, изучения особенностей функциональной активности НГ, оценки изменения их эффекторных, секреторных и регуляторных функций, способности формировать NET. Кроме того, модель вирусно-бактериальной ко-инфекции может быть использована в иммунофармакологии для изучения особенностей влияния различных иммунотропных субстанций на негативно

трансформированный при вирусно-бактериальных и других ко-инфекциях фенотип разных дефектно функционирующих субпопуляций НГ, что перспективно, с

нашей точки зрения, для разработки новых таргетных иммунотерапевтических стратегий.

Исследование выполнено в рамках гранта РФФИ (проект №19-415-230001p_a).

Литература

1. Абакумова Т.В., Генинг Т.П., Долгова Д.Р., Антонеева И.И., Песков А.Б., Генинг С.О. Фенотип циркулирующих нейтрофилов на разных стадиях неоплазии шейки матки // *Медицинская иммунология*. 2019. Том 21. № 6. С. 1127–1138.
2. Балмасова И.П., Малова Е.С., Сепиашвили Р.И. Вирусно-бактериальные коинфекции как глобальная проблема современной медицины // *Вестник РУДН. Серия: Медицина*. 2018. Том 22. № 1. С. 29–42.
3. Балмасова И.П., Сепиашвили Р.И., Малова Е.С., Ефратова Е.П., Юшук Н.Д. Коинфекция вирусами иммунодефицита человека и гепатита С как модель иммунного ответа на патогены иммуотропного действия // *Аллергология и иммунология*. 2019. Том 20, №1. С. 5–9.
4. Долгушин И.И., Мезенцева Е.А., Савочкина А.Ю., Кузнецова Е.К. Нейтрофил как «многофункциональное устройство» иммунной системы // *Инфекция и иммунитет*. 2019. Том 9. №1. С. 9–38.
5. Егоров А.Ю. Проблема бактериальных осложнений при респираторных вирусных инфекциях // *Microbiology Independent Research Journal*. 2018. Том 5. №1. С. 1–11.
6. Киселева Е.П. Новые представления о противоионизионном иммунитете // *Инфекция и иммунитет*. 2011. Том 1. №1. С. 9–14.
7. Лобзин Ю.В., Рычкова С.В., Скрипченко Н.В., Усков А.Н., Федоров В.В. Динамика инфекционной заболеваемости у детей в российской федерации в 2017–2018 годах // *Медицина экстремальных ситуаций*. 2019. Том 21. № 3. С. 340–350.
8. Нестерова И.В., Колесникова Н.В., Чудилова Г.А., Ломтатидзе Л.В., Ковалева С.В., Евлевский А.А., Нгуен Т.З.Л. Новый взгляд на нейтрофильные гранулоциты: переосмысление старых догм. (Часть 2) // *Инфекция и иммунитет*. 2018. Том 8. №1. С. 7–18.
9. Нестерова И.В., Чудилова Г.А., Ковалева С.В., Тараканов В.А., Ломтатидзе Л.В., Колесникова Н.В., Русинова Т.В., Евлевский А.А., Малиновская В.В. *Нейтрофильные гранулоциты: отражение в зеркале современных представлений*. Capricorn Publishing, UK, USA, Moscow, 2018. 338 с.
10. Сепиашвили Р.И. *Физиология иммунной системы*. М.: Медицина-Здоровье, 2019. 360 с.
11. Bournazos S., Wang T.T., Ravetch J.V. The Role and Function of Fcγ Receptors on Myeloid Cells // *Microbiology spectrum*. 2016. Vol. 4. # 6.
12. Cortjens B., Ingelse S.A., Calis J.C., Vlaar A.P., Koenderman L., Bem R.A. van Woensel J.B. Neutrophil subset responses in infants with severe viral respiratory infection // *Clinical Immunol*. 2017. Vol. 176. P. 100–106.
13. Griffiths E.C., Pedersen A.B., Fenton A., Petchey O.L. The nature and consequences of coinfection in humans // *J Infect*. 2011. Vol. 63. #. 3. P. 200–206.
14. Grunwell J.R., Giacalone V.D., Stephenson S. Margaroli C., Dobosh B.S., Brown M.R., Fitzpatrick A.M., Tirouvanziam R. Neutrophil dysfunction in the airways of children with acute respiratory failure due to lower respiratory tract viral and bacterial coinfections // *Scientific Reports*. 2019. Vol. 9. doi 10.1038/s41598-019-39726-w
15. Ishikawa H., Fukui T., Ino S. Sasaki H., Awano N., Kohda Ch., Tanaka K., Influenza virus infection causes neutrophil dysfunction through reduced G-CSF production and an increased risk of secondary bacteria infection in the lung // *Virology*. 2016. Vol. 499. P. 23–29.
16. Lau D., Mollnau H., Eiserich J.P., Freeman B.A., Daiber A., Gehling U.M., Brümmer J., Rudolph V., Münzel T., Heitzer T., Meinertz T., Baldus S. Myeloperoxidase mediates neutrophil activation by association with CD11b/CD18 integrins // *PNAS*. 2005. Vol. 102. # 2. P. 431–436.
17. Mantovani A., Cassatella M., Costantini C., Jaillon S. Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity // *Nat. Rev. Immunol.*, 2011. Vol. 11. P. 519–531.
18. Nailwal H., Chan F.K. Necroptosis in anti-viral inflammation // *Cell Death Differ*. 2019. Vol. 26. # 1. P. 4–13.
19. Nimmerjahn F., Ravetch J.V., Fcγ receptors as regulators of immune responses. // *Nat Rev Immunol*, 2008. Vol. 8. №. 1. Pp.34–47.
20. Peñaloza H.F. Salazar-Echegarai F.J., Bueno S.M. Interleukin 10 modulation of neutrophil subsets infiltrating lungs during *Streptococcus pneumoniae* infection. *Biochemistry and Biophysics Reports*, 2018, Vol. 13, P. 12–16.
21. Rollet-Labelle E., Gilbert C., Naccache P.H. Modulation of human neutrophil responses to CD32 cross-linking by serine/threonine phosphatase inhibitors: cross-talk between serine/threonine and tyrosine phosphorylation // *J Immunol*. 2000. Vol. 164. #. 2. P. 1020–1028.
22. Sharma-Chawla N., Sender V., Kershaw O., Gruber A.D., Volckmar J., Henriques-Normark B., Stegemann-Koniszewski S., Bruder D. Influenza A Virus Infection Predisposes Hosts to Secondary Infection with Different *Streptococcus pneumoniae* Serotypes with Similar Outcome but Serotype-Specific Manifestation // *Infection and Immunity*. 2016. Vol. 84. # 12. P. 3445–3457.
23. Tan T.L., Ahmad N.S., Nasuruddin D.N., Ithnin A., Tajul Arifin K., Zaini I.Z., Wan Ngah W.Z. NgahCD64 and Group II Secretory Phospholipase A2 (sPLA2-IIA) as Biomarkers for Distinguishing Adult Sepsis and Bacterial Infections in the Emergency Department // *PLoS One*. 2016. Vol. 11. # 3. e0152065.
24. Youinou P., Durand V., Renaudineau Y., Pennec Y.L., Saraux A., Jamin C. Pathogenic effects of anti-Fc gamma receptor IIIb (CD16) on polymorphonuclear neutrophils in non-organ-specific autoimmune diseases. // *Autoimmun Rev*. 2002. Vol. 1. # 1-2. P. 13–19.

Phenotype variations of CD64⁺CD32⁺CD16⁺CD11b⁺NG, CD64⁺CD32⁺CD16⁺CD11b⁺NG neutrophilic granulocytes subsets in experimental *in vitro* models of bacterial and viral-bacterial co-infection

I.V. Nesterova^{1,2}, G.A. Chudilova¹, T.V. Rusinova¹, V.N. Pavlenko¹,
S.V. Kovaleva¹, V.A. Tarakanov¹, Ya.A. Yutskevich¹, S.B. Bazlov¹

Kuban State Medical University, Krasnodar

Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow

The search for new targeted therapeutic strategies based on the study of immunopathogenetic mechanisms of co-infections is an urgent problem in modern clinical immunology. The data obtained can further contribute to the optimization of immunotropic drugs choice and to the achievement of positive clinical and immunological remission of atypically occurring infectious processes. The aim of the study was to clarify the variants of transformation of the neutrophilic granulocyte (NG) phenotype in CD64⁺CD32⁺CD16⁺CD11b⁺ NG, CD64⁺CD32⁺CD16⁺CD11b⁺ NG subsets in experimental model of viral-bacterial co-infection *in vitro*. We analyzed peripheral blood (PB) samples in healthy adult volunteers for detection of NG subpopulations content and the level of membrane receptors expression by flow cytometry. The parameters under study were tested before incubation (intact comparison group), after incubation with fMLP (model of the bacterial process) and after the sequential effect of fMLP and double-stranded RNA (dsRNA) (model of the viral-bacterial process). It was found that each of the models is characterized by its own options for reorienting the phenotype of CD64⁺CD32⁺CD16⁺CD11b⁺ NG, CD64⁺CD32⁺CD16⁺CD11b⁺ NG subsets. The most significant transformation of functionally significant subset NG phenotype was obtained in a new model of viral-bacterial co-infection: there was intense activation of major subset CD64⁺CD32⁺CD16⁺CD11b⁺ NG and over activation of minor subset CD64⁺CD32⁺CD16⁺CD11b⁺ NG which is possibly associated with acquired defects in the NG functioning. The experimental model of viral-bacterial co-infection can be used in immunopharmacology to study the features of various immunotropic substances effect on the negatively transformed phenotype with viral-bacterial and other co-infections of different defectively functioning subset of NG which is promising for the development of new targeted immunotherapeutic strategies.

Keywords: neutrophilic granulocytes, phenotype, subset, co-infection.

ОСОБЕННОСТИ СЕЗОННЫХ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РИНИТОВ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

Е.А. Левкова, С.З. Савин, Т.А. Славянская

Российский университет дружбы народов, Москва
Тихоокеанский государственный университет, Хабаровск

В статье представлены материалы клинического наблюдения за детьми в возрасте от 12 до 36 месяцев с сезонными аллергическими ринитами (АР), поллинозами, с сенсibilизацией к пыльце деревьев (березы). Описаны особенности дебюта и течения АР в данных возрастных группах. Приведены данные лабораторных исследований, подтверждающих реализацию аллергического воспаления. Проанализированы особенности течения АР, сезонного (поллиноза) у детей в возрасте 36 мес. и продемонстрирован возможный переход «локального» аллергического воспаления в системное с формированием бронхиальной астмы.

Ключевые слова: аллергический ринит, поллиноз, дети, особенности течения, диагностика.

Адрес для корреспонденции: Е.А. Левкова
Кафедра аллергологии и иммунологии РУДН
117415 Москва, ул. Островитянова, 3, Институт иммунофизиологии
e-mail: elenaalevkova@gmail.com

УДК 616.211-002-056.3-085

Актуальность проблемы аллергических заболеваний в силу их повсеместного распространения, особенностей клинического течения, фатальных исходов, не вызывает сомнений. С каждым годом в мире увеличивается количество пациентов с аллергическими заболеваниями. Российская Федерация не является исключением. Аллергические болезни – это болезни городов и мегаполисов. Климатические изменения, техногенное загрязнение, профессиональные вредности, стрессы и нутритивные нарушения – основные факторы, стимулирующие рост аллергических заболеваний [2, 5–8].

Отдельной проблемой являются аллергические заболевания у детей раннего возраста – от 12 до 36 мес. Вследствие не всегда типичной картины, поздней обращаемости и диагностики, наблюдаются случаи поздней верификации диагноза. И если с патологией кожи аллергического генеза родители обращаются вовремя, а педиатры и врачи общей практики хорошо ориентируются в данной проблеме, то с респираторной патологией все обстоит иначе.

Обособленно здесь находится аллергический ринит (АР), особенно его сезонные формы у детей раннего возраста. В Москве и Московской области наиболее агрессивно цветет национальное дерево береза [5]. Известно, что ранний дебют сезонного АР (поллиноза) при сенсibilизации к пыльце деревьев зачастую приходится на февраль–март, что расценивается как проявления легкого респираторного заболевания. Позднее обращает на себя внимание затяжное, волнообразное течение ринита до июня месяца. И только при повторных эпизодах, через год или даже два, возникают мысли об аллергическом характере заболевания.

Цель работы: проанализировать течение сезонного АР (поллиноза) с сенсibilизацией к пыльце деревьев у

детей раннего возраста, (12–36 мес.) в Москве и Московской области по данным медицинского центра «Доктор рядом».

Пациенты и методы исследования

Исследована группа из 32 детей в возрасте от 12 до 36 мес. Распределение по возрастным группам было следующее: I группа, дети 12 мес. (n=11); II группа, дети 24 мес. (n=13); III группа, дети 36 мес. в количестве 8 чел (n=8). В клинической картине учитывались следующие симптомы: ринорея, заложенность носа, чихание (более 3 раз в день), кашель (в том числе и в ночное время), конъюнктивит, отказ от еды (особенно у детей в возрасте 12 мес.), нарушение сна, нарушение дыхания (обструкция). Материалом для исследования служила периферическая кровь, риноцитограмма (исследования назальной слизи), оценка общего и специфических IgE к пыльце деревьев. Общий IgE определяли иммуноферментным методом (АлькорБио), специфические – методом молекулярной аллергологии — ImmunoCAP.

При статистическом анализе результатов исследования использовались стандартные методы вычисления средних величин, отклонений, а также оценки достоверности различий (Фишер–Стьюдент), описанные в специальных руководствах. Различия средних величин принимались за достоверные при $p < 0,05$.

У всех родителей пациентов было получено информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, 2013. Исследование одобрено комиссией по вопросам этики на клинической базе медицинского центра «Доктор рядом».

Результаты исследований и обсуждение

Перед началом интерпретации полученных в ходе исследования данных стоит напомнить об особенностях течения любого ринита у детей раннего возраста. Анатомо-физиологические особенности структур верхних отделов респираторного тракта детей раннего возраста, в том числе носоглотки (неразвитость ресничек, замкнутые полости, глубокие карманы, постоянная влажность и т.д.), функциональная незрелость, особенно местных систем защиты, определяют их легкую ранимость при воздействии внешних инфекционных и (или) неинфекционных агентов, высокую частоту и интенсивность воспалительных заболеваний [1–3].

В таблице 1 по клиническим особенностям течения АР (поллиноза) у детей раннего возраста можно отметить следующую закономерность: нарастание практически всех симптомов у детей в возрасте до 36 мес. Исключение составляют такие симптомы, как заложенность носа и связанные с этим симптомом отказ от еды и нарушения сна. У детей в возрастной группе 12 мес. практически не регистрировались такие симптомы, как ринорея и чихание, не было в этой группе и бронхообструктивного синдрома. Описанные особенности этой возрастной группы объясняются анатомо-физиологическими особенностями детей первого года жизни: склонная к отеку слизистая и узкие носовые ходы. По мере взросления меняется и клинический профиль АР сезонного, появляются ринорея и чихание с кашлем, фиксируются признаки конъюнктивита.

Такие симптомы, как заложенность носа, отказ от еды и нарушения сна в возрастной группе 24 мес. (II группа) встречались достоверно реже. Во II группе, как и в I, не были зафиксированы бронхообструктивные синдромы. В III возрастной группе доминируют такие симптомы, как ринорея и чихание, в 100% случаев встречается конъюнктивит и появляется бронхообструктивный синдром, наглядно демонстрируя переход «локального» аллергического воспаления в системное, с реализацией групп риска по бронхиальной астме.

В таблице 2 представлены параметры лабораторных исследований детей раннего возраста с сезонным АР – сенсibilизация к пыльце деревьев (береза).

Необходимо отметить онтогенетические особенности IgE. Его синтез начинается на 11 недели антенатального развития, при этом концентрация его крайне мала. Данный иммуноглобулин не проходит через плаценту, при рождении не определяется в пуповинной крови и сыворотке новорожденных детей. Его доля от всех иммуноглобулинов сыворотки крови не превышает 0,001%, он

быстро распадается (2–3 дня). Физиологическое увеличение отмечается с 6-летнего возраста до 14–15 лет.

По данным разных авторов [9, 10], уровень IgE у детей первого года жизни не превышает 15 МЕ/мл. На первом году начинают формироваться клетки памяти, при этом В-клетки памяти будут образовываться на протяжении всей жизни. Особенностью первого года является их минимальное количество. Считается, что на первом году жизни гиперчувствительность немедленного типа в своем первом варианте, IgE-зависимом, практически не встречается. У детей, по данным мировой литературы, не описаны анафилаксия, бронхиальная астма; атопический IgE-позитивный дерматит встречается редко [11–13].

Полученные данные у детей первого года жизни демонстрируют противоположный тренд. Помимо яркой, хоть и неспецифической, клинической картины АР сезонного, у детей I группы были высокие значения общего IgE, $112,09 \pm 14,96$ МЕ/мл. Данный факт свидетельствует о ранней сенсibilизации иммунной системы ребенка, вероятно, с периода внутриутробного развития. Отсюда и проявления гиперчувствительности имеют выраженные клинические проявления и лабораторные изменения.

Еще одной причиной поддержания сенсibilизации и гиперчувствительности является расширение прикормов у детей первого года жизни, с активным введением фруктовой линейки, особенно традиционной – яблоки, груши, чернослив.

У детей первого года жизни количество эозинофилов (%) несколько больше, чем в других возрастных группах, в норме до 6%. Тенденция на увеличение данного показателя отмечается в I группе. Относительное содержание базофилов у детей I группы не изменено и составляет $0,97 \pm 0,29\%$ при норме до 1%.

Таблица 1
Клинические проявления аллергического ринита у детей раннего возраста (%)

Симптомы	I группа (n=11)	II группа (n=11)	III группа (n=11)
Ринорея	10	77	100
Заложенность носа	100	54	37,5
Чихание (больше 3 раз в день)	10	46	87,5
Кашель (в т.ч. ночной)	40	61	75
Конъюнктивит	30	92	100
Отказ от еды	90	23	25
Нарушения сна	90	69	50
Бронхообструкция	0	0	50

Таблица 2
Лабораторные исследования у детей раннего возраста с сезонным аллергическим ринитом

№ п/п	Кровь (%)		Назальная слизь (%)		Кровь, МЕ/мл/ISU-E	
	Эозинофилы	Базофилы	Эозинофилы	Базофилы	IgE общ	IgE спец (пыльца березы)
I группа (n=11)	$8,81 \pm 1,4$	$0,97 \pm 0,29$	$30,09 \pm 4,20$	$0,81 \pm 0,45$	$112,09 \pm 14,96$	$27,45 \pm 6,08$
II группа (n=13)	$11,38 \pm 1,80$	$1,07 \pm 0,10$	$40,15 \pm 2,44$	$1,1 \pm 0,2$	$138,69 \pm 8,91$	$38,0 \pm 3,78$
III группа (n=8)	$13,12 \pm 1,35$	$1,17 \pm 0,12$	$54,37 \pm 10,15$	$1,15 \pm 0,38$	$184,37 \pm 59,93$	$66,87 \pm 16,46$

Аналогичные изменения имели и относительные значения эозинофилов в риноцитограмме, достигая значения $30,09 \pm 4,20\%$, при норме не более 5%. Значения базофилов не отличались от нормативных – не более 1%. С учетом классов сенсibilизации значения специфических IgE в диапазоне $27,45 \pm 6,08\%$, ISU-E, соответствовало 3 классу: наличие антител с клиническими проявлениями аллергии.

Во II и III возрастных группах отмечалось увеличение значения всех лабораторных параметров, которое соотносилось и с нарастанием клинических проявлений симптомов сезонного АР. Пятый класс сенсibilизации был выявлен у детей в возрасте 36 мес. Именно в этой группе была максимальная частота кашля и появлялся бронхообструктивный синдром.

Вероятно, именно с трехлетнего возраста начинается процесс трансформации аллергического воспаления с переходов «локальных» аллергических изменений в системные, с последующим формированием астмы.

Заключение

Необходимо акцентировать внимание на следующих выводах. Дебют сезонного АР (поллиноза) начинается в возрасте 12 мес. Клинические проявления у детей в 12 мес. имеют свои особенности и характеризуются выраженной заложенностью носа, отказом от еды и нарушением сна. В этой группе не зафиксированы симптомы бронхообструктивного синдрома. Лабораторные параметры у детей I группы характеризуются значительным повышением общего IgE, по сравнению с возрастной нормой.

Возрастные группы II и III имеют четко очерченные клинические проявления сезонного АР с эквивалентными изменениями лабораторных параметров. В возрасте 36 мес. появляется бронхообструктивный синдром как переход «локального» аллергического воспаления в системное – бронхиальная астма.

Литература

1. Аллергия у детей: от теории – к практике. Под ред. Л.С. Намазовой-Барановой. М.: Союз педиатров России. 2011. 668 с.
2. Аллергический ринит у детей. Рекомендации и алгоритм при детском аллергическом рините. Научно-практическая программа. Под ред. В.А. Ревякина, Н.А. Дайхес, Н.А. Гепле. М., 2015.
3. Белов В.А. Аллергический ринит у детей раннего возраста // *Медицинский совет*. 2019. № 11. С. 136–140.
4. Ильина Н.И., Курбачева О.М., Павлова К.С., Польшер С.А. Федеральные клинические рекомендации: Аллергический ринит // *РАЖ*. 2017. № 2. С. 47–54.
5. Ильина Н.И., Лусс Л.В., Курбачева О.М., Назарова Е.В., Павлова К.С. Влияние климатических факторов на спектр и структуру аллергических заболеваний на примере Московского региона // *РАЖ*. 2014. № 2. С. 25–31.
6. Каиргалиева Г.Т. Эпидемиология аллергических заболеваний // *Медицинский журнал Западного Казахстана*. 2010. №4 (28). С. 150–152.
7. Швецова Е.С., Короткова Т.С. Распространенность аллергических заболеваний среди всех возрастных групп населения Липецкой области // *Современные проблемы науки и образования*. 2017. № 4.
8. РАДАР. Аллергический ринит у детей: рекомендации и алгоритм при детском аллергическом рините. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Оригинал-макет, 2017.
9. Brozek J.L., Bousquet J., Baena-Cagnani C.E. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2017 revision // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017. Vol. 140. #. 4.
10. Kjellman N.-I., Johansson S., Roth A. Serum IgE levels in healthy children quantified by a sandwich technique (PRIST) // *Clin. Allergy*. 1976. Vol. 6. P. 51–59.
11. Martins T., Bandhauer M., Bunker A., et al. New childhood and adult reference intervals for total IgE // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014. Vol. 133. P. 589–591.
12. Song C., Chorath J., Pak Y., Redjal N. Use of Dipstick Assay and Rapid PCR-DNA Analysis of Nasal Secretions for Diagnosis of Bacterial Sinusitis in Children With Chronic Cough // *Allergy Rhinol (Providence)*. 2019. Vol. 10. 2152656718821281.
13. Wise S.K., Lin S.Y., Toskala E. International consensus statement on allergy and rhinology: allergic rhinitis – executive summary // *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2018. Vol. 8. P. 85–107.

Features of seasonal allergic rhinitis in young children

E.A. Levkova, S.Z. Savin, T.A. Slavyanskaya

Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow
Pacific National University, Khabarovsk

The article presents the materials of clinical observation of children from 12 to 36 months with seasonal allergic rhinitis, pollinosis, and sensitization to tree pollen (birch). The features of the onset and course of allergic rhinitis in these age groups are described. The data of laboratory studies confirming the implementation of allergic inflammation are presented. The features of the course of allergic rhinitis, seasonal (pollinosis) in children aged 36 months and demonstrated the possible transition of "local" allergic inflammation to systemic, with the formation of bronchial asthma.

Key words: allergic rhinitis, pollinosis, children, features of the course, diagnosis.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА У ДЕТЕЙ В ГОРОДСКИХ УСЛОВИЯХ

П.В. Бережанский², Н.С. Татаурицкова¹

¹Российский университет дружбы народов, Москва

²Одинцовская областная больница, Одинцово Московской области

В последнее десятилетие, на фоне активной трансформации среды обитания, урбанизации и социального стресса, происходит усиление имевшихся и появление новых негативных тенденций в формировании общественного здоровья детского населения [18]. Большое значение в ухудшении здоровья детей: увеличении числа острых и хронических заболеваний; возникновении иммунодефицитных и аллергических состояний, вегетососудистых и психоэмоциональных нарушений – имеют нарастающие экологические проблемы, связанные с урбанизацией [13]. Особое место в ряду аллергических заболеваний принадлежит аллергическому риниту (АР), который является одним из наиболее распространенных заболеваний у детей [8, 14]. В настоящее время АР характеризуется как заболевание, обусловленное IgE-зависимым мукозальным воспалением с преимущественной генерации в сенсibilизированном организме Th2 ответа. Вовлеченные в процесс ткани и органы определяют формирование сложных механизмов взаимодействия иммунной, микроциркуляторной и нейровегетативной систем. Система микроциркуляции является важным патогенетическим звеном в развитии аллергических заболеваний, в том числе и при АР. В связи с этим одной из главных причин системных изменений в микроциркуляторном русле и, как следствие, дополнительной активации противовоспалительных факторов, является нарушение нейрорегуляторных механизмов [15]. Исследование основных показателей микроциркуляции и вегетативной нервной системы у детей с АР в различных сочетаниях с сопутствующей патологией, позволит выделить новые фенотипы АР и подобрать индивидуальный план лечения и реабилитации детей с учетом социально-экономических и медико-экологических особенностей проживания в мегаполисе.

Ключевые слова: аллергический ринит, вегетативная нервная система, микроциркуляция, нервная система.

Адрес для корреспонденции: Профессор, доктор мед. наук Н.С. Татаурицкова
Кафедра аллергологии и иммунологии РУДН
117415 Москва, ул. Островитянова, 3, Институт иммунофизиологии
e-mail: tataurshchikova_ns@rudn.ru

УДК 616.211

Аллергический ринит (АР) в педиатрической практике сегодня – это значимая мультипроблема, характеризующаяся множественностью фенотипов, высокой распространенностью, медико-социальной и экономической значимостью. Основу для непрерывного прогрессирования заболевания составляет хроническое персистирующее воспаление на слизистых, что в свою очередь является предпосылкой для раннего дебюта бронхиальной астмы и других тяжелых форм аллергии [10].

Неблагоприятная экологическая обстановка сопровождается прогрессирующим ухудшением состояния здоровья детского и подросткового населения. В экологически неблагополучных районах показатели распространенности аллергических заболеваний в 1,5 раза превышают уровень их распространенности в экологически благополучных районах. [1]

Учитывая разнообразие форм и гетерогенную природу АР, основным направлением в диагностике и контроле за АР является дальнейшая разработка подходов к лечебно-диагностическим мероприятиям с учетом клинических и биологических фенотипов/эндотипов заболевания [12, 16]. Фенотип охватывает клинически

значимые свойства АР, но не раскрывает детальные механизмы его развития, на основе которых можно создать персонализированный алгоритм профилактики, лечения и прогноза. В связи с этим требуются четкие маркеры в виде эндотипов внутри фенотипа, определяющие индивидуальные специфические функциональные и патогенетические различия [9].

АР представляет собой многофакторное заболевание, в развитии которого играют роль многие факторы. Микроциркуляторные механизмы имеют важное патогенетическое значение в развитии аллергического воспаления [17]. Сложность патогенеза микроциркуляторных нарушений требует применения достаточно чувствительных методов диагностики степени расстройства капиллярного кровотока и сопряженных изменений в микрососудах артериального и венозного звеньев микроциркуляторного русла [2]. Воспалительные медиаторы вызывают «микрососудистые утечки» с экссудацией плазмы в дыхательные пути [6]. Острые утечки белков плазмы приводят к утолщению наполненной и отекающей стенки дыхательных путей, а в результате к сужению их просвета. Кроме того, плазма проходит через поврежденный

внутрисосудистыми факторами эпителий, адсорбируется в просвет дыхательных путей. Плазменные экссудации приводят к нарушению целостности эпителия, образуя порочный круг, и его присутствие в просвете уменьшает клиренс слизи [7]. Вместе эти эффекты способствуют обструкции дыхательных путей.

В настоящее время установлено, что нарушение регуляции на уровне микрососудов влияет на особенности протекания воспалительного процесса и гиперреактивности дыхательных путей. Микроциркуляторные изменения сосудистого генеза являются критическими факторами патофизиологических нарушений у больных с АР [8].

Нервная система обеспечивает интеграцию клеток, тканей, органов и систем органов в единое целое. Осуществляя регуляцию жизнедеятельности, она является связующим звеном всех живых систем с окружающей средой обитания и обеспечивает адаптацию к ее постоянно изменяющимся компонентам.

Для оценки адаптации организма к меняющимся условиям среды используется анализ вариабельности сердечного ритма, позволяющий количественно охарактеризовать активность различных отделов вегетативной нервной системы через их влияние на функцию синусового узла сердца [3]. Многочисленные исследования вегетативной регуляции сердечного ритма подтверждают, что колебания статистических характеристик вариабельности сердечного ритма раньше, чем другие функциональные показатели, сигнализируют о чрезмерности нагрузки, так как нервная и гуморальная регуляции кровообращения изменяются раньше, чем выявляются энергетические, метаболические и гемодинамические нарушения [4].

Ряд исследователей отмечает, что социально-экономические показатели являются доминирующими в поддержании гомеостаза и минимального нейрогенного воспаления, особенно у детей, в силу анатомо-физиологической незрелости других защитных систем. Медиаторы воспаления влияют на высвобождение нейротрансмиттеров и активируют афферентные нервы, ведущие к констриктивным рефлексам [5]. Такое распространение

противовоспалительного действия по дыхательным путям называется нейрогенным воспалением [11]. Поэтому изучение патогенетического взаимодействия микрососудистого русла с дисбалансом вегетативной нервной системы является перспективным направлением в формировании тактики ведения, мониторинга и ранней диагностики детей с АР, в различном сочетании с сопутствующей патологией, так как при АР именно сопутствующая патология определяет течение воспалительного процесса и формирует отдельные фенотипы. Дисбаланс в системе микроциркуляции и дисфункция вегетативной нервной системы также связана с наличием коморбидной патологии при АР, что может быть использовано в качестве диагностических критериев различных форм АР. В этой связи необходимо понять причины и определить фенотипы АР у детей и подростков в условиях мегаполисов.

Материалы и методы

На базе детской поликлиники ГБУЗ МО «Одинцовская областная больница» было обследовано 52 ребенка с АР и 25 практически здоровых детей в возрасте от 5 до 9 лет. Всем детям проводилась оценка состояния микроциркуляторного русла методом компьютерной капилляроскопии ногтевого ложа с определением ряда показателей (длина артериальной и веноулярной частей капилляров; неравномерность калибра артериальной и веноулярной частей капилляров; расстояние между капиллярами; диаметр артериальной и веноулярной частей капилляров; расстояние между артериальной и веноулярной частями капилляров; протяженность периваскулярной зоны). Состояние вегетативной нервной системы оценивалось по результатам проведения вариабельности сердечного ритма в течение 3 минут с использованием аппаратного комплекса «Кардиовизор-6С» (ООО «Медицинские компьютерные системы», Россия).

В исследование были включены пациенты трех групп. Основная группа включала 25 практически здоровых детей. Две группы сравнения: I группа – иммунокомпromетированные пациенты (22 ребенка с АР в сочетании с герпетической инфекцией или/и наличием па-



Рис. 1. Фото капилляров иммунокомпromетированного пациента с установленным диагнозом аллергического ринита.



Рис. 2. Фото капилляров пациента без признаков иммунокомпromетации с установленным диагнозом аллергического ринита.

тогенной микрофлоры в мазках из носоглотки в количестве более 10^6), II группа – пациенты с АР без признаков иммунокомпрометации (25 детей). Метод состоял в исследовании микроциркуляторного русла и оценки вариабельности сердечного ритма (BCP) у 52 детей вне обострения с круглогодичным АР и всем детям из основной группы.

Результаты были обработаны при помощи программ «SPSS 14.0» (SPSSLab, США).

Результаты и обсуждение

При первичном обследовании была проведена сравнительная оценка частоты респираторной заболеваемости среди детей. Анализ проводился за пять лет, предшествующих обследованию. Было выявлено, что дети из I группы болели чаще острыми респираторными инфекциями, по сравнению со II группой и основной, соответственно, коэффициент респираторной заболеваемости (количество заболеваний перенесенных ребенком за один год) в I группе $0,75 \pm 0,2$, во II – $0,46 \pm 0,1$, в основной – $0,28 \pm 0,1$. У всех детей I и II группы отмечалось повышение заболеваемости респираторными инфекциями в марте–мае.

При анкетировании родителей было выявлено, что в I и II группах повышение температуры при вирусной инфекции отмечалось лишь в половине случаев и редко температура повышалась выше $38,5^\circ\text{C}$, при этом в основной группе проявления ОРВИ в 80% случаев сопровождалась повышением температуры.

При анализе анамнестических особенностей заболевания было показано, что формированию повышенного уровня распространенности АР среди детей I и II групп способствовало проживание 73,1% вблизи промышленных предприятий и автомагистралей, а также в неблагоприятных жилищно-бытовых условиях – 75,6% (жилая площадь на одного человека менее 6 м^2), наличие домашних животных – 61%, раннее начало посещения детских дошкольных учреждений – 66,3%.

Определены достоверные корреляционные взаимосвязи между количеством вирусных инфекций и проживанием вблизи промышленных предприятий и автомагистралей ($r=0,7$), между повышением температуры тела и ранним началом посещения детских дошкольных учреждений ($r=0,56$). Это свидетельствует о влиянии социально-экономических факторов на особенности протекания вирусных инфекций.

При проведении обзорной капилляроскопии у детей с АР были выявлены морфологические изменения микроциркуляторного русла в виде увеличения количества микрососудов на единицу наблюдаемой площади, изменения формы и наличия сосудистых микросплетений, образующихся из нескольких рядом находящихся капилляров, в отличие от детей из основной группы, у которых сосуды были четко ориентированы и упорядочены ($p<0,05$). Выявленные изменения были более выражены у детей из II группы – часто определялись микроаневризмы и экстравазаты.

Анализ полученных результатов показал, что у детей I и II групп отмечалось выраженное расширение венолярной части капилляров, соответственно $49,9 \pm 2,6 \text{ мкм}$ и $48,8 \pm 2,3 \text{ мкм}$, по сравнению с детьми из основной группы – $41,9 \pm 2,7 \text{ мкм}$, $p<0,05$; уменьшение длины артериальной части капилляра в I группе – $181,4 \pm 11,1 \text{ мкм}$, во II группе – $185,2 \pm 9,8 \text{ мкм}$, в основной – $196,9 \pm 5,8 \text{ мкм}$; $p<0,05$; увеличение длины периваскулярной зоны в I группе – $85 \pm 3,4 \text{ мкм}$, во II – $84,5 \pm 4,6 \text{ мкм}$ и в основной – $99,9 \pm 6,9 \text{ мкм}$, $p<0,05$. Склонность к гомогенному расширению и дилатации артериального отдела капилляра обуславливало уменьшение расстояния между артериальной и венолярной частями капилляров в I группе – $13,7 \pm 1,6 \text{ мкм}$, во II – $12,8 \pm 1,3 \text{ мкм}$, по сравнению с детьми из основной группы – $15,8 \pm 4,9 \text{ мкм}$; $p>0,05$. У детей II группы отмечалась генерализованная склонность к гомогенному расширению на всем протяжении капилляра, у детей I группы расширения носили локальный характер (рис. 2 и рис. 3). Проявления стаза в капиллярном русле отмечались у 61% детей в I группе, у 42% во II и у

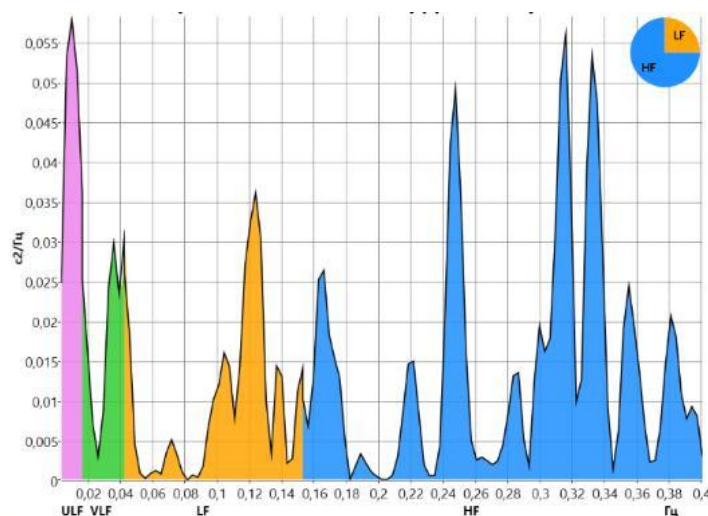


Рис. 3. Соотношение спектральных характеристик показателей вариабельности сердечного ритма у детей. HF – высокочастотный компонент спектра, LF – низкочастотный компонент спектра.

10% в группе сравнения, $p < 0,05$. В таком же соотношении отмечалось проявление отека периваскулярного пространства в обследуемых группах детей. Предположительно, эти изменения носят компенсаторный характер, который, возможно, связан с нарушением регулирующего влияния со стороны вегетативной нервной системы.

Выявлены положительные корреляции между увеличением длины периваскулярной зоны и частотой вирусных инфекций ($r=0,65$), между уменьшением расстояния между артериальной и веноулярной частями капилляров и ранним началом посещений детского дошкольного учреждения ($r=0,71$).

У всех детей с АР выявлено незначительное повышение спектра высокочастотного компонента, отражающего парасимпатическую активность, в то же время отмечено снижение спектра низкочастотного компонента вариабельности, отражающего уровень активности вазомоторного центра ($p > 0,05$) и напряженности регуляторных систем.

При проведении оценки результатов вариабельности сердечного ритма у детей с АР выявлены достоверные изменения, по сравнению со здоровыми детьми, в частности, показатель, отражающий долговременные компоненты и циркадные ритмы (SDNN), был наиболее высоким в I группе – $42,5 \pm 2,8$ и во II группе – $36,9 \pm 2,9$, по сравнению с детьми из основной группы – $31,1 \pm 2,5$, $p < 0,05$, показатель RMSSD, отражающий активность парасимпатического звена был более повышен у детей из II группы ($45,1 \pm 3,9$), по сравнению с детьми из I группы ($37,9 \pm 2,7$) и основной группы ($28,9 \pm 4,7$).

У всех детей с АР отмечалось незначительное снижение спектра низкочастотных (LF) и повышение высокочастотных (HF) компонентов $p > 0,05$, но при этом соотношение LF/HF имело четкую тенденцию к снижению в обеих группах детей с АР (в I группе – $3,1 \pm 0,72$, во II – $3,0 \pm 0,95$, в основной – $4,09 \pm 0,71$, $p < 0,05$).

Определение показателя IS (индекс стресса), который отражает степень доминирования центральных механизмов регуляции над автономными, выявило резкое снижение данного показателя в I группе $191,5 \pm 20,3$, по сравнению со II и основной группами, соответственно $240,0 \pm 15,2$ и $303,4 \pm 20,5$, $p < 0,05$.

Выявлены положительные корреляционные взаимосвязи между IS и проживанием вблизи промышленных предприятий и автомагистралей ($r=0,64$), между LF/HF и частотой вирусных инфекций ($r=0,61$), а также отрицательная взаимосвязь между IS и повышением температуры тела ($r=-0,6$). Это свидетельствует о важности определения дисфункции вегетативной нервной системы у детей с АР в зависимости от воздействия социально-экологических факторов.

Таким образом, мы видим, что дети с АР имеют более высокий индекс респираторной заболеваемости и клинические особенности течения респираторных инфекций. Большинство инфекций протекают без повышения температуры, что является основанием для углубленного обследования детей с похожими клиническими проявлениями с целью раннего выявления симптомов АР. Ведущими эколого-гигиеническими и медико-социальными

факторами риска развития и распространения АР у детей являются следующие факторы: расположение жилья вблизи городских автомагистралей и около промышленных предприятий, неудовлетворительные жилищно-бытовые условия, наличие домашних животных, раннее начало посещения детских дошкольных учреждений. В результате постоянного влияния социально-экологических факторов на организм ребенка происходит развитие соматопсихического дизонтогенеза, который создает почву для развития заболеваний, в частности АР, одним из механизмов которого является нейтрогенное воспаление.

Исходя из полученных данных, можно также утверждать, что у всех детей с АР имеются выраженные изменения в микроциркуляторном русле, которые варьируют в зависимости от наличия сопутствующей патологии.

Также у детей с АР прослеживается реактивная напряженность вегетативных регуляторных механизмов и отмечается повышение степени централизации в управлении сердечным ритмом.

Взаимосвязи между АР, вегетативными дисфункциями, микроциркуляцией и социально-экологическими факторами требуют дальнейшего изучения.

Заключение

В новых информационных и производственных условиях детский организм испытывает влияние весьма необычных и жестких факторов среды обитания, неадекватных его природе, приводящих к срыву адаптационных механизмов и развитию болезни. Осуществляя регуляцию жизнедеятельности, вегетативная нервная система является связующим звеном организма с окружающей средой. Подвергаясь воздействию социально-экологических факторов, вегетативная нервная система изменяется, тем самым реагируя неадекватным ответом на простые раздражители.

На основании полученных данных можно говорить о специфичности изменений микроциркуляторного русла у пациентов с разными фенотипами АР и дисфункцией вегетативной нервной системы в зависимости от влияния на организм ребенка социально-экономических и медико-экологических факторов в условиях мегаполиса. У пациентов с АР без сопутствующей патологии отмечают реактивные изменения вегетативного статуса в сторону увеличения доминирования центральных механизмов регуляции и преобладания парасимпатического тонуса, в то время как у иммунокомпрометированных пациентов не отмечается выраженного парасимпатического влияния, что следует учитывать при составлении плана персонализированного лечения и реабилитации.

Оценка системы микроциркуляции методом прямой капилляроскопии – неинвазивный и эффективный метод диагностики, обладающий экономической привлекательностью, что является достаточным основанием для включения его в рекомендации по диагностике фенотипов АР. Более выраженные изменения в состоянии микроциркуляторного русла отмечены у детей, проживающих в социально-экологически неблагоприятных условиях в условиях мегаполиса.

Литература

1. Баранов А.А. Изучение качества жизни в медицине и педиатрии // *Вопросы современной педиатрии*. 2015. Том 4. № 2. С. 712.
2. Козлов В.И. Система микроциркуляции крови: клинико-морфологические аспекты изучения микроциркуляции // *Региональное кровообращение и микроциркуляция*. 2006. № 17. С. 84–101.
3. Муравьев А.В., Якусевич В.В., Зайцев Л.Г., Муравьев А.А. Гемореология перспективы развития // *Региональное кровообращение и микроциркуляция*. 2008. № 5. С. 4–7.
4. Aghdasi-Bornaun H., Kutluk G., Keskindemirci G., Öztarhan K., Dedeoğlu R., Yılmaz N., Tosun Ö. Evaluation of autonomic nervous system functions in frame of heart rate variability in children with inflammatory bowel disease in remission // *Turk J Pediatr*. 2018. Vol. 60. # 4. P. 407–414.
5. Barnes P.J. Modulation of neurotransmission in airways // *Physiological Reviews*. 1992. Vol. 72. P. 699–729.
6. Ferrara N. The biology of VEGF and its receptors // *Nat. Med*. 2003. Vol. 9. P. 669–676.
7. Grumelli S. An immune basis for lung parenchymal destruction in chronic obstructive pulmonary disease and emphysema // *PLoS Med*. 2004. Vol.1. P. 8.
8. Korzheva Iu., Iakovlev V.N., Mumladze R.B., Rozikov Iu.Sh., Duvanskii V.A. Blood microcirculation disorder in patients with microcirculation study // *Allergy Rhinol (Providence)*. 2018. Vol. 9. doi: 10.1177/2152656718764233.
9. Lee E., Hong S.J. Phenotypes of allergic diseases in children and their application in clinical situations // *Korean J. Pediatr*. 2019. Vol. 23. P. 73–95.
10. Nesterova A.V., Potaturkina, Nesterova N.I., Nesterov A.S. The current state of the problem of allergic rhinitis in children // *Modern Problems of Science and Education*. 2015. Vol. 5. P. 226.
11. Ozsutcu M., Ozkaya E., Demir A., Erenberk U., Sogut A., Dundaroz R. Pupillometric assessment of autonomic nervous system in children with allergic rhinitis // *Med. Princ. Pract*. 2013. Vol. 22. #5. P.444–448.
12. Papadopoulos N.G., Bernstein J.A., Demoly P., Dykewicz M., Fokkens W., Hellings P.W., Peters A.T., Rondon C., Togias A., Cox L.S. Phenotypes and endotypes of rhinitis and their impact on management: A PRACTALL report // *Allergy: Eur. J. Allergy Clin. Immunol*. 2015. Vol. 70. P.474–494.
13. Roberts G., Xatzipsalti M., Borrego L.M., Custovic A., Halken S., Hellings P.W., Papadopoulos N.G., Rotiroti G., Scadding G., Timmermans F., Valovirta E. Paediatric rhinitis: position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology // *Allergy* 2013. Vol. 68. P.1102–1116.
14. Tham E.H., Lee A.J., Bever H.V. Aeroallergen sensitization and allergic disease phenotypes in Asia // *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2016. Vol. 34. # 3. P. 181–189.
15. Undem B. J., Taylor-Clark T. Mechanisms underlying the neuronal-based symptoms of allergy // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014. Vol. 6. P.1521–1534.
16. Yong Song, Michelle J. Schwager, Vibeke Backer, Jing Guo, Celeste Porsbjerg, Siew-Kim Khoo, Ingrid A. Laing, Eric K. Moses, Peter LeSouëf, Guicheng (Brad) Zhang. Environment changes genetic effects on respiratory conditions and allergic phenotypes // *Sci Rep*. 2017. Vol. 7. P. 6342.
17. Wiernsperger N., Rapin J.R. Microvascular Diseases: Is a new era coming? // *Cardiovasc. Hematol. Agents Med. Chem*. 2012. Vol. 6. P. 167–183.
18. Vanaken G.J., Danckaerts M. Impact of green space exposure on children's and adolescents' mental health: a systematic review // *Int. J. Environ. Res. Public. Health*. 2018. Vol. 27. P. 2668.

Characteristic features of allergic rhinitis in children under urban conditions

P.V. Berezhansky², N.S. Taturshchikova¹

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow
Odintsovo Region Hospital, Moscow Region

In the last decade, against the background of active transformation of the living environment, urbanization and social stress, new negative trends have emerged in the formation of public health of the child population [18]. Of great importance in the deterioration of health: an increase in the number of acute and chronic diseases; The emergence of immunodeficiency and allergic conditions, vegetative-vascular and psychoemotional disorders – have growing environmental problems associated with urbanization [13]. Allergic rhinitis (AR) is one of the most common diseases in children [8, 14]. Currently, AR is characterized as a disease caused by IgE-dependent mucosal inflammation with the predominant generation of a Th2 response in a sensitized organism. The tissues and organs involved in the process determine the formation of complex mechanisms of interaction between the immune, microcirculatory and neurovegetative systems. The microcirculation system is an important pathogenetic link in the development of allergic diseases, including allergic rhinitis. In this regard, one of the main causes of systemic changes in the microcirculatory bed and, as a consequence, additional activation of anti-inflammatory factors, belongs to the violation of neuroregulatory mechanisms [15]. The study of the main indicators of microcirculation and the autonomic nervous system in children with allergic rhinitis in various combinations with concomitant pathology will allow identifying new AR phenotypes and choosing an individual plan for the treatment and rehabilitation of children, taking into account the socio-economic and medico-ecological characteristics of living in a metropolis.

Keywords: allergic rhinitis, autonomic nervous system, microcirculation, nervous system.

ВЛИЯНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА ПОКАЗАТЕЛИ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА У БОЛЬНЫХ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА НА ФОНЕ ЭНДОКРИННЫХ НАРУШЕНИЙ

Т.Г. Мелконьянц¹, И.М. Быков¹, В.А. Крутова¹,
Р.И. Сепиашвили², К.А. Попов¹, Ю.В. Грушевская¹,
Х.П. Бербериди¹, И.В. Суглобова¹, О.В. Дьяков¹

¹Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар

²Российский университет дружбы народов, Москва

В исследовании проведена оценка изменения маркеров окислительного стресса в процессе метаболической терапии с использованием антиоксидантных средств у женщин с воспалительными заболеваниями органов малого таза на фоне гипотиреоза (n=20) или метаболического синдрома (n=20). Лечение больных включало стандартную схему, дополненную липоевой кислотой, убихиноном, витаминами А и Е. Наблюдение и лечение больных проводилось в течение трех месяцев с забором крови до и после терапии. В результате проведенных исследований было установлено наличие характерных особенностей окислительного гомеостаза у обеих групп испытуемых лиц. Выраженность нарушений на фоне метаболического синдрома была статистически значимо выше, чем на фоне гипотиреоза. При этом проведение дополнительной к традиционной схеме терапии антиоксидантной коррекции способствовало нормализации прооксидантно-антиоксидантного дисбаланса и даже характеризовалось повышением защитного потенциала системы антиоксидантной защиты за счет увеличения активности глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы.

Ключевые слова: антиоксидантная система, окислительный стресс, воспалительные заболевания органов малого таза, гипотиреоз, метаболический синдром.

Адрес для корреспонденции: Профессор, доктор мед. наук И.М. Быков
Кафедра фундаментальной и клинической биохимии
Кубанского государственного медицинского университета МЗ РФ
350063 Краснодар, ул. Седина, 4
E-mail: naftalin444@mail.ru

УДК 615.145-007.415:616.441:616-003.215:577

Актуальной проблемой современной клинической медицины являются коморбидные заболевания, особенности течения которых в каждой конкретной ситуации сложно предсказать. Это связано со сложными взаимодействиями отдельных патогенетических звеньев, описание которых является предметом исследований дисциплин фундаментальной медицинской направленности. Общими патофизиологическими процессами, интенсификация которых наблюдается на фоне развития метаболического синдрома, гипотиреоза и воспаления разной этиологии, является окислительный стресс, характеризующийся снижением защитного потенциала антиоксидантной системы и увеличением продукции прооксидантных факторов, включая свободные радикалы и другие реактивные молекулы [4, 5, 8, 9, 11]. Для контроля над развитием и прогрессированием окислительных нарушений в организме используется антиоксидантная терапия, включающая большой арсенал эндогенных антиоксидантов, ферментов, синтетических веществ – ловушек радикалов, восстановителей, комплексообразова-

телей и др. [1, 6]. В гинекологической практике традиционно широкое применение находили такие витамины-антиоксиданты, как ретинол и токоферол [3, 7, 10]. Тем не менее, эффективность данных добавок не до конца обоснована, а особенности течения коморбидных состояний у больных с воспалительными заболеваниями органов малого таза при сочетанном течении эндокринных нарушений и влияние на их течение дополнительной антиоксидантной коррекции исследованы недостаточно.

Цель исследования – оценка изменения маркеров окислительного стресса в процессе метаболической терапии с использованием антиоксидантных средств у больных воспалительными заболеваниями органов малого таза на фоне гипотиреоза или метаболического синдрома.

Материалы и методы

В исследовании принимали участие 55 женщин, разделенных на три группы: контрольную (n=15) и две

опытные (по 20 женщин в каждой группе). Все группы были сопоставимы по среднему возрасту участников исследования (35 ± 4 лет). Испытуемые лица контрольной группы были представлены относительно здоровыми женщинами, проходящими диспансеризацию на базе клиники ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. На той же клинической базе проходили лечение в дневном стационаре больные II и III групп. Испытуемые женщины II группы были представлены больными хронической воспалительной болезнью матки, протекающей на фоне метаболического синдрома. Больные III группы были представлены женщинами также с хронической воспалительной болезнью матки, но протекающей на фоне компенсированного гипотиреоза.

Верификация основного диагноза выполнялась на основе определения диагностических критериев, включающих результаты клинического исследования, оценки цервикальных мазков, данные ультразвукового исследования и лабораторных показателей воспаления, таких как уровень лейкоцитоза и С-реактивный белок.

Наблюдение и лечение больных проводилось в течение трех месяцев с забором крови до и после терапии. Лечение больных II и III групп включало стандартную схему (антибактериальные средства – метронидазол и антибиотики, противогрибковые, нестероидные противовоспалительные средства и санация влагалища), дополненную липоевой кислотой (12 мг/сут), коэнзимом Q10 (500 мг/сут), витамином А (0,055 г/сутки) и Е (0,1 г/сутки).

Проведение лабораторной части исследования осуществлялось на базе кафедры фундаментальной и клинической биохимии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. Для оценки лабораторных маркеров производили забор периферической крови в объеме 5–6 мл из локтевой вены в пробирки с антикоагулянтом ЭДТА. Состояние системы антиоксидантной защиты оценивали путем определения общей антиоксидантной активности плазмы крови железо-восстанавливающим способом, определения концентрации восстановленной формы глутатиона в эритроцитарной взвеси и активности ферментов его метаболизма – глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы. Выраженность окислительных нарушений оценивали путем определения содержания ТБК-активных продуктов, представляющих собой продукты перекисного окисления липидов, ключевым из которых является малоновый диальдегид [2].

Выполнение исследования было одобрено независимым этическим комитетом (протокол № 81 от 11 ноября 2019 года) и соответствовало требованиям Федерального закона Российской Федерации от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» и Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2013).

Для проведения статистической обработки полученных данных использовали программное обеспечение Stat plus LE. Сравнение показателей групп осуществляли с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни или критерия Уилкоксона (если сравнивали значения показателей до и после терапии). Различия между показателями считали статистически значимыми при условии значения $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Проведение исследований на первом этапе, включающем оценку окислительных нарушений у больных изученных групп до начала проведения терапии, ожидаемо продемонстрировало развитие оксидативного стресса, сопровождающегося снижением защитного потенциала антиоксидантной системы и интенсификацией свободно-радикальных процессов. Общая антиоксидантная активность плазмы крови у больных II группы была статистически значимо ($p < 0,05$) снижена на 43% (до уровня 0,85 мМ аскорбиновой кислоты, принятой за стандарт), для больных III группы были характерны более высокие значения показателя – 1,01 мМ аскорбиновой кислоты, которые были, тем не менее, ниже контроля на 33% ($p < 0,05$). Содержание восстановленного глутатиона в эритроцитарной взвеси у больных хронической воспалительной болезнью матки в фазе обострения, протекающей на фоне метаболического синдрома, было снижено на 26% относительно уровня практически здоровых женщин (2,51 (2,42/2,64) мкмоль/мл). Аналогичные значения данного параметра было зафиксировано и у больных III группы на фоне гипотиреоза. В эритроцитарной взвеси больных III группы уровень концентрации глутатиона был снижен на 30% относительно контрольных цифр и составил 1,76 (1,70/1,90) мкмоль/мл. Активность ферментов системы глутатиона в эритроцитах также была изменена у больных II и III групп, однако характер изменений, развивающихся на фоне метаболического синдрома или гипотиреоза, уже отличался. У больных II группы, у которых патологический процесс протекал на фоне метаболического синдрома, активность глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы была снижена на 35% и 18% соответственно относительно аналогичных показателей I группы. Для больных III группы на фоне компенсированного гипотиреоза было характерно увеличенное значение активности обоих ферментов. Активность глутатионпероксидазы превышала контрольные цифры на 46%, а активность глутатионредуктазы – на 19%. Такой характер изменений ферментативной активности может быть обусловлен различной выраженностью изменений или стадией процесса. На наш взгляд, высокие значения активности ферментов на фоне гипотиреоза и хронической воспалительной болезни матки свидетельствуют об адаптивных изменениях системы антиоксидантной защиты, характерных для компенсаторной фазы реагирования системы неспецифической резистентности организма на развитие патологического процесса. В то же время сниженная активность ферментов метаболизма глутатиона на фоне метаболического синдрома может являться показателем более глубоких нарушений окислительного метаболизма с развитием декомпенсации системы антирадикальной защиты. Это в целом согласуется с представлением о тяжести изученных патологических процессов, поскольку формирование метаболического синдрома уже предполагает развитие характерных симптомов и проявления нарушений обмена веществ, тогда как гипотиреоз в компенсированной форме может протекать бессимптомно.

Образование и накопление продуктов окислительных повреждений биомолекул в эритроцитарной взвеси ха-

характеризовалось увеличенными значениями уровня ТБК-активных продуктов у больных II и III групп. Так, у больных хронической воспалительной болезнью матки на фоне метаболического синдрома анализируемый показатель эритроцитов превышал значение параметра контрольной группы в 2,3 раза (1,57 (1,40/1,65) усл. ед.), а на фоне гипотиреоза – в 2,0 раза (1,34 (1,27/1,41) усл. ед.). Таким образом, течение патологических процессов у больных опытных групп характеризовалось развитием классических проявлений окислительного стресса – снижением защитного потенциала антиоксидантной системы и интенсификацией свободнорадикальных нарушений. При этом у больных II группы были выявлены статистически значимо более выраженные нарушения, особенно проявляющиеся в ином характере изменений ферментов системы глутатиона и более высокой концентрации ТБК-активных продуктов в эритроцитарной взвеси.

Оценка изменений показателей спустя три месяца после начала проведения терапии показала возможность нормализации нарушений прооксидантно-антиоксидантного баланса у больных обеих изученных групп. У больных хронической воспалительной болезнью матки в стадии обострения, протекающей на фоне метаболического синдрома, все изученные показатели статистически значимо изменялись в процессе терапии. Уровень общей антиоксидантной активности и концентрация глутатиона увеличивались до уровня контрольных значений соответствующих параметров (1,58 (1,51/1,65) мМ аскорбиновой кислоты и 2,46 (2,40/2,55) мкмоль/мл), содержание ТБК-активных продуктов снижалось, также достигая уровня значения аналогичного показателя I группы (0,75 (0,68/0,81) усл. ед.). Активность ферментов системы глутатиона, исходно сниженная, на фоне метаболической коррекции возрастала. Так, активность глутатионредуктазы увеличивалась, достигая уровня контрольных значений, а активность глутатионпероксидазы возрастала до уровня значений, на 34% превышающих контрольные цифры. Для больных III группы с сочетанным течением гипотиреоза была также характерна нормализация уровня общей антиоксидантной активности, концентрации восстановленного глутатиона и

содержания продуктов окислительных модификаций биомолекул, однако дисбаланс изученных ферментов системы антиоксидантной защиты сохранялся на исходном уровне. Активность глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы оставалась увеличенной на 24% и 20%. Данные изменения можно трактовать или как сохранение небольшого дисбаланса окислительного гомеостаза компенсаторного характера или как полную его нормализацию с дополнительным увеличением защитного потенциала ферментных систем антирадикальной защиты на фоне традиционной коррекции, усиленной средствами антиоксидантной направленности действия. В любом случае наблюдается восстановление функционального состояния системы неспецифической резистентности организма с превентивным или компенсаторным повышением активности ферментов системы глутатиона, что в перспективе должно обеспечить лучшее качество жизни таких больных со сниженным риском рецидивов или более легким протеканием обострения с лучшими возможностями коррекции.

Заключение

Исследование состояния окислительного гомеостаза у больных воспалительными заболеваниями органов малого таза на фоне метаболического синдрома или гипотиреоза показали наличие характерных особенностей у обеих групп испытуемых лиц. В частности, выраженность нарушений у больных на фоне метаболического синдрома была статистически значимо выше, чем на фоне гипотиреоза. При этом проведение дополнительной к традиционной схеме терапии антиоксидантной коррекции с включением липоевой кислоты (12 мг/сут), коэнзима Q10 (500 мг/сут), витаминов А (0,055 г/сутки) и Е (0,1 г/сутки) способствовало нормализации прооксидантно-антиоксидантного дисбаланса и даже характеризовалось повышением защитного потенциала системы антиоксидантной защиты за счет увеличения активности глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы. Таким образом, с позиции коррекции окислительных нарушений проведение предложенной схемы антиоксидантной коррекции является обоснованным.

Литература

- Басов А.А., Мелконян К.И., Сторожук А.П. Влияние препаратов липоевой кислоты на показатели прооксидантно-антиоксидантной системы крови при сахарном диабете и гипотиреозе // *Современные проблемы науки и образования*. 2013. № 6. С. 613.
- Карпищенко А.И. Медицинские лабораторные технологии. Справочник. СПб.: *Интермедика*, 2002. 600 с.
- Кек А.В., Любаева Т.А. Использование антиоксидантов и антигипоксантов витаминной природы в акушерстве и гинекологии // *Медицинский алфавит*. 2017. № 37 (334). С. 47–49.
- Кузнецова И.В. Роль окислительного стресса и антиоксидантной защиты в репродукции человека // *Акушерство и гинекология*. 2016. № 3. С. 116–121.
- Литвинова М.Г., Басов А.А., Быков И.М. Показатели свободнорадикального окисления в крови и ротовой жидкости у больных при ишемической болезни сердца и сахарном
- диабете 2-го типа // *Кубанский научный медицинский вестник*. 2012. № 3 (132). С. 94–98.
- Хамадьянова А.У. Роль свободнорадикального окисления в патогенезе воспалительных заболеваний органов малого таза и возможность фармакологической коррекции // *Медицинский вестник Башкортостана*. 2016. № 6 (66). С. 35–39.
- Ших Е.В., Махова А.А. Клинико-фармакологические основы применения витаминов-антиоксидантов в комплексной терапии заболеваний репродуктивной системы // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2014. № 2. С. 54–62.
- Davis D.W., Crew J., Planinic P., Alexander J.M., Basu A. Associations of Dietary Bioactive Compounds with Maternal Adiposity and Inflammation in Gestational Diabetes: An Update on Observational and Clinical Studies // *Int J Environ Res Public Health*. 2020. 17 (20). E7528. doi: 10.3390/ijerph17207528.

9. Martin-Subero M., Anderson G., Kanchanatawan B., Berk M., Maes M. Comorbidity between depression and inflammatory bowel disease explained by immune-inflammatory, oxidative, and nitrosative stress; tryptophan catabolite; and gut-brain pathways // *CNS Spectr.* 2016. Vol. 21. #2. P. 184–198. doi: 10.1017/S1092852915000449.
10. Wang S., He G., Chen M., Zuo T., Xu W., Liu X. The Role of Antioxidant Enzymes in the Ovaries // *Oxid Med Cell Longev.* 2017. 4371714. doi: 10.1155/2017/4371714.
11. Upadhyay J., Farr O., Perakakis N., Ghaly W., Mantzoros C. Obesity as a Disease // *Med. Clin. North Am.* 2018. Vol. 102. # 1. P. 13–33. doi: 10.1016/j.mcna.2017.08.004.

Influence of metabolic therapy on oxidative stress indicators in patients suffering from inflammatory diseases of the pelvis or-gans against the background of endocrine disorders

T.G. Melkonians¹, I.M. Bykov¹, V.A. Krutova¹, R.I. Sepiashvili², K.A. Popov¹, Yu.V. Grushevskaya¹, H.P. Berberidi¹, I.V. Suglobova¹, O.V. Dyakov¹

¹Kuban State Medical University, Krasnodar

²Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow

The study assessed changes in markers of oxidative stress during metabolic therapy with antioxidant agents in women suffering from pelvic inflammatory disease associated with hypothyroidism (n=20) or metabolic syndrome (n=20). The treatment of patients included a standard regimen supplemented with lipoic acid, ubiquinone, vitamins A and E. Observation and treatment of patients was carried out for 3 months including blood sampling before and after therapy. As a result of the study, the presence of characteristic features of oxidative homeostasis in both groups of subjects was established. The severity of disorders in patients suffering from metabolic syndrome was significantly higher than in ones with hypothyroidism. At the same time, an antioxidant correction supplementary to the traditional treatment regimen promoted the normalization of the prooxidant-antioxidant imbalance and was even characterized by an increase in the protective potential of the antioxidant defense system due to an increase in the activity of glutathione peroxidase and glutathione reductase.

Keywords: antioxidant system, oxidative stress, pelvic inflammatory disease, hypothyroidism, metabolic syndrome.

ПСОРИАЗ: ОТ ТРАДИЦИОННЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ К ТАРГЕТНЫМ БИОЛОГИЧЕСКИМ ПРЕПАРАТАМ

Т.А. Славянская, М.Г. Маглаперидзе

Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

Псориаз (Пз) считают одним из самых сложных в плане лечения заболеванием. Современные традиционные методы комплексного лечения Пз включают: наружную терапию, системную медикаментозную несупрессивную терапию (гипосенсибилизирующую и детоксифицирующую), цитостатики, противомикробную терапию, а также немедикаментозные методы лечения (ультрафиолетовую фототерапию, ультразвуковую терапию, лазеротерапию, магнитотерапию, криотерапию и др.), климатотерапию, диетотерапию. Большинство пациентов с легкой формой Пз нуждаются только в местном лечении топическими препаратами. Для лечения среднетяжелых и тяжелых форм дерматоза предлагают системные лекарственные препараты (метотрексат, циклоспорин, системные ретиноиды), фототерапию. Длительность терапии обуславливает необходимость выбора лекарственного препарата, который обладает не только эффективностью в отношении различных проявлений Пз, но имеет оптимальные и стабильные показатели профиля безопасности. Следует также учитывать наличие коморбидных заболеваний у больных Пз.

Новая инновационная таргетная стратегия лечения Пз нацелена в большей степени именно на купирование воспалительных процессов в коже, инициированных цитокинами. В настоящее время доступно несколько классов биологического лечения пациентов с Пз от умеренной до тяжелой степени: моноклональные антитела (МКАт) к ФНО α , МКАт к ИЛ-17; МКАт к ИЛ-23; исследуют новые препараты на основе рекомбинантного рецепторного антагониста ИЛ-36. На сегодняшний день наиболее перспективными считают биологические препараты, блокирующие активность оси ИЛ-17/ИЛ-22, а также ИЛ-37/ИЛ-38. Их разработка представляет собой инновационную стратегию для контроля патологического воспалительного ответа при Пз. В целом, терапевтический выбор основывается на тяжести Пз: легкое заболевание обычно можно лечить местными средствами, в то время как для пациентов с Пз умеренной и тяжелой степени врачи должны рассматривать биопрепараты, пероральные системные агенты и/или фототерапию – как монотерапию или в комбинации.

Таким образом, стратегия лечения псориаза на современном этапе направлена на комплексный индивидуальный подход и учет патогенетических особенностей развития заболевания.

Публикация подготовлена при поддержке Программы РУДН «5-100».

ИММУНОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПСОРИАЗА И ПСОРИАТИЧЕСКОГО АРТРИТА

Н.В. Баткаева¹, Э.А. Баткаев¹, М.М. Гитинова¹, Л.В. Ганковская²

¹Российский университет дружбы народов; ²Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Псориаз – это хроническое воспалительное кожное заболевание с выраженной генетической основой. Генетически предопределено формирование тяжелых форм псориаза, в том числе и псориатического артрита. Поэтому ранняя диагностика псориатического артрита путем анализа генетических маркеров остается актуальной на сегодняшний день.

Цель исследования: выявление полиморфизма генов TLR7, TLR9 в коже и сыворотке крови больных псориазом.

В исследовании приняли участие 168 (100%) пациентов в возрасте от 18 до 78 лет с тяжелым распространенным псориатическим процессом на коже. У 139 (82,7%) пациентов был установлен диагноз распространенный экссудативный псориаз, а у 29 (17,3%) – псориатический артрит. Мужчин было 122 (72,7%), женщин – 46 (27,3%). Молекулярно-генетическое исследование больных с тяжелыми формами псориаза и псориатического артрита проводилось путем выявления однонуклеотидных полиморфизмов в генах TLR7, TLR9, относящихся к группе паттерн-распознающих рецепторов, методом ПЦР в режиме реального времени (ПЦР-РВ), были получены аллели AG; AA; GG генов TLR7, TLR9. У пациентов только с кожными проявлениями псориаза экспрессия аллелей AG генов TLR7 и TLR9 регистрировалась в 65 (46,8%) случаях; AA – в 42 (30,2%) и GG – в 32 (23,0%). У пациентов с установленным диагнозом псориатический артрит экспрессия аллелей распределилась следующим образом: AG – у 14 (48,3%) человек, AA – у 5 (17,2%); GG – у 10 (34,5%). При анализе гендерной особенности экспрессии генов было выявлено, что вероятность встречаемости аллелей GG была достоверно выше у мужчин с установленным псориатическим артритом (75%) по сравнению с другими группами ($p < 0.05$). В результате анализа было показано, что у пациентов с установленным псориатическим артритом значимо чаще встречались аллели GG (34,5%) и AG (48,3%) по сравнению с группой больных псориазом без артрита (23,0% и 46,8% соответственно, $p < 0.05$).

Таким образом, выявление аллеля G в моно- или гетерозиготном сочетании значимо чаще регистрировалось при псориатическом артрите (у 82,7% человек) и лишь у 69,7% человек с псориазом ($p < 0.05$). Учитывая результаты анализа экспрессии генов, можно достоверно предположить, что пациенты только с кожными проявлениями псориаза, имеющие аллели GG, AG, имеют большой риск развития псориатического артрита.

РОЛЬ АНГИОПОЭТИНПОДОБНОГО БЕЛКА 4 ТИПА И АНТИТЕЛ К ЦИКЛИЧЕСКОМУ ЦИТРУЛЛИНИРОВАННОМУ ВИМЕНТИНУ В РЕМОДЕЛИРОВАНИИ КОСТНОЙ ТКАНИ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

В.А. Александров^{1,2}, Л.Н. Шилова², А.В. Александров^{1,2}, М.В. Левкина², Н.В. Александрова¹, С.С. Хортиева², И.А. Зборовская¹

¹НИИ клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского; ²Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Развитие периастикулярного остеопороза (ОП) при хроническом ревматоидном воспалении имеет непосредственное отношение к активации остеокластогенеза, повышению костной резорбции и риска остеопоротических переломов. Цель – оценить роль иммунных (антитела к цитруллинированным белкам) и биохимических (ангиопоэтинподобный белок 4 типа) маркеров в повышении костной резорбции и развитии ОП при ревматоидном артрите (РА). В исследование были включены 88 пациенток с РА (средний возраст 55,9 [47,4;61,1] лет; 57 человек старше 50 лет), преимущественно с умеренной активностью (59,1%), серопозитивных по наличию IgM-ревматоидного фактора (РФ) (72,7%) и по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) (67%). Были изучены показатели ангиопоэтин-подобного белка 4 типа (АППБ4), АЦЦП, антител к циклическому цитруллинированному виментину (АЦЦВ), СОЭ, СРБ, РФ, витамина D и кальция в крови, а также креатинина и кальция в моче. Всем пациентам была выполнена остеоденситометрия на костном рентгеновском денситометре LUNAR DPX (GE, США). Обнаружена отрицательная корреляционная связь между низкими значениями критерия Ztotal бедренной кости и повышенными титрами АЦЦВ ($r=-0,673$), но не АЦЦП ($p>0,05$). Считается, что АЦЦВ способны индуцировать дифференцировку и активацию остеокластов, что может вести к снижению минеральной плотности костной ткани (МПКТ) и увеличению риска низкоэнергетических переломов при РА. Показатели АППБ4 коррелировали с СОЭ ($r=0,458$, $p=0,002$) и РФ ($r=0,322$, $p=0,042$). Данные денситометрии позволили установить прямую зависимость АППБ4 от наличия остеопении ($r=0,44$, $p=0,028$) и отрицательную связь с МПКТ поясничного отдела позвоночника L1-L4 ($r=-0,577$, $p<0,001$). Обсуждается способность АППБ индуцировать дифференцировку и активацию остеокластов с последующим снижением МПКТ. В условиях гипоксии АППБ4 способен регулировать активность остеокластов через систему гипоксия/HIF в сторону усиления остеокластической резорбции кости.

Выявленная зависимость АППБ4 от уровня витамина D ($r=-0,417$, $p=0,04$) и содержания кальция в крови ($r=-0,522$, $p=0,027$) и в моче ($r=0,797$, $p=0,018$), а также отсутствие связи между АППБ4 и АЦЦВ ($p>0,1$) может свидетельствовать о различных механизмах снижения МПКТ и развития периастикулярного ОП у больных РА, позитивных по АППБ4 и АЦЦВ.

**МЕТАГЕНОМНЫЙ И МУЛЬТИПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ВОЗМОЖНОСТИ ПЕРСИСТЕНЦИИ
ПАРОДОНТОПАТОГЕННОЙ МИКРОФЛОРЫ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПАРОДОНТА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ
ДИАБЕТОМ ВТОРОГО ТИПА**

И.П. Балмасова^{1,2}, К.Г. Унаньян³, С.Д. Арутюнов¹, В.Н. Царев¹, Р.И. Сепиашвили²

¹Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова;

²Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

Болезни пародонта являются одной из наиболее распространенных патологий в мире, приводящей в конечном итоге к потере зубов. В их полимикробной этиологии ведущее значение имеют грамотрицательные анаэробные бактерии со способностью к пародонтопатогенным эффектам в составе микробных ассоциаций. В последние годы наибольший интерес вызывают системные состояния, связанные с возникновением и прогрессированием болезней пародонта, в том числе сахарный диабет 2-го типа. Известно, что развитие пародонтита, как и сахарного диабета, находится в прямой зависимости от системного метаболического контроля. На основе этих предпосылок в данной работе исследовалась роль пародонтопатогенных бактерий в осуществлении подобного контроля методами метагеномного анализа с использованием 16S секвенирования и мультиплексного анализа цитокинов образцов пародонтальных тканей от 37 пациентов с хроническим пародонтитом, ассоциированным с сахарным диабетом 2-го типа, 16 больных хроническим пародонтитом без сопутствующей патологии и 10 условно здоровых людей. По результатам исследования была создана биоинформационная модель перехода микробиома от здорового состояния к хроническому пародонтиту и далее к хроническому пародонтиту, ассоциированному с сахарным диабетом, следующего вида: Fusobacterium → Filifactor + Treponema + Mycoplasma → Porphyromonas + Prevotella. Таксономическим характеристикам микробиома сопутствовали определенные изменения метаболического профиля. Например, установлено отсутствие различий липидного профиля у здоровых субъектов и больных хроническим пародонтитом при уникальности резкого снижения (в 4–5 раз) биосинтеза жирных кислот и метаболизма сфинголипидов в группе сахарного диабета. Этот факт трудно поддается интерпретации, поскольку именно у бактерий родов Porphyromonas и Prevotella, преобладающих на фоне сопутствующего сахарного диабета, отмечена значительная роль синтезируемых ими липидов и, особенно, сфинголипидов в качестве факторов патогенности.

В связи с этим мы высказали предположение о возможности экранирования их свойств вследствие перехода к внутриклеточному паразитированию в макрофагах и роста способности к проявлению системных эффектов, что косвенно подтвердили результаты мультиплексного анализа цитокинов, связанных с макрофагальными функциями.

ПЕРВЫЙ СЛУЧАЙ Х-СЦЕПЛЕННОГО СИНДРОМА ИММУННОЙ ДИСРЕГУЛЯЦИИ, ПОЛИЭНДОКРИНОПАТИИ И ЭНТЕРОПАТИИ (IPЕХ) В МОЛДОВЕ

Л.П. Андриеш, А.В. Дориф, В.К. Сакарэ

Государственный университет медицины и фармации «Н. Тестемицану», Кишинев, Молдова

IPЕХ синдром – это редкое заболевание, затрагивающее 1 из 1,6 млн людей и вызывающее серьезные иммунные проблемы. Им болеют преимущественно мужчины. Изучен пациент БИ: 10-летний мальчик, весящий 27 кг при росте 1,52 метра. Рожден на 42 неделе гестации в Индии (вес при рождении 4950 г), беременность протекала без осложнений. Он единственный ребенок не родственных родителей. Клинические, биохимические, иммунологические исследования проводились в Кишиневе, молекулярно-генетические – в Москве (NGS) и Кишиневе (qPCR). В истории болезни упоминаются три пневмонии, начиная с двухмесячного возраста, и множественные эпизоды острой диареи. Ребенок получил все прививки согласно национальному календарю, родители отметили поствакцинальную реакцию на вакцину от клещевого энцефалита в 3,5 месяца – задержка роста, тяжелая диарея. Начал разговаривать в 3,5 года (на данный момент логоневроз), но понимал три языка. Имеет мышечную гипотонию, часто падает начиная с 3 лет. В 8 лет у него развился дерматит и гипотиреоз. Иммунофенотипирование выявило повышение абсолютных чисел CD3⁺, CD4⁺ и общего количества лимфоцитов, относительное снижение нейтрофилов, CD8⁺ и CD16⁺ клеток, CD4/CD8 индекс составил 2.03. Уровень KREC составил 712335,5 копий на 100000 ядерных клеток, в то время как TREC – только 1335,385 копий на 100000 ядерных клеток. Кариотип – 46, XY, inv 4 (p;q). Результаты молекулярно-генетического обследования: определены гомозиготный вариант 13910C/C в гене MCM6, ответственный за непереносимость лактозы (MIM), и полиморфизм с.82G>A в гене FOXP3, ответственный за развитие Х-сцепленного синдрома иммунной дисрегуляции, полиэндокринопатии и энтеропатии (MIM304790).

РЕКОМБИНАНТНЫЙ ИФН α 2b В КОМПЛЕКСЕ С АНТИОКСИДАНТАМИ ВОССТАНАВЛИВАЕТ ПРОТИВОВИРУСНУЮ АКТИВНОСТЬ СУБПОПУЛЯЦИЙ IFN α / β r1+IFN γ R+TLR4+НГ НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ГРАНУЛОЦИТОВ И ДЕМОНИСТРИРУЕТ ХОРОШУЮ КЛИНИЧЕСКУЮ ЭФФЕКТИВНОСТЬ У БОЛЬНЫХ С АКТИВНЫМИ ХРОНИЧЕСКИМИ ГЕРПЕС-ВИРУСНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ И СИНДРОМОМ ХРОНИЧЕСКОЙ УСТАЛОСТИ

И.В. Нестерова¹, Е.О. Халтурина², В.В. Малиновская³, Т.З.Л. Нгуен¹

¹Российский университет дружбы народов; ²Первый московский государственный медицинский университет им. И.И. Сеченова Москва (Сеченовский университет); ³Федеральный научный центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи, Москва, Россия

В настоящее время убедительно доказана роль нейтрофильных гранулоцитов (НГ) в противовирусной защите. В то же время роль нарушений фенотипа субпопуляций НГ у пациентов с атипичными хроническими активными смешанными герпес-вирусными инфекциями (АХАГВИ) изучена недостаточно хорошо. Цель: уточнить влияние рекомбинантного интерферона α 2b (рекИФН α 2b) в сочетании с антиоксидантами на трансформированный фенотип субпопуляций IFN α / β r1+IFN γ R+TLR4⁺ НГ у пациентов с АХАГВИ с оценкой его клинической эффективности. В группу исследования вошли 12 пациентов обоего пола в возрасте от 23 до 60 лет, страдающих микст-АХАГВИ (ГИ). Группу сравнения (ГС) составили 15 условно здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту. Клинические и иммунологические методы: ИФА, ПЦР, цитофлуориметрия были использованы до и после проведения терапии. Для статистической обработки полученных данных использованы компьютерные программы Microsoft Excel. Установлено, что у лиц ГС субпопуляции НГ с фенотипом IFN α / β RdimIFN γ RmidTLR4midHГ определялись в 2,50% [1,25; 3,55]. Все пациенты ГИ страдали смешанными микст-АХАГВИ: ВЭБ+ЦМВ+ВЧГ6 – 36,4%, ВПГ1+ВЭБ – 27,3%; ВЭБ+ЦМВ – 18,2% случаев. Поствирусный синдром хронической усталости (СХУ) был диагностирован у этих пациентов в 100% случаев, инфекционный (ИС) – в 80% и аллергический (АС) – в 45%. По сравнению с ГС, фенотип IFN α / β RdimIFN γ RmidTLR4midHГ в группе ГИ выявлен в 24,4% случаев. После проведения двухмесячного курса комплексной терапии, включающей применение рекИФН α 2b в комплексе с антиоксидантами, фамцикловиром, инозином-пранобексом, положительная трансформация фенотипа IFN α / β R1dimIFN γ RmidTLR4midHГ наблюдалась в 54,1% случаев и сопровождалась появлением двух различных субпопуляций IFN α / β R1brightIFN γ RbrightTLR4dimHГ в 40% случаев и IFN α / β R1brightIFN γ RbrightTLR4brightHГ в 60% случаев. Выявлена положительная клиническая эффективность терапии: регрессия СХУ наблюдалась в 87%, ИС – в 65%, АС – в 45% случаев. Проведение комплексной терапии, включающей использование рекИФН α 2b, способствовало регрессии поствирусного СХУ, значительному снижению репликационной активности вирусов герпеса и сопровождалось появлением двух субпопуляций с фенотипом IFN α / β R1+IFN γ R+TLR4⁺НГ и IFN α / β RbrightIFN γ RbrightTLR4brightHГ.

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИНЦИПЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПРОГРЕССИРУЮЩЕГО ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ, КОИНФИЦИРОВАННЫХ ВИЧ И ВГС

Е.С. Малова, Е.П. Ефратова, И.П. Балмасова, Г.М. Кожевникова

Российский университет дружбы народов, Москва;

Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

Одним из наиболее частых ассоциантов ВИЧ-инфекции является хронический гепатит С. Особенность этой ассоциации заключается в том, что причиной летальности больных в случае коинфицирования вирусами

иммунодефицита человека (ВИЧ) и гепатита С (ВГС) чаще всего служит не синдром приобретенного иммунодефицита, а быстрое прогрессирование фиброза печени с развитием декомпенсированного цирроза печени или гепатоклеточной карциномы. В связи с этим при коинфицировании ВИЧ и ВГС одна из основных проблем заключается в прогнозировании прогрессирующего течения фиброза печени. Ранее нами было установлено, что значительное влияние на этот процесс оказывают иммунологические сдвиги, зависящие от порядка инфицирования пациента ВИЧ и ВГС, при этом в случае первичного попадания в организм ВИЧ вероятность прогрессирования многократно возрастает. На данном этапе основной задачей служила разработка критериев прогнозирования риска прогрессирующего фиброза печени, для чего анализировались данные анамнеза, способы лечения, количественные характеристики молекулярно-биологических (ПЦР) и иммунологических (проточная цитофлуориметрия) исследований 106 больных, коинфицированных ВИЧ и ВГС. Для статистического сравнения информативности различных факторов риска проводился дискриминантный анализ в группах больных, у которых первым патогеном служил ВИЧ (61 человек) и у которых вначале произошло инфицирование ВГС (45 человек).

Показано, что факторы более раннего инфицирования ВИЧ и антиретровирусной терапии ингибиторами обратной транскриптазы занимают лидирующие позиции по информативности, что было оценено в 3 балла; отсутствие антиретровирусной и анти-ВГС терапии – в 2 балла, а такие признаки, как число $CD3^+CD4^+$ клеток в крови $<450/\text{мл}$, возраст моложе 35 лет, вирусная нагрузка ВИЧ в крови >5000 копий/мл – по 1 баллу. Диагностическая точность этого исследования, выраженная величиной площади под ROC-кривой, при значениях выше 8 баллов составляла 0,821 (максимум=1). Таким образом, в процессе выполнения исследования были определены факторы и критерии риска прогрессирующего течения фиброза печени, в том числе такие, которые в этом качестве раньше не использовались. На основании этих факторов была создана система оценки риска в баллах, диагностическая эффективность которой оказалась довольно высокой.

ТРАНСФОРМАЦИЯ ФЕНОТИПА ФУНКЦИОНАЛЬНО-ЗНАЧИМЫХ СУБПОПУЛЯЦИЙ НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ГРАНУЛОЦИТОВ $CD64^+CD32^+CD16^+CD11b^+$ И $CD64^+CD32^+CD16^+CD11b^+$ В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ ВИРУСНО-БАКТЕРИАЛЬНОЙ КО-ИНФЕКЦИИ В СИСТЕМЕ *IN VITRO*

Г.А. Чудилова¹, И.В. Нестерова^{1,2}, Т.В. Русинова¹, В.Н. Павленко¹, С.В. Ковалева¹, В.А. Тараканов¹, Я.А. Юцкевич¹

¹Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар; ²Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

Вирусно-бактериальные ко-инфекции ассоциированы с дефектным функционированием иммунной системы и, в первую очередь, с дисфункциями нейтрофильных гранулоцитов (НГ). Цель: создать *in vitro* модель вирусно-бактериальной ко-инфекции и уточнить варианты трансформации фенотипа субпопуляций НГ $CD64^+CD32^+CD16^+CD11b^+$, $CD64^+CD32^+CD16^+CD11b^+$. Исследование в системе *in vitro* проведено на 40 образцах периферической крови (ПК) условно здоровых добровольцев (21–32 года). Для создания модели использованы: имитирующие влияние вирусной инфекции – натриевую соль олигомеров ДНК эукариот, бактериального процесса – fMLP. Проведено фенотипирование НГ ($CD64$, $CD16$, $CD32$, $CD11b$) с учетом плотности молекул по MFI: в интактной ПК (группа сравнения 1), после влияния ДНК (группа сравнения 2) и последовательного воздействия ДНК и fMLP (исследуемая группа). Показано, что НГ группы сравнения 1 в 96,1(93,7;97,2)% представлены мажорной $CD64^+CD16^+CD32^+CD11b^+$ и в 0,2 (0,1;1,9)% минорной $CD64^+CD16^+CD32^+CD11b^+$ субпопуляциями НГ с разной MFI мембранных молекул. Под действием ДНК в группе 2 выявлено увеличение в 14,5 раз количества субпопуляции $CD64^+CD16^+CD32^+CD11b^+$ НГ с усилением экспрессии $CD32$ рецепторов ($p<0,05$) и снижение количества $CD64^+CD16^+CD32^+CD11b^+$ НГ ($p<0,05$) без эффектов на MFI молекул. Преинкубация с ДНК с последующим добавлением fMLP позволила выявить в группе исследования повышение содержания $CD64^+CD16^+CD32^+CD11b^+$ НГ в 27 раз по сравнению с группой 1, в 1,9 раз по сравнению с группой 2 ($p_{1,2}<0,05$). Кроме того, отмечены статистически значимые эффекты совместного влияния субстанций на MFI $CD16$, $CD32$ и $CD11b$ ($p<0,05$) в мажорной субпопуляции и MFI $CD32$, $CD11b$ ($p<0,05$) в минорной на фоне снижения MFI $CD16$ ($p>0,05$). Получены новые данные о моновлиянии ДНК и комплексном влиянии ДНК и fMLP (модель вирусно-бактериальной инфекции) в системе *in vitro*, на особенности негативной трансформации фенотипа 2 функционально значимых субпопуляций НГ. Выявлены более значимые негативные трансформационные изменения обеих изученных субпопуляций НГ в модели вирусно-бактериальной ко-инфекции. Полагаем, что выявленные дисфункции субпопуляций НГ обуславливают возникновение тяжело протекающих ко-инфекций, что требует разработки новых методов коррекции НГ. Исследование выполнено в рамках проекта РФФИ №19-415-230001 p_a.

ИЗУЧЕНИЕ ДИНАМИКИ УРОВНЯ КАРДИОЛИПИНОВЫХ АНТИТЕЛ У ПАЦИЕНТОВ С СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ И АНТИФОСФОЛИПИДНЫМ СИНДРОМОМ, АССОЦИИРОВАННЫМИ С ХРОНИЧЕСКИМИ ГЕРПЕС-ВИРУСНЫМИ КО-ИНФЕКЦИЯМИ

Е.О. Халтурина, Е.Н. Михеева, А.В. Байрашевская, Н.Д. Дегтярева

Первый московский медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия

В настоящее время доказана роль вирусов в индукции и поддержании аутоагрессии к собственным антигенам и развитии иммунопатологических процессов, что определяет тенденцию к полисиндромности выявляемых состояний

и коморбидности патологических процессов. Целью нашей работы является оценка влияния хронических активных атипичных моно и микст-герпесвирусных инфекций (ХАГВИ) на уровень антикардиолипидных антител у пациентов с СКВ и АФС. Под нашим наблюдением находились 54 пациента обоих полов в возрасте от 16 до 73 лет с подтвержденными диагнозами СКВ и ХАГВИ. Были использованы клинико-anamnestические, иммунологические, аллергологические методы исследования: ИФА, ПЦР. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием компьютерных программ Microsoft Excel. Все пациенты были распределены на две группы. Первая группа – 41 пациент с СКВ и диагностированным АФС. Вторая группа – 13 пациентов, страдающих СКВ в сочетании с АФС, а также рецидивирующими моно и микст-АХАГВИ. Групп сравнения включала 50 условно здоровых лиц. Было показано, что у пациентов первой группы титр кардиолипидных антител IgG составил $45,3 \pm 5,2$ МЕ/мл, а титр антител класса IgM – $31,5 \pm 8,7$ МЕ/мл, во второй группе пациентов, страдающих ХАГВИ, титр антител классов IgG и IgM составлял $15,1 \pm 6,4$ и $11,8 \pm 4,2$ МЕ/мл соответственно. Выявлено, что у всех пациентов, страдающих СКВ, вне зависимости инфицированности моно- или микст-герпесвирусными инфекциями, в 100% случаев в сыворотке крови детектировались кардиолипидные антитела обоих классов – IgG и IgM. В первой группе наблюдался более высокий уровень кардиолипидных аутоантител обоих классов, что может быть расценено как более высокий уровень аутоагрессии по отношению к собственным клеточным структурам. В обеих группах пациентов отмечались статистически значимые различия в показателях ОАК по сравнению с пациентами ГС. Так, нами были выявлены: тромбоцитопения $<100 \times 10^9/\text{л}$ – у 25% пациентов, лимфопения $<1,0 \times 10^9/\text{л}$ – у 15%, лейкопения $<4,0 \times 10^9/\text{л}$ – у 20%. Изучение особенностей измененной иммунореактивности при СКВ может быть использовано в понимании патогенеза и в будущем для поиска таргетной терапии АФС, ассоциированного с ко-инфицированием.

СОЧЕТАНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ГРАНУЛЕМАТОЗНОЙ БОЛЕЗНИ И ВИЧ ИНФЕКЦИИ

Е.А. Левкова, С.З. Савин

Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

По данным мировой статистики частота встречаемости первичных иммунодефицитов составляет 1:1000. Одним из тяжелых и преимущественно дебютирующих в детском возрасте является хроническая гранулематозная болезнь (ХГБ). Специфическим клиническим признаком заболевания является формирование гранулемы, которая появляется из-за неспособности генерировать H_2O_2 и другие активные радикалы, вследствие снижения активности НАДФ-оксидазы. Описываемый клинический случай относится к крайне редким формам с клиническими проявлениями в старшей возрастной группе, после 40 лет. Уникальность этого случая заключается в специфическом катализаторе – ВИЧ инфекция, которая и спровоцировала дебют ХГБ. Пациент, 43 лет, обратился к врачу аллергологу-иммунологу с выраженным зудом кожных покровов, кашлем, практически без мокроты, затрудненным дыханием: нехваткой воздуха. Перечисленные симптомы усилились в течение месяца: зуд стал невыносимым, нарушился сон, кашель не прекращался, иногда было «нечем дышать». Информированное добровольное согласие получено. Предварительный диагноз по МКБ: D84.9. Назначено обследование согласно стандарту оказания медицинской помощи пациентам с неуточненными иммунодефицитами и лечение. На фоне терапии состояние пациента нормализовалось до удовлетворительного. При получении результатов исследования были выявлены резкие отклонения в иммунограмме за счет лейкопении, абсолютной лимфопении, отсутствия клеток CD4^+ , ИРИ=0, выраженной активации гуморальных параметров с гипериммуноглобулинемией. Индекс завершенности фагоцитоза 0,1, НСТ-тест при стимуляции снижен. При экспертном подтверждении ВИЧ инфекции получен второй положительный результат.

Таким образом, у пациента имел место первичный поздноначавшийся иммунодефицит без клинических проявлений. После инфицирования ВИЧ инфекцией произошел синергизм в иммуносупрессорном действии с реализацией клинической картины хронического гранулематоза.

ЭКСПРЕССИЯ CD207 В ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЯХ КОЖИ

А.Н. Хлебникова, Т.Г. Седова, Е.В. Селезнева

Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва; Пермский государственный медицинский университет им. Е.А. Вагнера, Пермь, Россия

Лангерин, или CD207 мембранный белок, относящийся к лектинам типа С, экспрессируется на клетках Лангерганса, которые представляют собой незрелые дендритные клетки эпидермиса и слизистых оболочек. Значительное снижение количества клеток Лангерганса отмечали при базальноклеточном раке (БКР) кожи по сравнению с нормальным эпидермисом. При плоскоклеточном раке (ПКР) и актиническом кератозе (АК), являющемся фоновым состоянием для ПКР, снижение было менее значительным. Целью исследования явилось изучение распределения клеток Лангерганса в доброкачественных и злокачественных эпителиальных опухолях кожи. В исследовании был использован биопсийный материал, полученный при хирургической эксцизии. ПКР был диагностирован в 24 случаях, БКР – в 25, АК – в 20, себорейный кератоз (СК) – в 20. Иммуногистохимическое исследование было проведено по стандартному протоколу с моноклональными антителами к CD207 (разведение 1:50, DAKO). Количество CD207-позитивных (CD207^+) клеток в опухолевых комплексах и вокруг последних подсчитывали как среднее значение на 100 учтенных клеток опухоли, в эпидермисе – на 100 учтенных кератиноцитов. CD207^+ клетки имели звездчатую форму, локализовались в эпидермисе преимущественно в базальном слое, количество их составляло $13,63 \pm 1,3$. В опухолевых комплексах CD207^+ клетки располагались хаотично. Их количество в комплексах ПКР составляло $10,8 \pm 1,4$, вокруг

опухолевых комплексов были единичные CD207⁺ клетки. В комплексах БКР количество CD207⁺ клеток составляло 2,3±0,6, в эпидермисе над комплексами – 11,1±1,1, вокруг комплексов CD207⁺ клетки не определялись. В единичных случаях ПКР и БКР в массивном лимфоцитарном инфильтрате вокруг комплексов отмечали значительное число CD207⁺ клеток. В АК CD207⁺ клетки локализовались преимущественно в базальном слое эпидермиса, их количество составляло 11,9±0,9, в акантотических выростах они не определялись. В комплексах СК было 1,8±1,6 CD207⁺ клеток, вокруг комплексов – 18,9±1,4.

Количество CD207⁺ клеток было достоверно выше, по сравнению с нормальным эпидермисом, в доброкачественной опухоли. В злокачественных опухолях отмечали снижение числа CD207⁺ клеток, особенно выраженное в БКР.

РАК: ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ, СМЕРТНОСТЬ У ЖЕНСКОГО НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ СЕВЕРНАЯ ОСЕТИЯ–АЛАНИЯ В 1990–2014 гг.

Н.Ц. Хутиева, Ц.С. Хутиев, У.С. Беслекоев, И.К. Хутиева

Северо-Осетинская государственная медицинская академия, Владикавказ, Россия

Из 45 498 больных, госпитализированных за 25 лет в Республиканский онкологический диспансер, 24 778 (54,5%) были женщины с опухолями различной локализации. Средний возраст – 63,4 года. Суммарный «грубый» показатель заболеваемости – 269,2, стандартизованный – 160,7 на 100 000 женщин. Повозрастной «грубый» показатель в 1990–1994 гг. составил 216,4, стандартизованный – 129,4, 1995–1999 – 238,4 и 145,9, 2000–2004 – 255,2 и 156,1, 2005–2009 – 295,9 и 178,1 и 2010–2014 – 343,7 и 193,9 соответственно. Среднегодовой темп прироста по «грубому» показателю – 2,7, по стандартизованному – 1,9. Показатель заболеваемости в последние 5 лет по сравнению с первыми по «грубому» в 1,6, по стандартизованному – 1,5 раза больше. Повозрастной «грубый» показатель заболеваемости до 14 лет – 27,6 (0,4%), фертильный возраст (15–49 лет) – 791,5 (11,3%), 50–69 – 2268,0 (32,3%), 70 лет и старше – 3941,5 (56,0%), трудоспособный возраст (15–54 года) – 1184,4 (16,8%), пенсионный (55 лет и старше) – 5816,6 (82,8%), 15–29 – 65,0 (0,9%), 30–59 – 1593,3 (22,7%), пожилой и старческий возраст (60 лет и старше) – 5342,7 (76,0%). За время наблюдения умерли 15 036 (60,7%) больных. Средний возраст 58,6 лет. Усредненный «грубый» показатель смертности – 163,9, стандартизованный – 121,6 на 100 000 женщин. «Грубый» показатель смертности в 1990–1994 гг. – 157,4, стандартизованный – 121,1, 1995–1999 – 152,2 и 115,3, 2000–2004 – 165,5 и 121,2, 2005–2009 – 167,2 и 120,9. «Грубый» показатель смертности в последние 5 лет по сравнению с первыми вырос в 1,13 раза, стандартизованный – в 1,07 раза. Повозрастной показатель смертности до 14 лет – 29,6 (0,9%), 15–49 лет – 631,2 (19,7%), 50–69 – 1372,7 (42,8%), 70 лет и старше – 1175,9 (36,6%), 15–54 – 884,7 (27,6%), 55 лет и старше – 2295,1 (71,5%), 15–29 – 65,9 (2,0%), 30–59 – 1141,1 (35,6%), 60 лет и старше – 1972,8 (61,5%). Пик смертности 439,7 (13,7%) и 427,6 (13,3%) в 65–69 и 70–74 лет соответственно. Заболеваемость через 20 лет по грубому показателю составит 199,8 и стандартизованному – 138,8 на 100 000.

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ РАКОМ ТЕЛА МАТКИ В РЕСПУБЛИКЕ СЕВЕРНАЯ ОСЕТИЯ–АЛАНИЯ В 2014–2018 гг.

И.К. Хутиева, Ц.С. Хутиев, Н.Ц. Хутиева, У.С. Беслекоев

Северо-Осетинская государственная медицинская академия, Владикавказ, Россия

За 5 лет (2014–2018) в Республиканский онкологический диспансер госпитализировано 482 женщины с раком тела матки. Средний возраст – 58,7 лет. В 2014 – 105 (21,8%), 2015 – 78 (16,2%), 2016 – 86 (17,8%), 2017 – 86 (17,8%) и 2018 – 127 (26,3%). До 30 лет заболевание не встречалось. В 15–49 лет (фертильный возраст) – 35 (7,3%), в трудоспособном возрасте (15–54) – 82 (17%), пенсионном – 55 лет и старше: 400 (83%). «Грубый» показатель заболеваемости в среднем за 5 лет – 25,5 на 100 000 женского населения, в 2014 – 27,7 (21,7%), 2015 – 20,6 (16,1%), 2016 – 22,7 (17,8%), 2017 – 22,8 (17,9%) и 2018 – 33,7 (26,4%). Заболеваемость выросла в 1,2 раза. Суммарный повозрастной показатель заболеваемости в фертильном возрасте – 140,4 (5,2%), трудоспособном – 320,0 (11,8%), пенсионном – 2398,2 (88,2%). Пик заболеваемости 571,3 (21,0%) в 65–69 лет. Усредненный показатель заболеваемости в 2014–2018 гг. превышает аналогичный показатель за предыдущие 25 лет в 1,3 раза. Стандартизованный показатель заболеваемости в 2014–2018 гг. составил в среднем 15,2 на 100 000 женщин. В 2014 – 15,1, 2015 – 13,3, 2016 – 14,1, 2017 – 13,6, 2018 – 20,3 и вырос в 1,3 раза. Через 20 лет заболеваемость по «грубому» показателю составит – 40,4 и стандартизованному – 26,1 на 100 000 женщин. Активная выявляемость больных в среднем – 7,1%. Летальность контингентов – 29,1%, а на первом году с момента установления диагноза – 8,1%. Выживаемость 5 лет и более по официальным данным – 65,8%. В I стадии заболевание выявлено у 31,3%, II – 51,6%, III – 10,5% и IV стадии – 6,4%. Заболеваемость раком шейки матки растет. Показатель активной выявляемости больных низкий. Одногодичная летальность высокая. Высокая выявляемость заболевания в ранней стадии и низкий процент запущенности весьма сомнительны.

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ ГЕНИТАЛИЙ: ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ, СМЕРТНОСТЬ, ВЫЖИВАЕМОСТЬ В РЕСПУБЛИКЕ СЕВЕРНАЯ ОСЕТИЯ–АЛАНИЯ В 2014–2018 гг.

И.К. Хутиева, Ц.С. Хутиев, У.С. Беслекоев, Н.Ц. Хутиева

Северо-Осетинская государственная медицинская академия, Владикавказ, Россия

За 5 лет в Республиканском онкологическом диспансере на лечении находилось 1015 женщин раком гениталий: тела матки – 482 (47,5%), шейки – 261 (25,7%), яичников – 273 (26,9%). Медиана возраста – 60 лет. До 14 лет 1 (0,1%),

15–19 лет – 10 (1,0%), в фертильном возрасте (15–49 лет) – 184 (181,1%), 30–59 – 455 (44,8%), трудоспособном (15–54 лет) – 302 (29,7%), пенсионном (55 лет и старше) – 712 (70,1%). Самое большое количество больных 192 (18,9%) – в 60–64 лет. «Грубый» показатель заболеваемости в среднем – 53,7 на 100 000 женщин, 53,9 в 2014 и 62,9 в 1,2 раза больше в 2018. Повозрастной показатель заболеваемости до 14 лет – 0,9 (0,1%), 15–29 лет – 7,6 (0,7%), 15–49 – 146,0 (13,5%), 30–59 – 356,3 (33,1%), 15–54 – 235,5 (21,9%), 55 лет и старше – 839,0 (78,0%). Пик заболеваемости – 176,9 (16,4%) в 60–64 лет. Усредненный стандартизованный показатель заболеваемости – 34,7 на 100 000 женщин, 35,9 в 2014 и 39,6 в 1,1 раза больше в 2018. Умерли за это время 354 (34,9%) женщины. Наибольшее число умерших – 63 (17,8%) в 75–79 лет. Усредненный «грубый» показатель смертности – 18,7 на 100 000 женщин, 20,1 в 2014 и 6,4 в 3,1 раза ниже в 2018. В 15–29 лет – 0,7 (0,2%), 15–49 – 46,9 (11,1%), 30–59 – 28,4 (23,4%), 15–54 – 66,5 (15,8%), 55 лет и старше – 354,1 (84,2%). Пик смертности – 73,8 (17,6%) в 75–79 лет. Усредненный стандартизованный показатель смертности – 10,8 на 100 000 женщин, 11,1 в 2014 и 4,4 в 2,5 раза ниже 2018. Активная выявляемость больных – 8,9%. Заболеваемость выявлена в I–II стадии у 64,3%, III – 17,6% и IV – 17,3%. У 0,8% стадия не установлена. Летальность наблюдаемых контингентов – 3,2, а на первом году с момента установления диагноза – 16,2%. Выживаемость 5 лет и более по официальным данным – 68,6%. Итак, отмечается незначительный рост заболеваемости и снижение смертности. Активная выявляемость больных низкая, запущенность – высокая. Для улучшения онкологической помощи необходимы УЗИ, кольпоскопический скрининг населения группы риска с цитологией и активная противораковая пропаганда.

ПУТИ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ В РЕСПУБЛИКЕ СЕВЕРНАЯ ОСЕТИЯ–АЛАНИЯ В 1990–2014 гг.

Ц.С. Хутиев, И.К. Хутиева, У.С. Беслекоев, Н.Ц. Хутиева

Северо-Осетинская государственная медицинская академия, Владикавказ, Россия

За 25 лет Республиканским онкологическим диспансером зарегистрировано 45 498 больных раком разной локализации. Средний возраст – 63,2 года. Мужчин – 45,5% и женщин – 54,5%. Суммарный «грубый» показатель заболеваемости – 265, стандартизованный – 165,9 на 100 000 населения. «Грубый» показатель заболеваемости в 1990–1994 гг. – 220,9, стандартизованный – 142,9, 1995–1999 – 240,3 и 158,4, 2000–2004 – 252,1 и 168,3, 2005–2009 – 288,4 и 187,9 и 2010–2014 гг. – 324,7 и 207,7 соответственно. Показатель заболеваемости последние 5 лет по сравнению с первыми вырос в 1,5 раза. Через 20 лет он составит 440,0. Повозрастной показатель заболеваемости до 14 лет составил 30,0, 15–49 лет – 583,3, 50–69 – 2873,2, 70 лет и старше – 4577,1, 15–59 – 1516,6, 60 лет и старше – 6517,0, 15–29 – 58,7, 30–59 – 1457,9. Пик заболеваемости – 1355,4 в 75–79 лет. Из наблюдаемых умерло 27 403 (60,2%). Средний возраст – 59,1 лет. Усредненный «грубый» показатель смертности – 160,2, стандартизованный – 124,4 на 100 000 населения. Грубый в 1990–1994 гг. – 155,9, стандартизованный – 128,3, 1995–1999 – 151,7 и 119,9, 2000–2004 – 162,1 и 122,7, 2010–2014 гг. – 169,1 и 128,2. «Грубый» показатель последних 5 лет по сравнению с первыми вырос в 1,08 раза, стандартизованный не изменился. Повозрастной показатель смертности до 14 лет – 28,3, 15–49 лет – 546,6, 50–69 – 1509, 70 лет и старше – 1542,2, 15–59 – 1152,3, 60 лет и старше – 2446,4, 15–29 – 59,6, 30–59 – 1092,7. Пик смертности – 805,9 (22,2% соответственно) в 75–79 лет. Через 20 лет смертность по «грубому» показателю составит 183,8, а по стандартизованному не изменится. Заболеваемость раком растет. Смертность стабилизировалась. Эффективность профосмотров низкая – 8,6%. Выявляемость болезни I–II стадии – 52,1%, III – 24,0 и IV – 24,5%. Летальность контингентов – 12,3%, на первом году – 26,5%. Выживаемость 5 лет и более по официальным данным 51,8%.

Необходимым условием успеха лечения опухолей является организация качественной системы оказания лечебно-диагностической и профилактической помощи с использованием скрининга населения группы риска на рак и предраковые заболевания.

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ, СМЕРТНОСТЬ, ВЫЖИВАЕМОСТЬ У ГОРОДСКОГО ЖЕНСКОГО НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ СЕВЕРНАЯ ОСЕТИЯ–АЛАНИЯ

Ц.С. Хутиев, И.К. Хутиева, У.С. Беслекоев, Н.Ц. Хутиева, В.С. Болотаева

Северо-Осетинская государственная медицинская академия, Владикавказ, Россия

Из 2816 больных РМЖ, госпитализированных Республиканским онкологическим диспансером в 2005–2014 гг., 1620 (57,5%) жители города. Средний возраст – 60,7 лет. В первые 5 лет – 45,1% и второй – 54,9%, в 1,2 раза (на 9,8%) больше. В возрасте 15–29 лет – 1%, в фертильном возрасте (15–49 лет) – 23,4%, в трудоспособном (15–54 лет) – 35,2% и пенсионном (55 лет и старше) – 64,8%. Усредненный «грубый» показатель заболеваемости в первые 5 лет составил 57,6 и второй – 71,7, в 1,2 раза больше, стандартизованный соответственно 38,8 и 43,9, в 1,1 раз больше. Пик заболеваемости 12,4% и 12,5% в группах 65–69 и 75–79 лет. Активная выявляемость – в среднем 12,8%. В I–II стадии в первые 5 лет – 63,3% и вторые – 61,9%, в 1,02 раза ниже. В III–IV стадии в первые 5 лет – 36,6% и вторые – 37,9%, в 1,04 раза больше. Состояло на учете 5 лет и более в первые 5 лет – 55,9% и вторые – 59,8%, в 1,07 раза больше. Одногодичная летальность в первый период – 15,5% и второй – 17,6%, в 1,1 раза больше. Летальность на первом году в первый период – 9,1% и второй – 7,5%, в 1,2 раза ниже. Через 10 лет «грубый» показатель заболеваемости РМЖ у городских женщин составит 89,3, а стандартизованный – 50,3 и увеличится соответственно в 1,25 и 1,15 раза. За время наблюдения умерли 48,6% больных РМЖ, в первые 5 лет – 51,8% и вторые – 48,2%, в 1,08 раза меньше. В 15–29 лет – 0,3%, в 15–49 – 14,6%, 15–54 – 27,1% и 55 лет и старше – 72,9%. Индекс достоверности учета – 0,6. Усредненный

«грубый» показатель смертности в первые 5 лет – 33,7 и вторые – 30,8, а стандартизованный – 20,3 и 18,7 соответственно, снизились одинаково в 1,09 раза. Пик смертности 18,8% в группе 85 лет и старше. Через 10 лет смертность от РМЖ у городских женщин составит по «грубому» показателю 27,2, стандартизованному – 16,7 и снизится на 3,6% и 2,0% соответственно. Таким образом, заболеваемость РМЖ среди городских женщин растет, смертность медленно, но снижается. Активная выявляемость больных низкая, запущенность болезни высокая. Показатель выживаемости 57,9% не подтверждается другими данными и завышен.

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ, СМЕРТНОСТЬ, ВЫЖИВАЕМОСТЬ У ГОРОДСКИХ И СЕЛЬСКИХ ЖЕНЩИН В СРАВНИТЕЛЬНОМ АСПЕКТЕ В РЕСПУБЛИКЕ СЕВЕРНАЯ ОСЕТИЯ–АЛАНИЯ В 2005–2014 гг.

Ц.С. Хутиев, И.К. Хутиева, У.С. Беслеков, Н.Ц. Хутиева, В.С. Болотаева

Северо-Осетинская государственная медицинская академия, Владикавказ, Россия

За 10 лет в РОД госпитализировано 2816 женщин с раком молочной железы (РМЖ), из них 57,5% городских и 42,5% сельских. Средний возраст больных – 60,6 лет. В первые 5 лет поступило 45,4% и вторые – 54,6%, в 1,2 раза больше. В возрасте 15–29 лет – 0,3%, в фертильном (15–49 лет) – 14,9%, 50–69 лет – 45,8%, 70 лет и старше – 39,3%. В трудоспособном возрасте – 24,6% и пенсионном – 75,4% больных. Усредненный «грубый» показатель в первые 5 лет – 68,7 и вторые – 80,9, в 1,2 раза выше. У городских эти показатели в 1,3 и 1,5 раза ниже сельских. В городе резкий рост болезни с 65–69 лет, в селе – с 50–54 лет. Активная выявляемость больных в городе в 7,3 раза больше. В I–II стадии в 1,09 раза больше в городе, а в III–IV стадии в 1,13 раза больше в селе. Выживаемость 5 лет и более – 57,7%, в городе и селе одинакова. Одногодичная летальность и летальность на первом году – в 1,3 и 1,4 раза больше в селе. Через 10 лет заболеваемость РМЖ достигнет 96,2 по «грубому» и 64,0 по стандартизованному показателю. За 10 лет умерли 53,8% больных, городских – в 1,1 раза больше. В первые 5 лет – 50,2% и вторые – 48,2%. «Грубый» показатель смертности в среднем 40,7, стандартизованный – 18,9, в первые и вторые 5 лет одинаков. Смертность больных сельской местности по «грубому» в 1,7, стандартизованному – 1,6 раза больше, а по 5-летним в 1,6, 1,8, 1,5, 2,0 раза соответственно. В возрасте 15–29 лет умерло 0,1%, 15–49 лет – 8,3%, 50–69 лет – 35,0%, 70 лет и старше – 56,7%. В трудоспособном – 14,1% и пенсионном – 85,9%. Пик смертности – 16,1% в группе 80–84 лет. Пик смертности в сельской местности в группе 60–64 лет, на 20 лет раньше. Итак, заболеваемость РМЖ растет, смертность в целом стабилизировалась и поддерживается в большей степени за счет больных сельской местности. Необходимы качественное УЗИ скрининг женщин с 30 лет, цифровая маммография с прицельной пункционной биопсией групп риска, широкое использование точных методов лучевой диагностики, систематическое повышение онкологической настороженности и грамотности врачей общей лечебной сети.

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ, СМЕРТНОСТЬ, ВЫЖИВАЕМОСТЬ У ЖЕНЩИН В СЕЛЬСКОЙ МЕСТНОСТИ РЕСПУБЛИКИ СЕВЕРНАЯ ОСЕТИЯ–АЛАНИЯ

Ц.С. Хутиев, И.К. Хутиева, У.С. Беслеков, Н.Ц. Хутиева, В.С. Болотаева

Северо-Осетинская государственная медицинская академия, Владикавказ, Россия

В 2005–2014 гг. рак молочной железы (РМЖ) у женщин сельской местности составил 1196 (42,5%). Средний возраст – 60,3 лет. В первые 5 лет – 45,7% и вторые – 54,3%, в 1,2 раза больше. В фертильном возрасте (15–49 лет) – 24,2%, 50–69 лет – 45,6%, 70 лет и старше – 30,1%. В 19–29 лет – 1,2%, трудоспособном (15–54 лет) – 38,1% и пенсионном (55 лет и старше) – 61,9% больных. Усредненный «грубый» показатель заболеваемости в первые 5 лет 83,1 и второй – 96,9, в 1,17 раза больше, а стандартизованный соответственно 60,6 и 66,7 на 100 000 женщин. Пик заболеваемости 12,6%, и 12,8% в группах 65–69 и 75–79 лет. Активное выявление больных – 1,7%. В I–II стадии 57,1% и III–IV стадии – 49,9%. Состоящих на учете 5 лет и более – 56,2% в первый 5-летний период и 58,9% во второй, в 1,05 раза больше. Одногодичная летальность 21,4% в первые 5 лет и 15,4% во вторые, в 1,4 раза ниже. Летальность на первом году 14,3% в первой половине и 8,9% во второй, в 1,6 раза меньше. Через 10 лет «грубый» показатель заболеваемости РМЖ в сельской местности достигнет 114,2, стандартизованный – 74,3 на 100 000 женщин и вырастет в 1,2 и 1,1 раза. За наблюдаемое время умерли 60,9% больных РМЖ. В первые 5 лет – 49,1% и вторые – 50,9%, на 1,8% больше. В фертильном возрасте (15–49) – 14,4%, 50–69 – 50,3%, 70 лет и старше – 35,3%. В 15–29 лет – 0,7%, в трудоспособном возрасте – 20,3% и в пенсионном – 79,3%. Индекс достоверности учета – 0,7. Усредненный «грубый» показатель смертности в первые 5 лет – 55,2 и второй – 55,3 на 100 000 женщин. Стандартизованный показатель соответственно 30,9 и 37,4, вырос в 1,2 раза. Пик смертности – 17,0%, 14,5% и 15,2% в группах 60–64 лет, 65–69 и 85 лет и старше. Через 10 лет «грубый» показатель смертности останется на уровне 55,4, а стандартизованный 39,5 и увеличится в 1,06 раз. Итак, заболеваемость РМЖ у женщин сельской местности высокая и продолжает расти. Смертность не снижается. Активная выявляемость больных крайне низкая. Запущенность высокая. Выживаемость больных 5 лет и более 57,5% неправдоподобна.

РАК ШЕЙКИ МАТКИ: ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ, СМЕРТНОСТЬ, ВЫЖИВАЕМОСТЬ В РЕСПУБЛИКЕ СЕВЕРНАЯ ОСЕТИЯ-АЛАНИЯ В 201–2018 гг.

И.К. Хутиева, Ц.С. Хутиев, У.С. Беслекоев, Н.Ц. Хутиева

Северо-Осетинская государственная медицинская академия, Владикавказ, Россия

Из 1015 больных, госпитализированных за 5 лет в Республиканский онкологический диспансер, у 261 (25,7%) был диагностирован рак шейки матки. Средний возраст – 55,5 лет. В 2014 г. госпитализировано 20,3%, 2015 – 18,4%, 2016 – 24,1%, 2017 – 17,6% и 2018 – 19,5%. До 24 лет заболевание не встречалось. В 15–29 лет – 3 (1,1%), в фертильном возрасте (15–49 лет) – 96 (36,8%), 30–59 лет – 173 (66,3%), в трудоспособном возрасте (15–54 года) – 130 (49,8%), в пенсионном (55 лет и старше) – 131 (50,2%). Усредненный «грубый» показатель заболеваемости – 13,8 на 100 000 женщин, 14,0 в 2014 и 13,5 в 2018, в 1,04 раза ниже. Через 20 лет этот показатель составит 12,9. Повозрастной показатель заболеваемости в 15–29 лет – 10,5 (0,9%), 15–49 – 278,3 (30,5%), 30–59 – 676,4 (54,6%), 15–54 – 506,0 (40,9%), 55 лет и старше – 732,5 (59,1%). Пик заболеваемости – 180,9 (14,6%) в 55–59 лет. Усредненный стандартизованный показатель заболеваемости – 9,7 на 100 000 женщин, 10,1 в 2014 и 9,3 в 2018, в 1,08 раза ниже. Умерли за это время 104 (39,8%) больных. В 2014 – 41,5%, 2015 – 50,2%, 2016 – 44,4%, 2017 – 43,5% и 2018 – 13,7%, в 3 раза меньше 2014. Усредненный «грубый» показатель смертности – 5,5 на 100 000 женщин, 5,8 в 2014 и 1,9 в 3 раза ниже 2014, через 20 лет этот показатель составит 1,6. В 15–29 лет – 3,4 (0,6%), 15–49 – 122,4 (21,6%), 30–59 – 215,9 (38,0%), 15–54 – 167,9 (29,6%), 55 лет и старше – 399,8 (70,4%). Пик смертности – 77,9 (13,7%) в 80–84 лет. Усредненный стандартизованный показатель смертности – 3,6 на 100 000 женщин, 3,3 в 2014 и 1,4, в 2,4 раза ниже 2018. Активное выявление больных в среднем 17,1%. Выявляемость заболевания в I стадии – 35,5%, II – 35,3%, III – 19,8% и IV – 9,4%. Летальность наблюдаемых контингентов – 2,2, а на первом году – 13,5%. Выживаемость 5 лет и более по официальным данным – 76,1%. Итак, заболеваемость и смертность от рака шейки матки снижаются. Активная выявляемость больных низкая, запущенность высокая.

Для улучшения онкологической помощи больным необходимы качественный кольпоскопический и цитологический скрининг женского населения группы риска и активная противораковая пропаганда.

РАК ЯИЧНИКОВ: ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ, СМЕРТНОСТЬ, ВЫЖИВАЕМОСТЬ В РЕСПУБЛИКЕ СЕВЕРНАЯ ОСЕТИЯ-АЛАНИЯ В 2014–2018 гг.

И.К. Хутиева, Ц.С. Хутиев, У.С. Беслекоев, Н.Ц. Хутиева

Северо-Осетинская государственная медицинская академия, Владикавказ, Россия

В онкологическом диспансере Республики на лечении за 5 лет находилось 1015 женщин с опухолями гениталий, из них 272 (26,8%) женщины с раком яичников. Средний возраст – 57,5 лет. В 2014 г. поступило 16,9%, 2015 – 17,6%, 2016 – 17,6%, 2017 – 26,1% и 2018 – 21,7%. До 14 лет – 0,4%, 15–29 – 2,6%, 15–49 лет – 19,5%, 30–59 лет – 44,1%, 15–54 года – 33,1%, 55 лет и старше – 66,5%. Повозрастной «грубый» показатель заболеваемости в среднем – 14,4 на 100 000 женщин, 12,2 в 2014 и 15,7 в 2018, в 1,3 раза больше. До 14 лет заболеваемость – 1,5 (0,5%), 15–29 лет – 5,5 (1,9%), 15–49 – 42,2 (14,4%), 30–59 – 94,1 (32,1%), 15–54 – 70,5 (24,1%), 55 лет и старше – 222,2 (75,9%). Пик заболеваемости – 42,4 (14,5%) в 60–64 лет. Усредненный стандартизованный показатель – 9,2 на 100 000 женщин, 7,9 в 2014 и 10,0 в 2018, в 1,3 раза больше. До 14 лет – 0,3%, 15–29 – 1,9%, 15–49 – 14,4%, 30–59 – 32,1%, 15–54 – 24,0% и 55 лет и старше – 75,9%. Умерли 134 (49,3%) больных. В 2014 – 27 (20,1%), 2015 – 31 (23,1%), 2016 – 33 (24,6%), 2017 – 35 (26,1%) и 2018 – 8 (6%). Усредненный «грубый» показатель смертности 7,1 на 100 000 женщин, 7,1 – в 2014 и 2,1 – в 2018, в 3,4 раза ниже. Пик 168,3 (21,8%) приходился на 75–79 лет. В 15–49 лет – 73 (9,5%), 30–59 – 169,7 (22%), 15–54 – 114,0 (14,8%), 55 лет и старше – 656,1 (85,2%). Стандартизованный показатель смертности в среднем – 4,1 на 100 000 женщин, 4,3 – в 2014 и 1,5 – в 2018, в 2,9 раза ниже. В 15–49 лет – 72,9 (11,1%), 30–59 – 169,6 (25,8%), 15–54 – 113,9 (17,3%), 55 лет и старше – 542,9 (82,7%). Активная выявляемость больных в среднем 4%. В I стадии заболевание выявилось 10,3%, II – 15%, III – 26,8% и IV – 45,2%. У 2,7% стадия не установлена. Летальность контингентов – 2,8%, а на первом году после установления диагноза – 22,8%. Выживаемость 5 лет и более по официальным данным – 61,4%.

Заболеваемость растет, смертность снижается. Активная выявляемость и выявляемость болезни в ранней стадии низкие, запущенность и летальность на первом году высокие. Для улучшения лечебно-диагностической помощи необходимы качественные УЗИ, скрининг женщин группы риска, активная противораковая пропаганда.

РАК: ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ, СМЕРТНОСТЬ У МУЖСКОГО НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ СЕВЕРНАЯ ОСЕТИЯ-АЛАНИЯ В 1990–2014 гг.

Ц.С. Хутиев, У.С. Беслекоев, И.К. Хутиева, Н.Ц. Хутиева

Северо-Осетинская государственная медицинская академия, Владикавказ, Россия

За 25 лет в онкологическом диспансере Республики на лечении находилось 45 498 пациентов, из которых 20 720 (45,5%) мужского пола с опухолями различных органов и тканей. Средний возраст – 63,1 года. Суммарный «грубый» показатель заболеваемости – 283,9, стандартизованный – 247,7 на 100 000 мужского населения. «Грубый» показатель в 1990–1994 – 226,8, стандартизованный – 167,4, 1995–1999 – 242,7 и 184,4, 2000–2004 – 248,9 и 194,5, 2005–2009 – 279,9 и 212,5, 2010–2014 – 305,3 и 246,6 соответственно. Показатель заболеваемости в последнем 5-летнем периоде по сравнению с первым вырос по «грубому» в 1,35, стандартизованному – 1,47 раза. Повозрастной показатель

заболеваемости в 15–49 лет – 472,1 (4,6%), 30–59 – 3347,5 (33,0%), 70 лет и старше – 6302,8 (62,1%), в трудоспособном возрасте (15–59) – 1442,5 (14,2%), пенсионном (60 лет и старше) – 8679,9 (85,5%), дети до 14 лет – 51,2 (0,5%), 30–59 – 1391,3 (13,7%). Пик заболеваемости – 1871,1 (18,4%) в 75–79 лет. Среднегодовой темп прироста заболеваемости по «грубому» показателю 0,6, стандартизованному – 1,7. За время наблюдения умерли 12 367 (59,7%) больных. Средний возраст – 59,2 лет. Усредненный «грубый» показатель смертности 156,3, стандартизованный – 135,4 на 100 000 мужчин. «Грубый» показатель в 1990–1994 – 154,4, стандартизованный – 145,1, 1995–1999 – 151,3 и 131,8, 2005–2009 – 156,7 и 133,8, 2010–2014 – 160,5 и 125,6. «Грубый» показатель смертности в последние 5 лет по сравнению с первым вырос в 1,04, а стандартизованный снизился в 1,15 раза. Повозрастной показатель смертности в 15–49 лет – 451,2 (8,8%), 50–69 – 1732,4 (33,8%), 70 лет и старше – 2914,2 (56,9%), 15–59 – 1096,0 (21,4%), 60 лет и старше – 4001,8 (78,1%), до 14 лет – 53,7 (1,0%), 30–59 – 1042,3 (20,3%). Пик смертности – 1078,3 (21,0%) в 85 лет и старше. Среднегодовой темп прироста смертности по «грубому» показателю 0,6, стандартизованному – (–0,5). Заболеваемость через 20 лет составит по «грубому» – 392,5, стандартизованному – 334,6, смертность – 167,3 и 103,9 соответственно.

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ДЕТЕЙ ДО 14 ЛЕТ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ В РЕСПУБЛИКЕ СЕВЕРНАЯ ОСЕТИЯ-АЛАНИЯ

Ц.С. Хутиев, Н.Ц. Хутиева, И.К. Хутиева, У.С. Бесликоев

Северо-Осетинская государственная медицинская академия, Владикавказ, Россия

С 2014 по 2018 гг. в онкологическом диспансере Республики с опухолями разных органов и тканей в возрасте до 14 лет лечилось 107 детей. Мальчиков – 61 (57%), девочек – 46 (43%). Наиболее часто встречались опухоли пяти основных локализаций – 86 (80,4%): опухоли лимфатической и кроветворной ткани – 36 (35,5%), мальчиков – 20 (18,7%), девочек – 18 (16,8%); лейкозы – 30 (28%), мальчиков – 14 (13%), девочек – 16 (19,9%) из них острые лимфо-миело-моноцитарный лейкоз – 22 (20,5%), мальчиков – 9 (8,4%), девочек – 13 (12,1%) и хронический миелолейкоз – 1 (0,9%) мальчик. Опухоли головного мозга – 7 (6,5%), мальчики – 5 (4,6%), девочек – 2 (1,9%). Опухоли почки – 6 (5,6%), по 3 мальчика и девочки (по 2,8%). Неходжгинская лимфома – 5 (4,7%), мальчиков – 4 (3,7%) и девочек – 1 (0,9%). Врожденные опухоли (до 5 лет) – 52 (48,6%), мальчиков – 27 (51,9%) и девочек – 25 (48,1%). В возрасте 0–4 лет – 52 (48,6%), 5–9 – 27 (25,2%) и 10–14 лет – 28 (26,2%). В 2014 г. госпитализировано 18 (16,8%), 2015 – 24 (22,4%), 2016 – 32 (29,9%), 2017 – 19 (17,8%) и 2018 – 14 (13,1%). «Грубый показатель заболеваемости в среднем 0–4 лет – 20,5 на 100 000 детей этого возраста, мальчиков – 20,6 и девочек – 20,2, 5–9 лет – 11,8, мальчиков – 12,1 и девочек – 11,5 и 10–14 лет – 13,6, мальчиков – 19,0 и девочек – 8,1. В 2014 г. заболеваемость детей всех возрастов составила в среднем – 13,2 (мальчиков – 12,8 и девочек – 13,6), 2015 – 17,2 (мальчиков – 26,3 и девочек – 10,6), 2016 – 23,1 (мальчиков – 28,7 и девочек – 17,2), 2017 – 13,4 (мальчиков – 10,2 и девочек – 16,5), 2018 – 9,7 (мальчиков – 11,0 и девочек – 8,3) на 100 000 детей. Заболеваемость злокачественными новообразованиями у детей снизилась в 1,36 раза, у мальчиков в 1,16 и девочек в 1,6 раза. Однако усредненные показатели заболеваемости 2014–2018 гг. превышают аналогичные показатели за предыдущих 20 лет в 1,9 раза в 0–4 лет, в 1,2 раза – 5–9 лет и в 1,5 раза – в 10–14 лет. По прогнозу через 20 лет заболеваемость составит в группе 0–4 лет 5,9, 5–9 лет – 9,0 и 10–14 лет – 3,4 на 100 000 детей, т.е. снизится по сравнению с 2014–2018 гг. в 1,6, 1,2 и 3,4 раза соответственно.

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ РАЗНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

Ф.М. Иванов¹, И.П. Балмасова², А.В. Жестков¹

¹Самарский государственный медицинский университет, Самара; ²Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) является природно-очаговым заболеванием, распространенным на территории Самарской области и этиологически связанным с хантавирусом типа Puumala. Основными проявлениями заболевания являются геморрагический синдром и острая почечная недостаточность, определяющие склонность инфекционного процесса к тяжелому течению. В связи с этим актуальной проблемой служит прогнозирование степени тяжести ГЛПС уже на начальных этапах заболевания с учетом цикличности клинических проявлений этой вирусной инфекции и последовательным развитием лихорадочного, олигурического, полиурического реконвалесцентного периодов. Для разработки лабораторно-иммунологических критериев тяжести течения ГЛПС был проведен детальный анализ клинико-лабораторных показателей крови и мочи, биохимических признаков и результатов фенотипирования лимфоцитов методом проточной цитофлуориметрии в динамике инфекционного процесса у 65 больных ГЛПС, которая у 12 человек имела тяжелое течение, а у остальных было диагностировано заболевание средней тяжести. Методами непараметрического статистического сравнения с последующим дискриминантным анализом данных был установлен набор лабораторно-иммунологических признаков, позволяющих дифференцировать ГЛПС тяжелого и среднетяжелого течения еще в лихорадочный период заболевания (второй–пятый дни болезни). К числу этих признаков относились: процент моноцитов среди лейкоцитов крови, активность АЛТ и АСТ, уровни мочевины и креатинина в крови, содержание белка в моче, количество лейкоцитов и выщелоченных эритроцитов в моче, относительное и абсолютное число Т-хелперов (CD3⁺CD4⁺), цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3⁺CD8⁺), в том числе экспрессирующих активизирующие лектиновые NKG2D рецепторы (CD3⁺CD8⁺CD314⁺), а также регуляторных Т-клеток, экспрессирующих молекулы CD8 (CD3⁺CD8⁺FoxP3⁺) в крови. При построении уравнения логистической

регрессии из всех этих признаков было отобрано только 4 наиболее информативных: уровень мочевины, активность АЛТ, число $CD3^+CD8^+CD314^+$ и $CD3^+CD8^+FoxP3^+$ лимфоцитов в крови. При решении уравнения регрессии с подстановкой в формулу данных конкретного больного получение величины более 19 позволяло с высокой степенью достоверности прогнозировать развитие тяжелого течения ГЛПС.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ПРОФИЛЬ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ К КЛЕЩАМ ДОМАШНЕЙ ПЫЛИ

Е.В. Агафонова^{1,2}, И.Д. Решетникова^{1,3}, А.А. Шарифуллина^{1,3}

¹Казанский НИИ эпидемиологии и микробиологии; ²Казанский государственный медицинский университет;

³Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия

Многолетние исследования свидетельствуют о прогрессирующем росте заболеваемости, связанной с изменением экологии современных городов, при этом одним из основных факторов риска являются клещи домашней пыли (КДП.) Изучение молекулярных аспектов сенсibilизации к КДП позволит более эффективно использовать АСИТ в терапии аллергической патологии, ассоциированной с клещевой сенсibilизацией. Изучена распространенность и молекулярный профиль сенсibilизации к молекулам КДП. На первом этапе проводился анализ распространенности сенсibilизации к разным группам аллергенов по результатам многолетних исследований у пациентов специализированной аллергологической поликлиники (2010–2019 гг.; n=6285; ИФА «Алкор-Био»). Молекулярный профиль сенсibilизации исследовали (n=92) с использованием технологии “Immunocap” (Phadia) и ИФА (Doctor Fuke). Превалирующей была пылевая сенсibilизация (62,4%), бытовая составила 54,6%, эпидермальная – 24,2%. Сенсibilизация к березе регистрировалась у 29,1%; пыльце полыни – у 14,5%. В профиле бытовой сенсibilизации превалировала домашняя пыль (25,8%), КДП *Dermatofaoides pteronissimus* (12,5%), *Dermatofaoides farina* (17,6%). Наши данные коррелируют с современными исследованиями [Zock J.P., Heinrich J., Jarvis D. et al.] по особенностям распространенности разных видов клещей в окружающей среде, связанной с климатическими изменениями среды обитания. Повышенный уровень специфических IgE (сIgE) к главным молекулярным компонентам *Dermatofaoides pteronissimus* составил: к цистеинпротеазе (nDer p1) – 52,9%; ядерному белку NPC2 (nDer p 2) – 67,6%. Повышенный уровень сIgE к главным компонентам *Dermatofaoides farina*: nDer f 1 – 79,4%, nDer f 2 – 97,1%. Повышенный уровень к минорному компоненту тропомиозину (Der p 10) выявлен у 8,9%. Анализ уровней сIgE к главным компонентам КДП показал, что для цистеинпротеазы преобладающим был 4 (высокий), для ядерного белка-NPC 2 высокий и очень высокий (класс 4,5) уровни сIgE. Сенсibilизация к КДП занимает третье место в общей структуре сенсibilизации, после пылевой и эпидермальной. Более часто (в 1,3 раза) регистрируется сенсibilизация к *Dermatofaoides farina*. Аллергокомпоненты семейства NPC2 обладают более высокой сенсibilизирующей активностью.

СЕНСИБИЛИЗАЦИЯ К АЛЛЕРГОКОМПОНЕНТАМ ИЗ ГРУППЫ ТРОПОМИОЗИНОВ

А.М. Бала^{1,2}, Ю.В. Чурсинова¹, Д.В. Шабанов², Т.Г. Федоскова²

¹Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского,

²ГНЦ Институт иммунологии, Москва, Россия;

Тропомиозин является маркером перекрестной реактивности между ракообразными, клещами и тараканами. Сенсibilизация к аллергокомпонентам из группы тропомиозинов в большинстве случаев незаслуженно оставляется без внимания при проведении диагностического поиска причины острых и особенно хронических аллергических заболеваний (крапивница). Однако в исследованиях показано, что встречаются клинические случаи, в которых присутствует сенсibilизация только к этой группе перекрестных аллергенов при отсутствии IgE антител к главным аллергокомпонентам клещей домашней пыли, тараканов или ракообразных. Безусловно, одной из причин появления соответствующей сенсibilизации является перенесенная паразитарная инфекция (вызванная *Toxocara canis*, *Anisakis simplex*), но четкую связь между формированием сенсibilизации и контактом с инфекцией выявить затруднительно.

При проведении исследования была выявлена сенсibilизация к аллергокомпонентам из группы тропомиозинов различной степени выраженности у 21 пациента, в возрасте от 2 до 48 лет. Обследование проводилось с помощью исследования ImmunoCAP ISAC (ThermoFisher Scientific, Швеция). В данной тест-системе представлены следующие аллергокомпоненты из группы тропомиозинов: анизакда (rAni s 3), таракан (nBla g 7), клещ домашней пыли *Dermatophagoides pteronyssinus* (rDer p 10) и креветка (nPen m 1). Обращает внимание отсутствие значимых различий по количеству выявленных реакций к каждому отдельно взятому аллергокомпоненту. Сенсibilизация к nPen m 1 выявлена в 80,95% (17/21), rDer p 10 – в 71,42% (15/21), nBla g 7 – в 66,67% (14/21) и rAni s 3 – в 57,14% (12/21) случаев. Частота выявления специфических IgE только к одному аллергокомпоненту данной группы выявлена в 23,80% (5/21) случаев. Сенсibilизация ко всем четырем аллергокомпонентам выявлена в 52,38% (11/21) случаев.

Исследование сенсibilизации к аллергокомпонентам группы тропомиозинов позволяет сделать вывод о том, что для этих аллергенов характерна не только ярко выраженная перекрестная реактивность, но и способность вызывать у пациентов полисенсibilизацию. Такое многокомпонентное аллергическое воспаление может играть роль в хронизации течения аллергических заболеваний.

ЧАСТОТА СЕНСИБИЛИЗАЦИИ К АЛЛЕРГОКОМПОНЕНТАМ ГРИБКОВЫХ АЛЛЕРГЕНОВ

А.М. Бала, Ю.В. Чурсинова *Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия;*

Грибковые аллергены являются уникальной группой ингаляционных аллергенов, контакт с которыми может провоцировать обострение симптомов аллергического ринита и бронхиальной астмы круглогодично. При этом споры грибов могут быть обнаружены как в помещениях, так и на улице, а обработка с целью очистки помещений может быть достаточно проблематичной. В этой связи актуальность ранней диагностики и изучение особенностей сенсibilизации к этим аллергенам не вызывает сомнений.

При проведении исследования была выявлена сенсibilизация к аллергокомпонентам грибов различной степени выраженности у 174 пациентов, в возрасте от 0 до 79 лет. Обследование проводилось с помощью исследований ImmunoCAP ISAC (ThermoFisher Scientific, Швеция). В данной тест системе доступно выявление следующих грибковых аллергенов: *Alternaria alternata* (rAlt a 1, rAlt a 6), *Aspergillus fumigatus* (rAsp f 1, rAsp f 3, rAsp f 6) и *Cladosporium herbarum* (rCha h 8).

Сенсibilизация к аллергокомпоненту rAlt a 1 выявлена у максимального количества обследованных – 71,83% (125/174). Частота выявления специфических IgE к rAsp f 6 составила 18,39% (32/174), а к rAlt f 6 – 12,64% (22/174) пациентов. При этом частота выявления сенсibilизации к rAsp f 3 и rCha h 8 была практически идентичной – 5,17% (9/174) и 4,59% (8/174) соответственно. К rAsp f 1 специфические IgE выявлялись всего в 1,72% (3/174) случаев.

В результате исследования сенсibilизации к главному аллергокомпоненту *Alternaria alternata* (rAlt a 1) определена в максимальном количестве случаев (71,83%). При этом значимость сенсibilизации к *Aspergillus fumigatus* и развитием тяжелых форм бронхиальной астмы уже доказана. Данное исследование подтверждает значимость результатов зарубежных исследований и для пациентов в России, а распространенность сенсibilизации к различным аллергокомпонентам может быть учтена при проведении АСИТ и разработке соответствующих препаратов.

ОСОБЕННОСТИ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ К АЛЛЕРГЕНАМ ЛУГОВЫХ ТРАВ

А.М. Бала, Ю.В. Чурсинова *Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия*

Сенсibilизация к аллергенам луговых трав как причина аллергического ринита соперничает с сенсibilизацией к аллергенам деревьев и сорных трав. При этом сезоны пыления деревьев, луговых и сорных трав идут друг за другом, а в некоторых регионах Российской Федерации могут совпадать в зависимости от погодных условий. Вышеперечисленные факторы влияют на специфику подбора препаратов для проведения аллергенспецифической иммунотерапии, а также прогнозирования её эффективности.

При проведении исследования была выявлена сенсibilизация к аллергокомпонентам луговых трав различной степени выраженности у 252 пациентов, в возрасте от 7 до 59 лет. Обследование проводилось с помощью исследований ImmunoCAP ISAC (ThermoFisher Scientific, Швеция). В данной тест системе представлены следующие аллергены луговых трав: свиной пыльчатый (nCyn d 1) и тимopheвка луговая (rPhl p 1, rPhl p 2, nPhl p 4, rPhl p 5, rPhl p 6, rPhl p 11).

Сенсibilизация к аллергокомпонентам rPhl p 1 и nCyn d 1 выявлена у подавляющего большинства обследованных – 76,98% (194/252) и 55,15% (139/252) соответственно. Частота выявления специфических IgE к nPhl p 4 составила 42,85% (108/252), а к rPhl p 5 – 34,12% (86/252). При этом частота выявления сенсibilизации к rPhl p 2, rPhl p 6 и rPhl p 11 отмечалась у 17,06% (43/252), 15,47% (39/252) и 12,3% (31/252) соответственно. Сенсibilизация только к rPhl p 1 отмечена в 22,22% (56/252) случаев, а к rPhl p 5 – в 3,96% (10/252) случаев. К обоим аллергокомпонентам сенсibilизация выявлена всего в 2,38% (6/252) случаев. Частота определения специфических IgE к 3 и более аллергокомпонентам составила 35,71% (90/252) случаев. Сенсibilизация ко всем аллергокомпонентам луговых трав, представленных в данной тест системе, выявлялась в 2,77% (7/252) случаев.

В результате исследования сенсibilизации к аллергокомпонентам луговых трав выявлены единичные случаи сенсibilизации только к одному аллергокомпоненту в 34,12% (86/252) случаев. При этом большинство обследованных пациентов имеют полисенсibilизацию к трем и более аллергокомпонентам, что может отражаться на эффективности проведения аллергенспецифической терапии.

ЧАСТОТА СЕНСИБИЛИЗАЦИИ К ЭПИДЕРМАЛЬНЫМ АЛЛЕРГЕНАМ

А.М. Бала^{1,2}, Ю.В. Чурсинова¹, Д.В. Шабанов², Т.Г. Федоскова²

¹Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского,

²ГНЦ Институт иммунологии, Москва, Россия

Аллергические реакции I типа к аллергенам кошек и собак затрагивают до 30% пациентов с аллергическими заболеваниями, такими как бронхиальная астма и аллергический ринит. Особый интерес представляет частота сенсibilизации и перекрестных реакций в популяции пациентов Российской Федерации. Цель исследования: выявить частоту и особенности сенсibilизации к эпидермальным аллергенам.

При проведении исследования сенсibilизация к эпидермальным аллергенам выявлена у 369 пациентов, проживающих в разных городах Российской Федерации. Все они страдали аллергическим ринитом и бронхиальной астмой

различной степени тяжести. Возраст больных составлял от 6 до 79 лет, распределение по полу было одинаковым. Специфические IgE к компонентам аллергенов кошек, собак, мышей и лошадей определялись с помощью ImmunoCAP ISAC® (ThermoFisher Scientific, Швеция).

Встречаемость специфических IgE к главному аллергокомпоненту кошки утероглобину (rFel d 1) выявлена в 80,48% случаев (297/369). Частота IgE к компонентам других кошачьих аллергенов была значительно ниже: nFel d 2 – 10,84% (40/369) и rFel d 4 – 26,01% (96/369). Положительные уровни IgE ко всем аллергенам кошек (rFel d 1, nFel d 2, rFel d 4) были обнаружены в 5,69% (21/369) случаев. Некоторые пациенты (28,99%; 107/369) имели антитела как к rFel d 1, так и к rCan f 1. Специфические IgE к rFel d 1 и nMus m 1, выявлены в 7,58% (28/369) случаев, а к аллергенам лошади (nEqu c 3) – в 10,02% случаев (37/369). Положительные уровни специфических IgE к главному аллергокомпоненту собаки (rCan f 1) обнаружены у 36,31% пациентов (134/369). Специфические IgE к другим аллергенам собак (rCan f 2, nCan f 3, rCan f 5) были обнаружены у 32,79% пациентов (121/369). Положительные уровни IgE к липокалинам выявлены у 21,68% (80/360), а сывороточные альбумины – у 14,36% (53/369) пациентов.

Среди пациентов с астмой и аллергическим ринитом широко распространена сенсибилизация к эпидермальным аллергенам. При этом в большинстве случаев выявлялись специфические IgE к главному аллергену кошки (rFel d 1) в 80,48%, а к главному аллергену собаки (rCan f 1) – только в 36,31% случаев.

НАЛИЧИЕ СЫВОРОТОЧНЫХ IgE-АНТИТЕЛ К ПРОФИЛИНАМ КАК МАРКЕР ПОЛИСЕНСИБИЛИЗАЦИИ

А.М. Бала^{1,2}, Ю.В. Чурсинова¹, Д.В. Шабанов², Т.Г. Федоскова²

¹Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского,

²ГНЦ Институт иммунологии, Москва, Россия

Обозначение «паналлерген» обычно относится к второстепенным аллергенам, присутствующим в большинстве эукариотических клеток, которые отвечают за перекрестную IgE-реактивность к различным источникам аллергенов. Кроме того, что они повсеместно распространены, они имеют структурные сходства, что впоследствии является основой для перекрестного IgE-распознавания. В связи с этим считается, что паналлергены являются индикаторами полисенсибилизации к пыльце растений. Следовательно, возможно, что паналлергены могут быть использованы для прогнозирования перекрестной полисенсибилизации к различным аллергенам пыльцы растений. Только несколько семейств белков содержат паналлергены, включая ps-LTP, PR-10, кальцийсвязывающие белки, циклофилины, пол-кальцины и профилины. Хорошо известна роль профилинов как одного из наиболее распространенных паналлергенов, которые необходимо выделять, поскольку они ответственны за большое количество сенсибилизаторов и связаны с перекрестной реактивностью и ко-сенсибилизацией. Цель исследования: проанализировать частоту специфических IgE-антител к профилинам у пациентов с пищевой и пыльцевой сенсибилизацией в Российской Федерации.

Специфические IgE определялись с помощью ImmunoCAP ISAC® (ThermoFisher Scientific, Швеция). Обследовано 485 пациентов в возрасте от 6 до 79 лет с различной степенью выраженности пищевой аллергии и реакций на пыльцу растений. У всех пациентов проводилось выявление специфических IgE к профилинам (rBet v 2, rHev b 8, rMer a 1, rPhl p 12).

В результате исследования специфические IgE к профилинам выявлены у 72 пациентов. Чаще всего IgE выявлялись к аллергенам латекса rHev b 8 (*Hevea brasiliensis*) – 69 (95,83%) пациентов в диапазоне 0,3–83,7 ISU-E. Специфические IgE к аллергокомпоненту березы rBet v 2 выявлены в 80,55% (58/72) случаев в схожей концентрации – 0,4–84,7 ISU-E. В 72,22% (52/72) случаев выявлялись IgE к пролеснику *Mercurialis annua* (rMer a 1), а к тимфеевке *Phleum pratense* (rPhl p 12) – в 56,94% (41/72) случаев. Почти у половины пациентов (45,83%; 33/72) выявлены IgE ко всем профилинам, которые включает ImmunoCAP ISAC. И только 16,66% (12/72) пациентов реагируют только на один из профилинов.

Сенсибилизация к профилинам выявлена в 14,84% случаев (72/485). Кроме того, почти половина пациентов с IgE к этому типу паналлергенов имеют полисенсибилизацию ко всем аллергенам группы профилинов в 33/72 случаях и только в 12/72 случаях отмечена сенсибилизация только к одному из аллергенных белков группы профилинов.

ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА D КАК ФАКТОР РИСКА ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Т.А. Лучникова Амурская государственная медицинская академия, Благовещенск, Россия

Потенциальное влияние витамина D на течение бронхиальной астмы обусловлено его способностью воздействовать на клеточный и гуморальный иммунитет, тем самым уменьшая процесс воспаления. В нашем исследовании средний уровень 25-(ОН) D у больных бронхиальной астмой (БА) достоверно ниже – 19,53±0,67, чем в группе сравнения – 28,58±0,65 нг/мл (p=0,0001). При этом уровень витамина D у людей в дебюте заболевания достоверно ниже и составил 17,07±6,79 нг/мл, чем при длительности БА более 10 лет – 24,18±6,57 нг/мл (p=0,03). Следовательно, дефицит 25-(ОН)D, наряду с другими показателями, можно рассматривать как один из факторов риска развития БА. При этом чем ниже уровень витамина D, тем тяжелее протекает БА. При БА тяжелого течения средний уровень витамина D 10,37±1,35 нг/мл, что достоверно ниже, чем у больных с БА легкого течения – 22,08±1,27 нг/мл (p<0,05). Определены показатели витамина D в зависимости от уровня контроля БА. Статистически значимая разница имеется между уровнем витамина D у больных с контролируемой БА (24,11 нг/мл) и у больных с неконтролируемой БА (18,76 нг/мл, p=0,02). При этом достоверных различий между аллергической и неаллергической БА не выявлено. Дефицит витамина D является маркером ухудшения течения БА (r=-0,54, p=0,0002), а также ведет к большему

количеству и тяжелее протекающих обострений ($r=-0,42$, $p=0,0003$). Определена зависимость показателей вентиляционной функции легких от концентрации витамина D и выявлены следующие корреляционные связи: витамин D/ОФВ₁ ($r=0,44$; $p=0,01$); витамин D/МОС₅₀ ($r=0,43$; $p=0,01$); витамин D/МОС₇₅ ($r=0,49$; $p=0,004$); витамин D/ПСВ_{ср} ($r=0,73$; $p<0,0001$). У больных с неконтролируемой БА и дефицитом витамина D (<10 нг/мл) к традиционной базисной терапии был добавлен витамин D в виде масляного раствора в дозе 1000 МЕ. Выявлено, что больные, получавшие дополнительно витамин D, отмечали улучшение состояния, уменьшение частоты приступов БА и при достижении уровня витамина D 25 нг/мл в сыворотке крови, астма поддавалась лучшему контролю. Выявленные связи подтверждают результаты исследований о влиянии дефицита витамина D на течение БА и требуют дальнейшего изучения.

ВЗАИМОСВЯЗЬ СОСТОЯНИЯ ВЕНТИЛЯЦИОННОЙ ФУНКЦИИ ЛЕГКИХ У БЕРЕМЕННЫХ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ С КЛИНИЧЕСКИМ ТЕЧЕНИЕМ ЗАБОЛЕВАНИЯ

О.Б. Приходько, Е.Б. Романцова, И.В. Кострова, Т.А. Лучникова

Амурская государственная медицинская академия, Благовещенск, Россия

Бронхиальная астма (БА) остается одной из актуальных проблем современной пульмонологии. Распространенность данного заболевания неуклонно увеличивается, в том числе, и среди пациенток репродуктивного возраста. Цель исследования – определение взаимосвязи нарушений вентиляционной функции легких (ВФЛ) у больных БА в периоде гестации с клиническим течением заболевания. Изучены клиничко-функциональные особенности течения БА у 70 пациенток в динамике беременности с неконтролируемым течением заболевания по критериям GINA, 2019. I группу составили 52 пациентки с БА, у которых выявлен обструктивный тип вентиляционных нарушений (умеренной и значительной степени выраженности) по спирограмме, II группу – 18 пациенток с БА со смешанными (обструктивными и рестриктивными) вентиляционными нарушениями. Распределение больных БА в зависимости от тяжести заболевания выглядело следующим образом: в I группе с БА легкой степени тяжести (БАЛТ) было 18 (34,6%), с БА среднетяжелого течения (БАСТ) – 25 (48,1%), с БА тяжелого течения (БАТТ) – 9 (17,3%). Во II группе с БАЛТ – 1 (5,5%), с БАСТ – 9 (50%), с БАТТ – 8 (44,5%). С аллергической формой БА в I группе было 34 (65,3%) пациенток, во II – 10 (55,6%), с неаллергической – в I группе – 6 (11,5%), во II – 2 (11,1%), со смешанной – в I группе – 12 (23,1%), во II – 6 (33,3%). То есть, среди пациенток со смешанным типом нарушений ВФЛ отмечен больший процент среднетяжелого и тяжелого течения заболевания, с неаллергической и смешанной клиническими формами БА. Из наиболее часто встречаемых сопутствующих заболеваний следует отметить внелегочные проявления аллергии (аллергический ринит, крапивница), хронические воспалительные заболевания верхних дыхательных путей, ОРВИ. Наличие данных сопутствующих состояний у пациенток являлось предиктором утяжеления течения БА во время гестационного периода. При неконтролируемом течении БА у беременных прослеживается взаимосвязь нарушений вентиляционной функции легких (особенно при смешанном типе нарушений ВФЛ) с клиническими особенностями течения заболевания в периоде гестации, что должно обязательно учитываться при наблюдении данных пациенток для своевременной диагностики нарушений функции внешнего дыхания и коррекции объема терапии.

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У КОМОРБИДНЫХ ПАЦИЕНТОВ

О.Б. Приходько, В.С. Анохина, Е.Б. Романцова, И.В. Кострова

Амурская государственная медицинская академия, Благовещенск, Россия

Изучение вопроса клинического течения бронхиальной астмы (БА) у коморбидных пациентов остается актуальной проблемой пульмонологии. С учетом поли- и коморбидности представляет интерес изучение взаимного отягощения БА и другой экстрагенитальной патологии, в том числе, артериальной гипертензии (АГ), во время беременности. Изучены клиничко-функциональные особенности течения БА, дебютировавшей во время беременности, в том числе на фоне других экстрагенитальных заболеваний (АГ, внелегочных проявлений аллергии и др.). Проанализированы клиничко-anamnestические данные течения беременности у 47 больных БА с манифестацией клинических симптомов заболевания во время гестации. Отягощенная наследственность по аллергии была у 29,8% больных. АГ отмечена у 21,3% обследуемых пациенток (у 7 пациенток АГ была диагностирована еще до беременности, но большинство из них постоянную антигипертензивную терапию не получали, у 3 – впервые в гестационном периоде). Внелегочные проявления аллергии до наступления беременности отмечались у 68,1%, из них крапивница – у 27,7%, атопический дерматит – у 14,9%, аллергический ринит – у 17%, поллиноз – у 17%, анафилактический шок – у 6,4%, то есть они были достаточно выражены до манифестации БА. Аллергическая форма БА выявлена у 66% больных, неаллергическая – у 12,8%, смешанная – у 21,2%. У 48,9% больных симптомы БА появились в I триместре беременности, у 44,6% – во II и у 6,5% – в III триместре. У 24 больных с легким течением (БАЛТ) приступы удушья впервые появились после ОРВИ и контакта с аллергеном. При этом дебют у 15 больных был в I триместре беременности, чаще при сроке 5–6 недель, у 9 – во II триместре, при сроке беременности 16–20 недель. У 20 больных БА среднетяжелого течения (БАСТ) диагностирована впервые при сроках гестации 6–12, 20–29 недель, после ОРВИ. У 3 пациенток приступы БАТТ появились при сроке гестации 10–14 и 21 недели на фоне ОРВИ. При этом БАЛТ наблюдалась у 51,1%, БАСТ – у 42,6%, БАТТ – у 6,4%. Первородящих было 59,6% больных, у остальных – повторные роды (2–5). Отягощенный акушерский анамнез отмечен у 53,2% больных. Манифестация симптомов БА чаще отмечается в I триместре беременности, чему, как правило, предшествовали внелегочные проявления аллергии.

**КОМПЛЕКСНАЯ ПРОГРАММА ТЕРАПИИ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА, АССОЦИИРОВАННОГО С ВОЗВРАТНЫМИ
РЕСПИРАТОРНЫМИ И ХРОНИЧЕСКИМИ ГЕРПЕС-ВИРУСНЫМИ КО-ИНФЕКЦИЯМИ**

Е.О. Халтурина^{1,2}, Н.В. Гарскова², И.В. Нестерова^{2,3}

¹Первый московский государственный медицинский университет им. И.И. Сеченова (Сеченовский университет); ²Клинико-диагностический центр «МЕДСИ на Белорусской»; ³Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

Проблема лечения пациентов с коморбидными состояниями является весьма актуальной. Особый интерес представляет разработка новых подходов к лечению аллергических заболеваний и ассоциированных с ними ко-инфекций. Цель: разработка комплексной программы лечения пациентов, страдающих аллергическим ринитом (АР), ассоциированным с респираторными и герпес-вирусными ко-инфекциями.

Под нашим наблюдением находилось 46 пациентов обоего пола в возрасте от 20 до 65 лет. Все пациенты страдали аллергическим ринитом (АР), ассоциированным с ОРВИ с частотой от 10 до 18 раз в год и хроническими герпес-вирусными инфекциями (ГВИ). Выраженность симптомов АР оценивали по 10-балльной шкале ВАШ. До и после применения разработанной комплексной программы терапии использованы клинико-анамнестические, иммунологические, аллергологические методы исследования: ИФА, ПЦР, цитофлуориметрия. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием компьютерных программ Microsoft Excel.

Выявлено, что круглогодичный аллергический ринит (КАР) встречался в 45,7%, сезонный весенне-летний ринит (САР) – в 13%, КАР и САР – в 34,8% случаев. Пациенты также страдали различными ГВИ: микст-ГВИ имели место у 48 % и моно-ГВИ – у 52% пациентов. Установлено, что в группе пациентов с микст-ХГВИ КАР встречался в 59%, САР – в 13,7%, КАР+САР – в 27,3% случаев. У этих пациентов выраженность симптомов АР по ВАШ составила 7,3 [5,4; 9,2] баллов. Среди пациентов с моно-ХГВИ КАР встречался в 33%, САР – в 12,5% и САР+КАР – в 41,7% случаев, при этом симптомы АР по ВАШ – 6,8 [5,1; 8,5] баллов. Разработана трехмесячная программа комплексной терапии, включающая локальную и системную интерферонотерапию рекомбинантным ИФН α 2b в комплексе с антиоксидантами – по схеме с постепенным снижением дозы, топические ГКС, антигистаминные препараты, пробиотики и т.д. Отмечена положительная клиническая динамика: уменьшение частоты ОРВИ с 10,7 $\pm$ 4,2 до 5,3 $\pm$ 2,4 случаев в год, регрессия выраженности симптомов АР (САР и КАР) с 7,05 [5,2; 8,9] до 4,3 [2,7; 5,9] баллов по ВАШ, снижение репликативной активности герпесвирусной инфекции у 85,6% пациентов.

Разработанная программа комплексной терапии продемонстрировала высокую клиническую эффективность.

СПЕЛЕОТЕРАПИЯ ПРИ АЛЛЕРГИЧЕСКОМ РИНИТЕ

Н.Н. Санникова

Солигорская центральная республиканская больница; Республиканская больница спелеолечения, Солигорск, Беларусь

Аллергический ринит – распространённое аллергическое заболевание верхних дыхательных путей. Он является фактором риска развития бронхиальной астмы, значительно нарушает качество жизни пациентов, мешает работе и учёбе, требует финансовых затрат. Продолжается поиск и изучение методов лечения аллергического ринита, в т.ч. и использование факторов окружающей среды. В настоящем исследовании приняли участие 30 пациентов с аллергическим ринитом, 9 женщин и 21 мужчина. Диагноз аллергический ринит каждому пациенту был выставлен на основании жалоб, аллергоанамнеза, данных объективного обследования и кожных прик-тестов с экстрактами пыльцевых аллергенов. Дополнительно определили специфические IgE к мажорным молекулам пыльцы: Bet v 1; Phl p1 и Phl p5; Art v 1. Определение специфического IgE проводилось методом Immuno CAP в медицинской лаборатории Синлаб–ЕМЛ на аппарате Phadia 250. Все пациенты самостоятельно ответили на вопросы неспецифического опросника для оценки качества жизни SF-36. Общий опросник здоровья MOS SF-36 (Medical Outcomes Study-Short Form) разработан в США в 1993 году J.E. Ware. Российскими исследователями Межнародного центра исследования качества жизни (МЦИКЖ, Санкт-Петербург) в 1998 году была создана русскоязычная версия опросника SF-36. До включения в исследование все пациенты получали медикаментозную терапию, соответствующую тяжести течения ринита. 15 пациентов (4 женщины и 11 мужчин) ранее получали подземную спелеотерапию на базе ГУ «Республиканская больница спелеолечения» (Солигорск, Беларусь). Другие 15 пациентов (5 женщин и 10 мужчин) спелеотерапию не получали. У пациентов, получавших подземную спелеотерапию, среднее значение специфического IgE к мажорным молекулам пыльцевых аллергенов составило 16,05 kUA/l, у пациентов без спелеотерапии – 27,83kUA/l. Физический компонент здоровья – 52,59 против 50,68, психологический – 49,5 против 49,16 (соответственно).

Полученные данные свидетельствуют о положительном действии подземной спелеосреды на иммунную систему, что проявляется снижением уровня специфического IgE и улучшением качества жизни пациентов. Необходимо дальнейшее изучение влияния подземной спелеотерапии на течение аллергического ринита.

ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА У ДЕТЕЙ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ

Н.С. Татаурщикова, П.В. Бережанский

*Российский университет дружбы народов, Москва; Одинцовская областная больница,
Одинцово Московской области, Россия*

Современные научные данные свидетельствуют о том, что оценка показателей микроциркуляции у пациентов с разными фенотипами аллергического ринита (АР) является высокоэффективным способом мониторингирования контроля аллергического воспаления. Многообразие фенотипов АР определяет необходимость проведения объективной оценки состояния микроциркуляторного русла у этих пациентов. В исследование были включены пациенты трех групп в возрасте от 5 до 9 лет: основная группа – 25 практически здоровых детей, и две группы сравнения, I группа – иммунокомпрометированные пациенты (20 детей с АР в сочетании с герпетической инфекцией или/и наличием патогенной микрофлоры в мазках из носоглотки в количестве более 10^6), II группа – 19 детей с АР без признаков иммунокомпрометации. Метод состоял в исследовании микроциркуляторного русла и оценке вариабельности сердечного ритма (BCP) у 39 детей вне обострения с круглогодичным АР и у всех детей из основной группы. Всем детям проводилась оценка показателей BCP и компьютерная капилляроскопия.

Анализ полученных результатов показал, что у детей I группы и II группы отмечалось выраженное расширение веноулярной части капилляров, соответственно $49,3 \pm 2,7$ мкм и $48,9 \pm 2,2$ мкм, по сравнению с детьми из основной группы ($41,6 \pm 2,5$ мкм, $p < 0,05$); уменьшение длины артериальной части капилляра в I группе – $180,5 \pm 10,2$ мкм, во II группе – $184,5 \pm 9,4$ мкм, в основной – $197,91 \pm 5,49$ мкм; $p < 0,05$; увеличение длины периваскулярной зоны в I группе – $84,3 \pm 3,5$ мкм, во II – $84,9 \pm 4$ мкм и в основной – $99,6 \pm 7,3$ мкм, $p < 0,05$; уменьшение расстояния между артериальной и веноулярной частями капилляров в I группе – $13,4 \pm 1,5$ мкм, во II – $12,9 \pm 1,4$ мкм, в основной – $15,9 \pm 5,0$ мкм; $p > 0,05$. У детей II группы отмечалась генерализованная склонность к гомогенному расширению на всем протяжении капилляра, у детей I группы расширения носили локальный характер. При оценке показателей BCP у детей в I и II группах отмечалось повышение показателя SDNN, соответственно до $43,5 \pm 2,5$ и $37,4 \pm 3,1$, по сравнению с детьми из основной группы ($31,2 \pm 2,7$, $p < 0,05$); RMSSD в I группе – $38,2 \pm 2,5$, во II – $45,3 \pm 3,8$, в основной – $28,8 \pm 4,5$, $p < 0,05$; снижение показателя LF/HF в I группе – $3,2 \pm 0,71$, во II – $2,9 \pm 0,93$, в основной – $4,03 \pm 0,69$, $p < 0,05$; снижение показателя IS в I группе – $190,5 \pm 20,7$, во II – $240,5 \pm 15,4$, в основной – $303,9 \pm 20,8$, $p < 0,05$.

На основании полученных данных можно говорить о специфичности изменений микроциркуляторного русла у пациентов с разными фенотипами АР. У пациентов с АР без сопутствующей патологии отмечаются реактивные изменения вегетативного статуса в сторону увеличения доминирования центральных механизмов регуляции и преобладания парасимпатического тонуса, в то время как у иммунокомпрометированных пациентов не отмечается выраженного парасимпатического влияния, что следует учитывать при составлении плана персонализированного лечения и реабилитации.

ИССЛЕДОВАНИЕ АССОЦИИ ПОЛИМОРФНОГО ВАРИАНТА -8202A>G ГЕНА MMP9 С РИСКОМ РАЗВИТИЯ АТОПИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ

О.Е. Семерник, А.А. Лебеденко

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

Особую роль в поддержании воспаления при аллергических заболеваниях играет матриксная металлопротеиназа 9 (MMP-9). Она интенсивно гидролизует ряд белков соединительнотканного матрикса, а также участвует в процессах неоангиогенеза. Цель исследования: изучить роль полиморфного варианта -8202A>G гена MMP9 в патогенезе atopических заболеваний у детей.

Обследованы 152 пациента с аллергопатологией: 60 детей, страдающих бронхиальной астмой (БА), 26 больных atopическим дерматитом (АД) и 66 человек, имеющих сочетание БА и АД. В группу контроля вошли 122 ребенка I и II групп здоровья. Всем детям проведено комплексное клинико-лабораторное и генетическое обследование. Методом аллель-специфичной полимеразной цепной реакции с использованием наборов реагентов SNP-экспресс (Литех, Россия) проведено определение полиморфного варианта -8202 A>G гена MMP9. Статистическая обработка результатов генетических исследований осуществлялась с использованием программ STATISTICA for Windows 6.0.

При сравнении частот аллелей и генотипов по полиморфизму -8202A>G гена MMP-9 в группе детей, страдающих БА, с контрольной группой статистически значимых различий выявлено не было ($p = 0,14$). В группе больных АД зарегистрированы достоверные отличия по частоте как аллелей, так и генотипов ($p < 0,001$). При этом преобладающими являются А-аллель и А/А-генотип (69,2%), тогда как в группе здоровых детей частота данного генотипа в 3 раза ниже ($p < 0,001$). Важно отметить, что у детей с генотипом А/А риск развития АД повышен в 7,55 раза ($OR = 7,55$ [95% CI – 2,97 – 19,21, $p < 0,001$]). Значимых отличий по частоте встречаемости генотипов и аллелей полиморфного варианта -8202A>G гена MMP9 в группе пациентов с сочетанным вариантом аллергопатологии установлено не было ($p = 0,22$). Аллели А- и -G примерно в равной степени часто регистрировались среди обследованных больных данной группы (51,5% и 48,5% соответственно; $p = 0,90$). Полиморфный вариант -8202A>G гена MMP9 играет значительную роль в патогенезе АД. У гомозигот по А-аллели риск развития кожных проявлений аллергии повышен более чем в 7 раз.

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ АНТЕНАТАЛЬНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТОВ

С.З. Савин, Е.А. Левкова *Российский университет дружбы народов, Москва, Россия*

Цель исследования – изучение патофизиологических механизмов формирования врожденных иммунодефицитов в морфологическом аспекте. Дизайн исследования был представлен женщинами с угрозой прерывания беременности – 48 чел.; с ОПГ-гестозами – 24 чел., с физиологическим течением гестационного процесса (комплексная акушерско-гинекологическая оценка) – 10 чел. Исследование иммунологических параметров проводили по унифицированным методикам с использованием проточной цитофлуориметрии и метода ИФА, функциональные тесты (РТМЛ с ФГА). УЗИ проводили женщинам на сроках гестации 32–34 нед. с использованием аппарата Acuson Aspen (USA) с оценкой количественных параметров плаценты, тимуса. Доплерометрические исследования проводили в режиме цветного доплерометрического картирования с оценкой кровотока в маточных артериях и артериях пуповины для оценки гипоксического фактора. Морфологические исследования с оценкой частоты встречаемости патологических признаков ВИДБ проводились на базе ПАО КБГУЗ «Перинатальный центр» и КБГУЗ «Детская краевая больница».

Проведенные исследования позволяют охарактеризовать иммунотип для отдельных форм акушерской патологии от аутоиммунного для угрозы прерывания беременности до иммуносупрессорного при ОПГ-гестозах. Основой для иммунологических изменений у женщин с акушерской патологией являются уже существующие латентные формы вторичных иммунодефицитов. Совокупность проведенных исследований (УЗИ, доплерометрические, морфологические) позволяет выделить доминирующий механизм альтерации для иммунной системы, в частности тимуса плода, – хроническую гипоксию. У женщин с угрозой прерывания беременности из плацентарных нарушений (от гравиметрических до морфологических) доминирующими являются сосудистые нарушения в виде первичной плацентарной недостаточности с частотой 100%. Выявленные нарушения гипоксического генеза, в частности в центральном органе иммуногенеза плода – тимусе, являются отражением сформировавшейся антенатальной основы его повреждения. В группе с угрозой прерывания беременности у плодов зафиксированы ультразвуковые и анатомические дефекты в центральном органе иммуногенеза, вплоть до отсутствия тимуса – приобретенный синдром Ди-Джорджа.

ОСОБЕННОСТИ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К ПИЩЕВЫМ АНТИГЕНАМ У ДЕТЕЙ С РАССТРОЙСТВАМИ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА ДО И ПОСЛЕ ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОЙ ЭЛИМИНАЦИОННОЙ ДИЕТЫ

М.И. Худякова, Н.А. Черевко, П.С. Новиков

Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия

Распространённость расстройств аутистического спектра (РАС) составляет 1:59 среди детей. Одна из теорий развития РАС – нейроиммунное воспаление, при этом одним из патогенных факторов рассматривается специфическая гиперчувствительность (сГЧ) к пищевым антигенам (ПАГ). Понимание данного процесса позволит внедрить персонализированную диетотерапию при РАС. Цель исследования – выявить особенности сГЧ к ПАГ до и после элиминационной диеты у детей с РАС. Материалом служили образцы крови детей двух групп (7±2 лет): дети с РАС (n=100) и группа контроля (n=30). Модифицированным методом ИФА с применением методологии Immunohealth™ оценивали специфическую IgG-зависимую гиперчувствительность к 111 ПАГ. На основании полученных результатов детям с РАС на 6 месяцев назначалась элиминационная диета с исключением причинных ПАГ, после чего повторно производили анализ исследуемых показателей. Статистический анализ был произведён с использованием критериев Манна–Уитни и Уилкоксона. Выявлено три кластера продуктов, значения концентрации sIgG к ПАГ которых снижались после диеты. Концентрация sIgG к ПАГ зерновых до диеты составляла 523 (232–1026) мг/мл, после диеты – 283 (133–613) мг/мл; концентрация sIgG к ПАГ молочных до диеты – 1447 (411–2319) мг/мл, после – 968 (90–1674) мг/мл; концентрация sIgG к ПАГ бродильных продуктов до диеты – 651 (403–839) мг/мл, после – 467 (152–654) мг/мл, p<0,05. Примечательно, что концентрации sIgG к ПАГ продуктов исследуемых кластеров у детей группы контроля были ниже, чем у детей с РАС. Это свидетельствует о большей антигенной нагрузке у детей с РАС, которая снижалась после диеты, что совпало с улучшением их когнитивных возможностей, оцененных при помощи теста АТЕС. До диеты результаты в группе детей с РАС составляли 74 (55–93) балла, что соответствовало тяжелой степени тяжести заболевания, после диеты – 58 (32–72), что относится к средней степени тяжести. Нами показано, что обоснованная персонализированная элиминационная диета с учетом оценки иммунного реагирования пациента приводит к улучшению клинического состояния детей с РАС. Об этом свидетельствует снижение концентраций суммарного sIgG к продуктам, входящим в зерновой, молочный и бродильный кластер, и улучшение результатов теста когнитивных расстройств (АТЕС).

СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ, РОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

О.Б. Приходько, Е.Б. Романцова, И.В. Кострова, Ю.В. Сулова, Е.И. Смородина

Амурская государственная медицинская академия, Благовещенск, Россия

В работе изучена заболеваемость 98 детей, рожденных от матерей с бронхиальной астмой (БА), на протяжении первого года жизни. В группу сравнения вошли 70 детей этого же возраста, рожденных от матерей без бронхолегочной патологии. Для оценки влияния на состояние здоровья детей первого года жизни уровня контроля БА у матерей

во время беременности были определены две группы. I группа – 55 детей от матерей с отсутствием контроля БА во время беременности, II группа – 43 ребенка от матерей с частично или хорошо контролируемой БА. С церебральной ишемией I–III степени тяжести было 42 новорожденных I группы (76,3%) и 14 – II группы (32,6%), с реализацией внутриутробной инфекции (ВУИ) – 15 детей I группы (27,3%) и 8 – II группы (18,6%). Сочетание церебральной ишемии и ВУИ наблюдалось у 15 (27,3%) детей I группы и 7 (16,3%) – II группы. В группе сравнения эти данные были 20% и 23,3%, без сочетанных состояний по данным заболеваниям. Здоровыми признаны 3 детей (5,5%) I группы и 6 (13,9%) – II группы. На протяжении первого года жизни у детей наиболее часто отмечались следующие патологические состояния: гиперактивность – у 12 (21,8%) детей I группы и 7 (16,3%) – II группы, гипертонический синдром, соответственно, у 8 (14,5%) и 2 (4,5%), синдром двигательных нарушений – у 11 (20%) и у 5 (11,6%), вегето-висцеральных дисфункций – у 10 (18,2%) и у 4 (9,3%) детей. Задержка физического развития наблюдалась у 9 (16,4%) детей I группы и 3 (7,0%) – II группы. На первом году жизни у 56 (57,1%) детей I и II групп имелись аллергические заболевания. Наиболее часто атопический дерматит – у 53 (54,1%) от матерей с БА и у 18 (25,7%) – в группе сравнения. У 36 детей (36,7%) на фоне ОРВИ появился синдром бронхиальной обструкции на первом году жизни, при этом наследственная отягощенность по аллергическим заболеваниям в двух поколениях прослежена у 13 из них. При контролируемой БА во время беременности имелись лучшие условия для развития плода, здоровья новорожденного и ребенка I года жизни, чем в отсутствие контроля. При этом в 2 раза реже отмечена церебральная ишемия, в 1,7 раза реже – сочетание ее с ВУИ, в 1,9 раза реже – задержка физического развития, реже отмечалось напряжение адаптационных процессов – в 1,7 раза.

ОПТИМИЗИРОВАННАЯ ПРОЛОНГИРОВАННАЯ СИСТЕМНАЯ И ЛОКАЛЬНАЯ ИНТЕРФЕРОНОТЕРАПИЯ В РЕАБИЛИТАЦИИ ИММУНОКОМПРОМЕТИРОВАННЫХ ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА С ВИРУСНЫМИ КО-ИНФЕКЦИЯМИ

С.В. Ковалева¹, И.В. Нестерова^{1,2}, В.В. Малиновская³, Г.А. Чудилова¹, Л.В. Ломтатидзе¹, Е.О. Халтурина⁴

¹Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар; ²Российский университет дружбы народов, Москва; ³НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи, Москва; ⁴Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия

Универсальное противовирусное и иммуномодулирующее действие препаратов интерферонов лежит в основе их этиопатогенетического использования при различных вирусных инфекциях. Однако тактика лечения иммунокомпрометированных детей с рецидивирующими респираторными инфекциями (РРИ) и герпесвирусной инфекцией (ГВИ) вызывает сложности в связи с недостаточной эффективностью коротких курсов локальной и/или системной интерферонотерапии. Проведена оценка эффективности оптимизированной пролонгированной локальной и системной интерферонотерапии иммунокомпрометированных детей с вирусными ко-инфекциями. Наблюдалось 30 детей (14 девочек и 16 мальчиков) в возрасте 1–4 лет с РРИ различной этиологии и клиническими признаками иммунокомпрометированности: ОРВИ 10 и более раз в год, осложняющиеся присоединением острой бактериальной инфекции респираторного тракта и ЛОР-органов 2–3 раза в год, резистентные к традиционной терапии. Выявлена в 100% случаев латентная/персистирующая ГВИ (ВПГ/II, ВЭБ, ЦМВ, ВГЧVI). Контроль – 20 условно-здоровых детей. Исследованы показатели клеточного, гуморального иммунитета, фагоцитарная и микробицидная функция нейтрофильных гранулоцитов (НГ), ИФН. Установлено неадекватное реагирования врожденных и адаптивных механизмов противоинфекционной иммунной защиты (Т клеточный и гуморальный иммунитет, НК) в сочетании с различными дефектами функционирования НГ, дефицит ИФН α). Разработанная программа комплексной реабилитации в т.ч. включала: длительную, непрерывную локальную и пролонгированную, прерывистую системную терапию рекомбинантным интерфероном $\alpha 2b$ (рИФН $\alpha 2b$) в сочетании с антиоксидантами (виферон). Общий курс реабилитации составил 90 дней. Применяли: нанесение геля на слизистую носа и среднюю треть языка 4–6 раз в день на протяжении курса и ректальные суппозитории в дозе рИФН $\alpha 2b$ 300 МЕ/сут 5 курсов по 10 дней с интервалом в 10 дней.

В результате установлено: снижение частоты и продолжительности РРИ в 2,5–5 раз, активности ГВИ, нормализация функционирования НГ, ИФН и адекватности реагирования механизмов врожденного и адаптивного иммунитета. Предложенная тактика пролонгированной локальной и системной интерферонотерапии демонстрирует позитивные клинико-иммунологические и стойкий протективный эффекты у иммунокомпрометированных детей раннего возраста с вирусными ко-инфекциями.

ДИСРЕГУЛЯТОРНЫЕ ПРОЦЕССЫ В СИСТЕМЕ ЦИТОКИНОВ У ИММУНОКОМПРОМЕТИРОВАННЫХ ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННОЙ РАСЩЕЛИНОЙ ГУБЫ И НЕБА НА РАЗЛИЧНЫХ ЭТАПАХ ПОСТНАТАЛЬНОГО ОНТОГЕНЕЗА

М.Н. Митропанова¹, И.В. Нестерова^{1,2}, Г.А. Чудилова¹, Л.В. Ломтатидзе¹, С.В. Ковалева¹

¹Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар; ²Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

Дети с врожденной расщелиной губы и неба (ВРГН) в разном возрасте страдают частыми инфекционно-воспалительными процессами, связанными как с анатомическими особенностями, так и с дефектами функционирования иммунной системы. Цель исследования: уточнить особенности нарушений системы цитокинов при нетипично протекающих инфекционно-воспалительных заболеваниях полости рта и верхних дыхательных путей у иммунокомпрометированных детей с ВРГН в различные возрастные периоды. Концентрацию цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-17, ИЛ-4,

ИФН γ в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа. Исследовано 80 иммунокомпрометированных детей с ВРГН, которые были разделены на группы в соответствии с возрастом: группу 1 составили 20 детей в возрасте от 0 до 1 года; группу 2 – 20 детей от 1 года до 3 лет; группу 3 – 20 детей 4–6 лет; группу 4 – 20 детей от 7 до 12 лет. В группы сравнения вошло 40 условно здоровых детей соответствующих возрастных диапазонов (по 10 человек в каждой группе). Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью компьютерных программ Microsoft Excel 2016, StatPlus 2009 с применением непараметрических тестов Вилкоксона и Манна–Уитни.

Показано, что уровни сывороточных ИЛ-1 β , ИЛ-6 у детей с ВРГН не изменялись в различные возрастные периоды и не отличались от таковых в группах сравнения. Уровень ИФН γ был достоверно повышен у детей с ВРГН: на 1-ом году жизни – 16,46(12,82;18,32) пкг/мл против 8,81(8,67;9,01) пкг/мл, в возрасте от 1 до 3 лет – 14,47(11,25;19,78) пкг/мл против 8,35(7,81;8,93) пкг/мл в группах сравнения ($p<0,05$). У детей с ВРГН в группах 3 и 4 уровень ИФН γ снижался до уровня условно здоровых детей. Уровень ИЛ-17 у детей с ВРГН в группах 1 и 2 был значительно выше, чем в группах сравнения 1 и 2 – 17,44(15,25;20,08) пкг/мл против 8,44(5,97;10,01) пкг/мл ($p<0,05$) и 17,48(11,97;18,04) пкг/мл против 10,31(9,18;12,27) пкг/мл ($p<0,05$). В возрасте 4–9 лет уровень ИЛ-17 снижался до 12,29(10,77;15,29) пкг/мл против 9,82(9,03;10,22) пкг/мл. В группе 4 уровень ИЛ-17 снизился до 5,14(3,63;6,32), что ниже, чем в группе сравнения – 9,12(7,59;12,62) пкг/мл ($p<0,05$).

Таким образом, у иммунокомпрометированных детей с ВРГН на различных этапах постнатального онтогенеза выявлены дисрегуляторные процессы в системе цитокинов.

ОСОБЕННОСТИ СОДЕРЖАНИЯ СЫВОРОТОЧНЫХ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ У ДЕТЕЙ С ПОВТОРНЫМИ РЕСПИРАТОРНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ

О.В. Поворова, Н.Д. Титова *Могилевский государственный университет им. А.А. Кулешова, Могилев; Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь*

Последние исследования показали, что большое количество детей с рецидивирующими инфекциями дыхательных путей имеют нарушения в системе гуморального иммунитета. Выявляются различные изменения сывороточных иммуноглобулинов – от легкого их снижения до тяжелых дефицитов со стойкими клиническими проявлениями. Изучено общее содержание IgG, IgA, IgM у 512 детей с частыми повторными респираторными заболеваниями методом твердофазного иммуноферментного анализа. В каждой возрастной группе определены дети с нарушениями содержания IgG, IgA, IgM. Забор крови у детей проводился в состоянии клинического здоровья, последний эпизод острой респираторной инфекции отмечался более 6 недель назад. Всего у 39,9% ($n=204$) детей 1–16 лет найдены те или иные изменения в показателях гуморального иммунитета. Наиболее часто встречались следующие изменения в показателях IgG, IgA, IgM у детей 1–16 лет: гиперпродукция IgM – у 8,2% ($n=42$), снижение уровня IgA – у 9,6% ($n=49$), гиперпродукция IgG – у 3,9% ($n=20$), снижение уровня IgG – у 7,4% ($n=38$), сочетание дефицита IgG и IgA – у 2,9% ($n=15$). Выявлены возрастные отличия изменений IgG, IgA, IgM: у 36,4% детей 1–2 лет показатели IgG, IgA, IgM были вне пределов референсных значений (P3), при этом в основном изменения были представлены вариантами с гиперпродукцией иммуноглобулинов IgM – у 20,5% ($p=0,0151$) и IgG – у 9,1% ($p=0,0241$). У детей 3–5 лет частота IgG, IgA, IgM в пределах P3 – 72,4%. Гиперпродукция IgG и IgM отмечена у 17,1% детей, дефицит IgG у – 6,1%, дефицит IgA у – 8,8% ($p=0,0000$). У детей 6–9 лет IgG, IgA, IgM в пределах P3 были у 69,1%; гиперпродукция IgG у – 4,1% ($p=0,0019$) снижение уровня IgG – у 4,9% ($p=0,001$); дефицит IgA – у 10,6% ($p=0,0001$). У детей 10–13 лет гиперпродукция IgG и IgM выявлена у 19,4% ($p=0,0148$), снижение уровня IgG – у 13,3% ($p=0,0119$); снижение уровня IgA у – 6,1% ($p=0,0258$). В группе 14–16 лет только у 24,2% детей определены IgG, IgA, IgM в пределах P3, причем из 50 детей только у троих определена гиперпродукция IgG, остальные дети имели различные сочетания снижения IgG, IgA, IgM. Таким образом, у 39,9% детей с респираторными инфекциями выявлены изменения гуморального иммунитета, имеющие характерные возрастные особенности.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ВИРУСНО-БАКТЕРИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

О.А. Абулдинова, О.Б. Приходько *Амурская государственная медицинская академия, Благовещенск, Россия*

Вирусные инфекции – причина 5–15% всех внебольничных пневмоний, основное значение среди них имеет вирус гриппа. Грипп часто приводит к осложнениям со стороны респираторного аппарата. Пневмония – одно из самых тяжелых осложнений. Представляет интерес демонстрация клинических особенностей течения пневмонии у пациента 3., 35 лет, поступившей 30.01.2020 г. в пульмонологическое отделение Амурской областной клинической больницы с диагнозом грипп А. Внебольничная вирусно-бактериальная пневмония с локализацией в S6,10 правого легкого, средней степени тяжести, фаза разгара. ДН1. Из анамнеза: больна в течение 5 дней, когда отметила слабость, озноб, повышение температуры тела до 38,5°C. Принимала ибупрофен, ингавирин с незначительным эффектом. Затем самочувствие ухудшилось, вызвала бригаду скорой медицинской помощи. Госпитализирована в пульмонологическое отделение. Объективно: состояние средней степени тяжести, сознание ясное. Кожа и видимые слизистые чистые, обычной окраски. Температура тела 38,5°C. ЧД 21/мин. SpO $_2$ 96%. Голосовое дрожание усилено справа в нижних отделах. При перкуссии притупление звука в нижних отделах справа. Границы легких не изменены. Дыхание везикулярное, ослаблено в нижних отделах справа. Выслушиваются сухие свистящие хрипы справа. В клиническом анализе крови – ускорение СОЭ (47 мм/час); в динамике через неделю – нормализация показателей. Общий анализ мокроты: мокрота слизистая, лейкоцитов немного, макрофаги – единичные. Бактериологическое исследование мокроты:

S. viridans 10³, *Neisseria* 10⁴. Мазок методом ПЦР на вирус гриппа и ОРЗ комплекс: из зева выделен грипп А. Рентгенография органов грудной клетки: в S6,10 справа инфильтрация легочной ткани сливного характера, в динамике через 10 дней – без инфильтративных теней. Выписана из стационара в удовлетворительном состоянии.

Таким образом, вирусно-бактериальные пневмонии имеют следующие особенности: интервал между возникновением первых респираторных симптомов и признаков вовлечения в процесс паренхимы легких может составлять до нескольких суток; имеют место признаки локальной консолидации; аускультативная картина представлена диффузными сухими хрипами; причинным микробным фактором является условно патогенная флора.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ВЫЯВЛЕНИЮ РАННИХ МАРКЕРОВ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

М.О. Плотникова, И.А. Снимщикова, А.С. Кулакова

Орловский государственный университет им. И. С. Тургенева, Орел, Россия

Выявление ранних маркеров развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) является первостепенной задачей современной медицины. Факторы, лежащие в основе ассоциации метаболических нарушений и ССЗ, плохо изучены, несмотря на зарубежные исследования, раскрывающие значение WNT-сигнальных путей в регулировании липогенеза, метаболизма глюкозы и клиренса липопротеинов, стимулируют интерес оценить состояние WNT-трансдукции у пациентов с имеющимся метаболическим синдромом. Цель исследования: оценка состояния WNT-сигнального пути у пациентов с ишемической болезнью сердца и метаболическим синдромом. Были обследованы: группа 1 (n=16) – лица с изолированным метаболическим синдромом; группа 2 – пациенты с ишемической болезнью сердца (ИБС) и метаболическими нарушениями (n=16) и контрольная группа (n=20). Все группы сопоставимы по полу и возрасту. Исследована концентрация склеростина и β -катенина в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа. Данные представлены в виде медианы, 1 и 3 квартилей (Me [Q1; Q3]). Результаты контрольной группы были приняты за условную физиологическую норму и составили для склеростина – 225[220;230] пг/мл, для β -катенина – 66[59,5;125] пг/мл. В группе 1 выявлены достоверные изменения: повышение уровня склеростина у лиц с метаболическим синдромом (255[230;305] пг/мл) на 11,8% по сравнению со здоровыми лицами (p<0,05) и увеличение уровня бета-катенина (136[128;172,25] пг/мл) на 51,5 % относительно контрольной группы, p<0,05. В группе 2 отмечено снижение концентрации сывороточного склеростина (основного WNT-антагониста) у лиц с ИБС и метаболическим синдромом (155[150;229] пг/мл) на 31,1% по сравнению со здоровыми лицами (p<0,05) и на 39,2% по сравнению с группой 1 p<0,05. У пациентов данной группы уровень β -катенина в сыворотке крови составил 472,5[401,5;652,75] пг/мл и был выше в 7 раз относительно контрольной группы (p<0,05) и в 3,5 раза выше, чем у лиц с изолированным метаболическим синдромом, p<0,05. В проведенном исследовании выявлены достоверные различия между результатами обследованных групп по обоим показателям, что свидетельствует о нарушении канонической передачи WNT-сигналов с возможной последующей активацией неканонической передачи сигналов WNT, что является одним из основных механизмов кардиометаболических нарушений.

АНТИВИРУСНАЯ АКТИВНОСТЬ ЭФИРНОГО МАСЛА ТМИНА, АКТИВИРОВАННОГО 2-МЕТИЛ ЮГЛОНОМ

Л.И. Рустамова¹, А.Ш. Шихиев², Ф.А. Гейдарова¹, Т.И. Гаджиева¹, С.С. Исмаилова¹

НИИ медицинской профилактики им. В.Ю. Ахундова¹; Институт ботаники НАНА², Баку, Азербайджан

Поиск безопасных и эффективных лечебных и профилактических средств противовирусной активности приобретает особую актуальность и в новом тысячелетии, когда инфекционные заболевания вирусной этиологии имеют тенденцию к пандемическому распространению. Исходя из вышеизложенного, цель настоящего исследования заключалась в установлении возможности применения биокомпозиции, представленной Институтом ботаники Национальной академии наук Азербайджана. Биокомпозиция состояла из гидроdistилата эфирного масла тмина, активированного природным нафтохиноном – юглоном. В качестве сырья использованы корни и надземная часть *Ceratostigma* свинчатковидной и семена тмина обыкновенного. Образец содержал 60 мкг/л активного вещества. Вирусологические исследования, проведенные на первичной культуре клеток фибробластов 8–10 дневных куриных эмбрионов, показали, что представленная биокомпозиция в нативном виде ингибирует цитопатическое действие, вызванное респираторными аденовирусами.

КОРРЕКЦИЯ ПАТОБИОХИМИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ЖЕНЩИН С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА И МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

И.М. Быков, Т.Г. Мелконьянц, К.А. Попов, Ю.В. Грушевская, О.В. Дьяков

Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

Интенсификация свободнорадикальных процессов при воспалении – один из ключевых факторов прогрессирования и постепенной хронизации многих заболеваний. Важной проблемой современной гинекологической практики является хроническая воспалительная болезнь матки, прогрессирование которой способно привести к бесплодию. Снизить активность воспалительного процесса и повысить эффективность контроля над заболеванием, по мнению многих исследователей, способна антиоксидантная терапия. В данной работе была изучена возможность нормализации окислительного гомеостаза у больных с хронической воспалительной болезнью матки, протекающей на фоне метаболического синдрома, с использованием убихинона, липоевой кислоты, ретинола и токоферола. Это достаточно

распространенные средства антиоксидантной направленности, однако широкому их использованию препятствует отсутствие обоснования, в том числе влияния их на биохимические показатели. В ходе проведенных исследований было установлено, что течение изученного заболевания на фоне метаболического синдрома сопровождается более выраженными нарушениями окислительного гомеостаза, в сравнении с изолированной формой болезни. Это подтверждено на 23% более низкими значениями общей антиоксидантной активности крови и в 1,5 раза более высоким содержанием в крови малонового диальдегида. У испытуемых больных в эритроцитах была снижена концентрация глутатиона на 25%, активность супероксиддисмутазы – на 76%, а активность каталазы была увеличена на 15%. Выявленные нарушения у больных не нормализовались после проведения терапии по традиционной схеме. На фоне антиоксидантной терапии отмечались нормализация прооксидантно-антиоксидантного баланса, увеличение концентрации глутатиона до уровня значений (2,46 (2,40/2,55) ммоль/мл), определенных у практически здоровых испытуемых женщин, изменялась активность ферментов антирадикальной защиты, в частности в 1,4 раза повышалась активность супероксиддисмутазы. Нормализация состояния окислительного гомеостаза у исследованных групп больных, на наш взгляд, способна не только улучшить течение основного гинекологического заболевания, снизить частоту и тяжесть обострений заболевания, но и замедлить прогрессирование метаболического синдрома в данных условиях.

КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА ПАРОДОНТОПАТОГЕННОЙ МИКРОФЛОРЫ КАК КРИТЕРИЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ ПАРОДОНТИТОВ

В.Н. Нелюбин¹, В.П. Мудров², М.С. Мяндинов³ ¹Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова; ²9-й Лечебно-диагностический центр МО РФ;

³Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

Пародонтит имеет мультифакторную этиологию, в которой наличие агрессивной микробиоты и ослабленное состояние иммунной системы приводит к развитию и прогрессированию заболевания. Известно, что в патогенезе заболеваний пародонта непосредственное участие принимает так называемая пародонтопатогенная микрофлора. Использование ПЦР в реальном времени позволяет анализировать состав микрофлоры и контролировать количество микроорганизмов, обеспечивая возможность динамического наблюдения за состоянием микробиоценоза ротовой полости. Методом ПЦР в реальном времени оценивали качественный и количественный состав пародонтопатогенной микрофлоры до и после консервативной терапии пародонтитов. Проводили сравнение показателей при традиционном лечении и с применением препарата, содержащего фактор роста эндотелия сосудов (VEGF). Для выполнения поставленной цели пациенты были разделены на две группы. В группу 1 вошли 17 пациентов с диагнозом пародонтит легкой и средней степени тяжести. Им проводили традиционную терапию, включающую вскрытие подслизистого или поднадкостничного очага воспаления, закрытый кюретаж, удаление над- и поддесневых отложений. Исследуемую группу (группа 2) составили 19 человек с диагнозом пародонтит легкой и средней степени тяжести. Пациентам группы 2 проведена комплексная терапия пародонтита с применением геля VEGF. Терапевтический эффект оценивался по медиане (Me) кратности снижения количества патогенов после лечения. Установлено, что при традиционной терапии количество *A. actinomycetemcomitans* снижалось в 13 раз ($p=0,008$), *P. endodontalis* – в 2,9 раза ($p=0,01$), *T. forsythia* – в 3,5 раза ($p=0,05$), *P. intermedia* – в 7,6 раза ($p=0,001$), *F. nucleatum* – в 9 раз ($p=0,001$). При применении в терапии иммуномодулирующего геля эти же показатели составили: *A. actinomycetemcomitans* – в 15 раз ($p=0,009$), *P. endodontalis* – в 8 раз ($p=0,005$), *T. forsythia* – в 5,4 раза ($p=0,016$), *P. intermedia* – в 16,2 раза ($p=0,001$), *F. nucleatum* – в 25 раз ($p=0,001$). Количественное определение указанных представителей пародонтопатогенной микрофлоры позволяет оценить эффективность проводимой терапии пародонтитов. Включение в комплекс лечения препарата с фактором роста эндотелия сосудов улучшает результаты противовоспалительной терапии.

ОСОБЕННОСТИ ЛАБОРАТОРНОЙ ОЦЕНКИ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПЕЧЕНИ КРЫС В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

И.Ю. Цымбалюк, М.И. Быков, К.А. Попов, И.М. Быков, Х.П. Бербериди, Э.А. Азимов

Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

Во врачебной практике оценка повреждения и функционального состояния печени является одной из ведущих задач клинко-лабораторной диагностики. Для этого традиционно используют определение в крови активности ряда индикаторных ферментов, обладающих относительной органоспецифичностью, таких как аспартатаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ) и лактатдегидрогеназа (ЛДГ). Учитывая белоксинтезирующую функцию печени, в ряде случаев информативным может быть определение содержания сывороточного альбумина в плазме крови, а учитывая детоксикационную функцию, информативным может быть определение такого метаболита как билирубин. Принципы и подходы к оценке экспериментального повреждения печени у крысы аналогичные, однако, имеются особенности, связанные с выраженностью и диагностической значимостью тех или иных маркеров, динамикой изменений в процессе повреждения. Анализ изменений классических маркеров в динамике развития ишемически-реперфузионного повреждения у крыс показал достижение максимальных значений активности АЛТ и АСТ после трех часов реперфузии, следующей за 20-минутной васкулярной эксклюзией печени. При этом активность АЛТ достигает значения 207,9(180,3/230,1) ед/л, активность АСТ возрастает быстрее и интенсивнее на начальных этапах, но через 3 часа достигает практически таких же максимальных значений 240,9(220,8/253,5) ед/л. Максимальные значения активности ЛДГ (1519(1438/1611) ед/л) регистрируются после 60-минутной реперфузии в аналогичных условиях. Активность глутатионтрансферазы резко увеличивается после ишемического периода, с максимальными значениями уже через 5 минут реперфузии. Таким образом, в зависимости от целей и задач требуется обоснованный

выбор того или иного маркера повреждения печени в остром эксперименте. Наиболее целесообразным для оценки коррекции острого повреждения печени является определение изменений активности АСТ и АЛТ через 3 часа после повреждающего воздействия, что обусловлено стабильными значениями активности данных ферментов и значительным их ростом – в 11–15 раз относительно интактных крыс.

ПРИМЕНЕНИЕ ЛЮМИНЕСЦЕНТНО-ГИСТОХИМИЧЕСКИХ МЕТОДОВ В КОМПЛЕКСНОМ ИЗУЧЕНИИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ МОРФОЛОГИИ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ

**В.С. Гордова¹, А.И. Коршунова², О.В. Павлова², Е.А. Григорьева², А.А. Хлупина¹, М.А. Марьянн¹, Д.М. Набеев¹,
Н.Е. Кондратенко¹, А.Т. Смородченко³, В.Е. Сергеева¹** ¹*Балтийский федеральный университет им. Иммануила Канта, Калининград;* ²*Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова, Чебоксары;*
³*Институт вегетативной анатомии Шарите-клиники университета Гумбольдта, Берлин, Германия*

Люминесцентно-гистохимические методы избирательного выявления нейромедиаторных биогенных аминов широко применялись на медицинском факультете Чувашского государственного университета для изучения функциональной морфологии внутренних органов, в том числе и иммунных. Были проведены четкие морфологические параллели между стандартной окраской гематоксилином и эозином, классическими гистохимическими и люминесцентно-гистохимическими методами. Практически в каждом органе лабораторных грызунов, особенно подробно в лимфоидных, были найдены и изучены люминесцирующие гранулосодержащие клетки (ЛГК). Выяснилось, что в них существует вариативность люминесценции биогенных аминов в зависимости от их локализации в определенных морфофункциональных зонах, а также степени вовлечения этих клеток в адаптивные процессы организма применительно к моделируемым условиям эксперимента (сроки и виды воздействия). С внедрением в комплексный подход методов непрямого иммуноферментного анализа с применением антител к различным маркерам, позволяющим идентифицировать конкретные клетки (макрофаги, антигенпрезентирующие клетки, Т- и В-лимфоциты, натуральные киллеры), методы люминесцентной гистохимии не потеряли своей актуальности. Наоборот, дополнительные данные об интенсивности люминесценции нейромедиаторных биогенных аминов в ЛГК и в их микроокружении расширяют толкование получаемых результатов. Наличие компьютерных программ, позволяющих осуществлять морфометрию и последующую статистическую обработку полученных данных как для морфо-функциональных зон, так и локализуемых в них определенных клеток, позволяют отсортировать гистологический материал по органам и методам исследования для анализа в различных специализированных научных лабораториях. При этом работа с люминесцентно-гистохимическими методами ведется непосредственно на той научной базе, где осуществляется выведение лабораторных животных из экспериментов, а обработка материала, представляющего собой приготовление и окраску иммуногистохимическими методами гистологических препаратов, – в сотрудничающих между собой лабораториях. С использованием такого комплексного подхода к обработке экспериментального материала были получены суммарные данные о временном характере влияния на организм тироксина и водорастворимой соли кремния.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЭНЕРГОТРОПНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ИШЕМИЧЕСКИ-РЕПЕРФУЗИОННЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ ПЕЧЕНИ

К.А. Попов, И.М. Быков, И.Ю. Цымбалюк, Я.Е. Денисова, А.Н. Столярова
Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

Нарушения энергетического обмена и развитие окислительного стресса являются ведущими механизмами повреждения органов при ишемически-реперфузионном синдроме. Поэтому одним из способов метаболической коррекции таких повреждений является использованием энерготропных средств и антиоксидантов, нормализующих нарушения окислительного гомеостаза. В настоящем исследовании была проведена оценка влияния на выраженность ишемически-реперфузионного повреждения печени предварительного введения дихлорацетата натрия (ДХА) 300 мг/кг, липоевой кислоты (ЛК) 120 мг/кг, кокарбоксилазы 200 мг/кг и их сочетанного введения. Препараты вводили предварительно за 5–10 мин до моделирования патологического процесса, включающего 20-минутную сосудистую изоляцию печени и 30-минутную реперфузию, после которой забирали кровь для исследования маркеров цитолиза гепатоцитов. В работе использовали белых нелинейных половозрелых крыс-самцов массой 200–250 г. В результате проведенных исследований было установлено, что введение ДХА способствует небольшому, но статистически значимому снижению уровня цитолиза. Активность АСТ и АЛТ была в данной группе животных после эксперимента на 10–20% ниже значения показателя группы сравнения (без проведения коррекции). Активность ЛДГ не изучали, так как ДХА предположительно является ее ингибитором, вследствие чего получаются значительно заниженные результаты. Аналогичный по направленности и выраженности протективный эффект был получен и при использовании ЛК или кокарбоксилазы. Ввиду того, что снижение уровня цитолиза на 10–20% является недостаточным, перспективным представляется использование эффективных комбинаций энерготропных средств. Однако как показали исследования сочетание введения ДХА с кокарбоксилазой обладает таким же по выраженности эффектом, как и выявленный ранее при изолированном введении веществ. Сочетание ДХА с ЛК или сразу всех трех средств полностью нивелирует защитные эффекты. Нам представляется, что это может быть связано с участием выбранных веществ в разных механизмах ишемического preconditionирования. Возможно, что введение ДХА активизирует свободнорадикальные процессы, которые подавляются ЛК. Тем не менее, на наш взгляд дальнейший поиск эффективных комбинаций энерготропных средств является перспективным.

АВТОРСКИЙ УКАЗАТЕЛЬ

- Абулдинова О.А. 50
Агафонова Е.В. 42
Азимов Э.А. 52
Александров В.А. 33
Александров А.В. 33
Александрова Н.В. 33
Андриеш Л.П. 34
Анохина В.С. 45
Арутюнов С.Д. 33
Байрашевская А.В. 35
Бала А.М. 42–44
Балмасова И.П. 33,34,41
Баткаев Э.А. 32
Баткаева Н.В. 32
Бербериди Х.П. 52
Бережанский П.В. 47
Беслекоев У.С. 37–41
Болотаева В.С. 38,39
Быков И.М. 51–53
Быков М.И. 52
Гаджиева Т.И. 51
Ганковская Л.В. 32
Гарскова Н.В. 46
Гейдарова Ф.А. 51
Гитинова М.М. 32
Гордова В.С. 53
Григорьева Е.А. 53
Грушевская Ю.В. 51
Дегтярева Н.Д. 35
Денисова Я.Е. 53
Дори́ф А.В. 34
Дьяков О.В. 51
Ефратова Е.П. 34
Жестков А.В. 41
Зборовская И.А. 33
Иванов Ф.М. 41
Исмаилова С.С. 51
Ковалева С.В. 35,49
Кожевникова Г.М. 34
Кондратенко Н.Е. 53
Коршунова А.И. 53
Кострова И.В. 45,48
Кулакова А.С. 51
Лебеде́нко А.А. 47
Левкина М.В. 33
Левкова Е.А. 36,48
Ломтатидзе Л.В. 49
Лучникова Т.А. 44,45
Маглаперидзе М.Г. 32
Малиновская В.В. 34,49
Малова Е.С. 34
Марьян М.А. 53
Мелконьянц Т.Г. 51
Митропанова М.Н. 49
Михеева Е.Н. 35
Мудров В.П. 52
Мяндиев М.С. 52
Набеев Д.М. 53
Нгуен Т.З.Л. 34
Нелюбин В.Н. 52
Нестерова И.В. 34,35,46, 49
Новиков П.С. 48
Павленко В.Н. 35
Павлова О.В. 53
Плотникова М.О. 51
Поворова О.В. 50
Попов К.А. 51– 53
Приходько О.Б. 45,48, 50
Решетникова И.Д. 42
Романцова Е.Б. 45,48
Русинова Т.В. 35
Рустамова Л.И. 51
Савин С.З. 36,48
Сакарэ В.К. 34
Санникова Н.Н. 46
Седова Т.Г. 36
Селезнева Е.В. 36
Семерник О.Е. 47
Сепиашвили Р.И. 33
Сергеев В.Е. 53
Славянская Т.А. 32
Смородина Е.И. 48
Смородченко А.Т. 53
Снимщикова И.А. 51
Столярова А.Н. 53
Суслова Ю.В. 48
Тараканов В.А. 35
Татаурщикова Н.С. 47
Титова Н.Д. 50
Унанянц К.Г. 33
Федоскова Т.Г. 42–44
Халтурина Е.О. 34, 35,46,49
Хлебникова А.Н. 36
Хлупина А.А. 53
Хортиева С.С. 33
Худякова М.И. 48
Хутиев Ц.С. 37–41
Хутиева И.К. 37–41
Хутиева Н.Ц. 37–41
Царев В.Н. 33
Цымбалюк И.Ю. 52,53
Черевко Н.А. 48
Чудилова Г.А. 35,49
Чурсинова Ю.В. 42–44
Шабанов Д.В. 42–44
Шарифуллина А.А. 42
Шилова Л.Н. 33
Шихиев А.Ш. 51
Юцкевич Я.А. 35

Профессору Нодару Гогебашвили 90 лет



Заслуженному деятелю наук, почетному президенту Грузинской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов, профессору Нодару Владимировичу Гогебашвили исполнилось 90 лет. Нодар Гогебашвили родился 2 августа 1930 года в Тбилиси. В 1954 году с отличием завершил учебу в Тбилисском государственном медицинском институте (лечебный факультет), после чего по решению Ученого совета института был оставлен в аспирантуре на кафедре микробиологии.

По окончании курса аспирантуры, в 1958-63 гг. Н.В. Гогебашвили работал ассистентом кафедры микробиологии Тбилисского государственного медицинского института. В период с 1962 по 1996 гг. работал в Научно-исследовательском институте туберкулеза, где он последовательно занимал должности руководителя экспериментального отделения, старшего научного сотрудника клинического и иммунологического отделения, руководителя этого же отделения и директора института.

В 1995 году Н.В. Гогебашвили был избран заведующим кафедрой иммунологии и аллергологии Тбилисской медицинской академии им. П. Шотадзе. После реорганизации института, с 2005 года по сегодняшний день, он является профессором кафедры микробиологии этой же академии. В 1990 году был назначен на должность руководителя отдела иммунопатологии Национального института аллергологии, астмы и клинической иммунологии Академии наук Грузии в Цхалтубо.

В 1961 году Нодар Владимирович защитил кандидатскую, а в 1970 году докторскую диссертацию на тему «Гистохимические и иммунологические факторы течения туберкулезного воспаления». Ученый совет Академии медицинских наук СССР признал ее одной из лучших диссертаций года и дал рекомендацию к опубликованию в качестве монографии.

На первом этапе своей деятельности Н.В. Гогебашвили исследовал и установил бактериофагические закономерности при лучевой болезни. На следующем этапе он начал крупномасштабное исследование в области иммунологии туберкулеза и первым дал характеристику клеточным структурам, содержащим антигены туберкулеза и динамике их распределения, а также установил клеточные основы образования антител и клеточные трансформации, которые имеют место не только в лимфатических тканях, но и в ткани легких, на основании чего была выдвинута гипотеза о легком как иммунокомпетентном органе. В результате целенаправленных исследований Н.В. Гогебашвили разграничил разные фазы развития туберкулезных инфекций и дал полноценную характеристику их иммунологических изменений, что значительно обогатило иммунологию туберкулеза. Также чрезвычайно важными были исследования особенностей развития аутоиммунного процесса по отношению к коллагенам I типа при туберкулезе, псориазе, пародонтите и других патологических процессах. Труды Н.В. Гогебашвили, в которых исследованы актуальные вопросы современной иммунологии и инфекционной патологии, имеют как теоретическое, так и практическое значение. Они опубликованы в разных странах, упоминаются в научных статьях, монографиях и учебниках.

По предложению редактора издательства академических работ Немецкой национальной академии – Zambert Akademik Publishing (ZAP) была написана монография «Молекулярные, субклеточные и клеточные аспекты патогенеза парадонтита» на основе анализа работ Н.В. Гогебашвили и соответствующей литературы (с 1965 по 2016 гг.). Монография получила высокую оценку экспертов Немецкой национальной академии. В заключении сказано, что данная книга включает новейшие данные о молекулярных, клеточных и субклеточных механизмах иммунного ответа при развитии воспалительного процесса в пародонте. Подробно рассмотрены взаимоотношения между различными формами иммунных реакций (фагоцитов, активность лизосом, бактерицидность слюны, цитокины, интерфероны, антителообразование, клеточные элементы) в процессе развития воспаления в пародонте. Впервые в монографической литературе рассмотрена роль коллагена, механизмы развития аутоиммунного процесса к коллагену I типа при воспалении пародонта и возможность его коррекции. Проанализированы и обобщены материалы о влиянии эндогенной редокс-системы на метаболизм клеток, роль реактивных соединений кислорода, азота, липопероксидрадикалов в регуляции редокс-гомеостаз и транскрипции генов антиоксидантных соединений, контролирующих иммунный ответ, процессы пролиферации, дифференциации и активации

синтеза различных биоактивных молекул (антиоксидантов, иммуноактивных пептидов, NO-синтезы и др.), определяющих физиологическое и патологическое состояние в целом и в ротовой полости, в частности (рецидивные язвы, лейкоплакия, рак ротовой полости и воспалительные процессы пародонта).

Книга была издана в 2016 году. Немецкая национальная библиотека включила данную публикацию в немецкий книжный каталог, распространив ее в разных странах мира.

Н.В. Гогешашвили – организатор и активный участник международных симпозиумов и конгрессов. В 1955 году Н.В. Гогешашвили получил сертификат Международного олимпийского комитета (МОК) после прочтения ряда лекций для работников спортивной медицины.

В 1993 году в Варшаве он наряду с ведущими учеными мира принял участие в разработке международной программы по борьбе с туберкулезом. В 1994 году под его руководством была разработана программа по борьбе с туберкулезом в Грузии.

Н.В. Гогешашвили является основоположником иммунологических исследований в Грузии, в течение 55 лет ведет педагогическую и общественную работу. Под его руководством подготовлены 152 кандидатских и докторских диссертации. Ему принадлежат 347 научных статей и 3 монографии.

В 1983 году Н.В. Гогешашвили был избран членом Ученого совета по иммунологии при Президиуме Академии медицинских наук СССР. По его инициативе в 1984 году было создано Общество иммунологов Грузии, первым президентом которого он и был избран. С 1997 по 2006 гг. он являлся сопредседателем Грузинской ассоциации аллергологов и

клинических иммунологов, а с 2006 года – почетным президентом этой ассоциации.

В 1994 году Н.В. Гогешашвили избрали академиком медицинских наук Грузии, членом Президиума Академии и руководителем отделения теоретических наук. В том же году он был избран действительным членом Академии медико-биологических наук, в 1995 году – Академии экологических наук, а в 1998 – почетным членом Международного научного общества по иммунореабилитации.

За успехи в научной, педагогической и общественной работе в 1991 году Н.В. Гогешашвили присвоено звание Заслуженного деятеля наук Грузии, за вклад в дело упрочения мира в 1989 году его наградили Золотой медалью Советского Фонда мира, в 1994 году – медалью Зазы Фанаскертели Ассоциации медико-научных обществ Грузии, в 1999 году – Орденом Чести.

Всемирная организация иммунологии, Союз аллергологов и клинических иммунологов СНГ, Грузинская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, редколлегия журнала «Аллергология и иммунология», коллеги, друзья и многочисленные ученики поздравляют Нодара Владимировича с юбилейной датой и желают крепкого здоровья, счастья, неиссякаемой энергии и воплощения всех творческих планов и устремлений.

*Всемирная организация по иммунопатологии
Союз аллергологов и иммунологов СНГ
Грузинская ассоциация аллергологов и клинических
иммунологов
Редколлегия журнала «Аллергология и иммунология»*