

ШАРОВА АННА АЛЕКСЕЕВНА

**КЛИНИКА И ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ
ВРОЖДЕННОГО И АДАПТИВНОГО ИММУНИТЕТА
ПРИ ВЕТРЯНОЙ ОСПЕ У ДЕТЕЙ**

14.01.08 – Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Екатеринбург – 2012

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Научный руководитель

доктор медицинских наук, профессор

Сабитов Алебай Усманович

Официальные оппоненты

Вахлова Ирина Вениаминовна – доктор медицинских наук, профессор, ГБОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, заведующая кафедрой детских болезней педиатрического факультета

Тузанкина Ирина Александровна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской Академии наук, главный научный сотрудник лаборатории иммунологии воспаления

Ведущая организация

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Тюменская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Защита диссертации состоится «12» сентября 2012 г. в 10-00 на заседании Совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Д 208.102.02, созданного на базе Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке им. профессора В. Н. Климова ГБОУ ВПО УГМА Минздравсоцразвития России, по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Ключевская, д. 17, а с авторефератом – на сайте ВАК Министерства образования и науки РФ: www.vak2.ed.gov.ru и на сайте академии: www.usma.ru

Автореферат разослан «17» июля 2012 г.

Учёный секретарь

Диссертационного совета Д 208.102.02
доктор медицинских наук, профессор



Гришина Ирина Федоровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Ветряная оспа – высококонтагиозное заболевание, возбудителем которого является *Varicella zoster virus (VZV)* из семейства герпесвирусов.

Ежегодно в России, где вакцинопрофилактика ветряной оспы начата лишь с 2008 года и до сих пор не введена в национальный календарь профилактических прививок, регистрируются сотни тысяч заболевших. Из них 90% составляют дети до 14 лет (Баранов А. А., 2010). Клиническая картина ветряной оспы хорошо изучена и подробно описана в отечественной и зарубежной литературе (Верцнер В. Н., 1963; Ксенофонтова О. Л., 2002; Arvin A. M. et al., 2007; Mueller N. H. et al., 2008). Многие педиатры традиционно считают ветряную оспу легким заболеванием с гладким течением и благоприятным исходом. Однако клинические данные убедительно свидетельствуют, что даже у исходно здоровых детей ветряная оспа может протекать в тяжелой форме с поражением центральной нервной системы (ЦНС) в виде энцефалита, cerebellита, менингита и сопровождаться развитием различных осложнений, включающих вторичные бактериальные инфекции кожи и пневмонии (Баранов А. А., 2008; Mallet E. et al., 2004; Cameron J. C. et al., 2007; Marchetto S. et al., 2007; Liese J. G. et al., 2008; Vonanni P. et al., 2009). Риск осложненного течения и тяжелых форм болезни резко возрастает у детей с Т-клеточным иммунодефицитом; у детей первых месяцев жизни, особенно если они не получили материнского иммунитета; у детей старшего школьного возраста (Liese J. G. et al., 2008; Reynolds M. A. et al., 2008; Wiegering V. et al., 2011). Генез тяжелой формы ветряной оспы с поражением ЦНС окончательно не изучен, что требует дальнейших исследований (Деконенко Е. П., 2008; Скрипченко Н. В. и др., 2009; Arvin A. M., 1996; Kleinschmidt-DeMasters B. K., 2001; Gnann J. W. Jr., 2002). Благодаря научным достижениям в последние годы раскрыты многие аспекты патогенеза ветряной оспы, разработаны клинико-иммунологические критерии форм тяжести болезни, предложены новые методы лечения и профилактики (Ксенофонтова О. Л., 2002; Ihara T. et al., 1991; Ku C-C. et al., 2005; Arvin A. M. et al., 2007; Breuer J., 2007; Mustafa M. B., 2009).

Однако проведенные ранее иммунологические исследования при ветряной оспе в основном были посвящены развитию гуморального или клеточного иммунитета на антигены вируса, а не взаимодействию иммунокомпетентных клеток в иммунном ответе. Сведения об эндоплазматических цитокинах при ветряной оспе получены в результате исследований *in vitro* и касаются продукции цитокинов в культуре инфицированных вирусом клеток, но не в макроорганизме. Клиническое значение содержащих эндоплазматические цитокины CD3-лимфоцитов, их участие наряду с другими иммунокомпетентными клетками в формировании содружественных реакций врожденного и адаптивного иммунного ответа при ветряной оспе у детей – эти вопросы требуют уточнения, что послужило основанием для проведения настоящей работы.

Цель исследования: раскрыть закономерности взаимосвязи врожденного и адаптивного иммунитета и оценить клиническое значение численности CD3-лимфоцитов, содержащих эндоплазматические цитокины ($IFN\gamma$, $TNF\alpha$, $IL2$, $IL4$), при ветряной оспе у детей.

Задачи исследования:

1. Изучить современную клинику ветряной оспы в зависимости от возраста детей и формы тяжести болезни.
2. Проанализировать количественные показатели, функциональное состояние и закономерности взаимосвязи врожденного и адаптивного иммунитета при легкой, среднетяжелой, тяжелой формах ветряной оспы у детей.
3. Определить клиническое значение CD3-лимфоцитов, содержащих эндоплазматические цитокины, при изучаемой инфекции.
4. Выявить особенности клинической картины и иммунологической перестройки при ветряной оспе у детей с ВИЧ-инфекцией.
5. Оценить клиническую эффективность ацикловира и его воздействие на количественный состав и функциональное состояние CD3-лимфоцитов, содержащих эндоплазматические цитокины, в терапии ветряной оспы.

Научная новизна исследования. В отличие от ранее опубликованных исследований, представленные в работе данные о функциональном состоянии CD3-лимфоцитов, содержащих цитоплазматические цитокины ($IFN\gamma$, $IL2$, $TNF\alpha$ и $IL4$), у детей с ветряной оспой раскрывают новые аспекты иммунопатогенеза болезни.

Определение субпопуляций CD3-лимфоцитов, содержащих эндоплазматические цитокины, участвующие в регуляции клеточного иммунного ответа, является критерием разграничения форм тяжести болезни, дополняя оценку клинических симптомов: среднетяжелая форма характеризуется низкими показателями $CD3^+/IL2^-$ и $CD3^+/TNF\alpha^+$ -лимфоцитов; при тяжелой форме отмечены низкие значения CD3-лимфоцитов, содержащих $IFN\gamma$, $IL2$, $TNF\alpha$ и $IL4$.

Установлены иммунологические предпосылки развития тяжелой формы ветряной оспы: доказано, что увеличение продолжительности периода высыпаний и генерализация инфекционного процесса с поражением ЦНС наблюдаются при низких значениях CD3-лимфоцитов, содержащих $IFN\gamma$, который обладает противовирусным действием.

Выявлены адаптивно-компенсаторные реакции врожденного и адаптивного иммунитета, благоприятствующие развитию более легких форм ветряной оспы: при легкой форме болезни регистрируется содружественная синергическая реакция фагоцитарно-активных моноцитов, цитотоксических CD8-лимфоцитов и натуральных киллеров; для среднетяжелой формы характерна взаимосвязь фагоцитарно-активных моноцитов и нейтрофилов, кооперация $CD3^+/IFN\gamma^+$ -лимфоцитов с цитотоксическими CD8-лимфоцитами.

ВИЧ-инфекция не оказывала отягощающего влияния на форму тяжести и течение ветряной оспы при условии, что дети, больные ВИЧ-инфекцией, получали высокоактивную антиретровирусную терапию.

Обоснована целесообразность назначения препарата ацикловир в качестве противовирусной терапии при легкой и среднетяжелой формах ветряной оспы.

Практическая значимость работы. В результате проведенного исследования выявлены новые данные о состоянии иммунного гомеостаза при ветряной оспе, предложены дополнительные иммунологические критерии форм тяжести болезни.

Снижение субпопуляции $CD3^+/IFN\gamma^+$ -лимфоцитов является предиктором удлинения периода ветряночного высыпания более 5 дней, что указывает на генерализацию инфекционного процесса и требует назначения не только противовирусных препаратов, но и иммунокорректирующей терапии препаратами-индукторами интерферона.

Показано, что раннее (в первые 48 часов) назначение препарата ацикловир при легкой и среднетяжелой формах ветряной оспы приводит к укорочению клинических проявлений болезни.

Установлено, что дети в возрасте 1–3 лет, больные среднетяжелой формой ветряной оспы, составляют группу риска по формированию бактериальных осложнений, так как имеют низкие показатели нейтрофильного фагоцитоза в острый период и период ранней реконвалесценции.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Общей иммунологической закономерностью ветряной оспы у детей являются нормальные значения цитотоксических $CD8$ -лимфоцитов при сохранении функциональной активности гуморального звена и высоком содержании циркулирующих иммунных комплексов.
2. Форма тяжести ветряной оспы определяется функциональным состоянием $CD3$ -лимфоцитов, содержащих эндоплазматические цитокины ($IFN\gamma$, $IL2$, $TNF\alpha$), и характером взаимодействия врожденного и адаптивного иммунитета.
3. Снижение численности субпопуляции $CD3$ -лимфоцитов, содержащих $IFN\gamma$, менее $0,01 \times 10^9$ /л, обуславливает генерализацию инфекционного процесса при ветряной оспе и развитие тяжелой формы болезни с поражением центральной нервной системы.
4. Применение ацикловира в острый период ветряной оспы ускоряет клиническое выздоровление, приводит к увеличению $CD3^+/IFN\gamma^+$ -клеток, $CD3$ -лимфоцитов, продуцирующих $IFN\gamma$, $IL2$, $TNF\alpha$ в ответ на стимуляцию, и повышает стимуляционный резерв $CD3^+/TNF\alpha^+$ -лимфоцитов.

Апробация работы. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на региональной научно-практической конференции «Здоровье матери и ребенка» (Екатеринбург, 2007); Всероссийском ежегодном конгрессе «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика» (Санкт-Петербург, 2011), Втором Конгрессе педиатров Урала с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Екатеринбург, 2012). Апробация работы проведена на заседании проблемной комиссии по специальности «Педиатрия» в ГБОУ

ВПО УГМА Минздравсоцразвития России. По теме диссертации в печати опубликовано 16 работ, из них в рецензируемых научных журналах, определенных ВАК – 3.

Внедрение. Результаты исследования внедрены в работу боксового отделения МАУ ГКБ № 40. Результаты исследования включены в монографию «Герпетическая инфекция у детей» (Екатеринбург, 2008). Материалы работы используются в учебном процессе кафедрой детских инфекционных болезней и клинической иммунологии ГБОУ ВПО УГМА Минздравсоцразвития России.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 147 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы «Пациенты и методы исследования», 4 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка основной использованной литературы, включающего 206 источников, в том числе 36 отечественных и 170 зарубежных. Работа иллюстрирована 47 таблицами и 11 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В работе представлены материалы и результаты открытого ретроспективно-проспективного исследования, проведенного в г. Екатеринбурге в 2006–2009 гг. на базе боксового отделения муниципального автономного учреждения «Городская клиническая больница № 40» (МАУ ГКБ № 40). В исследование включены 114 детей с ветряной оспой в возрасте от 4 месяцев до 14 лет, отобранных случайным методом из смещенной выборки (рисунок 1).

Критерием постановки диагноза являлся характерный клинический симптомокомплекс заболевания в совокупности с данными эпидемиологического анамнеза. Клиника изучена в зависимости от степени тяжести и возраста больных.

Всем больным проведено стандартное обследование. Детям с поражением центральной нервной системы проводилось исследование цереброспинальной жидкости.

Иммунологически был обследован 71 больной ветряной оспой.

Иммунологические исследования проводились на базе Муниципального бюджетного учреждения «Клинико-диагностический центр» (главный врач – д.м.н., профессор Я. Б. Бейкин) на 2–5-й и 8–15-й дни болезни. Параметры общего анализа крови регистрировались с помощью гематологического анализатора Cobas Micros 60 («ABX»). Иммунофенотипирование лимфоцитов осуществляли с использованием моноклональных антител CD3-FITC/CD20-PE, CD3-FITC/CD4-PE, CD3-FITC/CD8-PE, CD3-FITC/CD16+56-PE («IO Test») методом проточной цитофлуорометрии на цитометре FACScan («Becton Dickinson»). Количество иммуноглобулинов классов G, M, A в сыворотке крови определяли методом радиальной иммунодиффузии в агаровом геле, предложенным G. Mancini (1965). Содержание циркулирующих иммунных комплексов определяли методом преципитации их в 4% растворе ПЭГ-6000 (Гриневиц Ю. Л., 1981). Результаты

оценивали в единицах экстинции с помощью спектрофотометрии на аппарате СФ-46. Функционирование НАДФ-оксидазной системы нейтрофилов оценивали при помощи спонтанного и стимулированного НСТ-теста (Демин А. А., 1981).

Комбинированное ретроспективно-проспективное исследование

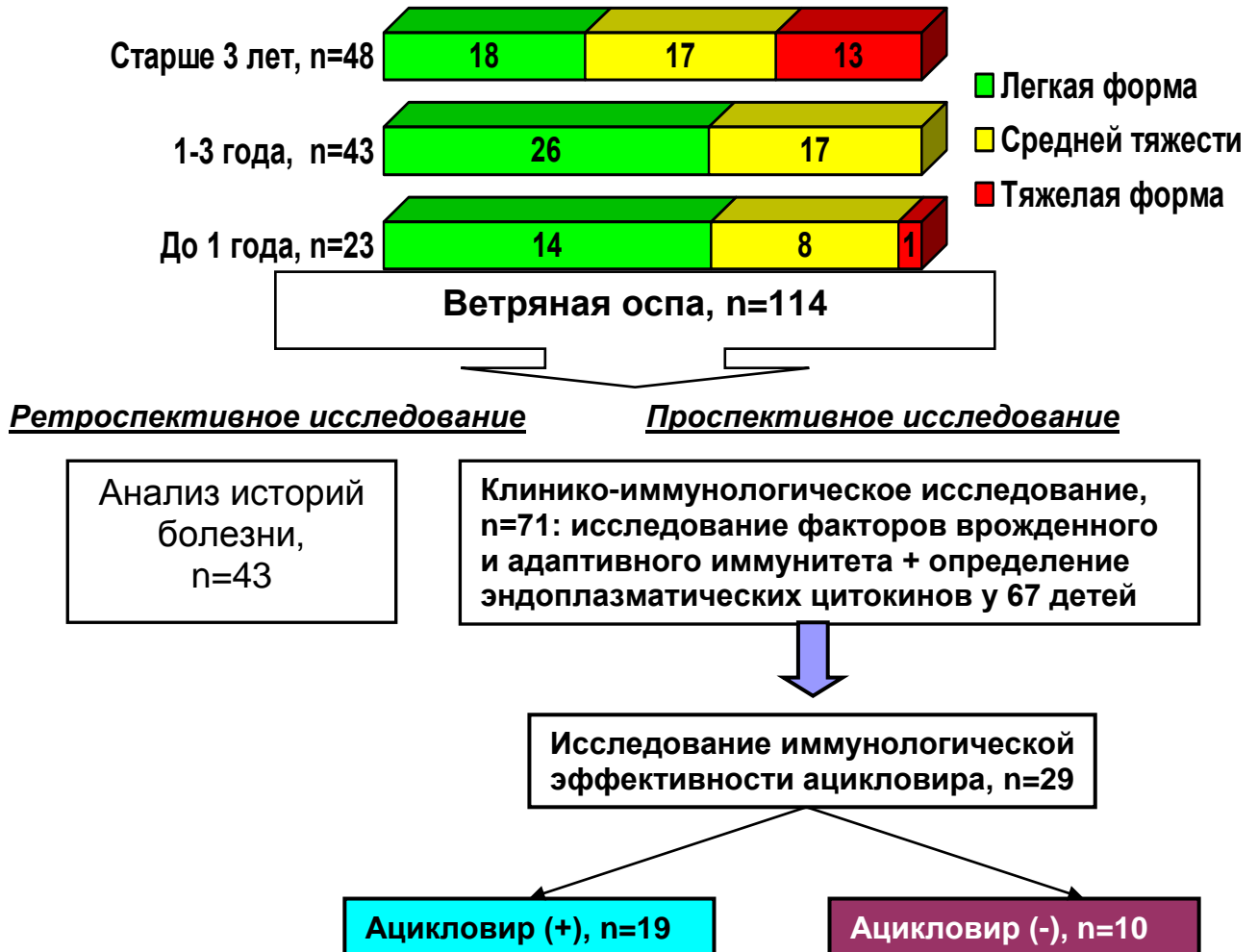


Рисунок 1 – Дизайн исследования.

Для оценки внутриклеточного синтеза цитокинов мононуклеары периферической крови получали путем выделения на градиенте плотности фиколла-верографина (1,077 г/см³). Спонтанную продукцию IL2, IL4, IFN γ и TNF α Т-лимфоцитами оценивали по истечении 4 часов инкубации в присутствии брэфельдина А при 37°C, в атмосфере 5% CO₂. В качестве активатора для стимуляции внутриклеточного синтеза использовали PMA («Sigma», 50 ng/ml) плюс иономицин («Sigma», 1 μ g/ml). Иммунофенотипирование проводили с использованием FITC-меченных анти-CD3-моноклональных антител (ООО «Сорбент», г. Москва) и PE-конъюгированных анти-IL2-, IL4-, IFN γ - и TNF α -антител («Caltag»).

Для оценки функциональной активности CD3⁺-лимфоцитов, содержащих IFN γ , TNF α и IL2, использовался коэффициент стимуляции, который рассчиты-

вался как отношение числа стимулированных CD3⁺-лимфоцитов к числу CD3⁺-лимфоцитов, спонтанно продуцирующих соответствующие цитокины.

Для оценки внутриклеточного киллинга (бактерицидной активности (БА) лейкоцитов, завершенности фагоцитоза) использовался метод, разработанный в лаборатории клинической иммунологии Института иммунологии МЗ РФ (Пинегин Б. В., 2000). Лейкоциты выделяли в 3% растворе желатина в фосфатно-солевом буфере (ФСБ). В опытную лунку вносили 90 мкл живых FITC-меченных бактерий (*St. Aureus Cowan I*), 20 мкл аутосыворотки и 90 мкл лейкоцитов в концентрации 2 млн в 1 мл. Смесь инкубировали 20 мин при 37°C, лейкоциты осаждали в течение 1 мин при 200g, 2 раза отмывали ФСБ от несвязавшихся бактерий, ресуспендировали в 200 мкл ФСБ и инкубировали 1 час при 37°C. После остановки киллинга лейкоциты разрушали в течение 10 мин и ресуспендировали в 200 мкл ФСБ с 2,5 мг пропидиум иодида («Sigma»), окрашивающего только убитые клетки. Через 30–40 мин пробы анализировали на проточном цитометре FACScan («Becton Dickinson»).

Для оценки поглотительной активности (АФ) нейтрофилов и моноцитов использовался метод, разработанный в лаборатории клинической иммунологии Института иммунологии МЗ РФ (Пинегин Б. В., 2000). Лейкоциты выделяли в 3% растворе желатина в ФСБ. В опытную лунку вносили 90 мкл живых FITC-меченных бактерий (*St. Aureus Cowan I*), 20 мкл аутосыворотки и 90 мкл лейкоцитов в концентрации 2млн в 1 мл. После 30-минутной инкубации при 37°C лейкоциты осаждали в течение 1 мин при 200g, 2 раза отмывали ФСБ от несвязавшихся бактерий, ресуспендировали в 200 мкл ФСБ и вносили 5 мкл анти-CD 14 (PE) моноклональных антител («Caltag») для оценки мембранной экспрессии CD 14 рецептора на моноцитах. Инкубировали 15 мин при комнатной температуре, затем вносили 200 мкл лизирующего раствора FacsLysing («Becton Dickinson»), через 5–12 мин однократно отмывали 200 мкл ФСБ и ресуспендировали в 200 мкл раствора ФСБ. Анализ проб проводился на проточном цитометре FACScan («Becton Dickinson»). Оценивали процент клеток среди нейтрофилов и моноцитов, положительных по зеленой флюоресценции (поглотивших FITC-меченные бактерии).

Полученные иммунологические показатели были сопоставлены с показателями у здоровых детей соответствующих возрастных групп, представленными в сборниках научных статей «Актуальные проблемы детских инфекционных болезней» (Екатеринбург, 2001) и «Адаптационно-компенсаторные иммунологические реакции в норме и патологии у детей» (Екатеринбург, 2003).

Анализ преимущественной направленности иммунного ответа по Th1 или Th2 типу проведен с использованием индекса поляризации (ИП), который рассчитывался по формуле (Богданова Л. В., Лагерева Ю. Г., 2003):

$$\text{ИП} = (\text{CD3}^+/\text{IFN}\gamma^+ - \text{CD3}^+/\text{IL4}^+) / \text{CD3}^+/\text{IL4}^+$$

Положительные значения ИП свидетельствовали о преобладании клеточно-опосредованных механизмов иммунного ответа, отрицательные значения указывали на ведущую роль гуморального звена.

Базисная терапия ветряной оспы включала обработку элементов сыпи 1% спиртовым раствором бриллиантового зеленого, антигистаминные препараты, по показаниям – антипиретики.

В ходе нашего исследования была проведена оценка эффективности ацикловира при ветряной оспе у детей. Для оценки клинической эффективности препарата нами проведено обследование 89 больных легкой и среднетяжелой формами ветряной оспы, получавших противовирусную терапию. Все дети получали противовирусный препарат ацикловир по схеме 200 мг (для детей в возрасте до двух лет – 100 мг) 5 раз в день перорально в течение 7 дней. В зависимости от сроков начала терапии пациенты были рандомизированы по группам лечения. Первую группу составили дети (n=64), которым терапия ацикловиром начата в течение первых 48 часов от начала заболевания, вторую (n=25) – больные, получавшие препарат с 3-го дня болезни и позже.

Для оценки воздействия ацикловира на количественный состав и функциональное состояние CD3-лимфоцитов, содержащих эндоплазматические цитокнины, было проведено исследование показателей иммунного статуса 29 детей в возрасте от 8 месяцев до 7 лет. Основную группу составили 19 детей, которые получали ацикловир по схеме 200 мг (для детей в возрасте до двух лет – 100 мг) 5 раз в день перорально в течение 7 дней, дети контрольной группы (n=10) получали только базисную терапию.

Статистическая обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере при помощи пакета прикладных программ «Microsoft Office» и «Statistica 6.0» фирмы StatSoft Inc. (США). Производился расчет следующих параметров: число наблюдений, среднее значение, стандартное отклонение, стандартная ошибка среднего.

Сравнение двух независимых групп по количественному признаку проводилось с использованием *t*-критерия Стьюдента для независимых выборок и непараметрического метода – *U*-критерия Манна-Уитни. В сравнении двух зависимых групп применялся параметрический метод – *t*-критерий для зависимых выборок и непараметрический метод – вычисление критерия Вилкоксона. Сравнение групп по качественному признаку реализовалось с применением методов: χ^2 по Пирсону, χ^2 с поправкой Йетса, точный критерий Фишера.

Для описания взаимосвязи признаков допускались методы параметрического корреляционного анализа Пирсона (*r*) и непараметрический метод Спирмена (*r*) (Реброва О. Ю., 2002).

Критический уровень статистической значимости (*p*) принимался равным 0,05. Единицы измерений приведены в системе СИ.

Результаты исследования и их обсуждение

Для решения поставленных задач нами было обследовано 114 детей с ветряной оспой в возрасте от 4 месяцев до 14 лет. Среди обследованных больных преобладали дети раннего возраста (от 4 мес. до 3 лет) – 57,9%, дети старше 3-х лет составили 42,1%. Легкая форма болезни отмечена в 50,9% (58 больных), среднетяжелая – в 36,8% (42 больных), тяжелая – в 12,3% (14 детей).

Клиническая картина ветряной оспы соответствовала данным предыдущих исследователей (Верцнер В. Н., 1963; Ксенофонтова О. Л., 2002; Arvin A. M. et al., 2007; Mueller N. H. et al., 2008). Основным симптомокомплексом болезни был обусловлен внедрением VZV в организм, репликацией его в клетках кожи и слизистых, запуском специфического иммунного ответа с участием цитоплазматических цитокинов и включал: острое начало (96,5%), типичную обильную везикулезную сыпь (54,4%), энантему (35,1%), повышение температуры тела до фебрильных или субфебрильных цифр (77,2%), проявления инфекционного токсикоза (43%).

Продолжительность периода высыпаний составила 4,2 дня, лихорадочного периода – 3,1 дня.

Установлены возрастные особенности клиники ветряной оспы у детей. У детей грудного возраста часто встречался катаральный синдром в виде гиперемии зева, кашля, насморка – у 65% пациентов.

Особенностью клинической картины болезни у детей старше трех лет были выраженные симптомы инфекционного токсикоза, которые регистрировались в 2 раза чаще, чем у детей первых трех лет жизни (60% против 30%, $p < 0,05$); удлинение лихорадочного периода по сравнению с больными в возрасте до трех лет ($3,85 \pm 0,30$ против $2,69 \pm 0,24$ дня, $p < 0,05$); увеличение продолжительности фебрильной лихорадки ($3,21 \pm 0,37$ в сравнении с $2,28 \pm 0,23$ дня, $p < 0,05$). Подъем температуры тела выше 39°C регистрировался в 7 раз чаще, чем у детей раннего возраста ($p < 0,05$). Ветряночные высыпания наиболее часто сопровождалось кожным зудом у больных старшего возраста (72,9% против 15,2% у детей раннего возраста, $p < 0,05$). Вовлечение ЦНС в патологический процесс при ветряной оспе в виде менингита, энцефалита (церебеллита), менингоэнцефалита наблюдалось только у детей старше трех лет. Таким образом, возрастная особенность ветряной оспы у детей дошкольного и младшего школьного возраста заключалась в увеличении числа тяжелых форм болезни.

Проведенное иммунологическое исследование позволило установить общие закономерности иммунной перестройки при ветряной оспе у детей независимо от возраста и формы тяжести болезни.

Острый период ветряной оспы сопровождался развитием лейкопении, лимфопении, за счет снижения числа Т-хелперов ($p < 0,05$); цитотоксические лимфоциты оставались в пределах нормы на протяжении всего периода наблюдения ($p > 0,05$) (таблица 1). Индекс поляризации в остром периоде болезни имел положительные значения, что свидетельствует о преимущественной направленности иммунного ответа по Th1-типу.

Гуморальный иммунный ответ характеризовался достаточной напряженностью – несмотря на В-лимфопению, содержание иммуноглобулинов основных классов оставалось в пределах возрастных норм на фоне высоких показателей ЦИК ($p < 0,05$). Таким образом, В-лимфопения не свидетельствует об угнетении функциональной активности В-клеток, а скорее является отражением их миграции в лимфоидные ткани с последующей трансформацией в плазматические клетки.

Таблица 1 – Иммунологические показатели у детей с ветряной оспой, М±m

Показатель, 10 ⁹ /л	До года, n=17		1-3 года, n=31		Старше 3-х лет, n=23	
	I исследо- вание	II исследо- вание	I исследо- вание	II исследо- вание	I исследо- вание	II исследо- вание
Лимфоциты	4,34±0,31*	7,00±0,61	3,57±0,23*	4,96±0,34	2,38±0,23*	3,41±0,19*
Гранулоциты	3,19±0,30*	4,24±0,33*	2,57±0,17*	2,90±0,22*	2,72±0,21*	3,59±0,27
Моноциты	0,58±0,05	0,72±0,09	0,56±0,04*	0,53±0,04*	0,44±0,03*	0,46±0,03
АФ нейтрофилов	2,87±0,25	3,83±0,28*	2,40±0,18*	2,57±0,20*	2,46±0,19*	3,28±0,23
АФ моноцитов	0,47±0,04	0,57±0,08	0,42±0,03*	0,40±0,03*	0,35±0,03	0,39±0,03
БА, %	31,66±2,61	40,10±3,79	32,09±1,83	31,90±2,40	32,11±1,60	33,50±2,44
НСТ спонт, %	15,65±1,24	13,73±2,22	18,28±2,08	21,48±3,34	10,26±1,60	12,16±2,31
НСТ стим., %	22,18±1,78*	21,55±3,02*	25,03±2,35*	28,05±3,24*	16,43±2,23	16,15±2,07
CD16	0,41±0,05	0,50±0,09	0,27±0,03*	0,39±0,06*	0,19±0,02*	0,33±0,04
CD20	0,96±0,12*	2,08±0,31	0,68±0,04*	1,13±0,10	0,36±0,04*	0,61±0,07
Ig G, г/л	5,79±0,46*	6,79±0,69*	7,61±0,40	8,90±0,51	10,00±0,50	9,72±0,59
Ig M, г/л	1,38±0,08*	1,55±0,17*	1,44±0,12	1,69±0,12	1,79±0,14	1,61±0,13
Ig A, г/л	0,36±0,03	0,43±0,05	0,47±0,05*	0,53±0,06*	0,91±0,11	0,74±0,08*
ЦИК, ед. оп. пл.	70,93±7,42*	77,90±16,00*	85,41±6,42*	94,94±4,81*	101,00±6,82*	84,00±6,64*
CD3	2,91±0,24*	4,23±0,33	2,52±0,18	3,34±0,24	1,79±0,20	2,41±0,15*
CD4	1,75±0,16*	2,63±0,27	1,33±0,09*	1,85±0,15	0,87±0,08*	1,26±0,10
CD8	1,02±0,09	1,36±0,17	1,06±0,09	1,29±0,13	0,71±0,07	1,02±0,08
CD3 ⁺ /IFNγ ⁺ спонт.	0,07±0,01	0,07±0,02	0,07±0,01	0,08±0,01	0,05±0,01	0,05±0,01
CD3 ⁺ /IFNγ ⁺ стим.	0,63±0,08	0,65±0,10	0,68±0,07	0,85±0,14	0,46±0,05	0,66±0,11
CD3 ⁺ /TNFα ⁺ спонт.	0,08±0,01	0,09±0,02	0,08±0,01*	0,10±0,02	0,06±0,01*	0,09±0,02
CD3 ⁺ /TNFα ⁺ стим.	0,73±0,07	0,79±0,10	0,70±0,07	0,90±0,16	0,57±0,08	0,74±0,10
CD3 ⁺ /IL2 ⁺ спонт.	0,05±0,01*	0,07±0,016*	0,05±0,01	0,06±0,01	0,03±0,006*	0,04±0,01*
CD3 ⁺ /IL2 ⁺ стим.	0,59±0,05	0,57±0,09	0,43±0,04	0,51±0,06	0,28±0,03*	0,35±0,05*
CD3 ⁺ /IL4 ⁺ спонт.	0,06±0,01	0,07±0,02	0,04±0,01	0,06±0,01	0,03±0,007*	0,06±0,01

Примечание. * – p<0,05 при сопоставлении с нормативными показателями.

В периоде реконвалесценции общей характеристикой было нарастание показателей лимфоцитов и их субпопуляций – CD4-, CD20-клеток до нормативных значений ($p > 0,05$), содержание ЦИК оставалось высоким ($p < 0,05$).

Выявлены возрастные особенности иммунного ответа при ветряной оспе. Врожденный иммунитет – у детей первого года жизни развивался нейтрофилез; для детей старше года были характерны гранулоцитопения, моноцитопения и снижение поглотительной активности нейтрофилов; в группе детей от года до трех лет также отмечена низкая активность фагоцитоза моноцитов ($p < 0,05$). В периоде реконвалесценции у детей грудного возраста отмечались гранулоцитоз, высокая фагоцитарная активность нейтрофилов ($p < 0,05$). У детей старше трех лет происходила нормализация показателей фагоцитарной системы. В группе детей от года до трех лет снижение численных показателей и угнетение функциональной активности фагоцитарной системы было наиболее выраженным и сохранялось на протяжении всего заболевания, т.е. дети этого возраста составляют группу риска по формированию бактериальных осложнений. Число натуральных киллеров у наблюдаемых детей первых трех лет жизни превышало норму, а у пациентов старше трех лет в остром периоде было снижено, в периоде реконвалесценции – нормализовалось.

При изучении адаптивного гуморального ответа отмечены высокие показатели Ig M и Ig G у детей до года что, вероятно, отражает формирование первичного иммунного ответа на фоне еще сохраняющихся материнских антител.

Изучение цитокинового профиля CD3-лимфоцитов выявило, что у детей всех возрастных групп CD3-клетки, содержащие IFN γ , оставались в пределах нормы ($p > 0,05$). У детей грудного возраста уменьшалось количество CD3⁺/IL2⁺-лимфоцитов; у детей от года до трех лет наблюдались низкие показатели CD3⁺/TNF α ⁺-клеток ($p < 0,05$). Инфекционный процесс у детей старше трех лет сопровождался снижением числа CD3-лимфоцитов, содержащих как провоспалительные, так и противовоспалительные цитокины: TNF α , IL2, IL4 ($p < 0,05$).

Клеточно-опосредованным иммунным реакциям с участием натуральных киллеров, цитотоксических лимфоцитов, макрофагов принадлежит основная роль в защите от вирусных инфекций (Фрейдлин И. С., 1998). Активность только гуморального звена представляется недостаточной для ограничения репликации вируса ветряной оспы и предотвращения диссеминации инфекции.

Итак, у детей первых трех лет жизни иммунная перестройка в остром периоде ветряной оспы характеризовалась активностью врожденного (натуральные киллеры) и адаптивного иммунитета, что способствовало развитию преимущественно легкой формы болезни в этих возрастных группах.

Напротив, у детей старше трех лет отмечены более выраженная иммунная недостаточность клеточного звена, включая факторы врожденного и адаптивного иммунитета, и дисрегуляция иммунного ответа вследствие снижения численности CD3-лимфоцитов, содержащих про- и противовоспалительные цитокины, что клинически проявлялось тяжелой и среднетяжелой формами болезни в этой возрастной когорте.

Ветряная оспа протекала в легкой форме у 58 наблюдаемых нами пациентов (50,9%), среднетяжелая форма заболевания развилась у 42 детей (36,8%), тяжелая – у 14 детей (12,3%).

Легкая форма ветряной оспы у наблюдаемых детей протекала с кратковременным ($1,64 \pm 0,13$ дней) подъемом температуры до субфебрильных цифр при отсутствии симптомов интоксикации, высыпания были небогатыми, энантема отмечена лишь у 15,5% детей, период высыпаний был коротким ($3,78 \pm 0,11$ дня).

При среднетяжелой форме болезни лихорадка в 76,2% случаев была фебрильной и сохранялась до 6 дней (в среднем $3,89 \pm 0,26$ дней), у 31% больных период лихорадки продолжался более 4 дней. Высыпания были обильными, распространялись на слизистые у 57,1% больных, подсыпание свежих элементов отмечено в течение $4,48 \pm 0,13$ дней.

Особенностями тяжелой формы заболевания являлись выраженность симптомов инфекционного токсикоза и температурной реакции. Фебрильная лихорадка зарегистрирована у 71,4% больных, из них у 60% отмечена гиперпиретическая реакция. Длительность периода высыпаний и лихорадки при тяжелой ветряной оспе были максимальны и составили $5,50 \pm 0,25$ и $6,08 \pm 0,45$ дня, соответственно. Вовлечение ЦНС в патологический процесс при ветряной оспе стало критерием постановки диагноза тяжелой формы у 78,6% детей данной группы.

Тяжелая форма ветряной оспы с поражением ЦНС зарегистрирована у 11 детей от 4 до 13 лет. Из них церебеллит наблюдался у 4, менингит – у 5, менингоэнцефалит – у 2 детей. Больные с поражением ЦНС при ветряной оспе по отношению к общему числу наблюдаемых больных старше трех лет составили 23%. Тяжелая форма ветряной оспы с вовлечением в патологический процесс ЦНС развивалась преимущественно у детей дошкольного возраста, что соответствует литературным данным (Скрипченко Н. В. и др., 2009; Koturoglu G. et al., 2005; Rack A. L. et al., 2010). В отличие от данных других исследователей (Скрипченко Н. В. и др., 2009), поражение ЦНС в виде серозного менингита встречалось чаще – в 45,5% случаев.

Клиническая картина ветряной оспы при поражении ЦНС характеризовалась высокой интенсивностью экзантемы и фебрильной лихорадкой у большинства больных, наблюдалось удлинение периода высыпаний по сравнению с течением ветряной оспы без неврологических проявлений у детей старше трех лет ($5,36 \pm 0,28$ против $3,91 \pm 0,16$ дня, $p < 0,05$), увеличение продолжительности лихорадочного периода ($6,44 \pm 0,53$ против $3,15 \pm 0,33$ дня, $p < 0,05$). Неврологические проявления возникали на 3–7 день от момента появления сыпи, определялись топикой поражения ЦНС, включали: общемозговые симптомы, сохранявшиеся до одной недели (81,8%); кратковременные тонико-клонические судороги (18,2%); менингеальные симптомы различной степени выраженности, регрессировавшие в течение 5–8 дней (90,9%); нарушения сознания в виде спутанности, эпизоды психомоторного возбуждения, слуховые галлюцинации (9%), корковые нарушения в виде афазии, центрального тетрапареза (9%); симптомы поражения мозжечка (45,5%) – атаксия, вялость, сонливость, скандированная

речь, диффузная мышечная гипотония, горизонтальный нистагм, продолжительность которых варьировала от 4 до 10 дней (рисунок 2). Поражение ЦНС при ветряной оспе у наблюдаемых больных имело благоприятный исход.

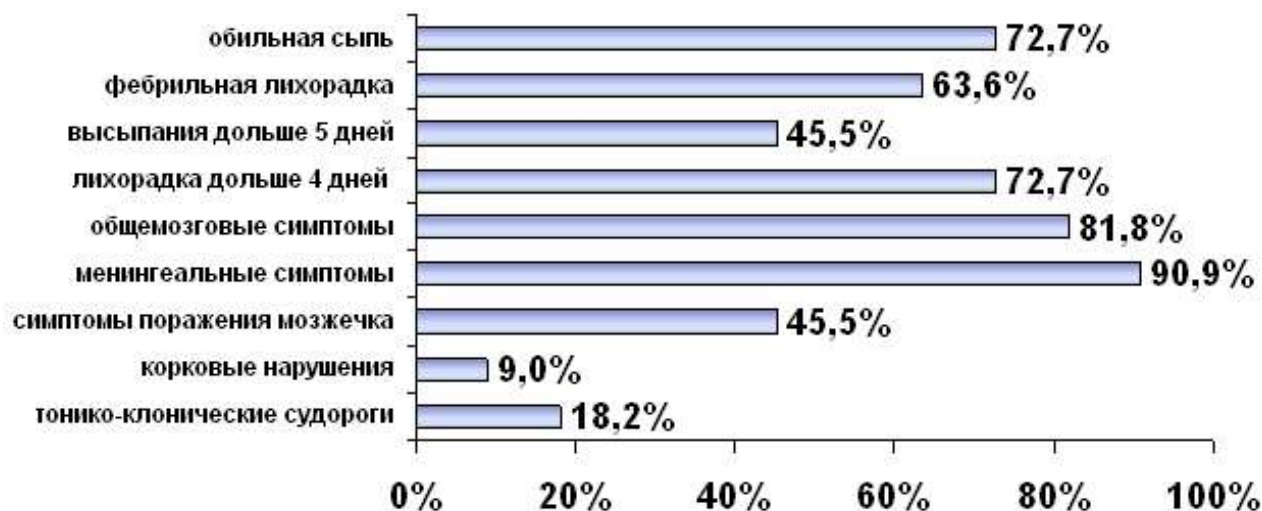


Рисунок 2 – Клиническая характеристика ветряной оспы с поражением ЦНС.

Иммунологическая перестройка при легкой форме ветряной оспы независимо от возраста детей характеризовалась достаточной напряженностью врожденного иммунитета. Показатели клеток, образующих первую линию защиты против вирусных инфекций – натуральных киллеров, моноцитов и их функционально-активных субпопуляций, были нормальными ($p > 0,05$); лишь у детей от года до трех лет отмечено снижение численности нейтрофилов и показателей нейтрофильного фагоцитоза ($p < 0,05$). Значения цитокинсинтезирующих $CD3^+/IFN\gamma^+$ - и $CD3^+/IL4^+$ -лимфоцитов не отличались от нормы ($p > 0,05$); у детей старше трех лет был снижен уровень $CD3^+/TNF\alpha^+$ -клеток, а у детей до года – $CD3^+/IL2^+$ -лимфоцитов ($p < 0,05$).

Показатели иммунного статуса при среднетяжелой форме болезни изучены в двух возрастных группах – дети грудного возраста и дети от года до трех лет. Установлено, что число натуральных киллеров в обеих группах было нормальным ($p > 0,05$); показатели опсонофагоцитарной системы у детей первого года жизни соответствовали возрастной норме ($p > 0,05$), у детей от года до трех лет отмечено снижение численности гранулоцитов, моноцитов, поглотительной активности моноцитов и нейтрофилов ($p < 0,05$). Функциональное состояние цитокиновой системы характеризовалось уменьшением численности $CD3$ -лимфоцитов, содержащих $TNF\alpha$ и $IL2$ ($p < 0,05$), при нормальных значениях $CD3^+/IFN\gamma^+$ -клеток ($p > 0,05$).

Особенностями иммунной перестройки при тяжелой форме ветряной оспы с поражением ЦНС, которая наблюдалась исключительно в возрастной группе старше трех лет, были: снижение показателей врожденного иммунитета

(уменьшение количества моноцитов и гранулоцитов, снижение нейтрофильного и моноцитарного фагоцитоза, низкие значения натуральных киллеров) на фоне выраженной иммуносупрессии клеточного адаптивного иммунитета (низкие показатели CD3-лимфоцитов, содержащих $IFN\gamma$, $TNF\alpha$, IL2, IL4).

Таким образом, различия показателей иммунного статуса в зависимости от формы тяжести болезни касались клеточно-опосредованных реакций врожденного и адаптивного иммунитета (рисунок 3).

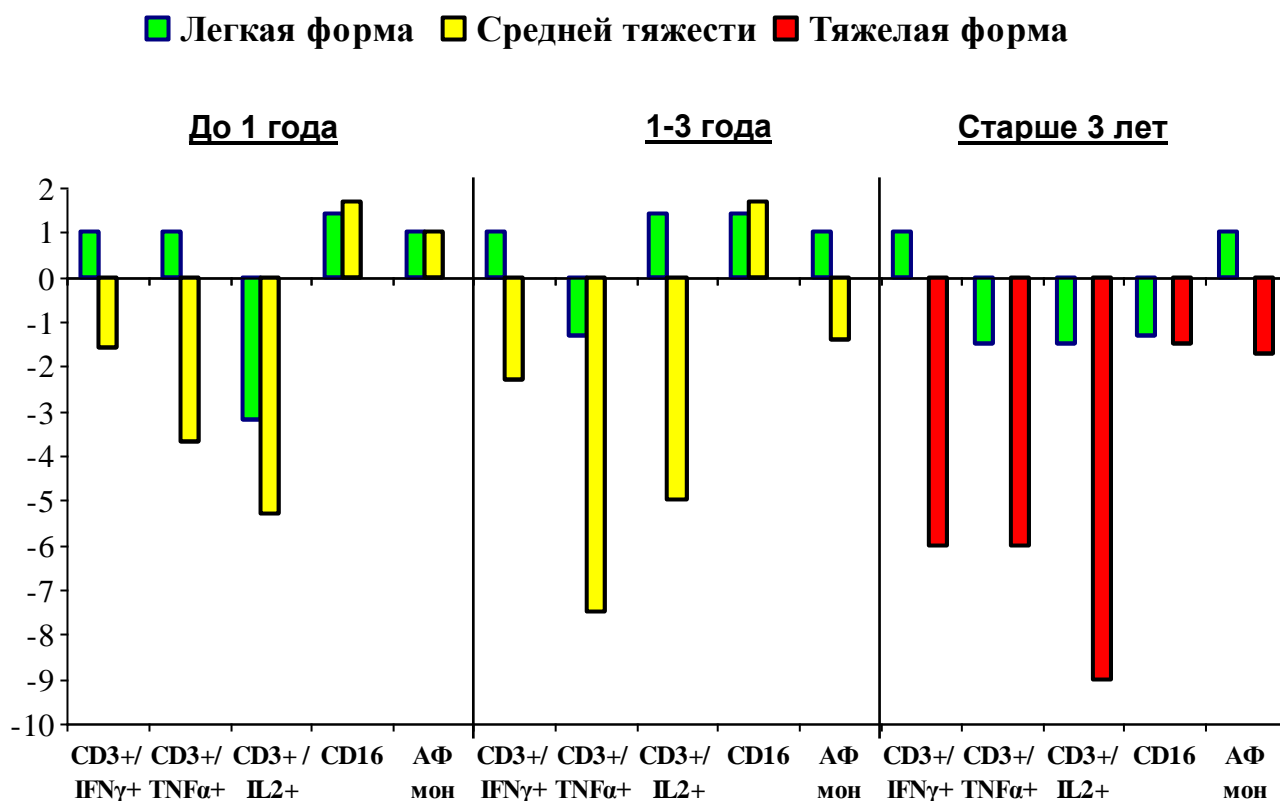


Рисунок 3 – Относительные показатели Т-клеточного и врожденного иммунитета при ветряной оспе у детей (по отношению к среднему значению нормы) и форма тяжести болезни.

Число больных с низкими показателями цитокинсодержащих CD3-лимфоцитов было прямо пропорционально форме тяжести болезни.

Низкие (снижение более чем на 1δ) значения $CD3^+/IFN\gamma^+$ -, $CD3^+/TNF\alpha^+$ -, $CD3^+/IL2^+$ -, $CD3^+/IL4^+$ -лимфоцитов отмечены соответственно у 57,1%; 64,3%; 92,9%; 64,3% больных среднетяжелой формой ветряной оспы ($\chi^2=6,14$, $p=0,01$; $\chi^2=11,26$, $p=0,001$; $\chi^2=11,96$, $p=0,001$; $\chi^2=11,26$, $p=0,001$, соответственно, при сопоставлении с легкой формой). При тяжелой форме болезни низкие значения CD3-лимфоцитов, содержащих $IFN\gamma$, $TNF\alpha$ и IL4, отмечены у 100% больных; снижение $CD3^+/IL2^+$ -клеток – у 87,5% детей ($\chi^2=18,32$, $p=0,001$; $\chi^2=21,79$, $p=0,001$; $\chi^2=21,79$, $p=0,001$; $\chi^2=6,15$, $p=0,01$; соответственно, в сравнении с легкой формой).

Особенностью тяжелой формы заболевания являются снижение численности CD16-клеток и крайне низкий уровень CD3-лимфоцитов, содержащих $IFN\gamma$. Абсолютные значения $CD3^+/IFN\gamma^+$ -лимфоцитов менее $0,01 \times 10^9/\text{л}$ отмечены только у больных с тяжелой формой ветряной оспы ($\chi^2=60$; $p<0,001$ при сравнении с легкой и среднетяжелой формами болезни).

Клинико-иммунологические особенности различных форм тяжести болезни отражены на рисунке 4.



Рисунок 4 – Клинико-иммунологические показатели и форма тяжести ветряной оспы.

Анализ взаимосвязи численности цитокинсодержащих CD3-лимфоцитов и длительности периода высыпаний выявил, что продолжительное (более 5 дней) подсыпание новых элементов ассоциируется с низкими (менее $0,02 \times 10^9/\text{л}$) показателями $CD3^+/IFN\gamma^+$ -лимфоцитов ($\chi^2=7,4$; $p<0,01$).

Таким образом, представляется, что форма тяжести ветряной оспы определяется низкими показателями врожденного и Т-клеточного иммунитета, преимущественно $CD3^+/IFN\gamma^+$ -лимфоцитов и натуральных киллеров.

Низкие значения натуральных киллеров и CD3-лимфоцитов, содержащих IFN γ , обладающий противовирусной активностью, могли способствовать генерализации инфекции, возникновению тяжелой формы болезни и вовлечению ЦНС в патологический процесс при ветряной оспе.

Поражение ЦНС при ветряной оспе было обусловлено генерализацией инфекции и инфицированием нейроцитов вирусом ветряной оспы с последующим иммуноопосредованным разрушением инфицированных клеток нервной системы цитотоксическими лимфоцитами.

Поражение ЦНС при ветряной оспе принято рассматривать как осложнение заболевания (Иванова В. В., 2002). Однако мы считаем вовлечение ЦНС в патологический процесс не осложнением, а проявлением тяжелой формы ветряной оспы. Доказательством этого могут служить ранние сроки развития неврологических проявлений (3–7 день от момента появления сыпи), а также выявленная общая направленность иммунологических сдвигов у детей с ветряной оспой, независимо от формы тяжести болезни и наличия поражения ЦНС.

Значения ЦИК у больных с легкой, среднетяжелой и тяжелой формами ветряной оспы не имели существенных различий и составили $90,84 \pm 4,82$; $68,85 \pm 8,73$; $104 \pm 15,82$ ед. оп. пл., соответственно ($p > 0,05$).

Анализ корреляционных связей иммунологических показателей выявил, что для легкой формы ветряной оспы характерно наличие положительных взаимосвязей врожденного и клеточного иммунитета ($r = 0,48$; $p < 0,05$), гуморального и клеточного ($r = 0,68$; $p < 0,05$), кооперация натуральных киллеров и цитотоксических CD8-лимфоцитов с фагоцитарно-активными моноцитами ($r = 0,44$; $p < 0,05$).

При среднетяжелой форме установлены корреляционные связи между численностью фагоцитарно-активных моноцитов и фагоцитарно-активных нейтрофилов ($r = 0,80$; $p < 0,05$), между численностью CD3⁺/IFN γ ⁺- и цитотоксических CD8-лимфоцитов ($r = 0,60$; $p < 0,05$), CD3- и CD20-лимфоцитами ($r = 0,65$; $p < 0,05$).

Корреляционных связей между врожденным и адаптивным иммунитетом, характерных для легкой и среднетяжелой форм ветряной оспы, при тяжелой форме болезни не выявлено (рисунок 5).

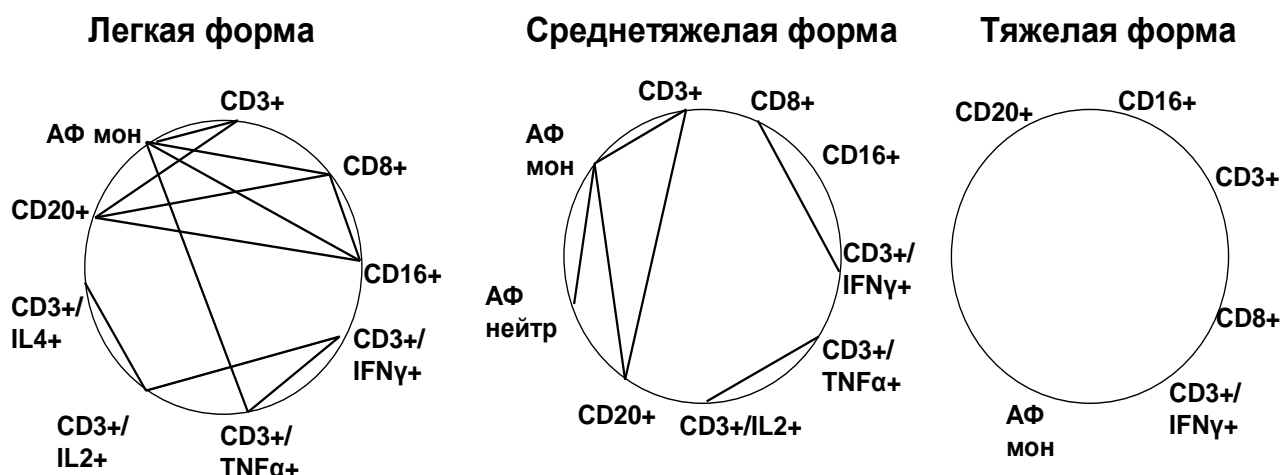


Рисунок 5 – Корреляционные связи иммунологических показателей и форма тяжести ветряной оспы.

При инфицировании ребенка вирусом ветряной оспы происходит взаимодействие иммунокомпетентных клеток. Регуляцию взаимодействия между неспецифическими защитными реакциями и адаптивным иммунитетом осуществляют цитокины. Благодаря содружественной реакции гуморального и клеточного иммунитета, взаимосвязям натуральных киллеров, цитотоксических клеток и фагоцитарно-активных моноцитов уменьшается доза вируса, и возникают легкая и среднетяжелая формы болезни. При тяжелой форме иммуносупрессия клеточного иммунитета и уменьшение численности субпопуляций иммунорегуляторных лимфоцитов, содержащих эндоплазматические цитокины, способствуют нарушению цитокин-опосредованной клеточной кооперации, дискоординации иммунных реакций и генерализации инфекции, что обуславливает более тяжелую клиническую картину и поражение ЦНС.

На показатели иммунной перестройки мог влиять не только возраст, но и иммунокомпетентность детей на момент заболевания ветряной оспой.

Исходная иммунокомпрометированность детей является фактором риска тяжелых генерализованных форм ветряной оспы с поражением внутренних органов и центральной нервной системы (Wiegering V. et al., 2011). Одной из причин приобретенного иммунодефицита у детей является ВИЧ-инфекция (Рахманова А. Г., 2003).

Среди наблюдаемых нами пациентов ветряная оспа развивалась на фоне ВИЧ-инфекции у 8 детей (7,0%) в возрасте от одного года до четырех лет, инфицированных ВИЧ перинатально. Из них у 1 пациента была диагностирована 3-я стадия ВИЧ-инфекции, 7 детей наблюдались с 4-ей стадией ВИЧ-инфекции и получали высокоактивную антиретровирусную терапию (ВААРТ).

Сравнительный анализ течения ветряной оспы у детей с ВИЧ-инфекцией и без нее показал, что у ВИЧ-инфицированных пациентов отмечались укороченные продолжительности фебрильной лихорадки и менее выраженные симптомы

инфекционного токсикоза по сравнению с заболеванием ветряной оспой ранее здоровых детей ($p < 0,05$).

Были выявлены следующие отличия стартовых иммунологических показателей при ветряной оспе у детей с ВИЧ-инфекцией: снижение численности моноцитов и их фагоцитарной активности ($p < 0,05$); низкий уровень Ig M ($p < 0,05$); более высокие, чем у детей группы сравнения, показатели цитотоксических лимфоцитов ($p < 0,05$). Однако, показатели Т-хелперов, являющихся основными клетками-мишенями вируса иммунодефицита человека, а также $CD3^+/IFN\gamma^+$ -лимфоцитов и натуральных киллеров в группах детей с ветряной оспой на фоне ВИЧ-инфекции и без нее не имели различий ($p > 0,05$).

ВИЧ-инфекция у детей, получающих высокоактивную антиретровирусную терапию, не оказывала отягощающего влияния на форму тяжести и течение ветряной оспы. Можно предполагать, что проведение ВААРТ предотвращало развитие иммуносупрессии по клеточному звену, и ВИЧ-инфицированные дети на момент заболевания ветряной оспой были иммунокомпетентны, что и обусловило благоприятное течение ветряной оспы в группе детей с ВИЧ-инфекцией.

Проведенные нами исследования по оценке эффективности препарата ацикловир при легкой и среднетяжелой формах ветряной оспы позволили выявить, что клинический эффект наблюдался при назначении препарата в ранние (первые 48 часов) сроки болезни и заключался в уменьшении продолжительности периода высыпаний и лихорадки ($p < 0,05$) (рисунок 6).

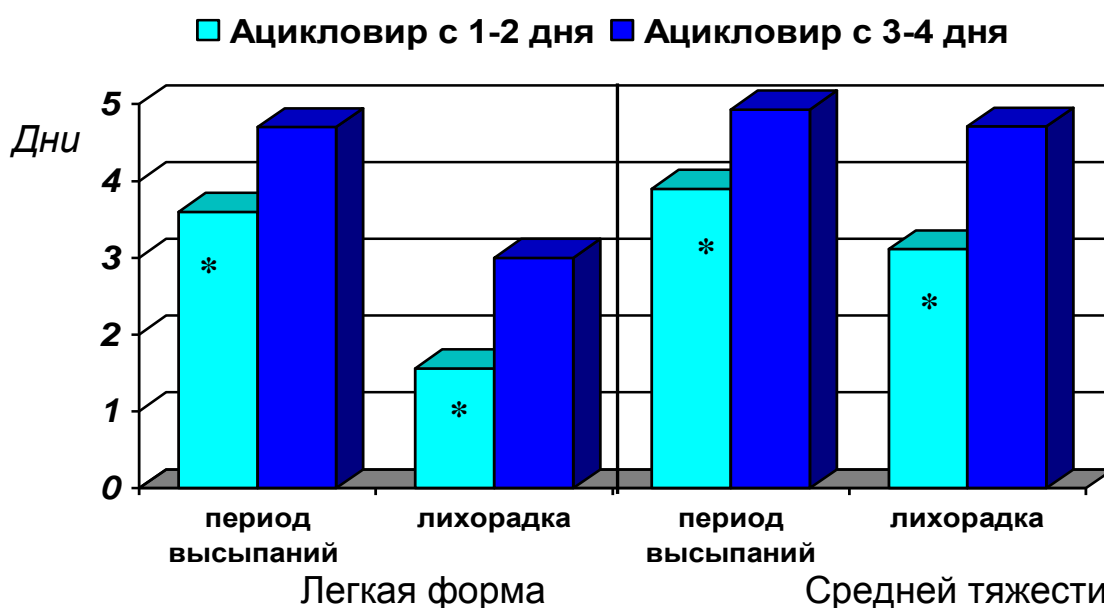


Рисунок 6 – Длительность основных симптомов ветряной оспы (дни) и сроки назначения ацикловира.

Примечание. * – $p < 0,05$ при сопоставлении показателей между группами.

Иммунологический эффект не зависел от сроков назначения препарата и проявлялся более высокими показателями $CD3$ -лимфоцитов, содержащих $IFN\gamma$ ($\chi^2=4,08$; $p=0,04$), и секретирующих в ответ на стимуляцию $IFN\gamma$ ($\chi^2=5,98$;

$p=0,01$), $\text{TNF}\alpha$ ($\chi^2=5,58$; $p=0,02$), $\text{IL}2$ ($\chi^2=4,08$; $p=0,04$), а также увеличением коэффициента стимуляции $\text{CD}3^+/\text{TNF}\alpha^+$ -лимфоцитов ($9,99\pm 1,45$ против $5,07\pm 1,07$, $p=0,03$) в периоде реконвалесценции у детей, пролеченных ацикловиром, по сравнению с пациентами, которым проводилось только симптоматическое лечение.

Стимуляция Th-1 типа клеток обеспечивает формирование полноценного клеточно-опосредованного иммунного ответа на антигенное воздействие и может способствовать сокращению сроков болезни и «гладкому» ее течению.

Инфекционный процесс является взаимодействием возбудителя и макроорганизма. Результат этого взаимодействия, возникновение и течение болезни определяются выраженностью иммунной перестройки, которая зависит как от факторов возбудителя: доза, свойства, рецепторная способность вируса; так и от параметров макроорганизма.

В нашем исследовании установлено, что на интенсивность иммунного ответа и, соответственно, форму тяжести ветряной оспы, влияют такие факторы, как возраст больных, а также назначение противовирусной терапии (ацикловир).

Проведенное нами комплексное клинико-иммунологическое исследование позволило выявить основные механизмы адаптивно-компенсаторных реакций врожденного и адаптивного иммунитета при ветряной оспе у детей.

Инфицирование VZV сопровождалось угнетением Т-клеточного иммунитета, что проявлялось снижением количества Т-хелперов, уменьшением синтеза провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. Однако преобладание $\text{CD}3$ -лимфоцитов, содержащих $\text{IFN}\gamma$, стимулирующий клональную пролиферацию специфических Т-клеток, способствовало своевременному запуску адаптивного клеточного иммунного ответа и обеспечивало его развитие по Th1-типу, о чем свидетельствуют положительные значения индекса поляризации. Продукция провоспалительных цитокинов Т-хелперами первого порядка сопровождалась активацией моноцитов-макрофагов и цитотоксических клеток. Цитотоксические $\text{CD}8$ -лимфоциты, а также натуральные киллеры лизировали инфицированные VZV клетки. Снижение количества циркулирующих в кровеносном русле Т-хелперов могло быть как результатом супрессивного влияния антигенов вируса, так и следствием их разрушения под действием цитотоксических клеток либо перераспределения.

Индукция гуморального звена сопровождалась нормальным уровнем иммуноглобулинов, которые нейтрализовали вирус (непосредственно либо в присутствии комплемента) и медиировали антителозависимый киллинг инфицированных клеток. Образование ЦИК было направлено на уменьшение дозы вируса.

Таким образом, несмотря на супрессию клеточного иммунитета, преобладание иммунорегуляторных $\text{CD}3$ -лимфоцитов, содержащих ключевой противовирусный цитокин $\text{IFN}\gamma$, и нормальные значения цитотоксических $\text{CD}8$ -лимфоцитов обеспечивали развитие полноценного клеточно-опосредованного иммунного ответа, а сопряженная активность клеточных и гуморальных им-

мунных реакций способствовала связыванию, утилизации вируса и выздоровлению от острой инфекции.

Итак, в результате проведенного диссертационного исследования цель достигнута, задачи выполнены. На основании результатов научно-исследовательской работы сделаны следующие выводы.

ВЫВОДЫ

1. Клиническая картина ветряной оспы сохраняет свои типичные черты. У детей грудного и раннего возраста преобладает легкая форма болезни (60%). Возрастной особенностью клиники ветряной оспы у детей старше трех лет является увеличение доли тяжелой формы болезни (27% по сравнению с 1,5% среди детей первых трех лет жизни, $p < 0,05$) и вовлечение в патологический процесс центральной нервной системы.
2. Функциональное состояние и характер взаимодействия врожденного и адаптивного иммунитета определяют развитие различных форм тяжести болезни. Содружественная синергическая реакция между фагоцитарно-активными моноцитами, натуральными киллерами и CD8-лимфоцитами благоприятствует развитию легкой формы ветряной оспы; для среднетяжелой формы болезни характерно взаимодействие фагоцитарно-активных моноцитов и нейтрофилов, CD3⁺/IFN γ ⁺-лимфоцитов и цитотоксических лимфоцитов; отсутствие кооперации между различными звеньями иммунной системы приводит к развитию тяжелой формы.
3. Роль CD3-лимфоцитов, содержащих эндоплазматические цитокины, в патогенезе ветряной оспы заключается в регуляции взаимодействия иммунокомпетентных клеток в развитии врожденного и адаптивного иммунного ответа. Снижение показателей цитокинсодержащих CD3-лимфоцитов прямо пропорционально форме тяжести болезни: среднетяжелая форма характеризуется низкими показателями CD3⁺/IL2⁻ и CD3⁺/TNF α ⁺-лимфоцитов; при тяжелой форме отмечены низкие значения CD3-лимфоцитов, содержащих IFN γ , IL2, TNF α и IL4.
4. ВИЧ-инфекция не оказывает отягощающего влияния на форму тяжести и течение ветряной оспы и не вызывает развитие иммуносупрессии по данным Т-хелперов при условии, что дети, страдающие ВИЧ-инфекцией, получают высокоактивную антиретровирусную терапию.
5. Применение ацикловира в острый период ветряной оспы ускоряет клиническое выздоровление, приводит к увеличению числа CD3-лимфоцитов, содержащих IFN γ и секретирующих IFN γ , IL2, TNF α в ответ на стимуляцию, повышению стимуляционного резерва CD3⁺/TNF α ⁺-лимфоцитов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Раннее (в первые 48 часов болезни) назначение препарата ацикловир рекомендовано при легкой и среднетяжелой формах ветряной оспы для ускорения клинического выздоровления, оптимизации иммунного ответа.
2. Тяжелая форма ветряной оспы сопровождается иммуносупрессией клеточного звена и снижением субпопуляции $CD3^+/IFN\gamma^+$ -лимфоцитов, что является показанием для назначения не только противовирусных препаратов, но и иммунокорректирующей терапии препаратами-индукторами интерферона.
3. Развитие бактериальных осложнений ветряной оспы наиболее вероятно у детей в возрасте 1–3 лет со среднетяжелой формой болезни, что требует настороженности со стороны педиатра.
4. Дети, перенесшие ветряную оспу, нуждаются в диспансерном наблюдении в течение года после заболевания в связи с возможностью развития у них системных поражений, включая васкулиты, из-за сохраняющегося высокого содержания циркулирующих иммунных комплексов.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Сабитов А. У. Иммунологическая характеристика тяжелой формы ветряной оспы у детей / А. У. Сабитов, А. А. Шарова, Ю. Г. Лагерева // **Вестник Уральской медицинской академической науки**. – 2009. – № 2/1 (24). – С. 145–147.
2. Шарова А. А. Возрастные особенности ветряной оспы у детей / А. А. Шарова, А. У. Сабитов, Ю. Г. Лагерева // **Уральский медицинский журнал**. – 2011. – № 7 (85). – С. 76–81.
3. Шарова А. А. Клинико-иммунологическая оценка эффективности ацикловира при ветряной оспе у детей / А. А. Шарова, А. У. Сабитов // **Вестник Уральской медицинской академической науки**. – 2012. – № 4 (41). – С. 222.
4. Оценка функциональной активности фагоцитарного и лимфоцитарного звеньев иммунитета при ветряной оспе у детей / В. В. Фомин, А. А. Шарова, Ю. Г. Лагерева, И. Ю. Горельшева // **Детские инфекции**. – 2006. – Приложение. Материалы V Российского Конгресса детских инфекционистов «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики у детей». – С. 179.
5. Оценка функционального состояния Т-клеточного звена иммунитета при ветряной оспе у детей / В. В. Фомин, А. А. Шарова, Ю. Г. Лагерева, И. Ю. Горельшева // **Российский аллергологический журнал**. – 2007. – № 3. Приложение 1. Труды VIII Конгресса «Современные проблемы аллергологии, иммунологии и иммунофармакологии». – С. 68.
6. Шарова А. А. Оценка функционального состояния Т-клеточного и фагоцитарного звеньев иммунитета при ветряной оспе у детей / А. А. Шарова //

Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения. Материалы 62-й Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием. – Екатеринбург, 2007. – С. 94–95.

7. Состояние цитокиновой системы при ветряной оспе и инфекционном мононуклеозе у детей / В. В. Фомин, А. А. Шарова, Е. Е. Удилова, Ю. Г. Лагерера, И. Ю. Горельшева // *Детские инфекции*. – 2007. – Приложение. Материалы VI Конгресса детских инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики». – С. 167.
8. Состояние цитокиновой системы при ветряной оспе у детей / В. В. Фомин, А. А. Шарова, Ю. Г. Лагерера, И. Ю. Горельшева // *Омский научный вестник*. – 2007. – № 3. – С. 137–140.
9. Ветряная оспа / В. В. Фомин, А. У. Сабитов, О. А. Чеснакова, А. А. Шарова, О. Л. Ксенофонтова // *Герпетическая инфекция у детей* / В. В. Фомин, А. У. Сабитов, С. А. Царькова, Я. Б. Бейкин. – Екатеринбург: Изд-во УГМА, 2008. – Ч. III. – С. 110–133.
10. Иммунологические особенности ветряной оспы у ВИЧ-инфицированных детей / В. В. Фомин, А. А. Шарова, И. Ю. Горельшева, Ю. Г. Лагерера, Н. Б. Патрушева // *Актуальные аспекты вирусных инфекций в современный период: сборник научно-практических работ* / Екатеринбургский научно-исследовательский институт вирусных инфекций; под ред. Н. П. Глинских, И. А. Мальчикова, Н. В. Пацук. – Екатеринбург: Изд-во АМБ, 2008. – С. 52–58.
11. Клинико-иммунологическая оценка эффективности анаферона при вирусных инфекциях / В. В. Фомин, А. У. Сабитов, Е. Е. Удилова, А. А. Шарова, Ю. Б. Хаманова, О. К. Ходько, Ю. Г. Лагерера, А. О. Овчинникова // *Актуальные проблемы педиатрии: сборник научных работ* / Под ред. проф. А. Г. Муталова. – Уфа: Изд-во ГОУ ВПО «БГМУ Росздрава», 2009. – С. 267–269.
12. Шарова А. А. Функциональное состояние фагоцитарного, гуморального, Т-клеточного звеньев иммунитета при ветряной оспе у детей / А. А. Шарова // *Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения. Материалы 64-й Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием*. – Екатеринбург: Изд-во УГМА, 2009. – С. 355–357.
13. Иммунологическое обоснование применения ацикловира при легкой и среднетяжелой формах ветряной оспы у детей / А. А. Шарова, А. У. Сабитов, Ю. Г. Лагерера, И. Ю. Горельшева // *Журнал инфектологии*. – 2010. – Том 2, № 3. – С. 176.
14. Шарова А. А. Клинико-иммунологические особенности тяжелой формы ветряной оспы с поражением центральной нервной системы у детей / А. А. Шарова, А. У. Сабитов // *Электронный научный журнал «Системная интеграция в здравоохранении»*. – 2011. – № 1 (11). – С. 23–33.
15. Шарова А. А. Субпопуляции лимфоцитов при ветряной оспе у ВИЧ-инфицированных детей / А. А. Шарова, А. У. Сабитов // *Материалы III*

Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням. – М., 2011. – С. 404.

16. Цитокиновая система и состояние врожденного и адаптивного иммунитета при ветряной оспе у детей / А. А. Шарова, А. У. Сабитов, О. А. Чеснакова, Т. И. Праздничкова, В. В. Фомин // Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики у детей. Материалы X Конгресса детских инфекционистов России. – М., 2011. – С. 125.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АФ моноцитов	поглощительная активность моноцитов
АФ нейтрофилов	поглощительная активность нейтрофилов
БА	бактерицидная активность лейкоцитов
ВААРТ	высокоактивная антиретровирусная терапия
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
ИП	индекс поляризации
НСТ	нитросиний тетразолий
ФСБ	фосфатно-солевой буфер
ЦИК	циркулирующие иммунные комплексы
ЦНС	центральная нервная система
CD3	рецептор, определяющий Т-лимфоциты
CD4	рецептор, определяющий Т-хелперы
CD8	рецептор, определяющий цитотоксические Т-лимфоциты
CD16	рецептор, определяющий натуральные киллеры
CD20	рецептор, определяющий В-лимфоциты
IFN	интерферон
Ig	иммуноглобулин
IL	интерлейкин
Th1	хелперы первого типа
Th2	хелперы второго типа
TNF	фактор некроза опухоли
VZV	вирус ветряной оспы

Шарова Анна Алексеевна

КЛИНИКА И ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ
ВРОЖДЕННОГО И АДАПТИВНОГО ИММУНИТЕТА
ПРИ ВЕТРЯНОЙ ОСПЕ У ДЕТЕЙ

14.01.08 – Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Автореферат напечатан по решению профильной комиссии
ГБОУ ВПО УГМА Минздравсоцразвития России
от 16 марта 2012 г.