Экологический гомеорез в механизме формирования гетерогенотипического и гетеросубтипического иммунитета при вирусных инфекциях

А. В. ДУБОВ

НИИ медицинских проблем Севера, Красноярск, Россия

Проанализированы особенности формирования иммунитета антигенами различных генотипов и субтипов вирусов. Рассмотрены подходы к тактике вакцинопрофилактики при развитии гетерогенотипического и гетеросубтипического иммунитета при антропогенных (корь), природноочаговых (заболевания комплекса клещевого энцефалита) и антропогенно-зоонозных (грипп) инфекциях.

Ключевые слова: экологический гомеорез, гетерогенотипический и гетеросубтипический иммунитет

Ecological Homeorhesis in the Mechanism of the Formation of Heterogenotypic and Heterosubtypic Immunity under Virus Infections

A. V. Dubov

Scientific Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk, Russian Federation

We analyzed the features of immunity formation from antibodies of different genotypes and subtypes of the viruses. We examined several approaches to the tactics of vaccination and prophylaxis under the development of heterogenotypic heterosubtypic immunity in anthropogenic (measles), naturally occurring hotbed (diseases of tick-borne encephalitis virus complex) and antropogenic zoogenous (influenza) infections.

Keywords: ecological homeorhesis, heterogenotypic and heterosubtypic immunity

Контактная информация: Дубов Александр Владимирович — д.м.н., профессор, академик РАЕ, главный научный сотрудник ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; 660135, г. Красноярск, ул. Взлетная, 7-д, кв. 77; e-mail: eablagodatskaya@yandex.ru

Dubov Alexander Vladimirovich — Full Professor (medicine), Head Scientist of Federal State Budgetary Institution «Scientific Research Institute for Medical Problems of the North». Postal address: Vzlyotnaya 7-D app. 77, Krasnoyarsk 660135, Russia. E-mail: eablagodatskaya@yandex.ru

УДК 616.98:578.828

Пусковым механизмом эволюции системы макроорганизм-микроорганизм, путей распространения микроорганизма и проникновения в макроорганизм, формирования тропных органов и систем, клинического проявления инфекционного заболевания [1–2] является экологический стресс [3–4]. Причем, экстремальные факторы воздействуют как отдельно на макроорганизм и микроорганизм, так и биологическую систему в целом [5–6]. Функционирование любого организма обеспечивается динамичным постоянством его внутренней среды (гомеостазом), который эволюционирует при хроническом стрессе в чреде поколений с формированием новой ступени, т.е. гомеореза. Под экологическим гомеорезом мы понимаем вступление в соответствие с экологическими факторами систем гомеостаза на популяционном, видовом и межвидовом уровнях в чреде поколений. При этом, в результате адаптации экстремальные факторы воздействуют на биосистему как жизнеобеспечивающие.

Постоянная эволюция вирусов в процессе формирования экологического гомеореза на межвидовом уровне в системе макроорганизм-микроорганизм выявила необходимость исследования специфического иммунитета и разработку тактики вакцинопрофилактики детей, инфицированных возбудителями различных генотипов (гетерогенотипический иммунитет — ГТИ), а также субтипов вирусов в пределах одного генотипа (гетеросубтипический иммунитет — ГСТИ).

Генотипирование возбудителей антропонозов (на примере коревой вакцины) проведено в 90-е годы XX века. Установлена циркуляция большого количества генотипов вируса кори в различных климато-географических зонах.

Классификация генотипов, предложенная генетиками-вирусологами не совсем четкая, что можно объяснить достаточно коротким периодом генотипирования. Выделены генотипы А, В, С, D, J, H, однако, внутри этих генотипов выделяются еще генотипы, например, В₁, В₂, В₃ и др. Для России характерен генотип А (А₂₀, А₂₂–А₂₃). Установлена также циркуляция генотипов D₄, D₆ и H₁ [7].

Серологически корь является монолитным вирусом. Практика вакцинопрофилактики кори живыми вакцинами свидетельствует о развитии защитного иммунитета вируса одного генотипа против всех известных генотипов вируса кори. Так, широко используемые в России препараты генотипа А предотвращают эпидемии кори при заносе возбудителей других генотипов, что указывает на формирование в результате вакцинации ГТИ. Однако, пока недостаточно изучено в какой степени развивается ГТИ при вакцинации инактивированными противокоревыми вакцинами.

При природноочаговых инфекциях, на примере возбудителя клещевого энцефалита (КЭ) формирование субтипов (восточный, западный, сибирский) и его комплекса — генотипы омская геморрагическая лихорадка (ОГЛ), клещевой сыпной тиф (КСТ), шотландский энцефалит (ШЭО), Негиши, Лангат осуществляется в процессе эволюции экологического гомеореза при включении в циркуляцию вирусов различных видов иксодовых клещей и их прокормителей (домашние животные в ареале циркуляции вирусов и аборигенные или интродуцированные в ареал циркуляции возбудителей новые виды диких животных) [8]. Специальных сравнительных эпидемических строго контролируемых исследований с применением одной из убитых вакцин из восточного или западного субти-

Таблица 1. Защитный эффект адаптивного переноса иммунных спленоцитов мышами BALB /C при подкожном заражении 1 000 ZD₅₀ вирусом КЭ

Тест-штаммы	Генотип, субтипы	Количество выживших животных после адаптивной защиты спленоцитами мышей, иммунизированных указанными клонами живого вируса штамм Еланцев			
		15-20/3	Е-30	Е-37	Плацебо
Софьин	Восточного КЭ	63	65	59	1
Абсеттаров	Западного КЭ	60	67	62	0
ТII — 3	Сибирского КЭ	66	64	61	0
Никитина	Омской геморрагической лихорадки	58	60	55	0
И- 40	Шотландского энцефаломиелита	55	59	57	2
q — 11138	Киасурской лесной болезни	50	58	51	0
Негиши	Негиши	61	59	64	0

пов генотипа вируса КЭ в ареале циркуляции других субтипов вируса КЭ и известных генотипов его комплекса проведено не было.

До настоящего времени не потеряли своей актуальности исследования о формировании клеточного иммунитета методом адаптивного переноса спленоцитов сингенных мышей однократно иммунизированных атенуированным штаммом TP-21 вируса комплекса КЭ Лангат. Выявлен защитный эффект против 1000 LD₅₀ западного субтипа вируса КЭ, штамм Абсеттаров, который достигал 100% у мышей CBA_x C₅₁ B₁. Через 8–12 дней после однократной иммунизации мышей-доноров живой вакциной из вируса Лангат (штамм TP-21) индекс их резистентности достигал 10⁶ LD₅₀. В параллельных опытах адаптивного переноса спленоцитов от мышей, подготовленных иммунизацией убитой вакциной из западного субтипа вируса КЭ (штамм Абсеттаров) выявилась очень слабая защитная эффективность: наблюдалась гибель 80% мышей в контроле и 65% в опыте (разница статистически не достоверна). В представленных опытах адаптивного переноса защитная роль Т и В спленотипов сравнивалась в условиях иммунизации животных цельными вирионами, содержащими различные антигены, не дифференцированные по Т- и В-зависимости. Чтобы устранить этот недостаток спленоциты от мышей, повторно иммунизированных штаммом TP-21 Лангат, обрабатывали смесью комплемента и кроличьих иммунных сывороток против Т (АТС) и В (АВС) лимфоцитов мышей той же линии. Оказалось, что перенос Т-клеток индуцировал защиту у 80% сингенных мышей-реципиентов, перенос В клеток — у 40% животных, тогда как одновременное введение Т- и В-клеток защищало 100% реципиентов от 1000 LD₅₀ западного субтипа вируса КЭ (штамм Абсттаров). Эти исследования свидетельствуют также о ведущей роли клеточного иммунитета в предохранении развития заболевания от западного субтипа КЭ [9].

Используя метод адаптивного переноса спленоцитов линейных мышей BALB/C, однократно иммунизированных вариантами естественно ослабленного штамма Еланцев вируса Лангат (клоны 15-20/3, Е-30, Е-37) выявлен защитный эффект не только штаммов восточного субтипа вируса Софьин, западного Абсеттаров, сибирского ТII-3, но и возбудителей комплекса КЭ генотипов ОГЛ, штамм Никитина, КЛБ, штамм q-11138, Негиши (штамм Негиши).

В контрольной группе с плацебо получен отрицательный результат (табл. 1).

В экспериментах на линейных мышях BALB/C проведено испытание эффективности и антигенной активности живой вакцины из штамма Еланцев (клон 15-20/3) вируса Лангат и инаktivированной культуральной вакцины Томского института вакцин и сывороток из штамма Софьина восточного субтипа вируса КЭ. При иммунизации живой вакциной получен одинаково высокий защитный эффект не только против восточного, западного и сибирского субтипов вируса КЭ, но и других представителей комплекса КЭ.

Линейные мыши BALB/C, привитые инаktivированной вакциной из восточного субтипа вируса КЭ штамм Софьин существенно меньше, но в одинаковой степени были защищены против вирулентных вирусов КЭ восточного, западного и сибирского субтипов, но эта вакцина не предохраняла против представителей комплекса КЭ генотипов ОГЛ, КЛБ, ШЭО, Негиши (табл. 2).

На основании комплексных вирусологических, клинических и морфологических исследований в опытах на 40 обезьянах *Macacus rhesus*, привитых в головной мозг вакцинным штаммом Еланцев вируса комплекса КЭ Лангат, выявлена существенная резистентность животных к интрацеребральному заражению не только к высоко вирулентными возбудителями восточного, западного и сибирского субтипов вируса КЭ, но и ОГЛ, КЛБ, ШЭО, Негиши. В этих же опытах установлена выраженная антигенная активность в реакции нейтрализации сывороток крови животных с тест-штаммами вируса КЭ и ОГЛ. Средние геометрические индексы нейтрализации в опытах с тест-штаммами вируса КЛБ были ниже, чем с тест штаммами вирусов КЭ и ОГЛ [11].

Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности использования одной убитой вакцины из восточного, западного или сибирского субтипов вируса против всех возбудителей КЭ. Однако, против других вирусов комплекса КЭ возможно применение инаktivированных вакцин, сконструированных только на основе гомологичных вирусов. В связи с высокой защитной эффективностью живой вакцины одного генотипа вируса комплекса КЭ против восточного, западного, сибирского субтипов в пределах генотипа КЭ и всех возбудителей комплекса КЭ целесообразно в настоящее время вернуться к созданию безопасной живой вакцины.

Таблица 2. Результаты испытаний иммуногенных свойств живой вакцины из штамма Еланцев (клон 15-20/3) и инактивированной культуральной вакцины восточного субтипа штамм Софийн на мышах BAZB/C

Наименование тест-штамма	Субтип	Средний геометрический логарифм индекса резистентности на мышах привитых	
		живой вакциной	инактивированной вакциной
Хаб — 17	Субтип восточный	7,1 ± 0,25	4,3 ± 0,13
Абсеттарев	Субтип западный	5,7 ± 0,1	3,8 ± 0,01
ТII — 3	Субтип сибирский	6,8 ± 0,17	4,5 ± 0,14
Никитина	Генотип Омской геморрагической лихорадки	6,6 ± 0,02	1,9 ± 0,16
И- 40	Генотип Шотландского энцефаломиелита	6,2 ± 0,19	0,6 ± 0,09
q — 11138	Генотип Киасанурской лесной болезни	5,5 ± 0,23	0
Негиши	Генотип Негиши	5,9 ± 0,18	0

При антропогенно-полигостальных вирусах (на примере вируса гриппа генотипа А) показано, что инфицирование мышей возбудителями одного субтипа в значительной степени защищает от других субтипов, но не действует против вирусов генотипа В [12]. Что касается вирусов гриппа генотипа В, то по данным молекулярно-генетических исследований установлен весьма низкий процент гомологии (30%) его генома с геномом вируса А. В отличие от последнего у вирусов гриппа В снизилась способность заражать животных, а следовательно, вирус в процессе эволюции экологического гомеореза потерял источник полигостальных шифтов, сохранив способность к дрейфу антигенов. Этим, вероятно, объясняется более умеренное его распространение и отсутствие пандемий, вызванных данным вирусом. О происхождении вируса гриппа генотипа С что известно, тем более, что дискутируется вопрос о принадлежности его к ортамиксавирусам, к которым относятся вирусы гриппа А и В [13].

В связи с распространением среди людей птичьего вируса генотипа А субтипа H_5N_1 и вступления в циркуляцию пандемического вируса $A_{H_1N_1}$ с тройной рекомбинацией генома (фрагменты свиного, птичьего и человеческого вируса) в настоящее время резко активизировались экспериментальные исследования по созданию различных типов новых гетеросубтипических вакцин, способных защитить от широкого спектра возбудителей гриппа генотипов А, а также генотипа В. Испытаны на мышах ДНК вакцины с аденовирусным вектором, экспрессирующие NP, M_2 и NP + N_2 [14–15]. Эти препараты стимулировали накопление CD_8^+ Т-клеток и антител, специфичным к данным вирусным белкам. Кроме того, они защищали от летального ченленджа пандемическим вирусом А (H_1N_1) и птичьим возбудителем А (H_5N_1). Другую ДНК-вакцину, экспрессирующую теми же белками, вводили мышам после иммунизации сезонной живой гриппозной вакциной [16]. Такая схема значительно усиливала накопление в легких перекрестно реагирующих IgA и защищала от летального ченленджа пандемическим вирусом А (H_5N_1). Создан вариант ДНК вакцины, экспрессирующий иммунодоминантные эпитопы вируса лимфоцитарного хориоменингита, комплиментарные перекрестнореагирующим CD_8^+ Т-клеткам. Предварительная иммунизация мышей вирусом А (H_1N_1) с последующим введением этой вакцины приводила к узнаванию CD_8^+ Т-клетками HA и NA вирусов А (H_1N_1), А (H_3N_2) и А (H_5N_1), а также перекрестной вакцины от их летальной до-

зы [17]. Изучен ГСТИ при введении мышам липосомальной вакцины, включающей эпитопный участок M_1 , который узнается специфическими CD_8^+ Т-клетками [18]. Препарат индуцировал кроссреактивную популяцию данных клеток, проявивших специфичность к вирусам А (H_1N_1) и А (H_3N_2).

В экспериментах на животных апробированы адьювантные вакцины [19]. Так, у мышей, иммунизированных наружным доменом M_2 ($M2_e$) в сочетании с алюминием, выявлены высокие титры IgG к этому домену, что способствовало повышению уровня защиты от летального ченленджа вирусами А (H_1N_1) и А (H_3N_2) даже при слабом накоплении специфических к NP CD_8^+ Т-клеток. Выраженность ГСТИ зависела от способа инактивации вирусов гриппа А [22].

Таким образом, основными факторами развития ГСТИ при интродукции различных субтипов вируса гриппа генотипа А являются перекрестно-активные вируснейтрализующие антитела. Доказано, что в ГСТИ задействованы цитотоксические лимфоциты и антитела, проявляющие специфичность к вирусным белкам вириона NP и M_2 . Возможно, к этому причастны и другие популяции Т-лимфоцитов. Установлена стимуляция кроссреактивных Т-клеток и антител при заражении животных субтипами вируса А, эволюционирующих в коллективах людей, популяциях свиней и птиц.

Накопленные данные свидетельствуют о влиянии ГСТИ на эпидемический процесс в виде снижения тяжести клинических проявлений гриппа при пандемическом распространении новых субтипов вируса гриппа у людей, контактировавших с ранее циркулирующими вирусами [23].

Так же показано наличие четко выраженной схожести по возрастной структуре заболеваемости при развитии всех фиксированных пандемических циклов: грипп поражал всегда прежде всего детей, а среди взрослых наблюдалось снижение заболеваемости по мере возрастания количества встреч с предшествующими субтипами вируса гриппа А, т.е. увеличение количественных показателей кроссреактивной иммунологической памяти [24–25]. При этом происхождение вируса в биосфере среди популяции людей или животных не имеет значения.

Заключение

В настоящее время интенсивно разрабатываются различные виды универсальных противогриппозных вакцин, но и это чаще носит экспериментальный характер. Результаты экспериментальных исследований и клиниче-

ских наблюдений свидетельствуют как при гриппе, так и при КЭ о более высокой способности живых вакцин в сравнении с инактивированным препаратом индуцировать особенно клеточный ГТИ и ГСТИ. Это открывает перспективу усовершенствования и применения живой гриппозной вакцины в качестве профилактического препарата «первого» эшелона при угрозе пандемического распространения новых субтипов вируса гриппа генотипа А и вновь выдвигает проблему разработки универсальной специфически безопасной живой вакцины против заболеваний комплекса КЭ, особенно из естественноаттенуированных штаммов, утративших свою нейровирулентность для человека.

Литература/References:

1. Учайкин В.Ф. Эволюция патогенеза инфекционных болезней // Детские инфекции. — 2012. — Т.11. — № 4. — С. 4–8.
Uchajkin V.F. [The evolution of the pathogenesis of infectious diseases] // *Detskie Infekcii*. — 2012. — Т.11. — № 4. — С. 4–8. (In Russ)
2. Учайкин В.Ф. Современная концепция патогенеза инфекционного заболевания // Детские инфекции. — 2013. — Т.12. — № 4. — С. 4–7.
Uchajkin V.F. [The Modern Concept of the Pathogenesis of Infectious Disease] // *Detskie Infekcii*. — 2013. — Т.12. — № 4. — С. 4–7. (In Russ)
3. Дубов А.В. Экологический гомеорез как основа эволюции // Фундаментальные исследования. — 2005. — № 10. — С.77–78.
Dubov A.V. [The ecological homeorhesis as a basis of the evolutionary change] // *Fundamental'nye Issledovaniya*. — 2005. — № 10. — С.77–78. (In Russ)
4. Dubov A.V. Ecological homeorhesis as the stage of microevolution // *European Journal of natural history*. — 2007. — № 2. — P. 142–145.
5. Дубов А.В. Экологический гомеорез в механизме формирования вирулентности возбудителей антропонозов // Детские инфекции. — 2013. — Т.12. — № 2. — С. 31–34.
Dubov A.V. [Ecological Homeorhesis in the Mechanism of Formation of Anthroponoses Virulence] // *Detskie Infekcii*. — 2013. — Т.12. — № 2. — С. 31–34. (In Russ)
6. Вотяков В.И. Кleshhevye jencefalit Evrazii / В.И. Вотяков, В.И. Злобин, Н.П. Мишаева. — Новосибирск: Наука, 2002. — 438 с.
Votjakov V.I. *Kleshhevye jencefalit Evrazii* [Tick-borne encephalitis of Eurasia] / V.I. Votjakov, V.I. Zlobin, N.P. Mishaeva. — Novosibirsk: Nauka, 2002. — 438 s. (In Russ)
7. Корь. Современное представление о возбудителе: клиника, диагностика, профилактика / А.П. Агафонов, С.А. Пьянков, Е.А. Нецаева, А.А. Неверов и др. — Новосибирск, 2006. — 39 с.
Measles. *Sovremennoe predstavlenie o vzbuditele: klinika, diagnostika, profilaktika* [Modern thinking of infectious agent: clinics, diagnostics, preventive measures] / A.P. Agafonov, S.A. P'jankov, E.A. Nechaeva, A.A. Neverov i dr. — Novosibirsk, 2006. — 39 s. (In Russ)
8. Дубов А.В. Экологический гомеорез в механизме эволюции вирулентности и путей проникновения в организм человека возбудителей природно-очаговых инфекций // Детские инфекции. — 2014. — Т.13. — №3. — С.36–39.
Dubov A.V. [Ecological Homeorhesis in the Mechanisms of Virulence Evolution and Penetration of Agents of Feral Herd Infections into Humans] // *Detskie Infekcii*. — 2014. — Т.13. — №3. — С.36–39. (In Russ)
9. Буковская С.Н. Клеточный иммунитет у мышей, вакцинированных против клещевого энцефалита (в системе адаптивного переноса) / С.Н. Буковская Л.Г. Карпович, М.С. Воробьева // Этиология, эпидемиология и меры профилактики клещевого энцефалита на Дальнем Востоке. — Хабаровск, 1978. — С.10–12.
Bukovskaja S.N. [Cellular immunity in mice, vaccinated against tick-borne encephalitis (within the system of adaptive transfer)] / S.N. Bukovskaja L.G. Karpovich, M.S. Vorobjeva // *Jetiologija, jepidemiologija i mery profilaktiki kleshhevogo jencefalita na Dal'nem Vostoke*. — Habarovsk, 1978. — С.10–12. (In Russ)
10. Смородинцев А.А. Клещевой энцефалит и его вакцинопрофилактика / А.А. Смородинцев, А.В. Дубов. — Л., 1986. — 231 с.
Smorodincev A.A. *Kleshhevoj jencefalit i ego vakcinoprofilaktika* [Tick-borne encephalitis and its vaccine prophylaxis] / A.A. Smorodincev, A.V. Dubov. — L., 1986. — 231 s. (In Russ)
11. Дубов А.Я. Экспериментальные обоснования возможности применения живой вакцины против клещевого энцефалита из штамма Еланцев для профилактики омской геморрагической лихорадки и кизанурской лесной болезни: Автореф. дис. ... к.м.н. — Томск, 1973. — 13 с.
Dubov A.Ja. *Jeksperimental'nye obosnovaniya vozmozhnosti primeneniya zhivoj vakciny protiv kleshhevogo jencefalita iz shtamma Elancev dlja profilaktiki omskoj gemorragicheskoj lihoradki i kizanurskoj lesnoj bolezni* [Experimental grounds for possibilities of implementing a live vaccine against tick-borne encephalitis of Elantzev strain for prophylaxis against Omsk Hemorrhagic Fever and Kyasanur Forest Disease]: avtoref. dis. — Tomsk, 1973. — 13 s. (In Russ)
12. Schulman L.J. Induction of partial specific heterotypic immunity in mice by a single infection with influenza A virus / L.J. Schulman, E.D. Kilbowhe // *J.Bacteriol.* — 1965. — V.89. — P.170–174.
13. Жданов В.М. Эволюция вирусов. — М.: Медицина, 1990. — 372 с.
Zhdanov V.M. [Jevoljucija virusov]. — M.: Medicina, 1990. — 372 s. (In Russ)
14. Chang H. A single dose of DNA vaccine based on conserved H₂N₁ subtype proteins provides protection against lethal H₂N₁ challenge in mice pre-exposed to H₂N₁ influenza virus / H. Chang, C. Iluang, J.Wu // *Virology*. — 2010. — V.7. — P.197.
15. Thueng-in K. Heterosubtypic immunity in influenza mediated by liposomic adjuvanted H₂N₁ recombinant protein vaccines / K. Thueng-in, J. Maneewatch, P.Scimanote // *Vaccine*. — 2010. — V.28. — N 41. — P.6765–6777.
16. Price J.E. Vaccination focusing immunity on conserved antigens protects mice and ferrets against virulent H₁N₁ and H₂N₁ influenza virus / J.E.Price, M.R. Soboleski, C.F. Zo // *Vaccine*. — 2009. — N 47. — P.6512–6521.
17. Zandley W.A. The effects of pre-existing immunity to influenza on responses in influenza vectors in mice / W.A. Zandley, K.C. Bradley, K. Ji // *Vaccine*. — 2010. — V.28. — N 38. — P.6305–6313.
18. Matsut M. A CTZ-based liposomal vaccine capable of inducing protection against heterosubtypic influenza viruses in HZA-A × 0201 transgenic mice / M. Matsut, S. Kohyama, T. Sudo // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2010. — V.391. — N 3. — P. 1494–1499.
19. Wang B.Z. Incorporation of membrane-anchored flagelin into influenza virus-like particles broadens the breadth of immune responses / B. Z. Wang, F.S. Quan, S.M. Kang // *J.Virology*. — 2008. — V.82. — N 23. — P.11813–11823.
20. Carragher D.M. A novel role for non-neutralizing antibodies against nucleoprotein in facilitating resistance to influenza virus / D.M. Carragher, D.A. Kaminski, A. Moguin // *J. Immunol.* — 2008. — V. 181. — N 6. — P. 4168–4176.
21. Zhao I. An H₂N₁ M_{2e}-based multiple antigenic peptide vaccine confers heterosubtypic protection from lethal infection with pandemic 2009 H₂N₁ virus / I. Zhao, S. Sun, L.Du // *Virology*. — 2010. — V.7. — N 151. P.6308–6313.
22. Furuya F. Effect of inactivation method on the cross-protective immunity induced by whole «killed» influenza A viruses and commercial vaccine preparation / F. Furuya, M. Regner, M. Lobigs // *J. Gen. Virol.* — 2010. — V.91. — N 6. — P.1450–1460.
23. Найхин А.Н. Гетеросубтипический иммунитет к вирусам гриппа А: эпидемиологические данные, вовлеченность разных иммунопатологических факторов, вакцинация // Вопр. вирусол. — 2012. — Т.57. — № 3. — С.4–9.
Najhin A.N. *Geterosubtipicheskij immunitet k virusam grippa A: jepidemiologicheskie dannye, вовлеченность разных иммунопатологических факторов, вакцинация* // *Vopr. Virusol.* — 2012. — Т.57. — № 3. — С.4–9. (In Russ)

24. Смородинцев А.А. Грипп и его профилактика. — М.: Медицина, 1984. — 322 с.
Smorodintsev A.A. [Gripp i ego profilaktika.] — M.: Medicina, 1984. — 322 s. (In Russ)
25. Mathevs J.D. Prior immunity helps to explain wave-like behavior of pandemic influenza in 1918–1919 / J.D. Mathevs, E.E. Mc Bryde, Mc Vernon // BMC Infect.Dis. — 2010. — V.10. — N 128. — P.1–9.

Цитомегаловирусная инфекция у детей

С. С. Кочкина, Е. П. Ситникова

ГБУ ВПО Ярославский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения РФ

Статья посвящена актуальной проблеме детского возраста — цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ). Многие специалисты долгое время считали ее относительно опасной и оппортунистической. В настоящее время отмечается рост заболеваемости и смертности от этой инфекции во всех странах мира. В статье представлен современный взгляд на ЦМВИ, ее разнообразные клинические проявления. Авторы показывают ее исключительную роль в подавлении и истощении иммунитета. Интерес к данной проблеме специалистов обусловлен не только возможностью развития тяжелых форм этого заболевания у новорожденных и детей первого года жизни, но и потенциальным риском формирования прогностически неблагоприятных последствий.

Ключевые слова: цитомегаловирусная инфекция, клинические особенности, дети

Cytomegalovirus Infection in Children

S. S. Kochkina, E. P. Sitnikova

Yaroslavl State Medical University of the Russian Federation Ministry of Health

The article is devoted to the actual problem of childhood — cytomegalovirus (CMV). The urgency of CMV research is caused by its wide spreading among children. Many scientists used to consider CMV relatively low-hazard, opportunistic. The authors prove its exceptional dangerousness, emphasizing that it imperceptibly suppresses and exhausts immunity, in this respect ranking second after the human immunodeficiency virus. Currently, there is a growth of infection spreading worldwide and a high death rate caused by this infection. The article presents a contemporary view of CMV, its various clinical manifestations related to late diagnosis. Experts attention to this problem is caused not only by the possibility of the progress of severe forms with newborns and infants, but also the potential risk of formation of prognostically unfavorable consequences.

Keywords: cytomegalovirus (CMV) infection, clinical features, children

Контактная информация: Кочкина Светлана Сергеевна (Kochkina Svetlana Sergeevna) — кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии и детских инфекций ЯГМУ Минздрава России; E-mail: sema7476@mail.ru

Kochkina Svetlana Sergeevna — PhD, assistant professor of infectious diseases, epidemiology and childhood infections, Yaroslavl State Medical University of the Russian Federation Ministry of Health; E-mail: sema7476@mail.ru

УДК 616.921.8:578.825.12

В настоящее время герпесвирусные инфекции остаются одной из актуальных проблем медицины, вызывая неоднозначные суждения от полного неприятия вопроса об их значимости до возведения в ранг жизнеугрожающих. Европейским региональным бюро ВОЗ цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) отнесена в группу болезней, которые определяют будущее инфекционной патологии. Ж.Ж. Рапопорт (2013), С. Söderberg-Naucler (2008) и другие считают необходимым принципиально изменить отношение к ЦМВИ и усилить борьбу с ней [1, 2].

Показатели инфицированности населения цитомегаловирусом (ЦМВ) зависят от возраста, уровня материального благополучия, сексуальной активности и составляют от 20 до 95% [1, 3]. Высокая частота внутриутробного инфицирования обусловлена факторами, основными среди которых являются эпидемиологические особенности заболевания, состояние иммунитета беременной женщины, плода и новорожденного [1, 4, 5]. Известно, что заболеваемость ЦМВ зависит не столько от присутствия вируса в организме матери, сколько от активности инфекционного процесса в период беременности.

В отличие от других инфекций группы TORCH, тяжелые поражения плода при ЦМВИ могут развиваться в любом триместре беременности [4, 6]. По данным литературы, частота первичной ЦМВИ во время беременности не превышает 1%, а внутриутробное инфицирование плода происходит в 30–50% случаев, при этом у 5–18% детей

развивается манифестная врожденная ЦМВИ, которая характеризуется тяжелым течением и нередко заканчивается летально [4–6]. При этом поражение плода может произойти как при реактивации латентной инфекции у беременной женщины, так и при инфицировании ее новым штаммом ЦМВ [1, 5].

В настоящее время известно о 6 штаммах ЦМВИ: Davis, AD 169, Kerr, C-87, Esp, Towne и не исключается возможность возникновения суперинфекции. Факторами риска развития внутриутробной инфекции являются предшествующие в анамнезе аборт, выкидыши, мертворождения, ранняя детская смертность, юный возраст матери, наличие хронической генитальной и соматической патологии, осложненное течение настоящей беременности [4, 5–7]. Инфицированию этим вирусом подвержены женщины, имеющие частые ОРВИ и ангины в анамнезе [6].

ЦМВИ — вирусное заболевание, характеризующееся полиморфной клинической симптоматикой, возникающей вследствие образования в слюнных железах, висцеральных органах и ЦНС особых клеток — цитомегалов [8]. Эти клетки в световом микроскопе имеют вид «совиного глаза» и обычно диаметром не более 30 мкм. Особенности структуры клеток возникают в связи с тем, что в их ядре формируется плотное внутриядерное включение, отделенное от оболочки ядра светлой оптически пустой зоной. При микроскопическом исследовании ядерные включения выглядят гомогенными образованиями округлой, овальной