

Черепяхина  
Наталья Евгеньевна

**“Современная концепция иммунопатогенеза  
хронических и хронически-рецидивирующих  
заболеваний инфекционной природы как фундамент для разра-  
ботки современного протокола  
иммуногенодиагностики”**

*14.00.36* – аллергология и иммунология

*03.00.07* - микробиология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в ФГУ «Научно-исследовательский институт физико-химической медицины Минздравсоцразвития».

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор Сучков Сергей Викторович  
академик РАН и РАМН, профессор Пальцев Михаил Александрович

Официальные оппоненты:

Калуцкий Павел Вячеславович - доктор медицинских наук, профессор  
Песвижский Юрий Владимирович - доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация: Государственный научный центр «Институт иммунологии (Федерального медико-биологического агентства РФ)».

Защита состоится «17.03.» 2009 г. в 14<sup>00</sup> часов на заседании диссертационного совета Д.208.040.08 при ГОУ ВПО Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова по адресу: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова (117998, Москва, Нахимовский проспект, д. 49).

Автореферат разослан «  »    2009 г.

Ученый секретарь

Диссертационного совета

Д208.040.08

доктор медицинских наук,

профессор

Миронов Андрей Юрьевич

2009A

8760

## Общая характеристика работы

### 1. Актуальность темы

Хронически-рецидивирующие инфекционные заболевания относятся к весьма распространенной патологии. Несмотря на развитие диагностической инфраструктуры и внедрение новых антимикробных препаратов, специалисты отмечают при этих заболеваниях низкую эффективность антимикробной монотерапии [А.И. Кусельман, Ю.Н. Супоня., 2002; Manges A.R., 2004]. Для хронически-рецидивирующих инфекционных заболеваний характерна картина ассоциированной иммунопатологии с клинико-иммунологическим синдромом, к разновидностям которого следует отнести синдром постинфекционного вторичного иммунодефицита (СПИВИД), постинфекционный аутоиммунный синдром (ПИФАС) и комбинированный аутоиммунный синдром в сочетании с постинфекционным вторичным иммунодефицитом (СПИВИДАС). К сожалению, имеющаяся для дифференциальной диагностики вышеуказанных синдромов и ассоциированной с ними патологии доказательная база весьма противоречива. Роль и место наследственной и адаптивной ветвей иммунитета в развитии ассоциированной с инфекционным процессом иммунопатологии остается в тени, это лишает возможность доработать современную модель иммунопатогенеза для создания современного протокола иммуногенодиагностики пациентов с хронически-рецидивирующими заболеваниями. В качестве объектов исследования выбраны две клинические модели хронической инфекционной патологии - интракраниальные инфекционно-воспалительные процессы (ИКИВП) и хронические пиелонефриты (ХПНФ), объединенные своей принадлежностью к конкретному органу или ткани, но отличающиеся топически и патогенетически.

### 2. Цель исследования

Изучение ключевых особенностей иммунопатологии у больных с хронически-рецидивирующими инфекционными заболеваниями (ИКИВП и ХПНФ), сопровождаемых развитием клинико-иммунологического синдрома, и разработкой основных алгоритмов создания в будущем современного протокола клинической иммуногенодиагностики.



### 3. Задачи исследования

1. Провести сравнительное исследование ключевых и патогенетически значимых для дифференциальной диагностики клинко-иммунологических синдромов параметров наследственной ветви иммунитета у больных с различными вариантами течения ИКИВП и ХПНФ:

(а) оценку состояния фагоцитарной и цитотоксической функции;

(б) анализ активности комплемента;

(в) оценку субпопуляционного состава клеток макрофагально-моноцитарной линии дифференцировки и дендритных клеток (ДК) крови.

2. Провести сравнительное исследование ключевых и патогенетически значимых для дифференциальной диагностики клинко-иммунологических синдромов параметров адаптивной ветви иммунитета у больных с различными вариантами течения ИКИВП и ХПНФ:

(а) оценку субпопуляционного состава лимфоидных клеток крови (Т- и В-лимфоцитов) для осуществления ими иммуноэффекторных и иммунорегуляторных функций;

(б) анализ функциональной (пролиферативной) активности Т- и В-лимфоцитов в ответ на стимуляцию митогенами;

(в) оценку секреции индивидуальных цитокинов, значимых для формирования соотношения Th1/Th2 клеток);

(г) оценку интенсивности апоптоза Т-лимфоцитов периферической крови;

(д) анализ уровня секреции сывороточных иммуноглобулинов, а также профиля антиорганных и антиканевых аутоантител как биомаркеров аутоиммунной агрессии.

3. Установить в периферической крови наличие этиологически значимых для заболевания антимикробных АТ и выявить ассоциативную зависимость между титрами таких АТ и формированием у пациентов с ИКИВП и ХПНФ того или иного клинко-иммунологического синдрома.

4. Провести сравнительное изучение клинко-ассоциативных взаимосвязей между клиническими особенностями течения ИКИВП и ХПНФ и формой

клинико-иммунологического синдрома с целью выработки основных алгоритмов для протокола иммуногенодиагностики.

#### **4. Научная новизна**

Впервые у пациентов с хронически-рецидивирующими инфекционно-воспалительными заболеваниями установлен факт формирования ассоциированной иммунопатологии (одного из трех клинико-иммунологических синдромов - СПИВИД, ПИФАС или СПИВИДАС), отличающихся между собой внутренней архитектурой и определяющих клиническую картину заболевания. Формированию синдромов способствует комбинированный характер нарушений в составе наследственной и адаптивной ветвей иммунитета, определяющих риски хронизации заболевания и развития осложнений.

#### **5. Научно-практическая значимость**

Возможность выявления у пациентов с хронически-рецидивирующими инфекционно-воспалительными заболеваниями той или иной конкретной формы ассоциированного клинико-иммунологического синдрома позволит выявлять предикторы хронизации и осложнений заболевания, разработать современные протоколы иммунотерапии. Результаты проведенных исследований найдут применение в общетерапевтической, хирургической клинико-иммунологической практике.

#### **6. Положения, выносимые на защиту**

1. Хронически-рецидивирующие инфекционно-воспалительные заболевания сопровождаются формированием у больных ассоциированной с основным заболеванием синдромальной иммунопатологии, основу которой составляют сочетанные дефекты наследственной и адаптивной ветвей иммунитета.

2. Среди синдромальных форм иммунопатологии, отличающихся между собой патогенетически и клинически, доминирует СПИВИД (65%); далее следуют ПИФАС и СПИВИДАС (12% и 13%, соответственно).

3. Форма ассоциированного с заболеванием клинико-иммунологического синдрома определяет масштаб хронизации заболевания и развитие осложнений.

4. Внесены существенные уточнения в иммунологические алгоритмы, рекомендуемые для разработки современных протоколов иммуногенодиагностики хронически-рецидивирующих инфекционно-воспалительных заболеваний.

#### **7. Публикации**

По теме диссертации опубликовано 23 печатные работы, из них: 14 в виде статей в журналах, включенных в перечень ВАК, 9 в виде тезисов.

#### **8. Апробация работы**

Результаты работы были доложены на объединенной научной конференции лабораторий молекулярной иммунологии и искусственного антителогенеза ФГУ «НИИ ФХМ Росздора», лаборатории иммунологии Института нормальной физиологии РАМН, лаборатории клинической иммунологии и регуляторных механизмов в хирургии РНЦХ РАМН, лаборатории медицинской генодиагностики Института молекулярной генетики РАН, кафедры клинической иммунологии ФПО ММА им. И.М. Сеченова, кафедры патанатомии с курсом общей патологии ММА им. И.М. Сеченова, кафедры клинической иммунологии МГМСУ Росздора, кафедры урологии РГМУ и отделения урологии ГКБ №12 26.02.2008 г., были представлены на конференциях и симпозиумах, а также на страницах центральных отечественных и международных журналов.

#### **9. Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 201 странице, состоит из следующих разделов: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследований, обсуждение полученных результатов, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы. Диссертация иллюстрирована 78 диаграммами, 7 таблицами, 7 рисунками. Указатель литературы содержит 292 источника, в том числе 252 на иностранном языке.

#### **10. Материалы и методы исследования**

Сыворотки крови 244 больных с ИКИВП, 336 больных с ХПНФ и 108 клинически здоровых доноров получены из клиник неврологии, отделений детской хирургии, педиатрии, урологии, нейрохирургии, трансфузиологии и терапии МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Российского научного центра хирур-

гии (РНЦХ) РАМН, отделения урологии ГКБ №12 г. Москвы, отделения терапии КБ №85 ФМБА России и ЦРБ г. Павлова-Посада Московской области, а также студентов медицинских ВУЗов гг. Москвы и Астрахани. В число критерияльных признаков для отбора групп доноров были включены:

1. Отсутствие наследственной патологии в анамнезе, признаков инфекционной, соматической, аутоиммунной и опухолевой патологии.

2. На протяжении, как минимум 6 месяцев до момента обследования, донору не проводилось ни какого лечения.

Исследование проводилось с 2001 по 2007 гг.

### Клиническая характеристика больных

Больные с ИКИВП и ХПНФ распределялись по группам и нозологическим категориям согласно классификации ВОЗ и в соответствии с диагностическими критериями, изложенными в официальных публикациях.

Таблица №1 Характеристика больных с ИКИВП

n=244/100%

№ п/п	группа обследованных больных	кол-во	пол		возраст (лет)		
			муж.	жен.	15-29	30-44	45-59
1.	больные АГМ	65%	83%	27%	19%	62%	19%
2.	оболочечные эмпиемы	24%	60%	40%	13%	57%	30%
3.	менингоэнцефалиты	11%	53%	47%	15%	61%	23%
этиопатогенетические причины и факторы							
1.	оториногенная инфекция	38%	57%	43%	45%	34%	21%
2.	посттравматические факторы	31%	66%	34%	31%	63%	5%
3.	метастатические факторы	13%	50%	50%	31%	31%	37%
4.	криптогенные факторы	17%	76%	24%	52%	4%	43%

Таблица №2 Характеристика больных ХПНФ  
n=336/100%

№ п/п	условия возникновения ХПНФ	кол-во больных	пол		возраст (лет)		
			муж.	жен.	15-26	27-45	46-57
1.	следствие ОПНФ	81%	34%	66%	23%	46%	19%
2.	гематогенный путь	7%	41%	59%	25%	66%	8%
3.	уриногенный путь	12%	35%	65%	35%	40%	25%
характер течения воспалительного процесса							
1.	быстро прогрессирующий	28%	51%	49%	36%	59%	6%
2.	рецидивирующий	45%	34%	74%	31%	50%	18%
3.	латентный	27%	42%	58%	31%	42%	4%
активность воспалительного процесса							
1.	активная фаза	44%	47%	53%	28%	60%	10%
2.	латентная фаза	31%	44%	56%	32%	40%	27%
3.	фаза ремиссии	25%	50%	50%	31%	38%	31%

Больные с признаками иммунопатологии составили 85%, без признаков иммунопатологии 15% (ИКВВП и ХПНФ).

Сывороточную концентрацию острофазовых белков - С-реактивного белка (СРБ) и гаптоглобина, сывороточную концентрацию антител к микроорга-



низмам, а также антиорганских и антитканевых аутоАТ к основному белку миелина (ОБМ), белку олигодендроцитов миелина (МОГ), миелин-ассоциированному гликопротеину (МАГ), белку Тамма-Хорсфалла и молекуле В7-Н1 (анти-В7-Н1) как биомаркерам аутоиммунного воспаления - определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) [Tamura H., 2003]. Концентрации IgG, IgM и IgA в сыворотках крови подсчитывали методом радиальной иммунодиффузии по Манчини [Mancini G., 1965].

Исследование ЦИК в периферической крови проводили с использованием двух концентраций (3,5% и 4%) ПЭГ-6000 на лазерном нефелометре "ЛАНБИ-04" (НПП "Мобель Лтд") при длине волны 810 нм. [Herzeman G., 1978].

Общую активность комплемента и его отдельных компонентов C1-C5, C9 и фактора Р определяли методом ИФА или методом гемолитического титрования [Hartmann H., 1993; Soares N.M., 2001; Roos A., 2003].

Состояние фагоцитарной функции анализировали путем подсчета в крови CD11<sup>+</sup>- и CD14<sup>+</sup>-клеток, методом определения поглощения бактерий гранулоцитами и моноцитами на проточном цитометре на основании результатов оценки адгезивной способности нейтрофилов, в реакции люминол-зависимой хемилюминесценции (РЛЗХЛ), а также с использованием тестов на поглотительную и переваривающую способности клеток нейтрофильного ряда [Hampton M.B., 1999; Walenkamp A.M., 2000].

Для оценки уровня естественной цитотоксичности (ЕЦТ) и состояния функции NK-клеток использовали процедуру подсчета в крови численности субпопуляций клеток, экспрессирующих фенотипические маркеры CD2<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>, CD56<sup>+</sup> CD57<sup>+</sup> и CD158<sup>+</sup>, а также методику анализа активности NK-клеток в стандартном <sup>3</sup>H-уридиновом цитотоксическом тесте (против клеточной линии K562).

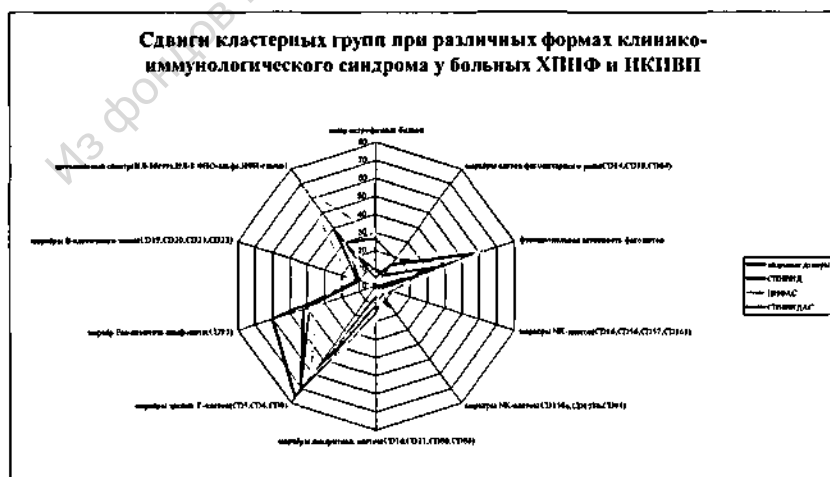
Исследование субпопуляционного состава клеток периферической крови проводили путем иммунофенотипирования клеток CD1c<sup>+</sup>, CD1d<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup>, CD5<sup>+</sup>, CD7<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup>, CD11b<sup>+</sup>, CD11c<sup>+</sup>, CD14<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>, CD19<sup>+</sup>, CD20<sup>+</sup>, CD21<sup>+</sup>, CD22<sup>+</sup>,

CD25<sup>+</sup>, CD27<sup>+</sup>, CD28<sup>+</sup>, HLA-DR, CD38<sup>+</sup>, CD45<sup>+</sup>, CD45R0<sup>+</sup>, CD45RA<sup>+</sup>, CD56<sup>+</sup>, CD69<sup>+</sup>, CD80<sup>+</sup>, CD83<sup>+</sup>, CD86<sup>+</sup>, CD95<sup>+</sup>, CD158a<sup>+</sup>, CD158b<sup>+</sup> и CD163<sup>+</sup> на проточных цитометрах моделей FACS Calibur™ и FC500 фирм Beckton-Dickinson и Beckman-Coulter (США), а также Cyан фирмы Dako Cytomation (Бельгия).

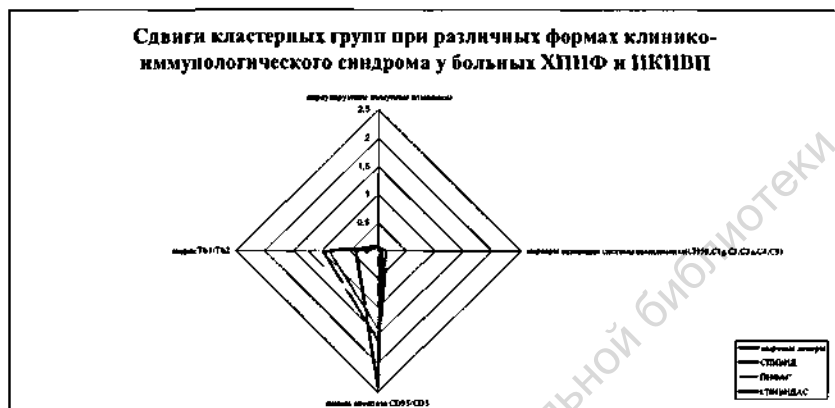
Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакетов прикладных программ Excel (Microsoft, 2003), STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., 2001) путём вычисления двух выборочного t-теста с разными дисперсиями при сравнении двух групп и подгрупп при параметрическом распределении полученных данных. При сравнении более чем двух групп проводили дисперсионный анализ. Полученные результаты выражались в форме: среднее арифметическое (M) ± се ошибка (m). Значения p<0,05 принимали как статистически значимый уровень.

## 11. Результаты исследования

Проводилось изучение параметров иммунологической реактивности у больных с различными клиническими формами и вариантами течения ХПНФ и ИКИВП и ассоциированной (синдромальной) иммунопатологией. Характер иммунологических нарушений заметно отличается у больных с различными формами ассоциированной с основным заболеванием иммунопатологии, однако, характер этих отличий в целом находится вне зависимости от нозологической категории (ИКИВП или ХПНФ).



Основные категории иммунологических (лабораторных) сдвигов, составляющих патогенетический фундамент для каждого из описываемых синдромов в отдельности.



Наиболее общим признаком хронизации с формированием картины вторичной иммунопатологии (независимо от ее формы) является факт появления и нарастания в крови традиционных маркеров воспаления (например, ЦРБ и гаптоглобина), содержание которых достигает своего максимума у больных с ПИФАС и снижается по направлению от СПИВИДАС к СПИВИД.

Вторым признаком общего плана для всех форм иммунопатологии является наличие сдвигов в составе наследственной ветви иммунитета. Для СПИВИД характерным является угнетение механизмов наследственного иммунитета, то для ПИФАС и СПИВИДАС доминирующим служит формирование диспропорций в отдельных звеньях наследственной ветви иммунитета и/или дефицит конкретных факторов (и/или компонентов). При ПИФАС и СПИВИДАС, например, наблюдаются резкие всплески С5- и С5а-компонентов системы комплемента на фоне либо относительной стабильности большинства остальных компонентов (при ПИФАС), либо и выраженных диспропорций в составе этого большинства (при СПИВИДАС).

Сходная картина отмечена для механизмов фагоцитоза и цитотоксичности, оба из которых заметно угнетены при СПИВИД, тогда как для ПИФАС и

СПИВИДАС с учетом незначительных отличий характерным является сочетание стабильности в одних и диспропорций в составе других компонентов двух систем.

Для ДК, как весьма значимого звена последовательной ветви иммунитета, при СПИВИД удельный вес этого звена снижен, при СПИВИДАС и ПИФАС роль ДК приобретает крайне существенное значение.

Среди иммунологических нарушений в составе адаптивной ветви иммунитета имеют место сдвиги в составе Т-клеточного звена. Для СПИВИД характерным является угнетение функций Т-клеточного звена иммунитета в целом в сочетании с формированием диспропорций в ряде иммунорегуляторных звеньев и росте интенсивности апоптоза Т-лимфоцитов, то для ПИФАС и СПИВИДАС важнейшим признаком является факт активации Т-клеточного звена, выраженной – для ПИФАС и ограниченной – для СПИВИДАС.

Угнетение гуморальных механизмов иммунитета при СПИВИД, затрагивающего как количественные, так и функциональные параметры звена, и активация гуморального звена иммунитета – ярко выраженной (затрагивающего как количественные, так и функциональные параметры звена) – у больных с ПИФАС и функциональной (затрагивающего, в основном, функциональные параметры звена) – у больных со СПИВИДАС.

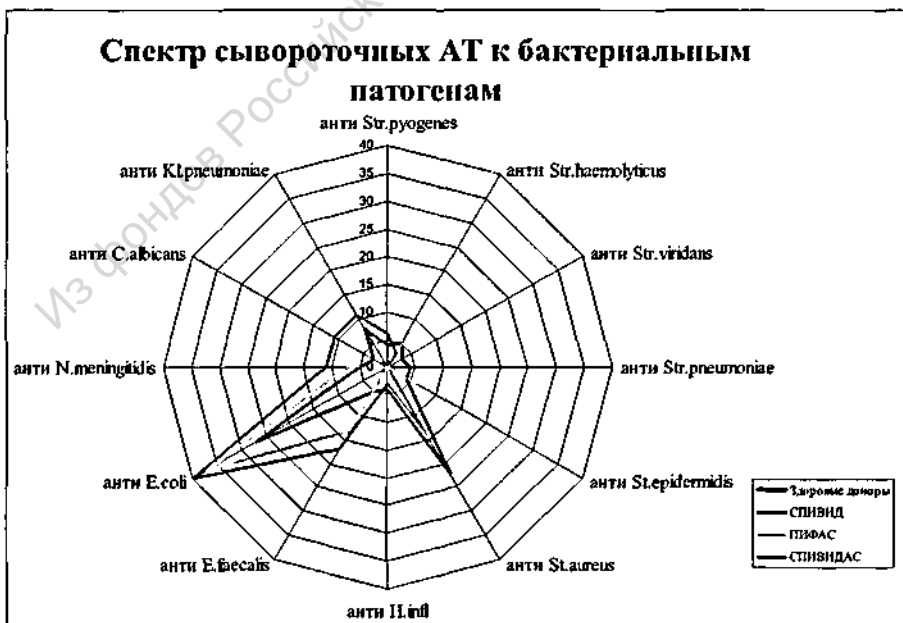
Диспропорции в составе цитокинового спектра. При СПИВИД характерным является снижение большинства провоспалительных цитокинов, тогда как для ПИФАС – доминанция последних, а при СПИВИДАС формирование выраженных диспропорций в составе такого спектра.

Результаты исследования серологической картины крови.

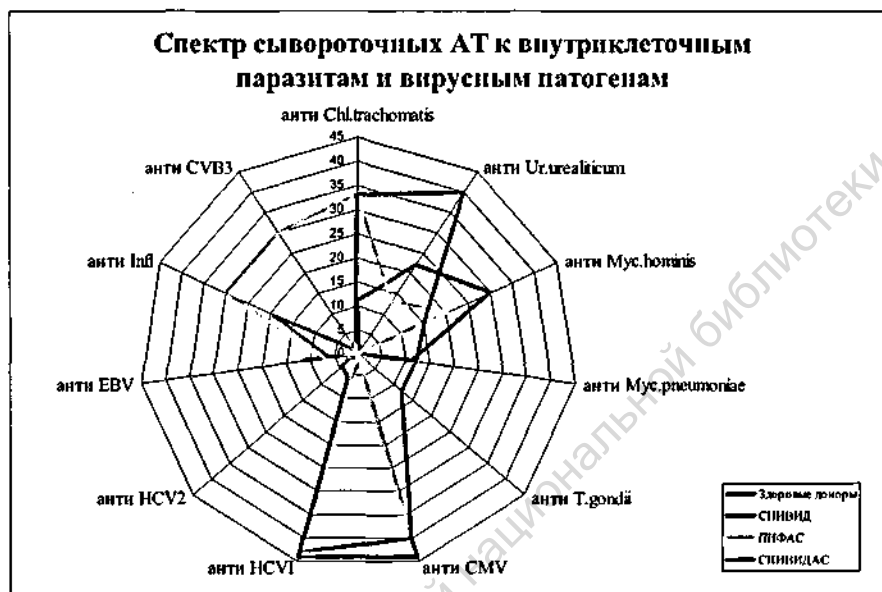
В этой части работы скрининг в сыворотках антимикробных АТ (в целях непрямо́й детекции патогена при развитии инфекционного процесса) проводился по трем категориям: антибактериальные АТ, АТ против внутриклеточных паразитов и антивирусные АТ. Идентификация антиорганных и антикапсевых аутоАТ (для оценки масштаба аутоиммунной агрессии), а также сывороточных

маркеров аутоиммунного воспаления. В качестве биологических образцов использовали сыворотки крови, полученные от больных с ХПНФ и ИКВИП.

При изолированных формах СПИВИД преобладали антибактериальные АТ (более 82%), у больных с ХПНФ (100%) и (90%) у больных с ИКВИП. Более того, в 10% случаев (у 8% и 10% больных с ХПНФ и ИКВИП) отмечен феномен би-серопозитивности по антибактериальным АТ, а в 3% – феномен мультисеропозитивности. Преобладали анти-*E.col.*, анти-*St.aur.* и анти-*Kl.pneum.* АТ (27%, 22% и 8%). В противоположность антибактериальным АТ число серопозитивных случаев по антипаразитарным и антивирусным АТ не превышало 6%. Не выявлено феноменов би- и мультисеропозитивности. Преобладали анти-*Muc.hom.* АТ (45%), анти-*Ug.ug.* АТ (22%), минимальная встречаемость анти-*Chl.tr.* и *Muc.pneum.* АТ (11%), анти-*T.gn.* АТ в этой группе пациентов нет. Среди антивирусных АТ при изолированных формах СПИВИД в целом преобладали противогерпетические АТ: анти-*CMV* (44%) и анти-*HSV1* (44%) АТ. Заметно меньше анти-*EBV* АТ (11%). Частота встречаемости антивирусных АТ не зависит от формы первичной позологии. Иных антивирусных АТ среди больных со СПИВИД нет.



При изолированных формах ПИФАС, в отличие от СПИВИД, высокой распространенностью (60-70%) отличались все три категории антиинфекционных АТ. Преобладали (как и при СПИВИД) антибактериальные АТ (100%), до

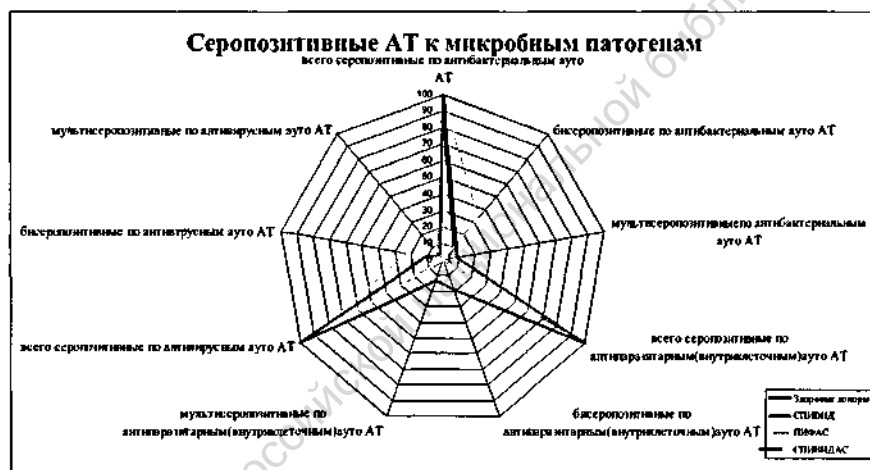


минировали анти-*E.col* АТ (73%), реже анти-*E.facc.* (13%), анти-*Str.haem.* (7%) и *St.epid.* (7%) АТ. Антивирусные и антипаразитарные АТ при ПИФАС составили (87% и 67%). У больных с ХПНФ и ИКИВП антибактериальные и антивирусные АТ встречались примерно с одинаковой частотой, тогда как антипаразитарные АТ, достигая при ХПНФ (70%), у больных с ИКИВП практически не выявлялись. При изолированных формах ПИФАС, в отличие от СПИВИД, преобладали анти-*Chl.tr.* АТ (33%), анти-*Myc.hom.* АТ (20%), анти-*Ur.ur.* АТ (13%); анти-*Tox.gn.* АТ и анти-*Myc.pneum.* АТ не обнаруживались. У больных с ХПНФ преобладали анти-*Chl.tr.* АТ (33%), анти-*Myc.hom.* АТ (21%) и анти-*Ur.ur.* АТ (14%). Для ИКИВП абсолютное доминирование анти-*N.men.* и анти-*Kl.pneum.* АТ (100%); иные виды антибактериальных АТ не выявлены.

Среди антивирусных АТ при ПИФАС как и при СПИВИД преобладали противогерпетические АТ, а именно, анти-*HSV1* (43%) и анти-*CMV* (40%) это

большие ХПНФ; анти-EBV АТ (7%), анти-RV АТ (3%). В то же время в отличие от СПИВИД анти-Infl. (30%) и анти-CVB3 (30%). Среди пациентов с ПИФАС и ИКИВП характерно наличие: анти-Infl. (50%), анти-CVB3 (50%) и анти-RV (50%) АТ, что заметно отличало ПИФАС и СПИВИД с одной стороны, так ХПНФ и ИКИВП в пределах ПИФАС.

Для антипаразитарных АТ отсутствовали случаи не только мульти-, но и би-серопозитивности, тогда как для антибактериальных и антивирусных АТ число случаев би-серопозитивности составляло 33% и 23%, т.е. около трети. При этом у больных с ХПНФ (29% и 17%), у больных с ИКИВП (100%).



При смешанных формах иммунопатологии (СПИВИДАС) аналогично ПИФАС, но более высокая распространенность всех трех категорий антиинфекционных АТ, это характерно и для ХПНФ и для ИКИВП. При этом, в отличие от ПИФАС и СПИВИД, феномен инфекционной би- и мультисеропозитивности оказался при СПИВИДАС уникальным для всех трех категорий антиинфекционных АТ, представленным для антибактериальных, антипаразитарных и антивирусных АТ с частотой встречаемости в (би: 13%, мульти: 8%), (би: 14%, мульти: 9%) и (би: 8%, мульти: 3%), соответственно. Частота встречаемости би- и мультисеропозитивных инфекционных ассоциатов у больных ХПНФ и ИКИВП со СПИВИДАС обладает сходным градиентом: би-серопозитивные ассоциаты

доминируют (34% с би-, 19% с мульти- при ХПНФ и 60% с би-, 40% с мульти- при ИКВИП). Наличие целых наборов антиинфекционных АТ у больных с ИКВИП в 2-5 раз превышает аналогичные показатели у больных с ХПНФ, что также отличает СПИВИДАС от ПИФАС и СПИВИД. При СПИВИДАС бактериальная составляющая АТ представлена наиболее полно. Для антипаразитарных АТ, в отличие от ПИФАС и СПИВИД, при СПИВИДАС встречались практически все тестируемые АТ этой категории: анти-Chl.ur. и анти-Chl.tr. АТ (35-40%), АТ к *Muc. hominis*, *Muc. pneumoniae* и, даже, *T. gondii* (12-15%). Общим звеном для смешанных и изолированных форм иммунопатологии явился факт доминанции больных со СПИВИДАС противогерпетических АТ: анти-HSV1 (45%) и анти-CMV (40%) АТ, анти-EBV АТ (6%). Но, анти-EBV АТ при ХПНФ отсутствовали, тогда как при ИКВИП (40%); анти-Infl.vir.АТ (60% - ИКВИП, 13%- ХПНФ), анти-RV АТ (10% - ИКВИП, 0% - ХПНФ) и анти-CVB3 АТ (10% - ИКВИП, 0% - ХПНФ).

#### Сывороточный спектр антиорганых и антиканевых аутоАТ



#### Серологическое тестирование по антиорганым и антиканевым аутоАТ

проводилось по специфическим категориям АТ, направленных против органоспецифических и/или тканеспецифических аутоАГ, а также сывороточных маркеров аутоиммунного воспаления, а именно: анти-ОБМ, анти-МОГ, анти-



MAG и анти-NSE аутоАТ среди больных с ИКИВП; анти-THG аутоАТ среди больных с ХПНФ и анти-V7-III аутоАТ при обеих формах первичной инфекционной позологии.

При изолированных формах СПИВИД анти-V7-III аутоАТ как ключевые маркеры аутоиммунного воспаления отсутствовали; а распространенность антиорганых и антиклеточных аутоАТ не превысила 8%, составив у больных с ХПНФ и ИКИВП 4% и 10%. Отмечались только специфические для данной позологической формы аутоАТ: для ХПНФ – анти-THG аутоАТ (4%); для ИКИВП – антимиелиновые и антинейрональные аутоАТ (анти-ОБМ и анти-NSE (5%), анти-MOG и анти-MAG отсутствовали). Не выявлено феномена ни би-, ни мультисеропозитивности. При изолированных и смешанных формах постинфекционной аутоиммунной патологии (ПИФАС и СПИВИДАС) серологические биоиндикаторы аутоиммунной агрессии, как правило, доминируют. У больных ИКИВП – высокоспецифичные анти-ОБМ аутоАТ (100% независимо от ПИФАС или СПИВИДАС), а также анти-MOG, анти-MAG и анти-NSE аутоАТ (90% и 100% ПИФАС и СПИВИДАС); анти-THG аутоАТ при ИКИВП не обнаруживались. У больных ХПНФ – анти-THG аутоАТ (71% и 100% ПИФАС и СПИВИДАС) как высокоспецифичный маркер аутоиммунного воспаления в почечной ткани; антимиелиновые и антинейрональные аутоАТ при ХПНФ не обнаруживались. Независимо от позологической формы патологии, в 100% при СПИВИДАС и ПИФАС выявлены анти-V7-III аутоАТ.

Ассоциативные взаимосвязи между клинической формой и/или вариантом течения основного заболевания и наличием у пациента того или иного клинико-иммунологического синдрома.

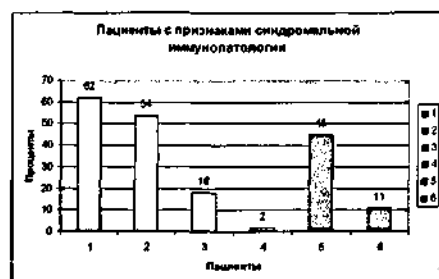
СПИВИД встречается при ХПНФ и ИКИВП с частотами 66% и 50%. Среди больных ХПНФ и ПИФАС, и СПИВИДАС как формы иммунопатологии (93% и 86%), для больных ИКИВП (7% и 14%). СПИВИД занимает лидирующее положение у больных в латентной фазе и фазе ремиссии (35% и 42%), ПИФАС и СПИВИДАС наиболее часто встречаются в фазе активного воспалительного процесса (71% и 65%).

Диаграмма №2



1 – больные ХПНФ, 2 – больные НКНВП, 3 – больные со СПИВИД, 4 – больные с ПИФАС, 5 – больные со СПИВИДАС.

Диаграмма №3



1,2-больные со СПИВИД: 1-ХПНФ,2-НКНВП; 3,4-больные с ПИФАС: 3-ХПНФ,4-НКНВП; 5,6-больные со СПИВИДАС: 5-ХПНФ,6-НКНВП

Выраженной зависимостью обладает форма клиничко-иммунологического синдрома у больных с ХПНФ от стадии развития в почках деструктивно-воспалительного процесса и масштабом склерозирования почечной паренхимы и хронизации заболевания в целом. В стадии I СПИВИД (52%), ПИФАС и СПИВИДАС (21% и 13%). На промежуточной стадии развития воспалительного процесса в почках ПИФАС (46%), СПИВИДАС достигает максимума на завершающей стадии (53%). У больных с диагнозом первичного пиелонефрита преобладает СПИВИД (75%), с вторичными формами пиелонефрита удельный вес СПИВИД (25%), доля ПИФАС и СПИВИДАС возрастает до(61% и 84%). В ранних сроках (до 3 месяцев) заболевания СПИВИД (до 40%). Далее рост СПИВИДАС и ПИФАС приближается к 30-60% и к 100% (у больных с ПИФАС). У больных ИКИВП с рецидивирующим, быстро- и медленно-прогрессирующим течением СПИВИД 32-36%, СПИВИДАС и ПИФАС при рецидивирующем течении основного заболевания до 80-100%, но ИКИВП с прогресси-

рующим течением заболевания (10%). Преобладают пациенты с менингоэнцефалитами (48%).

**Постинфекционный клинко-иммунологический синдром** как самостоятельная терминологическая единица в клинической иммунологии.

1. СПИВИД (синдром постинфекционного вторичного иммунодефицита) – постинфекционный клинко-иммунологический синдром, обусловленный вторичной недостаточностью компонентов, факторов или звеньев иммунной системы с нарушением иммунного надзора и/или иммунного ответа, характеризующийся хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями, трудно поддающимися к традиционной терапии.

2. ПИФАС (постинфекционный аутоиммунный синдром) - постинфекционный клинко-иммунологический синдром, спровоцированный нарушениями иммунологической толерантности со стороны мимикрирующих антигенов инфекционного возбудителя и характеризующийся иммунным ответом на мимикрирующие и (или) собственные антигены с формированием клинической картины хронического аутоиммунного воспаления, способного к самоограничению по причине принудительной элиминации из организма пациента инфекционного патогена.

3. СПИВИДАС (постинфекционный аутоиммунный синдром в сочетании с вторичным иммунодефицитом) - постинфекционный клинко-иммунологический синдром смешанного характера, включающий в себя признаки аутоиммунной агрессии и вторичной иммунологической недостаточности и отличающийся картиной выраженной иммунопатологии, осложняющей течение и способствующей хронизации инфекционного заболевания.

В основе рекомендуемой диагностической идеологии лежит сочетание двух категорий исследований:

- (1) патогенетически ориентированной диагностики формы клинко-иммунологического синдрома с использованием иммунологических методов;
- (2) этнотропной диагностики основного заболевания.

К клинически значимым критериям при конструировании иммунограммы следует отнести:

(1) при скрининге аномалий наследственной ветви - выборочные показатели фагоцитоза и естественной цитотоксичности, системы ДК и АПК, а также, в отдельных случаях, компонентов комплемента;

(2) при скрининге аномалий адаптивной ветви – выборочные показатели эффекторного и регуляторного звеньев иммунитета с серотипированием картины крови на антиорганные, антикалевые аутоантитела.

В ходе этиотропной диагностики необходимо определить:

(1) спектр и локализацию микробных генофондов, применяя для этой цели культуральные методы, методы блот-гибридизации и ПЦР;

(2) серологический профиль антимикробных антител, исследуемый с помощью методов ИФА.

#### **Выводы**

1. Развитие хронически-рецидивирующих инфекционно-воспалительных заболеваний сопровождается формированием у больных одной из форм клинко-иммунологических синдромов - СПИВИД (65% случаев), ПИФАС (12% случаев) и СПИВИДАС (13% случаев).

2. Формирование синдромов обусловлено сочетанными нарушениями в составе наследственной и адаптивной ветвей иммунитета, определяющих масштаб хронизации заболевания и риски развития осложнений.

3. Выявленные нарушения в составе обеих ветвей иммунитета существенно отличаются между СПИВИД, ПИФАС и СПИВИДАС своей внутренней архитектурой:

(а) в патогенезе СПИВИД изначально преобладают дефекты наследственной ветви иммунитета с развитием на более поздних стадиях заболевания вторичных нарушений в составе адаптивной ветви;

(б) в патогенезе ПИФАС доминирует картина аутоагрессии, спровоцированная неадекватной кооперацией между обеими ветвями иммунитета с развитием в дальнейшем гиперфункции адаптивной ветви;

(в) для патогенеза СПИВИДАС характерной особенностью является паритетный вклад аномалий в составе обеих ветвей иммунитета, степень выраженности которых усиливается по мере прогрессирования заболевания.

4. На ранних стадиях хронически-рецидивирующих инфекционно-воспалительных заболеваний определяющим патогенетическим фактором (фактором-индуктором) являются аномалии наследственной ветви иммунитета, тогда как хронизацию заболевания определяет патология адаптивной ветви.

5. Установлена ассоциативная зависимость между этиологической значимостью выявленных у пациентов антимикробных АТ и формированием того или иного клинико-иммунологического синдрома.

6. Внесены существенные уточнения в иммунологические алгоритмы, рекомендуемые для разработки современных протоколов иммуногенодиагностики хронически-рецидивирующих инфекционно-воспалительных заболеваний.

#### **Практические рекомендации**

Результаты исследований найдут применение в общетерапевтической, хирургической клинико-иммунологической практике, в клинике инфекционных болезней как современный подход к диагностике, лечению и прогнозированию хронически-рецидивирующих инфекционно-воспалительных заболеваний.

#### **Список работ, опубликованных по теме диссертации:**

1. Бурдакова Ю.А., Виницкий Л.И., Литвинов В.А., Машков А.Е., Суцова И.Г., Черепяхина Н.Е., Шайхаев Г.О. ПЦР-диагностика в детской хирургической практике // Аллергология и иммунология, 2004, 5, 1, С. 162;
2. Литвинов В.А., Бурдакова Ю.А., Черепяхина Н.Е., Шайхаев Г.О. Роль ПЦР в диагностике инфекций мочеполовой системы у детей // Аллергология и иммунология, 2004, 5, 1, С. 155-156;
3. Москалец О.В., Черепяхина Н.Е., Бурдакова Ю.А., Суцова И.Г., Шумский В.И., Шайхаев Г.О., Элбейк Т., Беринджер С., Петраускене О. Современные методы иммуно- и генодиагностики в клинической практике // Терапевтический архив, 2004, 76, 4, С. 78-83;

4. Литвинов В.А., Бурдакова Ю.А., Пронина О.А., Матушевский И.А., Черепахина Н.Е., Соболевский А.С. Современные программы бактериальной и иммуногенетической диагностики в уронефрологической практике // Тезисы докладов 5-й Всероссийской научно-практической конференции “Генодиагностика инфекционных болезней” (сборник трудов), Москва, 2004, 1, 1, С. 81;
5. Литвинов В.А., И.А. Матушевский, А.С. Соболевский, Черепахина Н.Е.. Иммуногенодиагностика в урологической практике и ее клиническая значимость // Тезисы 5-й Всероссийской научно-практической конференции “Генодиагностика инфекционных болезней” (сборник трудов), Москва, 2004, 1, 1, С. 82-83;
6. Бурдакова Ю.А., Черепахина Н.Е., Сунцова И.Г., Шайхаев Г.О. Генодиагностические технологии и их место в практике пульмонолога // Тезисы 5-й Всероссийской научно-практической конференции “Генодиагностика инфекционных болезней” (сборник трудов), Москва, 2004, 2, 5, С. 10-11;
7. Ананьева И.Н., Малкаров М.С., Корсакова Н.А., Качков И.А., Гнучев Н.В., Дорофеев А.Е., Пинегин Б.В., Черепахина Н.Е., Балканов А.С. Анализ факторов, способствующих прогрессированию глиобластомы у больных опухолево-ассоциированным аутоиммунным синдромом в сочетании с вторичным иммунодефицитом // Аллергология и иммунология, 2006, 7, 3, С. 361-362;
8. З.С. Шогенов, П.В. Карпов, О.Ю. Введенская, И.А. Ананьева, В.А. Литвинов, Н.Е. Черепахина, А.Н. Хитров, С.В. Сучков, Л.В. Кузякина. Иммуногенодиагностика и синдром постинфекционного иммунодефицита в практике лечащего врача // Клиническая лабораторная диагностика, 2006, №11, С. 36-43;
9. А.В. Косталевская, С.Ю. Алентьева, А.Е. Дорофеев, Т. Elbeik, П.В. Карпов, Б.В. Пинегин, Н.Е. Черепахина, Н.В. Гнучев, Д.Д. Петрунин, М.А. Пальцев, С.В. Сучков. Характер ассоциативных взаимосвязей между наследственной и адаптивной ветвями иммунитета при базально-клеточном раке кожи // Молекулярная медицина, 2007, 2, С. 51-56;

10. Е.Б. Мазо, В.А. Литвинов, Н.Е. Черепяхина, Т. Элбейк, Н.А. Мухин, М.А. Пальцев, Сучков С.В. Хронический пиелонефрит: особенности иммунопатогенеза и их клиничко-диагностическая значимость // Терапевтический архив, 2007, 79, 1, С. 85-89;
11. В.А. Литвинов, Н.Е. Черепяхина, Б.Т. Величковский, Л.И. Винницкий, С.В. Сучков. Хронический пиелонефрит: особенности иммунопатогенеза и принципы клинической иммуногенодиагностики // Врач, 2008, 1, С. 12-17;
12. Н.Е.Черепяхина, З.С.Шогенов, Качков И.А., Винницкий Л.И., Сучков С.В. Клиничко-иммунологический синдром как фактор, определяющий характер течения инфекционно-воспалительного заболевания и степень его хронизации // Труды Национальной конференции «Аллергология и клиническая иммунология - междисциплинарные проблемы» Москва 2008, С. 337;
13. Н.Е.Черепяхина, Винницкий Л.И., Сучков С.В. Клиничко-иммунологический синдром и его влияние на характер течения инфекционно-воспалительного заболевания // Труды Национальной конференции «Аллергология и клиническая иммунология - междисциплинарные проблемы» Москва 2008, С.338-339;
14. Н.Е.Черепяхина, Качков И.А, Сучков С.В. К оценке особенностей иммунологической реактивности у больных ХПНФ и ИКИВП и ассоциированной иммунопатологией // Труды Национальной конференции «Аллергология и клиническая иммунология - междисциплинарные проблемы» Москва 2008,С.340;
15. Н.Е. Черепяхина, К.А. Ахмедилова, Т. Elbeik, S. Beringer, С.В. Сучков Хронический инфекционно-воспалительный процесс и ассоциированная форма иммунопатологии //Аллергология и иммунология 2008, 9, 3, с 261;
16. Н.Е. Черепяхина, Т. Elbeik, S. Beringer, С.В. Сучков Наследственная и адаптивная ветви иммунитета как основа для разработки клинической иммуногенодиагностики и иммуногенотерапии //Аллергология и иммунология 2008 9, 3, с 261;

17. Н.Е. Черепихина, Т. Elbeik, S. Beringer, С.В. Сучков Алгоритм оценки иммунного статуса при формировании клинко-иммунологического синдрома // Аллергология и иммунология 2008, 9, 3, с 261-262;
18. Н.Е. Черепихина, L. Metelitsa, E.Matsuura, Y.Shoenfeld, С.В.Сучков Особенности наследственной, адаптивной ветвей иммунитета в формировании клинко-иммунологического синдрома больных хронически-рецидивирующими заболеваниями // Российский иммунологический журнал 2008, 2(11),2-3,с239-240;
19. Н.Е. Черепихина, Д.В. Шабанов, E.Matsuura, Y.Shoenfeld, С.В.Сучков Роль клинко-иммунологического синдрома в патогенезе хронического пиелонефрита // Российский иммунологический журнал 2008, 2(11), 2-3, с 240;
20. Н.Е. Черепихина, Т. Elbeik, E.Matsuura, С.В.Сучков Клинико-иммунологический синдром и характер течения инфекционно-воспалительного заболевания // Российский иммунологический журнал 2008, 2(11), 2-3, с 240;
21. Н.Е. Черепихина, E.Matsuura, С.В.Сучков Клинико-иммунологический синдром основа разработки современного протокола иммуногеномониторинга при ИКИВП // Материалы 2-й Московской конференции «Имунофизиология естественный иммунитет в норме и патологии» (сборник трудов) 2008, с 211-212;
22. Н.Е. Черепихина, Т. Elbeik, Третьяк Е.Б., С.В. Сучков Хронический инфекционный процесс и ассоциированная иммунопатология: особенности взаимоотношений // Материалы 2-й Московской конференции «Имунофизиология естественный иммунитет в норме и патологии» (сборник трудов) 2008, с 211-216;
23. Н.Е. Черепихина, Т. Elbeik, Третьяк Е.Б., С.В. Сучков Роль и место патологии адаптивной ветви иммунитета в хронизации инфекционного заболевания и формировании ассоциированной формы иммунопатологии // Материалы 2-й Московской конференции «Имунофизиология естественный иммунитет в норме и патологии» (сборник трудов) 2008, с 216-219.



Для заметок

Из фондов Российской национальной библиотеки

Для заметок

Из фондов Российской национальной библиотеки

Из фондов Российской национальной библиотеки

---

Заказ № 42-а/01/2009. Подписано в печать 19.01.2009. Тираж 100 экз. Усл. п.л. 1,5

---



ООО "Цифровичок", тел. (495) 649-83-30; (495) 778-22-20  
[www.cfr.ru](http://www.cfr.ru) ; [e-mail: info@cfr.ru](mailto:info@cfr.ru)

2002A

3760

Из фондов Российской национальной библиотеки