

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 20154

УДК 616.921.8-092:612.017.1]-078.33

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

ОСОБЕННОСТИ СПЕЦИФИЧЕСКОГО ГУМОРАЛЬНОГО ОТВЕТА И ЦИТОКИНОВОЙ РЕГУЛЯЦИИ ПРИ КОКЛЮШЕ У ДЕТЕЙ

ФБУН «МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского», г. Москва, Россия

В работе представлен сравнительный анализ характера специфического гуморального ответа при коклюше в зависимости от возраста, сроков болезни и вакцинального анамнеза у 279 больных, среди которых 114 были в возрасте до 1 года, 165 – старше 1 года. При изучении уровня продукции антител различных изотипов у непривитых больных коклюшем разного возраста в зависимости от сроков обследования установлено, что для детей в возрасте до 1 года была характерна низкая продукция всех классов антител на всех сроках заболевания, особенно IgM. Установлено, что у детей 0–3 и 4–6 мес уровень продукции этих иммуноглобулинов при обследовании на ранних сроках болезни был значительно ниже, чем у больных 7–12 мес, составляя $1,1 \pm 0,4$ и $1,5 \pm 0,1$ ЕД/мл против $9,1 \pm 3,8$ ЕД/мл соответственно ($p < 0,5$), но не выявлено достоверных различий в динамике продукции IgA и IgG в этих возрастных группах. При изучении особенностей продукции антител различных классов у больных коклюшем в зависимости от вакцинального анамнеза выявлено, что у привитых средняя концентрация антител IgG была значительно выше, чем у непривитых, при обследовании на всех сроках болезни.

Исследования показали, что гуморальный ответ при коклюше сопровождается активной продукцией противовоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10 на 2 – 3-й неделе болезни, что обеспечивает Th-2-зависимую регуляцию иммунного ответа с ранних сроков болезни. Особенности функционирования цитокиновой сети в значительной мере определялись вакцинальным статусом больных.

Ключевые слова: коклюш; антитела; иммуноглобулины; иммунитет; цитокины, интерлейкины; ИЛ-4; ИЛ-10.

Для цитирования: Эпидемиология и инфекционные болезни. 2015, 20 (5): 42–48.

Popova O.P., Skirda T.S., Fedorova I.M., Koteleva S.I.

FEATURES OF THE SPECIFIC HUMORAL RESPONSE AND CYTOKINE REGULATION IN WHOOPING COUGH IN CHILDREN

G. N. Gabrichevsky Institute of Epidemiology and Microbiology, 10, Admirala Makarova Str., Moscow, Russian Federation, 125212

In the article there is presented the comparative analysis of the character of the specific humoral response to pertussis in dependence on the age, terms of the disease and vaccination history in 279 patients, among which 114 patients were under 1 and 165 patients – over 1 year of the age. In the study of the level of the production of antibodies of different isotypes in unvaccinated patients of different age in dependence on the terms of medical examination it has been revealed that in the patients under the age of 1 year there was typical the low production of all the classes of antibodies in any time of the disease, especially IgM. It has been shown that in babies aged from 0 to 3 and from 4 to 6 months old the production level of these immunoglobulins in examination at the early stages of the disease was established to be considerably lower than in the patients at the age from 7 to 12 months, and was equal to $1,1 \pm 0,4$ and $1,5 \pm 0,1$ U/ml versus $9,1 \pm 3,8$ U/ml correspondingly, ($p < 0,5$). However in these age groups there were no revealed significant differences in the dynamics of the production of IgA and IgG. In the study of the features of the production of antibodies of different classes in patients with pertussis in dependence on the vaccination history in the vaccinated patients the mean concentration of IgG antibodies was shown to be considerably higher than in the unvaccinated cases at all the times of the disease. The studies have shown that the humoral response to pertussis is accompanied by the active production of anti-inflammatory cytokines IL-4 and IL-10 at the second or third week of the disease, which provides Th-2-dependent regulation of the immune response beginning with the early stages of the disease. Peculiarities of the functioning of the cytokine network were largely determined by the vaccination status of the patients.

Key words: pertussis; antibodies; immunoglobulins; immunity.

For citation: Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni. 2015; 20(5): 42–48. (In Russ.)

Коклюш остается актуальной проблемой детской инфекционной патологии. Большое внимание в последние годы уделяется изучению различных аспектов иммунопатогенеза этой инфекции, особое место среди которых занимают особенности формирования специфического гуморального ответа [1].

В практическом здравоохранении России в течение длительного времени для оценки постинфекционного и поствакцинального иммунитета использовалась ре-

акция агглютинации (РА). Однако результаты исследований последних лет указывают на низкую чувствительность и нестандартность этого метода [2–5]. Недостаточная информативность РА послужила поводом для признания РА за рубежом устаревшей [6–8].

Применение иммуноферментных тест-систем для серологической диагностики коклюша позволило не только улучшить верификацию диагноза коклюша, но и проводить мониторинг антительного ответа. В настоящее время очевидно, что гуморальный ответ на коклюшную инфекцию регулируется цитокиновой сетью, однако исследования этого звена иммунного ответа немногочисленны.

Целью нашей работы явилось изучение особенностей специфического гуморального ответа и его

Для корреспонденции: Попова Ольга Петровна, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. клин. отдела ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского, e-mail: doctorpopova@yandex.ru

For correspondence: Popova O.P., e-mail: doctorpopova@yandex.ru

цитокиновой регуляции у больных коклюшем в зависимости от различных факторов: сроков заболевания, возраста больных и вакцинального анамнеза.

Материалы и методы

Анализ особенностей гуморального ответа проведен путем оценки средней концентрации антител различных изотипов при обследовании методом ИФА, для чего была использована тест-система Ridascreen /Bordetella pertussis/ (R-biofarm AMG, Германия), позволяющая выявить антитела различных классов (IgM, IgG, IgA) к коклюшному токсину и филаментозному гемагглютиниру. Серологические исследования проводились в лаборатории эпидемиологии кокковых инфекций ФБУН «МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора канд. мед. наук Т.А. Скирдой.

Всего обследовано 279 детей, среди которых 114 были в возрасте до 1 года, 165 – старше 1 года. Возрастная структура в младшей возрастной группе была следующей: детей 1–3 мес было 54 (47,4 ± 4,7%), 4–6 мес – 31 (27,2 ± 4,2%), 7–12 мес – 29 (25,4 ± 4,1%). Таким образом, преобладали дети до 6 мес, составившие 74,6%. В старшей возрастной группе дети 1–3 лет составили 37,0 ± 3,6% (61 ребенок), 4–6 лет – 28,4 ± 3,5% (47 детей), 7–12 лет – 34,5 ± 3,7% (57 детей). При анализе прививочного анамнеза установлено, что среди детей в возрасте до 1 года 87,7 ± 3,1% не были привиты против коклюша, а среди детей старше 1 года привитые дети составили большинство (72,7 ± 3,5%).

Сывороточный уровень антител против *B. pertussis* оценивался в разные сроки заболевания коклюшем. Данные, представленные в табл. 1, свидетельствуют, что группы детей в возрасте до 1 года и старше были сопоставимы по срокам болезни. Так, на 2-й неделе обследовано 18,4 ± 3,6 и 17,6 ± 3,0%, на 3-й – 44,7 ± 4,7 и 35,2 ± 3,7%, на 4-й – 28,7 ± 4,2 и 30,0 ± 3,6% детей соответственно. В более поздние сроки в 2 раза чаще были обследованы дети старше 1 года.

Иммунологическое обследование детей было проведено на базе лаборатории по изучению клеточных и молекулярных основ иммунитета ФБУН «МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора (зав. лаб. д-р мед. наук М.С. Бляхер). Способность лимфоцитов больных продуцировать цитокины спонтанно или при стимуляции митогенами оценивали в клеточной культуре в собранных культуральных су-

пернатантах методом ИФА, на тест-системах ООО «Цитокин» (Россия) и ЗАО «Вектор-Бест» (Россия) определяли концентрацию ИЛ-4 ИЛ-10.

Результаты и обсуждение

При сравнительной оценке уровня продукции антител различных изотипов у непривитых больных коклюшем разного возраста установлено, что для детей в возрасте до 1 года была характерна очень низкая продукция всех классов антител, что представлено в табл. 2. Особенно низкими были показатели средней концентрации IgM в различные сроки обследования. Так, если средняя концентрация IgM у детей до 1 года на 2–3-й неделе заболевания составила 2,3 ± 0,9 и 8,8 ± 4,5 ЕД/мл, то у детей старше 1 года – 75,0 ± 44,2 и 147,6 ± 60,0 ЕД/мл соответственно ($p < 0,001$). Средняя концентрация антител класса IgA на 2–4-й неделе заболевания у детей старше 1 года была также достоверно выше, чем у детей до 1 года. Особенно значимыми были различия при обследовании больных на 3-й неделе болезни, составляя 47,7 ± 31,9 ЕД/мл против 6,3 ± 1,1 ЕД/мл соответственно ($p < 0,01$). Статистически достоверная разница в продукции IgG отмечалась на более поздних сроках обследования, 4-й и 5-й неделях заболевания коклюшем. Так, если средняя концентрация специфических антител IgG у детей до 1 года на этих сроках составляла 59,9 ± 4,6 и 85,4 ± 66,4 ЕД/мл, то у детей старше 1 года – 158,6 ± 32,2 и 277,5 ± 55,7 ЕД/мл соответственно ($p < 0,05$).

Существенное влияние на способность к продукции антител различных классов у больных коклюшем оказывает вакцинальный статус. В табл. 3 представлена средняя концентрация специфических антител к *B. pertussis* у детей старше 1 года, больных коклюшем, в зависимости от сроков обследования и прививочного анамнеза. Сравнительный анализ средней концентрации антител класса IgM показал, что у непривитых детей на 2–3-й неделе заболевания коклюшем эти показатели были выше, чем у привитых, составляя 75,0 ± 18,2 ЕД/мл против 8,5 ± 2,8 ЕД/мл на 2-й ($p < 0,001$), и 147,6 ± 60,0 ЕД/мл против 42,2 ± 14,3 ЕД/мл на 3-й неделе соответственно ($p < 0,01$) (рис. 1). При оценке характера продукции IgM на более поздних сроках заболевания коклюшем статистически достоверной разницы не выявлено.

Изучение динамики продукции IgA показало, что средняя концентрация антител этого класса была достаточно высокой как у непривитых, так и у при-

Таблица 1

Распределение больных в зависимости от сроков обследования

Возраст	Число больных	2-я неделя		3-я неделя		4-я неделя		5–6-я недели	
		абс.	% ± m	абс.	% ± m	абс.	% ± m	абс.	% ± m
До 1 года	114	21	18,4 ± 3,6	51	44,7 ± 4,7	32	28,0 ± 4,2	10	9,2 ± 2,7
Старше 1 года	165	29	17,6 ± 3,0	58	35,2 ± 3,7	49	30,0 ± 3,6	29	17,3 ± 2,9
Всего...	279	50	17,9 ± 2,3	109	39,0 ± 2,9	81	29,0 ± 2,7	39	14,0 ± 2,1

Таблица 2

Средняя концентрация специфических антител к *B. pertussis* (в ЕД/мл) у больных различного возраста, непривитых против коклюша, в зависимости от сроков обследования

Срок заболевания	Класс иммуноглобулинов	Дети до 1 года	Дети старше 1 года	Достоверность различий, <i>p</i>
2-я неделя	IgM	2,3 ± 0,9	75,0 ± 24,2	< 0,001
	IgG	7,9 ± 0,8	27,0 ± 13,6	> 0,05
	IgA	1,3 ± 0,4	9,3 ± 3,8	< 0,05
3-я неделя	IgM	8,8 ± 4,5	147,6 ± 60,0	< 0,05
	IgG	27,2 ± 4,9	132,9 ± 74,8	> 0,05
	IgA	6,3 ± 1,1	47,7 ± 11,9	< 0,01
4-я неделя	IgM	6,0 ± 1,4	78,8 ± 28,5	< 0,05
	IgG	59,9 ± 4,8	158,6 ± 32,2	< 0,001
	IgA	7,9 ± 1,7	78,3 ± 31,0	< 0,05
5-я неделя	IgM	6,7 ± 5,1	48,5 ± 18,0	< 0,05
	IgG	85,4 ± 66,4	277,5 ± 55,7	< 0,05
	IgA	6,4 ± 1,3	11,4 ± 7,4	> 0,05

витых детей в различные сроки обследования. Так, например, при обследовании на 3-й неделе болезни средняя концентрация IgA у невакцинированных детей составляла 70,1 ± 9 ЕД/мл у привитых – 47,7 ± 11,9 ЕД/мл (*p* > 0,05), на 4-й – 60,1 ± 9,7 и 78,3 ± 31,0 ЕД/мл соответственно (*p* > 0,05) (рис. 2.) Обращает на себя внимание, что и при обследовании на более поздних сроках у привитых уровень продукции IgA оставался высоким, что служит основанием для использования его как важного серологического показателя для верификации коклюша у привитых детей.

Существенно отличался и характер продукции антител класса IgG в зависимости от вакцинального анамнеза. Так, средняя концентрация этих антител была значительно выше у привитых, чем у непривитых на всех сроках заболевания с незначительными колебаниями показателей в динамике (360,1 ± 33,4–375,2 ± 25,1 ЕД/мл) (рис. 3). У непривитых больных

средняя концентрация антител IgG существенно нарастает, начиная лишь с 3-й недели заболевания коклюшем, составляя 132,9 ± 74,8 ЕД/мл и достигая 277,5 ± 55,7 ЕД/мл к 5-й неделе.

Особый интерес представляло исследование характера специфического гуморального ответа у детей в возрасте до 1 года. С этой целью нами был проведен сравнительный анализ динамики продукции антител различных классов у ранее непривитых больных коклюшем в различных возрастных группах: 0–3, 4–6 и 7–12 мес. Установлено, что при обследовании на ранних сроках заболевания у детей 0–3 и 4–6 мес жизни уровень продукции иммуноглобулинов класса М был значительно ниже, чем у детей 7–12 мес, составив 1,1 ± 0,4 и 1,5 ± 0,1 ЕД/мл против 9,1 ± 3,8 ЕД/мл соответственно (*p* < 0,05) (рис. 4). При обследовании больных на 3-й неделе средняя концентрация иммуноглобулинов этого класса была практически одинаковой во всех возрастных группах, но в дальнейшем у детей 7–12 мес уровень продукции IgM вновь отмечался выше, чем у пациентов более младшего возраста, составляя 12,0 ± 1,8 ЕД/мл.

При изучении характера продукции IgA выявлено, что уровень средней концентрации этих антител был практически одинаковым у детей всех анализируемых групп при обследовании в различные сроки болезни (рис. 5). Наибольшие показатели при этом отмечались на 3-й неделе болезни, составляя 7,2 ± 2,5, 9,4 ± 2,5 и 13,6 ± 1,7 ЕД/мл у детей в возрасте 0–3, 4–6 и 7–12 мес соответственно (*p* > 0,05).

При оценке уровня продукции антител класса IgG в исследуемых возрастных группах также достоверных различий не было выявлено. Наибольшие показатели наблюдались при обследовании на 4-й неделе заболевания, причем для детей в возрасте 4–6 мес был характерен максимальный уровень концентрации IgG, составивший 92,7 ± 77,3 ЕД/мл (рис.6).

Следовательно, наши исследования показали, что уровень IgM был достоверно ниже у детей в возрасте 0–3 и 4–6 мес по сравнению с пациентами 7–12 мес. Вместе с тем не выявлено существенных различий в

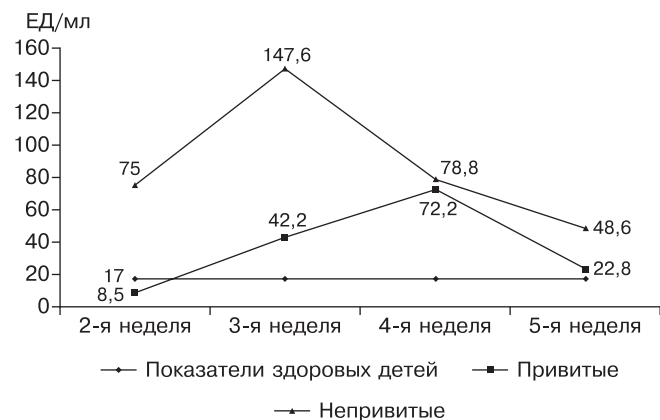


Рис. 1. Средняя концентрация специфических IgM-антител к *B. pertussis* у больных старше 1 года в зависимости от сроков обследования и вакцинального статуса.

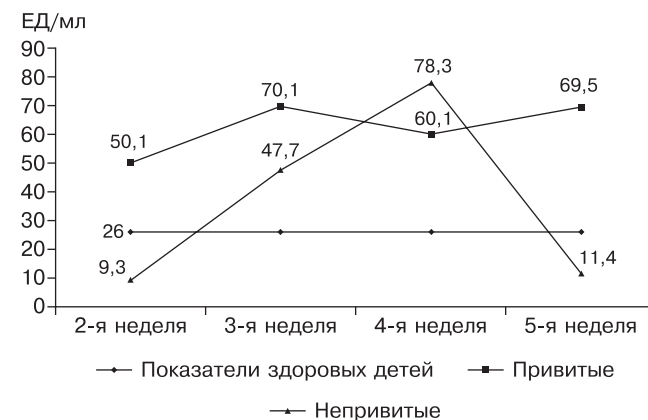


Рис. 2. Средняя концентрация специфических IgA-антител к *B. pertussis* у больных старше 1 года в зависимости от сроков обследования и вакцинального статуса.

Таблица 3

Средняя концентрация специфических антител к *B. pertussis* (в ЕД/мл) у больных старше 1 года в зависимости от сроков обследования и вакцинального статуса

Срок заболевания	Класс иммуноглобулинов	Привитые	Непривитые	Достоверность различий <i>p</i>
2-я неделя	IgM	8,5 ± 2,8	75,0 ± 18,2	< 0,00
	IgG	360,1 ± 33,4	27,0 ± 13,6	< 0,001
	IgA	50,1 ± 6,5	9,3 ± 3,8	< 0,001
3-я неделя	IgM	42,2 ± 14,3	147,6 ± 32,4	< 0,01
	IgG	369,5 ± 31,3	132,9 ± 74,8	< 0,01
	IgA	70,1 ± 9,7	47,7 ± 11,9	> 0,05
4-я неделя	IgM	72,2 ± 19,9	78,8 ± 28,5	> 0,05
	IgG	375,2 ± 25,1	158,6 ± 32,2	< 0,001
	IgA	60,1 ± 9,7	78,3 ± 31,0	> 0,05
5-я неделя	IgM	22,8 ± 15,7	48,6 ± 18,0	> 0,05
	IgG	369,1 ± 43,8	277,5 ± 55,7	> 0,05
	IgA	69,5 ± 15,8	11,4 ± 7,4	< 0,01

динамике продукции специфических антител классов IgA и IgG у больных коклюшем в возрасте до 1 года.

Успехи, достигнутые в изучении особенностей иммунного реагирования при коклюше в последние годы, существенно дополнили представление об иммунопатогенезе этой инфекции. Большое внимание в развитии различных иммунологических процессов уделяется цитокиновой регуляции. Нами был также проведен анализ способности лимфоцитов к продукции цитокинов, регулирующих антителогенез у больных коклюшем детей, ИЛ-4 и ИЛ-10.

ИЛ-4 является основным цитокином, обеспечивающим гуморальный иммунный ответ, активируя пролиферацию и дифференцировку В-клеток в плазматические клетки, продуцирующие специфические иммуноглобулины. ИЛ-10 способствует изменению направленности иммунологических реакций, осу-

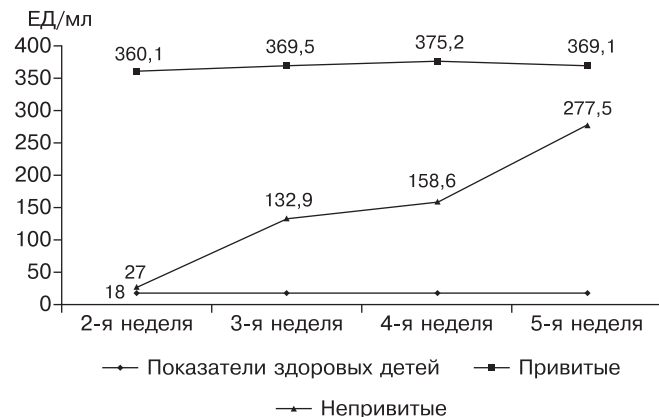


Рис. 3. Средняя концентрация специфических IgG-антител к *B. pertussis* у больных старше 1 года в зависимости от сроков обследования и вакцинального статуса.

ществляя переход из Th-1 в Th-2-зависимый тип, отвечающий за гуморальный иммунный ответ. Многолетний опыт наблюдения за больными коклюшем показал, что для этой инфекции характерно частое сочетание с другими инфекционными заболеваниями, в связи с чем анализ особенностей продукции этих цитокинов проводился при различных вариантах течения как в виде моноинфекции, так и в сочетании с ОРВИ, респираторным микоплазмозом.

Показатели индуцированной продукции ИЛ-4 в зависимости от сроков заболевания при различных вариантах течения коклюша у детей старше 1 года представлены в табл. 4. Как видно из данных таблицы, наибольший уровень индуцированной продукции ИЛ-4 отмечался на 2-й неделе заболевания коклюшем, составляя у детей с моноинфекцией 150,0 пг/мл, а при сочетании с респираторным микоплазмозом – 121,6 ± 40,2 пг/мл (показатель у здоровых детей 89,0 ± 31 пг/мл). Однако на 3–4-й неделе заболевания уровень индуцированной продукции ИЛ-4 снижался, оставаясь при этом на достоверно более высоком уровне при микстинфекции – 76,4 ± 21,5 и 85,0 ± 29,2 пг/мл соответственно.

Анализ индуцированной и спонтанной продукции ИЛ-10 в зависимости от сроков заболевания при различных вариантах течения коклюша у детей показал, что как индуцированная, так и спонтанная продукция ИЛ-10 была выше нормальных показателей при всех вариантах течения коклюша начиная со 2-й недели заболевания, достигая максимального уровня на 3-4-й неделе (426,5 ± 85,5 пг/л при моноинфекции, 585,6 ± 117,8 и 461,4 ± 197,0 пг/л при микстинфекциях) (показатель у здоровых детей 206 ± 57 пг/мл) (табл. 5). При оценке спонтанной продукции ИЛ-10 были выявлены те же закономерности. Следовательно, наши исследования показывают, что у детей с коклюшем имеет место повышение уровней ИЛ-4 и ИЛ-10 с ранних сроков болезни. Данный факт свидетельствует о формировании иммунного ответа при коклюше преимущественно по гуморальному Th-2-типу.

При сравнительном анализе продукции ИЛ-4

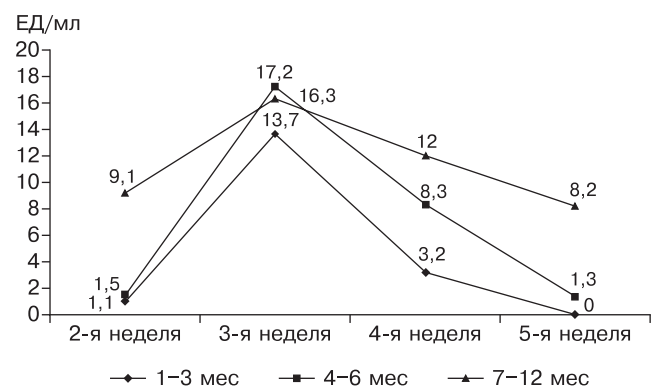


Рис. 4. Средняя концентрация специфических IgM-антител к *B. pertussis* у больных в возрасте до 1 года в зависимости от сроков обследования.

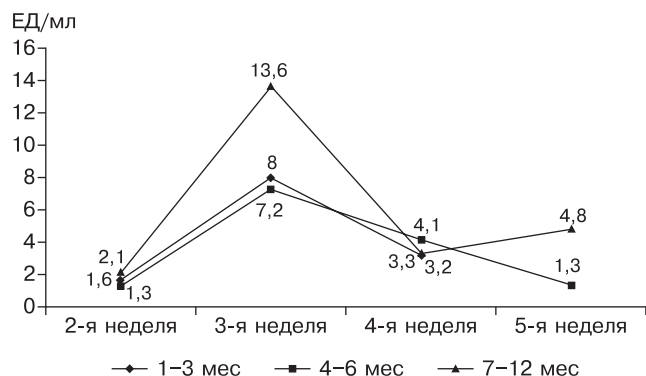


Рис. 5. Средняя концентрация специфических IgA-антител к *B. pertussis* у больных в возрасте до 1 года в зависимости от сроков обследования.

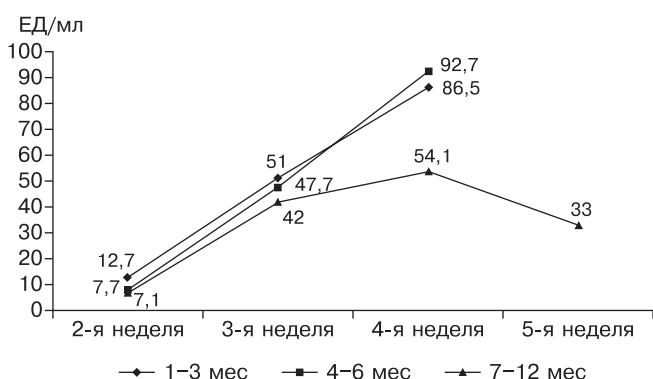


Рис. 6. Средняя концентрация специфических IgG-антител к *B. pertussis* у больных в возрасте до 1 года в зависимости от сроков обследования.

в зависимости от вакцинального анамнеза установлено, что у привитых детей активная продукция ИЛ-4 в культуре клеток крови также наблюдалась на 2–3-й неделе заболевания, что демонстрирует реализацию вторичного Th2-регулируемого иммунного ответа. У непривитых больных при обследовании в эти же сроки болезни специфический антительный ответ на *B. pertussis* сопровождался более низкой продукцией ИЛ-4 (рис. 7). Так, если уровень индуцированной продукции ИЛ-4 у привитых составлял $177,3 \pm 35,8$ пг/мл, то у непривитых – $98,7 \pm 10,0$ пг/мл ($p < 0,05$). Этот факт, вероятно, можно объяснить тем, что у непривитых детей в первые 2 нед заболевания идет формирование иммунного ответа

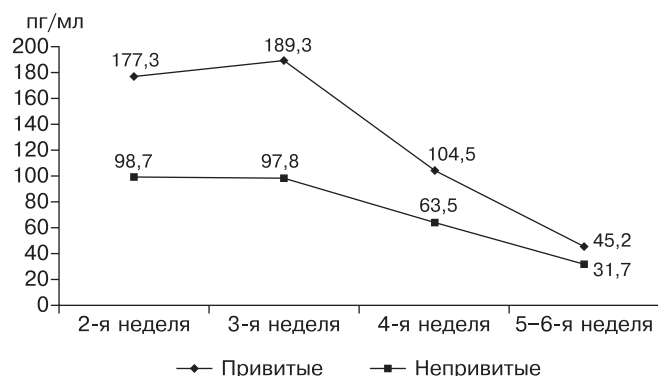


Рис. 7. Характер индуцированной продукции ИЛ-4 у больных коклюшем в зависимости от вакцинального статуса.

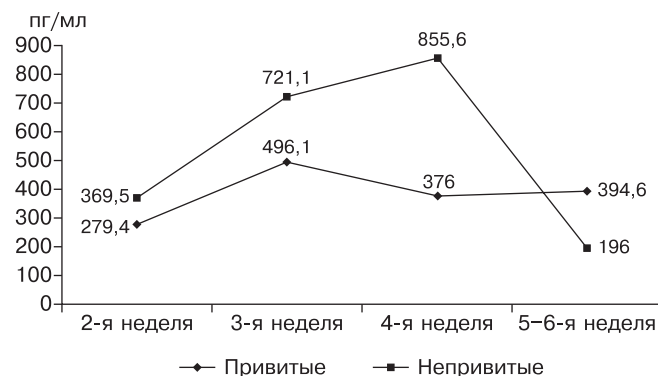


Рис. 8. Характер индуцированной продукции ИЛ-10 у больных коклюшем в зависимости от вакцинального статуса.

преимущественно по Th1-клеточному типу, при котором продукция ИЛ-4 менее выражена.

Сравнительный анализ индуцированной продукции ИЛ-10 в зависимости от вакцинального статуса больных показал, что у непривитых детей уровень продукции ИЛ-10 был выше, чем у привитых (рис. 8). Обращало на себя внимание, что у привитых детей, больных коклюшем, динамика продукции ИЛ-10 характеризовалась постоянством в уровне продукции цитокина в различные сроки исследования. В то же время у непривитых больных коклюшем имело место достоверное нарастание уровня продукции ИЛ-10 на 3-й неделе заболевания по сравнению со 2-й. Так, если на 2-й неделе индуцированная продукция ИЛ-10 составляла $369,5 \pm 95,9$ пг/мл, то на 3-й – достигала $721,1 \pm 131,9$ пг/мл, на 4-й – $855,6 \pm 303,6$ пг/мл

Таблица 4

Уровень индуцированной продукции ИЛ-4 (в пг/мл) в зависимости от сроков заболевания при различных вариантах течения коклюша у детей

Вариант течения	2-я неделя	3–4-я неделя	5–6-я неделя	Поздние сроки
Моноинфекция	$150,0 \pm 18,9^*$	$76,4 \pm 21,5$	-	$99,5 + 96,5$
Коклюш + респираторный микоплазмоз	$121,6 \pm 40,2$	$85,0 \pm 29,2$	$75,3 \pm 35,6$	$81,61 + 15,5$
Коклюш + ОРВИ	-	$51,6 \pm 28,9$	$9,0 \pm 5,0$	$45,1 \pm 39,3$

Показатель здоровых детей $89,0 \pm 31,0$ пг/мл.

Примечание. * – статистически значимые различия при $p < 0,05$.

Уровень индуцированной и спонтанной продукции ИЛ-10 (в пг/мл) в зависимости от сроков заболевания при различных вариантах течения коклюша у детей (пг/мл)

Вариант течения	2-я неделя		3–4 неделя		5–6 неделя		Поздние сроки	
	Индуцированная	Спонтанная	Индуцированная	Спонтанная	Индуцированная	Спонтанная	Индуцированная	Спонтанная
Моноинфекция	223 ± 54,9	-	426,5 ± 85,5*	7,8 ± 1,8	267 ± 130,1	-	178,7 ± 65,8	3,6 ± 2,5
Коклюш + респираторный микоплазмоз	340,8 ± 31,6	17,3 ± 5,9	585,6 ± 117,8*	25,6 ± 21,5	221,4 ± 55,8	22,7 ± 18,9	279,1 ± 44,9	5,0 ± 3,2
Коклюш + ОРВИ	297	-	461,4 ± 197,0	5,6 ± 2,5	596,4 ± 431,5	14,6 ± 5,2	305,8 ± 54,8	5,8 ± 2,3

Показатель здоровых детей: индуцированная – 206,0 ± 57,0 пг/мл, спонтанная – 2,0 ± 5,0 пг/мл.

Примечание. * – статистически значимые различия при $p < 0,05$.

Таблица 6

Уровень индуцированной и спонтанной продукции ИЛ-10 (в пг/мл) у непривитых больных коклюшем в зависимости от возраста

Срок обследования	Дети до 1 года		Дети старше 1 года	
	индуцированная	спонтанная	индуцированная	спонтанная
2-я неделя	187,8 ± 45,6	0,5 ± 0,1*	369,5 ± 95,9	4,9 ± 1,9
3-я неделя	342,5 ± 63,2*	4,5 ± 1,9*	721,1 ± 131,9	15,7 ± 4,0
4-я неделя	154,2 ± 44,6*	4,2 ± 1,0*	855,6 ± 303,6	15,3 ± 10,0
5–6-я неделя	62,0 ± 1,77*	2,3 ± 1,5*	196,0 ± 25,3	8,7 ± 4,6

Примечание. * – статистически значимые различия при $p < 0,05$.

мл ($p < 0,05$). Пиковое повышение уровня спонтанной продукции ИЛ-10 наблюдалось на 3-й неделе заболевания, что можно объяснить активацией Th-2-ответа (рис. 9). Известно, что именно в эти сроки наблюдается пик продукции антител класса IgM и IgA, к *B. pertussis* с последующим переключением синтеза антител IgM на IgG. Как показали наши исследования, продукция IgG-антител у непривитых нарастает с 3-й недели в течение всего последующего периода наблюдения. На более поздних сроках обследования наблюдается снижение уровня продукции ИЛ-10.

Особый интерес представляло изучение уровней индуцированной и спонтанной продукции ИЛ-4 и ИЛ-10 (в пг/мл) у непривитых больных коклюшем детей в зависимости от возраста. Исследования показали, что

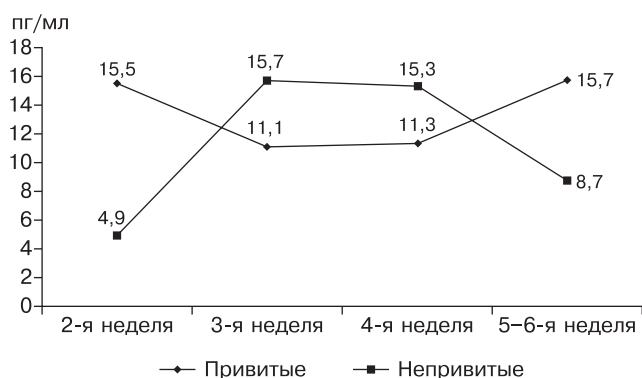


Рис. 9. Уровень спонтанной продукции ИЛ-10 у больных коклюшем в зависимости от вакцинального статуса.

индуцированная продукция ИЛ-4 у детей в возрасте до 1 года на ранних сроках болезни была достоверно ниже, чем у детей старше 1 года, в то время как на 3–4-й неделе заболевания достоверной разницы между ними выявлено не было. Уровень индуцированной и спонтанной продукции ИЛ-10 (в пг/мл) у непривитых детей, больных коклюшем, в зависимости от возраста представлен в табл. 6. Из таблицы видно, что продукция ИЛ-10 была выше у детей старше 1 года на всех сроках обследования, при этом достоверная разница прослеживалась, начиная с 3-й недели заболевания коклюшем. Так, если уровень индуцированной продукции ИЛ-10 у больных раннего возраста на 3-й неделе болезни у детей до 1 года составлял 342,5 ± 63,2 пг/мл, то у детей старше года он достигал 721,1 ± 131,9 пг/мл, на 4-й неделе – 154,2 ± 44,6 и 855,6 ± 303,0 пг/мл соответственно ($p < 0,05$). Спонтанная продукция ИЛ-10, как показывают данные, представленные в таблице, у детей старше года также отличалась наиболее высокими цифрами.

Таким образом, специфический гуморальный ответ при коклюше определяется рядом факторов: сроками болезни, возрастом больных и вакцинальным анамнезом. У больных старше 1 года показатели продукции иммуноглобулинов всех классов значительно выше, чем у детей в возрасте до 1 года. Для детей 1–3 мес особенно характерна низкая продукция IgM. Анализ динамики продукции антител различных классов у привитых детей показал высокий уровень средней концентрации IgA наряду со значительной сероконверсией IgG, причем и на поздних сроках болезни, позволяющее использовать это как важный серологический критерий диагностики коклюша у вакцинированных больных. Характер продукции противовоспалительных цитокинов, регулирующих антительный ответ, ИЛ-4 и ИЛ-10, в значительной мере определялся вакцинальным статусом больных коклюшем. Выявленная несостоятельность гуморального ответа у детей в возрасте до 1 года, согласно результатам наших исследований, в частности, обусловлена недостаточностью цитокиновой регуляции (снижением уровней ИЛ-4 и ИЛ-10).

ЛИТЕРАТУРА

1. Зайцев Е.М. Особенности постинфекционного и поствакцинального иммунитета к коклюшу. Дис.... д-ра мед. наук. М.; 2013.

2. Бабаченко И.В., Курова Н.Н., Ценева Г.Я. и др. Новые подходы к диагностике и профилактике коклюшной инфекции. В кн.: *Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей (диагностика и лечение): Материалы IV Конгресса педиатров-инфекционистов России*. М.; 2005: 26.
3. Бабаченко И.В. Клинико-лабораторные особенности коклюшной инфекции у детей в современных условиях. *Детские инфекции*. 2006; 5(22): 22–6.
4. Геворкян А.К., Галицкая М.Г., Ботвиньева В.В. Актуальные вопросы эпидемиологии и профилактики коклюшной инфекции. *Педиатрическая фармакология*. 2007; 4(1): 90–1.
5. Селезнева Т.С. Мониторинг иммуноструктуры детского населения к коклюшу в современных условиях. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2009; 2: 45–8.
6. Грачева Н.М., Малышев Н.А., Петрова М.С., Попова О.П., Борисова О.Ю., Келли Е.И., Абрамова Е.Н. *Коклюш (клиника, диагностика, лечение): Методические рекомендации*. М.; 2009.
7. Попова О.П., Петрова М.С., Борисова О.Ю., Котелева С.И. Клиника и диагностика коклюша у детей на современном этапе. В кн.: *Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики: Материалы 8-го Конгресса педиатров-инфекционистов России 16–18 декабря 2009 г.* М.; 2009: 108.
8. Onorato I.M., Wassilac S.G. Laboratory diagnosis of pertussis the state of the art. *Pediatr. Infect. Dis.* 1987; 6: 555–8.
9. Pertussis infection in the children patients in modern conditions. *Detskie infektsii*. 2006; 5(22): 22–6. (in Russian)
10. Gevorkyan A.K., Galitskaya M.G., Botvin'eva V.V. Topical issues of epidemiology and prophylaxis of pertussis infection. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2007; 4 (1): 90–1. (in Russian)
11. Selezneva T.S. Monitoring of the immune structure of child population to pertussis in modern conditions. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni*. 2009; 2: 45–8. (in Russian)
12. Gracheva N.M., Malyshev N.A., Petrova M.S., Popova O.P., Borisova O.Yu., Kelli E.I., Abramova E.N. *Pertussis (Clinical Picture, Diagnostics, Medical Treatment): [Kokluch (Klinika, diagnostika, lechenie) Metodicheskie rekomendatsii]*. Moscow; 2009. (in Russian)
13. Popova O.P., Petrova M.S., Borisova O.Yu., Koteleva S.I. Clinical picture and diagnostics of pertussis in children patients at the present stage. In: Proceedings of VIIIth Congress of Pediatricians - Infectious Diseases Specialists in Russia, 16- 18 December. [Aktual'nye voprosy infektsionnoy patologii i vaksinoprofilaktiki: Materialy 8-go Kongressa pediatrov-infektsionistov Rossii 16–18 December 2009]. Moscow; 2009: 108. (in Russian)
14. Onorato I.M., Wassilac S.G. Laboratory diagnosis of pertussis: the state of the art. *Pediatr. Infect. Dis.* 1987; 6: 555–8.

Received 19.05.14

Поступила 19.05.14

REFERENCES

1. Zaitsev E.M. *Peculiarities of Postinfectious and Postvaccinal Immunity about Pertussis: Diss.* Moscow; 2013. (in Russian)
2. Babachenko I.V., Kurova N.N., Tseneva G.Ya. et al. New approaches to diagnostics and prophylaxis of pertussis infection. In: [Aktual'nye voprosy infektsionnoy patologii u detey (diagnostika i lechenie): Materialy IV kongressa pediatrov-infektsionistov Rossii]. Moscow; 2005: 26. (in Russian)
3. Babachenko I.V. Clinical and laboratory peculiar properties of

Сведения об авторах:

Попова Ольга Петровна, канд. мед. наук, ст. научн. сотр. клин. отдела ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского; **Скирда Татьяна Александровна**, канд. мед. наук, зав. лабораторией эпидемиологии кокковых инфекций ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского; **Фёдорова Ирина Михайловна**, канд. мед. наук, вед. научн. сотр. лаборатории клеточных и молекулярных основ иммунитета ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского; **Котелева Светлана Игоревна**, канд. мед. наук, научн. сотр. лаборатории клеточных и молекулярных основ иммунитета ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 615.373.012.8

Козлов В.Г.¹, Ивин Ю.Ю.², Грачев В.П.²**ПРИМЕНЕНИЕ ЧЕЛОВЕЧЕСКОЙ ПЛАЦЕНТЫ ДЛЯ ОЧИСТКИ НОРМАЛЬНЫХ И ИММУННЫХ СЫВОРОТОК ЖИВОТНЫХ**

¹ФГУП «Предприятие по производству бактерийных и вирусных препаратов Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова», 142782 РФ, г. Москва, поселение Московский, посёлок Института полиомиелита. ²ГУ «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова», 142782, г. Москва, поселение Московский, посёлок Института полиомиелита

Описан эффективный и экономичный способ удаления токсичных субстанций из нормальных и иммунных сывороток различных видов животных с помощью тканей человеческой плаценты. Процесс очистки не приводит к ощутимым потерям специфической активности и первоначального объема. Метод прост, не нуждается в применении специального оборудования и может быть использован в условиях малообъемного или лабораторного производства сывороточных препаратов. Обсуждаются возможные источники сывороточной токсичности и механизмы антитоксической активности плаценты.

Ключевые слова: *очистка сывороток; плацента.*

Для цитирования: *Эпидемиология и инфекционные болезни. 2015, 20 (5): 48–51.*

Для корреспонденции: **Козлов Виталий Григорьевич**, канд. мед. наук, зав. отд. диагностических препаратов ФГУП «Предприятие по производству бактерийных и вирусных препаратов Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова», e-mail: vgzozlov@mail.ru

For correspondence: **Kozlov V.G.**, e-mail: vgzozlov@mail.ru