

СОСТОЯНИЕ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА ПРИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКЕ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ

Л. М. Киселева¹, Ю. П. Грузинцева^{1,2}

¹ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет» (г. Ульяновск)

²ГБУЗ РМ «Республиканская инфекционная клиническая больница» (г. Саранск)

На территории Мордовии случаи геморрагической лихорадки с почечным синдромом ассоциированы с хантавирусами Пуумала. Изучены показатели гуморального иммунитета у 46-ти пациентов со среднетяжелой формой заболевания: больные контрольной группы (n = 33) получали базисную терапию, основной (n = 13) дополнительно комплекс дезоксирибонуклеината натрия с железом. Преимущественное значение в патогенезе среднетяжелой формы инфекции среди изучаемых показателей играли иммунные комплексы среднего и мелкого калибра. На фоне иммуноактивной терапии отмечена тенденция к снижению числа циркулирующих комплексов.

Ключевые слова: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, Пуумала, гуморальный иммунитет, «Ферровир».

Киселева Любовь Михайловна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой инфекционных и кожно-венерических болезней ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», рабочий телефон: 8 (8422) 98-79-81, e-mail: kiseleva.l.m.73@mail.ru

Грузинцева Юлия Петровна — аспирант кафедры инфекционных и кожно-венерических болезней ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», врач-инфекционист ГБУЗ РМ «Республиканская инфекционная клиническая больница», e-mail: jul2006@mail.ru

Введение. На территории России установлена циркуляция четырех патогенных хантавирусных типов: Hantaan, Seoul, Puumala и Belgrad/Dobrava. В Европейской части более 98 % случаев заболевания геморрагической лихорадкой с почечным синдромом (ГЛПС) ассоциированы с вирусом Puumala. Однако имеются данные о циркуляции в европейских регионах серотипа Belgrad/Dobrava [3, 6]. В настоящее время большое значение в патогенезе заболевания отводится иммунопатологическим сдвигам, однако опубликованные результаты неоднородны и нередко противоречат друг другу [1, 2, 4, 6, 9].

Цель работы: установить хантавирус, инициирующий развитие ГЛПС в Мордовии, и изучить изменение показателей гуморального иммунитета в условиях базисного лечения и при использовании иммуноактивной терапии.

Материалы и методы. В исследование включены пациенты с верифицированным диагнозом ГЛПС средней степени тяжести в возрасте 18–58 лет, находившиеся на лечении в ГБУЗ РМ «Республиканская клиническая инфекционная больница» г. Саранска в период с 2009 по 2012 год. Из исследования исключены лица, имевшие серьезную соматическую патологию, а также поступившие в полиурию и реконвалесценцию. Оценка степени тяжести проводилась с учетом клинико-лабораторных критериев по классификации В. И. Рощупкина [8]. В зависимости от вида проводимой терапии пациенты были разделены на 2 группы. Больные контрольной группы ($n = 33$) получали общепризнанную традиционную терапию, в схему лечения пациентов основной группы ($n = 13$) дополнительно к препаратам применяли комплекс дезоксирибонуклеата натрия с железом («Ферровир», ЗАО ФП «Техномедсервис», Россия, рег. № 000630/01, от 08.12.2006). Суточная доза лекарственного средства составила 5 мл 1,5 % раствора с интервалом введения 48 часов, общий курс лечения — 5 инъекций. «Ферровир» относится к фармакологической группе противовирусных средств с иммуномодулирующими свойствами [7]. Группы сравнения были сопоставимы по полу, возрасту, тяжести заболевания и тактике базисной терапии.

Для оценки состояния гуморального иммунитета был исследован уровень иммуноглобулинов классов А, М и G, определяемых методом радиальной иммунодиффузии в агаре по J. Mancini, и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) методом осаждения крупнодисперсных белков полиэтиленгликолем [5] в олигоурию (5–8 день) и полиурию (15–18 день болезни). Группу доноров составили 15 практически здоровых лиц. С целью решения вопроса о достоверности полученных данных и их сравнения, результаты обработаны методом вариационного анализа с использованием t-критерия Стьюдента. Критический уровень значимости принимали равным 0,05.

Для типирования антител в 47 образцах сывороток, полученных от больных ГЛПС среднетяжелой и тяжелой формами болезни в разные сроки (7–23 день болезни), в Референс центре по ГЛПС в ФГБУ «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова РАМН» применяли метод непрямой иммунофлюоресценции с использованием моновалентных антигенов вирусов Пуумала, Добрава/Белград, Хантаан и Сеул [10].

Результаты работы и их обсуждение. Серотипирование сывороток крови больных ГЛПС, взятых в исследование, показало, что случаи заболевания были ассоциированы с хантавирусом Пуумала. В 87,5 % при среднетяжелом течении заболевания в образцах крови обнаружен высокий титр специфических антител (1:4096 — 1:32768). Различий по уровню титра антител при различной тяжести течения инфекции не было.

При оценке факторов гуморального иммунитета выявлено, что при среднетяжелом течении ГЛПС в олигоурию и полиурию содержание IgA не отличалось от нормы, составляя $188,33 \pm 28,97$ и $185,00 \pm 19,68$ мг% соответственно (при норме $156,44 \pm 26,12$ мг%). Диаметрально противоположные данные приводят другие авторы: описано как низкое содержание показателя в начале заболевания и в реконвалесценцию [2], так и повышение IgA в олигоурию и реконвалесценцию [9]. Известно, что нарастание IgA можно рассматривать как критерий углубления патологического процесса и тканевой деструкции [9].

Содержание IgM в олигоурию составило $118,83 \pm 12,06$ мг%, что превышало норму в 1,5 раза ($p < 0,01$). В контрольной группе в полиурию происходило повышение уровня IgM на 39,11 % до $165,30 \pm 12,56$ мг% ($p < 0,001$), в основной группе сохранялся повышенный уровень IgM ($146,08 \pm 9,41$ мг%; $p < 0,001$). Аналогичная динамика отмечена в другом исследовании [2]. В литературе описано, что тенденция к снижению количества IgM к периоду полиурии свидетельствует о благоприятном течении инфекции и отражает уровень вирусемии [6, 9].

В олигоурическом периоде содержание IgG было в 1,2 раза повышено относительно нормы, составляя $1061,67 \pm 43,84$ мг% ($p < 0,001$). В полиурию уровень показателя оставался повышенным, составляя $979,90 \pm 40,03$ мг% ($p < 0,01$) в контрольной группе и $1041,67 \pm 33,67$ мг% в основной ($p < 0,001$). Аналогичные результаты описаны в ряде работ: авторы отмечали максимум IgG в конце полиурии и в реконвалесценцию, что отражает закономерное любому инфекционному процессу нарастание IgG в динамике заболевания [9]. В других исследованиях получены противоположные результаты: отмечено отсутствие изменения содержания показателя в период олигоурии, полиурии, реконвалесценции [6]. Высокие титры IgM и IgG в первые дни болезни являются наиболее значительным признаком гуморального иммунного ответа. Это позволяет предположить о развитии иммунного ответа при ГЛПС еще в инкубационном периоде [1] (табл. 1).

Таблица 1

Показатели специфического гуморального иммунитета у больных ГЛПС

Показатели	Дни заболевания и виды терапии	$M \pm m$	$P_{\text{доноры}}$	$P_{\text{контрольная группа}}$
IgA, мг%	5–8 день болезни	$188,33 \pm 28,97$	$> 0,05$	$> 0,05$
	Контрольная группа	$185,00 \pm 19,68$	$> 0,05$	—
	Основная группа	$208,89 \pm 29,38$	$> 0,05$	$> 0,05$
	Группа доноров	$156,44 \pm 26,12$		
IgM, мг%	5–8 день болезни	$118,83 \pm 12,06$	$< 0,01$	$> 0,05$
	Контрольная группа	$165,30 \pm 12,56$	$< 0,001$	—
	Основная группа	$146,08 \pm 9,41$	$< 0,001$	$> 0,05$
	Группа доноров	$77,44 \pm 7,08$		
IgG, мг%	5–8 день болезни	$1061,67 \pm 43,84$	$< 0,01$	$> 0,05$
	Контрольная группа	$979,90 \pm 40,03$	$< 0,01$	—
	Основная группа	$1041,67 \pm 33,67$	$< 0,001$	$> 0,05$
	Группа доноров	$868,00 \pm 39,74$		

Примечание: M — выборочное среднее, m — ошибка среднего, p — критерий достоверности между показателями

Иммунное воздействие на клетку-мишень — эндотелий сосудов связано с влиянием ЦИК среднего и мелкого калибра. В наших наблюдениях у больных среднетяжелой формой ГЛПС уровень крупных ЦИК не отличался от нормы. При среднетяжелой форме болезни доминировали иммунные комплексы среднего размера, содержание которых было повышено в период олигоурии в 4,6 раза, составляя $43,33 \pm 0,05$ у.е. ($p < 0,001$). Несмотря на снижение изучаемого показателя на фоне лечения в 1,7 раза в контрольной группе и в 2,5 раза в основной, концентрация ЦИК среднего калибра оставалось повышенной,

составляя $25,63 \pm 6,25$ у.е. ($p < 0,001$), и $17,08 \pm 2,73$ у.е. ($p < 0,001$) соответственно. Количество мелких ЦИК в начале обследования увеличивалось до $148,33 \pm 22,95$ у.е., что превышало норму в 1,8 раза ($p < 0,001$). В контрольной группе уровень показателя снизился на 11,93 %, составляя $130,63 \pm 11,88$ у.е. ($p < 0,001$). Применение иммуностропной терапии приводило к еще большему снижению показателя — на 22,19 %, до $115,42 \pm 11,32$ у.е. ($p < 0,01$), однако результаты в сравниваемых группах были недостоверны. Концентрация иммунных комплексов, особенно мелкого калибра, имеет четкую прямую зависимость от степени тяжести инфекции. Снижение уровня иммунных комплексов в поздние сроки инфекции свидетельствует об успешной элиминации возбудителя [2, 5] (табл. 2).

Таблица 2

Уровень циркулирующих иммунных комплексов у больных ГЛПС

Показатели	Дни заболевания и виды терапии	$M \pm m$	$P_{\text{доноры}}$	$P_{\text{контрольная группа}}$
ЦИК крупные, у.е.	5–8 день болезни	$2,05 \pm 1,07$	$> 0,05$	$> 0,05$
	Контрольная группа	$2,50 \pm 0,96$	$> 0,05$	—
	Основная группа	$1,75 \pm 0,89$	$> 0,05$	$> 0,05$
	Группа доноров	$1,25 \pm 0,34$		
ЦИК средние, у.е.	5–8 день болезни	$43,33 \pm 0,05$	$< 0,001$	$< 0,01$
	Контрольная группа	$25,63 \pm 6,25$	$< 0,001$	—
	Основная группа	$17,08 \pm 2,73$	$< 0,001$	$> 0,05$
	Группа доноров	$9,50 \pm 3,20$		
ЦИК мелкие, у.е.	5–8 день болезни	$148,33 \pm 22,95$	$< 0,001$	$> 0,05$
	Контрольная группа	$130,63 \pm 11,88$	$< 0,001$	—
	Основная группа	$115,42 \pm 11,32$	$< 0,01$	$> 0,05$
	Группа доноров	$83,89 \pm 8,19$		

Таким образом, при изучении параметров гуморального звена иммунитета выявлено в контрольной группе повышение содержания IgM в 1,5–2,1 раза, IgG — в 1,2 и 1,1 раза в олигоурию и полиурию относительно доноров при нормальном значении IgA; увеличение уровня мелких ЦИК в 1,8 и 1,6 раза, средних — в 4,6 и 2,7 раза в олигоурический период и в полиурию. При применении «Ферровира» отмечалась тенденция к снижению количества мелких и средних циркулирующих комплексов

Учитывая динамику показателей гуморального иммунитета, мы склонны соглашаться с мнением, которое было высказано другим автором, что выявленные изменения отражают закономерные реакции инфекционного процесса и имеют второстепенное значение в иммунопатогенезе ГЛПС [4].

Выводы

1. Установлено, что причиной случаев ГЛПС, зарегистрированных на территории Республики Мордовия у обследованных нами пациентов, является хантавирус Puumula.

2. Выявлено, что преимущественное значение в патогенезе среднетяжелой формы инфекции среди изучаемых показателей гуморального иммунитета играли ЦИК среднего и мелкого калибра.
3. В условиях дополнительного применения иммуноактивной терапии «Ферровиром» отмечалась тенденция к снижению количества мелких и средних ЦИК.

Список литературы

1. Алексеев О. А. Иммунные механизмы в патогенезе геморрагической лихорадки с почечным синдромом (обзор) / О. А. Алексеев, А. А. Суздальцев, Е. С. Ефратова // Терапевт. арх. — 1998. — № 11. — С. 39–42.
2. Аршинцева Е. Г. Патологическое обоснование применения дерината в комплексной терапии геморрагической лихорадки с почечным синдромом : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е. Г. Аршинцева. — Саранск, 2006. — 17 с.
3. Гаранина С. Б. Молекулярно-генетические методы и компьютерные технологии в системе эпидемиологического надзора за хантавирусными инфекциями : автореф. дис. ... д-ра биол. наук / С. Б. Гаранина. — М., 2009. — 50 с.
4. Иванис В. А. Иммунопатогенез, клиника, иммунокорригирующая терапия геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС) в регионе циркуляции разных серотипов хантавируса : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В. А. Иванис. — М., 2005. — 52 с.
5. Лебедев К. А. Иммунная недостаточность (выявление и лечение) / К. А. Лебедев, И. Д. Понякина. — М. : Медицинская книга ; Н. Новгород : Изд-во НГМА, 2003. — 443 с.
6. Морозов В. Г. Клинико-эпидемиологическая характеристика, специфическая диагностика и лечение различных вариантов геморрагической лихорадки с почечным синдромом : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В. Г. Морозов. — Самара, 2002. — 54 с.
7. Носик Д. Н. Ферровир : опыт применения в экспериментальной и лечебной практике / Д. Н. Носик, Э. Н. Каплина. — М. : Научная книга, 2005. — 79 с.
8. Рощупкин В. И. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом : учебно-методическое пособие для субординаторов, интернов, слушателей ФПК / В. И. Рощупкин, А. А. Суздальцев. — Самара : СГМУ, 1995. — 48 с.
9. Хунафина Д. Х. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: (клинико-патогенетические аспекты) : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Д. Х. Хунафина. — СПб., 1995. — 31 с.
10. Antigenic relationships of hantavirus strains analysed by monoclonal antibodies / T. Dzagurova, E. Tkachenko, R. Slonova [et al.] // Arch. Virol. — 1995. — Vol. 140. — P. 1763–73.

STATE OF HUMORAL IMMUNITY AT HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME

L. M. Kiseleva¹, Y. P. Gruzintseva^{1,2}

¹FSBEI HPE «Ulyanovsk State University» (Ulyanovsk c.)

²SBHE RM «Republican Infectious Hospital» (Saransk c.)

Cases of hemorrhagic fever with renal syndrome are associated with Puumala Hantaan viruses on the territory of Mordovia. Indicators of humoral immunity at 46 patients with medium-severe form of disease are studied: patients of control group (n = 33) received basic therapy, patients of the main group (n = 13) in addition received complex desoxiribonucleate sodium with iron. Immune complexes of medium and light size had the primary value in pathogenesis of medium-severe form of infection among investigated indicators. The tendency to depression of circulating complexes number is registered against immunoactive therapy.

Keywords: hemorrhagic fever with renal syndrome, Puumala, humoral immunity, «Ferrovir».

About authors:

Kiseleva Lyubov Mikhaelovna — doctor of medical sciences, professor, head of infectious and dermatovenerologic diseases chair at FSBEI HPE «Ulyanovsk State University», office phone: 8 (8422) 98-79-81, e-mail: kiseleva.l.m.73@mail.ru

Gruzintseva Julia Petrovna — post-graduate student of infectious and dermatovenerologic diseases chair at FSBEI HPE «Ulyanovsk State University», infectiologist at SBHE RM «Republican Infectious Hospital», e-mail: jul2006@mail.ru

List of the Literature:

1. Alekseev O. A. Immune mechanisms in pathogenesis of hemorrhagic fever with renal syndrome (review) / O. A. Alekseev, A. A. Suzdaltsev, E. S. Ephratova // Therapist. Arch. — 1998. — № 11. — P. 39-42.
2. Arshintseva E. G. Pathophysiological justification of application derinate in complex therapy of hemorrhagic fever with renal syndrome: autoref. dis. ... cand. medical sciences / E. G. Arshintseva. — Saransk, 2006. — 17 P.
3. Garanina S. B. Molecular and genetic methods and computer technologies in system of epidemiological surveillance behind Hantaan virus infections: autoref. dis. ... doctor of biological sciences / S. B. Garanina. — M, 2009. — 50 P.
4. Ivanis V. A. Immunopathogenesis, clinic, immunocorrective therapy of hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) in the region of circulation of different serotypes Hantaan virus: autoref. dis. ... Dr. of medical sciences / V. A. Ivanis. — M, 2005. — 52 P.
5. Lebedev K. A. Immune failure (identification and treatment) / K. A. Lebedev, I. D. Ponyakina. — M: Medical book; N. Novgorod: NSMA publishing house, 2003. — 443 P.

6. Morozov V. G. The clinical and epidemiological characteristic, specific diagnostics and treatment of various options of hemorrhagic fever with renal syndrome: autoref. dis. ... Dr. of medical sciences / V. G. Morozov. — Samara, 2002. — 54 P.
7. Nosik D. N. Ferrovir: experience of application in experimental and medical Practice / D. N. Nosik, E. N. Kaplina. — M: Scientific book, 2005. — 79 P.
8. Roschupkin V. I. Hemorrhagic fever with renal syndrome: educational and methodical grant for clerks, interns, listeners of FAT / V. I. Roschupkin, A. A. Suzdaltsev. — Samara: SSMU, 1995. — 48 P.
9. Khunaphina D. H. Hemorrhagic fever with renal syndrome: (clinical and pathogenetic aspects): autoref. dis. ... Dr. of medical Sciences / H. Khunaphina. — SPb. 1995 . — 31 P.
10. Antigenic relationships of hantavirus strains analysed by monoclonal antibodies / T. Dzagurova, E. Tkachenko, R. Slonova [et al.] // Arch. Virol. — 1995. — Vol. 140. — P. 1763–73.