

ОСОБЕННОСТИ ПРОТИВОВИРУСНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА У ВАКЦИНИРОВАННЫХ И НЕВАКЦИНИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ НА ПРИМЕРЕ ЛИХОРАДОЧНОЙ ФОРМЫ КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА

Наталья Владимировна КРЫЛОВА¹, Галина Николаевна ЛЕОНОВА¹,
Елена Владимировна ПАВЛЕНКО¹, Татьяна Станиславовна ЗАПОРОЖЕЦ¹,
Татьяна Павловна СМОЛИНА¹, Анна Константиновна ГАЖА¹,
Дмитрий Вениаминович НОВИКОВ², Ирина Валерьевна ЧЕНЦОВА²

¹НИИ эпидемиологии и микробиологии СО РАМН
690087, г. Владивосток, ул. Сельская, 1

²ГУЗ Приморская краевая клиническая больница № 1
690090, г. Владивосток, ул. Алеутская, 57

На примере лихорадочной формы клещевого энцефалита установлено, что параметры клеточного, гуморального звена иммунитета и цитокинового профиля у вакцинированных и невакцинированных пациентов различаются. У невакцинированных пациентов выявлена дисфункция Т-клеточного иммунитета на фоне выраженной активации системы комплемента и повышенной продукции провоспалительных цитокинов, что соответствует общеиммунологическим закономерностям острого периода инфекционного процесса. У вакцинированных пациентов менее выраженная дисфункция Т-клеток компенсируется активацией гуморального звена иммунитета и сбалансированной продукцией про- и противовоспалительных цитокинов.

Ключевые слова: клещевой энцефалит, вакцинированные и невакцинированные больные, иммунная система.

В последнее десятилетие в Приморском крае, как и в целом по Российской Федерации, наблюдается увеличение доли лиц с лихорадочной формой клещевого энцефалита (КЭ), что объясняется, прежде всего, увеличением охвата населения вакцинопрофилактикой при этой инфекции [1]. При сравнении клинического течения КЭ в группах вакцинированных и невакцинированных людей установлено, что во все периоды наблюдения лица, не получавшие прививки против КЭ, болели значительно тяжелее [2, 3].

Механизмы развития патологического процесса при КЭ обусловлены как особенностями вирулентных свойств возбудителя, так и состоянием иммунной системы организма, от адек-

ватности функционирования которой зависят характер течения и исход заболевания.

Изучение различных звеньев иммунной системы пациентов с КЭ проводилось многими авторами [4–7]. В опубликованных литературных источниках не известны работы по сравнительному изучению состояния иммунной системы пациентов с КЭ в группах невакцинированных и вакцинированных против этой инфекции лиц.

Целью настоящей работы явилось сравнительное изучение параметров клеточного, гуморального звена иммунитета и цитокинового профиля у вакцинированных и невакцинированных пациентов с лихорадочной формой КЭ.

Крылова Н.В. – к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории клещевого энцефалита, e-mail: krylovana-talya@gmail.com

Леонова Г.Н. – д.м.н., проф., зав. лабораторией клещевого энцефалита

Павленко Е.В. – к.м.н., научный сотрудник лаборатории клещевого энцефалита

Запорожец Т.С. – д.м.н., зам. директора по научной работе

Смолина Т.П. – к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории иммунологии

Гажга А.К. – к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории иммунологии

Новиков Д.В. – зав. неврологическим отделением

Ченцова И.В. – зав. центром клещевого энцефалита

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Было обследовано 45 пациентов в возрасте от 18 до 55 лет с лихорадочной формой КЭ легкой и средней степени тяжести, находившихся на стационарном лечении в больницах Приморского края. Пациенты были разделены на 2 группы: невакцинированные (28 человек) и ранее (за 2–5 месяцев до укуса) вакцинированные против КЭ (17 человек). Клинически и анамнестически у всех обследованных лиц были исключены инфекционные заболевания и обострения хронических воспалительных процессов другой этиологии. Группа контроля состояла из 25 здоровых доноров.

Диагноз клещевого энцефалита (рубрика А 84.0 по МКБ 10) в острый период заболевания (3–9 сутки) верифицировался на основании данных оценки неврологического статуса, определения уровня вирусспецифических антител класса IgM и IgG и обнаружения вирусной РНК в крови методом полимеразной цепной реакции.

Методы исследования, план, этические нормы, критерии отбора и исключения из протокола, а также протокол исследования утверждены комитетом по биомедицинской этике НИИ эпидемиологии и микробиологии СО РАМН (протокол № 1 от 03.02.2011 г.).

Для иммунологических исследований использовали венозную кровь пациентов, взятую утром до приема пищи. Иммунофенотипирование лимфоцитов проводили методом проточной цитометрии (цитофлуориметр FACScan, Becton Dickinson, США) с использованием моноклональных антител к кластерам дифференцировки с двойной меткой: CD3-FITC/CD4-PE, CD3-FITC/CD8-PE, CD3-FITC/CD56+16-PE, CD3-FITC/CD19-PE (Becton Dickinson, США), CD3-FITC/CD25-PE, CD3-FITC/CD95-PE, CD3-FITC/HLA-DR-PE (Bekman Coulter, Франция).

Для обнаружения вирусспецифических антител классов IgG и IgM применялся иммуноферментный анализ (ИФА) с использованием тест-систем «Векто-БКЭ-IgG» и «Векто-БКЭ-IgM» производства ЗАО «Вектор-Бест» (Кольцово).

Концентрацию общих сывороточных иммуноглобулинов классов IgM, IgG, IgA определяли методом радиальной иммунодиффузии по Манчини. Для определения содержания в сыворотке крови подклассов IgG (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4) применяли ИФА с использованием тест-систем «Подклассы IgG» производства ЗАО «Вектор-Бест».

Количественное определение компонентов комплемента (C1-инг, C3, C4, C5, C3a, C5a) и

цитокинов (IL-8, IL-1 β , IFN- α , TNF- α , IFN- γ , IL-6, IL-4, IL-10) в сыворотке крови обследованных лиц осуществляли с помощью ИФА с применением коммерческих тест-систем (ООО «Цитокин», Санкт-Петербург) в соответствии с прилагаемой к наборам инструкцией.

Уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови определяли методом селективной преципитации 3,75 % полиэтиленгликолем-6000. Размер ЦИК оценивали по коэффициенту $K = C_1/C_2$, где C_1 и C_2 – концентрации иммунных комплексов, выделенных при преципитации 4 и 3 % ПЭГ-6000 соответственно. Комплексы считали крупными при $K < 1,1$, средними – от 1,1 до 1,5, мелкими – $> 1,5$.

Статистический анализ полученных результатов проводили на основе прикладного пакета Statistica 6. Проверку нормальности распределения количественных признаков в выборке осуществляли с помощью W-критерия Шапиро – Уилка, для определения значимости различий между группами применяли t-критерий Стьюдента (для факторов, имеющих нормальное распределение), для оценки взаимозависимости между параметрами – коэффициент корреляции Пирсона (r_p). Критический уровень статистической значимости – 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Нами проведены комплексные исследования по сравнительному изучению различных звеньев иммунной системы у невакцинированных и вакцинированных против КЭ пациентов с лихорадочной формой в острый период этой инфекции. Проанализированы показатели, характеризующие структуру основных субпопуляций лимфоцитов. Выявлены признаки дефицита Т-клеточного звена иммунитета, связанного с уменьшением количества лимфоцитов, экспрессирующих CD3⁺- и CD4⁺-антигены (табл. 1). Так, в классических случаях острого периода КЭ (у невакцинированных пациентов) относительное содержание и абсолютное количество CD3⁺CD19⁺- и CD3⁺CD4⁺-лимфоцитов значительно отличалось от соответствующих показателей у здоровых доноров. У вакцинированных пациентов в острый период болезни регистрировалось лишь снижение относительного содержания этих субпопуляций. В то же время не выявлено значимых различий между показателями, характеризующими основные субпопуляции Т-лимфоцитов у вакцинированных и невакцинированных пациентов. По мнению А.А. Ярилина с соавт. [8], низкая экспрессия CD3⁺ – общего

Таблица 1

Характеристика основных субпопуляций лимфоцитов у пациентов с лихорадочной формой КЭ, $M \pm \sigma$

Содержание лимфоцитов и их субпопуляций	Невакцинированные пациенты ($n = 28$)		Вакцинированные пациенты ($n = 17$)		Здоровые доноры ($n = 25$)	
	%	клеток/мл	%	клеток/мл	%	клеток/мл
Лейкоциты		6160 ± 1195		6550 ± 1210		6370 ± 1100
Лимфоциты	$32,1 \pm 4,6$	1980 ± 345	$33,0 \pm 5,1$	2150 ± 383	$30,2 \pm 3,6$	2011 ± 227
CD3 ⁺ CD19 ⁻	$65,8 \pm 5,8^*$	$1317 \pm 195^*$	$67,0 \pm 6,1^*$	1410 ± 237	$73,3 \pm 5,4$	1480 ± 118
CD3 ⁻ CD19 ⁺	$11,8 \pm 4,3$	230 ± 93	$16,7 \pm 3,1^{*,\#}$	$360 \pm 80^{*,\#}$	$12,7 \pm 3,3$	255 ± 71
CD3 ⁺ CD4 ⁺	$40,9 \pm 6,2^*$	$818 \pm 210^*$	$42,7 \pm 5,3^*$	898 ± 195	$46,1 \pm 4,1$	931 ± 89
CD3 ⁺ CD8 ⁺	$26,2 \pm 5,3$	510 ± 97	$26,7 \pm 5,6$	554 ± 126	$26,2 \pm 5,1$	507 ± 111
CD3 ⁻ CD16 ⁺ CD56 ⁺	$18,3 \pm 5,5^*$	$360 \pm 108^*$	$13,1 \pm 5,0^{*,\#}$	$277 \pm 114^{\#}$	$10,4 \pm 4,9$	226 ± 106
CD3 ⁺ CD25 ⁺	$17,7 \pm 2,3^*$	$329 \pm 107^*$	$10,7 \pm 3,8^{*,\#}$	$207 \pm 78^{*,\#}$	$6,9 \pm 1,9$	148 ± 38
CD3 ⁺ CD95 ⁺	$9,8 \pm 2,5^*$	171 ± 85	$7,5 \pm 2,1$	160 ± 88	$6,9 \pm 1,9$	150 ± 41
CD3 ⁺ CD HLA DR ⁺	$4,0 \pm 1,5$	73 ± 30	$3,5 \pm 1,8$	70 ± 35	$3,4 \pm 1,8$	74 ± 39

Примечание. Здесь и в табл. 2 M – среднее арифметическое значение, σ – стандартное отклонение; * – отличие от величины соответствующего показателя у здоровых доноров достоверно при $p < 0,05$, # – отличие от величины соответствующего показателя у невакцинированных пациентов с лихорадочной формой КЭ достоверно при $p < 0,05$.

популяционного маркера Т-лимфоцитов – отражает дефекты Т-клеточного звена иммунитета. Другие авторы считают, что отражением мобилизации иммунной системы является преобладание молодых незрелых форм Т-лимфоцитов, еще не экспрессирующих CD3⁺, но имеющих комплексы антигенов для МНС I класса (CD8⁺) или антигенов МНС II (CD4⁺) [9]. В пользу первого мнения свидетельствует отмеченное нами одновременное снижение содержания CD3⁺- и CD4⁺-лимфоцитов.

При исследовании NK-клеток (CD3⁻CD16⁺CD56⁺) установлено, что у невакцинированных пациентов в остром периоде заболевания отмечалось увеличение их относительного содержания и абсолютного количества по сравнению с таковыми у вакцинированных лиц и здоровых доноров (см. табл. 1). Поскольку количество цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3⁺CD8⁺) у невакцинированных пациентов значимо не изменялось, можно предположить, что основная роль в уничтожении инфицированных вирусом клеток принадлежит фактору неспецифической защиты – NK-клеткам. Обнаруженное увеличение содержания CD3⁻CD16⁺CD56⁺-лимфоцитов может быть также обусловлено активацией и увеличением в сыворотке крови уровня IFN- γ , являющегося, наряду с IL-2, основным индуктором цитотоксической активности различных субпопуляций киллерных клеток [10]. Это подтверждает наличие прямой корреляционной связи между содержанием NK-клеток и уровнем IFN- γ ($r_p = 0,83$, $p < 0,05$) в крови невакцинированных пациентов. В то же время у вакци-

нированных пациентов количество NK-клеток значимо не отличалось от такового у здоровых доноров.

У всех обследованных пациентов с лихорадочной формой КЭ в острый период (3–9 сутки) выявлялись признаки Т-клеточной активации, связанной с увеличением количества лимфоцитов, экспрессирующих ранние и поздние активационные антигены – рецептор к IL-2 (CD25) и апоптотический антиген CD95/Fas. Так, у невакцинированных пациентов относительное содержание и абсолютное количество CD3⁺CD25⁺-лимфоцитов было значимо выше, чем у здоровых доноров. У вакцинированных пациентов уровень экспрессии CD25 был значимо ниже, чем у невакцинированных больных, но выше, чем у здоровых доноров. Следует отметить, что у невакцинированных пациентов наблюдалось увеличение относительного содержания CD3⁺CD95⁺-лимфоцитов по сравнению с контрольной группой, а у вакцинированных больных экспрессия CD95 на Т-лимфоцитах не отличалась от соответствующего показателя в группе здоровых доноров.

При изучении В-клеточного звена иммунитета у невакцинированных пациентов не обнаружено изменений количества CD3⁻CD19⁺-лимфоцитов по сравнению с показателями в контрольной группе. У вакцинированных пациентов регистрировалось увеличение относительного содержания и абсолютного количества CD19⁺-лимфоцитов по сравнению с таковым у невакцинированных лиц и здоровых доноров. Корреляционный анализ выявил у вакцинированных

пациентов прямую связь между экспрессией CD19⁺-антигена на лимфоцитах и содержанием общего сывороточного IgG ($r_p = 0,77$, $p < 0,05$) и IgG1 ($r_p = 0,80$, $p < 0,05$). У невакцинированных больных отмечалось наличие прямой корреляционной связи между содержанием CD3⁺-лимфоцитов и уровнем общего сывороточного IgM ($r_p = 0,61$, $p < 0,05$).

Таким образом, у пациентов с лихорадочной формой КЭ в остром периоде были выявлены изменения параметров клеточного иммунитета. У невакцинированных лиц дисфункция Т-клеточного иммунитета подтверждалась усилением экспрессии активационных антигенов (CD25, CD95/Fas) на лимфоцитах, сопряженной со снижением относительного содержания и абсолютного количества CD3⁺- и CD4⁺-клеток. У вакцинированных пациентов дисфункция Т-клеток была менее выраженной и компенсировалась активацией В-лимфоцитов.

Известно, что система Т-клеточного иммунного надзора высокоэффективна и избирательна, однако Т-клеткам необходимо время для развития ответа на вирусную инфекцию [9]. Поэтому главный барьер на пути вируса между клетками и тканями обеспечивают гуморальные факторы иммунитета и, в первую очередь, антитела, нейтрализующие вирус и препятствующие его распространению в крови.

Для верификации острого КЭ решающее значение имеет обнаружение у больных вирус-специфических антител класса IgM. В наших исследованиях у всех пациентов с лихорадочной формой КЭ в остром периоде их уровень был невысоким, что свидетельствовало о легкой и средней степени тяжести заболевания. Содержание этих антител в крови значимо различалось в группах вакцинированных и невакцинированных пациентов ($1,24 \pm 0,27$ и $2,00 \pm 0,48$ мг/мл соответственно, $p = 0,004$). В то же время вирус-специфические антитела класса IgG у невакцинированных лиц не выявлялись, что указывало на ранний период инфекционного процесса, тогда как у вакцинированных антитела класса IgG обнаруживались (среднее геометрических титров антител составило $5,9 \pm 1,4 \log_2$).

Содержание общих сывороточных иммуноглобулинов (IgM, IgA, IgG) у пациентов с лихорадочной формой КЭ в острый период находилось в пределах нормативных значений (табл. 2). В эти же сроки у вакцинированных лиц уровень сывороточных иммуноглобулинов IgA и IgG был выше, чем у невакцинированных пациентов. К настоящему времени доказана важная роль в противовирусном иммунитете Th2-зависимых IgG1-антител и Th1-зависимых IgG3-антител [11–13]. Антитела IgG1 и IgG3, связываясь с антигеном, способны наиболее эффективно активировать систему комплемен-

Таблица 2

Показатели гуморального иммунитета у больных лихорадочной формой КЭ в остром периоде заболевания ($M \pm \sigma$)

Показатель	Невакцинированные пациенты ($n = 28$)	Вакцинированные пациенты ($n = 17$)	Здоровые доноры ($n = 25$)
Содержание иммуноглобулинов, мг/мл:			
IgM	$1,44 \pm 0,33$	$1,38 \pm 0,41$	$1,3 \pm 0,19$
IgA	$1,68 \pm 0,46$	$2,20 \pm 0,50^{*,\#}$	$1,82 \pm 0,11$
IgG	$9,91 \pm 2,84$	$13,21 \pm 2,39^{*,\#}$	$10,08 \pm 0,78$
IgG1	$6,8 \pm 1,37$	$10,22 \pm 1,97^{*,\#}$	$6,73 \pm 0,47$
IgG2	$4,96 \pm 0,85^*$	$7,68 \pm 1,52^{*,\#}$	$3,84 \pm 0,29$
IgG3	$1,37 \pm 0,08^*$	$2,01 \pm 0,54^{*,\#}$	$0,74 \pm 0,05$
IgG4	$1,03 \pm 0,10^*$	$1,21 \pm 0,34^*$	$0,56 \pm 0,02$
Содержание компонентов комплемента:			
C1-инг, мкг/мл	$693 \pm 94^*$	$739 \pm 97^*$	265 ± 66
C3, мкг/мл	$2590 \pm 210^*$	$1780 \pm 510^{*,\#}$	840 ± 250
C3a, нг/мл	$434 \pm 104^*$	$368 \pm 96^*$	110 ± 25
C4, мкг/мл	430 ± 110	360 ± 80	380 ± 85
C5, мкг/мл	$114 \pm 21^*$	$99 \pm 20^*$	81 ± 14
C5a, нг/мл	$7,47 \pm 1,6^*$	$6,42 \pm 1,7^*$	$14,9 \pm 1,5$
Содержание ЦИК, усл. ед.	$128,8 \pm 38,4^*$	$209,8 \pm 61,7^{*,\#}$	$72,4 \pm 16,5$

та и, взаимодействуя с Fc-рецепторами (FcγR), экспрессированными на клетках различных типов, стимулировать клеточную активность, в частности, фагоцитоз иммунных комплексов, секрецию различных медиаторов, в том числе и цитокинов [9]. В наших исследованиях при изучении продукции отдельных подклассов IgG (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4), каждому из которых присущ свой набор эффекторных функций, было установлено значимое увеличение содержания IgG3, превышающее нормативные значения. При этом уровень подклассов IgG1 и IgG3 у вакцинированных был достоверно выше, чем у невакцинированных пациентов.

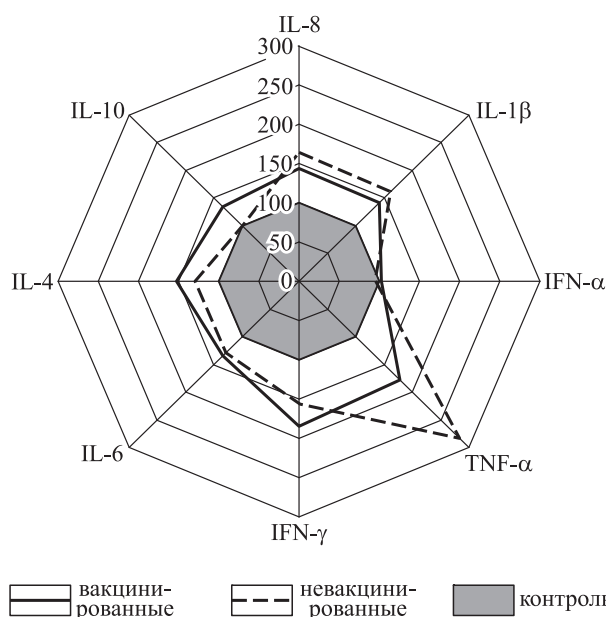
В рамках проводимого анализа важно было изучить состояние системы комплемента (C1-инг, C3, C4, C5, C3a, C5a), патогенетическая роль компонентов которого в развитии воспалительных реакций, в том числе в гибели нейронов, отмечается целым рядом авторов [14–16]. В наших исследованиях у всех пациентов в острый период заболевания выявлялась активация системы комплемента как в целом, так и ее отдельных компонентов. В частности, отмечено значимое повышение содержания C1-инг, C3, C5, C3a, C5a по сравнению с таковым у здоровых доноров. Ранние стадии активации комплемента по классическому и альтернативному пути в большей степени контролируются C1-ингибитором [9]. В этой связи выявленное повышение уровня C1-инг у всех пациентов с лихорадочной формой КЭ, вероятно, необходи-

мо для предотвращения патологических эффектов неконтролируемой амплификации системы комплемента. В то же время концентрация C4-компонента комплемента у этих лиц не имела значимых отличий от показателя у здоровых доноров, что может являться отражением активации ранних компонентов классического пути комплемента, которая приводит к временному снижению (вплоть до истощения) уровней C1, C4 и C2 [14]. Следует отметить, что показатели, характеризующие активацию системы комплемента у вакцинированных и невакцинированных лиц в острый период заболевания, значительно не различались. В то же время содержание C3 – центрального компонента системы комплемента – у вакцинированных пациентов было значимо ниже, чем у невакцинированных, что может свидетельствовать о более выраженной воспалительной реакции у невакцинированных лиц.

Кроме того, зарегистрированы значимые отличия в содержании ЦИК у невакцинированных и вакцинированных пациентов. Иммунные комплексы крупных размеров выявлялись у 60 % вакцинированных и 45 % невакцинированных пациентов, средних размеров – у 40 % привитых и 40 % непривитых лиц. ЦИК мелких размеров у вакцинированных не обнаруживались, а у непривитых они выявлялись в 15 % случаев. Повышенный уровень иммунных комплексов преимущественно крупных размеров свидетельствует о более активной элиминации возбудителя у вакцинированных пациентов.

Таким образом, у всех обследованных пациентов с лихорадочной формой КЭ в остром периоде были выявлены признаки активации гуморального звена иммунной системы. У вакцинированных пациентов при наличии вирус-специфических антител класса IgG отмечались повышение количества общих сывороточных иммуноглобулинов IgG и его подклассов, активация компонентов комплемента и повышение ЦИК крупных размеров. В то же время у невакцинированных пациентов стимуляция гуморального ответа была менее выраженной.

Проведенный анализ содержания про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови у всех обследованных пациентов позволил выявить следующие закономерности (см. рисунок). И у вакцинированных, и у невакцинированных пациентов значимо повышался уровень провоспалительных цитокинов (IL-8, IL-1β, TNF-α) в сыворотке крови по сравнению с таковым у здоровых лиц ($p < 0,05$). Наиболее выражено увеличивалось содержание TNF-α. Уровень этого цитокина у невакцинированных



Уровень сывороточных цитокинов (% от контроля) у вакцинированных и невакцинированных пациентов с лихорадочной формой КЭ

пациентов на 40 % превышал аналогичные показатели в группе вакцинированных лиц.

Известно, что ведущую роль в защите организма от вирусной инфекции играют интерфероны, обладающие противовирусным, иммуномодулирующим и антипролиферативным эффектами [10]. Нами установлено, что содержание IFN- γ в сыворотке крови всех обследованных пациентов было больше, чем у здоровых доноров. При этом уровень IFN- γ у вакцинированных значительно превышал соответствующий показатель в группе невакцинированных пациентов ($p = 0,039$).

Содержание противовоспалительных цитокинов IL-4 и IL-10, стимулирующих преимущественно гуморальное звено иммунитета, у невакцинированных пациентов не отличалось от аналогичных показателей у здоровых людей. В то же время у вакцинированных пациентов концентрация IL-4 и IL-10 была больше, чем у лиц контрольной группы ($p = 0,003$). При этом показатель TNF- α /IL-4, характеризующий соотношение про- и противовоспалительных цитокинов, был наиболее высок в группе невакцинированных пациентов ($2,3 \pm 0,7$) по сравнению с показателями в контрольной группе ($1,1 \pm 0,3$, $p = 0,035$) и у вакцинированных лиц ($1,4 \pm 0,5$).

Таким образом, анализ показателей цитокинового профиля показал, что у невакцинированных пациентов воспалительная реакция, обусловленная продукцией провоспалительных цитокинов, более выражена по сравнению со сбалансированными показателями у вакцинированных лиц.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время патогенез вирусных инфекций, в том числе КЭ, рассматривается как многокомпонентный механизм, в котором одно из ведущих мест занимают иммунные процессы, представляющие собой сложный каскад взаимодействий различных иммунокомпетентных клеток и их продуктов, направленных, прежде всего, на элиминацию возбудителя заболевания из организма больного.

Нами установлено, что у невакцинированных и вакцинированных пациентов с КЭ в острый период заболевания сценарий развития иммунных реакций, направленных на элиминацию вируса, различается. Иммунная реактивность в классических случаях (у невакцинированных лиц) соответствует общеиммунологическим закономерностям острого периода инфекционного процесса. У них выявлена дисфункция Т-клеточного иммунитета на фоне выраженной активации системы комплемента

и повышенной продукции провоспалительных цитокинов, что является адекватной реакцией иммунной системы на вирусную инфекцию. В то же время у вакцинированных пациентов в остром периоде заболевания менее выраженная дисфункция Т-клеток компенсировалась активацией гуморального звена иммунитета с повышением количества общих сывороточных иммуноглобулинов IgG и его подклассов, образованием иммунных комплексов крупных размеров и сбалансированной продукцией про- и противовоспалительных цитокинов. Эта направленность иммунного ответа у пациентов, вакцинированных против КЭ, предопределяет быструю элиминацию возбудителя и легкое течение инфекционного процесса.

Работа выполнена при поддержке гранта МНТЦ № 4006.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Онищенко Г.Г., Федоров Ю.М., Пакскина Н.Д. Организация надзора за клещевым энцефалитом и меры по его профилактике в Российской Федерации // *Вопр. вирусол.* 2007. (5). 8–10.
Onishchenko G.G., Fedorov Yu.M., Pakskina N.D. Organization of supervision for tick-borne encephalitis and its preventive maintenance in the Russian Federation // *Vopr. virusol.* 2007. (5). 8–10.
2. Леонова Г.Н., Павленко Е.В., Крылова Н.В. Вакцинопрофилактика клещевого энцефалита. Владивосток, 2006. 100 с.
Leonova G.N., Pavlenko E.V., Krylova N.V. Vaccinal prevention of tick-borne encephalitis. Vladivostok, 2006. 100 p.
3. Павленко Е.В., Леонова Г.Н., Радченко Л.П., Борисова О.Н. Клинико-эпидемиологическая характеристика клещевого энцефалита в Приморском крае // *Тихоокеанский мед. журн.* 2010. (3). 31–33.
Pavlenko E.V., Leonova G.N., Radchenko L.P., Borisova O.N. Clinical and epidemiological characteristic of tick-borne encephalitis in Primorsky krai // *Tikhookeanskii med. zhurn.* 2010. (3). 31–33.
4. Аtrasheuskaya A.V., Fredeking T.M., Ignatyev G.M. Changes in immune parameters and their correction in human cases of tick-borne encephalitis // *Clin. Exp. Immunol.* 2003. 131. (1). 148–154.
5. Насырова Р.Ф., Рязанцева Н.В., Жукова Н.Г. и др. Молекулярные и клеточные основы патогенеза клещевого энцефалита // *Бюл. сибирской медицины.* 2006. (Прил. 1). 42–51.
Nasyrova R.F., Ryazantseva N.V., Zhukova N.G. et al. Molecular and cellular basis of pathogenesis of tick-borne encephalitis // *Byul. sibirskoi meditsiny.* 2006. (Suppl. 1). 42–51.
6. King N.J.C., Getts D.R., Getts M.T. et al. Immunopathology of flavivirus infections // *Immunol. Cell Biol.* 2007. 85. 33–42.

7. Robertson S.J., Mitzel D.N., Taylor R.T. et al. Tick-borne flaviviruses: dissecting host immune responses and virus countermeasures // *Immunol. Res.* 2009. 43. 172–186.
8. Ярилин А.А., Донецкова А.Д. Естественные регуляторные Т-клетки и фактор Foxp 3 // *Иммунология.* 2006. (3). 176–184.
- Yarilin A.A., Donetskova A.D. Natural regulatory T-cells and factor Foxp 3 // *Immunologiya.* 2006. (3). 176–184.
9. Мейл Д., Бростофф Дж., Рот Д.Б., Ройтт А. Иммунология. М., 2007. 568 с.
- Male D., Brostoff J., Roth D., Roitt I. Immunology. M., 2007. 568 p.
10. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. СПб., 2008. 550 с.
- Ketlinskiy S.A., Simbirtsev A.S. Cytokines. SPb., 2008. 550 p.
11. Офицеров В.И. Подклассы иммуноглобулина G: возможности использования в диагностической практике. Кольцово, 2005. 35 с.
- Ofitserov V.I. Immunoglobulin G subclasses: potentialities of use in diagnostic practice. Koltsovo, 2005. 35 p.
12. McGowan J.P., Shah S.S., Small C.B. et al. Relationship of serum immunoglobulin and IgG subclass levels to race, ethnicity and behavioral characteristics in HIV infection // *Med. Sci. Monit.* 2006. 12. (1). 11–16.
13. Yang Y.Y., Huang C.F., Wei J.C. et al. The study of IgG subclass profiles of anti-hbc in populations with different status of HBV infection // *Cell. Mol. Immunol.* 2005. 2. (5). 393–398.
14. Speth C., Dierich M.P., Gasque P. Neuroinvasion by pathogens: a key role of the complement system // *Mol. Immunol.* 2002. 38. (9). 669–679.
15. Avirutnan P., Punvadee N., Noisakran S. et al. Vascular leakage in severe dengue virus infections: a potential role for the nonstructural viral protein NS1 and complement // *J. Infect. Dis.* 2006. 193. (8). 1078–1088.
16. Favoreel H.W., Van de Walle G.R., Nauwynck H.J., Pensaert M.B. Virus complement evasion strategies // *J. Gen. Virol.* 2003. 84. 1–15.

FEATURES OF THE ANTIVIRAL IMMUNE RESPONSE IN VACCINATED AND UNVACCINATED PATIENTS IN CASE OF FEVERISH FORM OF TICK-BORNE ENCEPHALITIS

Natal'ya Vladimirovna KRYLOVA¹, Galina Nikolaevna LEONOVA¹,
Elena Vladimirovna PAVLENKO¹, Tat'yana Stanislavovna ZAPOROZHETS¹,
Tat'yana Pavlovna SMOLINA¹, Anna Konstantinovna GAZHA¹,
Dmitrii Veniaminovich NOVIKOV², Irina Valer'evna CHENZOVA²

¹ Institute of Epidemiology and Microbiology SB RAMS
690087, Vladivostok, Selskaya str., 1

² Primorsky Regional Hospital N 1
690090, Vladivostok, Aleutskaya str., 57

The state of the immune system of patients with febrile form of tick-borne encephalitis in the acute phase of illness was studied. It was established that the parameters of cellular, humoral immunity and cytokine profile in vaccinated and unvaccinated patients were differed. Unvaccinated patients revealed dysfunction of T cell immunity against severe activation of the complement system and increased production of proinflammatory cytokines, which corresponds to general immunological laws of the acute period of infection. In vaccinated patients the activation of humoral immunity and a balanced production of pro- and anti-inflammatory cytokines is compensated for dysfunction of T cells.

Key words: tick-borne encephalitis, vaccinated and unvaccinated patients, the immune system.

Krylova N.V. – candidate of biological sciences, leading researcher of the laboratory of tick-borne encephalitis, e-mail: krylovanatalya@gmail.com

Leonova G.N. – doctor of medical sciences, professor, head of the laboratory of tick-borne encephalitis

Pavlenko E.V. – candidate of medical sciences, researcher of the laboratory of tick-borne encephalitis

Zaporozhets T.S. – doctor of medical sciences, deputy director for science

Smolina T.P. – candidate of biological sciences, leading researcher of the laboratory of immunology

Gazha A.K. – candidate of medical sciences, leading researcher of the laboratory of immunology

Novikov D.V. – head of the neurological department

Chenzova I.V. – head of tick-borne encephalitis centre