

УДК: 616.72-002.77:616.98:578.828.6-085

**ОСОБЕННОСТИ ИММУННЫХ РЕАКЦИЙ ПРИ КРАСНУШНОЙ ИНФЕКЦИИ, ИХ
ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ИНФОРМАТИВНОСТЬ**

*Хайдарова Б.И., Шадиева С.У., Исабаева Д.Х.**Ташкентский Государственный стоматологический институт,
Узбекистан***FEATURES OF IMMUNE REACTIONS IN RUBELLA INFECTION, THEIR DIAGNOSTIC AND
PROGNOSTIC INFORMATIONAL VALUE***Khaidarova B.I., Shadiyeva S.U., Isabaeva D.KH.**Tashkent State Dental Institute, Uzbekistan***SUMMARY**

Serological research methods are most widely used in the laboratory diagnosis of rubella. For the diagnosis of rubella acquired as a result of contacts with sick persons, research methods are widely used to detect seroconversion, an increase in specific antibody titers, the detection of early M immunoglobulins and low-avid IgG to this virus.

РЕЗЮМЕ

Наиболее широко в лабораторной диагностике краснухи применяют серологические методы исследования. Для диагностики краснухи, приобретенной в результате контактов с больными лицами, широко используются методы исследований, направленные на выявление сероконверсии, нарастания титров специфических антител, обнаружение ранних иммуноглобулинов М и низкоавидных IgG к этому вирусу.

Key words: rubella virus, serological research methods, titers of specific antibodies, immunoglobulins.

Ключевые слова: вирус краснухи, серологические методы исследования, титры специфических антител, иммуноглобулины.

Иммунная система – один из важнейших механизмов адаптации организма и мощный фактор, направленный на сохранение его антигенного гомеостаза. Особенность иммунной системы ребенка состоит в том, что она находится в стадии формирования и развития. У новорожденных детей наиболее значимыми являются наличие в сыворотке крови материнских антител, переданных трансплацентарно, иммунологическая толерантность и транзиторная незрелость иммунитета. Последнее особенно характерно для недоношенных детей, у которых выраженная незрелость иммунитета обуславливает неадекватность иммунного реагирования [6, 17].

Внутриутробное инфицирование плода может создавать предпосылки для развития иммунологической толерантности к возбудителю с формированием длительной его персистенции и реактивации в постнатальном периоде [10, 18].

Некоторые авторы указывают также на способность возбудителя краснушной инфекции подавлять иммунный ответ [3, 9]. В ответ на краснушную инфекцию в организме человека начинается продукция иммуноглобулинов класса М, направленных преимущественно к поверхностному гликопротеину Е₁ вириона краснухи. Затем происходит переключение иммунной системы на синтез иммуноглобулинов классов G и A. Сывороточные IgA направлены исключительно против капсидного белка вируса (С), тогда как IgG человека продуцируется ко всем трем антигенно значимым вирусным белкам С, Е₁ и Е₂ [1, 4].

Иммунологическим маркером первичной манифестной или клинически бессимптомной краснушной инфекции являются специфические антитела IgM к вирусу краснухи. Они появляются в первые дни заболевания, достигают максимального уровня на 2-3 неделе и обычно полностью исчезают через 1-2 месяца. Антитела IgG появляются на 2-4 дня позже вирусспецифических IgM, нарастают до максимального уровня через месяц от начала заболевания и персистируют в крови в течение всей жизни [8, 20].

При врожденной краснухе иммунный ответ имеет ряд характерных закономерностей. Если мать переболела краснухой в период беременности, но плод не был инфицирован, то материнские IgG антитела передаются плоду уже с 12-16 недели, тогда как материнские IgM антитела обычно через плаценту не проходят. Пассивные IgG антитела исчезают у ребенка в течение 6-10 месяцев после рождения. В тех случаях, когда произошло внутриутробное инфицирование, у зараженного плода, наряду с появлением материнских IgG антител, на 16-24 неделях развития начинают вырабатываться собственные вирусспецифические IgM антитела, которые могут персистировать у ребенка с врожденной краснухой в течение длительного времени после рождения - до 6 месяцев; у 60% детей эти антитела обнаруживаются и в течение второго полугодия жизни. Со второй половины первого года жизни у детей с врожденной краснухой начинают продуцироваться специфические IgG антитела, наличие которых подтверждается в 95% случаев. Эти дети могут

выделять вирус на протяжении первого года жизни (а иногда и дольше); таким образом, они могут быть источником краснушной инфекции для других людей. Существенно то, что доказана низкая avidность этих антител.

Хроническая инфекция плода развивается, несмотря на то, что вирусемия сопровождается трансплацентарным переходом материнских IgG-антител и выработкой плодом антител класса IgM, а затем и IgG. При неспособностях антител очистить организм от вируса и при постоянной стимуляции вирусом иммунной системы создаются условия для развития в последующем иммунопатологических процессов. Таков, очевидно, генез более поздних осложнений ВК, таких как сахарный диабет, тиреоидит, панэнцефалит [5, 12].

Ежегодно в России регистрируются лишь единичные случаи врожденной краснушной инфекции, тогда как по экспертной оценке число заболеваний должно составлять не менее 360 случаев. Многообразие и сходство клинических проявлений врожденных инфекций, вызываемых вирусами краснухи, цитомегалии, герпеса простого, а также при токсоплазмозе, весьма затрудняет расшифровку этиологии врожденной патологии. Подобная ситуация обуславливает то обстоятельство, что на первый план диагностики этих инфекций выдвигаются лабораторные методы исследований.

В связи с отсутствием патогномичных клинических признаков краснухи дифференциальный диагноз этого заболевания базируется на современных методах лабораторного исследования. Проблема быстрой и точной диагностики приобретает особую важность в двух случаях. Во-первых, при экзентематозных инфекциях у беременных женщин или при угрозе их заболевания после контакта с больными краснухой. Одной из важных задач при этом становится выявление инаппарантной краснухи, тератогенная опасность которой для плода не уступает манифестным формам заболевания. Во-вторых, в случаях этиологической верификации диагноза внутриутробного заражения у новорожденных. Многообразие и сходство клинических проявлений таких врожденных инфекций как краснухи, токсоплазмоза, цитомегаловирусной, Эпштейна-Барр вирусной и вызванной вирусом простого герпеса обуславливают ситуацию, когда основным элементом диагностики становятся лабораторные методы исследования [6].

Наиболее широко в лабораторной диагностике краснухи применяют серологические методы исследования. Для диагностики краснухи, приобретенной в результате контактов с больными лицами, широко используются методы исследований, направленные на выявление сероконверсии, нарастания титров специфических антител, обнаружение ранних иммуноглобулинов М и низкоавидных IgG к этому вирусу [2, 15]. Перенесенную краснуху, а также постинфекционный и поствакцинальный

иммунитет подтверждают обнаружением диагностического уровня специфических антител класса IgG. В лабораторной практике для этих целей ранее широко использовали такие методы как реакция торможения агглютинации (РТГА), реакция нейтрализации (РН), реакция связывания комплемента (РСК), иммунофлюоресцентный метод (ИФ), реакция радиального гемолиза в геле (РРГ), реакция пассивной гемагглютинации (РПГА), латексагглютинации (ЛА), радиоиммунологический анализ (РИА) [6, 11].

В последние годы широкое применение нашел высокочувствительный и специфичный иммуноферментный анализ (ИФА), как наиболее точный, чувствительный, ранний и хорошо стандартизированный в связи с выпуском большого количества коммерческих стандартизированных диагностических тест-наборов. Появились новые подходы к решению вопросов быстрой диагностики вирусных инфекций, основанные на обнаружении вирусспецифических иммуноглобулинов G с низкой avidностью, образующихся в ранние сроки после инфицирования. В отношении краснухи показана возможность выявлять с помощью ИФА антитела с низкой avidностью с целью диагностики инфекции и врожденной краснухи.

С использованием ИФА разработан метод дифференциации IgG с разной avidностью, основанный на способности комплекса вирусного антигена и специфических антител IgG с низкой avidностью разрушаться под действием реагентов, денатурирующих белок – мочевины или диэтиламина. Комплексы антигена с высокоавидными антителами обладают выраженной устойчивостью к воздействию этих реагентов. У лиц, перенесших краснуху в отдаленном прошлом, или реинфицированных низкоавидные IgG отсутствуют. Применение этого метода позволяет с высокой степенью вероятности диагностировать свежее инфицирование, что особенно важно для беременных, которые не помнят свой анамнез детских болезней и впервые проходят обследование на краснуху в связи с контактом с краснушным больным [7]. Рядом исследователей ранее была установлена длительная продукция низкоавидных антител при врожденной краснухе [2, 17].

Сравнительное изучение avidности IgG к вирусу при обследовании привитых, а также пациентов, заболевших краснухой или другими экзантемными заболеваниями, и практически здоровых лиц выявило сходные закономерности в поствакцинальном и постинфекционном гуморальном иммунитете. Вирусспецифические низкоавидные IgG обнаруживались у лиц с приобретенной краснухой в первые 7 недель от начала заболевания и у привитых, обследованных через 6 недель после вакцинации. Частота обнаружения низкоавидных антител в образцах сывороток крови от заболевших краснухой составила 96%, после прививки неиммунных лиц этот показатель равнялся 75% [16].

Совокупность результатов прямых и непрямых методов исследования позволяет установить этиологию заболевания, а также определить его остроту и стадию. В качестве основного способа этиологической верификации инфекционного заболевания в настоящее время используется молекулярно-биологический метод — полимеразная цепная реакция (ПЦР).

Для внутриутробной краснухи характерна высокая частота выделения вируса из плаценты и различных органов плода. Так, у детей с врожденной краснухой в возрасте до 1 месяца частота выделения вируса из отделяемого носоглотки, конъюнктивы, а также из кишечника, мочи и спинномозговой жидкости составляет 84%, а к концу первого года жизни — до 11%. С целью ранней диагностики внутриутробного заражения для ПЦР-исследования может быть использована кровь из пуповины, полученная путем кордоцентеза. Вирус краснухи удавалось выделить из околоплодных вод, ворсинок хориона, полученных от зараженных беременных женщин с помощью трансабдоминального амниоцентеза.

Таким образом, при наличии клинико-анамнестических данных, указывающих на вероятность ВУИ у новорожденного ребенка, верификацию заболевания необходимо проводить с использованием комплекса прямых и непрямых методов исследования. Серологические исследования, как компонент комплексного изучения этой проблемы, позволяют изучить распространение краснухи среди беременных, контактных или оказавшихся в очагах этой инфекции, а также расшифровке этиологической роли вируса краснухи в развитии врожденной патологии. При этом обследование новорожденных и детей первых месяцев должно обязательно включать методы, направленные как на непосредственное выявление возбудителя заболевания, его генома или антигенов, так и на обнаружение маркеров специфического иммунного ответа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айламазян Э.К., Баранов В.С. Пренатальная диагностика наследственных и врожденных болезней. // М:МЕДпресс. информ. 2006. - С.241-267.
2. Актуальные проблемы эпидемиологии перинатальных инфекций. / Г.П.Бусуек, И.А.Шагинян, С.А.Марголина и др. // Эпидемиология и инфекционные болезни. — М., 2006. - №1. — С.4-7.
3. Букова В., Ходырева Г., Мельник А., Катеринчук Н., Цуркан Л. Оценка риска врожденной краснухи в Республике Молдова. // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. — 2007. -№4. С.116.
4. Букова В., Пештеряну М., Ходырева Г., Мельник А., Гори А., Денисова Н. Иммуитет против кори, краснухи, дифтерии и столбняка у новорожденных и их матерей. // Журнал

микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. — 2007. -№4. С.116-117.

5. Даминов Т.А., Таджиева Н.У. Значение лабораторной диагностики в выполнении программы элиминации кори, краснухи и синдрома врожденной краснухи в Узбекистане. // O'zbekiston tibbiyot jurnali. - Ташкент, 2006. - №1 — С.45-47.

6. Десяткова Р.Г. с соавт. Авидность иммуноглобулина G к вирусу краснухи при поствакцинальном и постинфекционном иммунитете // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. — 2007. -№4. С.6-11.

7. Игнатъева Р.К. Перинатальные проблемы в России: мифы и реальность. //М. 2006, №3.

8. Кулакова Н.А. Уровни антител к вирусам кори, эпидемического паротита и краснухи у взрослых, страдающих хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). //Инфекционные болезни. — 2009. Том7. -№2.-С.87.

9. Кулаков В.И., Исаков Ю.Ф., Кучеров Ю.И., Байбарина Е.Н. Пренатальная диагностика и лечение врожденных пороков развития на современном этапе. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2006. Том51. -№6. — С63-65.

10. Лаврентьева И.Н., Семериков В.В., Жебрун А.Б., Фельдблюм И.В., Марков А.В. Краснуха в России: изменчивость возбудителя в период вакцинапрофилактики инфекции. // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. — М., 2008. - №3. — С.26-31.

11. Мальцева Н.Н. Сероэпидемиологический надзор за постнатальной и врожденной краснухой. // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. — М., 2006. - №1. — С.31-34.

12. Матвиенко Н.А. Профилактика внутриутробных инфекций // Журнал «Трудный пациент» - 2006. -№9.-С.22-29.

13. Руководство по организации эпидемиологического надзора за корью, краснухой и врожденной краснушной инфекцией в Европейском регионе ВОЗ. // ВОЗ. — 2007. — С.11-52.

14. Самойлов Е.О., Ермолович М.А., Семейко Г.В., Титов Л.П.. Результаты вакцинопрофилактики краснухи в Республике Беларусь: отсутствие синдрома врожденной краснухи. // Вакцинация. — 2008. - №1-2 (52). — С.15-18.

15. Тюников Г.И., Яшина Л.Н., Серегин С.В., Терновой В.А., Петрова И.Д., Малкова Е.М., Устинова Е.Н., Нетесов С.В., Дроздов И.Г., Петров В.С. Генотипирование вируса краснухи, циркулирующего на территории западной Сибири России в эпидемический период 2004-2006 годов. // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. - М., 2007. - №6. — С.26-29.

16. Фельдблюм И.В., Сармометов Е.В., Мокова Н.М., Малкова А.М., Девятков М.Ю. Эпидемиологический мониторинг в системе эпидемиологического надзора за синдромом врожденной краснухи на территории Пермского края. ЗНиСО, 2007, №11 (176), С. 8-14.

17. Хаматханова Е.М., Кучеров Ю.И. Эпидемиологические аспекты врожденных пороков. // Российский вестник перинатологии и педиатрии, М., 2007, 6: С.35-39.

18. Элиминация кори и краснухи и предупреждение врожденной краснушной

инфекции / Стратегический план Европейского региона ВОЗ на 2005-2010гг.// ВОЗ – Дания. 2005. 37с.

19. Юрьев В.В., Симаходский А.С. с соавт. Рост и развитие ребенка // краткий справочник-Питер-2007г. 3-е издание, С.89-99.

20. Torun S. D., Bakirci N. Vaccination coverage and reasons for non-vaccination in a district of Istanbul.//BMC Public Health. -2006.- V.6.- P.125.

21. WHO Manual for the Laboratory Diagnosis of Measles and Rubella Virus Infection. // Geneva, World Health Organization, 2006. In Press. - 116pp.