

*На правах рукописи*

**МАЛЬЧИКОВ ИГОРЬ АЛЕКСАНДРОВИЧ**

**ЗНАЧЕНИЕ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ В ПАТОЛОГИИ,  
СВЯЗАННОЙ С НАРУШЕНИЯМИ  
ПРОТИВОИНФЕКЦИОННОЙ ЗАЩИТЫ, И МЕТОДЫ ИХ  
ВЫЯВЛЕНИЯ**

14.00.36 - аллергология и иммунология  
03.00.06 - вирусология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Екатеринбург - 2007

Работа выполнена в лаборатории вирусных инфекций ФГУН «Екатеринбургский научно-исследовательский институт вирусных инфекций» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, на кафедре хирургической стоматологии и на кафедре внутренних болезней № 2 ГОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию.

**Научные консультанты:**

доктор медицинских наук, профессор,  
заслуженный деятель науки РФ

Нина Поликарповна Глинских

доктор медицинских наук, профессор

Ирина Александровна Тузанкина

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук, профессор  
доктор медицинских наук, профессор  
доктор медицинских наук, доцент

Сибиряк Сергей Владимирович  
Кокорев Валерий Серафимович  
Гусев Евгений Юрьевич

**Ведущее учреждение:** Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П.Чумакова РАМН, г. Москва

Защита диссертации состоится “ \_\_\_\_ ” \_\_\_\_\_ 2007 г. в \_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 004.027.01 при Институте иммунологии и физиологии УрО РАН по адресу: 620049, г. Екатеринбург, ул. Первомайская, д.106. Факс (343) 374-47-34

С диссертацией можно ознакомиться в Центральной научной библиотеке УрО РАН (620041, г. Екатеринбург, ул.С.Ковалевской, д.22/20), с авторефератом диссертации - на сайте ВАКа Министерства образования и науки РФ – [http://referat\\_vak@ministry.ru](http://referat_vak@ministry.ru)

Автореферат разослан “ \_\_\_\_ ” \_\_\_\_\_ 200 \_\_\_\_ г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук, профессор

И.А. Тузанкина

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

*Актуальность исследования.* Одной из серьезных проблем современности являются нарушения взаимоотношений микро- и макроорганизмов, которые во многом определяются состоянием окружающей среды, а также произошедшими изменениями эндоэкологического равновесия в пользу вирусного микроокружения. Вследствие этого персистирующие вирусные инфекции рассматриваются не только как инфекционное заболевание, но и как проявление глубоких генетических нарушений внутренней среды организма человека, ведущих к необратимым для него, как биологического вида, последствиям (Черешнев В.А., 2000). Существует мнение о том, что в развитии многих патологических состояний ведущая роль принадлежит вирусам, однако, продолжается поиск доказательств характера их участия - либо в роли этиологического фактора, либо триггера (Цинкернагель Р.М., 2005). Значительная роль во взаимодействии организма с внешней средой принадлежит иммунной системе. Известно, что иммунитет – это комплекс реакций, направленных на поддержание постоянства внутренней среды организма. Его дисбаланс приводит к развитию иммунопатологических состояний - синдрому нарушений противoinфекционной защиты, аллергии, аутоиммунным и пролиферативным процессам (Петров Р.В., 1989). Реакции иммунной системы на различные этиологические факторы правомерно рассматривать как ведущие и формирующие основное звено патогенеза инфекционного процесса (Черешнев В.А. с соавт., 2006, Сепиашвили Р.И., 2003).

Вирусные инфекции, приводя к развитию иммунопатологических процессов, способствуют развитию патологических состояний во многих системах организма. Это особенно важно в критические периоды развития человека – антенатальный, период раннего детства и старения.

В настоящее время важное значение приобретает оценка происходящих иммунологических изменений при развитии инфекционных процессов и патологических состояний с ними связанных. Особенно при различных физиологических состояниях, определяющих здоровье поколений, одним из которых является беременность. Баланс иммунологических факторов может обеспечивать как физиологическое течение беременности, так и защиту организма женщины и плода от вирусной инфекции. Но некоторые изменения, в том числе дисбаланс выработки активных форм кислорода

нейтрофилами и продукции противовирусных цитокинов клетками иммунной системы, приводят к патологии беременности, проявляющейся в преждевременном её прерывании, задержке внутриутробного развития плода. При этом недостаточная иммунокомпетентность женщин является одной из причин внутриутробного инфицирования плода (Ганковская Л.В. с соавт., 2006; Соловьева А.С. с соавт., 2006; Зуйков И.А. с соавт., 2006).

В последние десятилетия внимание исследователей все чаще привлекает наличие связи инфекционных агентов, включая вирусы, с формированием различных воспалительных процессов, в том числе при заболеваниях опорно-двигательного аппарата (ОДА), широкое распространение которых наблюдается с развитием цивилизации (Никонова Е.П., 2000; Ивашкин В.Т., 2005; Cai X.Y. et.al., 2003; Regev E. et.al., 2003). Заболевания, поражающие крупные и мелкие суставы, в частности височно-нижнечелюстной сустав (ВНЧС), составляют проблему в клинической практике. Они могут приводить к длительной нетрудоспособности из-за частых обострений, принимать хроническое течение (Насонова В.А., 2000; Фоломеева О.М., 2001). Но имеющиеся в настоящее время данные недостаточно отражают этиопатогенетическую роль отдельных вирусов и их возможных сочетаний. В проводимых исследованиях зачастую не учитываются активность и локализация патологических процессов, диагностика которых требует постоянного совершенствования. Вопросы влияния различных видов возбудителей на клинические проявления и особенности течения болезней, на характер иммунного ответа, до сих пор остаются окончательно не решенными (Королев М.А., 2001; Соколова Л.А., 2002). Для решения вопросов о возможности распространении воспалительного процесса в суставах и торпидности к терапевтическим мероприятиям необходимо получение объективных данных об этиопатогенезе заболеваний ОДА

Используемые в настоящее время методы выявления этиопатогенетических факторов имеют ряд недостатков - они весьма дорогостоящи, информативность их повышается лишь при комплексном повторном их применении в динамике патологического процесса. В этой ситуации особую значимость приобретают иммунологические исследования, помогающие выявить и проанализировать взаимосвязь вирусных агентов с развитием, как инфекционных заболеваний, так и индуцируемых ими патологических процессов,

происходящих в макроорганизме, а также предупредить осложненное течение заболеваний путем своевременной и целенаправленной коррекции терапевтических комплексов.

Таким образом, высокая социально-экономическая значимость и широкая распространенность патологии беременности и детей раннего возраста, а также заболеваний ОДА, существующие недостатки в их диагностике, делают актуальными исследования этиопатогенеза указанных состояний и поиска новых информативных и экономичных методов их диагностики.

**Цель исследования.** Определение значения вирусных инфекций в развитии патологических процессов при нарушениях противoinфекционной защиты организма и разработка новых инструментально-диагностических способов их выявления.

**Задачи исследования:**

1. В эксперименте на животных оценить возможность вовлечения ОДА в инфекционный процесс, связанный с респираторными и герпетическими вирусами.
2. Определить морфологические признаки возможного присутствия вирусных агентов респираторной и герпетической группы в синовиальной жидкости с оценкой их роли в поражении суставов методом электронной микроскопии.
3. Оценить различия морфотекстур биологических жидкостей больных с различными патологическими процессами ОДА, развившимися при участии респираторных и герпетических вирусов, методом поляризационной микроскопии.
4. Дать характеристику иммунологическому профилю больных с патологией ОДА, имеющих клинико-лабораторное подтверждение наличия респираторной, герпетической инфекции и выявить специфические иммунологические изменения у больных с различными заболеваниями ОДА.
5. Охарактеризовать состояние иммунной системы у женщин во время беременности и оценить роль персистирующих вирусных агентов респираторной, герпетической групп в формировании патологии плода.
6. Дать сравнительную оценку состояния иммунной системы детей раннего возраста, имеющих нарушения противoinфекционной защиты, и их матерей, с оценкой роли вирусных агентов в формировании патологии.

***Научная новизна.***

Впервые получены данные, свидетельствующие об инфицировании суставов респираторными и герпетическими вирусами, которые могут рассматриваться не только как триггерные, но и как этиологические факторы при развитии различной патологии ОДА.

Впервые методом электронной микроскопии в синовиальной жидкости больных с поражениями ОДА обнаружены вирусы герпеса.

Получены новые данные о том, что на фоне нарушения противоинфекционной защиты у беременных, при инфицировании их респираторными вирусными агентами, происходит реактивация персистирующих в организме женщины герпесвирусов, что приводит к вовлечению в инфекционный процесс социально значимых возбудителей, таких как вирусы гриппа и энтеровирусы Коксаки группы В, наряду с бактериальными и грибковыми инфекционными агентами.

Представлены новые данные о специфических изменениях иммунологического профиля, развивающихся в различные периоды беременности у женщин, а также у детей раннего возраста на фоне респираторной, герпетической и энтеровирусной инфекций.

Определено значение вирусных агентов в развитии инфекционной патологии новорожденных и детей раннего возраста, развившейся на фоне синдрома нарушений противоинфекционной защиты и индуцируемой патологией матери.

Проведена оценка иммунологического профиля матерей, имеющих новорожденных и детей раннего возраста с синдромом нарушений противоинфекционной защиты.

Определено место внутриутробного инфицирования детей в структуре инфекционных заболеваний новорожденных и детей раннего возраста, госпитализированных в стационарные отделения с синдромом нарушений противоинфекционной защиты.

На основе поляризационной микроскопии разработаны диагностические морфотекстурные тесты для использования в комплексной диагностике патологии ОДА, определены отличия частоты встречаемости морфологических текстур при различных инфекционных процессах вирусной этиологии.

**Практическая значимость работы.** Результаты проведенных исследований продемонстрировали необходимость использования клинико-лабораторного и иммунологического обследования больных различными заболеваниями, ранее не относимыми к инфекционным, для выявления вирусиндуцированных процессов, имеющих эпидемиологическую значимость в силу их распространенности, в целях определения стадии активности патологического процесса, характера нарушений противоинфекционной защиты организма и индуцированных вирусами аутоиммунных процессов. Использование в практической деятельности данных таких обследований дает возможность предупредить развитие осложнений, выработать эффективные меры терапевтической и профилактической направленности.

Полученные нами новые данные о роли инфекционных вирусных агентов в развитии патологии ОДА, позволят использовать их для определения спектра терапевтических вмешательств, направленных на повышение эффективности проводимого лечения.

Выявленные данные о том, что изменения клеточных иммунологических параметров - ведущий механизм в патогенезе развития заболеваний ОДА герпетической этиологии, открывают практическую перспективу повышения эффективности планируемого лечения за счет включения в терапевтический комплекс иммуностропных препаратов, прицельно действующих на клеточные механизмы противоинфекционной защиты.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что у иммунокомпromетированных женщин, не подготовленных к беременности профилактическими мероприятиями, обеспечивающими ее физиологическое течение, встреча с инфекционными агентами во время беременности заканчивается развитием инфекционного заболевания, что увеличивает риск инфицирования плода и угрозу прерывания беременности.

Выявленные факты, свидетельствующие о том, что у детей, родившихся от матерей с респираторными, герпетическими и энтеровирусными инфекциями, достоверно чаще наблюдались недоношенность и пороки развития, такие как врожденные пороки сердца, атрезия прямой кишки, расщелины неба и др., позволяет направить мероприятия по предупреждению их развития в сторону профилактики инфекций и улучшению функционирования иммунной системы.

Использование метода поляризационной микроскопии позволит получать более экономичным и менее трудозатратным путем подтверждение наличия специфических изменений при различных заболеваниях ОДА, протекающих с участием респираторных и герпетических вирусов. Получаемые результаты исследований могут быть применены в комплексном диагностическом процессе, а также в качестве скринингового метода получения диагностически значимой информации, определяющей последующий выбор тактики лечения больных. Они могут быть использованы при дальнейших исследованиях в области вирусологической и клинической иммунологии.

**Положения, выносимые на защиту:**

1. Вирусные агенты респираторной и герпетической группы непосредственно участвуют в полиорганным патологическом процессе с поражением различных систем организма, в т.ч. опорно-двигательного аппарата, сопровождаясь функциональными нарушениями клеточных и гуморальных параметров иммунной системы.

2. Перенесенная беременными женщинами респираторная инфекция может приводить к иммунодепрессивному состоянию, что ведет к обострению герпетической инфекции, персистирующей в организме, и способствует развитию осложнений беременности, преждевременных родов, патологическому их течению, формированию пороков развития у детей и синдрома нарушений противoinфекционной защиты, что сопровождается изменениями в структуре тимуса и микст – инфицированием бактериальными и грибковыми агентами.

3. Спектр актуальных вирусных агентов при патологических состояниях у беременных женщин достоверно различен.

4. Биологические жидкости организма человека и животных характеризуются специфическими морфо-текстурными особенностями, визуализирующими физико-химическое состояние многокомпонентных коллоидных систем, состоящих из липидов, полипептидов, белков и солей, выявляемыми методом поляризационной микроскопии, результаты которого, в комплексе с другими лабораторными методами, могут служить маркерами патологии опорно-двигательного аппарата, протекающей с участием инфекционных вирусных агентов.

**Внедрение результатов исследования.** Результаты исследования внедрены в практику работы городского ревматологического отделения ЦГБ № 6 г. Екатеринбурга и стоматологической клиники ГОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия». Материалы диссертации вошли в учебные программы для студентов и врачей факультета усовершенствования врачей хирургической стоматологии ГОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия».

**Апробация работы.** Основные положения диссертации доложены на итоговой научно-практической конференции ЕНИИВИ (Екатеринбург, 1999); VII Всероссийском съезде стоматологов (М., 2001); 1 общероссийском конгрессе стоматологов (Пермь, 2001); VII Всероссийской научно-практической конференции (М., 2001); на III съезде ревматологов России (Рязань, 2001); 1 конференции иммунологов Урала (Екатеринбург, 2001); научно-практическом симпозиуме «Технологии генодиагностики в практическом здравоохранении» (Москва, 2002); 4 Всероссийской научно-практической конференция «Генодиагностика инфекционных заболеваний» (Тверь, 2002); объединенном иммунологическом форуме (Екатеринбург, 2004); Всероссийском стоматологическом форуме «Дентал-ревю» (Москва, 2005); научно-практической конференции «Актуальные вопросы клинической гнатологии» (Тюмень, 2005); V Всероссийском конгрессе «Эстетика в стоматологии, новые технологии в стоматологии» (Екатеринбург, 2005); окружной научно-практической конференции «Актуальные аспекты вирусных инфекций в современный период» (Екатеринбург, 2007), 8-ой международной летней школе им. J. Humphrey «Immunology and Viral Infection» (Москва, 2007).

**Публикации.** Основные результаты исследования опубликованы в 48 печатных работах. В том числе в 5 изданиях, рекомендованных ВАК, издан «Атлас текстур биожидкостей кристаллов при патологии суставов», получено 4 патента на изобретение, 2 свидетельства о депонировании и регистрации произведения – объекта интеллектуальной собственности.

**Объем и структура диссертации.** Работа изложена на 251 странице машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы описания материалов и методов, 4 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка используемой литературы, включающего 427

источников, в том числе 276 отечественных и 151 зарубежных. Работа иллюстрирована 34 рисунками, 15 таблицами и 3 схемами.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа проводилась в течение 1998-2006 гг. Объем выполненных исследований представлен на схеме 1. В экспериментальных исследованиях использовано 150 лабораторных животных (мышей), на биологическом материале которых проведено 2392 лабораторных теста. Обследовано всего 785 человек. Проведено 18523 лабораторных теста, 1146 инструментально-диагностических и 164 морфологических исследований.

**Экспериментальные группы.** Для моделирования *гриппозной инфекции* были сформированы следующие группы:

- **группа Ia** - мыши массой 10-12 г ( $n=30$ ), которых инфицировали под эфирным наркозом интраназально по 0,05 мл аллантоисной жидкости, содержащей вирус гриппа APR/8/34 (H1N1);

- **группа Ib** - контрольные мыши массой 10-12 г ( $n=30$ ), которым интраназально вводили физиологический раствор в объеме 0,05 мл.

Для моделирования *герпетической инфекции* были сформированы:

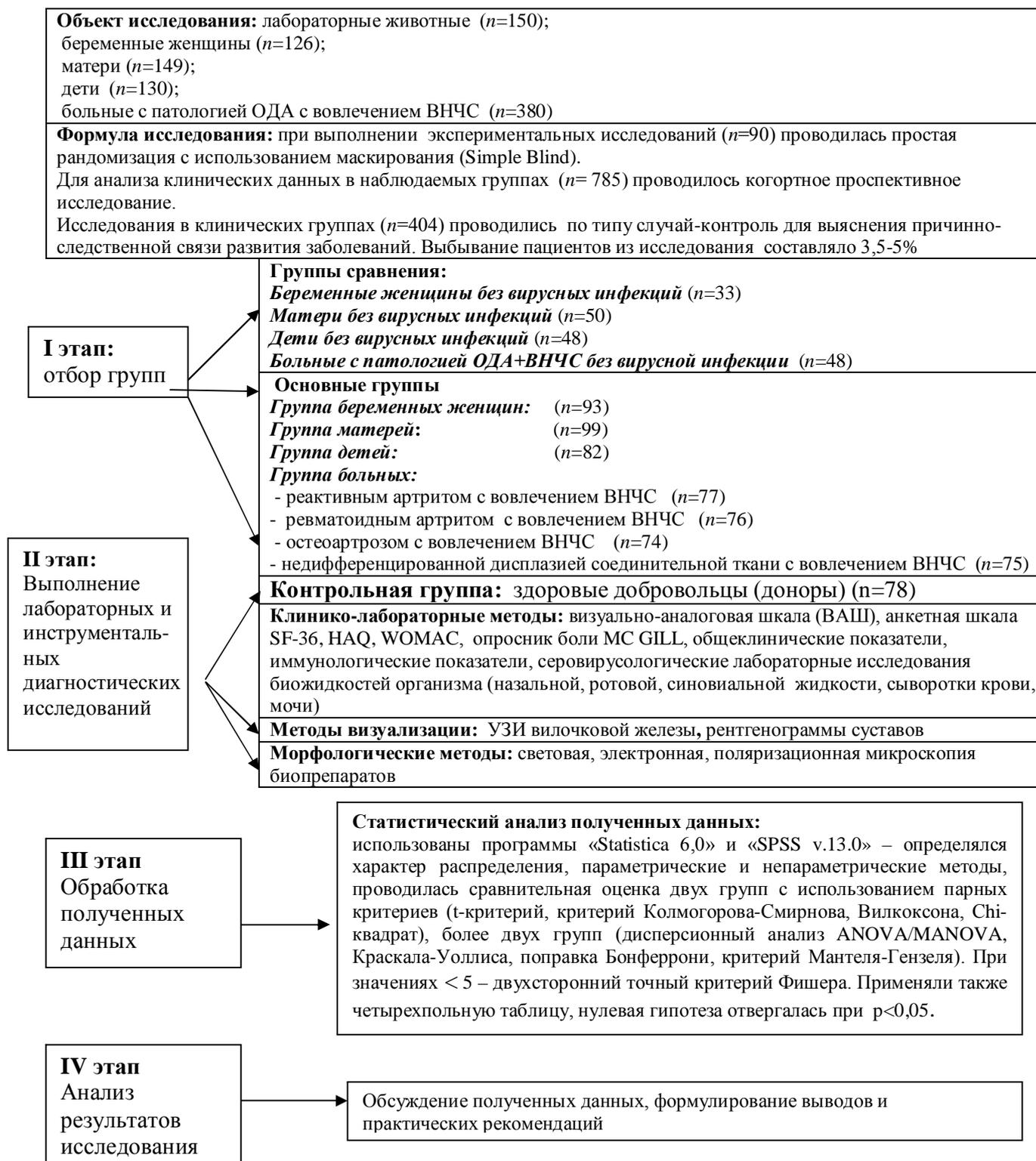
- **группа Pa** - мыши массой 20-22 г ( $n=30$ ), которые были инфицированы внутрибрюшинно ВПГ с инфекционным титром 4,5 lg ТЦП<sub>50/мл</sub>: в объеме 0,2 мл - для воспроизведения острой герпетической инфекции;

- **группа Pb** - мыши ( $n=30$ ) доза вируса 0,02 мл – для моделирования хронической герпетической инфекции (доза была подобрана предварительно опытным путем);

- **группа Pв** – контрольные животные ( $n=30$ ), которым внутрибрюшинно вводили 0,2 мл 0,9% физиологического раствора.

Под рауш-наркозом проводили декапитацию мышей. Для исследования использовали ткани легких, мозга, печени, почек и суставов, с последующим их гистологическим анализом. Отбор материалов и органов осуществляли в динамике на 2,5,7,10,15,25,30 и 45 сутки с момента инфицирования. Методом поляризационной микроскопии проведены исследования биологических жидкостей мышей (ротовой жидкости, сыворотки крови, мочи).

## Материалы и методы, используемые в работе



(всего 598 исследований). Одновременно проводили отбор секционного материала и его исследование в РИФ с целью обнаружения антигенов вирусов гриппа и простого герпеса (всего 900 исследований).

**Клинические группы.** Больные с патологией ОДА с вовлечением ВНЧС (n=380) находились на стационарном лечении в ревматологических отделениях ГКБ №6, ОКБ №1, а также амбулаторно наблюдались в артрологическом центре стоматологической клиники Уральской государственной медицинской академии г. Екатеринбурга (всего 7812 исследований).

При формировании клинических групп больных с патологией ОДА учитывались следующие факторы:

- а) наличие лабораторно подтвержденных вирусных инфекций;
- б) достоверно верифицированный в процессе всестороннего медицинского обследования клинический диагноз;
- в) наличие артритов периферических суставов;
- г) исключение других артритов (септический артрит, Лайм-артрит и спондилоартропатии).
- д) для РА и ОА - наличие II, III и IV рентгенологических стадий заболевания по Келгрону;
- е) для РА - подтверждение активности патологического процесса (по острофазным белкам СРП, СОЭ);
- ж) при РеА наличие урогенитальной инфекции в стадии ремиссии, а также наличие факторов, свидетельствующих о предшествующих инфекциях (заболевания, возникшие в пределах 4-х недель до клинических проявлений артрита); з) информированное согласие пациентов на проведение исследований.

Критерии исключения из исследования:

- а) наличие острых и обострение хронических (кроме респираторных и герпетических) инфекционных заболеваний;
- б) тяжелая сопутствующая патология сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, пищеварения, печени, системы крови;
- в) отсутствие достоверных критериев для постановки диагноза РеА, РА, ОА, НДСТ;

г) для РА - отсутствие данных, подтверждающих активность процесса по острофазовым белкам (СОЭ, СРП);

д) наличие бактериальной инфекции (при проведении исследований методом поляризационной микроскопии);

е) несоблюдение протокола исследования, отказ больного или его родственников от проведения дополнительных методов обследования.

С патологией ОДА обследовано 302 пациента, которые были распределены на 4 группы.

**Группа I** - больные ревматоидным артритом (РА) с вовлечением ВНЧС ( $n=76$ ). Диагноз РА ставили с учетом диагностических критериев Американской ревматологической ассоциации (1987), а при его формулировке использовали классификацию РА, предложенную Институтом ревматологии (1989).

**Группа II** - больные реактивным артритом (РеА) с вовлечением ВНЧС ( $n=77$ ). Диагноз РеА формулировали с учетом диагностических критериев, принятых на III международном Конгрессе (Берлин, 1995) согласно международной классификации болезней МКБ-10 (Москва, 1996).

**Группа III** - больные с остеоартрозом (ОА) с вовлечением ВНЧС ( $n=74$ ).

**Группа IV** - пациенты с недифференцированной дисплазией соединительной ткани (НДСТ) с вовлечением ВНЧС ( $n=75$ ). Диагноз ОА и НДСТ выставляли в соответствие с международной классификацией болезней МКБ-10 (Москва, 1996).

Исследование иммунологического профиля проведено у 86 больных с диагнозом реактивный, ревматоидный артрит и остеоартроз, у которых клинически и лабораторно подтверждено наличие респираторной или герпетической инфекций. Сформированы 3 группы больных, каждая из которых состояла из трех подгрупп, выделенных по характеру присутствия или отсутствия вирусной инфекции.

**Группа I** – больные «ревматоидным артритом» ( $n=46$ ): 1.1. – РА с герпетической инфекцией ( $n=16$ ); 1.2. – РА с респираторной инфекцией ( $n=14$ ); 1.3. – РА без этих инфекций ( $n=16$ ).

**Группа II** – больные «реактивным артритом» ( $n=48$ ): 2.1. – РеА с герпетической инфекцией ( $n=16$ ); 2.2.– РеА с респираторной инфекцией ( $n=15$ ); 2.3. – РеА без этих инфекций ( $n=17$ ).

**Группа III** – больные «остеоартрозом» ( $n=44$ ): 3.1. – ОА с герпетической инфекцией ( $n=15$ ); 3.2. – ОА с респираторной инфекцией ( $n=14$ ); 3.3. – ОА без этих инфекций ( $n=15$ ).

**Контрольная группа** – здоровые доноры ( $n=78$ ) отделения переливания крови, не имевшие достоверных отличий по полу и возрасту с основными группами, а также без нарушений иммунитета, респираторных и герпетических инфекций на момент исследования. Биоматериалы от лиц указанной группы были использованы для контроля исследований методом поляризационной микроскопии ( $n=62$ ) и иммунологических параметров ( $n=30$ ).

**Клинические исследования** беременных женщин проводили в отделении дородовой подготовки и в консультативной поликлинике при ГУНИИ ОММ г. Екатеринбурга (всего 3534 исследований). В результате клинико-anamnestического и лабораторного исследования были сформированы группы беременных женщин, имеющих лабораторно подтвержденную герпесвирусную ( $n=45$ ), респираторную ( $n=48$ ) и энтеровирусную ( $n=33$ ) инфекции.

Группу сравнения составили 33 женщины, которые во время беременности вышеуказанными инфекциями не болели. Обследованные группы беременных женщин по возрастной характеристике, соматическому статусу, акушерско-гинекологическому анамнезу и срокам беременности были сопоставимы между собой.

Клинико-лабораторные исследования детей с инфекционной патологией, имеющих признаки синдрома нарушений противоинфекционной защиты, и их матерей, проведены у госпитализированных в отделения патологии новорожденных и детей раннего возраста ОКДБ № 1 г. Екатеринбурга (всего 6547 исследований). Были сформированы группы матерей и их детей:

- **Ia** группа состояла из детей с герпетической инфекцией ( $n=31$ );
- **Iб** группа - дети с респираторной инфекцией ( $n=28$ );
- **Iв** группа – с энтеровирусной инфекцией ( $n=23$ ).
- **Iг** группа - без указанных инфекций ( $n=48$ ).

- **Па** группу составили матери с герпетической инфекцией в стадии обострения ( $n=39$ );

- **Пб** группу – с респираторной инфекцией ( $n=33$ );

- **Пв** группу – с энтеровирусной инфекцией ( $n=27$ );

- **Пг** группу составили 50 матерей без указанных инфекций.

Обследованные группы детей и их матерей по возрастной характеристике и соматическому статусу были сопоставимы между собой.

**Методы клинико-лабораторных исследований.** В соответствии с поставленными задачами у больных осуществляли определение наличия респираторных, герпетических и энтеровирусных инфекций лабораторными методами.

Для реакции иммунофлуоресценции использовали наборы НИИЭМ им. Гамалея РАМН, г. Москва – флуоресцирующие глобулины к антигенам вирусов гриппа А, В, парагриппа, аденовируса, респираторно-синцитиальному (РС), простого герпеса (ВПГ) и цитомегаловирусу (ЦМВ) – (5495 исследований).

Уровень специфических антител в сыворотке крови к респираторным вирусам определяли в реакции торможения гемагглютинации (РТГА) (4710 исследований), связывания комплемента (РСК) (785 определений) с использованием диагностикумов предприятия по производству диагностических препаратов НИИ гриппа РАМН, г.С-Петербург.

Серологические исследования по определению уровня специфических иммуноглобулинов в сыворотке крови к герпетическим вирусам проводили на оборудовании для иммуноферментного анализа (ИФА) фирм “Labsystems” (Финляндия) и “Abbott” (США) с использованием диагностических иммуноферментных систем «Вектор ВПГ(ЦМВ)-IgM-стрип» и «Вектор ВПГ(ЦМВ)-IgG-стрип», выпускаемые ЗАО «Вектор-Бест» (пос. Кольцово, Новосибирская обл.) – 1570 определений.

Выявление ДНК ВПГ и ЦМВ - методом полимеразной цепной реакции с использованием оборудования и диагностических наборов НП фирмы института физической и химической медицины «Литех» (г.Москва) -1900 тестов.

Для индикации наличия вирусов в синовиальной жидкости больных с патологией ОДА методами РИФ и РН использовали культуры клеток ЛЭЧ 4 (81), ФЭЧ, Vero, MDSK из

коллекции клеточных культур Екатеринбургского НИИ вирусных инфекций (312 исследований). Анализ и фоторегистрацию препаратов осуществляли на электронном микроскопе «ЭМВ-100ЛМ» при 28000-кратном увеличении.

В качестве биоматериалов для поляризационной микроскопии с поляризационными насадками МБИ-6 и микрофотонасадками МФН-10У4.2 при 200-кратном увеличении использовали: сыворотку крови, синовиальную жидкость, носовой секрет, ротовую жидкость и мочу (1900 определений).

Выполнено 4344 лабораторных иммунологических тестов, включающих определение популяций и субпопуляций лимфоидных клеток методом иммунофлуоресценции с использованием панели ФИТЦ-меченных моноклональных антител к мембранным CD-рецепторам. Исследования выполнены на проточных цитометрах FACScan (Becton Dickinson) и FC-500 (Becman-Coulter). Определение содержания иммуноглобулинов классов А, М, G в сыворотке крови проводили методом радиальной иммунодиффузии по Манчини (1964). Определение общего IgE - методом ИФА. Окислительно-восстановительную функцию (активность НАДФ-оксидазной системы) нейтрофилов оценивали с помощью НСТ-теста по стандартной методике. Показатели фагоцитарной активности нейтрофилов оценивали в тестах спонтанного и стимулированного микробными полисахаридами (зимозаном) фагоцитоза с латексными частицами. Оценку уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови, проводили методом преципитации в полиэтиленгликоле по общепринятой методике.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведено комплексное исследование, состоящее из экспериментального и клинико-лабораторного блоков исследований.

При выполнении экспериментальных исследований, мы учитывали возможность возникновения патологических изменений многих систем организма в результате действия респираторных и герпетических вирусов, включая патологические процессы в суставах.

В группе Ia (мыши с экспериментальной гриппозной инфекцией) при гистологическом исследовании были выявлены выраженные изменения в легких, печени и суставах.

В органах респираторного тракта наблюдались типичные патологоанатомические изменения, характерные для этой инфекции - дистрофия и некробиоз эпителия трахеи и бронхов с последующим отторжением клеток в просвет дыхательных путей.

В печени животных наблюдалась гиперемия и стаз в мелких сосудах и капиллярах, гидропическая дистрофия печеночных клеток с очаговым некробиозом и некрозом.

В тканях суставов фаза экссудативного воспаления синовиальной оболочки сопровождалась мукоидным набуханием. Отмечалась гиперплазия ворсин. Все это свидетельствует о роли вируса гриппа как инициатора сложнейших каскадных механизмов, ведущих к поражению всего организма.

В **группе Па** (животные с экспериментальной острой герпетической инфекцией) гистологическое исследование органов подтвердило типичные патолого-анатомические изменения, соответствующие их клиническим проявлениям.

В легких - отек перибронхиальных и периваскулярных пространств, циркуляторные нарушения, развитие мелкоочаговой, затем крупноочаговой пневмонии.

В белом веществе головного мозга развивались периваскулярные инфильтраты. Мягкая мозговая оболочка была отечна, полнокровна и инфильтрирована лимфоидными, лимфогистиоцитарными и лимфолейкоцитарными элементами.

В печени наблюдалась гиперемия и стаз в мелких сосудах и капиллярах, распространенная гидропическая дистрофия печеночных клеток с очаговым некробиозом и некрозом. В очагах некробиоза отмечалась значительная гистиоцитарная и макрофагальная инфильтрация. Наблюдалась краевая вакуолизация и некробиоз гепатоцитов, выявлялись двоядерные гепатоциты.

В почках имели место мелкие и крупные лимфоидные инфильтраты в интерстициальной ткани со сдавлением канальцев, а также дистрофические изменения канальцевого эпителия, полнокровие клубочковых и стромальных капилляров.

В тканях суставов исследуемых мышей наблюдалось воспаление, отек, мукоидное набухание, очаги фибриноида. Данные наблюдения также доказывали способность ВПГ вызывать аналогичные, множественные, системные процессы.

В **группе Пб** (животные с экспериментальной хронической ВПГ-инфекцией) при гистологическом исследовании в легких пролонгировались циркуляторные нарушения с

явлениями кровоизлияний, выраженным отеком перибронхиальных и периваскулярных пространств. В просвете альвеол наблюдали скопления отечной жидкости, продуктов распада некротизированных клеток и лейкоцитов.

В головном мозге наблюдались репаративные процессы с незначительными следами глиофиброзной пролиферации. Процессы резорбции и пролиферации затухали в динамике наблюдения.

В печени сохранялась гиперемия и стаз в мелких сосудах и капиллярах, в очагах некробиоза - гистоцитарная и макрофагальная инфильтрация.

В почках усиливались дистрофические изменения канальцевого эпителия, оставалось полнокровие клубочковых и стромальных капилляров.

В тканях суставов мышей обнаружено разрастание грануляционной ткани в субинтимальном слое, выраженный склероз синовиальной оболочки сустава и мукоидное набухание структур хрящевого матрикса, очаговая деструкция хондроцитов. Наблюдалось разрушение хряща с образованием узур, трещин и секвестров, что указывало на усугубление патологических процессов, приводящих к склеротическим, необратимым изменениям. Это, может быть связано с прямым и длительным воздействием вируса на ткань пораженного органа. Необходимо учитывать тот факт, что персистенция герпесвирусов в органах создает патогенетически неблагоприятные условия для функционирования последних, а также является одной из причин развития вторичных иммунных нарушений и состояний с этим связанных.

Столь выраженные изменения, происходящие в тканях и системах организма, не могли не повлиять на физико-химические свойства биожидкостей. Поэтому нами были проведены исследования последних, позволившие оценить возможность использования поляризационного метода для выявления в организме экспериментальных животных процессов, наблюдаемых при развитии респираторных и герпетических инфекций.

Достоверные отличия от контрольных показателей получены в следующих случаях.

У мышей, инфицированных вирусом гриппа, в сыворотке крови были выявлены средние сферодендриты и скелетные дендриты. В моче были найдены достоверные отличия по измененным сферолитам и трипельфосфатам;

У мышей, инфицированных ВПГ, в сыворотке крови появлялись такие структурные признаки, как средние сферолиты, средние, крупные сферодендриты, тонкие и скелетные дендриты. В ротовой жидкости – визуализировались маслянистые бороздки и веерные текстуры, аномальные связи «маслянистые бороздки–веерные текстуры» (МБ–ВТ), атипичные формы «веера». При исследовании мочи выявлены измененные и гигантские сферолиты и трипельфосфаты.

Полученные результаты продемонстрировали информативность поляризационно-микроскопического метода, который может быть использован в диагностическом процессе различных заболеваний в качестве дополнительного метода получения информации, что позволило нам применить его в дальнейшем для исследования биоматериалов различных групп больных.

***Клинико-иммунологическая характеристика больных с патологией ОДА при наличии у них вирусных инфекций***

Получены данные о том, что вирусы, особенно герпетической группы, служат триггерным фактором развития патологии ОДА, а в ряде случаев (РеА) в качестве этиологических факторов. У больных РеА, обследованных серологическими методами, определено диагностически значимое увеличение титров антител в сыворотке крови к вирусам гриппа в 26% случаев, к другим респираторным вирусам – 28,6%. Антитела IgM-класса к ВПГ – в 24,6%, к ЦМВ – 29,8% случаев. У больных РА – 21,1% , 19,7%, 17,8% и 17,8% случаев соответственно.

При исследовании синовиальной жидкости больных РеА вирусный агент гриппозной этиологии обнаружен в ней у 31,1% пациентов, у больных РА вирусный агент респираторной этиологии – в 31,4% случаев, герпесвирусной – в 30,3%.

Чрезвычайно сложно трактовать данные, оценивающие те виды инфекций, которые относятся к персистирующим формам, например герпетическую инфекцию, учитывая их неоднозначность. Также трудно прогнозировать тяжесть и спектр осложнений со стороны различных органов и систем организма после перенесенного инфекционного заболевания, в частности гриппозной этиологии. Поэтому представлялось важным сопоставить результаты, полученные нами с помощью разных лабораторных методов выявления данных инфекций у больных с патологией ОДА, для чего проведено сравнение частоты

выявления антигенов и антител к респираторным и герпетическим вирусам различными лабораторными методами.

Оказалось, что выявление антигенов и вирусов гриппа А, парагриппа, ВПГ и ЦМВ методом люминесцентной микроскопии чаще наблюдалось в группе больных РеА, гриппа В и аденовируса – в группе больных ОА ( $p < 0,05$ ). Реже всего – у пациентов с НДСТ.

По данным ИФА, антитела IgM класса к ВПГ и ЦМВ чаще всего выявлялись у больных РеА ( $p < 0,05$ ), реже – у больных ОА. Достоверно высокий уровень антител IgG класса ( $1:3200 >$ ) к ВПГ определялся у больных РеА, РА и ОА ( $p < 0,05$ ).

Чаще всего ДНК герпетических вирусов в биожидкостях определялась у больных РеА (ДНК ВПГ – 64,9%, ДНК ЦМВ – 29,7%).

При использовании метода вирусыведения на клеточных культурах вирусы гриппа и герпеса также достоверно чаще определялись в синовиальной жидкости больных РеА, реже – в группе больных РА ( $p < 0,05$ ). При этом обращает на себя внимание диагностически значимое увеличение антител к вирусу гриппа (18,2%) и ЦМВ (30,3%) в сыворотке крови у данных больных. Обнаружение антигенов и высоких титров антител к респираторным и герпетическим вирусам различными лабораторными методами, в основном у больных РеА, свидетельствует о взаимосвязи патогенеза заболеваний суставов и вирусной инфекции.

Совокупность полученных данных позволяет также утверждать, что имеет место непосредственная связь развития патологических процессов ОДА с указанными инфекциями.

При этом, реактивный артрит (РеА) можно рассматривать как воспалительный процесс вирусной этиологии в активной стадии заболевания, протекающий на фоне выраженного синдрома нарушений противоинфекционной защиты, для которого характерно: политопность инфекционных поражений, упорство и/или атипичность течения заболеваний, торпидность к терапевтическим мероприятиям, наличие множества этиологически значимых инфекционных агентов, в том числе бактериальных, грибковых (Петров Р.В. с соавт, 2002, Сепиашвили Р.И., 2003).

Подтверждения этому были получены проведенными иммунологическими исследованиями, выделением вирусов из синовиальной жидкости методом клеточных

культур и обнаружением их методом электронной микроскопии. Вирусный агент при РеА выступал в роли этиологического фактора.

Ревматоидный артрит (РА) – другое патологическое состояние, которое можно рассматривать как хронический иммунопатологический процесс аутоиммунного характера, возникающий у больных, перенесших острое воспалительное заболевание, о чем свидетельствовало проведенное иммунологическое исследование. В данном случае процесс носил иммуноопосредованный характер, а вирусы играли роль триггера.

Недостовверные отличия уровня антител к ВПГ (<1:3200) в сыворотке крови пациентов ОА, НДСТ и контрольной группы позволили констатировать отсутствие зависимости патогенеза данных заболеваний с герпесвирусной инфекцией.

Факт обнаружения антигенов вирусов в специфических клетках синовиальной жидкости наблюдаемых больных может свидетельствовать о присутствии данных инфекционных агентов в полости суставов, и, вследствие этого, развитии индуцированных вирусами патологических изменений, что было подтверждено различными лабораторными методами, в том числе и электронной микроскопией. В синовиальной жидкости больных РеА, РА, ОА были выявлены сформированные вирусные структуры, которые идентифицированы нами как принадлежащие герпетическому вирусу. Эти частицы находились в процессе репродукции, которая наблюдалась преимущественно у внутренней поверхности ядерной мембраны с нарушением ее целостности и выходом вирионов в перинуклеарное пространство и цитоплазму. Методом электронной микроскопии в синовиальной жидкости у больных с патологией ОДА респираторные вирусы не были обнаружены, хотя методом клеточных культур в этих же образцах биожидкостей они были выявлены.

Это может объясняться тем, что процесс инфицирования при гриппе происходит достаточно быстро, поэтому уловить высокую концентрацию патогена в суставе, необходимую для выявления методом электронной микроскопии, не всегда представляется возможным. При этом, изменения, характерные для вирусного воспаления, обнаружались в тканях суставов.. Такие гистологические данные были получены нами при проведении экспериментальных исследований на лабораторных животных.

При анализе иммунологических параметров здоровых лиц и лиц с патологией ОДА выявлено следующее (рис.1).

*У больных РА в зависимости от наличия или отсутствия инфекции:*

– при герпесвирусной инфекции – уменьшение количества лейкоцитов, относительного количества лимфоцитов, концентрации IgA, IgM в сыворотке крови, относительного количества CD3+ и CD4+лимфоцитов, субпопуляционного индекса, НСТ-теста стимулированного, увеличение таких показателей, как СОЭ, уровень ЦИК, сывороточной концентрации IgG, CD8+лимфоцитов, НСТ-теста спонтанного, т. е. происходило снижение фагоцитарных функций и числа иммунокомпетентных клеток, активация гуморальных параметров иммунитета;

– при респираторной инфекции – уменьшение относительного количества CD3+, CD4+лимфоцитов, увеличение общего количества лейкоцитов, СОЭ, ЦИК, концентрации сывороточных IgM и IgG, т. е. наблюдался дисбаланс клеточных и гуморальных параметров иммунитета;

– без вирусной инфекции – выявлено уменьшение количества CD3+ и CD4+лимфоцитов, увеличение ЦИК, содержания IgM в сыворотке крови; у этих больных основным диагностическим критерием являлось также наличие в сыворотке крови ревматоидного фактора – аутоантител IgM–класса.

*У больных ReA в зависимости от наличия или отсутствия инфекции выявлены следующие достоверные иммунологические особенности*

При герпетической инфекции – выявлено снижение количества лейкоцитов, лимфоцитов, концентрации IgA, IgM, относительного числа CD3+, CD4+ лимфоцитов, субпопуляционного индекса, функциональной активности нейтрофилов, увеличение СОЭ, уровня ЦИК, относительного числа CD8+ лимфоцитов, т. е. данные свидетельствуют о нарушениях функциональной активности иммунокомпетентных клеток, снижении их числа, активизация цитотоксической активности, что создает условия для персистенции инфекционных агентов и хронизации процесса. Утяжеление течения воспалительного процесса сопровождалось снижением субпопуляционного индекса за счет повышения числа CD8+лимфоцитов.

При респираторной вирусной инфекции наблюдалось увеличение общего количества лейкоцитов, показателя СОЭ, уровня ЦИК, сывороточных IgM и IgG, НСТ-теста.

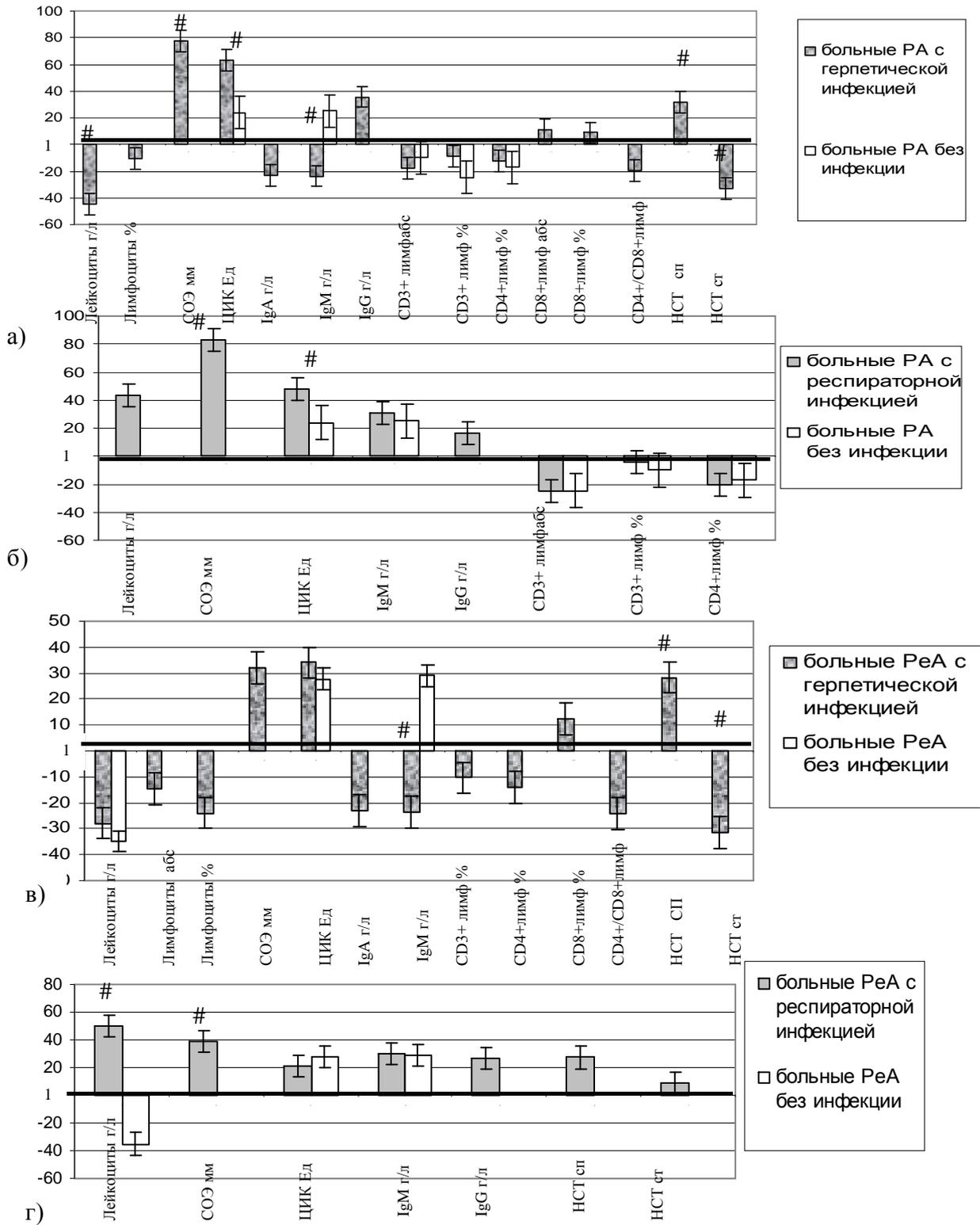


Рис. 1 Достоверные отличия иммунологических параметров у больных ревматоидным и реактивным артритами: а) и в) при герпетической инфекции, б) и г) при острой респираторной инфекции.

Примечание: индекс 1 — соответствует медианам нормативных значений иммунологических параметров здоровых лиц, по оси ординат указан процент отличия медиан в группах больных относительно нормативных значений, по оси абсцисс – иммунологические параметры # p<0,05 – отличия от группы сравнения.

Без вирусной инфекции – выявлено снижение количества лейкоцитов, увеличение ЦИК, концентрации IgM в сыворотке крови, т.е. полученные в этой группе сравнения результаты иммунологических исследований подтвердили участие иммунных механизмов в развитии РеА, но иммунокомпетентность пациентов обеспечила более легкое течение заболеваний и отсутствие участия вирусных агентов в развитии патологического процесса, имеющего, по-видимому, конституциональную обусловленность.

У **больных ОА** в зависимости от наличия или отсутствия инфекции были выявлены следующие иммунологические данные. При герпесвирусной инфекции наблюдалось уменьшение количества CD4+лимфоцитов, субпопуляционного индекса, НСТ-теста стимулированного, увеличение СОЭ, ЦИК, CD8+лимфоцитов, т.е. иммунные нарушения у больных ОА могли способствовать затяжному течению заболевания со склонностью к рецидивам и развитию осложнений на фоне персистирующей герпетической инфекции.

При респираторной инфекции имело место увеличение ЦИК и НСТ-теста, что было вполне адекватно при респираторных инфекциях.

У больных без вирусной инфекции не выявлено каких-либо изменений иммунологических параметров.

Среди причин разнородности больных с одной и той же нозологической формой патологии ОДА и наличием той или иной вирусной инфекции, были выявлены определенные особенности состояния иммунной системы. Сравнительный анализ результатов иммунологического обследования больных с герпетической или респираторной инфекцией с больными, не имевшими этих инфекций, позволил выделить достоверный спектр отличий иммунологического профиля больных.

При ревматоидном артрите у больных с герпетической инфекцией, в отличие от больных, не имевших вирусных инфекций, были отмечены достоверные различия по общему количеству лейкоцитов (лейкопения), увеличению ЦИК и СОЭ, снижению НСТ-теста и сывороточного IgM. Эти изменения, по сравнению с нормативными данными, были более значительными, чем у больных, не имевших герпетической инфекции ( $p < 0,05$ );

При респираторной инфекции в группе больных РА отмечены в основном изменения показателей клеточного состава периферической крови, которые не имели достоверных отличий от показателей больных РА без вирусной инфекции, за исключением СОЭ и ЦИК

( $p > 0,05$ ), что отражало адекватную реакцию компетентного организма на респираторную вирусную инфекцию.

В группе больных с другой патологией ОДА – РеА при герпетической инфекции наблюдалось изменение концентрации IgM, НСТ-теста стимулированного по сравнению с больными РеА без инфекции ( $p < 0,05$ ).

При респираторной инфекции у больных РеА отмечены изменения показателей клеточного состава периферической крови, которые не имели достоверных отличий от значений показателей больных из группы сравнения ( $p > 0,05$ ), за исключением общего количества лейкоцитов – наблюдался лейкоцитоз и ускоренная СОЭ ( $p < 0,05$ ).

У больных ОА с герпесвирусной инфекцией отличия от группы сравнения касались только увеличения СОЭ и ЦИК ( $p < 0,05$ ), как и у больных РА с респираторной вирусной инфекцией, что может свидетельствовать об иммунокомпетентности больных ОА и отсутствии иммунопатологических процессов в патогенезе заболевания.

При респираторной инфекции у больных ОА достоверные изменения иммунологических параметров отсутствовали ( $p > 0,05$ ).

Различными исследователями высказывается предположение о том, что депрессия клеточного звена иммунной системы – ведущий механизм в патогенезе заболеваний ОДА при встрече с герпетической инфекцией. В этих условиях пролонгированное воздействие герпесвирусов не только индуцирует иммунодепрессивное состояние организма, но и усугубляет его, что приводит к учащению рецидивов и генерализации инфекции, наблюдавшейся у больных исследуемых групп (Пирумян А.Г., 2000; Кузьмина Н.М., 2001; Cai X.Y., 2003).

Результаты проведенных нами исследований, а также данные других авторов (Соколова Л.А., 2002; Belin V. et.al., 2003, Yang X.Y., 2003, Арямкина Л.Л., 2006;) позволили определить значение вирусных агентов как триггерного фактора при развитии патофизиологических процессов у ряда больных с патологией ОДА. В роли провоцирующего фактора могут выступать респираторные вирусы, основное свойство которых – индукция воспалительных реакций в различных органах.

Полученные доказательства этиологической роли герпетических вирусов в развитии ряда заболеваний, традиционно не относимых ранее к инфекционным. Главной

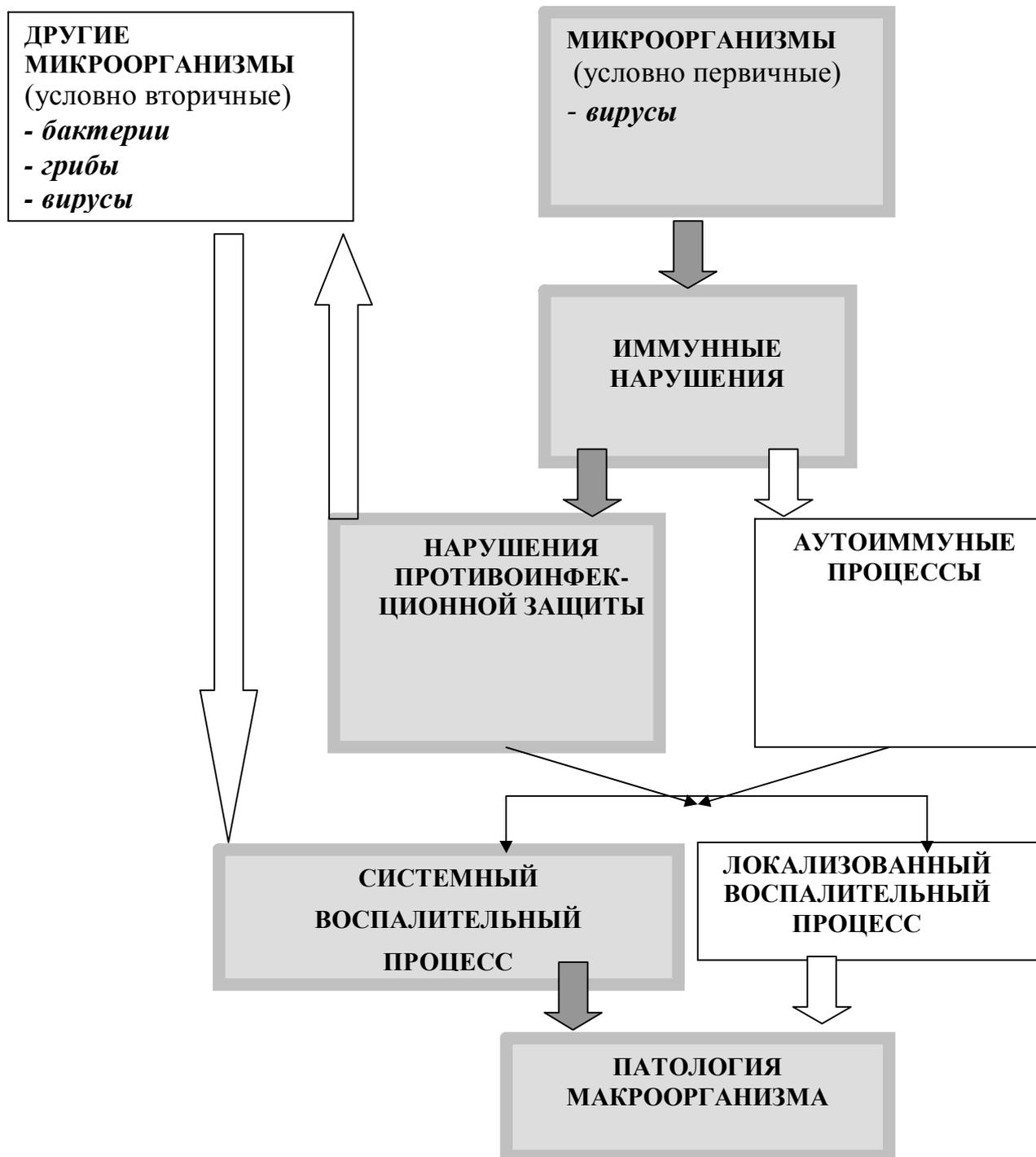
особенностью этих вирусов является способность к длительному, внутриклеточному паразитированию, что может привести к аутоиммунным нарушениям. Патогенетические аспекты таких взаимодействий представлены на схеме 2.

Указанные вирусные агенты, имея свойство вмешиваться в обменные процессы, происходящие в клетках, разрушают их, приводя к нарушениям гомеостаза. Этому также способствуют генетические факторы и неблагоприятный преморбидный фон макроорганизма, находящегося в среде обитания, которой является современное урбанизированное общество с высоким риском токсикогенного влияния на организм стрессов и гипокинезии.

Возникающие иммунные нарушения и изменения неспецифической резистентности организма тесно взаимосвязаны в своем функционировании, дополняя друг друга. Это приводит к нарушениям противоинфекционной защиты, развивается гиперчувствительность аллергического и неаллергического типа, аутоиммунные и пролиферативные процессы. У лиц, генетически детерминированных к развитию иммуносупрессорного состояния, имеющих предпосылки для развития частых инфекционных и соматических заболеваний, депрессий, в том числе иммунодепрессии, с очагами хронических инфекций, может развиться тяжелая соматическая патология. У них отмечаются более тяжелые последствия, такие как инвалидизация с профнепригодностью.

В клинической практике приходится решать сложную задачу – несмотря на различия клинических форм, определить этиопатогенез основного заболевания как можно в более ранние сроки. В связи с этим, особое значение приобретает разработка экспресс-методов диагностики различного рода патологических состояний, в том числе, направленных на идентификацию инфекционных процессов, особенно в случаях отсутствия патогномичных симптомов возникающих инфекций или сглаженных, атипичных форм заболеваний (Львов Д.К., 2000; Высоцкий В.В., 2005; Кутырев В.В. с соавт., 2005). Использование возможностей новых технологий для определения различных патологических состояний организма, служащих вспомогательными методами диагностики, – рациональный путь совершенствования диагностического процесса.

Схема 2.

**ФОРМИРОВАНИЕ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ  
МАКРООРГАНИЗМА**

Одним из таких направлений может стать поляризационная микроскопия (Гайворонская В.И. с соавт., 2000; Жданова Т.В. с соавт., 2001).

При проведении лабораторных исследованиях оценка структуры биологической ткани проводится, как правило, только на клеточных формах. Исследование морфологии внеклеточной ткани организма, в частности биожидкостей, является новым направлением в области анализа пространственно-временной организации живых систем. Главным преимуществом определения структурной организации является то, что она дает сведения о характере взаимосвязи между составляющими элементами биологических жидкостей, которые, по мнению Шабалина В.Н. (2002), могут служить «зеркалом метаболических процессов, протекающих в клетках организма», поскольку изменения биохимического состава биожидкостей при патологических процессах оказывают влияние на явления кристаллизации в них. В литературных данных приводятся результаты ряда исследовательских работ, направленных на оценку значения морфотекстурных изменений при различных видах патологии (Груздев М.П. с соавт., 2001; Мартусевич А.К. с соавт., 2007). Однако, такие исследования при заболеваниях суставов, в т.ч. вирусной этиологии, не проводилось. В связи с этим, обоснованными являются наши исследования жидкокристаллических свойств внеклеточных субстратов в таких группах больных.

Методом поляризационной микроскопии был определен спектр характерных морфотекстурных признаков для каждого патологического состояния (РеА, РА, ОА и НДСТ). Так, при воспалительных заболеваниях суставов наблюдалось увеличение частоты обнаружения игольчатых кристаллов, средних и крупных сферолитов, малых, средних, крупных сферодендритов, уменьшение количества конфокальных доменов (КД) в сыворотке крови и в синовиальной жидкости. В ротовой жидкости – увеличение ЖКЛ, миелиновых форм, морфологических связей «маслянистые бороздки-конфокальные текстуры» (МБ–КТ) и «маслянистые бороздки-веерные текстуры» (МБ–ВТ), уменьшение конфокальных доменов (КД) и появление специфической окраски. Следует отметить, что жидкокристаллические системы очень быстро реагировали на любые воздействия, выражаясь в определенном изменении ансамбля структур, что может быть использовано, например, для оценки эффективности терапии в динамике.

У исследуемых нами больных РеА и РА также были определены общие признаки, отражавшие неспецифический ответ организма на воспалительный процесс. Они согласуются с системными нарушениями при заболеваниях ОДА, соответствуют характеру процесса, происходящего в организме, отражая функциональное состояние белкового и липидного состава биожидкостей организма. Выявленное увеличение количества средних и крупных сферолитов, наряду с уменьшением мелких, образующихся при кристаллизации белка, может указывать на изменения его свойств, свидетельствуя о нарушении белкового баланса. Увеличение показателей структуры кристаллов, формирующихся, в основном, из моногидрата холестерина, дает основания предполагать наличие нарушений в системе липидного баланса.

При сравнении биожидкостей больных, имеющих различную патологию ОДА, были обнаружены определенные типы морфотекстур и кристаллических форм, различные по количеству и качеству от биожидкостей здоровых лиц. Выявленные специфические критерии морфотекстур, определяемые нами методом поляризационной микроскопии, наблюдались при РеА в 75 % случаев, РА – в 68,2%; ОА – в 73,4%; НДСТ – в 59,8%.

При наличии у данных больных инфекционного заболевания, подтвержденного лабораторными методами диагностики (РИФ, ИФА, ПЦР), в биожидкостях происходила своеобразная, характерная только для герпетической или респираторной инфекции, организация структур, отличающаяся от контрольных образцов.

При гриппозной инфекции такими факторами были увеличение в сыворотке крови средних сферодендритов и скелетных дендритов. В назальном секрете таких больных наблюдалось увеличение миелиновых бороздок, веерных текстур, сферолитов и специфической окраски с темным налетом. В моче – увеличение сферолитов, оксалатов кальция и трипельфосфатов.

При РС-инфекции – появлялись массивные маслянистые бороздки и веерные текстуры.

При герпетической инфекции этими критериями являлись, прежде всего, увеличение в сыворотке крови числа средних сферолитов, средних и крупных сферодендритов, скелетных дендритов. В ротовой жидкости – появление маслянистых бороздок, веерных

текстур, морфологической связи «маслянистые бороздки – веерные структуры»; атипичных форм и сферолитов. В моче – сферолитов и трипельфосфатов.

Выявленные специфические особенности морфотекстур, определяемые методом поляризационной микроскопии, наблюдались у больных гриппозной инфекцией в 66,7% случаев, РС-инфекцией – 55,5%, герпетической – 63,6% случаев.

Учитывая, что биожидкости представляют собой многокомпонентные коллоидные системы, состоящие из растворов липидов, полипептидов, белков, солей, которые структурно мобильны, реализуя процессы адаптации при экзогенных и эндогенных воздействиях, их исследование методом поляризационной микроскопии у больных с различной патологией может служить косвенным подтверждением деструктивных процессов, наблюдаемых как при активном иммунном воспалении, так и при инфекционно-воспалительных процессах. Это может быть использовано в диагностическом процессе, в том числе для контроля эффективности проводимой терапии.

***Клинико-иммунологическая характеристика беременных женщин, детей раннего возраста и их матерей с вирусными инфекциями.***

Известно, что плод развивается в условиях сложных иммунологических взаимоотношений с организмом матери. Поэтому наличие у беременной женщины очагов инфекции является серьезным фактором риска развития различных патологических состояний плода и новорожденного. Наблюдающееся в последние годы повышение значимости внутриутробных инфекций в перинатологии обусловлено, по мнению целого ряда авторов, возрастанием инфицированности женщин фертильного возраста, что в значительной степени связано с увеличением в современной человеческой популяции прослойки иммунокомпрометированных лиц, у которых в определенных стрессовых ситуациях легко развиваются различные инфекционно-воспалительные заболевания. Неоднозначными являются мнения исследователей о характере воздействия таких состояний на развивающийся плод и на возможность внутриутробного инфицирования детей.

Исходя из вышесказанного, особое внимание в нашем исследовании уделялось определению закономерностей развития вирусных инфекций у женщин, относящихся к группе повышенного риска возникновения патологии беременности, а также детей раннего

возраста, рожденных от матерей с нарушениями механизмов противоинфекционной защиты.

У женщин, не подготовленных к беременности профилактическими мероприятиями, направленными на предупреждение развития инфекционных процессов, во время гестации наблюдались их обострения, что, в свою очередь, приводило к увеличению риска инфицирования плода и рождения нездорового ребенка.

Женщины, имевшие патологию беременности и их дети чаще переносили вирусные инфекции, при этом наблюдалось совпадение спектра вирусных антигенов у детей и их матерей. Так, в случаях преждевременных родов герпетическая инфекция регистрировалась у матерей и их детей – в 19,7%, при наличии внутриматочной инфекции - в 22,7% случаев. То есть, у ребенка имелся наибольший риск инфицирования герпесвирусами в случае выявления у женщины внутриматочной инфекции. В случаях внутриутробного инфицирования наиболее актуальными были энтеровирусы, встретившиеся в 11,7% наблюдений.

Инфекционные процессы респираторной этиологии среди всех наблюдаемых беременных чаще диагностировались во II триместре - у 39,5% женщин, в III триместре – большее этиологическое значение имели вирусы группы герпеса (37,8%) и энтеровирусы (11,7%). При этиологической расшифровке суммарной респираторной инфекции в I и III триместрах выделены вирусы парагриппа (4,2 и 12,5% соответственно), во II триместре – аденовирусы (22,9%).

При развитии у беременных женщин вирусной инфекции происходили процессы, связанные с изменением количества иммунокомпетентных клеток в периферической крови. При снижении уровня CD4+лимфоцитов наблюдалась активация хронических вирусных инфекций. Выявлялась недостаточность гуморальных факторов – важнейшее условие патогенеза, от эффективности действия которого зависит течение процесса рецидивирования и характер генерализации инфекции. Иммуноглобулины играют важную функциональную роль посредников в развитии иммунного ответа и могут обуславливать результативность конечных, эффекторных реакций клеточных механизмов иммунитета в процессе инактивации вирусных антигенов. Имевшая место дисиммуноглобулинемия, наряду с выявленными фагоцитарными нарушениями, отсутствием функционального

резерва фагоцитирующих клеток и изменениями количества иммунокомпетентных клеток в периферической крови, может свидетельствовать о некомпетентности иммунной системы при встрече с инфекцией. У этих женщин на фоне изменения иммунных функций присоединялись вторичные инфекции в виде кольпита в 28,7% случаев, бактериального вагиноза (6,0%), а также аднексита и кандидоза.

У исследуемых беременных женщин, заболевших вирусными инфекциями во II и III триместрах, в 66,7% случаев наблюдали формирование тяжелых форм фетоплацентарной недостаточности с исходом в синдром задержки развития плаценты, в 37,5% случаев - внутриутробное инфицирование, в 35,4% случаев диагностировали патологию родов - многоводие, угрозу прерывания беременности, кровотечение, отслойку плаценты, тазовое предлежание плода, развитие у него хронической гипоксии, в 8,3% случаев диагностировали гестоз.

*В зависимости от вида инфекции у беременных женщин во II и III триместрах наблюдались следующие изменения иммунологических параметров (рис.2):*

– при герпетической инфекции – статистически значимое снижение функциональной активности фагоцитирующих нейтрофилов, относительного и абсолютного количества Т-лимфоцитов, относительного числа CD4+лимфоцитов, субпопуляционного индекса лимфоцитов CD4+/CD8+, концентрации IgM в сыворотке крови, повышение ЦИК, относительного количества CD8+лимфоцитов, относительного и абсолютного числа НК-клеток (CD16+лимфоцитов) ( $p<0,05$ );

– при респираторных инфекциях – снижение относительного числа лимфоцитов, абсолютного количества CD4+, CD8+лимфоцитов, относительного и абсолютного содержания CD16+лимфоцитов, повышение уровня сывороточного IgG, ЦИК, относительного количества В-лимфоцитов (CD19+лимфоцитов), титра компонента СН50, НСТ-теста спонтанного и стимулированного, коэффициента стимуляции нейтрофилов ( $p<0,05$ ).

Влияние вирусов на иммунологический профиль заключалось в том, что в ходе инфекции изменялся не один, а серия показателей, характеризующих иммунный ответ пораженного вирусом организма на чужеродные антигены.

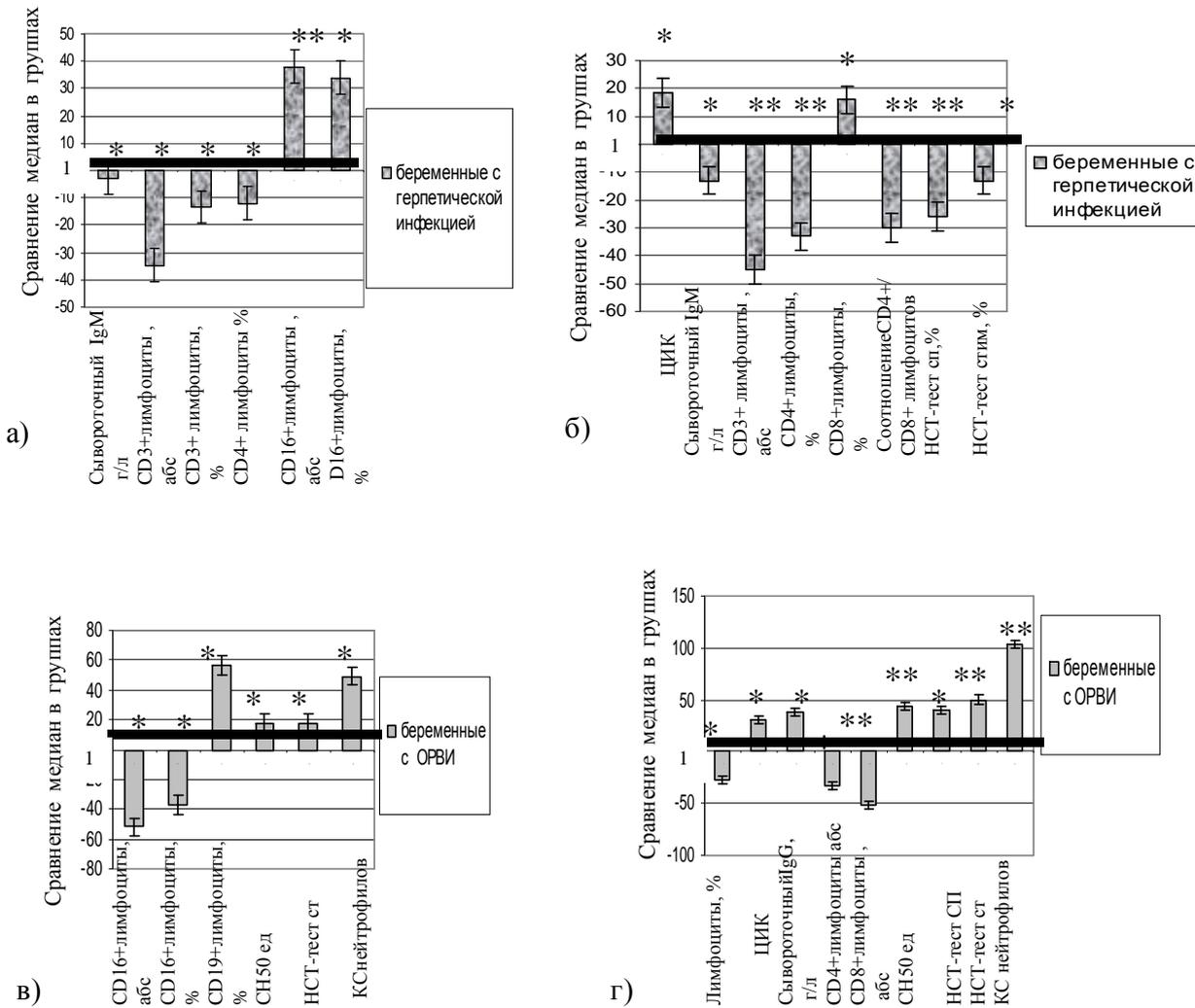


Рис. 2. Достоверные отличия иммунологических параметров у беременных женщин: при герпетической инфекции: а) во II триместре, б) в III триместре; при острой респираторной инфекции в) во II триместре, г) в III триместре.

Примечание: индекс 1 — соответствует медианам нормативных значений иммунологических параметров, по оси ординат указана кратность отличий медиан в группах больных относительно нормативных значений (женщины с физиологически протекающей беременностью), по оси абсцисс – иммунологические параметры. \*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.005$

У беременных женщин с вирусной инфекцией имела тенденция к более выраженным изменениям компонентов иммунной системы в III триместре по сравнению со II триместром беременности в отличие от женщин, беременность которых протекала без вирусных инфекций. При герпетической инфекции были выявлены изменения следующих показателей – абсолютного числа CD3+лимфоцитов, субпопуляционного индекса CD4+/CD8+, НСТ-теста спонтанного. С диагностированной респираторной инфекцией абсолютного числа CD8+лимфоцитов, CH50, НСТ стимулированного, КС нейтрофилов.

Проведенные вирусологические исследования выявили следующее: 68,9% детей, родившихся от матерей, имевших инфекционные процессы во время беременности, были инфицированы вирусами. При этом антигены вирусов группы ОРВИ у детей в периоде новорожденности обнаружены в 52,9%, ВПГ – в 60,7%, ЦМВ – в 3,9%, энтеровирусы группы Коксаки В – в 19,6% случаев. Миксты (два и более возбудителей) выявлены у детей в 35,5% случаев.

Последнее затрудняло определение ведущего этиологического фактора внутриутробного и перинатального инфицирования. Но, поскольку указанные вирусы не совпадали со спектром вирусных агентов у их матерей, правомочно полагать, что инфицирование произошло уже в постнатальный период, и немаловажное значение в этих случаях имели иммунные изменения, сформировавшие синдром нарушений противоинфекционной защиты в силу перинатально действующих неблагоприятных факторов (схема 3).

Чаще всего наблюдалась ассоциация вируса герпеса и респираторных вирусов – в 15,7%, энтеровирусов и респираторных вирусов – в 11,8% случаев. Уровень антител к респираторным вирусам имел тенденцию к увеличению в динамике наблюдения у 67,5% детей, что могло свидетельствовать об активности воспалительных процессов вирусной этиологии. Антитела к энтеровирусам определялись у 74,2% детей, причем при обнаружении антигенов энтеровирусов у детей в 70,1% случаев они встречались совместно с респираторными вирусами. Обращает на себя внимание тот факт, что 70,7% детей были инфицированы при наличии у матерей микст-инфекций.

По данным ИФА, у детей, родившихся от инфицированных герпесвирусами матерей, антитела IgM-класса к ВПГ и ЦМВ отсутствовали. При этом антиген этих вирусных агентов у детей был выявлен, т.е. имело место либо инфицирование новорожденных в постнатальном периоде, либо антенатальное инфицирование, свидетельством которого могут быть уже имевшие место изменения структуры тимуса у новорожденных, а также их анэргия по отношению к вирусам.

Общее количество случаев обнаружения антител IgG-класса к ВПГ составило 87,8%, к ЦМВ – 24,3% от всей группы.

**ФОРМИРОВАНИЕ ВИРУСИНДУЦИРУЕМОЙ  
ПАТОЛОГИИ В СИСТЕМЕ МАТЬ-РЕБЕНОК**



При обследовании пар «ребенок – мать», в которых дети имели клинические признаки нарушений противoinфекционной защиты и были госпитализированы по этому поводу, в 17,5% случаев вирусные агенты не были выявлены. В 8 случаях (10,8%) вирусные инфекции зарегистрированы только у матерей. В 2 парах (2,7%) инфицированы были только дети. Кроме того, в некоторых случаях, при сочетанных инфекциях, у детей наблюдались отличия спектра инфекционных агентов от спектра материнских патогенов. Это может свидетельствовать о послеродовом инфицировании детей в раннем неонатальном периоде.

*У детей раннего возраста в зависимости от вида выявленной инфекции наблюдались следующие изменения иммунологических параметров (рис.3):*

- при герпесвирусной инфекции – уменьшение относительного числа CD3+ и абсолютного и относительного числа CD4+лимфоцитов, субпопуляционного индекса CD4+/CD8+, концентрации IgG, увеличение относительного количества CD8+лимфоцитов, концентрации IgM в сыворотке крови ( $p<0,05$ );
- при респираторной инфекции – увеличение общего количества лейкоцитов, абсолютного и относительного числа CD20+, CD25+лимфоцитов, концентрации IgM, IgG ( $p<0,05$ );
- при энтеровирусной инфекции – уменьшение относительного количества эозинофилов, палочкоядерных нейтрофилов, увеличение моноцитов, СОЭ ( $p<0,05$ ).

Выявленные изменения иммунологических параметров у детей раннего возраста могут свидетельствовать об активности воспалительного процесса и об изменении иммунных функций, а также об иммунокомпрометированности их уже при рождении, на фоне которой развился инфекционный процесс. Обнаруженное снижение клеточных факторов и повышенное содержание IgM в сыворотке крови новорожденных детей не исключало внутриутробного инфицирования. Нарушение механизмов противoinфекционной защиты, индуцируемое вирусами, может стать основой таких процессов как длительная персистенция вирусов в организме и появление большого количества хронических и инаппарантных форм проявления инфекции. Полученные нами данные о патологии беременности, заболеваниях детей первого года жизни подтверждают это мнение.

При антенатальном инфицировании детей, которое наблюдалось в 37,5% случаев, происходили изменения в структуре тимуса, что служило предпосылкой для развития патологических состояний уже в периоде новорожденности.

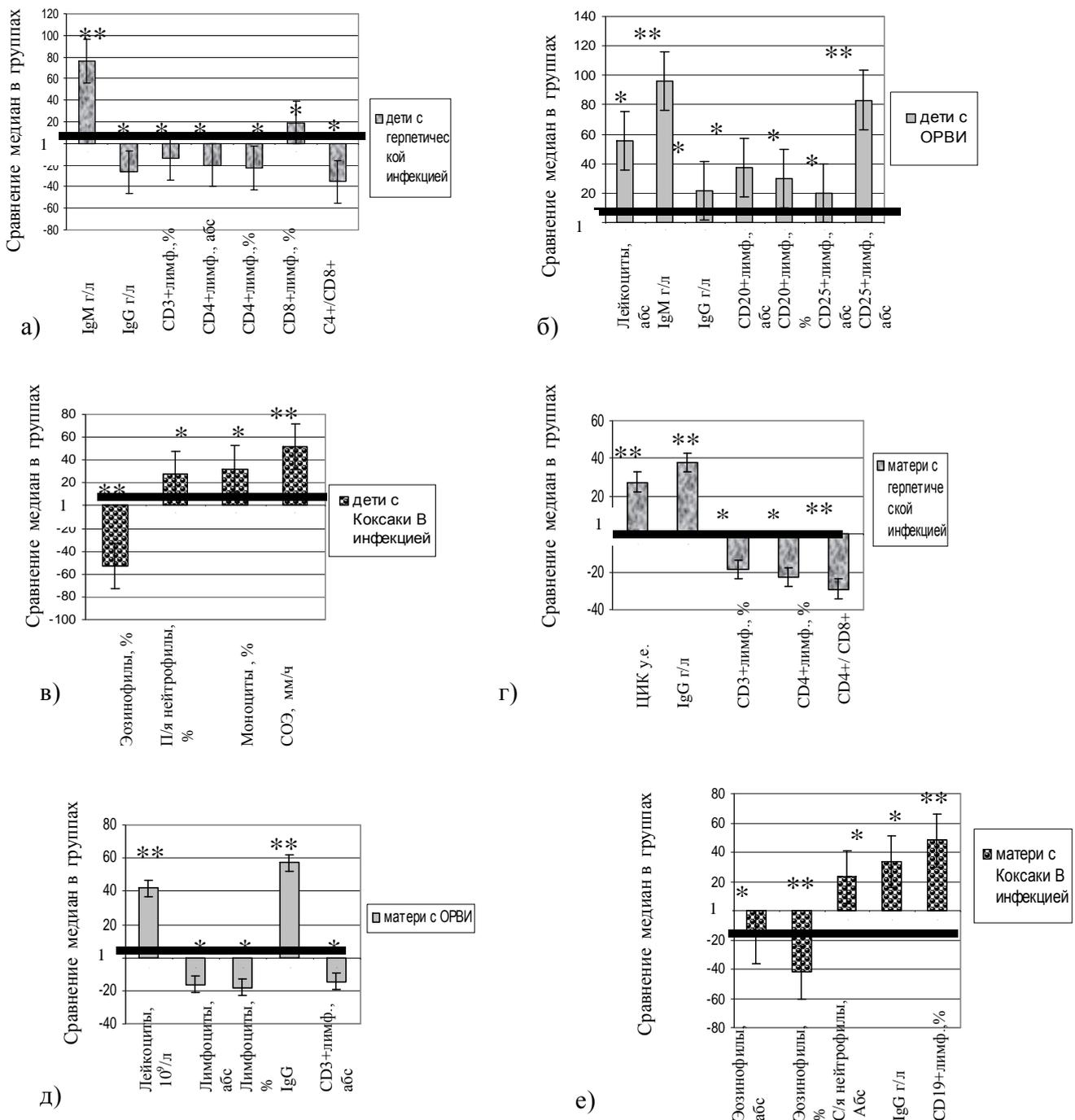


Рис. 3. Достоверные отличия иммунологических параметров:

- у детей при а) герпетической инфекции, б) острой респираторной инфекции, в) энтеровирусной инфекции; - у матерей при г) герпетической инфекции, д) острой респираторной инфекции, е) энтеровирусной инфекции; Примечание: индекс 1 — соответствует медианам нормативных значений иммунологических параметров, по оси ординат указана кратность отличий медиан в группах больных относительно нормативных значений (матери и дети без вирусной инфекции), по оси абсцисс – иммунологические параметры. \*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.005$

Дети рождались недоношенными, имели пороки развития (врожденные пороки сердца, атрезию прямой кишки, расщелины неба и т.д.) - в 28,5% от всей группы детей и в 51% при выявлении у матерей антигенов герпесвирусов. При выявлении структурных изменений тимуса у детей (при гипо- и гиперплазии, диффузных нарушениях) у их матерей обнаруживались те или иные вирусные агенты. Так, антигены респираторных вирусов были выявлены в 43,0% случаев, антигены герпесвирусов – в 50%, сочетание респираторных и герпетических вирусов – в 72% случаев ( $p < 0,05$ ).

Проведенные нами исследования показали, что широкий спектр выделенных у новорожденных детей инфекционных агентов, повышенная вероятность микст-инфекций затрудняют определение ведущего этиологического фактора внутриутробного и перинатального инфицирования. Это осложняет подбор этиотропного терапевтического комплекса для таких детей, приводя к необходимости введения препаратов иммуностропной направленности.

Чрезвычайно важна роль иммунокомпетентности матери при развитии инфекционных процессов у детей первого года жизни, поэтому проведен анализ состояния иммунной системы матерей госпитализированных детей первого года жизни по поводу инфекционных процессов.

*У матерей, имеющих детей с инфекционными проявлениями, в зависимости от вида инфекции наблюдалось:*

– при герпесвирусной инфекции – уменьшение относительного числа CD3+ и CD4+лимфоцитов, увеличение ЦИК, субпопуляционного индекса CD4+/CD8+, количества IgG в сыворотке крови ( $p < 0,05$ );

– при респираторной инфекции – снижение относительного и абсолютного количества лимфоцитов, абсолютного количества Т-лимфоцитов, увеличение общего количества лейкоцитов, концентрации IgG в сыворотке крови ( $p < 0,05$ );

– при энтеровирусной инфекции снижение относительного и абсолютного числа эозинофилов, абсолютного числа сегментоядерных нейтрофилов, увеличение относительного количества CD19+лимфоцитов и сывороточного IgG ( $p < 0,05$ ).

Полученные данные объясняют высокую частоту патологии беременности и родов у этих женщин. Так, у матерей с герпетической инфекцией преждевременные роды

регистрировались в 71,0% случаев обнаружения антигенов герпесвирусов в осадке мочи у матерей. В 5,8% случаев у женщин наблюдалась угроза прерывания беременности на ранних сроках.; у 35,3% женщин из этой группы дети рождались недоношенными. В 28,5% у детей возникали пороки развития.

При выявлении антигенов герпесвирусов у матерей в этой группе 40,0% их детей имели нарушения противоинфекционной защиты с формированием молочницы, гнойного конъюнктивита, либо омфалита и д. р.

В группе матерей с респираторными инфекциями, внутриутробное инфицирование плода регистрировали в 36,8% случаев, недоношенность у ребенка – в 6,7% случаев, при выявлении антител в сыворотке крови к респираторным вирусам – роды преждевременные развились в 35,2% случаев, гестоз у женщин имел место в 8,3% случаев; патология мочеполовой системы – в 10,0% случаев.

В группе матерей с энтеровирусной инфекцией антитела к вирусам Коксаки В в сыворотке крови были обнаружены только в случае внутриутробного инфицирования плода (33,3%).

При обнаружении у матерей антигенов герпесвирусов в осадке мочи у половины детей (50%) наблюдали формирование пороков развития (атрезия прямой кишки, врожденный порок сердца и д. р.). В 36,3% случаев обнаружения в вагинальном соскобе матери антигенов герпесвирусов ребенок рождался недоношенным ( $p<0,05$ ).

При выявлении у матерей герпетической инфекции в 64,0% случаев этот антиген определяли в ротовой полости у новорожденного ребенка, в 40,0% случаев антиген ВПГ и 34,1% антиген ЦМВ выявляли в моче ( $p<0,05$ ). При выявлении респираторной инфекции у матерей, в 66,7% случаев антигены вирусов, в 16,7% – антитела к респираторным вирусам были обнаружены и у ребенка ( $p<0,05$ ).

Полученные данные позволили выявить следующую закономерность: при обнаружении антигена ВПГ у матери в вагинальном секрете, в 35,8% случаев у ребенка выявлялись антигены респираторных вирусов, в 80,0% случаев определяли антитела к ним ( $p<0,05$ ). Этот факт создал высокий риск интранатального инфицирования ребенка, что могло привести к изменениям в системах противоинфекционной защиты организма. Ребенок становился более восприимчивым к другим инфекциям, в том числе

респираторным, что и было констатировано у исследованных детей, госпитализированных в стационарные отделения ОДКБ№1 или получавших лечение в амбулаторных условиях.

Особенно следует отметить частоту возникновения инфекционных процессов у детей в случаях выявления антигенов герпесвирусов у матерей в сочетанных локализациях – в слизистой оболочке полости рта и осадке мочи. В 57,2% случаев дети этих матерей имели заболевания органов дыхания. При выявлении и антигенов, и антител к респираторным вирусам у матерей 71,4% детей имели заболевания мочеполовой системы ( $p < 0,05$ ).

Выявленные нами изменения иммунологических параметров у детей и их матерей при различных патологических процессах, в том числе при вирусных инфекциях, позволило нам не только оценить состояние иммунной системы, но и послужило важным критерием назначения или отказа от иммунотропных препаратов. А также полученные данные явились обоснованием необходимости разработки скрининг-программ подготовки женщин к предстоящей беременности, обследования их во время беременности, особенно при наличии факторов риска внутриутробного инфицирования плода, что позволит более эффективно проводить профилактические мероприятия по разработке и предупреждению развития патологических процессов у детей.

Таким образом, проведенные комплексные исследования экспериментального и клинического характера, позволили получить комплекс данных о том, что в основе таких разнородных состояний как патология беременности, болезни детей раннего возраста и заболевания ОДА, лежат одни и те же механизмы опосредованного действия вирусов на органы и системы организма человека, включая иммунную, состояние которой определяет дальнейший характер течения патологических процессов в организме. Клинически это выражается многообразием проявлений - от выраженной манифестной до инapparантной форм заболевания.

Полученные данные позволили разработать этиопатогенетические представления о развитии патологических процессов, имеющих связь с вирусными агентами, и сформулировать следующие выводы.

## ВЫВОДЫ

1. В эксперименте на животных при моделировании гриппозной и герпетической инфекции получены данные о том, что эти вирусы являются индуцирующим фактором развития полиорганных патологических процессов, в т.ч. опорно-двигательного аппарата, что сопровождается нарушениями противoinфекционной защиты.

2. Доказано этиопатогенетическое значение герпесвирусной инфекции в развитии патологии опорно-двигательного аппарата, что подтверждено при электронно-микроскопическом исследовании синовиальной жидкости больных.

3. Для больных с ревматоидным артритом, протекающим на фоне респираторной инфекции, характерна активация гуморальных факторов иммунной системы, с дисбалансом клеточных параметров иммунитета, снижение фагоцитарных функций. При герпесвирусной инфекции – угнетение большинства иммунологических факторов - общего количества лейкоцитов, CD3+ и CD4+лимфоцитов, субпопуляционного индекса Т-лимфоцитов, сывороточных IgA и IgM, НСТ-теста стимулированного.

4. Больные реактивным артритом при респираторной инфекции имеют иммунологические изменения реактивного характера с увеличением общего количества лейкоцитов, СОЭ, уровня ЦИК, сывороточных IgM и IgG, НСТ- теста. При герпетической инфекции иммунологические изменения более выражены, что создает условия для персистенции инфекционных агентов и хронизации процесса; утяжеление течения воспалительного процесса сопровождается увеличением количества цитотоксических лимфоцитов (CD8+).

5. Больные остеоартрозом при герпесвирусной инфекции имеют иммунологические изменения в виде уменьшения числа иммунокомпетентных клеток (CD4+лимфоцитов, субпопуляционного индекса Т-лимфоцитов), снижения фагоцитарных функций, увеличения цитотоксических лимфоцитов (CD8+) и ЦИК, способствующие затяжному течению остеоартроза со склонностью к рецидивам и развитию осложнений. Респираторные инфекции у этих больных приводят к минимальным изменениям иммунологических параметров.

6. Поляризационная микроскопия различных биожидкостей организма человека позволяет выявлять характерные морфо-текстурные признаки заболеваний опорно-

двигательного аппарата с учетом инфекционно-этиологических факторов, что определяет целесообразность использования этих данных для решения диагностических задач в комплексе с результатами других лабораторных исследований.

7. Противoinфекционная некомпетентность иммунологической защиты беременных женщин выражается снижением числа иммунокомпетентных клеток (CD3+, CD4+лимфоцитов), сывороточной концентрации IgM и комплемента, что приводит к длительной персистенции инфекционных агентов и формированию неинфекционных патологических процессов, индуцируемых ими - тяжелых форм фетоплацентарной недостаточности (66,7%) с синдромом задержки развития плаценты и гестозом, внутриутробному инфицированию плода (37,5%), патологии родов (35,4%).

8. Антенатальное инфицирование вирусами респираторной, герпетической и энтеровирусной групп наблюдается у трети детей раннего возраста с нарушениями противoinфекционной защиты, и характеризуется уменьшением количества иммунокомпетентных клеток CD3+, CD4+, повышением числа CD25+лимфоцитов и концентрации сывороточного IgM, снижением IgG, изменениями в структуре тимуса у 72,0% детей, что способствует развитию патологических состояний: 35,3% детей рождаются недоношенными, в 28,5% случаев формируются пороки развития (атрезия прямой кишки и пищевода, врожденные пороки сердца и др.).

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. У больных с патологией опорно-двигательного аппарата необходимо проводить комплексное лабораторное исследование на наличие вирусной инфекции различных биологических жидкостей организма (назальной, ротовой жидкости, сыворотки крови и мочи) одновременно.

2. Достоверность выявления вирусиндуцированной патологии обеспечивается только одновременным использованием различных лабораторных и инструментальных диагностических методов исследования, т.к. использование отдельных методов не позволяет идентифицировать вирусиндуцированный процесс и приводит либо к гипердиагностике и необоснованному проведению специфической терапии, либо к гиподиагностике вирусных заболеваний, что повышает риск развития осложнений.

3. Поляризационная микроскопия позволяет в комплексе с другими лабораторными методами выявлять специфические изменения морфо-текстурных элементов при патологических процессах опорно-двигательного аппарата, индуцированных вирусной инфекцией.

4. При планировании предстоящей беременности, а также при постановке на учет беременных женщин из группы риска по внутриутробному инфицированию плода необходимо проведение у них скрининговых исследований на перинатально значимые инфекции (гриппозные, герпетические, энтеровирусные), что позволяет снизить риск развития осложнений беременности и предупредить антенатальное инфицирование плода.

5. Лечение женщин, имеющих персистирующие вирусные инфекции, необходимо проводить до наступления планируемой беременности, что обеспечивает снижение риска антенатального инфицирования плода и формирования иммунопатологии у детей.

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Слободенюк А.В. Основные принципы защиты населения от гриппа и других ОРЗ / А.В. Слободенюк, И.А. Мальчиков [и др.] // Вопросы эпидемиологии, иммунологии и диагностики вирусных инфекций: СНИИВИ: республ. сб. – Свердловск, 1990. – С. 42-49.
2. Слободенюк А.В. Изучение этиологии внутриутробных вирусных инфекций / А.В. Слободенюк, Н.П. Глинских, И.А. Мальчиков [и др.] // Вирусные инфекции: СНИИВИ: республ. сб. - Екатеринбург, 1993. – С. 77-82.
3. Мальчиков И.А. Вопросы диагностики внутриутробных вирусных инфекций и их влияние на патологию плода / И.А. Мальчиков, Н.П. Глинских, [и др.] // Актуальные проблемы современной вирусологии: СНИИВИ: республ. сб. – Екатеринбург, 1995. - С. 115-124.
4. Слободенюк А.В. Характеристика эпидпроцесса при гриппе в г.Екатеринбурге (1990-1994гг) / А.В.Слободенюк, И.А. Мальчиков [и др.] // Актуальные проблемы современной вирусологии: СНИИВИ: республ. сб. – Екатеринбург, 1995. - С. 104-109.
5. Глинских Н.П. Клиника, диагностика, профилактика и лечение перинатальных вирусных инфекций: (пособие для врачей) / Н.П. Глинских, А.В. Слободенюк, Б.А.Ерман, И.А. Мальчиков, [и др.] // Клинико-эпидемиологические аспекты вирусных инфекций: сб. науч. тр. ЕНИИВИ. – Екатеринбург, 1999. – С. 199-216.
6. Мальчиков И.А. Обоснование организации артрологического центра при заболеваниях ВНЧС в Уральском регионе / И.А. Мальчиков, В.П. Журавлев [и др.] // Достижения, нерешенные проблемы и перспективы развития стоматологии на Урале: материалы итоговой науч.-практ. конф. - Екатеринбург, 1999. - С.32-34.
7. Мальчиков И.А. Оценка томорентгенологических возможностей в распознавании заболеваний ВНЧС / И.А. Мальчиков, Л.А.Соколова, [и др.] // Стоматологический журнал: I Всерос. конф. – Екатеринбург, 1999. – С.28-31.
8. Слободенюк А.В. Оценка эпидемиологической эффективности различных методов профилактики гриппа и острых респираторных заболеваний у детей / А.В. Слободенюк, Н.Ю. Настаева, И.А. Мальчиков, Ю.В. Григорьева, Л.Н. Терентьева // Вестник Уральской государственной медицинской академии. Екатеринбург. - 1999. -. Вып.8. – С. 27-29.

9. Андреев А.Н. Синдром боли в нижней части спины как фактор проявления урогенитальной инфекции / А.Н. Андреев, Л.А. Соколова, И.А. Мальчиков, [и др.] // Научно-практическая ревматология. – М., 2000. - № 4. - С. 28.
10. Мажейко Л.И. Возможные причины парасуставной патологии ВНЧС /Л.И. Мажейко, И.А.Мальчиков, Л.А.Соколова, [и др.] // Научно-практическая ревматология. – М., 2000. - № 4. – С. 32.
11. Мальчиков И.А. К вопросу о диагностике, клинике, лечения хондроматоза ВНЧС / И.А.Мальчиков, В.И. Баньков, Л.А. Соколова, [и др.] // Стоматологический журнал: (Всерос. конф., ноябрь). – Екатеринбург, 2000. - № 2. - С. 38-40.
12. Мальчиков И.А. Клинико-этиологическая характеристика поражений ВНЧС при РеА у молодых людей и среднего возраста / И.А. Мальчиков, Л.А. Соколова, В.И.Баньков, [и др.] // Стоматологический журнал. - Екатеринбург, 2000. - № 1. - С.40-42.
13. Мальчиков И.А. Профилактическая эффективность фитопрепарата эраконда у часто болеющих герпетическими и респираторными заболеваниями беременных женщин / И.А. Мальчиков, Н.В. Казакова, А.П. Порываева, Ю.В. Григорьева // Здоровый новорожденный: перинатальные проблемы и прогнозирование. Сб. науч. работ НИИОММ. Екатеринбург, 2000. – С. 36-37.
14. Мальчиков И.А. Особенности поражения ВНЧС при ревматоидном (РА) и реактивном (РеА) артритях / И.А. Мальчиков, Л.А.Соколова, [и др.] // Научно-практическая ревматология. - М., 2000. - № 4. - С.40.
15. Баньков И.В. Пат. 2168933 С1 Российская Федерация, МПК<sup>7</sup> А.61В5/04. Способ оценки функционального состояния мягких тканей, окружающих челюсти /В.И.Баньков, И.А. Мальчиков [и др.]; Уральская гос.мед.акад. - №200011802.; заявл.06.07.2000; опубл.20.06.2001, Бюл.17.- 16 с.
16. Кононенко Е.В. Пат. 2175133 С1 Российская Федерация, МПК<sup>7</sup> Способ диагностики заболевания височно-нижнечелюстного сустава /Е.В. Кононенко, И.А.Мальчиков, Л.А. Соколова [и др.]; Уральская гос.мед.акад. - № 2000125672; заявл.11.10.2000; опубл.20.10.2001. - Бюлл.29. – 10 с.
17. Мальчиков И.А. Пат. 2168934 С1 Российская Федерация, МПК<sup>7</sup> А.61В5/04. Способ диагностики патологии височно-нижнечелюстных суставов /И.А. Мальчиков, В.И. Баньков [и др.]; Уральская гос.мед.акад. - №2000118003; заявл.06.07.2000; опубл.20.06.2001, Бюл.17.- 16 с.
18. Мальчиков И.А. Иммунологические параметры у больных с патологией суставов на фоне герпетической инфекции / И.А.Мальчиков, Л.А. Соколова, О.Ф. Рябицева, [и др.] // Иммунология Урала: материалы I конф. иммунологов Урала. - Екатеринбург, 2001. - № 1. - С.174.
19. Мальчиков И.А. Сравнительная оценка лабораторных методов исследования при ревматических заболеваниях / И.А.Мальчиков, Л.А. Соколова, [и др.] // Научно-практическая ревматология: тез. III съезда ревматологов России. - Рязань, 2001. - № 3. - С. 67.
20. Мальчиков И.А. Сравнительная оценка морфофункционального состояния височно-нижнечелюстного сустава при различных его заболеваниях / И.А.Мальчиков, В.И. Баньков, Л.А. Соколова, [и др.] // Тезисы докладов VII Всероссийского съезда стоматологов. – М., 2001. - С.192-195.
21. Соколова Л.А. Частота вовлечения ВНЧС при различных заболеваниях (ОДА) /Л.А. Соколова, И.А. Мальчиков, [и др.] // Научно-практическая ревматология: тез. III съезда ревматологов России. - Рязань, 2001. - № 3. - С.65.
22. Соколова Л.А. Атлас кристаллографических исследований биологических жидкостей у больных с патологией суставов / Л.А.Соколова, И.А.Мальчиков, [и др.]. - Екатеринбург: Полиграфист, 2001. - 36 с.
23. Соколова Л.А. Пат. 2173462 С1 Российская Федерация, МПК<sup>7</sup> G 01 N 33/48, 33/68. Способ тестирования на наличие ревматического заболевания /Л.А. Соколова, И.А. Мальчиков [и др.]

Уральская гос. медицинская академия. - № 2000120250; заявл. 01.08.2000; опубл.10.09.2001, Бюлл. 25 – 12 с.

24. Мальчиков И.А. Лабораторная диагностика вирусных инфекций при заболеваниях ВНЧС / И.А.Мальчиков, Л.А.Соколова, А.П. Порываева, [и др.] // Генодиагностика инфекционных заболеваний: тез. докл. IV Всерос. науч.-практ. конф. - Тверь, 2002. - С.214-215.

25. Соколова Л.А. Клинико-лабораторные исследования при герпетических заболеваниях урогенитального тракта /Л.А.Соколова, И.А. Мальчиков, [и др.] // Генетика, протеолика и биоинформатика для медицины: науч.-практ. симпозиум технологии в практ. здравоохранении. - М., 2002. – С.172-175.

26. Порываева А.П. Влияние клинически выраженных и бессимптомных форм ВПГ-инфекции у женщин на течение беременности и здоровье новорожденного / А.П.Порываева, Ю.В. Григорьева, И.А. Мальчиков [и др.] Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции в Уральском Федеральном округе. Сб.науч.трудов. Тюмень. – 2003. - 70-73.

27. Тузанкина И.А. Иммунологические механизмы нарушения противоинфекционной защиты у новорожденных и детей первого года жизни с перинатальным поражением центральной нервной системы / И.А. Тузанкина, Е.В. Власова, И.А. Мальчиков [и др.] // Вестник Уральской медицинской академической науки. - 2003. - № 2. - С.53-56.

28. Дитятев В.П. Дисплазия соединительной ткани и ее проявления в стоматологии / В.П.Дитятев, И.А.Мальчиков, С.В. Сухарева, и др. // Уральский стоматологический журнал. - 2004. - № 1. - С. 47-51.

29. Мальчиков И.А. Дисплазия соединительной ткани и ее проявления в стоматологической практике / .А.Мальчиков, В.П. Дитятев, С.В, Сухарева [и др.] // Вестник ОКБ№1.– Екатеринбург, 2004. –№2. – С.39-43.

30. Мальчиков И.А. Заболевания суставов и специфический иммунитет при респираторных и герпесвирусных инфекциях / И.А. Мальчиков, Л.А. Соколова, Ю.В. Григорьева, [и др.] // Российский журнал иммунологии: объединен. иммунолог. форум: сб. науч. тр. - Екатеринбург, 2004. - С.175.

31. Мальчиков И.А. Изменение иммунологических показателей у больных с патологией суставов вирусной этиологии / И.А. Мальчиков, Л.А.Соколова, Ю.В. Григорьева, [и др.] // Российский журнал иммунологии: объединен. иммунолог. форум: сб. науч. тр. - Екатеринбург, 2004. - С.171.

32. Слободенюк А.В. О клинических и эпидемиологических ис-пытаниях биологически активной добавки эраконд как средства неспецифической защиты от гриппа и других ОРВИ, в том числе беременных женщин (научный отчет) / А.В.Слободенюк, И.А. Мальчиков // Сборник информационно-методических материалов ЕНИИВИ. – 2004. – С. 99-113.

33. Слободенюк А.В. Применение фитопрепарата эраконд и гриппозной вакцины для профилактики ОРВИ у детей (пособие для врачей) / А.В.Слободенюк, Ю.В.Григорьева, И.А. Мальчиков [и др.] // Сборник информационно-методических материалов ЕНИИВИ – Екатеринбург, 2004. – С. 125-130.

34. Тузанкина И.А. Исследование иммунологического профиля у детей с лабораторно подтвержденными случаями вирусной инфекции / И.А. Тузанкина, Н.П.Глинских, И.А. Мальчиков, [и др.] // Рос. журн. иммунологии: объединенный иммунологический форум. – Екатеринбург, 2004. - С. 184.

35. Мальчиков И.А. Герпетическая инфекция и ее влияние на иммунологические показатели у больных с патологией суставов / И.А. Мальчиков, И.А. Тузанкина, Н.Н. Александрова [и др.] // Сборник ОКБ № 1.– Екатеринбург, 2005. – С. 25-27.

36. Мальчиков И.А. Кристаллографическое исследование мазков со слизистой оболочки полости носа и ротовой жидкости для экспресс-теста вирусных инфекций / И.А. Мальчиков, С.В. Цвиренко, Л.А. Соколова [и др.] // Вестник УГМА. - Екатеринбург, 2005. - Вып.15. – С. 117-119.

37. Мальчиков И.А. Височно-нижнечелюстной сустав в структуре воспалительных заболеваний ОДА человека и их связь с инфицированием вирусом / И.А.Мальчиков, С.В. Цвиренко, Л.А. Соколова [и др.] // Вестник УГМ.– Екатеринбург, 2005. - Вып.15. - С.114-117.
38. Мальчиков И.А. Этиологическая расшифровка вирусных инфекций у больных с суставной патологией (ВНЧС) / И.А. Мальчиков, Н.П. Л.А. Соколова, В.П.Журавлев [и др.] // Сборник центральной городской больницы № 1. - Екатеринбург, 2005. - С.144-147.
39. Мальчиков И.А. Проявление дисплазии соединительной ткани в челюстно-лицевой области / И.А.Мальчиков // Эстетика в стоматологии, Новые технологии в стоматологии: V Всерос. конгресс. - Екатеринбург, 2005 - С. 45.
40. Мальчиков И.А. Поляризационный метод кристаллографии как диагностический тест для выявления гриппозной и герпетической инфекций. /И.А. Мальчиков, Л.А. Соколова, Л.П. Мальчикова // Актуальные проблемы эпидемиологии и профилактики инфекционных болезней в России и странах ближнего зарубежья: сб. науч. тр. (материалы Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием, 23-26 мая 2006г., Самара). - Самара, 2006. - С. 256.
41. Мальчиков И.А. Иммунологический профиль детей с лабораторно подтвержденными случаями вирусной инфекции /И.А. Мальчиков, И.А. Тузанкина, Ю.В. Григорьева, и др. // Вестник Уральской медицинской академической науки. - 2006. - № 3. - С.55-58.
42. Мальчиков И.А. Электронно-микроскопическое выявление вирусов в синовиальной жидкости больных с патологией опорно-двигательного аппарата (ОДА) /И.А.Мальчиков, И.А.Тузанкина. Л.А.Соколова, и др. // Российский биомедицинский журнал Medline.ru. <http://www.medline.ru/public/art/tom7/artQ41pdf.phtml>. - 2006. – Т.7, ст.41.- С.420-426.
43. Мальчиков И.А. Кристаллографические исследования биологических жидкостей как скрининг метод дифференциальной диагностики заболеваний височно-нижнечелюстных суставов вирусной этиологии Свидетельство о депонировании и регистрации произведения – объекта интеллектуальной собственности:.. - № 9875 от 05.04.2006 г. – 40 с.
44. Мальчиков И.А. Заболевания опорно-двигательного аппарата (ОДА) на фоне инфицирования респираторными и герпетическими вирусами / И.А. Мальчиков, И.А. Тузанкина, В.П. Журавлев, и др. // Российский биомедицинский журнал Medline.ru <http://www.medline.ru/public/art/tom7/art045pdf.phtml>. – 2006,Т.7, ст.45. - С.450-459.
45. Мальчиков И.А. Диагностика заболеваний опорно-двигательного аппарата на примере ВНЧС и диагностика вирусной инфекции с помощью ИСМ ЭМП низкой частоты. Свидетельство о депонировании и регистрации произведения – объекта интеллектуальной собственности: №9874 от 05.04.2006 г. 27 с.
46. Мальчиков И.А. Биофизические аспекты кристаллографических исследований вирусных инфекций в эксперименте /И.А. Мальчиков, И.А. Тузанкина, Ю.В. Григорьева, Л.П. Мальчикова // Российский биомедицинский журнал Medline.ru "Биофизические аспекты кристаллографических исследований вирусных инфекций в эксперименте" - <http://www.medline.ru/puplic/art/tom7/art051pdf.phtml>. – 2006. – Т.7 – Ст. 51. - С.433- 438.
47. Мальчиков И.А. Иммунологический профиль больных с заболеваниями опорно-двигательного аппарата, имеющих лабораторно подтвержденную вирусную инфекцию / И.А. Мальчиков, Л.А. Тузанкина, Л.А. Соколова, [и др.] //Вестник уральской медицинской академической науки. - 2006 - № 3. - С.59-64.
48. Change of immunological parameters in pregnant women with respiratory and herpes virus infections / I.A. Tuzankina, I.A. Malchikov, S.V. Mikhailova [et.al.] сб. науч. тр. (материалы 8-ой международной летней школы им. J. Humphrey «Immunology and Viral Infection» 2007 г., Москва) М., 2007. - С. 256.

## **ПЕРЕЧЕНЬ ПРИМЕНЯЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ**

А-аномалия, N- норма	НИФ – непрямой иммунофлуоресцентный метод
АГ – антиген	ОА- остеоартроз
АД- аденовирус	ОДА- опорно-двигательный аппарат
АТ – антитело	ОКР- окраска текстуры
АФ- атипичные формы	ОРВИ – острые респираторные вирусные инфекции
АФЛС- антифосфолипидный синдром	ПГ - парагрипп
ВНЧС- височно-нижнечелюстной сустав	ПИФ – метод прямой иммунофлуоресценции
ВПГ - вирус простого герпеса	ПОЛ – перекисное окисление липидов
ВГ- вирус гриппа	ПМ- поляризационная микроскопия
ВТ- веерная текстура	ПТ- полигональная текстура
ВУИ- внутриутробная инфекция	ПЦР- полимеразная цепная реакция
ГВИ- герпетическая вирусная инфекция	РА- ревматоидный артрит
ГГВИ-генитальные герпетические вирусные инфекции	РеА- реактивный артрит
ДЛП – двулучепреломляющие среды	РС- респираторный синцитиальный вирус
Дв – веточковые дендриты	РЖ- ротовая жидкость
Дкор- коралловые дендриты	РИФ- реакция иммунофлуоресценции
Дм –дендриты с массивными ветвями	РНГА- реакция непрямой гемагглютинации
До- октаэдрические дендриты	РТГА – реакция торможения гемагглютинации
ЖКЛ- жидкокристаллические линии	РСК – реакция связывания комплемента
ИБС- ишемическая болезнь сердца	СОПН - слизистая оболочка полости носа
ИДС- иммунодефицитные состояния	СОПР - слизистая оболочка полости рта
ИК- иголючатые кристаллы	СФ - сферолиты
ИФА – иммуноферментный анализ	СФм - сферолиты мелкие
КК – клеточная культура	СФс - сферолиты средние
КД- конфокальные домены	СФк - сферолиты крупные
КН- кристаллические налеты	СФг - гигантские сферолиты
КПТ- комплекс конфокальной и полигональной текстур	СФв - веточковые сферодендриты
КТ- конфокальная текстура	СФр - радиальные сферодендриты
КТ-ВТ- конфокальная и веерная текстуры	СФи - сферолиты искаженной формы
ЛЭЧ-4 (81)- диплоидные клеточные штаммы легкого эмбриона человека	СФД - сферодендриты
ЛПВП- липопротеиды высокой плотности	СФДм - сферодендриты мелкие
МБ- маслянистые бороздки	СФДс - сферодендриты средние
МБ-ВТ- маслянистые бороздки и веерная текстура	СФДк - сферодендриты крупные
МБ-КТ- маслянистые бороздки и конфокальная текстура	СЖ - синовиальная жидкость
МФ- миелиновые формы	ТЦД - тканевое цитопатическое действие
МФ-КТ- миелиновые формы и конфокальная текстура	ТФ - трипельфосфаты
МФ-МБ – миелиновые формы и маслянистые бороздки	ФПН - фетоплацентарная недостаточность
НДЛП – недвулучепреломляющие среды	ФИТЦ - флуоресцеинаизотиоционат
НДСТ – недифференцированная дисплазия соединительной ткани	ФЭЧ - культура клеток кожно-мышечной ткани эмбриона человека
	ЦМВ - цитомегаловирус
	ЦПД – цитопатическое действие вируса
	ЭМ - электронная микроскопия
	Vero - клетки нормальной почки обезьяны

Автор выражает искреннюю благодарность за оказанную помощь в консультации, оформлении диссертации и проведении лабораторных исследований д.м.н. профессору И. А. Тузанкиной; д.м.н. профессору Н. П. Глинских; д.м.н. профессору Л. А. Соколовой, заместителю директора по научной работе ФГУН ЕНИИВИ к.м.н., доценту. Н. В. Пацук, руководителю лаборатории патанатомии и патогенеза вирусных инфекций ФГУН ЕНИИВИ к.м.н., с.н.с. Л. Г. Тулакиной; за совместное участие в проведении клинических наблюдений сотруднику ОДКБ №1. к.м.н. Е. В. Власовой; сотрудникам ГУ Уральского НИИ ОММ к.м.н. С. В. Михайловой, к.м.н. Н. В. Казаковой.