

4. Семин Е. Г., Синяшина Л.Н., Медкова А.Ю. и др. Конструирование рекомбинантных аттенуированных бактерий *Bordetella pertussis* генотипа рtхР3. Журн. микробиол. 2018, 4:33-42
5. Синяшина Л.Н., Синяшина Л.С., Семин Е.Г. и др. Конструирование генетически аттенуированных бактерий *Bordetella pertussis*, утративших активность дермонекротического токсина и продуцирующих измененную нетоксичную форму коклюшного токсина. Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2010, 3:31-36.
6. Синяшина Л.Н. Молекулярно-генетическая модификация бактерий рода *Bordetella* для создания рекомбинантных препаратов для профилактики коклюша. Дисс. докт. мед. наук, М., 2017.
7. Ahuja U., Liu M., Tomida S. et al. Phenotypic and Genomic Analysis of Hyper virulent Human-associated *Bordetella bronchiseptica*. BMC Microbiol. 2012, 6 (12):167 doi: 10.1186/1471-2180-12-167.
8. Buboltz A.M., Nicholson T.L., Parette M.L. et al. Replacement of Adenylate Cyclase Toxin in a Lineage of *Bordetella bronchiseptica*. J. Bacteriol. 2008, 190(15):5502-5511.
9. Carbonetti N.H., Wirsing von Kunig C. H., Lan R. et al. Highlights of the 11th International *Bordetella* Symposium: from Basic Biology to Vaccine Development. Clinical and Vaccine Immunology. 2016, 23(11) :842-850.
10. Feunou P.F., Bertout J., Lochet C. T- and B-cell-mediated protection induced by novel, live attenuated pertussis vaccine in mice. Cross protection against parapertussis. PLoS One. 2010, 15; 5(4):e10178. doi: 10.1371/journal.pone. 0010178.
11. Kammoun H., Feunou P.F., Foligne B. et al. Dual mechanism of protection by live attenuated *Bordetella pertussis* BPZE1 against *Bordetella bronchiseptica* in mice. Vaccine. 2012, 31; 30(40): 5864-5870. doi: 10.1016/j.
12. Liko J., Robison S.G., Cieslak P.R. Do Pertussis Vaccines Protect Against *Bordetella parapertussis*? Clin Infect Dis. 2017, 64(12):1795-1797. doi: 10.1093/cid/cix221.
13. Mielcarek N., Debrie A.S., Raze D. et al. Live attenuated *B. pertussis* as a single-dose nasal vaccine against whooping cough. PLoS Pathog. 2006, 2(7) :0662-0670.
14. Mooi F.R. *Bordetella pertussis* and vaccination: the persistence of a genetically monomorphic pathogen. Infect. Genet. Evol. 2010, 10 (1) :36-49.
15. Park J., Zhang Y., Buboltz A. M. et al. Comparative genomics of the classical *Bordetella* subspecies: the evolution and exchange of virulence-associated diversity amongst closely related pathogens. BMC Genomics. 2012, 13:545.
16. Warfel J. M., Zimmerman L.I., Merkel Tod J. Comparison of Three Whole-Cell Pertussis Vaccines in the Baboon Model of Pertussis. Clin. Vaccine Immunol. 2015, 11;23(1):47-54. doi: 10.1128/CVI.00449-15.
17. World Health Organization 2011. Expert committee on biological standardization Geneva, 17-21 October 2011.

*Поступила 14.11.18*

Контактная информация: Синяшина Л.Н.,  
123098, Москва, ул. Гамалеи, 18, р.т. (495)193-30-01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

*Е.В.Сорокина<sup>1,2</sup>, Н.К.Ахматова<sup>1</sup>, Н.Б.Егорова<sup>1</sup>*

## **ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ФИГУРНЫХ И ПАРАИНФЕКЦИОННЫХ ЭРИТЕМ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ РАЗЛИЧНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ И MNRI**

<sup>1</sup>НИИ вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова, <sup>2</sup>Академия постдипломного образования ФНЦ ФМБА России, Москва

*Цель.* Углубленное изучение этиопатогенеза эритем, сравнительное изучение клинической эффективности применения комбинированной терапии с применением иммуномодуляторов при эритемах, изучение динамики иммунологических показателей в результате терапии. *Материалы*

*и методы.* Обследованы 215 взрослых пациентов с эритемами. Перед началом лечения и через 1,5 месяца после терапии у больных были изучены: экспрессия TLRs на МЛПК и клетках кожи, субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови (e-Bioscience, США) и цитокиновый статус (FlowCytomix Human Th1/Th2 11 plex, BenderMedSystems, Австрия) методом проточной цитометрии (Cytomux FC-500 Beckman Coulter, США); уровень IgG, IgM, IgA в сыворотке крови (ИФА). *Результаты.* Показана этиопатогенетическая и диагностическая значимость вирусов семейства Herpesviridae, установлена бактериальная контаминация разными видами микроорганизмов (*Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus spp.*, *Proteus vulgaris*). Препарат, содержащий антигены условно патогенных микроорганизмов, а также включение и метода нейросенсомоторной интеграции рефлексов (MNRI) способствовала снижению числа и тяжести рецидивов эритем, расширению спектра экспрессируемых Toll-подобных рецепторов; повышению лимфоцитов с иммунофенотипом CD3+, CD4+, CD25+, CD95+; повышению IFN- $\gamma$ , снижению IL-4; в большей степени снижал уровень общего IgE, чем другие виды терапии. *Заключение.* Включение в терапию больных эритемами иммуномодулятора микробного происхождения и MNRI способствует повышению клинической эффективности и коррелирует с коррекцией иммунологических нарушений.

Журн. микробиол., 2019, № 3, С. 69—76

Ключевые слова: эритемы, многоформная эритема, фиксированная эритема, мигрирующая эритема, кольцевидная центробежная эритема, Toll-подобные рецепторы, поликомпонентная вакцина, MNRI

*E.V.Sorokina*<sup>1,2</sup>, *N.K.Akhmatova*<sup>1</sup>, *N.B.Egorova*<sup>1</sup>

## EFFICIENCY OF COMBINED THERAPY OF FIGURATUM AND PARAINFECTIOUS ERYTHEMAS WITH THE USE OF IMMUNOMODULATORS OF DIFFERENT ORIGINS AND MNRI

<sup>1</sup>Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, <sup>2</sup>Academy of Postgraduate Education of FMBA, Moscow, Russia

*The aim* of the study was to study the etiopathogenesis of erythema, comparative study of the clinical efficacy of combination therapy with the use of immunomodulators in erythema, the study of the dynamics of immunological parameters as a result of therapy. *Materials and methods.* The study included 215 adult patients with erythema. Before treatment and 1.5 months after therapy in patients have been studied: the expression of TLRs on MLPC and skin cells by flow cytometry with the use of the mat for TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6, TLR7, TLR8, TLR9 (Caltag Laboratories, USA) using a flow cytometer FC-500 (Beckman Coulter, USA); the subpopulation composition of peripheral blood lymphocytes; the levels of pro-inflammatory and regulatory cytokines in the serum by the method of solid-phase ELISA using test systems company «Biosource» (Austria); the main classes of immunoglobulins (IgG, IgM, IgA) in serum. *Results.* It was shown that these pathogenetic and diagnostic significance of viruses of the family herpesviridae, bacterial contamination by different types of microorganisms (*Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus spp.*, *Proteus vulgaris*). A substance containing antigens of conditionally pathogenic microorganisms, and the use of neuro sensorimotor reflex integration (MNRI) contributed to the decline in the number and severity of recurrences of erythema, the extension of the range expressed Toll-like receptors; increase of lymphocytes with immunophenotype CD3+, CD4+, CD25+, CD95+; increase in IFN- $\gamma$ , decreased IL-4; largely reduced the level of total IgE than other types of therapy. *Conclusion.* The inclusion in therapy of patients with erythema, immunomodulator of bacterial origin and MNRI promotes increase of clinical efficiency and correlates with the correction of immunological disorders.

Zh. Mikrobiol. (Moscow), 2019, No. 3, P. 69—76

Key words: erythemas, erythema multiforme, fixed erythema, erythema migrans, erythema annular centrifugal, Toll-like receptors, polycomponent vaccine, MNRI

## ВВЕДЕНИЕ

Фигурные эритемы составляют многочисленную группу в составе дерматологических заболеваний воспалительного характера. В последние десятилетия отмечается рост частоты тяжелых, хронических, торпидных форм эритем, склонных к рецидивированию. Ведущую роль в этиопатогенезе эритем играют инфекционные агенты, с формированием инфекционно-аллергического генеза заболевания [2,4,7]. Триггерными факторами при фигурных эритемах могут выступать вирусные, бактериальные и грибковые агенты [8]. Поэтому алгоритм лечебных мероприятий при эритемах наряду с симптоматической терапией должен включать выявление и устранение триггерных факторов. Выявление при комплексном клинико-иммунологическом изучении морфологических и функциональных нарушений в системе иммунитета позволяет патогенетически обосновать необходимость и направленность терапии при эритемах. Возможность коррекции выявленных нарушений с помощью микробных антигенов представляет большой практический интерес для оптимизации терапии. Имеющиеся данные о механизме и эффекте действия иммуномодуляторов микробного происхождения позволяют определить стратегию их дифференцированного применения в дерматологии при различных иммунопатологических состояниях [1].

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Иммунологические исследования включали изучение экспрессии TLRs на МЛПК и кератиноцитах в очагах методом проточной цитометрии с применением МАТ к TLR2, TLR3, TLR4, TLR7, TLR8, TLR9 (e-Biosciences, США) с использованием проточного цитометра Cytomix FC-500 (Beckman Culter, США). Субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови определяли методом проточной цитометрии, концентрации свободных цитокинов в сыворотках/плазме/супернатантах МЛПК крови при помощи цитометрической тест-системы FlowCytomix Human Th1/Th2 11 plex с использованием МАТ к цитокинам (GM-CSF, IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-17, TNF- $\alpha$ ) (BenderMedSystems, Австрия). Статистическую обработку результатов проводили в рамках параметрической и непараметрической базовой статистики с использованием t-критерия Стьюдента, U-критерия Mann-Whitney, критерия Wilcoxon, применяя стандартный пакет статистических программ Windows 7 (StatSoft 7.0), Excel и WinMdi. Различия рассматривались как значимые при  $p \leq 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Под наблюдением находились 215 больных эритемами (88 больных многоформной экссудативной эритемой — МЭЭ, 71 больной фиксированной эритемой — ФЭ, 39 больных мигрирующей эритемой — МЭ и 19 больных эритемой кольцевидной центробежной — ЭКЦ). Всем больным до лечения и через 1,5 месяца после терапии были проведены клиническое, вирусологическое, бактериологическое и иммунологическое исследования.

Проведение ПЦР-диагностики у больных МЭЭ выявило у 44,32%/39 больных ДНК ВПГ1; ДНК ВПГ2 — у 9,1%/8 больных; ДНК ВЭБ — у 18,18%/16 больных; ДНК ВГЧ-6 — у 7,95%/7 больных (включая вирусные ассоциации); у 3,4%/3 больных — ВГЧ-7. Исследование уровня специфических антител к ВПГ1, ВПГ2 и ВГЧ-6 у больных МЭЭ выявило высокие титры IgG-анти HSV1 и IgG-анти HSV2 (400-800 Ед/мл) у 25%/22 и 3,41%/3 больных соответственно; IgG-анти HHV-6 — у 1,14%/1

больного. У больных МЭЭ выявили также антитела к капсидному антигену ВЭБ (IgM-анти VCA EBV) у 15,91%/14 больных. Серопозитивность к раннему антигену ВЭБ (IgG-анти EA EBV) обнаружена у 5,68%/5 больных. Антитела к ядерному антигену (IgG-анти EBNA) к ВЭБ выявлены у 96,14%/85 больных. Наличие у больных МЭЭ одновременно положительных титров антител к раннему (IgG-анти EA EBV) и капсидному (IgM-анти VCA EBV) (5 больных) антигенам на фоне выявления ДНК ВЭБ в слюне является основанием для регистрирования у этих больных реактивации хронической ВЭБ-инфекции, которая в этих случаях (5,7%/5) выступала в роли триггерного фактора для развития рецидивов МЭЭ, и вероятно, для ее первичной манифестации. Согласно полученным данным, ВПГ1, ВПГ2 играли роль триггерных факторов в патогенезе МЭЭ у 72,72%. Нередко рецидивам МЭЭ предшествовали обострения хронических воспалительных заболеваний ЛОР-органов (12,5%/11 больных). У большинства больных ФЭ выявлена бактериальная контаминация (*S. aureus* у 26,76%, *Klebsiella pneumoniae* у 11,26%, *Streptococcus spp.* у 8,45%, *Proteus vulgaris* у 7,04% больных), определившая необходимость применения этиотропных препаратов, среди которых ранее преимущественно назначались сульфаниламидные препараты (45,07% случаев). Обострения ХВЗ ЛОР-органов и органов дыхания и их терапия предшествовали развитию ФЭ у 25,35%/18 больных. При анализе данных, полученных в ходе вирусологических исследований у больных ЭКЦ, вирусы семейства *Herpesviridae* идентифицированы у 15 больных. Исследование сыворотки крови у этих больных методом ИФА выявило титры IgG-анти EA EBV у 12 больных, IgM-анти VCA EBV у 13 больных. Наличие антител к раннему, капсидному и ядерному антигенам (IgG-анти EA, IgM-анти VCA, IgG-анти EBNA) ВЭБ на фоне позитивных ответов ПЦР наблюдали у 63,16%/12 больных в период рецидива ЭКЦ, что является основанием для регистрирования у этих больных реактивации хронической ВЭБ-инфекции. У 5 больных эти показатели сочетались с лимфаденопатией группы заднешейных лимфоузлов, увеличением глоточных миндалин, наличием в общеклиническом анализе крови повышения СОЭ, моноцитоза. У 2 больных ЭКЦ выявлены антитела IgM-анти HHV-6 в средних титрах, высокие титры IgG-анти HHV-6 на фоне позитивных ответов ПЦР. В этих случаях у больных можно говорить о реактивации инфекции, вызванной ВГЧ-6. Таким образом, в группе больных ЭКЦ триггерные факторы выявлены у 63,16%/12 больных, из которых у большинства в роли триггеров выступала активация хронической ВЭБ-инфекции – 52,63%/10 больных, у 10,53%/2 больных — реактивация ВЭБ и ВГЧ-6. У 36,84%/7 больных ЭКЦ триггерные факторы выявлены не были. При обследовании группы больных МЭ IgM к антигенам внешнего поверхностного белка (*OspA*) и компонента флагеллина (*p41*) *Borrelia burgdorferi* были обнаружены у 64,86%/24 больных, внешнего поверхностного белка (*OspC*) у 37,84%/14 больных, антитела IgG к пептидным антигенам (*p100*, *p39* и *p18*) у 24,32%/9, к антигену *VlsE* у 35,13%/13 больных. Продукция антител к *VlsE* в основном детектируется при IgG-ответе, часто раньше типичных IgG-маркеров (*p100*, *p39* и *p18*). Выявленные у 86,47%/32 больных IgM и IgG к флагеллину (*p41*) и пептидному антигену (*OspC*) отражают раннюю стадию заболевания.

Больные эритемами были ранжированы на группы в зависимости от проводимой терапии. Поликомпонентную вакцину ВП-4 (препарат 1) из антигенов условно патогенных микроорганизмов (*Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris* и *Escherichia coli*) получали 69 больных эритемами по схеме согласно инструкции по применению интраназально-подкожным методом на фоне базисной терапии. Противовирусный и иммуномодулирующий препарат, синтетический индуктор синтеза интерферона — натриевая соль сополимера (1→4) — 6-0-карбоксиметил-β-

D-глюкозы, (1→4)-β-D-глюкозы и (21→24)-2,3,14,15,21,24,29,32-октагидрокси-23-(карбоксиметоксиметил)-7,10-диметил-4,13-ди(2-пропил)-19,22,26,30,31-пентаоксагептацикло [23.3.2.216.20.05.28.08.27.09.18.012.17] дотриаконта-1,3,5(28),6,8(27),9(18),10,12(17),13,15-декаена (препарат 2) получали 46 больных по схеме в таблетках 24 мг 3 раза в день 5 дней, далее 7-дневными циклами 3 недели. Фитопрепарат, тетрагидроксиглюкопиранозилксантен, индуктор интерферона с противовирусным действием (препарат 3), применялся у 17 больных в таблетках по 100-200 мг 3-4 раза в сутки в течение 14-21 дня. 10 больных проходили обследование и лечение с использованием терапевтической программы «Нейро-сенсомоторная интеграция паттернов рефлексов» — MNRI (Masgutova Neuro-Sensory-Motor Reflex Integration). Данная программа включает в себя диагностическую часть и терапевтические процедуры [3,5,6].

Наиболее показательными при оценке клинического эффекта разных видов терапии по отдаленным результатам оказались снижение среднего балла, отражающего степень тяжести заболевания и число больных со стойкой клинической ремиссией. В результате применения ВП-4 (препарата 1) происходит существенное снижение ( $p < 0,05$ ) тяжести течения рецидивов у больных МЭЭ и ФЭ до  $6,05 \pm 0,8$  и  $1,62 \pm 2,0$  баллов, соответственно; в группах больных МЭ и ЭКЦ до  $1,57 \pm 2,7$  и  $1,1 \pm 0,4$  ( $p > 0,05$ ). Терапия индуктором интерферона (препарат 2) снижала СБ у больных МЭЭ, ФЭ и ЭКЦ до  $7,35 \pm 0,9$ ;  $3,4 \pm 3,5$  и  $1,31 \pm 0,95$  ( $p > 0,05$ ), соответственно. Базисная терапия снизила СБ только в группе МЭ до  $1,83 \pm 1,97$  ( $p > 0,05$ ). Среди больных, получавших иммунотерапию препаратом 1, стойкая клиническая ремиссия была достигнута у всех 100% больных МЭ, в 84,6% случаев ФЭ, 45,45% МЭЭ и у 28,57% больных ЭКЦ. В результате терапии препаратом 2 ремиссия наблюдалась в течение 2 лет у 65% ФЭ, 15% МЭЭ и 16,67% больных ЭКЦ. Базисная терапия вызвала стойкую ремиссию в 100% МЭ и 52% случаев ФЭ, при МЭЭ и ЭКЦ стойкая ремиссия не была зарегистрирована. Препарат 3, применявшийся в группе МЭЭ, вызывал стойкую ремиссию у 17,64% больных. Значительное клиническое улучшение при терапии ФЭ было достигнуто у 15,4% больных, получавших препарат 1, у 25% больных в группе, получавшей препарат 2, и у 36% больных при применении базисной терапии. В группах больных МЭЭ, получавших иммунотерапию, достоверных отличий по числу больных со значительным клиническим улучшением не наблюдалось: этот показатель составил 36,36%, 40%, 35,29% больных в результате применения препаратов 1, 2 и 3, соответственно. Число больных, у которых было достигнуто значительное клиническое улучшение в результате базисной терапии, составило 22,22%. Таким образом, в результате всех видов терапии стойкая клиническая ремиссия была достигнута у 49,77% больных эритемами (в результате терапии препаратом 1 — у 69,56%, препаратом 2 — у 36,96%, препаратом 3 — у 17,64%, MNRI — у 27,27%, базисной терапии — у 50% больных). Значительное число больных с клинической ремиссией в результате базисной терапии объясняется в основном за счет больных МЭ.

После терапии ВП-4 ВПГ1 и ВЭБ выделяли у 18,18% больных, другие вирусы обнаружены не были. После терапии препаратом 2 выделены ВПГ1 и ВПГ2 у 20%, тогда как ВПГ1 при базисной терапии — у 27,8% больных. Антигены ВГЧ-6 и ВГЧ-7 были обнаружены только в группах, получавших терапию базисными препаратами и препаратом 3. У больных ФЭ после терапии также наблюдали достоверное снижение частоты выявления инфекционных агентов. Установлено снижение частоты выявления вирусных антигенов (ВЭБ с 5,63% до 2,81% больных, ВПГ1 с 18,31% до 11,26% и менее активно ВГЧ-6 и ВГЧ-7), меньшая степень колонизации носоглотки *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus spp.*, *Proteus vulgaris*.

Снижение этих показателей наблюдалось в основном за счет больных в группе, получавшей ВП-4.

Терапия с применением ВП-4 вызывала расширение спектра экспрессируемых TLRs (TLR2, TLR4, TLR3, TLR9) на МЛПК, клетках кожи и эпителиальных клетках (TLR2, TLR4, TLR3, TLR9, TLR8) у больных МЭЭ, ФЭ, ЭКЦ. Отмечалось увеличение числа МЛПК, экспрессирующих TLR4,3,9 (до  $22,3 \pm 5,9$ ;  $69,2 \pm 3,6$ ;  $48,4 \pm 5,5$ )% и повышение экспрессии на клетках кожи TLR2,4,3,9 до ( $10,9 \pm 2,5$ ,  $26,3 \pm 4,2$ ,  $38,2 \pm 3,6$ ,  $18,4 \pm 2,2$ )% на фоне снижения TLR8 ( $40,6 \pm 4,1$ )% и отсутствия влияния на экспрессию TLR7. В результате применения препарата 1 при ФЭ существенно возрос уровень TLR3 (с  $24,5 \pm 4,7$  до  $73,6 \pm 3,4$ )%, TLR4 (с  $6,6 \pm 2,2$  до  $20,2 \pm 3,2$ )%, TLR9 (с  $22,2 \pm 4,5$  до  $51,9 \pm 4,8$ )%. При ЭКЦ наиболее выраженное повышение экспрессии TLRs на МЛПК отмечалось в отношении TLR3 ( $35,94 \pm 3,7$ % до лечения,  $48,3 \pm 5,8$ % после лечения), ( $p < 0,05$ ), экспрессия TLR9 в результате иммунотерапии повышалась с  $26,9 \pm 5,5$  до  $39,9 \pm 6,6$ %, ( $p < 0,05$ ), экспрессия TLR2 повысилась с  $9,6 \pm 1,5$  до  $18,6 \pm 2,1$ %, ( $p < 0,05$ ). На клетках кожи при ЭКЦ в результате применения препарата 1 отмечали значимую экспрессию TLR2, TLR3, TLR4, TLR9 ( $18,6 \pm 2,1$ ;  $20,1 \pm 3,7$ ;  $17,5 \pm 1,3$ ;  $17,8 \pm 5,4$ )% по сравнению с уровнем этих показателей до терапии ( $p < 0,05$ ).

Применение индуктора интерферона (препарат 2) у больных МЭЭ вызывает экспрессию TLR9 на МЛПК (до  $53,0 \pm 0,45$  %), ( $p < 0,05$ ), при ЭКЦ стимуляцию экспрессии TLR9 (с  $26,9 \pm 5,5$  до  $38,75 \pm 6,5$ %) ( $p > 0,05$ ) и экспрессию TLR7 и TLR8 на клетках кожи (с  $19,8 \pm 3,4$  и  $54,9 \pm 6,2$  до  $40,0 \pm 2,5$  и  $83,1 \pm 4,2$ )%, соответственно. Базисная терапия при МЭЭ снижала число клеток с экспрессией TLR3. При ФЭ применение препарата 2 и базисной терапии не вызвало динамики в экспрессии TLRs.

Исследование, таким образом, выявило наибольшую активность в отношении экспрессии TLRs, обеспечивающих первичное распознавание патогена и передачу сигналов управления иммунологическим процессом, препарата микробного происхождения (препарат 1), обладающего широким спектром лигандов PAMPs.

Комбинированная терапия с применением препарата 1 вызывала динамику в содержании субпопуляций лимфоцитов в виде повышения исходно низкого содержания субпопуляций CD95<sup>+</sup> при всех эритемах до ( $42,7 \pm 4,5$ ;  $49,6 \pm 3,7$ ;  $52,4 \pm 4,9$ ;  $34,7 \pm 3,5$ )% соответственно ( $p < 0,05$ ), CD3<sup>+</sup> в группах больных МЭЭ и ЭКЦ (с  $54,3 \pm 4,2$  и  $55,6 \pm 5,7$  до  $68,8 \pm 3,7$  и  $69,4 \pm 2,1$ )%,  $p < 0,05$ ) и CD25<sup>+</sup> (с  $5,7 \pm 1,5$  и  $6,4 \pm 2,4$  до  $10,6 \pm 1,7$  и  $11,3 \pm 2,1$ )%,  $p < 0,05$ ). Другие методы терапии не вызывали динамики в содержании субпопуляций лимфоцитов при всех исследованных эритемах.

При изучении влияния терапии на цитокиновый профиль больных эритемами в ходе терапии выявлено, что наиболее выраженная динамика в уровне цитокинов в сыворотке крови наблюдалась в результате терапии препаратом 1. Повышалась концентрация IFN- $\gamma$  при всех эритемах (с  $37,9 \pm 5,8$ ;  $17,0 \pm 1,3$ ;  $19,2 \pm 3,1$ ;  $46,2 \pm 6,0$  до  $62,0 \pm 3,1$ ;  $34,0 \pm 2,9$ ;  $42,8 \pm 2,5$ ;  $63,0 \pm 3,4$ ) пг/мл соответственно; IL-2 при ФЭ и ЭКЦ (с  $11,5 \pm 1,9$  и  $16,0 \pm 2,2$  до  $17,2 \pm 2,5$  и  $23,5 \pm 2,8$ ) пг/мл соответственно; IL-1b при ФЭ (с  $11,2 \pm 1,0$  до  $21,1 \pm 3,6$ ) пг/мл, ( $p < 0,05$ ). Препарат 2 вызывал снижение уровня IL-1b до ( $9,5 \pm 0,8$ ) пг/мл и повышение IL-2 до ( $15,1 \pm 0,7$ ) пг/мл при МЭЭ ( $p < 0,05$ ), у больных ФЭ повышал уровень IFN- $\gamma$  (с  $17,0 \pm 1,3$  до  $25,4 \pm 3,5$ ) пг/мл,  $p < 0,05$ ). Базисная терапия вызывала дальнейшее снижение IFN- $\gamma$  при МЭЭ и ЭКЦ до ( $24,6 \pm 3,0$  и  $12,5 \pm 1,0$ ) пг/мл,  $p < 0,05$ ), соответственно.

Цитокиновый профиль при всех исследованных эритемах был повышен в отношении IL-4. Этому цитокину принадлежит значительная роль в направлении увеличения продукции IgE В-лимфоцитами. При терапии препаратом 1 про-

исходило снижение уровня IL-4 в целом по группе с  $13,9 \pm 1,1$  до  $12,6 \pm 0,8$  пг/мл. Дифференцированно по отдельным эритемам его динамика показала, что снижение уровня IL-4 в сыворотке крови происходило в результате комбинированной терапии с применением препарата 1 у больных МЭ ( $21,8 \pm 4,7$  до  $12,1 \pm 3,5$ ) пг/мл,  $p < 0,05$ ), у больных ФЭ с  $12,9 \pm 0,7$  до  $10,6 \pm 1,1$  пг/мл. У больных ЭКЦ препарат 1 и базисная терапия способствовали снижению исходно повышенной численности лимфоцитов, экспрессирующих IL-4 внутриклеточно (до  $23,1 \pm 7,3$  и  $15,2 \pm 4,2$ )%,  $p < 0,05$ ). Терапия препаратом 1 и MNRI вызвали снижение уровня IL-5 в сыворотке крови больных МЭЭ (с  $17,5 \pm 0,7$  до  $14,4 \pm 0,7$  и  $11,3 \pm 2,1$ ) пг/мл соответственно ( $p < 0,05$ ). Также у больных МЭЭ в результате терапии MNRI происходило снижение индуцированной продукции IL-5 (до  $106,7 \pm 26,4$ ) пг/мл и IL-4 (до  $94,9 \pm 7,6$ ) пг/мл. Препараты 1 и 2 у больных ЭКЦ повышали индуцированную численность клеток с экспрессией IFN- $\gamma$  в 2,7 и 1,8 раза (до  $46,2 \pm 3,6$  и  $31,3 \pm 2,1$ )% ( $p < 0,05$ ), соответственно. Терапия препаратом 2 приводила к увеличению индуцированной численности IL-8-экспрессирующих клеток (до  $22,8 \pm 6,0$ )%. В группе больных ЭКЦ, получавших иммунотерапию, происходило повышение численности клеток с внутриклеточной экспрессией TNF- $\alpha$  после индукции ФГА до  $(36,1 \pm 4,3)$  % и  $(41,1 \pm 7,7)$ % соответственно.

Таким образом, в результате всех видов терапии повышается продукция IFN- $\gamma$  при эритемах как в сыворотке, так и в результате индукции. Наибольшая индукция цитокинов отмечена в группе, получавшей препарат 1. Терапия вызывает снижение уровня IL-4 в сыворотке крови и его индуцированной продукции у больных эритемами.

При оценке гуморального звена иммунитета в результате терапии выявили, что повышение уровня IgA и IgM у больных МЭЭ (до  $2,5 \pm 0,4$  и  $3,3 \pm 0,4$ ) г/л и ЭКЦ (до  $3,7 \pm 0,1$  и  $2,1 \pm 0,03$ ) г/л, IgA у больных ФЭ вызывала только терапия с применением препарата 1 ( $3,7 \pm 0,06$ ) г/л, соответственно, ( $p < 0,05$ ). При МЭЭ терапия вызвала снижение уровня IgE (с  $274,8 \pm 26,4$  до  $106,7 \pm 29,3$ ;  $98,6 \pm 17,4$ ;  $124,2 \pm 26,8$ ) кЕ/л при терапии препаратами 1, 2 и базисными препаратами, у больных ФЭ (с  $216,5 \pm 63,6$  до  $63,4 \pm 4,8$ ;  $88,2 \pm 6,6$ ) кЕ/л при терапии препаратами 1, 2 ( $p < 0,05$ ). В группе больных МЭ в результате терапии отмечено снижение исходно высокого уровня общего IgE (с  $187,8 \pm 28,4$  до  $31,7 \pm 5,8$  и  $64,7 \pm 4,9$ ) кЕ/л,  $p < 0,05$ ). Выявленная динамика содержания IFN- $\gamma$  и IL-4 свидетельствует о коррекции характерного для эритем дисбаланса в системе Th1/Th2-лимфоцитов в сторону увеличения роли Th1, что приводит к снижению уровня IgE, а также повышению уровня IgA (МЭЭ, ФЭ) и IgG (МЭЭ).

Таким образом, использованные методы лечения с применением иммуномодулирующих препаратов и методики MNRI оказались эффективными. Данные исследования демонстрируют, что больные ЭКЦ требуют особого подхода к оценке их нервно-эмоционального статуса. Все они склонны к вирусно-бактериальным инфекциям, аллергическим процессам. Это является отражением имеющихся у них изменений иммунного статуса, проявляющегося дефицитом клеточных и гуморальных иммунных реакций. Изменение иммунологических параметров у больных ЭКЦ можно считать одним из признаков данного заболевания и учитывать при лечении их обострений с рекомендацией проведения терапии нейро-сенсомоторной интеграции рефлексов как метода социальной и психологической реабилитации этой группы больных.

Как по клиническим показателям (достижению стойкой ремиссии, снижению балла, отражающего тяжесть течения заболевания), так и по иммунологическим показателям (экспрессии TLR3, коррекции в содержании субпопуляций лимфоцитов, спектру синтезируемых цитокинов, снижению общего IgE и увеличению IgA в

крови) лучшие результаты были при использовании препарата ВП-4 (препарат 1). Установлено, что использование иммуномодуляторов широкого спектра действия является необходимым условием достижения стойкого клинического эффекта при терапии исследованных эритем. Доказанная высокая эффективность препарата ВП-4 позволяет рекомендовать иммуномодуляторы широкого спектра действия на иммунную систему для включения в комплексную терапию больных фигурными эритемами.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Егорова Н.Б., Курбатова Е.А. Иммунотерапевтическая концепция использования микробных антигенов при атопии и патологии, ассоциированной с условнопатогенной микрофлорой (на примере поликомпонентной вакцины Иммуовак ВП-4) // Медицинская иммунология. 2008, 10 (1):13-20.
2. Коренберг Э.И. Инфекции, передающиеся иксодовыми клещами в лесной зоне, и стратегии их профилактики: изменение приоритетов. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2013, 5:7-17.
3. Akhmatova N., Akhmatova E. Influence of MNRI on the Immune Status of Children with Down Syndrome. J. Clin. Cell Immunol. 2017, 8:483. doi: 10.4172/2155-9899.1000483. <https://www.omicsonline.org/peer-reviewed/influence-of-mnri-on-the-immune-status-of-children-with-down-syndromep-85149.html> <https://sciforschenonline.org/journals/neurology/JNNB-2-130.php>.
4. Kim K.J., Chang S.E., Choi J.H. et al. Clinicopathologic analysis of 66 cases of erythema annulare centrifugum. J. Dermatol. 2002, 29 (2):61-67.
5. Koberda J.L., Akhmatova N., Akhmatova E. et al. Masgutova Neurosensorimotor Reflex Integration (MNRI) Neuromodulation Technique induces Positive Brain Maps (QEEG) Changes. J. Neurol Neurobiol. 2016, 2(4): doi <http://dx.doi.org/10.16966/2379-7150.130>.
6. Masgutova S.K., Akhmatova N.K., Sadowska L. et al. Neurosensorimotor Reflex Integration for Autism: a New Therapy Modality Paradigm. J. Pediatr. Neurol. Disord. 2016, 2:107. doi: 10.4172/2572-5203.1000107. <https://www.omicsonline.org/open-access/neurosensorimotor-reflex-integration-for-autism-a-new-therapymodality-paradigm-.php?aid=81336>.
7. Pilar Garcia Muret M., Ramon M.P., Gimenez-Arnau A.M. et al. Annually recurring erythema annulare centrifugum: A distinct entity? J. Am. Acad. Dermatol. 2006, 54:1091-1095.
8. Wetter D.A., Davis M.D. Recurrent erythema multiforme: Clinical characteristics, etiologic associations, and treatment in a series of 48 patients at Mayo Clinic, 2000 to 2007. J. Am. Acad. Dermatol. 2010, 62(1):45-53.

*Поступила 20.11.18*

Контактная информация: Сорокина Екатерина Вячеславовна,  
105064, Москва, пер. М.Казенный, 5а, р.т. (495)917-49-00

© Е.Н.ФИЛАТОВА, Л.А.СОЛНЦЕВ, 2019

*Е.Н.Филатова, Л.А.Солнцев*

## **СМЕШАННАЯ ТЕХНИКА ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ИНФЕКЦИОННОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ С ПРИМЕНЕНИЕМ МЕТОДОВ ДЕКОМПОЗИЦИИ ВРЕМЕННОГО РЯДА И SARIMA**

Нижегородский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. акад. И.Н. Блохиной

*Цель.* Оценить возможность применения смешанной техники прогнозирования инфекционной заболеваемости на основе методов декомпозиции временного ряда и SARIMA (decSARIMA). *Материалы и методы.* На примере 12 территориальных образований Приволжского федерального округа были проанализированы временные ряды уровня заболеваемости инфекционными пато-