

# СЕНСИБИЛИЗАЦИЯ К *STREPTOCOCCUS PYOGENES* У ДЕТЕЙ РАННЕГО И ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА С РЕЦИДИВИРУЮЩИМИ ОСТРЫМИ РЕСПИРАТОРНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ — ПРЕДИКТОР РЕВМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ

Е.В. Шабалдина<sup>1</sup>, А.В. Шабалдин<sup>1</sup>, А.В. Тюменев<sup>1</sup>, С.В. Рязанцев<sup>2</sup>,  
А.С. Симбирцев<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия Минздрава России, г. Кемерово, Россия

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский НИИ уха, горла, носа и речи, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup> ГосНИИ особо чистых биопрепаратов, Санкт-Петербург, Россия

**Резюме.** *Streptococcus pyogenes* является причиной ревматизма и острого постстрептококкового гломерулонефрита. Первичное инфицирование *S. pyogenes* приходится на ранний онтогенез. Показано, что при носительстве данного микроорганизма детьми у них активируются иммунопатологические реакции. Оценили клинико-иммунологические особенности детей раннего и дошкольного возраста с рецидивирующими острыми респираторными инфекциями, имеющих IgG-антитела на *S. pyogenes*, с позиции риска формирования ревматических болезней. Обследован 771 ребенок в возрастном интервале 2–6 лет. Анализировали иммунные и клинические показатели в двух группах детей: имеющих IgG-антитела к *S. pyogenes* ( $n = 306$ ) и не имеющих таковые ( $n = 465$ ). Было показано, что в группе детей, имеющих IgG-антитела к *S. pyogenes*, достоверно выше по сравнению с контролем были: балл отягощенности наследственного анамнеза по аллергии, выраженность фетоплацентарной недостаточности и гипоксии плода, а в постнатальном периоде — степень тимомегалии, гипертрофии миндалин лимфоидного глоточного кольца, кожных проявлений пищевой аллергии у ребенка, частота острых респираторных инфекций в течение первого года жизни. Выявили, что в группе детей, имеющих иммунный ответ по IgG типу к *S. pyogenes*, имел место высокий уровень TNF $\alpha$ , IL-4, IFN $\alpha$  в назальном секрете, а в крови — АСЛ-О, АСГ, РФ, СРБ, ЦИК и IgE. У детей с сенсibilизацией к *S. pyogenes* в периферической крови были снижены: общие лейкоциты, лимфоциты, Т-лимфоциты (CD3 позитивные), Т-хелперы (CD3 и CD4 позитивные), иммунорегуляторный индекс (отношение CD4 позитивных лимфоцитов к CD8 позитивным лимфоцитам), фагоцитоз (по данным теста с нитросиним тетразолом — НСТ) и IgA. В основной группе достоверно выше была сенсibilизация по атопическому типу к *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *P. vulgaris*, *K. pneumoniae*, *H. influenzae*. Средний логарифмический титр высеивания этих микроорганизмов был

## Адрес для переписки:

Шабалдин Андрей Владимирович  
650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а,  
ГБОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия Минздрава России.  
Тел./факс: 8 (3842) 39-64-29, 8 (951) 163-90-11.  
E-mail: weit2007@ya.ru

## Contacts:

Andrey V. Shabaldin  
650056, Russian Federation, Kemerovo, Voroshilov str., 22a,  
Kemerovo State Medical Academy.  
Phone/fax: +7 (3842) 39-64-29, +7 (951) 163-90-11.  
E-mail: weit2007@ya.ru

## Библиографическое описание:

Шабалдина Е.В., Шабалдин А.В., Тюменев А.В., Рязанцев С.В., Симбирцев А.С. Сенсibilизация к *Streptococcus pyogenes* у детей раннего и дошкольного возраста с рецидивирующими острыми респираторными инфекциями — предиктор ревматической патологии // Инфекция и иммунитет. 2015. Т. 5, № 2. С. 157–164.  
doi: 10.15789/2220-7619-2015-2-157-164

## Citation:

Shabdaldina E.V., Shabdaldin A.V., Tyumenev A.V., Ryazantsev S.V., Simbirtsev A.S. Sensitization to *Streptococcus pyogenes* at children of early and preschool age with recurrent respiratory infections — predictors of rheumatic pathology // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2015, vol. 5, no. 2, pp. 157–164.  
doi: 10.15789/2220-7619-2015-2-157-164

также достоверно выше у детей основной группы. Проведенное исследование показало, что с иммунным ответом к *S. pyogenes* ассоциированы гиперпродуктивные иммунные реакции преимущественно по гуморальному типу, которые могут обеспечивать индукцию ревматической патологии; а обнаружение антител класса G к *S. pyogenes* может быть скринингом для выявления группы риска по формированию ревматических болезней среди детей с острыми рецидивирующими инфекциями респираторного тракта и гипертрофией миндалин лимфоидного глоточного кольца.

**Ключевые слова:** *Streptococcus pyogenes*, дети, ревматические болезни, иммунные комплексы, С-реактивный протеин, ревматоидный фактор.

## SENSITIZATION TO *STREPTOCOCCUS PYOGENES* AT CHILDREN OF EARLY AND PRESCHOOL AGE WITH RECURRENT RESPIRATORY INFECTIONS — PREDICTORS OF RHEUMATIC PATHOLOGY

Shabaldina E.V.<sup>a</sup>, Shabaldin A.V.<sup>a</sup>, Tyumenev A.V.<sup>a</sup>, Ryazantsev S.V.<sup>b</sup>, Simbirtsev A.S.<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo, Russian Federation

<sup>b</sup> St. Petersburg ENT and Speech Research Institute, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>c</sup> Research Institute of Highly Pure Biopreparations, St. Petersburg, Russian Federation

**Abstract.** *Streptococcus pyogenes* is the reason of rheumatism and a post-streptococcal glomerulonephritis. Primary colonization of mucosal with this microorganism develops in the period of early ontogenesis. It was confirmed that at a carriage of this microorganism children at them activate immunopathological reactions. Clinic and immune features of the children with recurrent respiratory infections of early and preschool age having the immune response to *S. pyogenes* were studied. Position of risk of formation of rheumatic diseases at these children was studied. 771 children, in an age interval of 2–6 years are examined. Immune and clinical indicators in two groups of the children having the immune response to *S. pyogenes* (n = 306) and not having it (n = 465) were analyzed. It was shown that in group of the children with immune response to *S. pyogenes* were authentically higher: point of an hereditary predisposition, expressiveness of placental insufficiency and a fetal hypoxia during the real pregnancy, and in the post-natal period degree of a thymomegaly, a pharyngeal lymphoid ring hypertrophy, skin manifestations of food allergy on the first year of life, the frequency of sharp respiratory infections within one year — in comparison with control. The group of the children having the immune response to *S. pyogenes* had a high level in a nasal secret of TNF $\alpha$ , IL-4, IFN $\alpha$ , and in blood — ASL-O, ASG, RF, CRP and immunoglobulin E. It was shown that at the children with a sensitization to *S. pyogenes* were lowered in peripheral blood: the general leukocytes, lymphocytes, T-lymphocytes (CD3 positive), T-helperly (CD3 and CD4 positive), an immunoregulatory index (the relation of CD4 of positive lymphocytes to CD8 to positive lymphocytes), phagocytosis (in test with nitro blue tetrazolium chloride — NBT) and immunoglobulin A — in comparison with control. The atopic immune response to *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *P. vulgaris*, *K. pneumoniae*, *H. influenzae* took place in the main group. The average logarithmic cultivation titer of these microorganisms was also authentically higher at children of the main group. The conducted research showed that hyper productive immune reactions mainly on humoral type which can provide induction of rheumatic pathology are associated with the immune response to *S. pyogenes*; and detection of IgG antibodies to *S. pyogenes* can be screening for identification of group of risk on formation of rheumatic diseases among children with recurrent respiratory infections and a pharyngeal lymphoid ring hypertrophy.

**Key words:** *Streptococcus pyogenes*, children, rheumatic diseases, immune complex, C-reactive protein, rheumatoid factor.

## Введение

*Streptococcus pyogenes* (Фила В13: *Firmicutes*, Порядок: *Lactobacillales*, Семейство: *Streptococcaceae*) по классификации Р. Лендсфилда (1933 г.) относится к серологической группе А. Данный микроорганизм имеет выраженные гемолитические свойства, поэтому по классификации Брауна (1919 г.) он принадлежит к бета-формам (полный бета-гемолиз в питательной среде с кровью барана), и в литературе нередко обозначается как бета-гемолитический стрептококк группы А (БГСА). Показано, что БГСА относится к видам стрептококков, которые могут

самостоятельно вызвать инфекционный процесс, и по этому качеству их относят к III группе патогенности, согласно МКБ-10 [5]. Данный микроорганизм определяет этиологию не только инфекционных заболеваний респираторного, кишечного трактов, кожи и подкожной клетчатки, но и является причиной постинфекционных заболеваний: ревматической болезни и острого постстрептококкового гломерулонефрита [4].

Доказано, что первичная колонизация слизистых оболочек ребенка данным микроорганизмом приходится на ранний онтогенез: в перинатальный период — от матерей, в нео-

натальном периоде и в периоде раннего детства — от микроокружения [6]. В это же время происходит активное формирование адаптивного системного и мукозального иммунитета. Генетическое детерминирование иммунных нарушений способствует формированию иммунопатологических и аллергических реакций на антигены *Streptococcus pyogenes* в этом возрастном интервале. Аллергический иммунный ответ имеет низкую avidность к эпитопу, что способствует появлению перекрестного реагирования на мимикрирующие антигены [2]. Именно данные иммунные механизмы лежат в основе патогенеза ревматических болезней.

Ранее было показано, что у детей с рецидивирующими острыми респираторными инфекциями и гипертрофией миндалин лимфоидного глоточного кольца имеет место повышение содержания в периферической крови иммунных комплексов, С-реактивного белка, при одновременном снижении фагоцитоза и иммунорегуляторного индекса. Эти иммунные нарушения могут лежать в основе формирования иммунокомплексного воспаления и развития ревматических заболеваний.

Исходя из этого, целью настоящего исследования была оценка клинико-иммунологических особенностей детей раннего и дошкольного возраста с рецидивирующими острыми респираторными инфекциями, имеющих иммунный ответ на антигены *Streptococcus pyogenes*, с позиции риска формирования ревматических болезней.

## Материалы и методы

Для выполнения поставленной задачи было проведено обследование 771 ребенка в возрастном интервале 2–6 лет, проходивших лечение на клинических базах Кемеровской государственной медицинской академии Минздрава РФ у клинического иммунолога и оториноларинголога. Все дети были обследованы по поводу рецидивирующих острых респираторных инфекций, и по рекомендации В.Ю. Альбицкого (1986) они относились к группе часто и длительно болеющих детей.

Основным критерием, по которому из общей выборки были сформированы две группы детей, был иммунный ответ по IgG типу к антигенам *S. pyogenes*. Данное исследование проводили с помощью твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) на коммерческих наборах ООО «Иммунотекс» (г. Ставрополь, Россия). Детей, имеющих иммунный ответ по IgG типу к *S. pyogenes*, относили к основной группе (n = 306), а не имеющих его — к контрольной группе (n = 465).

В обеих группах проведена оценка наследственности, акушерско-гинекологического анам-

неза, особенностей клинических проявлений иммунопатологии, включавшая характеристику лимфоидного глоточного кольца. Для объективной оценки клинико-иммунологического анамнеза использовали четырехбалльную шкалу, где 0 баллов указывало на отсутствие признака (или наследственной отягощенности по аллергическим и/или иммунопатологическим заболеваниям), 1 балл соответствовал единичному проявлению признака (или отягощенной наследственности по отцовской линии), 2 балла — несистемному, спорадическому проявлению признака (или отягощенной наследственности по линии матери ребенка), 3 балла — системному, полному проявлению признака (или отягощенной наследственности как по отцовской, так и по материнской линиям).

У всех детей выполнено исследование концентраций интерлейкина-1 бета (IL-1 $\beta$ ), рецепторного антагониста интерлейкина-1 (IL-1Ra), интерлейкина-4 (IL-4), фактора некроза опухоли альфа (TNF $\alpha$ ) и интерферона альфа (IFN $\alpha$ ) в назофарингеальном смыве. Исследование проводили методом твердофазного ИФА на коммерческих наборах ООО «Цитокин» (Санкт-Петербург, Россия) согласно прилагаемым инструкциям. Назофарингеальный смыв получали методом промывания носоглотки через носовые ходы 3 мл физиологического раствора. В литературе неоднократно вставал вопрос о трактовке концентраций того или иного анализата в секретах. Один из предлагаемых способов выравнивания концентраций связан с пересчетом количества анализируемого вещества на грамм белка, содержащегося в исследуемом секрете. Учитывая возможность различного разведения назального смыва, провели исследования в каждой пробе общего белка колориметрическим методом с использованием красителя пирогаллолового красного. Получили концентрацию общего белка 0,5 г/л в каждой пробе, и эта величина была постоянной. Исходя из того, что соответствующий коэффициент пересчета концентраций цитокинов на грамм белка также получался постоянным, отказались от данного способа выравнивания и в дальнейшем концентрацию цитокинов, полученную в ИФА, анализировали в пг/мл.

Иммуноаллергологическое исследование проводили с помощью твердофазного ИФА на наборах фирмы ООО «Иммунотекс» (г. Ставрополь, Россия). Анализируемая панель включала антигены следующих представителей условно-патогенной микрофлоры (УПМ): *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *S. mutans*, *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *P. vulgaris*, *K. pneumoniae*, *B. catarrhalis*, *H. influenzae*. Уровень сенсибилизации учитывали классами: 0 класс —

антитела класса Е (АТЕ) или антитела класса G (АТG) ниже 1,0 нг/мл; I класс — АТЕ или АТG в пределах 1,0–2,5 нг/мл; II класс — АТЕ или АТG в пределах 2,6–5,0 нг/мл; III класс — АТЕ или АТG в пределах 5,1–10,0 нг/мл; IV класс — АТЕ или АТG свыше 10,0 нг/мл. При выявлении поливалентной аллергии с очень высокой концентрацией аллерген-специфических антител класса Е проводили повторные исследования на глистную инвазию. Для изучения других видов иммунопатологических реакций исследовали уровень антител к стрептолизину-О (АСЛ-О), к стрептогиалуронидазе (АСГ), а также уровень С-реактивного белка (СРБ) и ревматоидного фактора (РФ). Данные исследования проводили в реакциях латексной агглютинации на наборах фирмы ООО «Оливекс» (Россия) согласно прилагаемым инструкциям. Исследование системного иммунитета было выполнено в рамках иммунограммы II уровня.

Отделяемое носа и ротоглотки детей исследовали посевом на питательные среды с последующей идентификацией выделенной чистой культуры микроорганизмов. Учитывалось количественное содержание микроорганизмов, рассчитанное в КОЕ/тампон, по методике, изложенной в приказе МЗ РФ № 535 от 22.04.85 г. Данное исследование проводили в бактериологической лаборатории МУЗ ДГКБ № 5 (директор, д.м.н. М.И. Ликстанов). Для оценки степени инфицирования детей контрольной и опытной групп количественное содержание микроорганизмов у индивидуума отражали в среднем логарифмическом титре [7].

Анализ данных проводили с помощью стандартных медико-статистических методов, используя пакет прикладных программ «Statistica for Windows, 6.0». Непараметрические количественные показатели сравнивали с помощью критерия Манна–Уитни, а параметрические — с помощью критерия Стьюдента. Результаты считали достоверными при ошибке менее 5%, что соответствует медико-биологическим исследованиям.

## Результаты

Проведенное исследование показало, что в группе детей, имеющих иммунный ответ по IgG типу к *S. pyogenes*, достоверно выше, чем в группе не имеющих его, были представлены следующие клинико-anamnestические показатели (табл. 1).

Как видно из таблицы, в опытной группе достоверно выше были балл отягощенности наследственного анамнеза, выраженность фетоплацентарной недостаточности и гипоксии плода, степени тимомегалии в постнатальном периоде, гипертрофии миндалин лимфоидного глоточного кольца, кожных проявлений пищевой аллергии на первом году жизни, частота острых респираторных инфекций в течение одного года, чем в группе сравнения ( $p < 0,05$ ).

Исследования особенностей цитокинового статуса назофарингеального смыва в представленных группах выявили ряд достоверных различий (рис. 1). Из рисунка видно, что у детей основной группы в назофарингеальном смыве

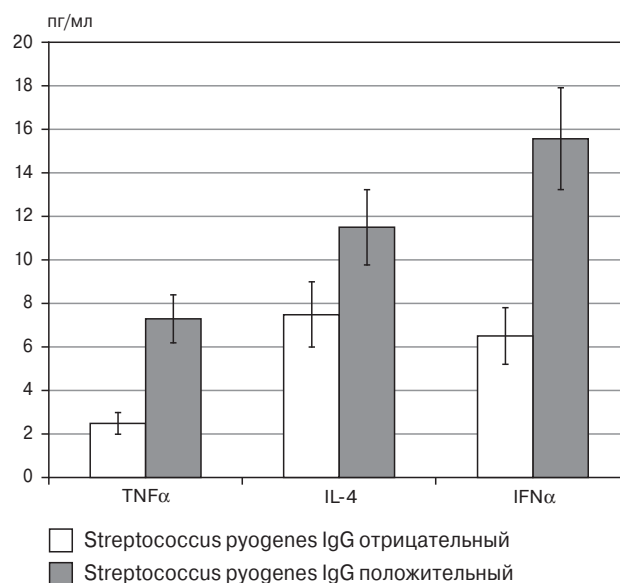
**ТАБЛИЦА 1. ОСОБЕННОСТИ АНАМНЕЗА ДЕТЕЙ РАННЕГО И ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА С РЕЦИДИВИРУЮЩИМИ РЕСПИРАТОРНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ, ИМЕЮЩИХ И НЕ ИМЕЮЩИХ ИММУННЫЙ ОТВЕТ ПО IgG К АНТИГЕНАМ *STREPTOCOCCUS PYOGENES***

Анализируемый признак	<i>Streptococcus pyogenes</i> IgG отрицательный			<i>Streptococcus pyogenes</i> IgG положительный			p
	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ	
Наследственная отягощенность по аллергическим заболеваниям, в баллах	1,17	0,21	2,08	2,5	0,97	2,67	p = 0,013
Фетоплацентарная недостаточность, в баллах	0,18	0,09	0,35	0,3	0,21	0,57	p = 0,046
Гипоксия плода, в баллах	0,17	0,08	0,34	0,3	0,19	0,56	p = 0,045
Степень тимомегалии на 1 году жизни, в баллах	0,12	0,05	0,54	0,8	0,21	1,09	p = 0,038
Гипертрофия миндалин лимфоидного глоточного кольца, в баллах	1,21	0,35	2,23	1,8	0,87	2,98	p = 0,017
Кожные проявления пищевой аллергии на первом году жизни, в баллах	0,47	0,12	1,06	1	0,54	1,86	p = 0,025
Частота респираторных инфекций, в случаях в год	4,45	4,12	5,21	5,3	4,23	7,54	p = 0,019

**Примечание.** В таблице представлены только показатели, по которым получены достоверно значимые различия между сравниваемыми группами.

была выше концентрация провоспалительного TNF $\alpha$  ( $7,32 \pm 0,64$  против  $2,51 \pm 0,23$  в контроле;  $p = 0,007$ ), проаллергического IL-4 ( $11,51 \pm 0,91$  против  $7,54 \pm 0,56$  в контроле;  $p = 0,041$ ) и противовирусного IFN $\alpha$  ( $15,58 \pm 1,07$  против  $6,53 \pm 0,48$  в контроле;  $p = 0,011$ ), чем в группе сравнения. Уровень IL-1 $\beta$  по своему среднему показателю был также выше в опытной группе по отношению к контролю, но достоверность не была достигнута ( $p > 0,05$ ). То же самое касалось и IL-1Ra в опытной группе его среднее значение в назофарингеальном смыве было ниже, чем в группе сравнения, но эти показатели не имели достоверно значимого различия ( $p > 0,05$ ).

Исследование показателей системного иммунитета, а также выраженности иммунопатологических реакций у детей сравниваемых групп выявило ряд достоверно значимых различий (табл. 2). Из таблицы видно, что у детей с сенсибилизацией к *S. pyogenes* в периферической крови были снижены: общие лейкоциты, лимфоциты, Т-лимфоциты (CD3 позитивные), Т-хелперы (CD3 и CD4 позитивные), иммунорегуляторный индекс (отношение CD4 позитивных лимфоцитов к CD8 позитивным лимфоцитам), фагоцитоз (по данным теста с нитросиним тетразолием — НСТ) и иммуноглобулин А —



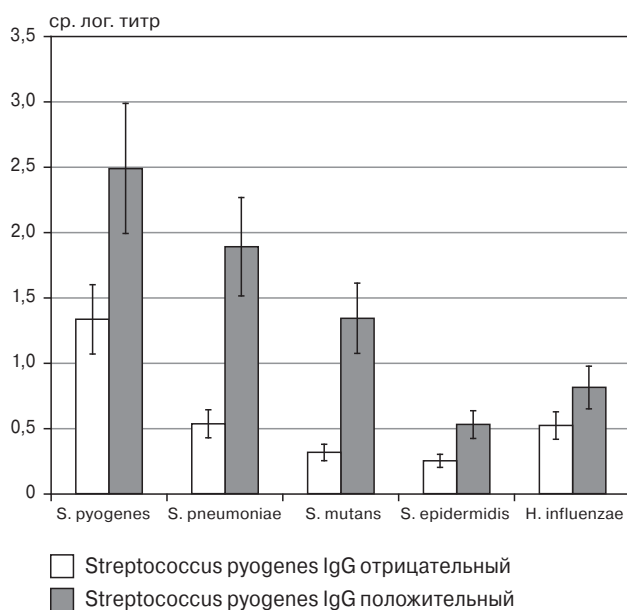
**Рисунок 1. Особенности концентраций цитокинов назофарингеального смыва у детей раннего и дошкольного возраста с рецидивирующими респираторными инфекциями, имеющих и не имеющих иммунный ответ по IgG к антигенам *Streptococcus pyogenes***

Представлены только достоверно значимые различия ( $p < 0,05$ )

**ТАБЛИЦА 2. ОСОБЕННОСТИ СИСТЕМНОГО ИММУНИТЕТА И ИММУНОПАТОЛОГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ У ДЕТЕЙ РАННЕГО И ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА С РЕЦИДИВИРУЮЩИМИ РЕСПИРАТОРНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ, ИМЕЮЩИХ И НЕ ИМЕЮЩИХ ИММУННЫЙ ОТВЕТ ПО IgG К АНТИГЕНАМ *STREPTOCOCCUS PYOGENES***

Аналиты	<i>Streptococcus pyogenes</i> IgG отрицательный			<i>Streptococcus pyogenes</i> IgG положительный			p
	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ	
Лейкоциты, тыс./мкл	5,89	4,28	7,51	5,44	4,15	6,73	$p = 0,041$
Лимфоциты, %	37,57	33,23	39,90	36,21	34,41	38,02	$p = 0,037$
Моноциты, %	6,21	4,22	8,19	6,97	4,99	8,95	$p = 0,047$
CD3, %	56,17	46,35	65,99	48,75	40,99	56,50	$p = 0,022$
CD3 абс., тыс./мкл	1,26	0,82	1,71	0,97	0,64	1,31	$p = 0,035$
CD4, %	38,25	35,02	41,48	36,84	33,74	39,94	$p = 0,021$
CD4 абс., тыс./мкл	0,84	0,61	1,07	0,72	0,56	0,88	$p = 0,029$
CD4/CD8, у.е.	1,73	1,48	1,98	1,55	1,35	1,76	$p = 0,025$
CD19, %	14,18	10,09	18,28	17,80	14,96	20,64	$p = 0,033$
CD19 абс., тыс./мкл	0,31	0,19	0,42	0,34	0,27	0,42	$p = 0,046$
НСТ, у.е.	0,21	0,11	0,30	0,18	0,09	0,27	$p = 0,048$
IgA, г/л	1,10	0,86	1,34	0,81	0,37	1,15	$p = 0,041$
IgE, нг/мл	23,21	7,74	38,69	29,69	11,83	47,55	$p = 0,036$
АСЛ-О, МЕ/мл	17,20	6,03	34,44	49,35	4,67	83,36	$p = 0,014$
АСГ, МЕ/мл	23,01	5,64	41,66	72,88	18,80	154,56	$p = 0,009$
СРБ, мг/л	1,17	0,27	1,61	2,74	0,40	4,57	$p = 0,038$
РФ, Ед/мл	3,04	0,55	6,22	10,12	1,91	20,44	$p = 0,012$

**Примечание.** В таблице представлены только показатели, по которым получены достоверно значимые различия между сравниваемыми группами.



**Рисунок 2. Особенности колонизации условно-патогенной микрофлорой слизистых оболочек носа и глотки у детей раннего и дошкольного возраста с рецидивирующими респираторными инфекциями, имеющих и не имеющих иммунный ответ по IgG к антигенам *Streptococcus pyogenes***

Представлены только достоверно значимые различия ( $p < 0,05$ )

по отношению к группе детей, не имеющих данной сенсibilизации ( $p < 0,05$ ). В то же время у детей опытной группы в периферической крови были повышены: моноцитарные лейкоциты, В-лимфоциты (CD3 негативные, CD19 позитивные), иммуноглобулин Е, АСЛ-О, АСГ, СРБ и РФ ( $p < 0,05$ ).

Исследование микробиоты глоточного биотопа у детей раннего и дошкольного возраста с рецидивирующими респираторными инфекциями, имеющих и не имеющих иммунный ответ по IgG к антигенам *S. pyogenes* показало ряд достоверных особенностей, присущих основной группе (рис. 2). Средний логарифмический титр высевания *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *S. mutans*, *S. epidermidis* и *H. influenzae* из материала, полученного со слизистой оболочки носа и глотки, был достоверно выше у детей основной группы по отношению к контролю (для *S. pyogenes*:  $2,49 \pm 0,21$  против  $1,34 \pm 0,16$  в контроле,  $p = 0,016$ ; для *S. pneumoniae*:  $1,89 \pm 0,19$  против  $0,54 \pm 0,11$  в контроле,  $p = 0,011$ ; для *S. mutans*:  $1,34 \pm 0,17$  против  $0,32 \pm 0,08$  в контроле,  $p = 0,013$ ; для *S. epidermidis*:  $0,53 \pm 0,12$  против  $0,25 \pm 0,09$  в контроле,  $p = 0,038$ ; и для *H. influenzae*:  $0,81 \pm 0,14$  против  $0,52 \pm 0,11$  в контроле,  $p = 0,031$ ). По экспрессии в глоточном биотопе других представителей условно-патогенной микрофлоры достоверных различий между группами не обнаружено.

Кроме того, в основной группе достоверно выше была сенсibilизация по атопическому (IgE) типу к *S. pyogenes* ( $1,23 \pm 0,02$  класс сенсibilизации против  $0,25 \pm 0,02$  класс сенсibilизации в контроле,  $p = 0,012$ ), *S. pneumoniae* ( $0,75 \pm 0,02$  класс сенсibilизации против  $0,12 \pm 0,02$  класс сенсibilизации в контроле,  $p = 0,029$ ), *S. aureus* ( $0,81 \pm 0,05$  класс сенсibilизации против  $0,14 \pm 0,01$  класс сенсibilизации в контроле,  $p = 0,019$ ), *P. vulgaris* ( $0,21 \pm 0,02$  класс сенсibilизации против  $0,05 \pm 0,01$  класс сенсibilизации в контроле,  $p = 0,046$ ), *K. pneumoniae* ( $0,37 \pm 0,03$  класс сенсibilизации против  $0,16 \pm 0,02$  класс сенсibilизации в контроле,  $p = 0,048$ ) и *H. influenzae* ( $0,86 \pm 0,04$  класс сенсibilизации против  $0,51 \pm 0,03$  класс сенсibilизации в контроле,  $p = 0,036$ ).

## Обсуждение

Известно, что развитие ассоциированной с БГСА иммунопатологии связано с экстрацеллюлярными продуктами этого микроорганизма (стрептококковый экзотоксин, стрептолизины О и S, стрептогиалуронидаза, протеиназа и т.д.), которые определяют патогенез вызванных *S. pyogenes* инфекционных заболеваний [5]. В то время как М-протеин БГСА (от англ. mucoid, слизистый), являющийся основным фактором типоспецифичности, способствует развитию иммунопатологических состояний за счет ингибирования фагоцитарных реакций и свойств суперантигена [1]. Доказано, что суперантигены стрептококка вызывают поликлональную активацию лимфоцитов и образование АТ с низким аффинитетом. Подобные свойства играют существенную роль в нарушении толерантности к тканевым изоантигенам, а подавление фагоцитоза приводит к увеличению циркулирующих иммунных комплексов в крови и в тканях. Все это приводит к формированию ревматической патологии.

В то же время показано бессимптомное носительство *S. pyogenes* у детей разных возрастных групп [8]. Остается открытым вопрос о наличии или отсутствии у этих детей системного или локального воспалительного процесса и выраженности иммунопатологических реакций.

Настоящее исследование показало, что у часто и длительно болеющих детей с иммунным ответом к *S. pyogenes* имеют место выраженные локальные и системные иммунопатологические реакции. Надо отметить, что сам факт появления антител к данному микроорганизму указывает на продолжающуюся колонизацию им новых биотопов. Тем самым, динамичность *S. pyogenes* в респираторном и желудочно-кишечном трактах ассоциирована с локальной активацией синтеза TNF $\alpha$ , IL-4, IFN $\alpha$ . Соот-

ветственно эти цитокины определяют патогенез инфекционно-аллергического воспаления, а высокий уровень  $IFN\alpha$  указывает на торможение развития адаптивного иммунного ответа, что будет приводить к пролонгации воспалительного процесса. У этих детей увеличиваются в периферической крови АСЛ-О, АСГ, РФ, СРБ, то есть все классические БГСА-ассоциированные системные иммунопатологические реакции. Кроме того, концентрация иммуноглобулина Е в периферической крови была значительно выше у детей опытной группы. В этой же группе были повышены в периферической крови В-лимфоциты и имел место дефицит Т-лимфоцитов. Доминирование В-лимфоцитов и гуморальных иммунных реакций над клеточными, указывает на смещения прайминга Т-хелперов в сторону Т2-хелперного типа. Изменения иммунорегуляторного вектора в сторону активации гуморальных иммунных реакций также будет определять развитие ревматической патологии [3].

Настоящим исследованием показано, что дети с иммунным ответом на *S. pyogenes* имели конституциональную предрасположенность к аллергическим реакциям (отягощенность наследственности по аллергическим заболеваниям, развитие пищевой аллергии на первом году жизни), нарушения фетоплацентарного барьера во время настоящей беременности и высокую степень обсемененности слизистых оболочек носа и глотки условно-патогенной микрофлорой. Полученные результаты подтверждают значимость преморбидного фона в развитии БГСА-ассоциированных иммунопатологических реакций.

Учитывая выявленные характерные клинико-anamnestические и иммунологические особенности детей с иммунным ответом к *S. pyogenes*, можно говорить об этиологии и патогенезе ревматической патологии, которая начинает формироваться в пренатальном периоде. Ведущими этиологическими факторами данной иммуно-

патологии будут: конституциональная предрасположенность (в том числе и отягощенность наследственности по аллергическим заболеваниям), колонизация слизистых оболочек *S. pyogenes* (в том числе и от матерей в перинатальный период) и пренатальное нарушение центральной толерантности к условно-патогенной микрофлоре (участие фетального тимуса в иммунных реакциях, что проявляется в тимомегалии после рождения). Собственно патогенез разворачивается после рождения ребенка, нарушенная толерантность к *S. pyogenes* приводит к формированию антител к данному микроорганизму, а подавление фагоцитоза его вирулентными факторами усиливает значимость иммунокомплексных реакций. Конституциональная предрасположенность к Т2-хелперным иммунным реакциям, проявляющаяся в повышении ИЛ-4 и подавлении ИЛ-1, усиливает выраженность гуморального иммунного ответа, с одновременным подавлением клеточных иммунных реакций. Известно, что дефицит клеточной цитотоксичности будет способствовать расселению *S. pyogenes* по новым биотопам респираторного тракта, а выраженность антителообразования совместно с активацией комплемента будет приводить к развитию иммунокомплексного воспаления, в том числе и в эндокарде [3].

## Выводы

Представленные данные указывают, что с иммунным ответом к *S. pyogenes* ассоциированы гиперпродуктивные иммунные реакции преимущественно по гуморальному типу, которые могут обеспечивать формирование ревматической патологии.

Соответственно тест на наличие антител класса G к *S. pyogenes* может быть скрининговым исследованием для выявления риска развития ревматических болезней у детей с острыми рецидивирующими инфекциями респираторного тракта и гипертрофией миндалин лимфоидного глоточного кольца.

## Список литературы/References

1. Dale J.B., Niedermeyer Sh.E., Agbaosi T., Hysmith N.D., Penfound Th.A., Hohn Cl.M., Pullen M., Bright M.I., Murrell D.S., Shenep L.E., Courtney H.S. Protective immunogenicity of group A streptococcal M-related proteins. *Clin. Vaccine Immunol.*, 2015, vol. 22, no. 3, pp. 344–355. doi: 10.1128/CVI.00795-14
2. Daniel C., Repa A., Wild C., Pollak A., Pot B., Breiteneder H., Wiedermann U., Mercenier A. Modulation of allergic immune responses by mucosal application of recombinant lactic acid bacteria producing the major birch pollen allergen Bet v 1. *Allergy*, 2006, vol. 61, no. 7, pp. 812–819. doi: 10.1111/j.1398-9995.2006.01071
3. Dinkla K., Rohde M., Jansen W.T.M., Kaplan E.L., Chhatwal G.S., Talay S.R. Rheumatic fever-associated Streptococcus pyogenes isolates aggregate collagen. *J. Clin. Invest.*, 2003, vol. 111, no. 12, pp. 1905–1912. doi: 10.1172/JCI200317247
4. Lamagni Th.L., Neal Sh., Keshishian C., Alhaddad N., George R., Duckworth G., Vuopio-Varkila J., Efstratiou A. Severe Streptococcus pyogenes infections, United Kingdom, 2003–2004. *Emerg. Infect. Dis.*, 2008, vol. 14, no. 2, pp. 201–209. doi: 10.3201/eid1402.070888
5. Luca-Harari B., Darenberg J., Neal Sh., Siljander T., Strakova L., Tanna A., Creti R., Ekelund K., Koliou M., Tassios P.T., Van der Linden M., Straut M., Vuopio-Varkila J., Bouvet A., Efstratiou A., Schalén C., Henriques-Normark B., Jasir A. Clinical and microbiological characteristics of severe Streptococcus pyogenes disease in Europe. *J. Clin. Microbiol.*, 2009, vol. 47, no. 4, pp. 1155–1165. doi: 10.1128/JCM.02155-08

6. Mead Ph.B., Winn W.C. Vaginal-rectal colonization with group A streptococci in late pregnancy. *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.*, 2000, vol. 8, no. 5–6, pp. 217–219. doi: 10.1155/S1064744900000302
7. Nauta J. Statistics in clinical vaccine trials. *Springer*, 2011. 153 p. doi: 10.1007/978-3-642-14691-6
8. Yagupsky P., Landau D., Beck A., Dagan R. Carriage of *Streptococcus pyogenes* among infants and toddlers attending day-care facilities in closed communities in southern Israel. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 1995, vol. 14, no. 1, pp. 54–58. doi: 10.1590/S0036-36342007000500002

---

**Авторы:**

**Шабалдина Е.В.**, к.м.н, доцент, зав. кафедрой оториноларингологии и клинической иммунологии Кемеровской ГМА, г. Кемерово, Россия;  
**Шабалдин А.В.**, д.м.н., ассистент кафедры оториноларингологии и клинической иммунологии Кемеровской ГМА, г. Кемерово, Россия;  
**Тюменев А.В.**, ассистент кафедры оториноларингологии и клинической иммунологии ГБОУ ВПО Кемеровской государственной медицинской академии Минздрава России, г. Кемерово, Россия;  
**Рязанцев С.В.**, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе Санкт-Петербургского НИИ уха, горла, носа и речи, Санкт-Петербург, Россия;  
**Симбирцев А.С.**, д.м.н., профессор, директор ГосНИИ особо чистых биопрепаратов, Санкт-Петербург, Россия.

**Authors:**

**Shabaldina E.V.**, PhD (Medicine), Associate Professor, Head of Department Otorhinolaryngology and Clinical Immunology of the Kemerovo SMA, Kemerovo, Russian Federation;  
**Shabaldin A.V.**, PhD, MD (Medicine), Assistant Professor of Department Otorhinolaryngology and Clinical Immunology of the Kemerovo SMA, Kemerovo, Russian Federation;  
**Tyumenev A.V.**, Assistant Professor of Department Otorhinolaryngology and Clinical Immunology of the Kemerovo SMA, Kemerovo, Russian Federation;  
**Ryazantsev S.V.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Deputy Director for Scientific Work of the St. Petersburg ENT and Speech Research Institute, St. Petersburg, Russian Federation;  
**Simbirtsev A.S.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Director, Research Institute of Highly Pure Biopreparations, St. Petersburg, Russian Federation.

---

Поступила в редакцию 11.03.2015  
Отправлена на доработку 18.03.2015  
Принята к печати 13.04.2015

---

Received 11.03.2015  
Revision received 18.03.2015  
Accepted 13.04.2015