

Міронов О.М., Супотницький М.В., Лебединська О.В.

**ФЕНОМЕН АНТИТІЛОЗАЛЕЖНОГО ПОСИЛЕННЯ ІНФЕКЦІЇ У
ВАКЦИНОВАНИХ І ПЕРЕХВОРИЛИХ (Частина II)**

Федеральна державна бюджетна установа «Науковий центр експертизи засобів медичного застосування» МОЗ Російської Федерації, Москва

Суть феномену антитілозалежного посилення інфекції (*antibody-dependent enhancement – ADE*) полягає в посиленні інфекційного процесу у присутності антитіл, специфічних до збудника інфекційної хвороби. *ADE* розвивається в дві стадії: зовнішнє *ADE* (*extrinsic ADE, eADE*) – вірусоспецифічне антитіло, що утворило комплекс з вірусом за допомогою взаємодії його *Fc*-фрагмента з рецептором *Fc* (*FcR*) і/або з рецепторами комплементу на поверхні фагоцитуючих клітин, підсилюють розповсюдження вірусу по фагоцитуючим клітинам, і внутрішнє *ADE* (*intrinsic ADE, iADE*) – комплекси «вірусоспецифічне антитіло», що взаємодіють з фагоцитуючою клітиною через *Fc*-рецептори та рецептори комплементу, запускають сигнальні механізми, блокуючі її антивірусний захист і тим самим сприяють внутрішньоклітинному розмноженню вірусу. Феномен *ADE* розвивається при інфекційних процесах і у відповідь на вакцинацію і введення імуноглобулінів. У раніше вакцинованої людини він може бути пов'язаний з: 1) неповноцінною імунізацією; 2) особливостями взаємодії збудника інфекційної хвороби з імунною системою людини. Найбільш вірогідний розвиток *ADE* в осіб, раніше вакцинованих відносно вірусів, збудників інфекційних хвороб, представників родин *Orthomyxoviridae*, *Paramyxoviridae*, *Rhabdoviridae*, *Coronaviridae*, *Retroviridae*, *Parvoviridae*, *Filoviridae*, *Flaviviridae*, *Togaviridae*, *Picornaviridae*, а також збудників туберкульозу. Запропонований алгоритм доклінічних досліджень, що мають на меті виявлення *ADE* і встановлення його природи.

Ключові слова: антитілозалежне посилення інфекції, вірус Марбург, вірус Ебола, флавівірусна інфекція, вірус Денге, імуноглобулін, ВІЛ, арбовіруси, ентеровірус 71, імунний комплекс, геморагічна

гарячка, вірус сказу, ретроелементи, вірус кору, вакцини.

Феномен *ADE*, що розвивається на тлі «сенсифікації», спричиненої попереднім інфекційним процесом. Найбільш вивчений серед інших проявів феномену *ADE*, тому ми розглянемо його детальніше, ніж останні. Випереджаючим об'єктом досліджень при вивченні феномену даного типу є геморагічна гарячка Денге – гостра трансмісивна інфекція, поширена в країнах Південної і Південно-східної Азії, Африки, Океанії і Карибського басейну.

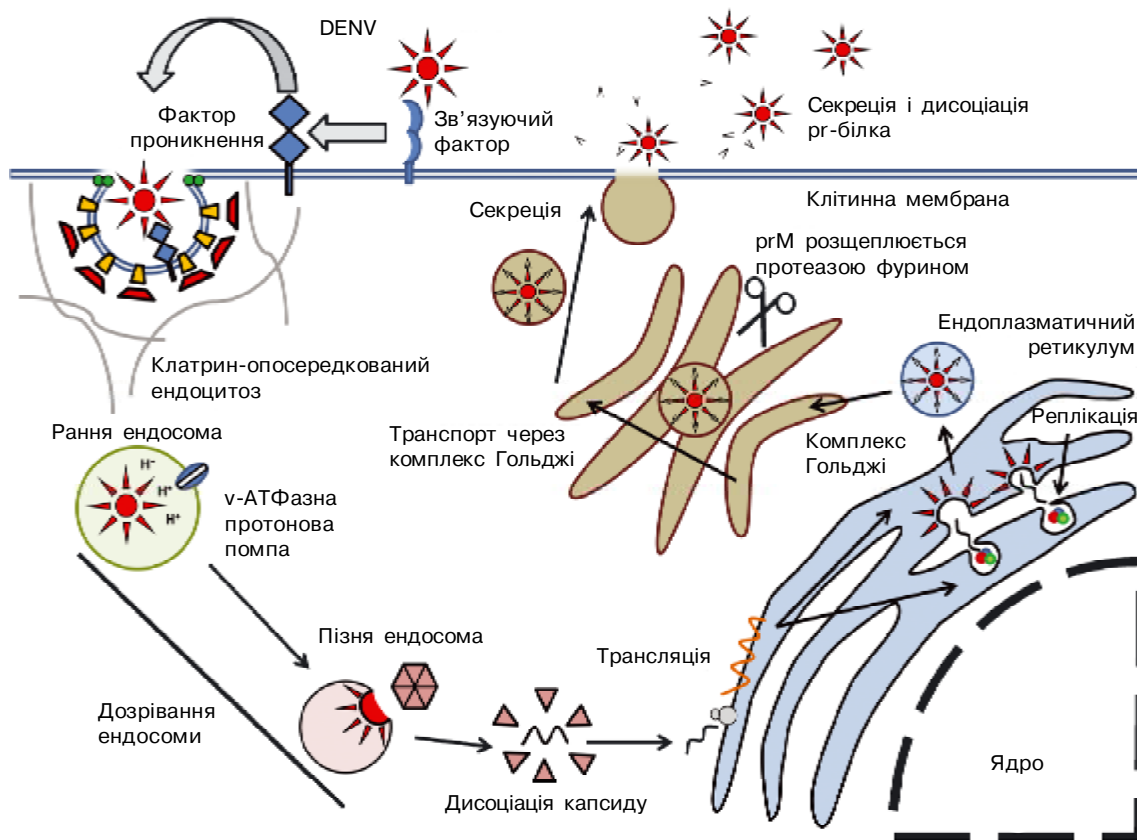
Збудник гарячки Денге – оболонковий (+)ssPHK-вірус⁷, чотири серотипи якого (*DENV1–DENV4*) належать до арбовірусів родини *Togaviridae* роду *Flavivirus* (арбовіруси антигенної групи В). Передача збудника інфекції серед людей здійснюється комарами *Aedes aegypti*, серед мавп – *A. albopictus*. Клінічно хвороба характеризується розвитком геморагічного діатезу і тенденцією до розвитку шокового стану (шоковий синдром Денге), який може привести до смерті. Окремі спалахи хвороби можуть охоплювати сотні тисяч чоловік. Щорічно в світі не менше 50 млн людей захворюють на гарячку Денге [49]. Схема життєвого циклу *DENV* за відсутності специфічних антитіл представлена на мал. 3.

Після проникнення *DENV* в ендосоми, клітина запускає механізми антивірусного захисту [50], зокрема, експресію інтерферонів (*IFN*). Обидва типи інтерферонів – тип I (α , β) і тип II (γ) здатні блокувати реплікацію *DENV*, якщо відбувається його розпізнавання ендосомальними рецепторами: toll-подібний рецептор 3 (*toll-like receptor, TLR-3*)⁸ – розпізнає дволанцюжкову РНК (*dsRNA*) вірусу, *TLR8* – G-багаті олігонуклеотиди і *TLR7* – ssPHK.

⁷ (+)ssPHK означає, що вірус містить одноланцюговий (*single-stranded, ss*) плюс-ланцюг РНК, який використовується ним в якості мРНК і генома.

⁸ Toll-подібний рецептор – рецептор системи імунітету, подібний до рецепторного білка *Toll* плодової мушки (*Drosophila*).

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ



Мал. 3. Життєвий цикл DENV за відсутності специфічних антитіл.

Вірус проникає в клітину по механізмі рецептор-опосередкованого ендоцитозу. Клітинна мембрана впинається всередину клітини, формуючи облямовані ямки. Внутрішньоклітинна сторона облямованої ямки в основному включає білок клатрин (*clathrin*). Залежно від серотипу вірусу або типу клітини, вірус при рН 6,0 зливається із стінкою ранньої ендосоми і покидає її, або це відбувається при рН 5,0–6,0 вже в пізній ендосомі. В ендоплазматичному ретикулумі (*endoplasmic reticulum*, ER) (+) РНК транслюється на рибосомах з утворенням окремого поліпротеїна, який в подальшому процесується за допомогою автопротеаз і клітинних протеаз на 7 неструктурних білків (NS1, 2A, 2B, 3, 4A, 4B і 5) і три структурні білки: С (капсид), ргМ (прекурсорний мембранний білок, *precursor membrane protein*) і Е-білок. Неструктурні білки ініціюють реплікацію РНК вірусу, ргМ і Е-білки формують гетеродимери, які орієнтовані в просвіт ендоплазматичного ретикулума, де відбувається часткова збірка віріонів. РНК вірусу асоціюється з С-білком і формує нуклеокапсид, який «одягається»

ліпідною мембраною, що містить гетеродимери ргМ- і Е-білків. З цитоплазми клітини віріони виводяться через мережу Гольджі, де відбувається їх дозрівання – ргМ розщеплюється сериною протеазою фурином з утворенням розчинного рг-білка і М-білка. рг-білок залишається асоційованим з Е-білком під час екзоцитозу, запобігаючи передчасному злиттю віріонів з ділянками мережі Гольджі, що мають кислі значення рН. Потрапивши в нейтральне середовище міжклітинного простору, рг-білок диссоціює, і вірусна частинка стає здатною викликати інфекційний процес, тобто доспілою [49].

У цитоплазмі вірусну РНК «розпізнають» цитоплазматичні РНК-гелікази (*cytoplasmic RNA helicases*)⁹, RIGI (*retinoic-acid inducible gene 1*) і MDA5 (*melanoma differentiation-associated gene 5*). Активація TLR індукуює експресію прозапальних цитокінів: IL-8, IL-12, IFN- α і IFN- γ . Позитивна регуляція експресії IL-8 здійснюється через ядерний чинник каппа-В (NF- κ B). Експресія IFN активує STAT1 і підсилює експресію IRF1 (*IFN regulatory factor 1*), що приводить до

⁹ Гелікази – ферменти, що розплітають дволанцюжкові ДНК чи РНК у вірусів, бактерій та еукаріот.

посиленої продукції активних радикалів азоту (NO). Комбінована дія інтерферонів і NO викликає антивірусний стан у сусідніх клітин (*antiviral state*) і обмежує розмноження DENV в інфікованих клітинах відповідно [51].

При первинному інфікуванні людини DENV імунні відповіді на вірус мало відрізняються від тих, що описані в класичній схемі імунної відповіді, приведеній вище. Специфічні відносно DENV В- і Т-клітини формуються приблизно через 6 діб після інфікування і повністю контролюють розвиток інфекції. Віріон DENV розпізнається антитілами, специфічними до білків E і рrM. Структурна організація цих білків у «доспілого» і «недоспілого» вірусу розрізняється. Отже, різняться і їх специфічні епітопи. Домінуючу роль в нейтралізації вірусу відіграють антитіла до білка рrM «доспілого» вірусу. Нейтралізуюча активність специфічних до DENV антитіл виявляється на двох рівнях: 1) блокування взаємодії вірусу з клітинним рецептором; 2) блокування злиття вірусу з клітинною мембраною внаслідок скріплення антитілами петлі злиття білка E. Антитіла до рrM «недоспілого» вірусу володіють перехресною активністю до DENV всіх серотипів, але їх нейтралізуюча активність незначна [52, 53].

Реплікація DENV, як і будь-якого іншого РНК-вірусу, супроводиться великою кількістю помилок. Викликано це тим, що всі молекули вірусної РНК реплікують через асиметричну транскрипцію з одного ланцюга, що виключає більшість коригуючих механізмів, характерних для реплікації ДНК. Тому первинний інфекційний процес при гарячці Денге супроводжується поліморфізацією DENV і утворенням квазіспецифічних похідних у межах його серотипу. Імунна система реагує на них виробленням специфічних антитіл [54].

При вторинному інфікуванні людини DENV гетерологічного серотипу стимулюються клони В-клітин пам'яті, котрі зберігають інформацію про DENV, що інфікував людину первинно. Вони диференціюються в плазмоцити, що продукують антитіла до вірусу (його квазіпохідним), який вони запам'ятали, а не до того, який спричинив інфекцію. Цей імунологічний феномен називається феноменом первинного антигенного гріха або антигенним імпринтингом¹⁰.

Посилення інфекційного процесу відбувається ще до того, як концентрація антитіл досягне порогу, необхідного для нейтралізації вірусу. Продуктовані плазмоцитами антитіла «впізнають» DENV, що викликав інфекційний процес, але не нейтралізують його. Вони формують з вірусом комплекс і пов'язують його з Fc-рецептором на поверхні макрофагів (феномен FCR-ADE), тим самим підсилюючи інфекційний процес. Одночасно відбувається гомогенізація популяції DENV, оскільки на етапі eADE переваги в інфікуванні макрофагів/моноцитів отримують лише ті квазіпохідні DENV, відносно яких плазмоцитами виробляються антитіла, здатні пов'язати їх з Fc-рецепторами [49, 54]¹¹ (мал. 4).

Зміни в клітині, пов'язані з iADE, починаються раніше, ніж DENV покине ендосому. Точний механізм розвитку iADE не встановлений. Наявні знання дозволили [49] описати його таким чином.

Комплекс «DENV-специфічне антитіло» через рецептор Fc запускає негативні регулятори експресії TLR3, TLR4, TLR7 і TLR-сигнальних молекул. В результаті слабкої експресії цих рецепторів вірус, що проник в ендосому, не впізнається клітиною, ефективною експресії генів, що кодують інтерферони, і синтез протизапальних цитокінів IL-8, IL-12 не відбувається. Одночасно блокується експресія IRF1, що гальмує продукцію активних радикалів азоту¹². Придушення системи противірусного захисту клітини приводить до тривалого розмноження в них DENV і до збільшення виходу зрілих вірусних частинок [54]. Проте тільки персистуванням DENV у макрофагах iADE при гарячці Денге не обмежується.

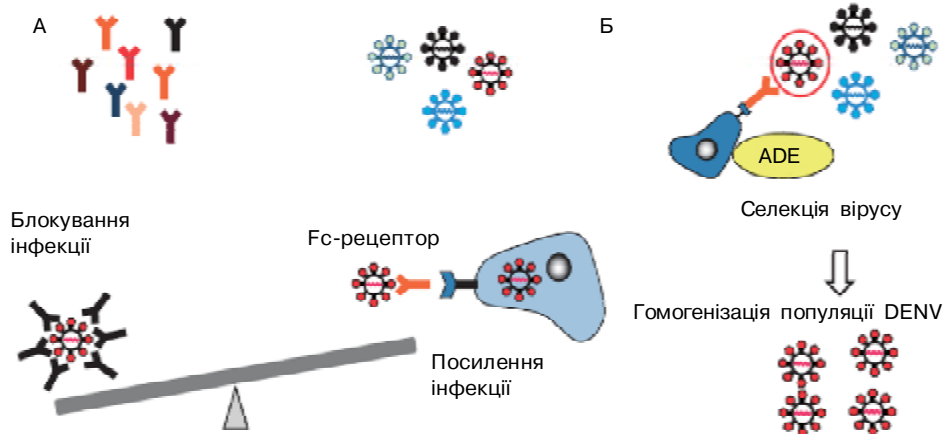
Дослідження, проведені з метою з'ясувати, які амінокислотні заміни структурних і неструктурних білків різних серотипів DENV (мутації в їх генах) асоціюються з тяжким перебігом хвороби, не дали результатів. Підвищена віремія і високі кількості IL-10 в сироватці крові завжди супроводжують тяжкий стан хворого. Інших пояснень тяжких ускладнень при геморагічній гарячці Денге, окрім як залучення до патогенезу хвороби ADE, поки не запропоновано [48, 54].

¹⁰ Більш детально феномен первинного антигенного гріха при інфекційних процесах буде розглянутий в наступному повідомленні.

¹¹ Однак в слинних залозах переносників DENV – комарів гетерогенізація вірусу відновлюється [54]. Ми пояснюємо це тим, що у членистоногих добре розвинуте «живильне середовище» для вірусу – фагоцитарна система, однак для гуморальних факторів їх імунної системи характерна відсутність високої специфічності, притаманної антитілам хребетних [55].

¹² Докладне описання iADE при гарячці Денге можна знайти в роботах [48, 49].

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ



Мал. 4. Механізм еАДЕ при геморагічній гарячці Денге. А. Вторинне інфікування пацієнта DENV. На різних стадіях інфекції відбувається дивергенція DENV. Вже існуючі специфічні антитіла можуть блокувати інфекційний процес, якщо вони зустрілися з тим його серотипом, який викликав первинну інфекцію, або, навпаки, підсилювати його через механізм АДЕ, якщо збудник хвороби представлений вірусом іншого серотипу. Б. Гіпотетичний механізм гомогенізації популяції DENV на етапі еАДЕ [54].

Феномен АДЕ, що розвивається без попередньої «сенсibilізації» імунної системи. А. Takada et al. [4, 33, 56] показали, що АДЕ при інфекційному процесі, викликаному вірусом Ебола (субтип *Zaire*), розвивається в результаті взаємодії вірусоспецифічних антитіл, що утворюються, з вірусом і Fc1-рецептором або компонентом комплементу C1q і його рецептором (C1АДЕ) у макрофагів. Використовуючи моноклональні антитіла, дослідники локалізували такі епітопи у GP вірусу субтипу *Zaire* і сконструювали химерні епітопи, що індують продукцію антитіл у мишей з пониженою здатністю викликати АДЕ, але володіють нейтралізуючою активністю відносно вірусу субтипу *Zaire*. Феномен АДЕ був менш виражений для безпечного для людини субтипу *Reston*, чим для вірусів субтипів *Zaire* і *Sudan*. Автори даних робіт припустили, що феномен АДЕ грає важливу роль в патогенезі гарячки Ебола (мал. 5).

Для гарячки Марбург феномен АДЕ був описаний у 2011 р. Так само як для субтипів вірусу Ебола, показаний зв'язок між АДЕ і вірулентністю ізолятів вірусу Марбург. Автори роблять висновок, що феномен АДЕ лежить в основі патогенезу не тільки гарячок Марбург і Ебола, але й інших філовірусних геморагічних гарячок [3].

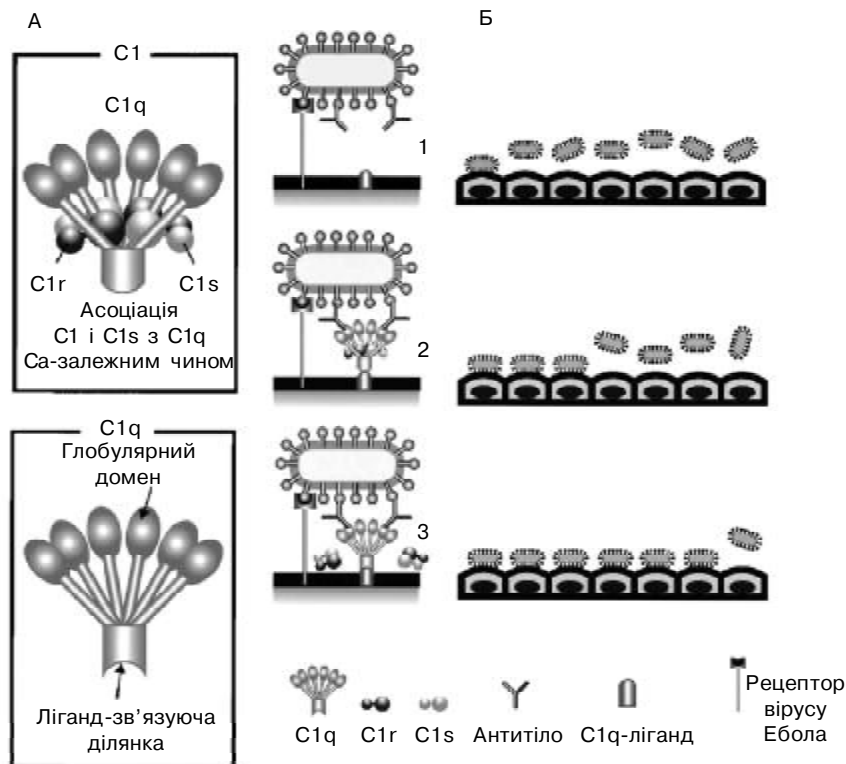
Феномен АДЕ, що розвивається в ході персистуючого інфекційного процесу. Феномен АДЕ лежить в основі патогенезу хвороби багатьох персистуючих інфекційних процесів. Наприклад, клінічно виражений *котячий інфекційний перитоніт*, що викликається FIPV (родина *Coronaviridae*), розвивається

у кішок, що вже мали антитіла після раніше перенесеної безсимптомної інфекції, або на фоні персистуючої інфекції у разі мутації вірусу, що призвела до появи його нового антигенного варіанту. Відрізнити ж вірулентні штами FIPV від невірулентних в прямих дослідах на тваринах не вдається [6, 57].

Алеутська хвороба норок викликається парвовірусом (*Aleutian disease virus, ADV*) з родини *Parvoviridae*. ADV патогенний для норок всіх кольорових варіантів. Основне джерело вірусу – норки-вірусосносії, що перехворіли, виділяють вірус з сечею, калом і слиною. Реплікація ADV у макрофагах супроводжується секрецією плазматичними клітинами великої кількості антитіл, що не володіють здатністю нейтралізувати вірус. Ці антитіла утворюють імунні комплекси з ADV, що збільшують інфікованість макрофагів і викликають утворення не нейтралізуючих антитіл. «Порочне коло» замикається осадженням комплексу «ADV-антитіло» на ренальних гломерулярних мембранах або стінках капілярних судин нирок, що приводить до летального гломерулонефриту [44].

Але найцікавішу роль феномен АДЕ відіграє при ВІЛ-інфекції. Для ВІЛ він показаний наприкінці 1980-х рр. [26, 27], але й досі ігнорується розробниками ВІЛ-вакцин.

У ВІЛ-інфікованих людей зберігається певна черговість прояву варіантів розвитку еАДЕ. На ранній стадії інфекції феномен реалізується через V3-петлю gp120 (за типом FCR-ADE); за типом С-АДЕ феномен починає виявлятися перед клінічним прогресом ВІЛ-інфекції [15]. Клінічне значення феномену АДЕ



Мал. 5. Модель C-ADE (C1q-ADE) при гарячці Ебола. А. Схематичне зображення білків комплементу C1 і C1q. Молекула C1q включає глобулярний і лігандзв'язуючий домени. Глобулярний домен складається з шести глобулярних головок (*globular heads*), які зв'язуються з Fc-ділянкою антитіла. Лігандзв'язуючий домен C1q взаємодіє з лігандом на поверхні клітини, що фагоцитуює. Афінітет C1q до ліганду знижується при асоціації з C1r і C1s (серинові протеази). Б. Механізм ADE при гарячці Ебола. Вірус Ебола ініціює інфекційний процес шляхом пов'язання із специфічними рецепторами на поверхні клітини, що фагоцитуює (1). C1q пов'язує комплекс «вірус-антитіло» з C1q-лігандами, розташованими на поверхні клітин, викликаючи взаємодію між вірусом і рецептором (2). Дисоціація C1r і C1s від C1q збільшує той, що зв'язує афінітет молекули C1q з лігандами на поверхні клітини, що фагоцитуює (3) [4].

для ВІЛ – це прогрес інфекції і полегшення перенесення вірусу від матері до плоду [58]. Поза контекстом уявлень про роль ретровірусів в еволюції клітинних форм життя і ролі ADE в еволюції ВІЛ, процес накопичення різних варіантів ВІЛ у популяціях людей виглядає випадковим як прояв якоїсь здатності ВІЛ «постійно мінятися». Але випадковостей в цьому процесі немає.

За даними А. Takeda et al. [59], в умовах *in vitro* додавання до клітин моноцитів сироватки ВІЛ-інфікованих людей в субнейтралізуючих концентраціях значно підсилює реплікацію вірусу, тобто на ранніх етапах вироблення антитіл до нового серотипу вірусу основну роль в посиленні інфекційного процесу відіграє феномен ADE. Високі концентрації такої сироватки в умовах *in vitro* показують віруснейтралізуючу активність. Отже, ВІЛ не вдається «ухилитися» від специфічних антитіл, проте блокування інфекційного про-

цесу специфічними антитілами в умовах *in vivo* не відбувається. Висока швидкість мутацій при зворотній транскрипції і висока швидкість реплікації ВІЛ генерують велику кількість сероваріантів ВІЛ. Особливо цей процес дає про себе знати після сероконверсії і переходу хвороби в асимптоматичну стадію.

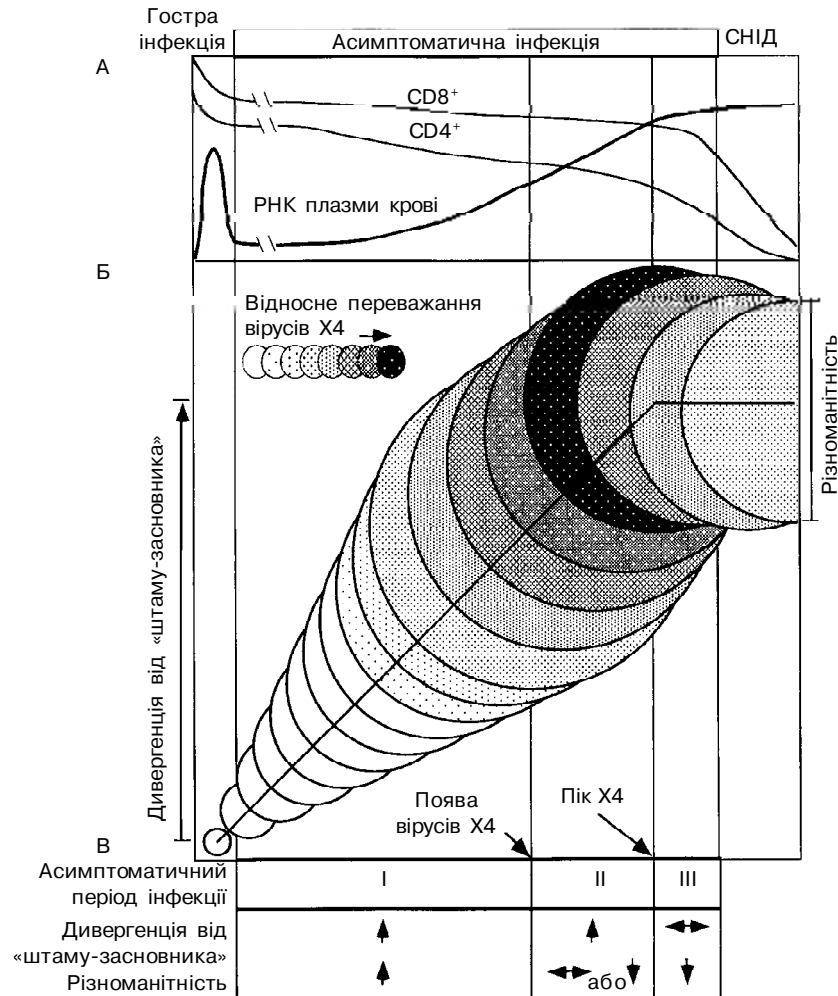
Як тільки рівень антитіл, нейтралізуючих даний серотип ВІЛ, досягає певного порогу, селекціонується варіант вірусу, здатний уникати їх нейтралізуючої дії [60]. Вироблення антитіл до нього починається заново. І знов шляхом залучення до інфекційного процесу феномену ADE новому серотипу вірусу забезпечується розповсюдження по клітинах, що містять на своїй поверхні Fc-рецептор (рання стадія інфекції) і рецептор комплементу (перед клінічним прогресом ВІЛ-інфекції). З кожним новим сероваріантом вірусу цикл повторюється. Швидкість появи як ВІЛ-нейтралізуючих антитіл, так і вірусів, що уникають їх, варію-

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

ють у різних осіб, проте сам цикл багато разів повторюється впродовж життя ВІЛ-інфікованої людини і хворого СНІДом [61], приводячи до зростання генетичної різноманітності ВІЛ. Тільки у міру виснаження імунної системи і, відповідно, роботи маховика ADE, гетерогенізація ВІЛ припиняється. Цю закономірність добре ілюструють дані R. Shankarappa et al. [62].

У ВІЛ-інфікованих пацієнтів, так званих помірних прогресорів (*moderate progressors*), в межах асимп-

томатичної стадії ВІЛ-інфекції R. Shankarappa et al. [62] виділяють три фази *дивергенції* і три фази зростання *різноманітності* ВІЛ. Під дивергенцією (*divergence*) ці автори розуміють відмінності між нуклеотидною послідовністю початкового вірусу і послідовністю вірусу, отриманого від ВІЛ-інфікованої людини через якийсь час після інфікування. Під різноманітністю (*diversity*) – відмінності в нуклеотидних послідовностях ВІЛ у даній часовій точці (мал. 6).



Мал. 6. Схематичне зображення розвитку ВІЛ-інфекції у помірних прогресорів. Діаметри кругів приблизно відповідають різноманітності (*diversity*) вірусної популяції від сероконверсії (перший круг). Вертикальний зсув кругів показує ступінь дивергенції вірусної популяції (*divergence*) від предкового штаму (*founder strain*). Затінювання відповідає пропорції вірусної популяції, представленій Х4-генотипом. Вертикальні лінії (починаючи з лівої сторони схеми) відповідають: закінченню стадії гострої інфекції; піку вірусної різноманітності; стабілізації дивергенції від предкового штаму; розвитку СНІДу. На початку пізньої фази дивергенції (зростання різноманітності) кількість Х4-варіантів ВІЛ починає знижуватися. Ця фаза виявляється порушенням гомеостазу Т-клітин. Кількість CD4⁺ Т-клітин знижується до рівня <200 клітин/мм³, з'являються симптоми вираженого ураження клітинної системи імунітету, хвороба переходить в стадію СНІДу. Тепер різноманітність варіантів вірусу йде на спад, оскільки імунна система виснажена і вже не здатна розкручувати маховик його еволюції [62].

Наведені R. Shankarappa et al. [62] дані показують, що в *ранню фазу інфекції* розвиваються обидва процеси; *проміжна фаза* характеризується безперервним збільшенням дивергенції ВІЛ, але стабілізацією або навіть зниженням його різноманітності; *пізня фаза* виявляється зниженням темпу або навіть стабілізацією процесів дивергенції і формуванням різноманітності вірусу. Результатом роботи такого механізму є: 1) масивне розповсюдження ВІЛ по клітинах, що фагоцитують; 2) підвищення його вірулентності за рахунок відбору варіантів, тропних до рецептора CXCR4.

За даними Zhang H. et al. [63], збільшення генетичної різноманітності вірусу субтипу С у дітей залежить від антитіл з широкою нейтралізуючою дією. Чим вище титр таких антитіл, тим більше на даний момент часу віруси розрізняються між собою.

Те, що ВІЛ міняється не сам, а його в ході інфекційного процесу міняє імунна система за допомогою феномену ADE і специфічних антитіл, виглядає див-

но тільки в контексті медичного підходу до розуміння ВІЛ/СНІД-пандемії. ВІЛ належить до родини *Retroviridae*. Віруси цієї родини інтегрують свою ДНК-копію (провірус) з геномом господаря в єдину молекулу ДНК. Якщо ретровірус стає частиною генома виду, то вид вважається за такий, що пройшов через ендогенізацію. Ендогенні ретровіруси активні в геномі виду і його видів-нащадків до 6 млн років. Вони передаються вертикально, ініціюючи нарощування його генетичного матеріалу утворенням своїх нових копій; ускладнюючи геном утворенням нових екзонів з інтронів і/або збільшуючи кількість генів, що піддаються альтернативному сплайсингу [45, 64-67].

Феномен ADE, що розвивається на тлі «сенсифікації», викликаній вакцинацією. Ускладнення після вакцинації, що виникають як наслідок феномену ADE, до теперішнього часу не стали об'єктом системних досліджень, тому відомості про них носять розрізнений характер (табл. 2).

Таблиця 2

Феномен ADE, що розвивається як відповідь на вакцинацію* [1]

Вірус (родина)	Доведений в умовах <i>in vitro</i>	Доведений в умовах <i>in vivo</i>	Джерело
РНК-віруси			
Вірус грипу А (<i>Orthomyxoviridae</i>)	+	+	[68]
Респіраторний синцитіальний вірус (<i>Paramyxoviridae</i>)	+	+	[45]
Вірус кору (<i>Paramyxoviridae</i>)	+	+	[36]
Вірус сказу (<i>Rhabdoviridae</i>)	+	+	[27, 47]
Вірус котячого інфекційного перитоніту (<i>Coronaviridae</i>)	+	+	[63]
Вірус свинячого репродуктивного і респіраторного синдрому (<i>Coronaviridae</i>)	+	+	
Вірус мавпячої геморагічної гарячки (<i>Coronaviridae</i>)	+	+	[5]
ВІЛ (<i>Retroviridae</i>)	+	-	[69]
Вірус кінської інфекційної анемії (<i>Retroviridae</i>)	+	+	[3]
Вірус артрити кіз (<i>Retroviridae</i>)	+	+	[70]
ДНК-вірус			
Вірус алеутської хвороби норок (<i>Parvoviridae</i>)	+	+	[23]

Феномен ADE у раніше вакцинованої людини може бути пов'язаний з: 1) неповноцінною імунізацією; 2) особливостями взаємодії збудника інфекційної хвороби з імунною системою людини.

Неповноцінна імунізація. Причинно-наслідковий зв'язок ADE з неповноцінною імунізацією детально вивчений на прикладах інактивованої корової вакцини і інактивованої вакцини проти респіраторного синцитіального вірусу (*respiratory syncytial virus*, RSV) [71, 72]. Обидві вакцини отримують шляхом інактивації вірусів формальдегідом. С початку 1960-х рр., тобто

після початку масових імунізацій населення проти кору вакцинами, інактивованими формаліном¹³, серед вакцинованих людей спостерігаються випадки так званого атипового кору (кору, що перебігає у тяжкій формі). I. D. Iankov et al. [37] показали, що в основі його розвитку лежить феномен FCR-ADE, що викликається антитілами до гемаглютиніну вірусу (поверхневий білок Н).

Встановлено, що антитіла, отримані відносно антигенних білків вірусів кору і RSV, інактивованих формальдегідом, володіють пониженою протективною

¹³ В Росії така вакцина не використовується.

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

здатністю порівняно з антитілами, отриманими відносно цих же антигенів живих вакцин. Це викликано тим, що піддані обробці формаліном антигенні білки мають збільшену кількість активних карбонільних груп, що веде до порушення третинної структури епітопів [70, 73].

ADE як феномен, характерний для взаємодії збудника інфекційної хвороби з імунною системою людини. Якщо ADE розвивається в ході інфекційного процесу, то є підстава вважати, що феномен матиме місце у вакцинованих людей і тварин, якщо вони будуть заражені вірусом, проти якого їх вакцинували (табл. 1, 2).

Показові результати експериментів із вакцинами, що розробляються для специфічної профілактики ретровірусних інфекцій у тварин – інфекційної анемії коней і імунодефіциту кішок. Також вони мали мету моделювання стратегій вакцинації проти ВІЛ. Хоча ці експерименти виконані ще в 1990-х рр., вони до цих пір не викликали інтересу у розробників ВІЛ-вакцин.

Інфекційна анемія коней викликається відповідним вірусом (*Equine infectious anemia virus, EIAV*). Хвороба є нециклічною, проявляється синдромами гарячки, анорексії, анемії, одужання не настає. Показано серйозне загострення хвороби при зараженні EIAV вакцинованих коней і поні, якщо в їх сироватці були присутні антитіла, індуковані введенням вакцини. С. Issel et al. [28] використовували віремію як критерій тяжкості хвороби і продемонстрували, що вакцинація інактивованою цільновіронною вакциною не може запобігти розвитку віремії і клінічних симптомів хвороби у тварини, якій введений вірулентний штам вірусу. В експериментах по зараженню гетерологічним штамом вірусу тварин, вакцинованих високоочищеним оболонковим глікопротеїном вірусу, також не вдалося ні запобігти віремії, ні розвитку клінічних симптомів хвороби. У подальшому S. Wang et al. [29] провели масштабні експерименти на поні і конях по оцінці захисної ефективності рекомбінантної вакцини, отриманої на основі поверхневого глікопротеїну EIAV. Результати експериментів показали посилення інфекції у всіх заздалегідь вакцинованих тварин.

Ретровірус, збудник імунодефіциту кішок (*Feline immunodeficiency virus, FIV*), після інфікування кішок, вакцинованих оболонковим рекомбінантним білком цього вірусу, виявлявся в їх крові навіть раніше, ніж у не вакцинованих тварин [31]. У схожих дослідженнях з різними рекомбінантними FIV-вакцинами було встановлено, що в крові тварин у відповідь на вакцинацію виявляються антитіла до оболонкового білка (env) FIV, погано нейтралізуючі вірус у умовах *in vitro*. У

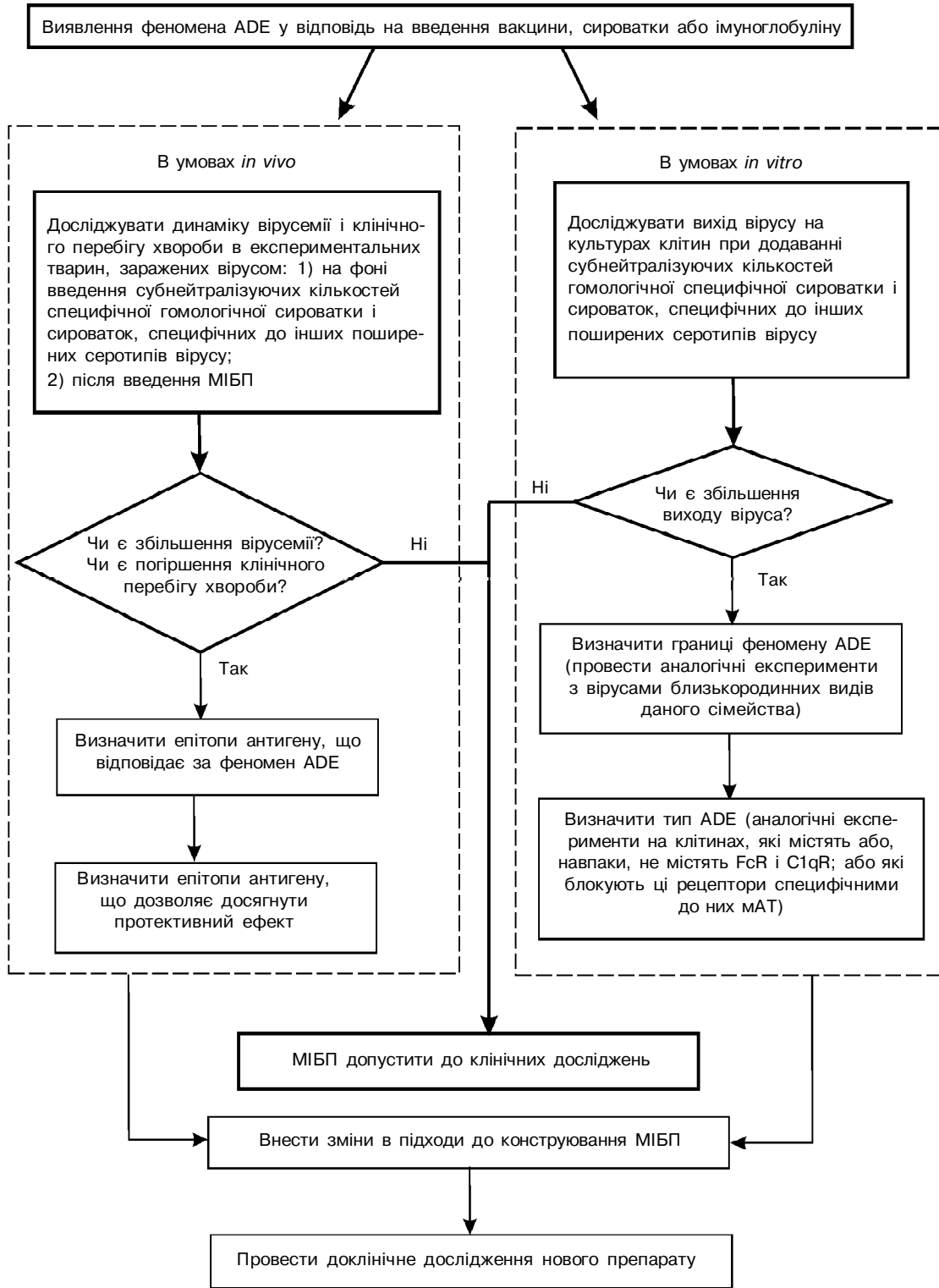
вакцинованих тварин вірусне навантаження було значно більшим, ніж у не вакцинованих. При зростанні титрів антитіл до серцевинного білка (*core protein*) FIV у кішок мало місце посилення клінічних ознак хвороби [30, 74, 75].

Схожі результати були отримані в експериментах на людях по вивченню протективного ефекту ВІЛ-вакцини, проведених в Африці фірмою Merck. З 741 вакцинованого добровольця 24 згодом заразилися ВІЛ. В іншій групі добровольців, що отримали плацебо, 21 із 762 учасників також були інфіковані. Експеримент був достроково припинений [5].

Наведені вище дані показують, що не всі реакції з боку імунної системи, що розвиваються у відповідь на введення вакцини або інфекційний процес, мають захисний характер. ADE – поширене явище при інфекційних хворобах і імунних відповідях на введення вакцин і лікування імуноглобулінами. Ускладнення на вакцинацію, пов'язані з ADE, можуть виявлятися через десятиліття після її проведення. Постулат вакцинології «чим вище титр антитіл, тим сильніше імунітет» не може розглядатися як критерій профілактичної ефективності вакцини в тих випадках, коли можливий розвиток ADE. Також цей феномен вимагає по новому поглянути на підходи до оцінки імунологічної безпеки ІЛП. Громадяни, які залучаються до клінічних досліджень вакцин, відповідно до п. 1. ст. 5 Федерального закону № 157-ФЗ від 17.09.1998 р. «Про імунопрофілактику інфекційних хвороб», мають бути інформовані про можливість розвитку у них ADE при зараженні збудником інфекційної хвороби, відносно якого вони були вакциновані раніше. Тому необхідна розробка методів досліджень, що дозволяють ще на етапі доклінічного дослідження ІЛП встановлювати можливість розвитку ADE як наслідок вакцинації або введення специфічних імуноглобулінів. Раніше нами був запропонований алгоритм доклінічних досліджень, що мають на меті виявлення ADE при вивченні імунологічної безпеки ІЛП (мал. 7).

Найбільш вірогідний розвиток ADE в осіб, раніше вакцинованих відносно вірусів, збудників інфекційних хвороб, представників родин *Orthomyxoviridae*, *Paramyxoviridae*, *Rhabdoviridae*, *Coronaviridae*, *Retroviridae*, *Parvoviridae*, *Filoviridae*, *Flaviviridae*, *Togaviridae*, *Picornaviridae*, а також збудників туберкульозу.

Загальними вимогами при доклінічному вивченні ризику розвитку ADE у раніше вакцинованих людей має бути проведення експериментів, в яких необхідно встановити: 1) межі феномену, тобто обрисити «коло» близькоспоріднених видів вірусів (їх серотипів або ізолятів), при інфікуванні якими вакцинованих



—————> участь в дослідженнях «Центру експертизи і контролю МІБП» ФГБУ «НЦ ЕСМП»
 —————> дослідження, які проводить заявник

Мал. 7. Блок-схема дослідження феномену ADE в доклінічному вивченні імунної безпеки ІЛП [45].

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

людей можливе посилення інфекційного процесу; 2) тип ADE; 3) епітопи антигенів, відповідальні за феномен ADE, і епітопи, відповідальні за протективний ефект.

Література

1. Intrinsic antibody-dependent enhancement of microbial infection in macrophages: disease regulation by immune complexes / [S.B. Halstead, P.S. Mahalingam, M.A. Marovich et al.] // *Lancet Infect. Dis.* – 2010. – Vol. 10, N 10. – P. 712-722.
2. Halstead S.B. Immunologic enhancement of Dengue virus replication / S.B. Halstead, J. Chow, N.J. Marchette // *Nat. New Biol.* – 1973. – V. 243. – P. 24-26.
3. Antibody-dependent enhancement of Marburg virus infection / [E. Nakayama, D. Tomabechi, K. Matsuno et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2011. – V. 204. – P. 978-985.
4. Antibody-dependent enhancement of Ebola virus infection / [A. Takada, H. Feldmann, T.G. Ksiazek et al.] // *J. Virol.* – 2003. – Vol. 77, N 13. – P. 7539-7544.
5. Vaccination and Enrollment Are Discontinued in Phase II Trials of Merck's Investigational HIV Vaccine Candidate // *News Release* (http://www.hvtv.org/pdf/FINAL_HIV_Vaccine_Press_Release.pdf).
6. Feline infectious peritonitis viruses arise by mutation from endemic feline enteric coronaviruses / H. Vennema, A. Poland, J. Foley, N.C. Pedersen // *Virology.* – 1998. – V. 243, N 1. – P. 150-157.
7. Reed H. Intelligent discussion on HIV vaccine serves as a small consolation for slow progress / H. Reed // *Yale J. Biol.* – 2011. – V. 84. – P. 153-154.
8. Sekaly R.-P. The failed HIV Merck vaccine study: a step back or a launching point for future vaccine development? / R.-P. Sekaly // *J. Exp. Med.* – 2008. – Vol. 21, N 1. – P. 7-12.
9. Райт А.Е. Основы вакцинотерапии (теория опсоинов) / А.Е. Райт. – СПб, 1998. – 132 с.
10. Павлович С.А. Основы иммунологии / С.А. Павлович. – М., 1997. – 304 с.
11. Микробиология / А.А. Воробьев, А.С. Быков, Е.П. Пашков и др. – М., 1992. – 366 с.
12. Галактионов В.Г. Эволюционная иммунология / В.Г. Галактионов. – М., 2005. – 288 с.
13. Hawkes R.A. Enhancement of the infectivity of arboviruses by specific antisera produced in domestic fowls / R.A. Hawkes // *Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci.* – 1964. – Vol. 43. – P. 465-482.
14. Hawkes R.A. The enhancement of virus infectivity by antibody / R.A. Hawkes, K.J. Lafferty // *Virology.* – 1967. – Vol. 33. – P. 250-261.
15. Differential maturation of avidity of IgG antibodies to gp41, p24 and p17 following infection with HIV-1 / [H.I. Thomas, S. Wilson, C.M. O'Tolle et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* – 1996. – Vol. 103. – P. 185-191.
16. Константинова Н.А. Иммуные комплексы и повреждение тканей / Н.А. Константинова. – М., 1996. – 189 с.
17. Epitopic analysis of antigenic determinants on the surface of Dengue-2 virions using monoclonal antibodies / [E.A. Henchal, J.M. McCown, D.S. Burke et al.] // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* – 1985. – Vol. 34. – P. 164-169.
18. Kreil T.R. Pre- and postexposure protection by passive immunoglobulin but no enhancement of infection with a flavivirus in a mouse model / T.R. Kreil, M.M. Eibl // *J. Virol.* – 1997. – Vol. 71, N 4. – P. 2921-2927.
19. Tirado S.M. Antibody-dependent enhancement of virus infection and disease / S.M. Tirado, K.J. Yoon // *Viral Immunol.* – 2003. – Vol. 16. – P. 69-86.
20. Yoong P. Enhancement of bacterial virulence by antibody neutralization of immune-activating toxins / P. Yoong // *Virulence.* – 2010. – Vol. 1, N 5. – P. 409-413.
21. Antibody-enhanced, Fc gamma receptor-mediated endocytosis of *Clostridium difficile* toxin A / [X. He, X. Sun, J. Wang et al.] // *Inf. Immunol.* – 2009. – Vol. 77, N 6. – P. 2294-2303.
22. Fc gamma receptors regulate immune activation and susceptibility during *Mycobacterium tuberculosis* infection / P.J. Maglione, J. Xu, A. Casadevall, J. Chan // *J. Immunol.* – 2008. – Vol. 180. – P. 3329-3338.
23. Reimer L.G. Q Fever / L.G. Reimer // *Clin. Microbiol. Rev.* – 1993. – Vol. 6, N 3. – P. 193-198.
24. Shannon J. Adaptive immunity to the obligate intracellular pathogen *Coxiella burnetii* / J. Shannon, R. Heinzen // *Immunol. Res.* – 2009. – Vol. 43, N 1-3. – P. 138-148.
25. Заболотный Д.К. Пустулезная форма чумы / Д.К. Заболотный // *Русский архив патологии.* – 1899. – Т. VIII. – С. 239-242.
26. The Fc and not CD4 receptor mediates antibody enhancement of HIV infection in human cells / [J. Homsy, M. Meyer, M. Tateno et al.] // *Science.* – 1989. – Vol. 16, N 244. – P. 1357-1360.
27. Robinson W.E. Antibody-dependent enhancement of human immunodeficiency virus type 1 infection / W.E. Robinson, D.C. Montefiori, W.M. Mitchell // *Lancet.* – 1988. – Vol. 9, N 1. – P. 790-794.
28. Efficacy of inactivated whole-virus and subunit vaccines in preventing infection and disease caused by equine infectious anemia virus / [C.J. Issel, D.W. Horohov, D.F. Lea et al.] // *J. Virol.* – 1992. – Vol. 66. – P. 3398-3408.
29. Enhancement of EIAV replication and disease by immunization with a baculovirus-expressed recombinant envelope surface glycoprotein / [S.Z. Wang, K.E. Rushlow, C.J. Issel et al.] // *J. Virol.* – 1994. – Vol. 199. – P. 247-251.
30. Enhancement after feline immunodeficiency virus vaccination / [M.J. Hosie, R. Osborne, G. Reid et al.] // *Vet. Immunol. Immunopathol.* – 1992. – Vol. 35. – P. 191-197.
31. Affinity of anti-GP41 antibody in patients infected with human immunodeficiency virus type 1 / [M.T. Radkowski, T. Laskus, A. Goch et al.] // *Eur. J. Clin. Invest.* – 1993. – Vol. 23. – P. 455-458.
32. Antibody-dependent enhancement occurs upon reinfection with the identical serotype virus in feline infectious peritonitis virus infection / [T. Takano, S. Kawakami, S. Yamada et al.] // *J. Vet. Med. Sci.* – 2008. – Vol. 70, N 12. – P. 1315-1321.
33. Infectivity enhancing antibodies to Ebola virus glycoprotein / [A. Takada, S. Watanabe, K. Okazaki et al.] // *J. Virol.* – 2001. – Vol. 75, N 5. – P. 2324-2330.
34. Prabhakar B.S. Acute rabies deaths mediated by antibody / B.S. Prabhakar, N. Nathanson // *Nature.* – 1981. – Vol. 290. – P. 5990-5991.
35. Barrett A.D.T. Antibody-mediated early death in vivo after infection with Yellow fever virus / A.D.T. Barrett, A. Gould // *J. Gen. Virol.* – 1986. – Vol. 67. – P. 2539-2542.
36. Gould E.A. Antibody-dependent enhancement of Yellow Fever and Japanese encephalitis virus neurovirulence / E.A. Gould, A. Buckley // *J. Gen. Virol.* – 1989. – Vol. 70. – P. 1605-1608.
37. Immunoglobulin G antibody-mediated enhancement of measles virus infection can bypass the protective antiviral immune

- response / [I.D. Iankov, M. Pandey, M. Harvey et al.] // *J. Virol.* – 2006. – Vol. 80, N 17. – P. 8530-8540.
38. C1q Inhibits antibody-dependent enhancement of Flavivirus infection *in vitro* and *in vivo* in an IgG subclass specific manner / [E. Mehlhop, C. Ansarah-Sobrinho, S. Johnson et al.] // *Cell Host Microbe.* – 2007. – Vol. 2, N 6. – P. 417-426.
39. Antibody-dependent enhancement of Murray Valley encephalitis virus virulence in mice / [M.J. Wallace, D.W. Smith, A.K. Broom et al.] // *J. Gen. Virol.* – 2003. – Vol. 84, N 7. – P. 1723-1728.
40. Lethal antibody enhancement of dengue disease in mice is prevented by Fc modification / [S.J. Balsitis, K.L. Williams, R. Lachica et al.] // *PLoS Pathog.* – 2010. – 6:e1000790.
41. Antibody dependent enhancement infection of Enterovirus 71 *in vitro* and *in vivo* / [J.-F. Han, R. Cao, Y. Deng et al.] // *Virol. J.* – 2011. – Vol. 8 (<http://www.virologyj.com/content/8/1/106>).
42. Blancou J. A model in mice for the study of the early death phenomenon after vaccination and challenge with rabies virus / J. Blancou, B. Andrai, L. Andrai // *J. Gen. Virol.* – 1980. – Vol. 50. – P. 433-435.
43. King A.A. Antibody-mediated enhancement of rabies virus infection in a mouse macrophage cell line (P388D1) / A.A. King, J.J. Sands, J.S. Porterfield // *J. Gen. Virol.* – 1984. – Vol. 65. – P. 1091-1093.
44. Porter A.D. The pathogenesis of Aleutian disease of mink. II. Enhancement of tissue lesions following the administration of a killed virus vaccine or passive antibody / A.D. Porter, A.E. Larsen, H.G. Porter // *J. Immunol.* – 1972. – Vol. 109. – P. 1-7.
45. Супотницький М.В. Феномен антителозависимого усиления инфекции при доклиническом изучении иммунологических лекарственных препаратов / М.В. Супотницький // Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств (иммунологические лекарственные препараты). Часть вторая / Под ред. А. Н. Миронова. – М.: Гриф и К, 2012. – С. 177-185.
46. Lidbury B.A. Specific ablation of antiviral gene expression in macrophages by antibody-dependent enhancement of Ross River virus infection / B.A. Lidbury, S. Mahalingam // *J. Virol.* – 2000. – Vol. 74. – P. 8376-8381.
47. Linn M.L. Antibody-dependent enhancement and persistence in macrophages of an arbovirus associated with arthritis / M.L. Linn, G. Aaskov, A. Suhrbier // *J. Gen. Virol.* – 1996. – Vol. 77. – P. 407-411.
48. Ubol S. How innate immune mechanisms contribute to antibody-enhanced viral infections / S. Ubol, S.B. Halstead // *Clin. Vac. Immunol.* – 2010. – Vol. 17, N 12. – P. 1829-1835.
49. Flipse J. Molecular mechanisms involved in antibody-dependent enhancement of Dengue virus infection in humans / J. Flipse, J. Wilschut, J.M. Smit // *Traffic.* – 2013. – Vol. 14. – P. 25-35.
50. Human TLR3 recognizes dengue virus and modulates viral replication *in vitro* / Y.T. Tsai, S.Y. Chang, C.N. Lee, C.L. Kao // *Cell. Microbiol.* – 2009. – Vol. 11. – P. 604-615.
51. Clinical isolates of Dengue virus with distinctive susceptibility to nitric oxide radical induce differential gene responses in THP-1 cells / S. Ubol, T. Chareonsirisuthigul, J. Kasisith, C. Klungthong // *Virology.* – 2008. – Vol. 376. – P. 290-296.
52. Dejnirattisai W. Cross-reacting antibodies enhance dengue virus infection in humans / W. Dejnirattisai, A. Jumnainsong, N. Onsririsakul // *Science.* – 2010. – Vol. 328. – P. 745-748.
53. B-cell responses during primary and secondary dengue virus infections in humans / [A. Mathew, K. West, S. Kalayanaraj et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2011. – Vol. 204. – P. 1514-1522.
54. Kurosu T. Quasispecies of dengue virus / T. Kurosu // *Trop. Med. Health.* – 2011. – Vol. 39, N 4. – P. 29-36.
55. Купер Э. Сравнительная иммунология / Э. Купер. – М., 1980. – 310 с.
56. Epitopes required for antibody-dependent enhancement of Ebola virus infection / [A. Takada, H. Ebihara, H. Feldmann et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2007. – Vol. 196. – P. 347-356.
57. Early death after feline infectious peritonitis virus challenge due to recombinant vaccinia virus immunization / [H. Vennema, R. De Groot, D. Harbour et al.] // *J. Virol.* – 1990. – Vol. 64. – P. 1407-1409.
58. Fust G. Enhancing antibodies in HIV infection / G. Fust // *Parasitology.* – 1997. – Vol. 115, Suppl. – S. 127-140.
59. Takeda A. Antibody-enhanced infection by HIV-1 via Fc receptor-mediated entry / A. Takeda, C.U. Tuazon, F.A. Ennis // *Science.* – 1988. – Vol. 242, N 4878. – P. 580-583.
60. Burton D.R. Antibody vs. HIV in a clash of evolutionary titans / D.R. Burton, R.L. Stanfield, I.A. Wilson // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2005. – Vol. 102, N 42. – P. 14943-14945.
61. Neutralizing antibody responses drive the evolution of human immunodeficiency virus type 1 envelope during recent HIV infection / [S. Frost, T. Wrin, D.M. Smith et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2005. – Vol. 102, N 51. – P. 18514-18519.
62. Consistent viral evolutionary changes associated with the progression of human immunodeficiency virus type 1 infection / [R. Shankarappa, J.B. Margolick, S.J. Gange et al.] // *J. Virol.* – 1999. – Vol. 73, N 12. – P. 10489-10502.
63. Evolution of subtype C HIV-1 Env in a slowly progressing Zambian infant / [H. Zhang, F. Hoffmann, J. He et al.] // *Retrovirology.* – 2005 (<http://www.retrovirology.com/content/2/1/6>).
64. Супотницький М.В. Эволюционная патология / М.В. Супотницький. – М., 2009. – 260 с.
65. Bannert N. Retroelements and the human genome: New perspectives on an old relation / N. Bannert, R. Kurth // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2004. – Vol. 101, Suppl. 2. – P. 14572-14579.
66. Coffin J.M. Evolution of retroviruses: fossils in our DNA / J.M. Coffin // *Proceed. Amer. Philosoph. Soc.* – 2004. – Vol. 148, N 3. – P. 264-280.
67. Costas J. Evolutionary history of the human endogenous retrovirus family ERV9 / J. Costas, H. Naverira // *Mol. Biol. Evol.* – 2000. – Vol. 17, N 2. – P. 320-330.
68. Zellweger R.M. Enhanced infection of liver sinusoidal endothelial cells in a mouse model of antibody-induced severe dengue disease / R.M. Zellweger, T.R. Prestwood, S. Shresta // *Cell. Host. Microbe.* – 2010. – Vol. 7. – P. 128-139.
69. Burke D.S. Human HIV vaccine trials: does antibody-dependent enhancement pose a genuine risk? / D.S. Burke // *Perspect. Biol. Med.* – 1992. – Vol. 35. – P. 511-530.
70. A potential molecular mechanism for hypersensitivity caused by formalin-inactivated vaccines / [A. Moghaddam, W. Olszewska, B. Wang et al.] // *Nat. Med.* – 2006. – Vol. 12. – P. 905-907.
71. Altered reactivity to measles virus. Atypical measles in children previously immunized with inactivated measles virus vaccines / F.A. Fulginiti, J.J. Eller, A.W. Downie, C.H. Kempe // *JAMA.* – 1967. – Vol. 202. – P. 1075-1080.
72. Respiratory syncytial virus disease in infants despite prior administration of antigenic inactivated vaccine / [H.W. Kim,

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

J.G. Canchola, C.D. Brandt et al.] // Am. J. Epidemiol. – 1969. – Vol. 89. – P. 422-434.

73. Lack of antibody affinity maturation due to poor Toll-like receptor stimulation leads to enhanced respiratory syncytial virus disease / [M.F. Delgado, S. Coviello, A.C. Monsalvo et al.] // Nat. Med. – 2009. – Vol. 15. – P. 34-41.

74. Serum neutralization of feline immunodeficiency virus is markedly dependent on passage history of the virus and host system / [F.D. Baldinotti, P. Matteucci, P. Mazzetti et al.] // J. Virol. – 1994. – Vol. 74. – P. 10834-10837.

75. Feline immunodeficiency virus subunit vaccines that induce virus neutralizing antibodies but no protection against challenge infection / [W. Huisman, K.H. Karlas, K.H. Siebelink et al.] // Vaccine. – 1998. – Vol. 16. – P. 181-187.

THE PHENOMENON OF ANTIBODY-DEPENDENT ENHANCEMENT OF INFECTION IN VACCINATED AND CONVALESCENTS

O.M. Mironov, M.V. Supotnitsky, O.V. Lebedynska

SUMMARY. The essence of the antibody-dependent enhancement (ADE) of infection phenomenon is that the infectious process increases in the presence of antibodies, specific to the infectious agents. ADE has two stages of development: external ADE (extrinsic ADE, eADE) – a virus-specific antibody forms an antibody-virus complex, by its Fc-fragment interaction with Fc-receptor-Fc (FCR) and/or with complement's receptors on the surface of

phagocytic cells, it increases viral shedding by phagocytic cells, and inner ADE (intrinsic ADE, iADE) – «Virus-specific antibody» complexes which interact with phagocytic cells via Fc-receptors and complement's receptors, triggering signaling mechanisms which block its antiviral protection and thereby promote the intracellular virus replication. The phenomenon of ADE develops under the condition of infectious processes and as a response to vaccination and immunoglobulin administration. In previously vaccinated person it may be related to: 1) inadequate immunization, 2) features of interaction between the infectious agent and human immune system. The data provided in the article shows that the immunity is not always resistance. Not all the immune reactions to vaccination or an infectious process are defensive. Therefore it is necessary to develop methods of research allowing to detect the possibility of ADE to vaccination or administration of specific immunoglobulins during the pre-clinical studies.

Key words: antibody-dependent enhancement, Marburg virus, Ebola virus, flavivirus infection, dengue virus, immunoglobulin, HIV, arboviruses, enterovirus 71, immune complexes, haemorrhagic fever, rabies virus, retroelements, measles virus, vaccines.

Отримано 12.09.2013 р.

© Волоха А.П., 2014
УДК 616.992.6.-053.2

А.П. Волоха

ХВОРОБА ЛАЙМА (КЛІЩОВИЙ БОРЕЛІОЗ) У ДІТЕЙ

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

*Хвороба Лайма (кліщовий бореліоз) спричинюється спірохетами виду *Borrelia burgdorferi*, які переносяться кліщами. Специфічною клінічною ознакою кліщового бореліозу є мігруюча еритема. Збудник може поширюватись гематогенним шляхом і уражати різні органи та системи: шкіру, серце, нервову систему, суглоби. Виділяють три клінічні стадії захворювання: ранню локалізовану, ранню дисеміновану і пізню стадію. Лабораторним підтвердженням кліщового бореліозу є серологічна діагностика.*

Для лікування хвороби Лайма застосовують антибіотики курсом від 2 до 4 тижнів, зазвичай з гарною ефективністю. Профілактика кліщового бореліозу полягає у запобіганні укусів кліщів.

Ключові слова: хвороба Лайма, кліщовий бореліоз, діти.

Етіологія. Хвороба Лайма (кліщовий бореліоз) вперше описана як локальний спалах артритів у м. Лайм штату Коннектикут (США) в 1975 р. Хвороба