

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

УДК 616.834-002

Полякова Д.М., Никифоров В.В., Шахмарданов М.З.

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ ОПОЯСЫВАЮЩЕГО ГЕРПЕСА

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, 117513, г. Москва, Россия

Опоясывающий герпес – вирусное заболевание, возникающее в результате реактивации Varicella zoster virus и характеризующееся поражением кожи, нервной ткани. Это заболевание развивается как вторичная эндогенная инфекция у лиц, перенесших ранее ветряную оспу. Потенциальными факторами риска возникновения опоясывающего герпеса являются пожилой возраст, наличие у пациентов онкологических и/или гематологических заболеваний, сахарного диабета, ВИЧ-инфекции, медикаментозной иммуносупрессии. Изменения социально-экономических условий сопровождаются патоморфозом заболеваний. Это в полной мере относится к инфекции, вызываемой Varicella zoster virus. Диагностика опоясывающего герпеса в продромальный период затруднена, так как отсутствуют характерные пузырьковые высыпания. Запоздалая диагностика приводит к несвоевременному оказанию медицинской помощи. В работе были изучены клинические различия опоясывающего герпеса у 78 больных разных возрастных категорий: до 60 лет, и после 60 лет. Были изучены сроки установления диагноза, продолжительность догоспитального и госпитального этапов, клиническая симптоматика, наличие сопутствующей патологии и осложнений. Было показано, что диагноз опоясывающего герпеса на догоспитальном этапе был установлен только у половины больных, что привело к запоздалой госпитализации и, возможно, способствовало развитию осложнений. Из особенностей клинического течения отмечены более низкая частота встречаемости сопутствующей патологии и адекватная иммунореактивность у лиц возраста до 60 лет, по сравнению с пациентами возраста старше 60 лет. Выносятся предположение, что реактивация Varicella zoster virus, которая связана у пожилых с иммуносупрессией на фоне сочетанной хронической соматической патологии, у лиц молодого возраста может быть обусловлена иными причинами, среди которых могут быть, в том числе, особенности возбудителя.

Ключевые слова: опоясывающий герпес; реактивация Varicella zoster virus; иммуносупрессия.

Для цитирования: Полякова Д.М., Никифоров В.В., Шахмарданов М.З. Возрастные особенности клиники опоясывающего герпеса. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2019; 24(4): 156-159. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9529-2019-24-4-156-159>

Polyakova D. M., Nikiforov V. V., Shakhmardanov M. Z.

AGE PECULIARITIES OF HERPES ZOSTER CLINIC

Russian national research medical university named N.I. Pirigov the Ministry of health of Russia, 1, Ostrovitaynova st., 117513, Moscow, Russia

Herpes zoster is a viral disease that occurs as a result of reactivation of Varicella zoster virus and is characterized by damage to the skin, nervous tissue. This disease develops as a secondary endogenous infection in individuals who have previously had chickenpox. Potential risk factors for herpes zoster are old age, the presence in patients of cancer and / or hematological diseases, diabetes, HIV infection, drug immunosuppression. Changes in socio-economic conditions are accompanied by pathomorphosis of diseases. This fully applies to the infection caused by Varicella zoster virus. Diagnosis of herpes zoster in the prodromal period is difficult, since there are no characteristic bubble rashes. Late diagnosis leads to delayed medical care. The clinical differences of herpes zoster in 78 patients of different age categories were studied: up to 60 years, and after 60 years. The terms of diagnosis, duration of prehospital and hospital stages, clinical symptoms, presence of concomitant pathology and complications were studied. It was shown that the diagnosis of herpes zoster at the prehospital stage was established only in half of the patients, which led to late hospitalization and may have contributed to the development of complications. Among the features of the clinical course, a lower incidence of concomitant pathology and adequate immunoreactivity were noted in persons under the age of 60 years, compared with patients over the age of 60 years. It is assumed that the reactivation of Varicella zoster virus, which is associated in the elderly with immunosuppression against the background of combined chronic somatic pathology, in young people may be due to other reasons, among which may be, including the features of the pathogen.

Keywords: herpes zoster; reactivation of Varicella zoster virus; Immunosuppression.

For citation: Polyakova D.M., Nikiforov V.V., Shakhmardanov M.Z. Age peculiarities of herpes zoster clinic. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni (Epidemiology and infectious diseases, Russian Journal)*. (In Russian). 2019; 24(4): 156-159. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9529-2019-24-4-156-159>

Для корреспонденции: Шахмарданов Мурад Зияудинович, доктор мед. наук, проф., каф. инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. E-mail: mur2025@rambler.ru

For correspondence: *Murad Z. Shakhmardanov*, Dr. Sci. Med., professor at the department of infectious diseases and epidemiology Pirogov Russian national research medical University Ministry of health of the Russian Federation, Moscow, Russia. E-mail: mur2025@rambler.ru

Information about authors:

Polyakova D.M., <https://orcid.org/0000-0001-8069-8442>

Nikiforov V.V., <https://orcid.org/0000-0001-2205-9674>

Shakhmardanov M.Z., <https://orcid.org/0000-0002-3168-2169>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 27.09.2019

Accepted 04.12.2019

Опоясывающий герпес (ОГ) – вирусное заболевание кожи и нервной ткани, возникающее в результате реактивации *Varicella zoster virus* (VZV) и характеризующееся воспалением кожи с появлением пузырьковых высыпаний на фоне эритемы в области дерматома и нервной ткани (задних корешков спинного мозга и ганглиев периферических нервов) [1].

ОГ является типичной латентной инфекцией. Это заболевание развивается как вторичная эндогенная инфекция у лиц, перенесших ранее ветряную оспу [1]. Потенциальными факторами риска возникновения ОГ являются пожилой возраст, наличие у пациентов онкологических и/или гематологических заболеваний, сахарного диабета, ВИЧ-инфекции, медикаментозной иммуносупрессии [2]. К факторам риска относят также женский пол, физическое повреждение пораженного дерматома, полиморфизм гена интерлейкина, инсоляцию.

ОГ наблюдается у пациентов всех возрастных групп, перенесших ранее ветряную оспу. На долю лиц старше 45 лет приходится 75% случаев, на долю детей и подростков – менее 10% [3]. Риск развития ОГ у пациентов с иммуносупрессией выше, чем у людей того же возраста с нормальным иммунитетом [4].

Больные ОГ являются источниками инфекции. Индекс контагиозности не превышает 10%, так как на поверхности дыхательных путей вирус в большинстве случаев не обнаруживается [1].

Основными свойствами VZV являются летучесть, чрезвычайно малая устойчивость в окружающей среде, способность к длительной персистенции с последующей реактивацией, дермото- и нейротропность [5]. VZV инактивируется при температуре 50-52 °С в течение 30 мин, чувствителен к ультрафиолетовому облучению, хорошо переносит низкие температуры, повторные замораживания и оттаивания [1].

VZV сохраняется в спинномозговых и черепных сенсорных ганглиях после перенесенной ветряной оспы. В результате активации VZV развивается ганглионеврит с поражением межпозвоночных ганглиев, ганглиев черепных нервов и задних корешков. Так же могут быть затронуты вегетативные ганглии, вещество и оболочки головного и спинного мозга, внутренние органы [1]. В клетки эпидермиса VZV попадает по нервным стволам, что объясняет сегментарность расположения высыпаний. Возможно гематогенное распространение VZV – это обуславливает генерализацию процесса [1].

ОГ проявляется в виде лихорадки, интоксикации, везикулезных высыпаний на коже и слизистых, симптомов поражения нервных волокон (боль, гиперчувствительность кожи, дизестезии). В ряде случаев ОГ может протекать только с симптомами радикулитных болей, без высыпаний, что затрудняет диагностику.

Диагностика ОГ в продромальный период затруднена, так как отсутствуют характерные пузырьковые высыпания, но имеются симптомы интоксикации, болевой синдром. В подобных случаях ОГ необходимо дифференцировать со стенокардией, инфарктом легкого, плевритом, почечной коликой и др. [1].

Частота осложнений ОГ зависит от возраста пациента и состояния иммунной системы. Самым частым и трудноизлечимым осложнением является постгерпетическая невралгия (ПГН). ПГН – болевой синдром, сохраняющийся свыше 120 сут после выздоровления. Также могут развиваться и другие осложнения: поражение глаз, энцефалиты, миелиты, параличи, гематогенная генерализация инфекции, синдром Рамсея-Ханта, васкулопатии, синдром Стейнброекера, присоединение вторичной инфекции [6].

Изменения социально-экономических условий сопровождаются патоморфозом заболеваний.

Заболевания не только «молодеют» или «стареют», они также приобретают клинические особенности в зависимости от возраста пациента. Актуализация информации об особенностях современного течения ОГ важна для своевременной постановки диагноза.

Цель исследования – выявление различий клинических проявлений ОГ в разных возрастных группах.

Материалы и методы

Клиническое течение ОГ изучено у 78 больных. Наблюдаемые пациенты были поделены на 2 группы:

1-я группа – пациенты в возрасте до 60 лет (30 человек), из них мужчин 16 (53%), женщин – 14 (47%). Средний возраст пациентов 1-й группы составил $45 \pm 2,2$ лет.

2-я группа – пациенты в возрасте 60 лет и старше (48 человек), из них мужчин 13 (27%), женщин – 35 (73%). Средний возраст пациентов 2-й группы составил $73 \pm 1,2$ лет.

Были изучены сроки установления диагноза, продолжительность догоспитального и госпитального этапов, клиническая симптоматика, наличие сопутствующей патологии и осложнений.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась общепринятыми методами, для оценки достоверности различий использовали *t*-критерий Стьюдента.

Результаты

На догоспитальном этапе диагноз ОГ был установлен в 1-й группе больных – в $53 \pm 9\%$, во 2-й – в $52 \pm 7\%$. Противовирусная терапия при этом была назначена 17 ($22 \pm 4,7\%$) больным. В случае назначения валацикловира (5 больных) доза была достаточной. А при назначении ацикловира (12 больных) суточная доза была ниже рекомендуемой у $58 \pm 14,2\%$.

Количество дней до госпитализации в 1-й группе составило $4,5 \pm 0,3$ дня, а во 2-й – $5,2 \pm 0,4$ дня (без достоверных различий).

При отсутствии осложнений продолжительность стационарного лечения в 1-й группе составила $8,0 \pm 0,4$ сут, а во 2-й – $9,2 \pm 0,3$ сут, что было достоверно выше ($p < 0,05$).

В 1-й группе пациентов сопутствующая патология отмечалась у $70 \pm 8,4\%$, что было достовер-

но реже, по сравнению с больными 2-й группы – $96 \pm 2,9\%$ ($p < 0,01$). Наличие сочетанной сопутствующей патологии у больных 1-й группы выявлено в $20 \pm 7,3\%$ случаев, что также было достоверно ниже, по сравнению с аналогичным показателем во 2-й группе – $65 \pm 6,9\%$ ($p < 0,001$).

Начало заболевания в исследуемых группах больных не имело достоверных различий в частоте встречаемости ведущих симптомов. Так у пациентов 1-й группы болевой синдром в дебюте заболевания отмечался в $57 \pm 9\%$ случаев, а у пациентов 2-й группы – в $42 \pm 7,1\%$ случаев. Частота появления кожных изменений в 1-е сут болезни у больных 1-й группы составила $30 \pm 8,3\%$, а у больных 2-й группы – $38 \pm 7\%$.

Локализация высыпаний в исследуемых группах также не имела различий. Наиболее часто происходило поражение ветвей тройничного нерва: 1-я группа – в $66 \pm 8,6\%$ случаев, 2-я группа – в $59 \pm 7\%$. На втором месте по частоте встречаемости находилось поражение шейных сегментов: 1-я группа – в $16 \pm 6,7\%$ случаев, 2-я группа – в $22 \pm 6\%$. На третьем месте – поражение грудных сегментов: 1-я группа – в $14 \pm 6\%$ случаев, 2-я группа – в $16 \pm 5,3\%$.

Продолжающаяся в течение всего периода разгара повышенная температура тела достоверно чаще отмечалась у пациентов 1-й группы – $43 \pm 9\%$ случаев, по сравнению со 2-й – $19 \pm 5,6\%$ случаев ($p < 0,05$).

Осложнения у наблюдаемых больных отмечались в виде генерализации процесса и синдрома Рамсея-Ханта. В 1-й группе осложнения развились у $10 \pm 5,5\%$ больных. Во 2-й группе осложнения отмечались у $19 \pm 5,6\%$ больных. Достоверных различий в частоте встречаемости и характере осложнений в исследуемых группах не выявлено.

Обсуждение

Диагноз ОГ на догоспитальном этапе установлен у половины больных, только 22% больным было назначено этиотропное лечение, причем не всегда в достаточном объеме. Несвоевременное установление диагноза отмечалось в обеих группах: это привело к запоздалой госпитализации и, возможно, способствовало развитию осложнений.

Начальные симптомы ОГ, локализация поражений дерматомов, частота развития осложнений

достоверных различий в изучаемых группах больных не имели.

У пациентов более молодого возраста частота встречаемости сопутствующей патологии, в том числе сочетанной, была ниже, по сравнению с пациентами более старшего возраста. При этом продолжительность лихорадки в младшей возрастной группе была достоверно выше, по сравнению со старшей возрастной группой, что свидетельствует об адекватной продукции провоспалительных цитокинов у пациентов, не имеющих клинических признаков выраженного иммунодефицитного состояния. На основании вышеизложенного можно предположить, что реактивация VZV, которая связана у пожилых с иммуносупрессией на фоне сочетанной хронической соматической патологии, у лиц молодого возраста может иметь иные причины. Известно, что характер течения инфекционного заболевания и его исход определяются результатом взаимодействия факторов резистентности макроорганизма и факторов патогенности микроорганизма [7]. В отсутствии клинически значимых причин иммуносупрессии, реактивация VZV, вероятно, связана с особенностями вируса.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеева М.Г., Аликеева Г.К., Антонова М.В. и др. *Инфекционные болезни. Национальное руководство*. Под ред. Н.Д. Ющука, Ю.Я. Венгерова. М.; ГОЭТАР; 2018.
2. Никифоров В.В., Дворников А.С., Шахмарданов М.З., Скрипкина П.А. Реактивация вируса *Varicella zoster* при ВИЧ-инфекции. Актуальные вопросы. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2016; 21(6): 300-3.
3. Гузовская Т.С., Чистенко Г.Н., Панкратов В.Г., Гумбар С.А. Эпидемиологическая и клиническая характеристика опоясывающего лишая. *Проблемы здоровья и экологии*. 2008; 3(17): 133-7.
4. Полякова Д.М., Никифоров В.В., Шахмарданов М.З. Иммуни-тет и вакцинопрофилактика у взрослых при инфекции,

вызываемой вирусом *Varicella zoster*. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2019; 24(2): 84-7.

5. Маркелова Е.В., Кныш С.В., Неужкина Т.А., Байбарина Е.В. Альфа-герпесвирусы: современный взгляд на структуру. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2018; 4(74): 5-9.
6. Онищенко Н.В., Рябоконт Е.В., Фирюлина О.М. Клинические особенности течения опоясывающего герпеса на современном этапе. *Клиническая инфектология и паразитология*. 2017; (3): 289-93.
7. Шахмарданов М.З. Инвазивные свойства возбудителя в патогенезе шигеллеза Флекснера 2а. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2000; (1): 25.

REFERENCES

1. Avdeeva M.G., Alikeeva G.K., Antonova M.V., Arhipov G.S., Ahmedov D.R., Balmasova I.P. et al. *Infectious diseases. National leadership. [Infektsionnye bolezni. Natsional'noe rukovodstvo]*. Pod red. N.D. Yushchuka, Yu.Y. Vengerova. Moscow; GEOTAR; 2018. (in Russian)
2. Nikiforov V.V., Dvornikov A.S., Shakhmardanov M.Z., Skripkina P.A. Reactivation of *Varicella zoster* virus in HIV infection. Topical issue. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni*. 2016; 21(6): 300-3. (in Russian)
3. Guzovskaja T.S., Chistenko G.N., Pankratov V.G., Gumbars S.A. Epidemiological and clinical characteristics of shingles. *Problemy zdorov'ya i ekologii*. 2008; 3(17): 133-7. (in Russian)
4. Polyakova D.M., Nikiforov V.V., Shakhmardanov M.Z. Immunity and vaccination in adults with *varicella zoster* virus infection. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni*. 2019; 24(2): 84-7. (in Russian)
5. Markelova E.V., Knysh S.V., Nevezhkina T.A., Bajbarina E.V. Alpha-herpesviruses: a modern view of structure. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2018; 4(74): 5-9. (in Russian)
6. Onishhenko N.V., Ryabokon' E.V., Firyulina O.M. Clinical features of herpes zoster at the present stage. *Klinicheskaya infektologiya i parazitologiya*. 2017; 3: 289-93. (in Russian)
7. Shakhmardanov M.Z. Invasive properties of the pathogen in the pathogenesis of Flexner shigellosis 2A. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni*. 2000; (1): 25. (in Russian)

Поступила 27.09.2019

Принята в печать 04.12.2019

Сведения об авторах:

Полякова Дарья Михайловна, клинический ординатор каф. инфекционных болезней и эпидемиологии, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. E-mail: polyakovadacha@mail.ru

Никифоров Владимир Владимирович, доктор мед. наук, проф., зав. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. E-mail: v.v.nikiforov@gmail.com

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

УДК 616-08:615-036.8:78-74

Ракитянская И.А.¹, Рябова Т.С.^{1,2}, Калашникова А.А.³

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТИВОВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСА ГЕРПЕСА ЧЕЛОВЕКА

¹Городское амбулаторное отделение аллергологии-иммунологии и клинической трансфузиологии ГБУЗ ГП 112, 195427, г. Санкт-Петербург, Россия;

²Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, 194044, г. Санкт-Петербург, Россия;

³ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России, 194044, г. Санкт-Петербург, Россия

Введение. За последние годы вирус герпеса человека-6 (ВГЧ-6) стал наиболее часто выявляемым вирусом в периферической крови, слюне и ликворе, как при бессимптомной инфекции, так и при заболеваниях, потенциально связанных с ВГЧ-6. Сегодня ни один противовирусный препарат не был официально одобрен для лечения ВГЧ-6.

Цель – проведение сравнительного анализа эффективности различных групп противовирусных препаратов на клинико-лабораторные показатели у больных с ВГЧ-6 инфекцией.

Материалы и методы. Обследовано 57 больных хронической ВГЧ-6 инфекцией (средний возраст – 33,34±1,86 лет). Больные были разделены на три группы для проведения разных схем терапии. 1-я группа (12 больных) получала терапию Фамвиром; 2-я группа (16 больных) получала Вальцит; 3-я группа (29 больных) – Ингарон. Всем больным проводилось определение количества копий ДНК ВГЧ-6 методом ПЦР в образцах слюны до и после проводимой терапии.

Результаты. Ни в одной из групп пациентов не было получено отрицательных результатов ПЦР после проведенного лечения. В группах больных после терапии вальцитом и терапии ингароном имеется достоверное уменьшение количества копий ДНК ВГЧ-6. При анализе выраженности жалоб показано, что достоверным терапевтическим эффектом через 1 мес после терапии обладает Ингарон, в несколько меньшей степени – Вальцит. Наихудший результат был получен в группе больных, получавших Фамвир.

Ключевые слова: хроническая герпесвирусная инфекция; вирус герпеса человека 6 типа; количество копий ДНК; противовирусная терапия; Фамвир; Вальцит; Ингарон.

Для цитирования: Ракитянская И.А., Рябова Т.С., Калашникова А.А. Сравнительный анализ эффективности противовирусных препаратов в лечении хронического вируса герпеса человека. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2019; 24(4): 160-171. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9529-2019-24-4-160-171>

Rakitiyanskaya I.A.¹, Ryabova T.S.^{1,2}, Kalashnikova A.A.³

COMPARATIVE ANALYSIS OF EFFECTIVENESS OF ANTIVIRAL THERAPY IN CHRONIC HUMAN HERPESVIRUS 6 TYPE INFECTION

¹City Ambulant Department of Allergology-Immunology and Clinical Transfusiology, 195427, St. Petersburg, Russia;

²Military Medical Academy named after S.M. Kirov, 194044, St. Petersburg, Russia;

³The FSBI «The Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine» The Ministry of Russian Federation for Civil Defense, Emergencies and Elimination of Consequences of Natural Disasters, 194044, St. Petersburg, Russia

Introduction. In recent years human-6 herpes virus (HHV-6) has become the most commonly detected virus in peripheral blood, saliva and cerebrospinal fluid, both in asymptomatic infections and in diseases potentially associated with HHV-6. Today, no antiviral drug has been officially approved for the treatment of HHV-6.

Materials and methods. 57 patients with chronic HHV-6 infection were examined (mean age 33.34 ± 1.86 years). Patients were divided into three groups for different treatment regimens: 1 group (12 patients) received therapy with Famvir; Group 2 (16 patients) received Valcicte; Group 3 (29 patients) – Ingaron. All patients were determined by the number of copies of HHV-6 DNA by PCR in saliva samples before and after the therapy.

Results. None of the patient groups received negative PCR results after treatment. In groups of patients after valcicte therapy and therapy with Ingaron there is a significant decrease in the number of copies of HHV-6 DNA. The severity of complaints after therapy was also analyzed. Significant therapeutic effect a month after therapy showed Ingaron, to a slightly lesser extent – Valcicte. The worst result was obtained in the group of patients receiving famvir.

Keywords: chronic herpes virus infection; human herpes virus type 6; number of copies of DNA; antiviral therapy; famvir; valcicte; ingaron.

For citation: Rakitiyanskaya I.A., Ryabova T.S., Kalashnikova A.A. Comparative analysis of effectiveness of antiviral therapy in chronic human herpesvirus 6 type infection *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni (Epidemiology and infectious diseases, Russian Journal)*. 2019; 24(4): 160-171. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9529-2019-24-4-160-171>

Для корреспонденции: Ракитянская Ирина Анисимовна, доктор мед. наук, проф., Городское амбулаторное отделение аллергологии-иммунологии и клинической трансфузиологии ГБУЗ ГП 112, Санкт-Петербург. E-mail: tat-akyla@inbox.ru

For correspondence: *Rakityanskaya Irina Anisimovna*, doctor of medical sciences, professor of outpatient department of allergology-immunology and clinical transfusiology, St. Petersburg. E-mail: tat-akyla@inbox.ru

Information about authors:

Rakityanskaya I.A., <https://orcid.org/0000-0003-2524-4602>

Riabova T.S., <https://orcid.org/0000-0001-9543-9646>

Kalashnikova A.A., <https://orcid.org/0000-0002-5338-0866>.

Acknowledgements. The study had no sponsorship.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 17.10.2019

Accepted 04.12.2019

Введение

Впервые вирус герпеса 6 типа (ВГЧ-6) был выделен в 1986 г. из мононуклеарных клеток периферической крови пациентов с лимфопролиферативными нарушениями и СПИДом в Северной Америке [1]. Первоначально ВГЧ-6 был characterized как человеческий В-лимфотропный вирус, но в дальнейшем было показано, что это Т-лимфотропный вирус. В результате ВГЧ-6 был официально классифицирован как член семейства *Herpesviridae*, подсемейство *Betaherpesvirinae* (типовым видом которого является цитомегаловирус человека) и род *Roseolovirus* вместе с вирусом герпеса человека 7 типа, близкородственным вирусом герпеса, обнаруженным в 1990 г. [2]. Геном ВГЧ-6 представляет собой линейную двухцепочечную молекулу ДНК размером от 160 до 162 kb и состоит из уникальной (U) области, размером от 143 до 145 kb, окруженной концевыми прямыми повторами (DR) от 8 до 9 kb и прерывается тремя промежуточными повторами, обозначенными R1, R2 и R3, в области раннего А гена (IE-A). Предполагается, что эти повторы играют роль в репликации ДНК и в поддержании вирусного генома в латентно инфицированных клетках. Были выделены две группы изолятов ВГЧ-6, отличающиеся специфическими генетическими изменениями и фенотипическими свойствами. Эти две группы были обозначены вариантами А и В (ВГЧ-6А и ВГЧ-6В) уникального вида ВГЧ-6. В дальнейшем было принято решение рассматривать ВГЧ-6А и ВГЧ-6В, как два различных вида. Это решение было основано на двух основных факторах: 1 – очень низкая межвидовая дивергенция нуклеиновых кислот, 2 – ограниченное знание дифференциальной эпидемиологии и патогенного потенциала. Это привело к признанию ВГЧ-6А и ВГЧ-6В как отдельных

видов [3]. В 2009 г. был сформирован специальный комитет по геномной дивергенции ВГЧ-6А и ВГЧ-6В для подготовки официального предложения о признании ВГЧ-6А и ВГЧ-6В в качестве отдельных вирусов, которое было представлено ICTV (International Committee on Taxonomy of Viruses) в 2010 г. В 2012 г. ICTV официально ратифицировал классификацию ВГЧ-6А и ВГЧ-6В как отдельных вирусов, заменив виды человеческого герпесвируса 6 на герпесвирус человека 6А и герпесвирус человека 6В в роду *Roseolovirus*, подсемейство *Betaherpesvirinae*, семейство *Herpesviridae*, отряд *Herpesvirales*. Человеческий герпесвирус 6А был определен как типовой вид этого рода [4].

Инфицирование происходит при контакте со слюной, после чего вирус размножается в слюнных железах, миндалинах и шейных лимфатических узлах. Далее происходит системная диффузия вируса и инфицированных клеток через периферическое русло и лимфатические сосуды. Это приводит к развитию активной, abortивной или латентной инфекции чувствительных клеток в других органах, включая Т-лимфоциты и моноцитарные клетки в лимфоидной ткани, эпителиальные клетки печени, почек и кожи, гемопоэтические стволовые клетки костного мозга и нейроглиальные клетки в ЦНС. Попадание ВГЧ-6 в ЦНС может происходить путем пересечения гематоэнцефалического барьера через органы обоняния [5]. ДНК ВГЧ-6 выявляется в слюне, в моноцитах крови, эндотелиальных клетках и костномозговых предшественниках, показано, что ВГЧ-6В обнаруживается гораздо чаще, чем ВГЧ-6А в мононуклеарах периферической крови и спинномозговой жидкости [6]. Поражение вирусом стволовых клеток костного мозга приводит к передаче вирусной ДНК дочерним клеткам в ходе дальнейшей пролиферации и дифференцировке различных

ростков кроветворения. ВГЧ-6 на протяжении всей жизни создает латентность в популяции моноцитов/макрофагов, при которой вирусный геном сохраняется и распределяется по дочерним клеткам без образования инфекционных вирусов, при этом экспрессия вирусных генов ограничена. В эксперименте во время инфицирования *in vitro* была также установлена латентность как для ВГЧ-6А, так и для ВГЧ-6В в клетках-предшественниках костного мозга и Т-клетках [7]. Латентность ВГЧ-6В была выявлена в астроцитах [8], а латентность ВГЧ-6А была продемонстрирована в олигодендроцитах [9].

ВГЧ-6 преимущественно реплицируется в активированных CD4⁺ Т-лимфоцитах и использует специфические клеточные рецепторы, позволяющие вирусу закрепиться на поверхности клетки. Было показано, что ВГЧ-6А продуктивно инфицирует CD8⁺ Т-клетки, естественные киллеры (NK) и гамма/дельта-Т-клетки, индуцируя *de novo* экспрессию РНК-мессенджера CD4 и белка, который обычно не экспрессируется в этих субпопуляциях клеток, а ВГЧ-6В очень слабо способен инфицировать эти клетки [10]. ВГЧ-6А подавляет экспрессию HLA класса I на дендритных клетках. Большинство этих эффектов специфически опосредованы ВГЧ-6-кодируемыми белками, которые действуют как аналоги клеточных хемокинов и, возможно, способствуют увеличению количества вируса, вирусной диссеминации и/или ускользанию от иммунного ответа.

Вирусы различаются по использованию рецепторов клеток. Основным рецептором для вируса ВГЧ-6А является человеческий кластер дифференцировки 46 (CD46), рецептор который экспрессируется во всех ядродержащих клетках человека. Напротив, использование рецептора CD46 вирусом ВГЧ-6В в значительной степени зависит как от штамма вируса, так и от фенотипа инфицируемой клеточной линии. Показано, что первичным рецептором ВГЧ-6В является кластер дифференцировки 134 (CD134), член суперсемейства фактора некроза опухоли, который присутствует на активированных Т-клетках [11]. Диапазон поражения ткани у человека ВГЧ-6 достаточно широк и включает в себя ткань головного мозга, печень, ткань миндалин, слюнные железы, эндотелий, клетки костного мозга. Нейроинвазивность вируса подтверждается тем фактом, что

ДНК ВГЧ-6 часто обнаруживается в образцах разных областей головного мозга. ВГЧ-6А и ВГЧ-6В являются нейротропными, однако, при неврологических заболеваниях более тяжелое поражение вызывает ВГЧ-6А. Показано, что ДНК и мРНК ВГЧ-6А обнаруживаются чаще, чем ВГЧ-6В у пациентов с нейровоспалительными заболеваниями, такими как рассеянный склероз, также ВГЧ-6А реплицируется в нервных стволовых клетках человека [12] и в астроцитах человека. ВГЧ-6В является доминантным вирусом, присутствующим в мононуклеарных клетках периферической крови (РВМС) здоровых взрослых людей, а также является вирусом, который часто реактивируется после трансплантации органов и стволовых клеток [13].

Показано, что ВГЧ-6 стимулирует увеличение продукции провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-1 β (IL-1 β), фактор некроза опухоли- α и интерферон альфа (IFN- α). ВГЧ-6 способствует сдвигу профиля Т-хелперных клеток с Th1 в сторону Th2 путем активации IL-10 и понижения уровня IL-12. Блокирование продукции IL-12 отменяют секрецию IFN γ NK-клетками, которая индуцируется дендритными клетками [14]. Показано, что NK-клетки обладают выраженным лизисом в отношении ВГЧ-6-инфицированных клеток посредством механизма, опосредованного IL-15, который запускает продукцию IFN- γ , как CD4⁺, так и NK-клетками, тем самым, модулируя цитотоксический потенциал NK-клеток [15]. Противовирусный ответ регулируется набором рецепторов NK-клеток, кодирующих зародышевую линию (NKR) и распознающих лиганды на вирус-инфицированных клетках, а также цитокинами, индуцированными во время инфицирования.

J.H. Arbuckle и соавт. [16] продемонстрировали, что ВГЧ-6А и ВГЧ-6В способны интегрироваться в теломерную область хромосомы любой соматической инфицированной ВГЧ-6 клетки хозяина или в гамету, при этом не было выявлено эпизодов цикличности. Интеграция ВГЧ-6 не является специфичной. Это состояние, широко известное как наследственная хромосомно-интегрированная ВГЧ-6 инфекция (iciВГЧ-6), встречается примерно у 1% людей во всем мире и считается основным способом врожденной передачи ВГЧ-6 [17]. Поскольку вирусная ДНК интегрирована в геном зародышевой линии, хромосомная интеграция ВГЧ-6 (chromosomally integrated human herpesvirus

6 (сiННV-6) может наследоваться по менделевскому признаку с вероятностью передачи ребенку 50%. Этот интеграционный механизм представляет собой способ поддержания генома вируса во время латентного периода, который до сих пор уникален среди герпесвирусов человека. Однако показано, что интегрированный геном ВГЧ-6 может быть мобилизован из хромосомы хозяина, что приводит к возникновению заболевания. Все сiВГЧ-6-положительные индивидуумы имеют одну копию вирусного генома в каждой ядродержащей клетке (1×10^6 – 1×10^7 копий/мл) периферической крови, волосных луковицах, лейкоцитах, и других клинических образцах [18]. Во всех случаях интеграции ВГЧ-6А и ВГЧ-6В в теломеры человека вставляется единственная копия вирусного генома. Предполагается, что во время интеграции может возникать несколько конфигураций генома сiННV-6. Гомологичная рекомбинация между теломерами-хозяина и последовательностями вирусных теломер может происходить как при идеальных, так и при несовершенных повторениях теломер, и в некоторых случаях может присутствовать одно прямое повторение или прямые повторения могут вообще отсутствовать. Методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) показано, что ДНК ВГЧ-6 локализуется в теломерных участках одного аллеля на хромосомах 17p13.3, 18q23 и 22q13.3, при этом участок интеграции был идентичен среди членов одного и того же семейства [19]. Показано, что реактивация интегрированного вируса ВГЧ-6 из Т-клеток периферической крови пациентов возможна при культивировании клеток в присутствии трихостатина А (TSA) – соединения, которое активирует латентные герпесвирусы, либо в отсутствие этого соединения в течение 3 сут. Количественная ПЦР в реальном времени продемонстрировала значительное увеличение количества копий вирусной ДНК по сравнению с необработанными клетками. Другое соединение, вызывающее реактивацию латентных герпесвирусов, 12-О-тетрадеcanoил-13-ацетат (TPA), дает аналогичные, хотя и более умеренные эффекты. Авторы сделали вывод о том, что ВГЧ-6 является уникальным среди герпесвирусов человека: он специфически и эффективно интегрируется в теломеры хромосом во время латентности, а интегрированный вирусный геном способен продуцировать вирионы.

Общая стратегия противовирусной терапии против ВГЧ-6 основана на выборе между профилактическим и лечебным подходами. Основной целью для начала терапии является активная инфекция, так как противовирусные препараты не эффективны против латентной инфекции. Профилактическое лечение полностью защищает лиц из группы риска от вредного воздействия активной репликации ВГЧ-6 путем предотвращения первичной инфекции или реактивации. Однако такой подход требует лечения практически всех пациентов с иммунодефицитным состоянием, является достаточно дорогим, вызывает побочные эффекты и развитие резистентности. Лечебная терапия начинается после того, как диагностировано заболевание, связанное с ВГЧ-6, что касается меньшего числа людей, но не исключает отсутствие терапевтического эффекта из-за позднего вмешательства [20]. Возможными критериями для начала терапии могут быть: 1) выявление активной инфекции со значительно повышенной вирусной нагрузкой при отсутствии сiВГЧ-6; 2) наличие иммуносупрессии; 3) сопутствующие клинические симптомы, связанные с репликацией вируса на основе патофизиологии; 4) отсутствие какого-либо другого возбудителя.

До настоящего времени никакие противовирусные препараты не были официально одобрены для лечения ВГЧ-6. В литературе отсутствуют данные по использованию рекомбинантного IFN- γ в лечении хронической ВГЧ-6 инфекции.

В Российской Федерации зарегистрирован единственный препарат FN- γ под торговым названием «Ингарон», разработанный ООО «НПП «Фармаклон» путем микробиологического синтеза в рекомбинантном штамме *E. Coli* и очищенный колоночной хроматографией. Ингарон состоит из 144 аминокислотных остатков, лишен первых трех из них – Cys-Tyr-Cys, замененных на Met.

Материалы и методы

Обследование было проведено у 57 больных хронической ВГЧ-6 инфекцией. Средний возраст больных составлял $33,34 \pm 1,86$ лет. Из общего числа обследованных женщин было 40 человек, мужчин – 17. Длительность хронической ВГЧ-6 инфекции от момента появления первых жалоб у больного до момента лабораторного подтверждения ВГЧ-6 инфекции и постановки диагноза

составила $2,60 \pm 0,78$ лет. У всех обследуемых больных отсутствовали хронические заболевания или другие инфекции, а также иммунологические нарушения, которые могли повлиять на результаты исследования. В исследование не были включены больные, которые в течение последних 3 мес получали противовирусную или иммуномодулирующую терапию. Клинические методы исследования включали в себя сбор анамнеза, данные о ранее проводимой противовирусной терапии, наличии сопутствующих заболеваний. Клиническое состояние пациентов оценивалось по общепринятой методике, включающей объективные данные и жалобы пациента на момент осмотра. Регистрация жалоб пациента проводилась с использованием шкалы субъективной оценки по 3-балльной шкале: 0 – отсутствие симптомов, 1 – слабая выраженность симптомов, 2 – умеренная выраженность симптомов, 3 – значительная выраженность симптомов.

Учитывая высокую серологическую распространенность среди населения, первичная инфекция ВГЧ-6 у взрослых выявляется редко. Очень сложно различить первичную инфекцию и реакцию. Латентная инфекция ВГЧ-6 соответствует широко распространенной хронической герпесвирусной инфекции несмотря на то, что молекулярная точность на клеточном уровне определенно не ясна и не может быть ограничена эписомальной персистенцией в отсутствие экспрессии генов. Наиболее распространенными признаками являются недифференцированная лихорадка или мононуклеозоподобный синдром, может возникнуть кожная сыпь, сопровождаемая зудом, гепатит и атипичный лимфоцитоз [21]. Кроме того, у больных часто развиваются неврологические жалобы: головные боли, головокружения, нарушение концентрации внимания, снижение памяти, слабость, утомляемость, нарушение сна, раздражительность, плаксивость, депрессивность, снижение остроты слуха. У части больных наблюдаются алопеция, симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта и дыхательных путей (бронхиты, трахеиты) [22].

Все больные были разделены на три группы для проведения разных схем терапии. В первую группу вошли 12 больных (от 22 до 48 лет), получавших пролонгированную схему терапии препаратом из группы ациклических естествен-

ных нуклеозидов – фамвиром (250 мг \times 3 раза/сутки, внутрь) в течение 2 мес. Во вторую группу вошли 16 больных (от 20 до 58 лет), получавших пролонгированную терапию синтетическим нуклеозидным аналогом гуанозина – вальцитом (450 мг \times 2 раза в сут внутрь) в течение 2 мес. Ранее все больные во второй группе по назначению врача или самостоятельно (часто неоднократно) получали терапию препаратами группы ациклических естественных нуклеозидов, в том числе фамвиром короткими курсами (7–10 сут). Выявленного клинико-лабораторного положительного эффекта от проводимой ранее терапии фамвиром у больных не было. В третью группу вошли 29 больных (от 25 до 62 лет), которые получали терапию ингавином (15 инъекций в/м по 500.000 ед. через день). Для оценки эффективности проводимого лечения после окончания курса терапии был проведен анализ динамики количества ДНК ВГЧ-6 в образцах слюны и клинических жалоб. Был проведен сравнительный анализ эффективности терапии ингавином через месяц после введения, а фамвиром и вальцитом – через месяц после 2 мес терапии.

Для подтверждения вирусной этиологии заболевания у больных проводилось выявление ДНК вируса методом ПЦР в образцах слюны, так как известно, что при хронических формах ВГЧ-6 инфекции исследование ПЦР в образцах крови крайне редко дает положительного результата. Наиболее часто ДНК ВГЧ-6 выявляется в образцах слюны и в ткани слюнной железы. Это указывает на то, что слюнные железы являются потенциальным участком для сохранения ВГЧ-6, а слюна является носителем для передачи вируса от человека к человеку. Показано, что все изоляты ВГЧ-6 из образцов слюны являются вариантами В (Collot, S., V. Petit, D. 2002). Количественное определение ДНК вируса герпеса человека 6 типа в образцах слюны проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридационно-флуоресцентной детекцией в режиме «реального времени» (RT-PCR-EBV – real-time polymerase chain reaction). Использовали тест-системы «АмплиСенс EBV/CMV/HHV6-скрин-FL» (ФБУН ЦНИИ эпидемиологии, Россия). Единицы измерения, используемые для оценки вирусной нагрузки при экстракции ДНК из слюны – это количество копий ДНК ВГЧ-6 на 1 мл

образца ($KP_{\text{ДНК}}$). Этот показатель рассчитывается по формуле из инструкции к набору:

$$KP_{\text{ДНК}} = K_{\text{ДНК}} \cdot 100 \text{ (копий/мл)},$$

где $K_{\text{ДНК}}$ – количество копий ДНК ВГЧ-6 в пробе ДНК. Аналитическая чувствительность тест-системы составляет 400 копий/мл.

Статистический анализ полученных результатов проводился с помощью статистического пакета программного обеспечения IBM SPSS Statistics, версия 26. Групповые результаты представлены в виде средней \pm стандартная ошибка от средней ($M \pm \text{Standard Error}$). Статистическая обработка результатов проводилась с использованием параметрических (метод Пирсона) и непараметрических (τ (т) Кендалла) критериев. Критический уровень значимости различия показателей принимали равным 0,05.

Цель настоящего исследования – проведение сравнительного анализа эффективности влияния разных групп противовирусных препаратов на клинико-лабораторные показатели у больных с ВГЧ-6 инфекцией.

Результаты

Из анамнеза заболевания известно, что 44 больных длительное время находились в состоянии хронического стресса. 48 больных получали терапию у психотерапевта или психолога без выраженного эффекта. 46 больных страдали частыми головными болями и головокружениями. У 39 больных были выражены нарушения сна, снижение памяти и концентрации внимания. У 30 больных были частые обострения хронического бронхита и трахеита.

До начала терапии колебания количества копий ДНК ВГЧ-6 на мл образца слюны в общей группе больных (57 больных) были от $1,38 \times 10^2$ до $2,64 \times 10^4$ копий. При анализе динамики количества копий ДНК ВГЧ-6 во всех группах больных через 1 и 3 мес после окончания терапии были получены следующие результаты (табл. 1).

Из представленных результатов видно, что через 1 и 3 мес после окончания терапии в каждой группе больных сохраняется положительная ПЦР, однако, во второй группе больных после терапии вальцитом отмечается достоверная динамика уменьшения количества копий ДНК ВГЧ-6 через 1 и 3 мес ($p = 0,001$ и $p = 0,001$, соответственно).

Таблица 1

Динамика количества копий ДНК ВГЧ-6 через 1 и 3 мес после окончания противовирусной терапии у больных ХВГЧ-6 инфекцией

| до терапии | Количество копий/мл | | p |
|---------------------------------------|-----------------------|-----------------------|---|
| | через 1 мес | через 3 мес | |
| <i>Первая группа (n = 12) Фамвир</i> | | | |
| 5571,52 \pm 2279,51 | 4891,29 \pm 2162,64 | 3980,58 \pm 1243,20 | 1,2 = 0,620 1,3 = 0,616 2,3 = 0,652 |
| <i>Вторая группа (n = 16) Вальцит</i> | | | |
| 5481,00 \pm 716,20 | 1182,08 \pm 390,87 | 1501,00 \pm 310,35 | 1,2 = 0,001 1,3 = 0,001 2,3 = 0,537 |
| <i>Третья группа (n = 29) Ингарон</i> | | | |
| 4988,00 \pm 1400,21 | 2108,78 \pm 377,28 | 1974,64 \pm 1400,21 | 1,2 = 0,061 1,3 = 0,016 2,3 = 0,877 |

В третьей группе больных после терапии ингароном имеется положительная динамика уменьшения количества копий ДНК ВГЧ-6 через 3 мес после окончания терапии ($p = 0,016$). В первой группе больных после терапии фамвиром количество копий ДНК ВГЧ-6 через 1 и 3 мес оставалось без достоверных изменений. Таким образом, ни один из трех используемых препаратов не дает отрицательный результат ПЦР.

Далее был проведен корреляционный анализ с целью уточнения влияния исходного количества копий ДНК ВГЧ-6 на тяжесть клинических жалоб у больных. Было показано, что чем больше количество копий ДНК ВГЧ-6, тем меньше выраженность высыпаний на кожных покровах у больных: $\tau = -0,354$; $p = 0,021$; $r = -0,399$; $p = 0,035$. Никаких других достоверных корреляционных связей выявлено не было.

Для определения прогностической значимости исходного количества копий ДНК ВГЧ-6 на эффективность проводимой терапии во всех группах был использован регрессионный линейный анализ с расчетом коэффициента детерминации (R Square) и критерия Дарбин-Уотсона (Durban-Watson) для проверки соблюдения условия независимости наблюдений. Все возможные полученные значения R^2 оказались меньше 50%, что свидетельствует об отсутствии статистической связи между количеством копий ДНК ВГЧ-6 и клинико-лабораторными показателями. Был проведен дисперсионный анализ (ANOVA «Analysis of Variance») с расчетом критерия Фишера (F) и стандартизованного

Частота клинических жалоб (в %) у больных до начала терапии и через 1 мес после окончания терапии в 1-й, 2-й и 3-й группах

| Клинические жалобы | Первая группа (n = 12) Фамвир | | Вторая группа (n = 16) Вальцит | | Третья группа (n = 29) Ингарон | |
|--------------------|----------------------------------|---------------|-----------------------------------|---------------|-----------------------------------|---------------|
| | до терапии | после терапии | до терапии | после терапии | до терапии | после терапии |
| Температура | 66,66 | 58,33 | 56,25 | 37,50 | 34,48 | 17,24 |
| Головная боль | 83,33 | 66,66 | 68,75 | 62,50 | 79,31 | 75,86 |
| Слабость | 50,00 | 41,66 | 56,25 | 43,75 | 96,55 | 89,65 |
| Раздражительность | 83,33 | 83,33 | 75,00 | 68,75 | 89,65 | 82,75 |
| Плаксивость | 75,00 | 75,00 | 56,25 | 50,00 | 82,75 | 75,86 |
| Нарушение сна | 83,33 | 83,33 | 81,25 | 75,00 | 93,10 | 86,20 |
| Озноб | 66,66 | 50,00 | 56,25 | 43,75 | 68,96 | 51,72 |
| Потливость | 83,33 | 75,00 | 81,25 | 62,50 | 93,10 | 72,41 |
| Боль в горле | 50,00 | 33,33 | 50,00 | 43,75 | 75,86 | 51,72 |
| Стекание слизи | 58,33 | 58,33 | 56,25 | 37,50 | 68,96 | 65,51 |
| Стоматит | 41,66 | 41,66 | 31,25 | 18,75 | 31,03 | 20,68 |
| Алопеция | 66,66 | 66,66 | 62,5 | 62,50 | 72,41 | 55,17 |
| Высыпания на коже | 58,33 | 58,33 | 56,25 | 43,75 | 79,31 | 68,96 |
| Зуд | 58,33 | 50,00 | 50,00 | 43,75 | 58,62 | 51,72 |

коэффициента бета (β) с 95% доверительным интервалом (Confidence intervals). Критический уровень значимости различия показателей принимали равным 0,05. Достоверно значимых результатов критерия F и коэффициента β , свидетельствующих о значимости полученной регрессионной модели, нами получено не было. Вероятно, полученный результат обусловлен малой вариабельностью исходных значений количества копий ДНК ВГЧ-6.

На следующем этапе был проведен анализ динамики клинических жалоб в каждой отдельной группе больных через 1 и 3 мес после окончания проводимой терапии. В табл. 2 представлены результаты через месяц после окончания терапии.

Из табл. 2 видно, что частота клинических жалоб во всех группах больных через месяц после окончания терапии практически не уменьшается. Через 3 мес терапии во всех группах сохранялась прежняя клиническая картина. Таким образом, ни один препарат не оказывает значимого положительного клинического эффекта. Однако при анализе выраженности жалоб по бальной системе нами получены другие результаты по эффективности проведенной терапии (табл. 3).

Из представленных результатов видно, что достоверным терапевтическим эффектом через 1 мес после терапии обладает ингарон и в несколько меньшей степени – вальцит. Пациенты во 2-й

и 3-й группах отмечали значительное улучшение физического состояния и уменьшение выраженности клинических жалоб. В первой группе больных через 1 мес после терапии фамвиром отмечалось уменьшение выраженности клинических жалоб в значительно меньшей степени, что свидетельствует о слабом терапевтическом эффекте фамвира в лечении ВГЧ-6.

Обсуждение

За последние годы ВГЧ-6 стал наиболее часто выявляемым вирусом в периферической крови, слюне и ликворе, как при бессимптомной инфекции, так и при заболеваниях, потенциально связанных с ВГЧ-6 [23]. ВГЧ-6 обладает широкой тропностью к различным тканям, именно поэтому выявление ДНК ВГЧ-6 при развитии патологического процесса может быть следствием вирусной реактивации, а не этиологической причиной. В настоящее время никакие противовирусные препараты не были официально одобрены для лечения ВГЧ-6, и не проводилось никаких контролируемых исследований противовирусной терапии. Поэтому в терапии ВГЧ-6 используются ациклические нуклеозиды, такие как ацикловир, валтрекс, фамвир и синтетический нуклеозидный аналог гуанозина – ганцикловир (цимевен, вальцит), ациклический фосфонатный аналог цитидина –

Выраженность клинических жалоб у больных до начала терапии и через 1 мес после окончания терапии в 1-й, 2-й и 3-й группах

| Клинические жалобы | Первая группа (n=10) Фамвир | | Вторая группа (n=16) Вальцит | | Третья группа (n=29) Ингарон | |
|----------------------------|--------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|
| | до терапии | после терапии | до терапии | после терапии | до терапии | после терапии |
| Повышение температуры тела | 36,81 ± 0,06 | 36,80 ± 0,04 <i>p</i> = 0,767 | 36,99 ± 0,05 | 36,72 ± 0,03 <i>p</i> = 0,001 | 36,78 ± 0,04 | 36,69 ± 0,05 <i>p</i> = 0,043 |
| Головная боль | 0,82 ± 0,19 | 0,39 ± 0,15 <i>p</i> = 0,009 | 2,12 ± 0,22 | 1,46 ± 0,15 <i>p</i> = 0,001 | 2,10 ± 0,21 | 1,25 ± 0,17 <i>p</i> = 0,001 |
| Слабость | 2,00 ± 0,24 | 1,04 ± 0,24 <i>p</i> = 0,001 | 2,69 ± 0,14 | 1,17 ± 0,22 <i>p</i> = 0,001 | 2,71 ± 0,12 | 1,82 ± 0,16 <i>p</i> = 0,001 |
| Раздражительность | 1,96 ± 0,22 | 1,78 ± 0,23 <i>p</i> = 0,064 | 2,40 ± 0,18 | 1,99 ± 0,20 <i>p</i> = 0,054 | 2,39 ± 0,17 | 1,98 ± 0,18 <i>p</i> = 0,054 |
| Плаксивость | 2,56 ± 0,26 | 2,34 ± 0,18 <i>p</i> = 0,830 | 2,10 ± 0,22 | 1,57 ± 0,18 <i>p</i> = 0,01 | 2,14 ± 0,20 | 1,86 ± 0,20 <i>p</i> = 0,061 |
| Нарушение сна | 1,31 ± 0,27 | 0,68 ± 0,19 <i>p</i> = 0,001 | 2,40 ± 0,10 | 2,01 ± 0,46 <i>p</i> = 0,064 | 2,39 ± 0,09 | 1,78 ± 0,39 <i>p</i> = 0,001 |
| Потливость | 1,88 ± 0,26 | 0,92 ± 0,19 <i>p</i> = 0,001 | 2,47 ± 0,13 | 2,28 ± 0,24 <i>p</i> = 0,064 | 2,28 ± 0,16 | 1,28 ± 0,18 <i>p</i> = 0,001 |
| Озноб | 0,80 ± 0,22 | 0,48 ± 0,12 <i>p</i> = 0,054 | 1,60 ± 0,24 | 1,37 ± 0,10 <i>p</i> = 0,460 | 1,35 ± 0,19 | 0,53 ± 0,80 <i>p</i> = 0,001 |
| Боль в горле | 1,36 ± 0,28 | 0,68 ± 0,16 <i>p</i> = 0,001 | 2,13 ± 0,23 | 1,08 ± 0,22 <i>p</i> = 0,001 | 1,53 ± 0,19 | 0,82 ± 0,17 <i>p</i> = 0,001 |
| Стекание слизи | 0,93 ± 0,21 | 0,39 ± 0,12 <i>p</i> = 0,002 | 1,60 ± 0,23 | 0,39 ± 0,13 <i>p</i> = 0,001 | 1,57 ± 0,21 | 0,89 ± 0,12 <i>p</i> = 0,001 |
| Стоматит | 0,44 ± 0,18 | 0,28 ± 0,16 <i>p</i> = 0,052 | 0,86 ± 0,23 | 0,60 ± 0,14 <i>p</i> = 0,050 | 0,57 ± 0,18 | 0,32 ± 0,13 <i>p</i> = 0,006 |
| Алопеция | 0,65 ± 0,20 | 0,57 ± 0,15 <i>p</i> = 0,430 | 0,63 ± 0,24 | 0,23 ± 0,05 <i>p</i> = 0,047 | 1,57 ± 0,20 | 0,78 ± 0,15 <i>p</i> = 0,001 |
| Высыпания на коже | 1,8 ± 0,26 | 1,68 ± 0,24 <i>p</i> = 0,520 | 2,28 ± 0,18 | 1,92 ± 0,17 <i>p</i> = 0,052 | 2,25 ± 0,21 | 1,95 ± 0,35 <i>p</i> = 0,064 |
| Зуд | 1,43 ± 0,30 | 0,89 ± 0,29 <i>p</i> = 0,062 | 1,43 ± 0,19 | 1,21 ± 0,14 <i>p</i> = 0,614 | 1,53 ± 0,25 | 1,36 ± 0,15 <i>p</i> = 0,064 |

цидофовир и пирофосфатный аналог ингибитора ДНК-полимеразы – фоскарнет [24]. Общей конечной мишенью для этих препаратов является вирусная ДНК-полимераза, которая специфически ингибируется трифосфорилированной формой ганцикловира, дифосфорилированной формой цидофовира и непосредственно фоскарнетом, который не требует какой-либо химической модификации для противовирусной активности.

В нашем исследовании у пациентов в 1-й группе, которые в течение 2 мес получали фамвир, не было получено достоверного снижения количества копий ДНК ВГЧ-6. Убедительные данные об эффективности применения фамвира в терапии инфекции ВГЧ-6 в литературе отсутствуют. Ациклические нуклеозидные аналоги нацелены на вирусную ДНК-полимеразу, а их трифосфатные метаболиты ингибируют ферментативную функцию путем конкуренции с природным субстратом

(dGTP) посредством включения в растущую цепочку ДНК и формированием конечных комплексов. Избирательность основана на большем сродстве трифосфатов к вирусной ДНК-полимеразе по сравнению с клеточной ДНК-полимеразой и селективному фосфорилированию (активации) вирусной киназы. Показано, что после приема внутрь фамвир превращается в пенцикловир, попадает в инфицированные клетки и под действием вирусной тимидинкиназы быстро превращается в монофосфат, далее – в трифосфат, подавляя репликацию вирусной ДНК. Однако ВГЧ-6 не экспрессирует тимидинкиназу, фермент, который выполняет первую стадию фосфорилирования ацикловира, что частично объясняет низкую активность этих препаратов. Отсутствие эффекта от терапии фамвиром свидетельствует о возможном развитии резистентности ВГЧ-6, которая обусловлена мутацией ДНК-полимеразы.

Наиболее широко изучен для терапии инфекции ВГЧ-6 ганцикловир, который был синтезирован в 1980-х годах для лечения ЦМВ-инфекции. Ганцикловир активен против ВГЧ-6А и -6В, хотя эффективная ингибирующая концентрация для ВГЧ-6В на 50% выше.

Первая стадия фосфорилирования ганцикловира катализируется фосфотрансферазой, кодируемой геном U69 ВГЧ-6, тогда как дальнейшие стадии фосфорилирования ганцикловира и две стадии фосфорилирования цидофовира зависят от активности клеточных киназ. Два последующих фосфорилирования до активной трифосфатной формы осуществляются с помощью клеточных ферментов дезоксигуанилат (dGMP) киназы и нуклеозиддифосфат (NDP) киназы [25]. Во второй группе больных, получавших терапию вальцитом через один и три месяца после окончания терапии отмечается достоверное снижение количества копий ДНК ВГЧ-6. Возможно, что сохраняющийся уровень вирусной нагрузки можно объяснить развитием резистентности вируса к вальциту после двухмесячного приема. В пользу этого предположения указывают результаты проведенного серийного пассажа *in vitro* на фоне повышения дозы ганцикловира и получения мутантного ВГЧ-6, который оказался перекрестно резистентным к ганцикловиру и цидофовиру и продемонстрировал снижение чувствительности в 24 и 52 раза, соответственно [26]. Также были идентифицированы 2 мутации, которые приводят к аминокислотным заменам в фосфотрансферазе pU69 (M318V) и в ДНК pol (A961V) [27]. Ранее было показано, что бакуловирусная система используется для изучения устойчивости мутаций герпесвирусных протеинкиназ к ганцикловиру. Используя бакуловирусную систему были созданы рекомбинантные бакуловирусы, экспрессирующие либо протеинкиназу ВГЧ-6 U69 дикого типа, либо мутированную форму, содержащую гомологичные мутации. Линию клеток Sf-9 инфицировали рекомбинантным бакуловирусом, далее культивировали в присутствии ганцикловира и определяли влияние мутаций протеинкиназы ВГЧ-6 U69 на чувствительность к ганцикловиру. Замещения в позициях 318, 448 и 463 приводит к выраженному снижению фосфорилирования ганцикловира pU69, экспрессируемое в бакуловирусной системе [28]. Именно аминокислотная замена pU69 M (318) V

в ДНК-полимеразе ВГЧ-6 играет основную роль в развитии резистентности к ганцикловиру [29]. Однако есть и другой механизм развития резистентности ВГЧ-6 к ганцикловиру. В этом случае мутации гена pol могут индуцировать резистентность к ганцикловиру путем снижения аффинности трифосфата ганцикловира к участку связывания фермента и/или снижения эффективности стадии каталитической полимеризации с участием этого аналога трифосфата [26]. Более того, возникновение резистентных штаммов чаще происходит, когда наблюдается: 1) активная репликация вируса; 2) длительный прием препарата; 3) использование субоптимальных доз, что часто обусловлено длительной поддерживающей терапией ганцикловиrom *per os*. Развитие резистентности при субоптимальной дозе препарата можно разделить на три этапа: 1) существовавшие ранее виды, менее чувствительные к противовирусному препарату, отбираются из популяции квазидисперсных видов; 2) взрослые виды приобретают дополнительные мутации, повышающие их устойчивость; 3) для преодоления репликативной способности устойчивых видов накапливаются компенсаторные мутации [30].

В третьей группе больных через 1 мес после терапии инганоном имеется тенденция к уменьшению количества копий ДНК ВГЧ-6, а через 3 мес после терапии достоверное снижение количества копий ДНК. Однако и в этой группе ни у одного больного не была получена отрицательная ПЦР. В литературе отсутствуют данные по использованию рекомбинантного интерферона- γ в лечении хронической инфекции ВГЧ-6. В начале 1990-х годов в эксперименте проводилось изучение влияния IFN на инфицированные ВГЧ-6 мононуклеары периферической крови, в результате было показано, что ВГЧ-6 является чувствительным к противовирусному эффекту IFN I типа [31]. В этом исследовании клетки либо обрабатывали IFN перед инфицированием, либо культивировали в течение 10 сут до проведения оценки противовирусного эффекта IFN- α/β . Таким образом, противовирусный механизм, запускаемый IFN- α/β , индуцируется до инфицирования вирусом клетки и может эффективно вмешиваться в инфекционный процесс. В 2010 г. Jaworska J. и соавт. провели исследование на клеточной линии SupT1 (клеточная линия лимфобластной лимфомы Т-клеток),

инфицированной ВГЧ-6А и -6В с последующей обработкой клеток IFN- α , - β , - γ и сравнили эффективность этих фракций на экспрессию ISG (IFN-stimulated gene). Клетки SupT1 были одинаково эффективно инфицированы обоими вариантами ВГЧ-6, что подтверждено экспрессией мРНК IE1 и p41. Авторы показали, что при сравнении групп, инфицированных ВГЧ-6А и 6В, при добавлении в культуру IFN- α / β , экспрессия ISG в ВГЧ-6В-инфицированных клетках была снижена, а в ВГЧ-6А-инфицированных клетках практически не изменялась. При добавлении в культуру IFN- γ в обеих группах клеточных линий никаких изменений по экспрессии ISG выявлено не было. Авторы подтвердили, что предварительная обработка культуры клеток IFN- α является эффективной для предотвращения инфицирования обоими вариантами ВГЧ-6. При первичном инфицировании клеток ВГЧ-6 противовирусное действие IFN- α / β на ВГЧ-6 практически сводится на нет, возможно, из-за белка IE1, который предотвращает транскрипцию гена IFN- β и ингибирует активацию ISG в ответ на IFNs I типа. При отсутствии экспрессии IE1 клетки восстанавливают свою способность реагировать на стимуляцию IFN- α и демонстрируют нормальный уровень экспрессии ISG [32].

Мы предположили, что отсутствие отрицательного результата ПЦР в образцах слюны через один и 3 мес после терапии инганоном может быть обусловлено тем фактом, что вирус способствует повышению процентного содержания CD56brightCD16neg/dim NK-клеток и увеличению цитотоксической активности клеток [33; 34]. Ранние антигены ВГЧ-6 участвуют в регуляции ответов NK-клеток. Экспрессия рецептора ВГЧ-6А U51A в сочетании с экспрессией лиганда ВГЧ-6А U83A влияют на связывание лигандов с рецепторами, активирующими NK-клетки. Персистирующая ВГЧ-6 инфекция приводит к аномальной активации NK-клеток и развитию высокой цитотоксичности. Механизмы, лежащие в основе этой дисфункции NK-клеток и высокой цитотоксичности, могут быть связаны с разрушительными эффектами, которые ВГЧ-6А и -6В способны вызывать непосредственно в NK-клетках посредством эпигенетической модуляции клетки-хозяина и косвенно через изменения в сигнальных молекулах, возможно, в результате длительной полупатентной инфекции ВГЧ-6 [35]. Одним из механизмов ре-

комбинантного IFN- γ является повышение цитотоксической активности NK-клеток, а инфицирование клеток ВГЧ-6 приводит к развитию высокой цитотоксичности NK-клеток. Возможно, этот механизм также играет роль в отсутствии получения отрицательной ПЦР в образцах слюны. Нельзя исключить и роль интеграции ВГЧ-6 в теломеры хромосом клеток пациентов во время латентности, однако интегрированный вирусный геном способен продуцировать вирионы и реплицировать.

Через месяц после проведения терапии частота клинических жалоб во всех группах больных не уменьшается. Таким образом, ни один из используемых препаратов не оказывает положительного клинического эффекта. Однако при анализе выраженности жалоб по бальной системе нами получены другие результаты по эффективности проведенной терапии. В первой группе больных через 1 мес после терапии фамвиром отмечалось незначительное уменьшение выраженности клинических жалоб, что свидетельствует о слабом эффекте фамвира в лечении ВГЧ-6. Во второй группе через месяц после окончания терапии вальцитом наблюдался более выраженный клинический эффект. Во время приема вальцита 9 больных жаловались на тошноту, снижение аппетита, нарушение сна и головные боли. Достоверный клинический эффект через месяц после окончания терапии был получен в третьей группе больных, которые получали ингарон. Пациенты после терапии инганоном отмечали значительное улучшение физического состояния и уменьшение выраженности клинических жалоб. Никаких проявлений интоксикации, тошноты, снижения аппетита, головных болей у больных не наблюдалось, у 16 больных отмечалось появление мелкоточечной сыпи на кожных покровах и у 10 больных появлялся зуд кожных покровов без высыпаний. Описанные жалобы проходили после 5–7 инъекций препарата.

Выводы

1. Терапия фамвиром (препарат из группы ациклических нуклеозидов) не приводит к снижению количества копий ДНК через 1 и 3 мес после окончания лечения.

2. Терапия вальцитом (нуклеозидный аналог гуанозина) приводит к достоверному уменьшению количества копий ДНК ВГЧ-6 через 1 и 3 мес после окончания лечения.

3. Через 3 мес после окончания терапии ингароном имеется достоверное снижение количества копий ДНК ВГЧ-6.

4. Через 1 мес после окончания терапии во всех 3 группах больных не было выявлено уменьшения частоты клинических жалоб.

5. Терапия ингароном через 1 мес после окончания лечения приводит к достоверному уменьшению выраженности клинических жалоб у больных ВГЧ-6 инфекцией, улучшая качество жизни пациентов.

6. Ингарон может быть использован в терапии больных ВГЧ-6 инфекцией в дозе 500.000 МЕ через 1 сут при курсовой дозе не менее 15 инъекций.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Salahuddin S.Z., Ablashi D.V., Markham P.D. et al. Isolation of a new virus, HBLV, in patients with lymphoproliferative disorders. *Science*. 1986; 234: 596–601. doi:10.1126/science.2876520
2. Frenkel N., Schirmer E.C., Wyatt L.S. et al. Katsafanas G, Roffman E, Danovich RM, June CH. Isolation of a new herpesvirus from human CD4+ T cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1990; 87: 748–52. DOI: 10.1073/pnas.87.2.748;
3. Braun D.K., Dominguez G., Pellett P.E. Human herpesvirus 6. *Clin Microbiol Rev*. 1997; 10: 521–67.
4. Adams M.J., Carstens E.B. Ratification vote on taxonomic proposals to the International Committee on Taxonomy of Viruses (2012). *Arch Virol*. 2012; 157: 1411–22.
5. Harberts E., Yao K., Wohler J.E., et al. Human herpesvirus-6 entry into the central nervous system through the olfactory pathway. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011; 108: 13734–9. DOI: 10.1073/pnas.1105143108.
6. Yamanishi K., Mori Y., Pellett P.E. Human herpesviruses 6 and 7. In Knipe DM, Howley PM, Cohen JI, Griffin DE, Lamb RA, Martin MA, Racaniello VR, Roizman B. (ed), *Fields virology*, 6th ed, vol 2 Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA. 2013; 2058–2079.
7. Arbuckle J.H., Medveczky M.M., Luka J., et al. The latent human herpesvirus-6A genome specifically integrates in telomeres of human chromosomes in vivo and in vitro. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2010; 107: 5563–8. doi: 10.1073/pnas.091358610736,37.
8. Yoshikawa T., Asano Y., Akimoto S., et al. Latent infection of human herpesvirus 6 in astrocytoma cell line and alteration of cytokine synthesis. *J. Med. Virol*. 2002; 66: –505. doi: 10.1002/jmv.2172
9. Ahlqvist J., Fotheringham J., Akhyani N., et al. Differential tropism of human herpesvirus 6 (HHV-6) variants and induction of latency by HHV-6A in oligodendrocytes. *J. Neurovirol*. 2005; 11:384–94. DOI: 10.1080/13550280591002379
10. Martin LK, Schub A, Dillinger S, et al. Specific CD8(+) T cells recognize human herpesvirus 6B. *Eur J Immunol*. 2012; 42: 2901–12.
11. Tang H., Serada S., Kawabata A., et al. CD134 is a cellular receptor specific for human herpesvirus-6B entry. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013; 110:9096–9099. doi:10.1073/pnas.1305187110
12. De Filippis L., Foglieni C., Silva S., et al. Differentiated human neural stem cells: a new ex vivo model to study HHV-6 infection of the central nervous system. *J Clin Virol*. 2006; 37(Suppl 1): 27–32.
13. Geraudie B., Charrier M., Bonnafous P., et al. Quantitation of human herpesvirus-6A,-6B and-7 DNAs in whole blood, mononuclear and polymorphonuclear cell fractions from healthy blood donors. *J Clin Virol*. 2012; 53: 151–5.
14. Ferlazzo G., Pack M., Thomas D., et al. Distinct roles of IL-12 and IL-15 in human natural killer cell activation by dendritic cells from secondary lymphoid organs. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2004; 101:16606–11. doi: 10.1073/pnas.0407522101.
15. Lee S.H., Biron C.A. Here today—Not gone tomorrow: Roles for activating receptors in sustaining NK cells during viral infections. *Eur. J. Immunol*. 2010; 40: 923–32. doi: 10.1002/eji.201040304.
16. Arbuckle J.H., Pantry S.N., Medveczky M.M., et al. Mapping the telomere integrated genome of human herpesvirus 6A and 6B. *Virology*. 2013; 442: 3–11. doi: 10.1016/j.virol.2013.03.030.
17. Hall C.B., Caserta M.T., Schnabel K., et al. Chromosomal integration of human herpesvirus 6 is the major mode of congenital human herpesvirus 6 infection. *Pediatrics*. 2008; 122: 513–20. doi: 10.1542/peds.2007-2838.
18. Gulve N., Frank C., Klepsch M., et al. Chromosomal integration of HHV-6A during non-productive viral infection. *Sci. Rep*. 2017; 7: 512. doi: 10.1038/s41598-017-00658-y.
19. Arbuckle Jesse H., Medveczky Maria M., Luka Janos, et al. The latent human herpesvirus-6A genome specifically integrates in telomeres of human chromosomes in vivo and in vitro. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2010. Mar 23; 107(12): 5563–8. doi: 10.1073/pnas.0913586107.
20. Razonable R.R., Zerr D.M. HHV-6, HHV-7 and HHV-8 in solid organ transplant recipients. *American Journal of Transplantation*. 2009; 9(Suppl 4):S97–S100.
21. Irving, W.L. & Cunningham, A.L. Serological diagnosis of infection with human herpesvirus type 6. *BMJ*. 1990; 300: 156–9.
22. Steeper T.A., Horwitz C.A., Ablashi D.V., et al. The spectrum of clinical and laboratory findings resulting from human herpesvirus-6 (HHV-6) in patients with mononucleosis-like illnesses not resulting from Epstein-Barr virus or cytomegalovirus. *Am. J. Clin. Pathol*. 1990; 93: 776–83.
23. Zerr D.M. Human herpesvirus 6: a clinical update. *Herpes* 2006; 13: 20–24.
24. Coen D. M. Schaffer P. A. 2003. Antiherpesvirus drugs: a promising spectrum of new drugs and drug targets. *Nat. Rev. Drug Discov*. 2003; 2: 278–88.
25. Gallois-Montbrun S., Schneider Y. Chen V., et al. Improving nucleoside diphosphate kinase for antiviral nucleotide analogs activation. *J. Biol. Chem*. 2002; 277: 39953–9.
26. Manichanh C., Olivier-Aubron C., Lagarde J.-P., et al. Selection of the same mutation in the U69 protein kinase gene of human herpesvirus-6 after prolonged exposure to ganciclovir *in vitro* and *in vivo*. *J Gen Virol*. 2001; 82, 2767–76.
27. Baldant F., D. Miche L. Simoncini M. et al. Mutations in the UL97 ORF of ganciclovir-resistant clinical cytomegalovirus isolates differentially affect GCV phosphorylation as determined in a recombinant vaccinia virus system. *Antivir. Res*. 2002; 54: 59–67.
28. Isegawa Y., Hara J., Amo K., et al. Human herpesvirus 6 ganciclovir-resistant strain with amino acid substitutions associated with the death of an allogeneic stem cell transplant recipient. *J Clin Virol*. 2009; Jan; 44(1): 15–9. DOI: 10.1016/j.jcv.2008.09.002.
29. De Bolle L., Manichanh C., Agut H., et al. Human herpesvirus 6 DNA polymerase: enzymatic parameters, sensitivity to ganciclovir and determination of the role of the A961V mutation in HHV-6 ganciclovir resistance. *Antiviral Res*. 2004; Oct; 64(1): 17–25. DOI: 10.1016/j.antiviral.2004.04.009
30. Nijhuis M., van Maarseveen N.M., Boucher C.A. Antiviral re-

- sistance and impact on viral replication capacity: evolution of viruses under antiviral pressure occurs in three phases. *Handb Exp Pharmacol*. 2009; (189): 299-320. doi: 10.1007/978-3-540-79086-0_11.
31. Kikuta H., Nakane A., Lu H., et al. Interferon induction by human herpesvirus 6 in human mononuclear cells. *J Infect Dis*. 1990; Jul; 162(1): 35-8
32. Jaworska J., Gravel A, Flamand L. Divergent susceptibilities of human herpesvirus 6 variants to type I interferons. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010; May 4; 107(18): 8369-74. doi: 10.1073/pnas.0909951107.
33. Rizzo R., Zatelli M.C., Rotola A., et al. Increase in peripheral CD3-CD56brightCD16- natural killer cells in hashimoto's thyroiditis associated with HHV-6 infection. *Adv. Exp. Med. Biol*. 2016; 897: 113–20. doi: 10.1007/5584_2015_5010
34. Caselli E., Zatelli M.C., Rizzo R., et al. Virologic and immunologic evidence supporting an association between HHV-6 and Hashimoto's thyroiditis. *PLoS Pathog*. 2012; 8:e1002951. DOI: 10.1371/journal.ppat.1002951
35. Catusse J., Spinks J., Mattick C., et al. Immunomodulation by herpesvirus U51A chemokine receptor via CCL5 and FOG-2 down-regulation plus XCR1 and CCR7 mimicry in human leukocytes. *Eur. J. Immunol*. 2008; 38: 763–77. DOI: 10.1002/eji.200737618.

Поступила 17.10.2019

Принята в печать 04.12.2019

Сведения об авторах:**Рябова Т.С.**, доктор мед. наук, доцент. каф.**Калашикова А.А.**, канд. биол. наук, ст. науч. сотр.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

УДК 616-002.5-06:616.98.578.828.6]-092.612.017.1.064]-08

Арутюнова Д.Д., Герасимов А.Н., Алленов М.Н., Малолетнева Н.В., Шабалина О.Ю., Умбетова К.Т.

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ С ПОРАЖЕНИЕМ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

ФГАОУ ВО «Первый Московский Государственный Медицинский Университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, Россия

У больных ВИЧ-инфекцией ведущей причиной летальных исходов остается туберкулез. Цель исследования – оценить факторы риска развития летального исхода у больных ВИЧ-инфекцией с туберкулезом с применением математических методов. Проведен ретроспективный анализ летальных случаев с применением методов статистической обработки и рассчитаны многофакторные модели вероятности летальности у 113 больных ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний с поражением органов дыхания. При расчете коэффициентов прогноза летального исхода установлено, что чем выше уровень фибриногена на момент начала госпитализации, тем лучше прогноз у больного, а высокий уровень других показателей повышает вероятность летального исхода

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция; туберкулез; прогноз летальности.

Для цитирования: Арутюнова Д.Д., Герасимов А.Н., Алленов М.Н., Малолетнева Н.В., Шабалина О.Ю., Умбетова К.Т. Факторы риска развития летального исхода у больных ВИЧ-инфекцией с поражением органов дыхания. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2019; 24(4): 172-177. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9529-2019-24-4-172-177>

Arutyunova D.D., Gerasimov A.N., Allenov M.N., Maloletneva N.V., Shabalina O.Yu., Umbetova K.T.

RISK FACTORS OF DEVELOPMENT OF LETAL OUTCOME WITH THE DEFEAT OF THE RESPIRATORY SYSTEM IN HIV-INFECTED PATIENTS

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Tuberculosis remains the leading cause of death in HIV patients. The purpose of our study is to assess risk factors of the fatal outcome development in HIV infection patients with tuberculosis using mathematical methods. A retrospective analysis of lethal cases was performed using statistical methods and multivariate models of the mortality probability in 113 HIV infection patients at the stage of secondary diseases with respiratory damage were calculated. While calculating the prognosis coefficients of the lethal outcome was established the higher the fibrinogen level at the moment of hospitalization is the better the patients' prognosis, and the high level of other indicators increases the probability of the lethal outcome.

Keywords: HIV infection, tuberculosis, mortality prognosis.

For citation: Arutyunova D.D., Gerasimov A.N., Allenov M.N., Maloletneva N.V., Shabalina O.Yu., Umbetova K.T. Risk factors of development of letal outcome with the defeat of the respiratory system in HIV-infected patient. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni (Epidemiology and infectious diseases, Russian Journal)*. 2019; 24(4): 172-177. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9529-2019-24-4-172-177>

For correspondence: **Daria D. Arutyunova**, assistant of infection diseases department of I.M. Sechenov first Moscow State Medical university of the Ministry of Health of the Russian federation. E-mail: dashulka_555@mail.ru

Information about authors:

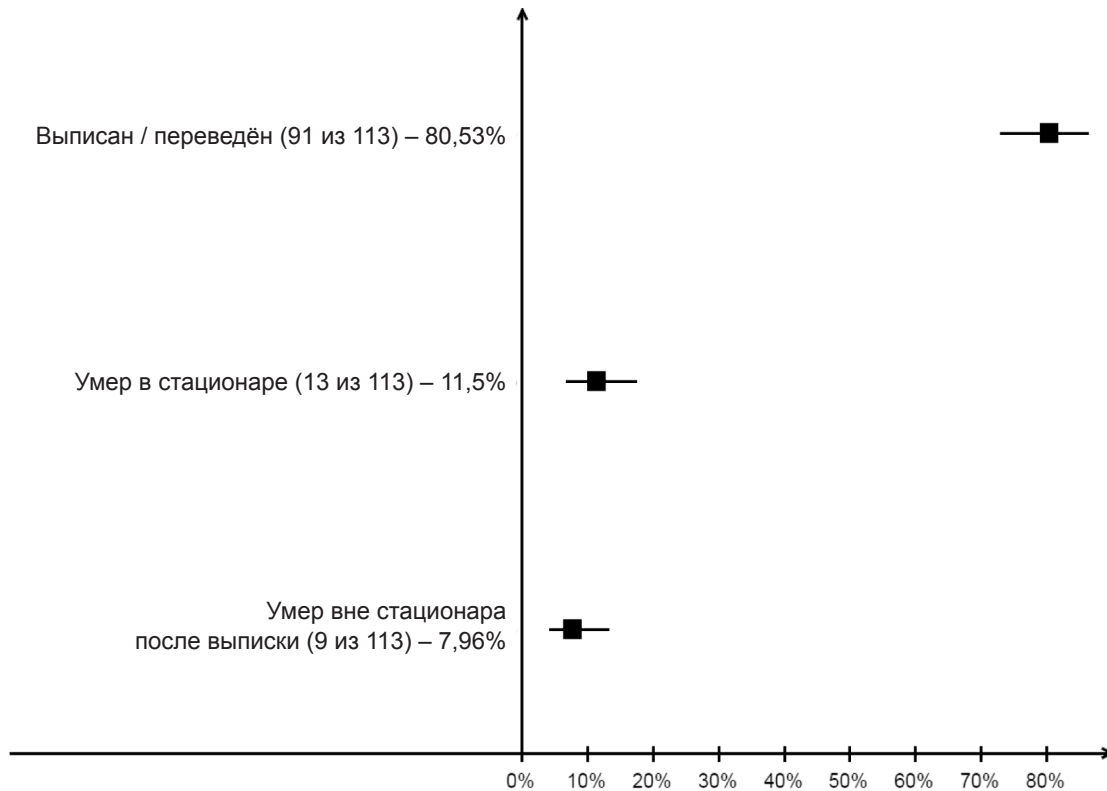
Arutyunova D.D., <http://orcid.org/0000-0003-0058-7748>
Gerasimov A.N., <http://orcid.org/0000-0003-4549-7172>
Allenov M.N., <https://orcid.org/0000-0002-2848-0726>
Maloletneva N.V., <https://orcid.org/0000-0003-0430-731X>
Shabalina O.Yu., <http://orcid.org/0000-0002-8160-306X>
Umbetova K.T., <http://orcid.org/0000-0003-0902-9267>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 04.12.2019

Accepted 04.12.2019

Для корреспонденции: Арутюнова Дарья Дмитриевна, ассистент каф. инфекционных болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). E-mail: dashulka_555@mail.ru



Распределение больных по исходам пребывания в стационаре.

Одной из основных проблем мирового здравоохранения являются ВИЧ-инфекция и туберкулез (ТБ). В Российской Федерации наблюдается ежегодный рост заболеваемости ТБ сочетанного с ВИЧ-инфекцией согласно данным формы Федерального статистического наблюдения № 61. Ведущей причиной летальных исходов среди ВИЧ-позитивных лиц остается ТБ [1, 2], так как поздняя диагностика туберкулезного процесса, протекающего без специфических клиничко-лабораторных проявлений, и усиленная репликации ВИЧ на присутствие микобактерии туберкулеза приводят к прогрессированию ВИЧ-инфекции.

Цель исследования – оценка факторов риска развития летального исхода у больных ВИЧ-инфекцией с ТБ с привлечением математических методов. Проведен ретроспективный анализ с применением методов статистической обработки летальных случаев и рассчитаны многофакторные модели вероятности летальности у 113 больных ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний с поражением органов дыхания, находившихся на стационарном лечении в ГБУЗ ИКБ № 2 ДЗ Москвы в период с 2013 по 2016 гг. В иссле-

дование вошли 37 женщин и 76 мужчин. Средний возраст пациентов составил $36,61 \pm 0,59$ (с колебаниями от 24 до 57 лет).

Диагноз заболевания поставлен на основании анамнестических, эпидемиологических, клинических и лабораторных данных согласно Российской клинической классификации ВИЧ-инфекции в новой редакции (приказ Минздравсоцразвития РФ № 166 от 17.03.2006 г.). Стадии ВИЧ-инфекции у больных определялись в соответствии с клинической классификацией ВИЧ-инфекции, утверждённой приказом Минздравсоцразвития России № 166 от 17.03.2006 г.

Обследование пациентов проводилось с привлечением общемедицинских и специальных видов исследований согласно принятым стандартам обследования и лечения больных ВИЧ-инфекцией [3].

В зависимости от исхода 113 больных ВИЧ-инфекцией были распределены на три группы: выписаны или переведены в специализированную клинику – 80,53% больных, летальный исход развился у 19,46%, из них 11,50% умерли в стационаре, вне стационара после выписки умерли 7,96% пациентов (см. рисунок).

Таблица 1

Показатели количества больных с достоверно коррелирующими факторами по исходам пребывания в стационаре

| Фактор | Выписан / переведён | | Летальный исход | | | | p |
|-----------------------------------|---------------------|------|-----------------|-------|--------------------------|------|-------|
| | | | в стационаре | | после выписки / перевода | | |
| | есть / всего | % | есть / всего | % | есть / всего | % | |
| Туберкулез плевры | 2 / 91 | 2,2 | 2 / 13 | 15,4 | 0 / 9 | 0,0 | 0,046 |
| Боль в грудной клетке при дыхании | 27 / 91 | 29,7 | 0 / 13 | 0,0 | 6 / 9 | 66,7 | 0,004 |
| БАЛ ПЦР ДНК CMV | 11 / 38 | 28,9 | 3 / 3 | 100,0 | 1/7 | 14,3 | 0,022 |

Анализируя исходы пребывания больных в стационаре, мы установили достоверно связанные с ними факторы: жалобы на боль в грудной клетке при дыхании у 66,7% ($p = 0,004$) больных с дальнейшим летальным исходом после выписки/перевода, а у пациентов с летальным исходом в стационаре определено достоверно ускоренное СОЭ ($p = 0,019$) (табл. 1, табл. 2).

У обследуемых больных при госпитализации в стационар выявлено достоверно ускоренное СОЭ. Наиболее высокие показатели средней величины СОЭ $77 \pm 1,99$ ($Me = 60$) определены в группе больных «летальный исход в стационаре», поэтому высокое значение средней величины СОЭ можно считать прогностическим фактором у больных ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний.

Особый интерес представляют данные, полученные нами при анализе различий в характеристиках пациентов с летальным исходом (22 человека) с пациентами с исходом «выписан/переведен» (91 пациент).

Данные анамнеза и исследований пациентов были разделены на группы. Для оценки характера и уровня связей показателей с группами сравнения и исходами пребывания больных в стационаре мы использовали кластерный анализ «К-средние» [4].

Для каждой группы переменных был проведен кластерный анализ с делением пациентов на 2 и 5 групп. Далее было рассчитано совместное распределение с делением по кластерам и исходам, по кластерам и группам сравнения (табл. 3).

Для каждой группы переменных были определены показатели: терапия и ее характер, анамнез, сопутствующие заболевания и оппортунистические инфекции, клинические проявления и осложнения, количественные лабораторные показатели, количественные и качественные лабораторные показатели, иммунный статус и ВН, рентгенография ОГК, клиничко-анамнестические данные.

По характеру поражения органов дыхания пациенты были распределены на 5 групп сравнения:

Таблица 2

Факторы, достоверно коррелирующие с исходом пребывания больных в стационаре

| Фактор | Выписан / переведен | | | Летальный исход | | | | | | p |
|--------------------------------------|---------------------|--------|-------|-----------------|--------|--------|--------------------------|---------|--------|-------|
| | | | | в стационаре | | | после выписки / перевода | | | |
| | n | M | t | n | M | t | n | M | t | |
| Госпитализация (день болезни) | 91 | 21,71 | 2,60 | 12 | 55,67 | 29,55 | 8 | 44,00 | 28,73 | 0,029 |
| Длительность пребывания в стационаре | 91 | 16,56 | 1,37 | 13 | 11,54 | 2,35 | 9 | 25,67 | 4,05 | 0,037 |
| Тромбоциты ² | 56 | 259,13 | 14,96 | 7 | 134,57 | 33,05 | 8 | 202,63 | 38,96 | 0,014 |
| СОЭ1 | 86 | 49,42 | 4,00 | 11 | 77,00 | 12,99 | 8 | 30,00 | 7,68 | 0,019 |
| ПТИ2 | 34 | 84,79 | 2,41 | 5 | 66,00 | 9,20 | 6 | 86,00 | 5,94 | 0,035 |
| Фибриноген1 | 53 | 6,28 | 0,35 | 8 | 3,18 | 0,70 | 6 | 4,70 | 0,63 | 0,003 |
| ЩФ1 | 71 | 129,28 | 11,48 | 12 | 264,08 | 82,33 | 7 | 83,84 | 9,64 | 0,004 |
| АСТ1 | 89 | 56,40 | 4,42 | 13 | 125,46 | 53,58 | 9 | 28,77 | 2,78 | 0,004 |
| АСТ2 | 55 | 53,66 | 6,03 | 6 | 150,50 | 83,19 | 8 | 56,21 | 26,24 | 0,012 |
| CD8-лимфоциты (кл) | 84 | 589,56 | 57,57 | 12 | 566,58 | 129,85 | 8 | 1103,50 | 286,25 | 0,039 |
| ИРИ CD4/CD8 | 84 | 0,14 | 0,02 | 12 | 0,69 | 0,58 | 8 | 0,08 | 0,03 | 0,032 |

Совместное распределение с делением по кластерам и исходам и по кластерам и группам сравнения

| Группа переменных | Число переменных | Число кластеров | df | χ^2 | <i>p</i> |
|---|------------------|-----------------|----|----------|----------|
| Лечение | 5 | 2 | 3 | 3,588 | 0,309 |
| | | 5 | 12 | 10,52 | 0,581 |
| Анамнез | 8 | 2 | 3 | 3,145 | 0,37 |
| | | 5 | 12 | 8,721 | 0,727 |
| Сопутствующие заболевания и оппортунистические инфекции | 27 | 2 | 3 | 0,494 | 0,921 |
| | | 5 | 12 | 11,44 | 0,492 |
| Клинические проявления и осложнения | 59 | 2 | 3 | 0,492 | 0,921 |
| | | 5 | 12 | 23,07 | 0,027 |
| Лабораторные показатели: | | | | | |
| количественные | 25 | 2 | 3 | 10,635 | 0,014 |
| | | 5 | 12 | 14,835 | 0,251 |
| качественные | 62 | 2 | 3 | 2,901 | 0,407 |
| | | 5 | 12 | 10,125 | 0,605 |
| Иммунный статус | 7 | 2 | 3 | 2,628 | 0,453 |
| | | 5 | 12 | 21,548 | 0,043 |
| Рентгенография ОГК | 2 | 2 | 3 | 0,426 | 0,808 |
| | | 5 | 12 | 33,852 | < 0,001 |
| Клинико-anamnestические данные | 27 | 2 | 3 | 0,426 | 0,808 |
| | | 5 | 12 | 33,852 | < 0,001 |

больные с ТБ легких и ТБ другой локализации, с пневмонией различной этиологии и без туберкулеза, с микст-инфекцией, без патологии легких, с ТБ в анамнезе.

Статистически достоверные связи кластеров с 5 группами сравнения установлены у групп переменных: клинические проявления и осложнения, количественные лабораторные показатели на момент госпитализации, иммунный статус/ВН и результаты рентгенологического исследования ОГК.

Полученные данные демонстрируют, что у больных ВИЧ-инфекцией по мере прогрессирования иммунодефицита клиническая картина оппортунистических заболеваний теряет характерные клинико-патогенетические особенности. При этом для больных ВИЧ-инфекцией рентгенография ОГК остается информативным методом обследования (табл. 3).

Принимая во внимание низкий уровень связей между летальным исходом и характеристиками больного, рассчитан прогноз летального исхода с учетом числа больных с летальным исходом - 19,46% от общего числа всех больных (табл. 4).

Для оценки вероятности летального исхода рассчитаны коэффициенты прогноза летального исхода по методу линейной регрессии [5–8],

(модифицированному д.ф.-м.н. А.Н. Герасимовым для данного клинического исследования и переведенного в автоматизированную программу.

Величина прогноза была рассчитана следующим образом: прогноз = 0,111 + 0,165 × Normal Score of нарушение сна + 0,186 × Normal Score of боли в конечностях + 0,332 × Normal Score of МЦМВИ п/ж + 0,327 × Normal Score of ПЦР ДНК *Mycoplasma pneumoniae* в БАЛ + -0,107 × Normal Score of фибриноген1 + 0,065 × Normal Score of

Таблица 4

Коэффициенты прогноза летального исхода по методу линейной регрессии

| Константа и переменные, вошедшие в прогностическую модель | B | Std. Error | β |
|--|--------|------------|---------|
| Constant | 0,111 | 0,026 | – |
| Normal Score of нарушение сна | 0,165 | 0,046 | 0,285 |
| Normal Score of боли в конечностях | 0,186 | 0,064 | 0,224 |
| Normal Score of МЦМВИп/ж | 0,332 | 0,111 | 0,228 |
| Normal Score of ПЦР ДНК <i>Mycoplasma pneumoniae</i> в БАЛ | 0,327 | 0,128 | 0,197 |
| Normal Score of фибриноген1 | -0,107 | 0,036 | -0,232 |
| Normal Score of CD8-лимфоциты, % | 0,065 | 0,033 | 0,177 |
| Normal Score of CD8-лимфоциты, клетки | 0,055 | 0,033 | 0,15 |
| Normal Score of диурез | 0,155 | 0,066 | 0,179 |

Таблица 5

Перевод величины прогноза в вероятность летального исхода

| Величина прогноза | Летальный исход | | | |
|-------------------|-----------------|----|-------|-------|
| | нет | да | всего | % |
| До 0,3 | 92 | 3 | 95 | 3,16 |
| 0,3–0,7 | 5 | 4 | 9 | 44,44 |
| От 0,7 | 0 | 4 | 4 | 100 |

CD8-лимфоциты (%) + 0,155 Normal Score of CD8-лимфоциты (клетки) + 0,055 Normal Score of диурез.

При расчете коэффициентов прогноза летального исхода установлено, что чем выше уровень фибриногена на момент начала госпитализации, тем лучше прогноз у больного, а высокий уровень других переменных повышает вероятность летального исхода, например, нарушение диуреза – анурия.

Приводим пример, у пациента есть жалобы на нарушение сна в виде бессонницы, нет жалоб на боли в конечностях, не установлена МЦМВИ п/ж, не выявлена ДНК *Mycoplasma pneumoniae* в БАЛ методом ПЦР, уровень фибриногена на момент начала госпитализации равен 8,7 г/л, уровень CD8-лимфоцитов = 553 кл/мкл и CD8-лимфоцитов = 21%, нарушение диуреза – олигурия.

При переводе значений данных переменных в их Normal Score (нормализованные баллы) получены соответствующие Normal Score: жалоба пациента на нарушение сна в виде бессонницы = 2,325513, отсутствие жалобы на боли в конечностях = -0,05586, нет МЦМВИ поджелудочной железы = -0,01107, не выявлена ДНК *Mycoplasma pneumoniae* в БАЛ методом ПЦР = -0,01271, уровень фибриногена на момент начала госпитализации 8,7 г/л = 1,002742, уровень CD8-лимфоцитов = 553 кл/мкл = 0,132632, уровень CD8-лимфоцитов = 21% = -2,51243, нарушение диуреза (олигурия) = 1,988372. Суммируя все полученные нормализованные баллы (Normal Score) мы получили величину прогноза = 0,5214.

Величина прогноза соответствуют тяжести состояния больных, чем больше величина прогноза, тем больше вероятность летальность исхода. Для перевода величины прогноза в вероятность летального исхода следует пользоваться табл. 5.

В представленном примере величина прогноза находится в интервале 0,3–0,7, что соответствует вероятности летального исхода – 44,4%.

Применение в клинической практике разработанной автоматизированной методики позволяет рассчитать ожидаемую вероятность летального исхода, что поможет своевременно корректировать тактику ведения и методы терапии у больных ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний с поражением органов дыхания.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- https://rospotrebnadzor.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=11946&sphrase_id=1871324
- WHO. World Health Organization. Geneva: 2018. Global tuberculosis report 2018; p.1. https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
- Стандарт медицинской помощи больным болезнью, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) (при оказании специализированной помощи): Утв. приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 9 июля 2007 г. No 475.
- Герасимов А.Н. Медицинская статистика. М.; МИА; 2007.
- Багдасаров В.В., Багдасарова Е.А., Герасимов А.Н. и др. Возможности прогнозирования исхода острой интестинальной ишемии в рамках многофакторного регрессионного анализа. *Хирургическая практика*. 2015; 3 :39–46.
- Атаян А.А. Оптимизация лечебно-диагностической тактики у больных с острой интестинальной ишемией: дис. ... канд. мед. наук. М.; 2013.
- Голубь А.В., Бокарев И.Н., Попова Л.В., Герасимов А.Н. и др. Модель расчета риска венозных тромбозов. *Российский кардиологический журнал*. 2019; 24(5): 37–43.
- Белов Ю.В., Комаров Р.Н., Герасимов А.Н. и др. Прогнозирование длительности пребывания больных в реанимационном отделении после операций на дуге аорты. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2016; 9(2): 35–45.

REFERENCES

- https://rospotrebnadzor.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=11946&sphrase_id=1871324
- WHO. World Health Organization; Geneva: 2018. Global tuberculosis report 2018; p.1. https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
- The standard of medical care for patients with the disease caused by the human immunodeficiency virus (HIV) (in the provision of specialized care): Approved. order of the Ministry of health and social development of the Russian Federation of July 9, 2007 No. 475. [Standart meditsinskoiy pomoshchi bol'nym bolezni'yu, vyzvannoy virusom immunodefitsita che-loveka (VICH) (pri okazanii spetsializirovannoy pomoshchi): Utv. Prikazom Ministerstva zdravookhraneniya i sotsial'nogo

razvitiya Rossiyskoy Federatsii ot 9 iyulya 2007 g. No 475]. (in Russian)

4. Gerasimov A.N. *Medical statistics [Meditsinskaya statistika]*. Moscow; MIA; 2007. (in Russian)
5. Bagdasarov V.V., Bagdasarova E.A., Gerasimov A.N. et al. Possibilities for predicting the outcome of acute intestinal ischemia as part of multivariate regression analysis. *Khirurgicheskaya praktika*. 2015; 3: 39–46. (in Russian)
6. Atayan A.A. Optimization of treatment and diagnostic tactics in patients with acute intestinal ischemia. Avtoreferat dissertatsii kandidata med. nauk. Moscow; 2013. (in Russian)
7. Golub' A.V., Bokarev I.N., Popova L.V., Gerasimov A.N. et al. Model for calculating the risk of venous thrombosis. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*. 2019; 24(5): 37-437. (in Russian)
8. Belov Yu.V., Komarov R.N., Gerasimov A.N. et al. Prediction of the length of stay of patients in the intensive care unit after operations on the aortic arch. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*. 2016; 9(2): 35-45. (in Russian)

Поступила 04.12.2019

Принята в печать 04.12.2019

Сведения об авторах:

Герасимов Андрей Николаевич, доктор физ.-мат. наук, проф., зав. каф. медицинской информатики и статистики ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет);

Алленов Михаил Николаевич, доктор мед. наук, проф. каф. инфекционных болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет);

Малолетнева Наталья Викторовна, канд. мед. наук, доцент каф. инфекционных болезней, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет);

Шабалина Ольга Юрьевна, канд. мед. наук, ассистент каф. инфекционных болезней, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет);

Умбетова Карина Туракбаевна, доктор мед. наук, проф. каф. инфекционных болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет).

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

УДК 616.9-022.3-036.22(470.55)

Конькова-Рейдман А.Б.¹, Барсукова Д.Н.¹, Бондаренко Е.И.², Швалов А.Н.³, Лучинина С.В.⁴

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ИНФЕКЦИЙ, ЭКОЛОГИЧЕСКИ СВЯЗАННЫХ С КЛЕЩАМИ, В ЧЕЛЯБИНСКОЙ ОБЛАСТИ

¹ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» 454092, Россия, Челябинск;

²АО «Вектор-Бест», 630559, Новосибирская область, р.п. Кольцово;

³ФБУН Государственный научный центр по вирусологии и биотехнологии «Вектор», 630559, Новосибирская область, р.п. Кольцово;

⁴Управление Роспотребнадзора по Челябинской области, 454092, г. Челябинск

*Анализ заболеваемости в динамике лет (1998-2018гг.) показал, ведущее место среди инфекций, передающихся иксодовыми клещами, в Челябинской области занимают иксодовые клещевые боррелиозы (ИКБ), реже встречается клещевой энцефалит (КЭ). Многолетний мониторинг за природными очагами КЭ и ИКБ показал их высокий эпизоотологический потенциал. В структуре клинических форм КЭ в 2018 г. преобладали лихорадочные формы – 61,9%, менингеальные и очаговые формы встречались в 28,5% и 9,4% соответственно. Очаговые формы были представлены менингоэнцефалитической и полиоэнцефаломиелитической формами с одинаковой частотой 4,7%. В структуре нозологического диагноза ИКБ на Южном Урале преобладают эритемные формы заболевания (69,5%). Частота обнаружения ДНК боррелий патогенного комплекса *B. burgdorferi* s.l. в сыворотке крови и лейкоцитарной фракции больных составила 13%. У 4-х больных впервые в Челябинской области в образцах цельной крови и в образцах лейкоцитарной фракции с помощью ПЦР-РВ выявлена ДНК нового генотипа боррелий *Borrelia miyamotoi*. Филогенетический анализ *B. miyamotoi* проводился по всем последовательностям фрагментов гена *glpQ* и *23SrRNA*, депонированным в NCBI и гомологичным последовательностям изолятов Chelyabinsk-2018. Заболевание протекало в безэритемной форме, в клинической картине наблюдался интоксикационный синдром, миалгии, озноб.*

Ключевые слова: клещевой энцефалит; иксодовый клещевой боррелиоз; *Borrelia miyamotoi*.

Для цитирования: Конькова-Рейдман А.Б., Барсукова Д.Н., Бондаренко Е.И., Швалов А.Н., Лучинина С.В. Клинико-эпидемиологические особенности инфекций, экологически связанных с клещами, в Челябинской области. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2019; 24(4): 178-187. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9529-2019-24-4-178-187>

Konkova-Reidman A.B.¹, Barsukova D.N.¹, Bondarenko E.I.², Shvalov A.N.³, Lucinina S.V.⁴

CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF INFECTIONS ECOLOGICALLY RELATED TO TICKS IN THE CHELYABINSK REGION

¹South Ural State Medical University Chelyabinsk Russia;

²AO «Vector-Best», Novosibirsk, Russia;

³SRC VB «Vector», Koltsovo, Novosibirsk reg., Russia;

⁴Office of Rosпотребнадзор in the Chelyabinsk region

*An analysis of the incidence in the dynamics of years (1998-2018) showed that the leading place among infections transmitted by ixodid ticks in the Chelyabinsk region is occupied by tick-borne tick-borne borreliosis (IKB), tick-borne encephalitis (TBE) is less common. Long-term monitoring of the natural foci of TBE and IKB showed their high epizootological potential. In 2018, febrile forms prevailed in the structure of clinical forms of TBE - 61.9%, meningeal and focal forms were found in 28.5% and 9.4%, respectively. Focal forms were represented by meningoencephalitic and polioencephalomyelitis forms with the same frequency of 4.7%. In the structure of the nosological diagnosis of ICD in the South Urals, erythema forms of the disease prevail (69.5%). The detection frequency of Borrelia DNA of the pathogenic complex *B. burgdorferi* s.l. in the blood serum and leukocyte fraction of patients was 13%. In 4 patients, for the first time in the Chelyabinsk region, DNA of a new *Borrelia miyamotoi* Borrelia genotype was detected in whole blood samples and in the samples of the leukocyte fraction using PCR-RV. Phylogenetic analysis of *B. miyamotoi* was carried out on all sequences of *glpQ* and *23SrRNA* gene frag-*

Для корреспонденции: Конькова-Рейдман Алена Борисовна, доктор мед. наук, доцент, проф. каф. инфекционных болезней Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: konkova-reidman@mail.ru

ments, deposited at NCBI and homologous sequences of Chelyabinsk-2018 isolates. The disease proceeded in non-erythema form, intoxication syndrome, myalgia, chills were observed in the clinical picture.

Key words: tick-borne encephalitis; ixodic tick-borne borreliosis; *Borrelia miyamotoi*.

For citation: Konkova-Reidman A.B., Barsukova D.N., Bondarenko E.I., Shvalov A.N., Lucinina S.V. Clinical and epidemiological features of infections ecologically related to ticks in the Chelyabinsk region. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni (Epidemiology and infectious diseases, Russian Journal)*. 2019; 24(4): 178-187. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9529-2019-24-4-178-187>

For correspondence: Konkova-Reidman Alena Borisovna, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor of the Department of Infectious Diseases, South Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia, E-mail: konkova-reidman@mail.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 15.11.2019

Accepted 04.12.2019

Среди природно-очаговых заболеваний, экологически связанных с иксодовыми клещами, наибольшую актуальность для здравоохранения на территории Российской Федерации представляют клещевой энцефалит (КЭ) и иксодовые клещевые боррелиозы (ИКБ). С начала 1990-х годов отмечается резкое и устойчивое повышение уровня заболеваемости населения, что обусловлено как природными, так и социальными факторами. К числу природных факторов относятся активизация природных очагов этих инфекций, расширение ареалов иксодовых клещей как следствие антропогенного воздействия на экосистемы, увеличение численности диких и домашних млекопитающих – прокормителей клещей. Причины возрастания степени эпидемического проявления природных очагов требуют всестороннего объяснения, включая изучение роли биотических и абиотических факторов. Отдельного внимания заслуживают социальные факторы, обеспечивающие увеличение эпидемической активности природных очагов КЭ и ИКБ и контакта с клещами населения эндемичных районов [1–4].

Клинический полиморфизм данных заболеваний, отмечаемый авторами на разных эндемичных территориях, возможно, во многом обусловлен гетерогенностью возбудителей, существующей и реализуемой возможностью одновременного инфицирования человека как разными геновидами боррелий, так и вирусом КЭ с последующим развитием у него смешанной инфекции. Доля ассоциированной с клещевым энцефалитом инфекции в общей структуре заболевших на различных эндемичных территориях составляет 5–40% [5–7]. Челябинская область по уровню заболеваемости данными природно-очаговыми инфекциями входит в

десятку неблагополучных регионов РФ. В последнее десятилетие наблюдается рост летальности от очаговых форм КЭ от 1,04 до 4,5 %.

Гетерогенность возбудителей патогенного комплекса *B. burgdorferi s.l.*, накопление и систематизация данных о особенностях клинического течения боррелиоза из группы клещевых возвратных лихорадок, вызванного новым геновидом *Borrelia miyamotoi* на различных эндемичных территориях нуждается в углубленном анализе. Спектр клинических проявлений с частым вовлечением в патологический процесс нервной системы, сердечно-сосудистой системы, опрото-двигательного аппарата, кожи, склонность к латентному и хроническому течению затрудняют диагностику данной группы инфекционных болезней. [8–10].

Цель исследования – изучить современную эпидемиологическую ситуацию, этиологическую структуру, клинические особенности клещевого энцефалита, иксодовых клещевых боррелиозов и микст-инфекции на территории Челябинской области.

Материалы и методы

Для анализа современной эпидемиологической ситуации изучены данные государственной статистической отчетности Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Челябинской области за период с 1998 по 2018 гг. Используются следующие источники информации: форма Федерального статистического наблюдения № 1, № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях», форма № 60 «Журнал учета инфекционных больных», форма № 003/У «Медицинская карта стационарного больного»,

Праймеры используемые для секвенирования ДНК *Borrelia miyamotoi*.

| Объект | Ген | Праймер | Последовательность 5'-3' | Размер ампликона, п.нк |
|-------------|-----------------|---------|-----------------------------|------------------------|
| B.miyamotoi | <i>glpQ</i> | BMP-F2 | 5'-TGCTAGTGGGTATCTTCCAGAA | 678 |
| | | BMP-R2 | 5'-TATCCAGGGTCCAATTCATCA | |
| B.miyamotoi | <i>23S rRNA</i> | B-P-F12 | 5'-CTTATCGCCCATAGTCTCACT | 527 |
| | | B-P-R12 | 5'-AAAGCTACCGATAGAGAAGAGTAC | |

форма № 025/У «Медицинская карта амбулаторного больного». С целью детекции антигена ВКЭ исследованы 10 411 экземпляров иксодовых клещей. Определение зараженности клещей боррелиями осуществлено у 3185 переносчиков.

Клинические исследования проводились на базе кафедры инфекционных болезней городского центра нейроинфекций, 1-го и 4-го инфекционных отделений МАУЗ ОЗП ГКБ № 8 г. Челябинска. Под наблюдением находились 104 больных, госпитализированных в инфекционный стационар с подозрением на КЭ, ИКБ и микст-инфекцию (МИ) в период с мая по сентябрь 2018 г. В исследование включались пациенты с фактом инокуляции клеща или пребыванием в природном очаге (лесной фактор), наличием лихорадочной реакции, неврологической симптоматики, клещевой мигрирующей эритемы. Методом простой рандомизации была сформирована изучаемая группа, в которую вошли 47 больных с верифицированными нозоформами КЭ, ИКБ. Критерий исключения - моно- и микст-инфекции с моноцитарным эрлихиозом человека (МЭЧ), гранулоцитарным анаплазмозом человека (ГАЧ) по результатам серологического скрининга. Из 47 пациентов 29 (61,7%) мужчин и 18 (38,3%) женщин. Средний возраст $47,6 \pm 3,3$. На догоспитальном этапе в 55,5% случаев пациентам вводился низкотитражный иммуноглобулин против клещевого энцефалита (1:80) в стандартной профилактической дозе, в 40% случаев пациенты принимали антибактериальные препараты тетрациклиновой группы. Диагноз КЭ, ИКБ установлен после комплексного клинико-лабораторного исследования. Материал для исследования: сыворотка крови, лейкоцитарная фракция, ликвор. Специфические антитела IgM и IgG к ВКЭ и возбудителям ИКБ определяли методом ИФА с использованием коммерческих наборов тест-систем производства АО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск). ИФА образцов сывороток проводили при посту-

плении больных в стационар, через 10–14 сут и через 1 мес.

Для анализа методом ПЦР в режиме реального времени (ПЦР-РВ) использовали образцы суммарных нуклеиновых кислот (НК), выделенные из цельной крови (ЦКр) и лейкоцитарной фракции крови (ЛФК), получение которых описано ранее Н.В. Яковчиц с соавторами [11]. Выделение образцов суммарных НК из клинических проб (из 200 мкл ЛФК и 250 мкл ЦКр в повторах) осуществляли с помощью набора реагентов «РеалБест экстракция 100» («Вектор-Бест», Новосибирск). Образцы ЦКр были предварительно обработаны реагентами из набора «РеалБест Гемолитик» («Вектор-Бест», Новосибирск). Элюция выделяемых образцов НК проводилась в объеме 200 мкл. Для постановки ПЦР-РВ в реакции использовали по 50 мкл образцов выделенной НК. Комплексное исследование с помощью ПЦР-РВ по выявлению генетических маркеров возбудителей инфекций передаваемых клещами (ИПК) проводили с применением коммерческих тестов «РеалБест ДНК *Borrelia burgdorferi* s.l./ РНК ВКЭ», «РеалБест ДНК *Borrelia miyamotoi*», «РеалБест ДНК *Rickettsia species*» согласно инструкций производителя («Вектор-Бест», Новосибирск) [12–14]. Постановка ПЦР-РВ осуществлялась на амплификаторе с флуоресцентной детекцией результатов планшетного типа CFX96 (Bio-Rad, США). Секвенирование выделенных из крови больных образцов ДНК *Borrelia miyamotoi* проводили по участкам генов *glpQ* и *23SrRNA* с использованием праймеров, представленных в таблице 1. Для амплификации ДНК-фрагментов использовали 45 мкл выделенной ДНК при концентрации праймеров 0,5 мкМ. Используемая программа амплификации: 1 стадия: 94 °C – 1 мин; 2 стадия 5 циклов: 94 °C – 15 с, 62 °C – 20 с, 72 °C – 20 с; 3 стадия 45 циклов: 94 °C – 15 с, 60 °C – 30 сек., 72 °C – 30 с. Все постановки сопровождалась отрицательны-

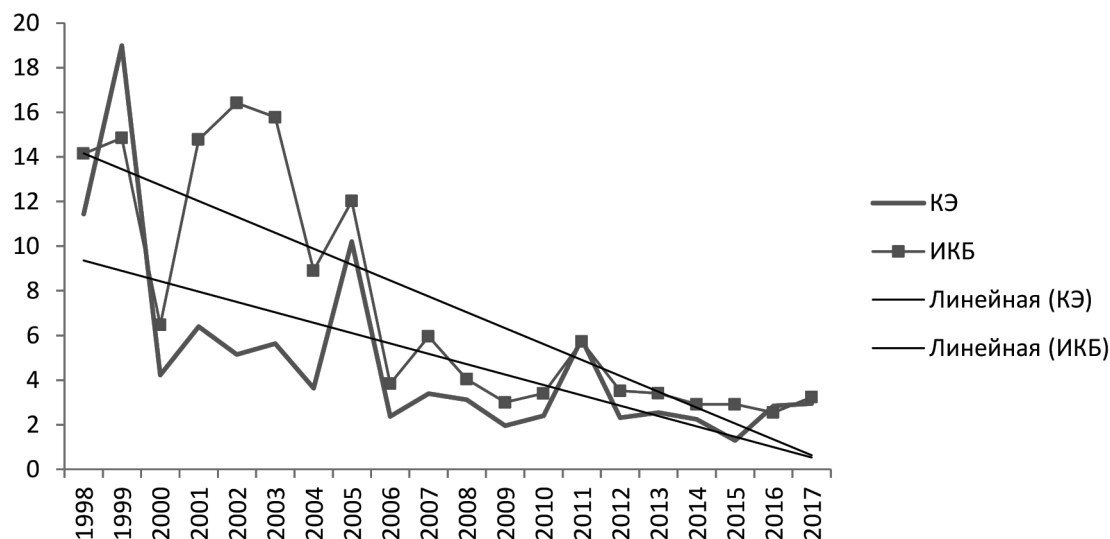


Рис. 1. Заболеваемость КЭ, ИКБ в Челябинской области в динамике лет.

ми и положительными контролями для каждой из двух ДНК-мишени.

Секвенирование проводилось по методу Сэнгера на секвенаторе ABIPrism 3100 GeneticAnalyzer (AppliedBiosystems, США) в Центре коллективного пользования «Геномика» СО РАН (г. Новосибирск). Полученные в результате секвенирования данные сопоставляли с нуклеотидными последовательностями ДНК *B. miyamotoi*, представленными в международной базе данных NCBI с помощью приложения BLAST. Нуклеотидные секвенсы фрагментов были депонированы в NCBI под следующими номерами: для последовательностей фрагмента гена *23SrRNA* - MK949125, MK949126, MK949127, для *glpQ* - MK955926, MK955927, MK955928. Филогенетический анализ *B. Miyamotoi* проводился по всем последовательностям фрагментов гена *glpQ* и *23SrRNA*, депонированным в NCBI и гомологичным последовательностям изолятов Chelyabinsk-2018. Для каждого фрагмента последовательности были выровнены в оболочке Unipro UGENE 1.31 [15] алгоритмом MAFFT [16], после чего был проведен филогенетический анализ методом максимального правдоподобия PhyML [17] с использованием алгоритма TN93 [18] с поиском параметров G (степень гетерогенности) и I (пропорция постоянных сайтов), и типом оптимизации дерева SRT&NNI. Индексы поддержки определялись бутстреп-методом с 1000 повторами.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программного продукта SPSS, версия

23 (IBM Corp., США), использовали непараметрический критерий χ -квадрат Пирсона (Pearson's Chi-squared test) и точный критерий Фишера. Показатели считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Клинико-эпидемиологический анализ показал, что ведущее место в структуре клещевых инфекций занимает ИКБ, реже встречается клещевой энцефалит. Высокие показатели заболеваемости ИКБ в Челябинской области сохранялись в динамике лет и в среднем составили 10,23 (Me) с интерквартильным размахом 2,48-16,42 на 100 тыс. населения (рис. 1). Для клещевого энцефалита характерна цикличность эпидемического процесса. Современное состояние эпидемического процесса на территории Челябинской области, начиная с 2006 г. характеризуется выраженной динамикой снижения заболеваемости со средним темпом снижения 0,91%. В 2015 г. в Челябинской области зарегистрирован самый низкий за последние 30 лет уровень заболеваемости – 1,31 на 100 тысяч населения. Количество территорий, на которых регистрировалась заболеваемость КЭ сократилась с 33 до 28. Вместе с тем многолетний мониторинг за природными очагами КЭ на территории Челябинской области выявил значительные изменения в их напряженности, а именно расширение ареала распространения клещей и повышении их вирусофорности, что обуславливает высокий эпизооти-

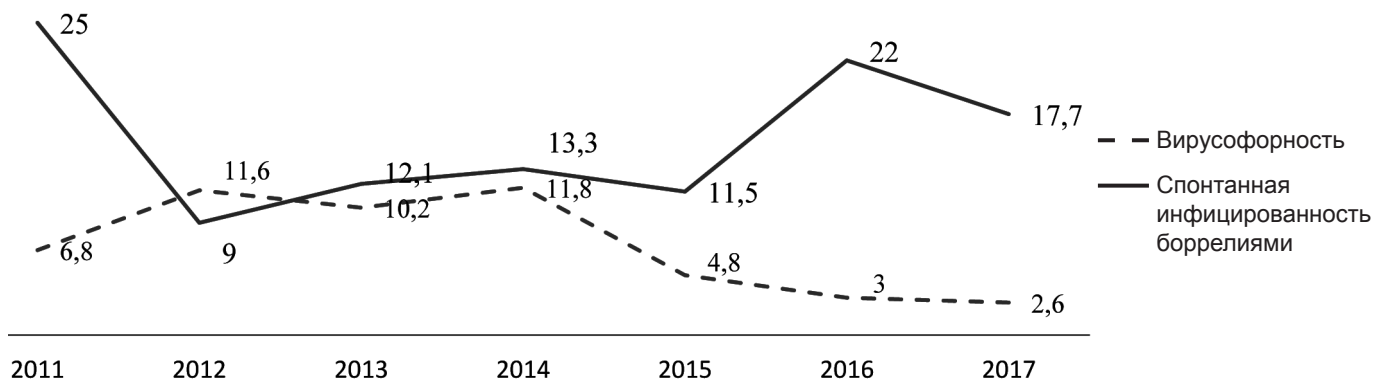


Рис. 2. Вирусофорность и спонтанная инфицированность клещей боррелиями в динамике лет.

ческий потенциал и позволяют отнести отдельные территории Челябинской области к зоне высокого риска заражения. При этом вирусофорность клещей, снятых от населения значительно выше, чем вирусофорность клещей, снятых с лесных экобиотопов (2,6–11,8%). Данный феномен некоторые авторы объясняют репликацией вируса клещевого энцефалита в организме питающихся переносчиков [19].

Виды иксодовых клещей являются индикаторами условий существования в них возбудителей КЭ и ИКБ. Иксодофауна Челябинской области включает 3 вида иксодид, имеющих эпидемиологическое значение в распространении и передаче возбудителей КЭ и ИКБ: *Ixodes persulcatus*, *Dermacentor reticulatus*, *Dermacentor marginatus*. Зараженность клещей боррелиями у *Dermacentor reticulatus* варьирует от 0 до 14%, *Dermacentor marginatus* – от 0 до 4,8%. Вирусофорность у *Dermacentor reticulatus* и *Dermacentor marginatus* составляет 0–0,9%. Подавляющее большинство больных регистрировалось в течение 4-х мес с мая по август, что соответствовало сезонным показателям активности клещей *I. persulcatus*, *Dermacentor reticulatus* и в меньшей степени *Dermacentor marginatus* в природных очагах. Инфицирование возбудителями инфекций, передающихся иксодовыми клещами, происходило во время пребывания пациентов в лесных и лесопарковых зонах Челябинской области.

По данным ряда авторов спонтанная инфицированность клещей боррелиями в природных очагах может составлять от 10 до 70 %. В Челябинской области данный показатель варьирует в широком диапазоне от 9–10,2 % до 25 % (рис. 2). По данным А.Н. Алексеева [20], 85–90% боррелий, обна-

руживаемых в клещах, являются патогенными для человека. Следовательно, от 10 до 15% пациентов, пострадавших от укусов клещей, могут получать антибиотикопрофилактику необоснованно. В данной ситуации недостатки методов лабораторной диагностики может нивелировать использование ПЦР с последующим генотипированием возбудителей.

Все пациенты в процессе динамического наблюдения были разделены на 3 группы: 1-я – КЭ ($n = 21$), 2-я – ИКБ ($n = 23$), 3-я группа – микстинфекция (МИ) КЭ+ИКБ ($n = 3$). Диагноз КЭ верифицирован у 21 пациента. Среди данной группы больных с неочаговыми формами КЭ госпитализировано 19 пациентов (90,4%), из них с лихорадочной формой 13 (61,9%) и с менингеальной формой 6 (28,5%) соответственно.

Как следует из представленных данных, в 100% случаев пациенты отмечали общую слабость, общемозговая симптоматика (головная боль, тошнота, рвота) преимущественно регистрировалась у больных с менингеальной формой клещевого энцефалита. Собственно менингеальный симптокомплекс наблюдался у 83,3 % больных с менингеальной формой КЭ. Ригидность затылочных мышц наблюдалась у 38,5 % больных с лихорадочной формой КЭ, но при исследовании СМЖ цитоз не превышал 10 клеток /мм³. При анализе ликвора у больных с менингеальной формой КЭ в СМЖ в 69,5% случаев отмечался умеренный лимфоцитарный или смешанный плеоцитоз – до 200 кл в мм³, у 30,5% – высокий плеоцитоз более 200 кл в мм³, в 31% у больных был отмечен высокий уровень белка в ликворе, который в среднем составил 380 мг/л (Me) с интерквартильным размахом

330–880 мг/л. Менингеальный синдром имел максимальную степень выраженности на $3,4 \pm 1,2$ сут заболевания. Наибольшая длительность менингеального синдрома отмечена при очаговых формах КЭ до $13,7 \pm 4,2$ дней, в отличие от менингеальной формы – $8,2 \pm 4,4$ сут ($p < 0,05$).

Очаговые формы наблюдались у 2 (9,4%) пациентов в виде менингоэнцефалитической (4,7%) и многоуровневой (менингоэнцефалополиомиелитической формы (4,7%)). Клиническая картина характеризовалась тяжелым течением с развитием разнообразной очаговой симптоматики: нарушением сознания, выраженным бульбарным синдромом, поражением VII, IX, X, XI и XII пар черепно-мозговых нервов, развитием вялых параличей верхних конечностей, нарушением функции тазовых органов. Все пациенты с очаговыми формами КЭ были госпитализированы в отделение реанимации и интенсивной терапии. Ниже приводим клиническую иллюстрацию тяжелого течения КЭ с развитием полиомиелитического и бульбарного синдромов.

Пациент, 29 лет поступил с жалобами на общую слабость, головную боль, слабость в мышцах шеи (не может поднять и повернуть голову), слабость в верхних конечностях, шаткость походки, нарушение мочеиспускания, нарушение глотания пищи, повышение температуры тела до 39,5. Из анамнеза известно, что вышеперечисленные жалобы появились на 5 сут от момента инокуляции клеща. Пациент не вакцинирован от КЭ, но на догоспитальном этапе, в день удаления клеща введен иммуноглобулин против клещевого энцефалита, назначена антибактериальная терапия. При поступлении в 14:30 состояние тяжелое, температура тела 37,1 °С. Кожные покровы обычной окраски, сыпи нет. Дыхание самостоятельное, через естественные дыхательные пути атмосферным воздухом, отмечается снижение экскурсии грудной клетки за счет слабости дыхательной мускулатуры, преобладание абдоминального дыхания и элементы диафрагмального. При аускультации дыхание жесткое, проводится во все отделы, степень насыщения крови кислородом – 97%. АД 120/80, ЧСС до 120 ударов в мин. Язык влажный, живот вздут, безболезненный, перистальтика слабая. Мочеиспускание затруднено. Катетеризирован мочевого пузыря, получен 1 л мочи. В невроло-

Таблица 2

Частота регистрации основных клинических симптомов

| Клинический критерий | Неочаговая форма КЭ | |
|---------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| | лихорадочная, <i>n</i> = 13 | менингеальная, <i>n</i> = 6 |
| | абс. / % | абс. / % |
| Температура тела: | | |
| 37–38 °С | 7 / 53,8 | 2 / 33,4 |
| > 38 °С | 6 / 46,2 | 4 / 66,6 |
| Общая слабость | 13 / 100 | 6 / 100 |
| Головная боль | 8 / 61,5 | 6 / 100* |
| Тошнота | 10 / 76,9 | 6 / 100* |
| Рвота | 5 / 38,4 | 3 / 50 |
| Озноб | 4 / 30,7 | 2 / 33,4 |
| Жар | 3 / 23,1 | 1 / 16,6 |
| Артралгии | 2 / 15,3 | 2 / 33,4 |
| Миалгии | 5 / 38,4 | 1 / 16,6 |
| Гиперемия кожных покровов | 3 / 23,1 | 4 / 66,6* |
| Инъекция сосудов склер | 2 / 15,4 | 1 / 16,6 |
| Ригидность мышц затылка | 5 / 38,5 | 5 / 83,3 |
| Конъюнктивит | 1 / 7,7 | 1 / 16,6 |

Примечание. Статистическая значимость различий между группами с лихорадочной формой КЭ и менингеальной формой КЭ: * – $p < 0,05$.

гическом статусе: ригидность мышц затылка 3 балла, симптом Кернига положителен с обеих сторон. Атаксия. Снижена сила мышц шеи, верхних конечностей. Фибриллярные подергивания мышц передней поверхности грудной клетки и верхних конечностей. Верхний парапарез слева. Слабость задней группы шейно-затылочных мышц. Лицо симметрично. Мышечный тонус снижен, с рук $S < D$, с ног $D = S$. Гнусавость и дисфония голоса. В этот же день в 18:00 состояние с отрицательной динамикой, за счет нарастания явлений вентиляционной дыхательной недостаточности, переведен на ИВЛ, проводится нейровегетативная защита головного мозга. АД 110/70, ЧСС 84. С момента поступления пациенту назначена этиотропная и патогенетическая терапия: противоклещевой иммуноглобулин 1:160 6,0×3 кратно/сут, рибавирин 2000 мг/сут, дексаметазон 32 мг/сут, цефтриаксон 4,0/сут, ежедневно осматривался неврологом. На 11-е сут госпитализации контакт с пациентом продуктивен,

Таблица 3

Частота встречаемости клинических симптомов/синдромов при эритемных и безэритемных формах ИКБ

| Клиническое проявление | Форма ИКБ | |
|---------------------------------------|-------------------|---------------------|
| | эритемная, n = 16 | безэритемная, n = 7 |
| | абс. / % | абс. / % |
| Лихорадка: | | |
| субфебрильная | 10 / 62,5 | 5 / 71,4* |
| фебрильная | 6 / 37,5 | 2 / 28,6 |
| Озноб | 7 / 43,5 | 3 / 42,8 |
| Общая слабость | 16 / 100 | 7 / 100 |
| Головная боль | 6 / 37,5 | 3 / 42,8* |
| Тошнота, рвота | 4 / 25 | 2 / 28,5 |
| Миалгии | 5 / 31,2 | 4 / 57,4* |
| Вязкость / ригидность затылочных мышц | 3 / 18,8 | 4 / 28,5 |
| Артралгии | 1 / 6,2 | 4 / 28,5 |
| Регионарный лимфаденит | 5 / 31,2 | 1 / 14,2 |

Примечание. Статистическая значимость различий между группами эритемной формой ИКБ и безэритемной формой ИКБ: * – $p < 0,05$.

избирательно выполняет команды, сохраняет верхний вялый парализ, с преобладанием слева, парез дыхательной мускулатуры, мышц шеи и туловища, движения в нижних конечностях сохранены. На 16-е сут пациент снят с ИВЛ, дыхание через трахеостомическую трубку. На 34-е сут выраженные бульбарные нарушения, пациент не может самостоятельно глотать пищу. Проведена гастроскопия по Топроверу, сформирован губовидный свищ гастростомы, в гастростому установлен желудочный зонд. У пациента на 41-е сут госпитализации отмечена речь шепотом, в неврологическом статусе положительная динамика: сила в конечностях 4 балла, сохраняется умеренная слабость в мышцах шеи, плечевого пояса. На 49-е сут – восстановительный период, верхний вялый парализ.

У большинства больных КЭ (59 %) наблюдался ранний антителогенез с обнаружением антител IgM к вирусу КЭ в первой паре сывороток, в 36,4% специфические IgM к вирусу КЭ были выявлены через 2 нед от начала заболевания и в 1 случае через месяц от начала заболевания. РНК ВКЭ методом ПЦР выделена у 3-х больных (13,6%). Всего за период с 2008-2017 гг. по области были зарегистрированы 28 летальных случаев от КЭ.

Диагноз ИКБ верифицирован у 23 больного. У 16 (69,5%) пациентов наблюдались манифест-

ные эритемные формы и у 7 пациентов (30,5%) безэритемная форма ИКБ. Все пациенты данной группы были госпитализированы в стационар на $4,47 \pm 1,4$ сут от начала заболевания. Семиотика клинических проявлений у больных данной группы представлена в таблице 3. Как следует из материалов таблицы, имелись существенные различия в частоте регистрации тех или иных симптомов у больных эритемными и безэритемными формами ИКБ. Так, субфебрильная температура, миалгии, головная боль, артралгии в большей степени наблюдались у пациентов с безэритемной формой ИКБ. Ригидность затылочных мышц определялась в 22,3% у больных с эритемной формой ИКБ и в 28% при безэритемной формой ИКБ. При изучении клеточного состава ликвора значимого плеоцитоза не получено. Следует отметить, что у 14 пациентов (87,5%) с манифестными эритемными формами наблюдалась клещевая кольцевидная эритема, в 2 случаях (12,5%) гомогенная эритема.

У 4-х больных впервые в Челябинской области в образцах цельной крови и в образцах лейкоцитарной фракции с помощью ПЦР-РВ выявлена ДНК нового геновида боррелий *B. miyamotoi*. В клинической картине у данных пациентов наблюдался интоксикационный синдром, миалгии, озноб. В лабораторных показателях обращало на себя внимание лимфопения и тромбоцитопения. В 3 случаях результаты ПЦР-анализа по выявлению ДНК-маркера *B. miyamotoi* были подтверждены с помощью секвенирования по участкам двух генов (*gfpQ* и *23SrRNA*). Полученные последовательности депонированы в базу данных GeneBank. При этом следует отметить, что по результатам ИФА у пациентов, инфицированных *B. Miyamotoi* наблюдался поздний антителогенез, через месяц после начала заболевания. Клинически эти случаи заболевания были представлены безэритемными формами, продолжительной до 4–5 сут лихорадкой до фебрильных значений. Органной патологии и функциональных нарушений со стороны внутренних органов не было обнаружено. Следует отметить, что у 2-х больных имел место серонегативный боррелиоз (при наличии в крови ДНК *B. burgdorferi s.l.*).

Проведен филогенетический анализ нуклеотидных последовательностей изолятов *Borrelia miyamotoi* и построено филогенетическое дерево.

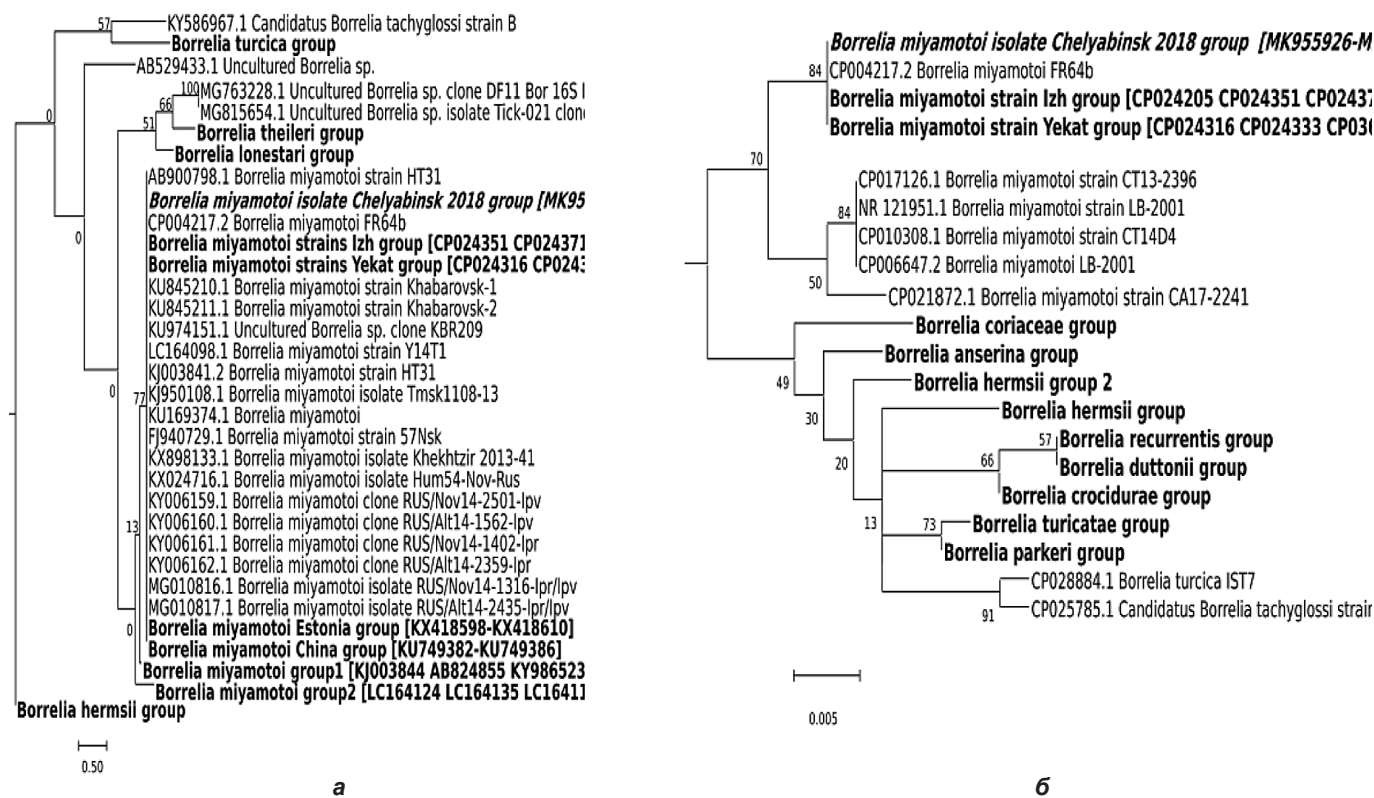


Рис. 3. Филогенетический анализ изолятов Chelyabinsk-2018 по фрагментам гена *glpQ* (а) и 23S РНК (б).

Из филогенетического анализа (рис. 3) видно, что последовательности Chelyabinsk-2018 однозначно принадлежат к виду *Borrelia miyamotoi*. При этом по обоим генам (*glpQ* и 23S rRNA) последовательности Chelyabinsk-2018 лежат в кладе с другими евразийскими последовательностями (включая японский штамм CP004217.2) и довольно достоверно (с индексами поддержки 77% для *glpQ* и 70% для 23S РНК) отделяются от известных североамериканских изолятов.

В 3 случаях диагностирована микст-инфекция КЭ и ИКБ, в 2 случаях КЭ, лихорадочная форма в сочетании с манифестной эритемной формой и в 1 случае менингеальная форма КЭ и безэритемная форма ИКБ. В данной группе наблюдался выраженный общеинтоксикационный синдром.

Выводы

Таким образом, Челябинская область характеризуется высоким эпизоотологическим потенциалом природных очагов КЭ, ИКБ с высоким уровнем заболеваемости в динамике лет (с 1998 по 2018 гг.). В структуре клинических форм КЭ в

2018 г. преобладали лихорадочные формы 61,9%, менингеальные и очаговые формы встречались в 28,5% и 9,4% соответственно, из очаговых форм чаще наблюдалась менингоэнцефалитическая форма (4,7%). В структуре нозологического диагноза ИКБ превалируют эритемные формы (69,5%), в структуре этиологического диагноза ИКБ – боррелиоз, вызванный *B. miyamotoi* составит 17,4%, при этом % обнаружения ДНК *B. burgdorferi s.l.* в сыворотке крови и лейкоцитарной фракции составил 13%. Учитывая значительную долю безэритемных форм ИКБ (30,5%), поздний антителиогенез, регистрацию серонегативных форм ИКБ наиболее перспективным в клинической практике является использование комплексного подхода с использованием методов ИФА и ПЦР. ИКБ, вызванный *B. miyamotoi*, в Челябинской области протекал в виде безэритемной формы с легким общеинтоксикационным синдромом без признаков органной патологии и функциональных расстройств. Для изучения особенностей клинического течения ИКБ, вызванного *B. miyamotoi*, необходимы перспективные наблюдения.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Платонов А.Е. и др. Природно-очаговые инфекции в XXI веке в России. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2009; (2): 30–5.
- Коренберг Э.И. *Иксодовые клещевые боррелиозы: итоги изучения и профилактики в России. Материалы конференции «Клещевые боррелиозы»*. Ижевск, 19-21 ноября 2002. Ижевск: Новости; 2002: 165-72.
- Конькова-Рейдман А.Б., Злобин В.И., Тер-Багдасарян Л.В. Особенности патоморфоза клещевого энцефалита на Южном Урале. *Инфекционные болезни*. 2014; 12(3): 24-31.
- Ястребов В.К. Современные тенденции эпидемического процесса трансмиссивных природно-очаговых инфекций. *Вестник Омского университета*. 1997; Вып. 3: 42-5.
- Коренберг Э.И. Изучение и профилактика микст-инфекций, передающихся иксодовыми клещами. *Вестник РАМН*. 2001; 11: 41-6.
- Усков А. Н., Лобзин Ю. В., Бургасова О. А. Клещевой энцефалит, эрлихиоз, бабезиоз и другие актуальные клещевые инфекции в России. *Инфекционные болезни*. 2010; (8): 83–8.
- Оберт А.С. *Иксодовые клещевые боррелиозы: Новогеограф. и медико-экол. аспекты* / А. С. Оберт, В. Н. Дроздов, С. А. Рудакова; Отв. ред. Ю. И. Винокуров; Рос. акад. наук Сиб. отд.-ние. Ин-т водных и экол. проблем. Новосибирск; Наука, 2001.
- Сарксян Д.С., Малеев В.В., Платонов А.Е. Дифференциальная диагностика иксодового клещевого боррелиоза, вызванного *Borrelia miyamotoi*. *Инфекционные болезни*. 2012; 10(4): 41-4.
- Нефедова В.В. Генетическая гетерогенность *B. garinii* в природном очаге Среднего Урала. *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. 2007; 3: 139-42.
- Деконенко Е.П. Энцефалиты и энцефалопатии при Лайм-боррелиозе. *Нейроиммунология*. 2005; 3(2): 25.
- Яковчиц Н.В., Андаев Е.И., Бондаренко Е.И., Трушина Ю.Н., Котова И.В., Мельникова О.В. и др. Оценка диагностической значимости комплексного выявления маркеров инфекций, переносимых клещами, у пациентов, пострадавших от их укуса. *Инфекционные болезни: новости, мнение, обучение*. 2016, ISSN 2305-3496, №4, с. 58 – 65.
- Тимофеев Д.И., Бондаренко Е.И., Топычканова Н.Г., Сибирцева С.Г., Малышкин М.Ф., Алексенцев В.А. и др. Новые наборы реагентов для выявления нуклеиновых кислот вируса клещевого энцефалита и боррелий комплекса *Borrelia burgdorferi s.l.* методом ПЦР с детекцией в режиме реального времени. *Новости «Вектор-Бест»*. 2014; 1(71): 2–11.
- Бондаренко Е.И., Позднякова Л.Л., Сибирцева С.Г., Тимофеев Д.И., Фоменко Н.В., Иванов М.К. Набор реагентов для выявления *Borrelia miyamotoi* – возбудителя клещевой возвратной лихорадки методом ПЦР в режиме реального времени. *Новости «Вектор-Бест»*. 2013; 1(67): 2–8.
- Бондаренко Е.И., Щучинова Л.Д., Тимофеев Д.И., Мишенова Е.В. и др. Выявление генетических маркеров возбудителей клещевых риккетсиозов в ПЦР с помощью наборов реагентов «РеалБест ДНК *Rickettsia species*» и «РеалБест ДНК *Rickettsia sibirica/Rickettsia heilongjiangensis*». *Новости «Вектор-Бест»*. 2018; 1(87): 2–10.
- Okonechnikov K, Golosova O, Fursov M, Team the U. Unipro UGENE: a unified bioinformatics toolkit. *Bioinformatics* [Internet]. 2012 Apr 15 [cited 2016 Jul 7]; 28(8):1166–7. Available from: <http://bioinformatics.oxfordjournals.org/content/28/8/1166>
- Katoh K, Standley DM. MAFFT Multiple Sequence Alignment Software Version 7: Improvements in Performance and Usability. *Mol Biol Evol* [Internet]. 2013 Apr 1 [cited 2016 Jul 7]; 30(4):772–80. Available from: <http://mbe.oxfordjournals.org/content/30/4/772>
- Guindon S, Dufayard J-F, Lefort V, Anisimova M, Hordijk W, Gascuel O. New algorithms and methods to estimate maximum-likelihood phylogenies: assessing the performance of PhyML 3.0. *Syst Biol*. 2010 May; 59(3): 307–21
- Tamura K., Nei M. Estimation of the number of nucleotide substitutions in the control region of mitochondrial DNA in humans and chimpanzees. *Molecular biology and evolution*. 1993; 10(3): 512-26.
- Козлова И.В. Научное обоснование и пути совершенствования экстренной диагностики и профилактики трансмиссивных клещевых инфекций в условиях сочетанности природных очагов: автореф. дис. д-ра мед. наук / И.В. Козлова. Иркутск, 2008.
- Алексеев А.Н., Волкова Л.И. Клинические и паразитологические аспекты взаимодействия возбудителей клещевых инфекций: боррелиоза и клещевого энцефалита. *Журн. инфекционной патологии*. 1996; (4): 5-14.

REFERENCES

- Platonov, A.E. et al. Natural focal infections in the 21st century in Russia. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni*. 2009; (2): 30–5. (in Russian)
- Korenberg E.I. *Tick-borne tick-borne borreliosis: results of a study and prevention in Russia. Materials of the conference “Tick borreliosis.” [Iksodovye kleshchevye borreliozy: itogi izucheniya i profilaktiki v Rossii. Materialy konferencii «Kleshchevye borreliozy»]*. Izhevsk, November 19-21, 2002: 165-72. (in Russian)
- Konkova-Reidman A.B., Zlobin V.I., Ter-Baghdasaryan L.V. Features of pathomorphism of tick-borne encephalitis in the South Urals. *Infeksionnye bolezni*. 2014; 12(3): 24-31. (in Russian)
- Hawks V.K. Current trends in the epidemic process of transmissible natural focal infections. *Vestnik Omskogo universiteta*. 1997. Issue 3. C. 42-5. (in Russian)
- Korenberg E.I. The study and prevention of mixed infections transmitted by ixodid ticks. *Vestnik RAMS*. 2001; (11): 41-6. (in Russian)
- Uskov A.N., Lobzin Yu.V., Burgasova O.A. Tick-borne encephalitis, ehrlichiosis, babesiosis and other relevant tick-borne infections in Russia. *Infeksionnye bolezni*. 2010; (8): 83–8. (in Russian)
- Obert A.S. *Tick-borne tick-borne borreliosis: Novogeograf. and medical and environmental. aspects [Iksodovye kleshchevye borreliozy: Novogeograf. i mediko-ekol. Aspekty]*. A.S. Obert, V.N. Drozdov, S.A. Rudakova; Repl. ed. Yu.I. Vinokurov; Grew up. Acad. Sib. Separation. Institute of water and ecology. problems. Novosibirsk: Nauka, 2001. (in Russian)
- Sarksyant D.S., Maleev V.V., Platonov A.E. Differential diagnosis of ixodic tick-borne borreliosis caused by *Borrelia miyamotoi*. *Infeksionnye bolezni*. 2012; 10 (4): 41-4. (in Russian)
- Nefedova VV Genetic heterogeneity of *B. garinii* in the natural focus of the Middle Urals. *Byulleten' VSNC SO RAMN*. 2007; 3: 139-42. (in Russian)
- Dekonenko E.P. Encephalitis and Encephalopathy in Lyme Borreliosis. *Neyroimmunologiya*. 2005; 3 (2): 25. (in Russian)
- Yakovchits N.V., Andaev E.I., Bondarenko E.I., Trushina Yu.N., Kotova I.V., Melnikova O.V. et al. Assessment of the diagnostic significance of the integrated detection of tick-borne infections markers in patients affected by their bite. *Infeksionnye bolezni: novosti, mnenie, obuchenie*. 2016, ISSN 2305-3496, N. 4, p. 58 – 65. (in Russian)
- Timofeev D.I., Bondarenko E.I., Topychkanova N.G., Sibirtseva C.G., Malyshekin M.F., Aleksentsev V.A. et al. New sets of

- reagents for the detection of tick-borne encephalitis virus and borrelia complex *Borrelia burgdorferi* s.l. PCR method with real-time detection. *Novosti "Vector-Best."* 2014; 1(71): 2–11. (in Russian)
13. Bondarenko E.I., Pozdnyakova L.L., Sibirtseva S.G., Timofeev D.I., Fomenko N.V., Ivanov M.K. A set of reagents for the detection of *Borrelia miyamotoi*, the causative agent of tick-borne return fever, by real-time PCR. *Novosti "Vector-Best."* 2013; 1(67): 2–8. (in Russian)
 14. Bondarenko E.I., Schuchinova L.D., Timofeev D.I., Mishenova E.V. et al. Identification of genetic markers of tick-borne rickettsiosis pathogens in PCR using the Rickettsia species and RealBest DNA Rickettsia sibirica / Rickettsia heilongjiangensis reagent kits. *Novosti «Vector-Best».* 2018; 1(87): 2–10. (in Russian)
 15. Okonechnikov K, Golosova O, Fursov M, Team the U. Uni-pro UGENE: a unified bioinformatics toolkit. *Bioinformatics* [Internet]. 2012 Apr 15 [cited 2016 Jul 7]; 28 (8): 1166–7. Available from: <http://bioinformatics.oxfordjournals.org/content/28/8/1166>
 16. Katoh K, Standley DM. MAFFT Multiple Sequence Alignment Software Version 7: Improvements in Performance and Usability. *Mol Biol Evol* [Internet]. 2013 Apr 1 [cited 2016 Jul 7]; 30 (4): 772–80. Available from: <http://mbe.oxfordjournals.org/content/30/4/772>
 17. Guindon S, Dufayard J-F, Lefort V, Anisimova M, Hordijk W, Gascuel O. New algorithms and methods to estimate maximum-likelihood phylogenies: assessing the performance of PhyML 3.0. *Syst Biol.* 2010 May; 59 (3): 307–21
 18. Tamura, K. Estimation of the number of nucleotide substitutions in the control region of mitochondrial DNA in humans and chimpanzees / K. Tamura, M. Nei . *Molecular biology and evolution.* 1993. Vol. 10, N. 3. - P.512-26.
 19. Kozlova I.V. Scientific rationale and ways to improve emergency diagnosis and prevention of vector-borne tick-borne infections in a combination of natural foci: abstract. dis. Dr. med. sciences / I.V. Kozlova. Irkutsk, 2008.
 20. Alekseev A.N., Volkova L.I. Clinical and parasitological aspects of the interaction of tick-borne pathogens: borreliosis and tick-borne encephalitis. *Zhurnal infektsionnoy patologii.* 1996; (4): 5-14.

Поступила 15.11.2019

Принята в печать 04.12.2019

Сведения об авторах:

Барсукова Дарья Николаевна, ассистент каф. инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России;

Бондаренко Евгений Иванович, кандидат мед. наук, науч. сотр. лаб. ПЦР АО «Вектор-Бест» E-mail: bondarenko_e@vector-best.ru;

Швалов Александр Николаевич, кандидат физ.-мат. наук, ст. науч. сотр. отдела молекулярной вирусологии флавивирусов и вирусных гепатитов, ФБУН Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор». E-mail: shvalov_an@vector.nsc.ru;

Лучинина Светлана Васильевна, заместитель руководителя Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Челябинской области.

© КОЛЕСИН И.Д., 2019

УДК 616-614

Колесин И.Д.

ИНАППАРАНТНАЯ ИММУНИЗАЦИЯ КАК СОЦИАЛЬНО-ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ПРОБЛЕМА

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», 198504, Петергоф, г. Санкт-Петербург

В основе исследования находится социально-гигиеническая оценка вклада инаппарантных инфекций в противогриппозную иммунизацию групп риска. Используются данные по вакцинопрофилактике от гриппа и заболеваемости среди привитых и непривитых в 2010-2011 гг. в Свердловской области. На основе сведений о частоте регистрации инаппарантных и клинических форм инфекции выявлены группы с наибольшим и наименьшим вкладом инаппарантной компоненты. Вычислены доли вакцинной и инаппарантной компонент в общем приросте коллективного иммунитета. Результаты анализа свидетельствуют о необходимости дифференцированного подхода к изучению инаппарантной иммунизации, предлагая целенаправленное расширение иммунологических исследований инаппарантных форм инфекции как фактора повышения уровня социального здоровья.

Ключевые слова: инаппарантная инфекция, противогриппозная иммунизация, вакцинная компонента, группы риска, заболеваемость, социально-гигиенический подход.

Для цитирования: Колесин И.Д. Инаппарантная иммунизация как социально-гигиеническая проблема. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2019; 24(4): 188-192. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9529-2019-24-4-188-192>

Kolesin I.D.

INAPPARENT IMMUNIZATION AS A SOCIO-HYGIENIC PROBLEM

St. Petersburg State University, Universitetskii prospekt 35, Saint-Petersburg, Russia, 198504

The study is based on a socio-hygienic assessment of the contribution of inapparent infections to anti-influenza immunization of risk groups. We use data on preventive vaccination against influenza and morbidity rate among vaccinated and unvaccinated in the period of 2010-2011 in the Sverdlovsk region. Based on information about the frequency of registration of inapparent and clinically apparent forms of infection, groups with the largest and the least contribution of the inapparent component were identified. The proportions of the vaccine and inapparent component in the total increase of herd immunity were calculated. The results of the analysis indicate the need for the usage of differentiated approach to the study of inapparent immunization, suggesting a purposive expansion of immunological studies of inapparent forms of infection. The study points that the optimal combination of naturally occurring asymptomatic immunization with vaccination can become an effective strategy for maintaining health.

Key words: inapparent infection; anti-influenza immunization; vaccine component; risk groups; morbidity; socio-hygienic approach.

For citation: Kolesin I.D. Inapparent immunization as a socio-hygienic problem. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni (Epidemiology and infectious diseases, Russian Journal)*. 2019; 24(4): 188-192. (in Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9529-2019-24-4-188-192>

For correspondence: Igor D. Kolesin, Doctor of Physical and Mathematical sciences, Professor SPnGU, E-mail: kolesin_id@mail.ru

Information about authors:

Kolesin I.D., <https://orcid.org/0000-0002-4305-3423>

Conflict of interest. The author declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 11.09.2019

Accepted 04.12.2019

Введение

Изучение закономерностей воздействия различных факторов среды на здоровье человека, как правило, сводится к выделению позитивных и негативных факторов. Инфекционному фактору среды обычно отдается отрицательная роль в обеспе-

чении здоровья человека. Парадоксальным кажется искать позитивную компоненту в воздействии этого фактора на человека. Однако ряд инфекций, и среди них гриппозная, обладают такой компонентой. Известно, что наряду с клинически выраженной формой инфекции существует инаппарантная (бессимптомная) форма, обеспечивающая получение

Для корреспонденции: Колесин Игорь Дмитриевич, доктор физ.-мат. наук, проф. каф. управления медико-биологическими системами СПбГУ, e-mail: kolesin_id@mail.ru

гуморального иммунитета с защитным уровнем противогриппозных антител [1–3]. Это позволяет рассматривать инаппарантные инфекции как социально-гигиенический фактор, отвечающий за сохранение минимальной прослойки иммунных лиц в популяции человека. Позитивная роль этого фактора в поддержании социального здоровья ставит вопрос об усилении его роли, что возможно только путем укрепления иммунной системы, т.е. путем создания условий, препятствующих переходу инфекционного процесса в клинически выраженную форму. Поиск средств сдерживания инфекционного процесса является одной из проблем фармакологии и, наряду с этим, гигиены, объединяющей здоровый образ жизни с качеством иммунной системы.

Представлялось интересным оценить вклад инаппарантных инфекций в общую иммунизацию и, тем самым, получить представление о социально-гигиенической значимости учета инаппарантных инфекций в сезонной иммунизации населения. Однако вопрос поставлен шире. Обращение к проблеме инаппарантных инфекций с позиции целей и задач социальной гигиены направляет их изучение на отыскание средств укрепления иммунной системы организма. Усилить иммунологический эффект инаппарантных инфекций – значит увеличить роль этого фактора не только в приросте числа иммунных лиц, но и в повышении уровня социального здоровья за счет укрепления иммунной системы. Можно предположить, что разным группам населения (и особенно, группам риска) соответствует свой уровень инаппарантной иммунизации. В этом случае дифференцированный подход к учету инаппарантной иммунизации (распределению ее вкладов по группам риска) позволяет столь же дифференцированно подходить к ее изучению. Наблюдения подобного рода отражены в работах [4–6], что свидетельствует о наличии интереса к инаппарантной иммунизации. Однако интерес к ней как к социально-гигиенической проблеме требует выполнения исследований, связанных с групповым сравнением вкладов вакцинной и инаппарантной компонент.

Цель – составить представление о месте инаппарантной компоненты в общей картине иммунизации населения от гриппа, оценивая вклады инаппарантной и вакцинной компонент для групп риска.

Материалы и методы

В основу анализа берутся данные о проценте привитых и уровням заболеваемости среди привитых и непривитых для Свердловской области в эпидемический сезон 2010–2011 гг. [7]. Для анализа выделены 6 групп риска. Их численности определены через процент привитых и составляют дети из ДДУ (140 748 человек), школьники (357 470 человек), работники образовательных учреждений (110 653 человек), медицинские работники (79 692 человек), лица старше 60 лет (712 699 человек), работники сферы обслуживания (207 505 человек). Заболеваемости среди привитых и непривитых (λ_i и λ_i') из того же источника [7] составляют: 0,1159 и 0,9631 для детей из ДДУ, 0,143 и 0,9532 для школьников, 0,0501 и 0,8060 для работников образовательных учреждений, 0,0683 и 0,7994 для медработников, 0,1300 и 0,3484 для лиц старше 60 лет, 0,0586 и 0,5095 для работников сферы обслуживания. Для выделенных групп риска определяется число переболевших в каждой из них и число приобретших иммунитет за счет инаппарантной инфекции. Учитывая, что частота инфицирования в инаппарантной форме близка к частоте инфицирования в клинически выраженной [1], можно предположить, что и число приобретших пост-инаппарантный иммунитет близко к числу приобретших пост-клинический. Примем их соотношение равным 1:1. Наличие этого соотношения позволяет выполнить сравнительный анализ эффективности двух компонент иммунизации: инаппарантной и вакцинной. Для каждой группы вычисляется доля инаппарантной компоненты в общей их сумме, при этом число приобретших иммунитет за счет инаппарантной инфекции определяется как сумма переболевших среди привитых и непривитых:

$$N = \lambda u + \lambda' u',$$

где λ и λ' – заболеваемости среди привитых и непривитых, u и u' – количества привитых и непривитых. Кроме того, вычисляются доли вкладов вакцинной и инаппарантной компонент в их общую иммунизацию: $\delta_u = u / (u + N)$ и $\delta_N = N / (u + N)$.

Доли вакцинной и инаппарантной компонент в общем количестве иммунизированных и соотношение долей

| Группа риска | Компонента | | Доля вклада компоненты | | Соотношение долей, $\delta u / \delta N$ |
|--------------------|--------------------|------------------------|------------------------|---------------|---|
| | вакцинная, u (абс) | инаппарантная, N (абс) | вакцинной | инаппарантной | |
| Дети из ДДУ | 120 630 | 33 366 | 0,783 | 0,217 | 3,608 |
| Школьники | 315 646 | 84 467 | 0,789 | 0,211 | 3,739 |
| Медработники | 72 520 | 10 686 | 0,872 | 0,128 | 6,812 |
| Преподаватели | 104 235 | 10 394 | 0,909 | 0,091 | 9,989 |
| Лица старше 60 лет | 343 521 | 173 280 | 0,665 | 0,335 | 1,285 |
| Сфера услуг | 151 479 | 37 454 | 0,802 | 0,198 | 4,051 |

Результаты

Результаты вычислений приведены в табл. 1, где для каждой группы указаны численные значения инаппарантной и вакцинной компонент, доли их вкладов и соотношение вкладов.

Сопоставим эти показатели по группам. Максимальное значение δ_N дает группа «дети из ДДУ» (0,217), а минимальное – группа «работники сферы образования» (0,091). Таким образом, можно было бы заключить об экономической неэффективности учета инаппарантных инфекций для работников сферы образования. Однако экономика проигрывает гигиене в социальном здоровье, т.к. в социально-гигиеническом подходе все группы интересны для анализа механизмов инаппарантной иммунизации и выявление особенностей этих механизмов у работников сферы образования столь же важно, как и для группы детей из ДДУ.

Особый интерес представляет следующая особенность – вдвое меньшая доля инаппарантной компоненты в группах «медработники» и «работники сферы образования» (0,128 и 0,091), чем в группах «дети из ДДУ» и «школьники» (0,217 и 0,211). В соответствии с этим, различаются и соотношения вкладов вакцинной и инаппарантной компонент: 3,608 и 3,739 в группах высокого риска (дети из ДДУ и школьники), но 6,812 и 9,989 – в группах меньшего риска (медработники и работники сферы образования). Возможно, что существенно большая частота контактов в группах детей и школьников, чем в группах медработников и работников сферы образования, содействует более частому инфицированию, что и объясняет выявленное различие.

Суммирование числа переболевших с числом вакцинированных без объяснения смысла этого действия кажется чем-то парадоксальным. Однако в этой парадоксальности выявляются некоторые особенности, важные в социально-гигиеническом плане. В группах с высоким процентом привитых (первые четыре) общее число иммунизированных ($N + u$) превышает численность группы (N), тогда как в группах с существенно меньшим числом привитых (две другие) это не наблюдается. Дадим объяснение этим двум особенностям. Факт превышения ($N > N + u$) свидетельствует о наличии излишне привитых [7], приобретших пост-инаппарантный иммунитет и не нуждающихся в прививке. Факт различия ($N > N + u$ – для групп с высоким процентом привитых и $N < N + u$ – для групп с меньшим) свидетельствует о существенном влиянии фактора принуждения, который, скорее всего, отсутствует в группах работников сферы обслуживания и лиц старше 60 лет, причем в большей степени – в последней из указанных групп.

Было интересно оценить процент излишней иммунизации.

В табл. 2 приведены результаты группового анализа. Выявленный процент излишне привитых не противоречит данным, приведенным другими авторами [8] (10–15%).

Обсуждение

Среди групп с высоким процентом привитых максимальный процент излишне привитых составлял у школьников (10,7%), а минимальный – у работников сферы образования (3,5%). Большой процент недоиммунизированных отмечен среди

Общее количество иммунизированных в группе в сравнении с численностью группы и процент излишней иммунизации

| Группа риска | Суммарная иммунизация, N + u (абс) | Численность группы, N (абс) | Разность, (N + u) – N (абс) | % излишней иммунизации |
|--------------------|------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|------------------------|
| Дети из ДДУ | 153 996 | 140 758 | 13 238 | 8,6 |
| Школьники | 400 113 | 357 470 | 42 643 | 10,7 |
| Медработники | 83 206 | 79 692 | 3514 | 4,2 |
| Преподаватели | 114 629 | 110 652 | 3977 | 3, |
| Лица старше 60 лет | 516 801 | 712 699 | –195 898 | –37,9 |
| Сфера услуг | 188 903 | 207 567 | –18 664 | –9,9 |

лиц старше 60 лет (–37,9%) и меньший – среди работников сферы обслуживания (–9,9%) свидетельствуют о большой частоте отказов от прививки в этих группах.

Повышение роли инаппарантной компоненты в общей иммунизации населения сводится к увеличению доли инаппарантных форм инфекции относительно доли клинически выраженных форм. Чтобы показать, в какой степени учет инаппарантной компоненты меняет общую картину иммунизации, заменим соотношение 1:1 на 1:p, где $p > 1$. Тогда, общее число иммунизированных определится как $R = pL + pL + u$, откуда видно, что с ростом p растет R . Изучение возможностей смещения соотношения 1:1 в сторону преобладания инаппарантных форм – задача иммунологических исследований, ставящих ее в число перспективных. Это тем более важно, что оптимальное сочетание естественно протекающей бессимптомной иммунизации с прививочной может стать эффективной стратегией сохранения социального здоровья [9]. Изучение эпидемических проявлений инфекционного процесса, особенно в ранней стадии развития сезонного подъема заболеваемости, выявляет множество проблем, среди которых социально-гигиеническая, связанная с инаппарантной иммунизацией, остается столь же привлекательной, как и для родоначальника отечественных исследований по гриппу – А.А. Смородинцева.

Выводы

1. Учет инаппарантной компоненты наиболее заметен в группах высокого риска (дети из ДДУ, школьники), где доля инаппарантной ком-

поненты вдвое превышает подобную долю для двух других групп (медработники, работники сферы образования).

2. Вклады вакцинной и инаппарантной компонент в общий прирост коллективного иммунитета к гриппу различаются не менее, чем втрое для групп высокого риска, и не менее, чем в шесть раз для групп меньшего риска.

3. Уменьшение заболеваемости среди привитых и непривитых не вызовет снижения доли инаппарантной компоненты, если в сезонной инфицируемости населения растет преобладание инаппарантных форм над клиническими.

4. Результатом пересечения двух компонент иммунизации, вакцинной и инаппарантной, является наличие излишне привитых (приобретших пост-инаппарантный иммунитет до прививки).

5. Существенное различие в количествах излишне привитых в разных группах риска связывается с процентом привитых – чем выше процент привитых, тем больше среди них излишне привитых.

6. Перспективность обращения к проблеме инаппарантных инфекций наиболее значима в социально-гигиеническом отношении, так как охватывает все социальные группы населения, тогда как социально-гигиенический подход – лишь наиболее уязвимые.

7. Социально-гигиеническая значимость проблемы инаппарантных инфекций будет расти, если усилия иммунологов будут направлены на смещение соотношения клинических и инаппарантных форм в сторону увеличения частоты инаппарантных.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гринт. Г.И. Карпухин, ред. СПб; Гиппократ; 2001.
2. Смородинцев А.А. *Грипп и его профилактика*. Л.; Медицина; 1984.
3. Поздеев О.К. Медицинская микробиология. В.И. Покровский, ред. М.; ГЭОТАР-Медиа; 2007.
4. Nestor Anez, Gladys Crisante, Agustina RoJas, eds. Detektion and significance of inapparent infection in Chagas disease in western Venezuela. *Am. J. Trop. Med. Hug.* 2001; 65(3): 227-32.
5. Timothy P. Endy, Supamit Chunsuttiwat, Ananda Nisalak, eds. Epidemiology of inapparent and symptomatic acute dengue virus infection: a prospective study of primary school children in Kamphaeng Phet, Thailand. *Am. J. Epidem.* 2002; 156(1): 40-50.
6. Whittle HC, Aaby P, Samb B, eds. Effect of subclinical infection on maintaining immunity against measles in vaccinated children in West Africa. *Lancet.* 1999 Jan 9; 353(9147): 98-102.
7. Романенко В.В., Семенова Л.В., Анкудинова А.В., Юровских А.М. Оценка влияния вакцинопрофилактики на заболеваемость гриппом в Свердловской области в эпидемический сезон 2010-2011 годов. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2011; 5(60): 59-63.
8. Медуницын Н.В., Яковлева Т.В. Совершенствование подходов к вакцинопрофилактике. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2012; 3(64): 70-8.
9. Колесин И.Д., Губар Е.А., Житкова Е.М. *Задача организации повторной вакцинации// В сборнике: Устойчивость и процессы управления Материалы III международной конференции*. 2015: 244-5.

REFERENCES

1. *Influenza [Gripp]*. Ed.: G.I. Karpuhin. Saint Petersburg; Hippocrates; 2001. (in Russian)
2. Smorodintsev A.A. *Influenza and its prevention [Gripp I ego profilaktika]*. Leningrad; Medicine; 1984. (in Russian)
3. Pozdeev O.K. *Medical microbiology [Meditsinskaya mikrobiologiya]*. V.I. Pokrovski, ed. Moscow; GEOTAR-Media; 2007. (in Russian)
4. Nestor Anez, Gladys Crisante, Agustina RoJas, eds. Detektion and significance of inapparent infection in Chagas disease in western Venezuela. *Am. J. Trop. Med. Hug.* 2001; 65(3): 227-32.
5. Timothy P. Endy, Supamit Chunsuttiwat, Ananda Nisalak, eds. Epidemiology of inapparent and symptomatic acute dengue virus infection: a prospective study of primary school children in Kamphaeng Phet, Thailand. *Am. J. Epidem.* 2002; 156(1): 40-50.
6. Whittle H.C., Aaby P., Samb B., eds. Effect of subclinical infection on maintaining immunity against measles in vaccinated children in West Africa. *Lancet.* 1999 Jan 9; 353(9147): 98-102.
7. Romanenko V.V., Semyonova L.V., Ankudinova A.V., Yurovskih A.I. Epidemiological, medical and social efficiency of the vaccine prevention of influenza in the Sverdlovsk region in the 2010- 2011 epidemic season. *Epidemiologiya i vaksino profilaktika*. 2011; 5(60): 59-63. (in Russian)
8. Medunitsin N.V., Yakovleva T.V. Improvement of the approaches to the vaccinal prevention. *Epidemiologiya i vaksino profilaktika*. 2012; 3: 70-8 (in Russian)
9. Kolesin I.D., Gubar E.A., Zhitkova E.M. *Optimal regime of double vaccination // "Stability and Control Processes" in Memory of V.I. Zubov (SCP), 2015 International Conference. [Zadacha organizatsii povtornoj vaksinatсии// V sbornike: Ustoychivost' i protsessy upravleniya Materialy III mezhdunarodnoy konferentsii]*. 2015: 244-51.

Поступила 11.09.2019
Принята в печать 04.12.2019

© АБДУКАДЫРОВА М.А., ХИКМАТУЛЛАЕВА А.С., 2019

УДК 616.36-002.14-02:616.36-004-07

Абдукадырова М.А., Хикматуллаева А.С.

ПРЕДИКТОРЫ ФОРМИРОВАНИЯ РАННИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ В и В с ДЕЛЬТА АГЕНТОМ С ИСХОДОМ В ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ

Научно-исследовательский институт Вирусологии Минздрава Республики Узбекистан, 100194, Республика Узбекистан, г. Ташкент

Цирроз печени (ЦП) следует рассматривать как тяжелое, прогрессирующее заболевание с системными проявлениями. Существенное значение для улучшения качества жизни пациентов, имеет раннее выявление и исключение факторов риска развития осложнений ЦП. С целью изучения клинических аспектов начальных стадий ЦП, нами обследовано 207 пациентов с вирусным гепатитом В с дельта агентом с исходом в цирроз печени. Изучение особенностей начальных проявлений ЦП необходимо для выявления предикторов развития тяжелых осложнений и предотвращения инвалидизации больных.

Ключевые слова: цирроз печени, вирус гепатита В, вирус гепатита Д, клиника, осложнение.

Для цитирования: Абдукадырова М.А., Хикматуллаева А.С. Предикторы формирования ранних осложнений у больных хроническим гепатитом В и В с Дельта агентом с исходом в цирроз печени. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2019; 24(4): 193-198. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9529-2019-24-4-193-198>

Abdukadirova M.A., Khikmatullaeva A.S.

PREDICTORS OF FORMATION OF EARLY COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS B AND B WITH DELTA AGENT WITH RESULTS IN LIVER CIRRHOSIS

Liver cirrhosis (LC) should be considered as a severe, progressive disease with systemic manifestations. Early detection and elimination of risk factors for the development of LC complications are essential for improving the quality of life of patients. In order to study the clinical aspects of the initial stages of LC, we examined 207 patients with LC HBV and HDV etiology. The study of the characteristics of the initial manifestations of LC is necessary to identify predictors of the development of severe complications and prevent disability of patients.

Key words: liver cirrhosis; hepatitis B virus; hepatitis D virus; clinic; complication.

For citation: Abdukadirova M.A., Khikmatullaeva A.S. Predictors of formation of early complications in patients with chronic hepatitis B and B with delta agent with results in liver cirrhosis. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni (Epidemiology and infectious diseases, Russian Journal)*. 2019; 24(4): 193-198. (in Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9529-2019-24-4-193-198>

For correspondence: Khikmatullaeva A.S., Doctor of Medical Sciences, Senior Researcher, Deputy Director for Research, Research Institute of Virology, Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, E-mail: aziza9999@rambler.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 16.10.2019

Accepted 04.12.2019

Недавние оценки распространенности вируса гепатита В (ВГВ) во всем мире свидетельствуют, что около 248 млн человек хронически инфицированы [11]. Последствиями хронических инфекций HBV являются цирроз печени, печеночная декомпенсация и гепатоцеллюлярная карцинома. Цирроз печени (ЦП) следует рассматривать как тяжелое, прогрессирующее заболевание с системными проявлениями [1, 6, 11]. Половина смертности от рака печени связана с инфекцией HBV [8]. Фактором риска, неблагоприятных исходов ВГВ явля-

ется дельта-вирус. Основными факторами риска развития цирроза являются высокие уровни ДНК ВГВ [7], пожилой возраст, мужской пол, серологический статус гепатита В и антиген (HBeAg), высокий уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ), высокие количественные уровни поверхностного антигена гепатита В (HBsAg), мутации промотора базального ядра и генотип С HBV [9].

Появление новых методов диагностики привело к пересмотру некоторых положений естественно-го течения вирусного гепатита В с дельта агентом.

Для корреспонденции: Хикматуллаева А.С., доктор мед. наук, ст. науч. сотр., заместитель директора по научной работе НИИ Вирусологии Минздрава Республики Узбекистан. E-mail: aziza9999@rambler.ru

Своевременное выявление больных с хроническими вирусными гепатитами (ХВГ) с переходом в ЦП осложняется тем, что у 60–70% пациентов с ХВГ и ЦП течение заболевания длительно протекает бессимптомно. В ряде клинических случаев проявления болезни определяются только в стадии декомпенсации заболевания. Все это значительно затрудняет возможность диагностики ХВГ и ЦП [2–4]. Активность сывороточных АЛТ также не позволяет надежно предсказать прогрессирование болезни, у 11% больных с нормальными показателями АЛТ формируются мостовидный фиброз или цирроз (Shiffman M.L. и соавт., 2000).

Как свидетельствует анализ данных литературы, ни одна из существующих прогностических шкал (Child-Pugh, GANS, MELD) не позволяет достоверно оценивать риск неблагоприятных осложнений ЦП, за исключением летального исхода. В этой связи одной из наиболее важных проблем современной инфектологии и гепатологии является изучение предикторов декомпенсации ЦП [5].

Цель исследования – определить клинические аспекты и лабораторные характеристики начальных стадий ЦП и изучить предикторы декомпенсации при этом заболевании.

Материалы и методы

Проведено комплексное клинико-лабораторное обследование 207 больных с ЦП, из них 67 с ЦП HBV этиологии, мужчин 37–55,2%, женщин 30–44,8%; средний возраст $46,9 \pm 5,6$ лет – группа 1 и 140 с ЦП как исхода ХГВ с дельта агентом (мужчин 75–53,6%, женщин 65–46,4%: средний возраст $34,2 \pm 3,8$ лет – группа 2.

Распределение больных по тяжести патологического процесса было следующим: к 1 группе к классу А отнесены 28 (41,8%) больных, классу В – 35 (52,2%), классу С – 4 (6,0%) больных. Во 2 группе к классу А отнесены 52 (37,1%) пациентов, к классу В отнесены 77 (55,0%) пациентов, к классу С – 11 (7,9%) пациентов.

Использованы следующие методы исследования: клинические, биохимические, серологические, гистологические, инструментальные и молекулярно-биологические, которые включали ПЦР крови для определения ДНК HBV и РНК HDV (использовались тест-системы «Ампли Сенс»).

Степень активности хронического гепатита оценивалась полуколичественным индексом гистологической активности (ИГА) по Кноделю.

Результаты и обсуждение

ЦП несколько чаще наблюдался у мужчин. Заболевание отмечалось во всех возрастных группах, но чаще в возрасте 21–40 и 41–60 лет. При HBV ЦП, заболевание чаще встречалось в группе 41–60 лет (53,7%), при HDV ЦП частота встречаемости ЦП была выше в группе больных 21–40 лет ($p < 0,001$). Больные 60 лет и старше встречались только в группе среди HBV ЦП.

К числу наиболее частых клинических проявлений относились такие общие симптомы, как слабость при HBV ЦП у 42 (62,7%), HDV ЦП – 135 (96,4%), быстрая утомляемость – 50 (74,6%) и 138 (98,6%); боль в животе – 24 (35,8%) и 51 (36,4%), потеря веса – 25 (37,3%) и 78 (55,7%), кровоточивость десен – 29 (43,2%) и 72 (51,4%), боли в правом подреберье – 48 (71,6%) и 101 (72,1%) больных соответственно. При осмотре у большей части больных наблюдались признаки печеночной недостаточности – пальмарная эритема у 37 (55,2%) и 92 (65,7%), коллатерали – 28 (41,8%) и 90 (64,3%). При пальпации – увеличение печени с уплотнением у 42 (62,7%) и 63 (45%) больных с деформацией поверхности, заострением её края. В начальной стадии отмечается равномерное увеличение обеих долей печени, в последующем преобладает увеличение левой доли печени. Практически у всех больных наблюдалось увеличение селезенки 63 (94,0%) и 138 (98,6%) больных.

Сложность ранней диагностики ЦП обусловлена разнообразием первых клинических проявлений. Наиболее часто встречающиеся ранние клинические признаки очень похожи на общеклинические проявления любых инфекционных заболеваний. Период развернутых клинических проявлений характерен многообразием клинической симптоматики, с вовлечением в патологический процесс многих органов и систем.

При появлении признаков печеночно-клеточной недостаточности и портальной гипертензии кроме предыдущих жалоб, которые чаще встречаются в этот период, появляется сильное вздутие живота при HBV ЦП у 58 (86,6%), HDV ЦП –

110 (78,6%) больных; ухудшение аппетита соответственно у 14 (20,9%) и 38 (27,1%); головная боль – 15 (22,4%) и 35 (25,0%); сонливость у 18 (26,9%) и 56 (40,0%); зуд кожи – 4 (6,0%) и 14 (10,0%), похудание у 25 (37,3%) и 78 (55,7%); нарушение менструационного цикла у женщин, снижение половой активности у мужчин у 9 (13,4%) и 12 (8,6%) больных соответственно. Печень уплотнена, заострена, поверхность бугристая. Почти у всех больных наблюдается спленомегалия. В этот период обнаруживаются внешние признаки печеночной недостаточности. Иногда повышается температура тела, связанная с некрозом гепатоцитов. Повышение температуры тела часто сопровождается интенсивной желтухой. Появляются периферические отеки у 9 (13,4%) и 16 (11,4%), асцит у 32 (47,8%) и 69 (49,3%), венозные коллатерали у 28 (41,8%) и 90 (64,3%), спленомегалия у 63 (94,0%) и 138 (98,6%) нередко сопровождается гиперспленизмом. В этот период одним из часто встречающихся признаков ЦП является варикозное расширение вен пищевода, желудка.

Рассмотрены три класса ЦП, отличающиеся по тяжести течения и по степени функциональной недостаточности. Классы функциональной недостаточности печени встречались примерно с одинаковой частотой. При ЦП класса А основные симптомы заболевания мало отличались при HBV и HDV инфицированиях. При классе В по Чайлд-Пью, встречались те же симптомы, что и при классе А с большей частотой появляется жидкость в брюшной полости в 71,4% и 88,3% случаях. Асцит поддавался лечению диуретиками, у больных появлялись коллатерали (90,6% и 90,9%) часто темнела моча в 34,3% и 44,2% случаях обесцвеченный кал.

При ЦП класса С наблюдались признаки печеночной недостаточности, асцит, иктеричность склер, уменьшение печени, увеличение селезенки у всех пациентов.

Почти половина больных ЦП класса А имели длительность болезни до 5 лет, реже 6–10 лет и больше, в среднем $6,8 \pm 0,8$ лет ЦП класса В имел более длительные сроки болезни, в основном 11–15 лет, реже 6–10 лет, в среднем $12,5 \pm 2,4$ лет. То есть тяжесть состояния зависела от длительности болезни. Чем длительнее заболевание, тем состояние ухудшалось.

Данные ультразвукового исследования существенно отличались при различных клинических вариантах. Печень была увеличена у 42,2%, не увеличена у 34,3%, уменьшена у 35% пациентов. Эхоструктура печени не однородная, эхогенность повышена, паренхима уплотнена, эхогенная. Периферические сосуды со сниженной четкостью. Внутривенные протоки и сосуды расширены. Диаметр *V.portae* $15,7 \pm 1,3$ мм, *V.cava inferior* $26,1 \pm 2,3$ мм, холедох $3,2 \pm 1,0$ мм. Селезенка увеличена у 9,7% больных. Появление асцита является показателем декомпенсации процесса.

Начальные стадии формирования ЦП могут протекать бессимптомно или с минимальными признаками, что затрудняет его диагностику. В результате происходит несоответствие клинического, гистологического диагнозов и показателей инструментальных методов исследования. Наблюдалась прямая зависимость между длительностью болезни и тяжестью клинических проявлений. При ЦП любой этиологии уровень вирусной нагрузки уже не имел решающего значения, он не коррелировал с тяжестью процесса. С увеличением длительности болезни уровень вирусемии имел тенденцию к нарастанию. У большинства больных ЦП, ассоциированным с вирусным гепатитом В, заболевание протекало латентно со скудной симптоматикой, только с астеновегетативными проявлениями и с кишечными нарушениями (задержка стула), вздутие живота. В таких случаях имела место недооценка состояния пациента. При HDV инфекции наблюдались выраженные клинические проявления с появлением внешних признаков печеночной недостаточности – пальмарной эритемы, телеангиоэктозии, расширением сосудистой сети. Кроме того, наблюдалось увеличение, уплотнение печени и селезенки. Во всех случаях диагностирован ЦП HDV этиологии. Для уточнения диагноза 41 больному проведена пункционная биопсия печени с последующим гистологическим анализом, одновременно проведено сравнение с результатами определения фиброза печени при эластографии у тех же больных. Пациентов с HBV инфекцией было 12, HDV – 29. Гистологическая картина соответствовала хроническому гепатиту с минимальной активностью у 12 человек, хроническому гепатиту умеренной

активности 13, хроническому гепатиту с переходом в ЦП 12, с сформировавшимся ЦП у 4 больных. Данные гистологического диагноза сравнивали с клиническим. Были получены следующие результаты. Из 12 больных с HBV инфекцией не совпадали клинические диагнозы с гистологическим у 2 (16,7%). Из-за скудности клинических симптомов болезни был диагностирован ХГВ. При исследовании биоптата печени определен ЦП. Из общего количества больных с HDV инфекцией несовпадение клинических с гистологическими диагнозами было у 7 (24,1%) пациентов. Из них у 5 (17,2%) больных с клиническим диагнозом ЦП гистологические исследования определяли хронический гепатит с минимальной активностью (F0-1), у 2 – хронический умеренный гепатит (F1-2). У 6 больных был переходный период от хронического гепатита к ЦП, то есть еще не сформировавшийся ЦП.

Изучались лабораторные проявления у больных с ЦП различной этиологии. Биохимические показатели были изменены только у части больных.

Степень повреждения печени оценивали по наличию цитолитического синдрома проявляющегося в повышении активности АлАТ, АсАТ и других печеночных проб.

Повышение ферментов наблюдалось у незначительного количества больных. Так активность АлАТ была увеличена в 2 раза у 16,8%, в три раза у 32%, в 4 раза у 23% больных. У большей части больных - 68,9% с ЦП класса С показатели АлАТ были нормальными у остальной части показатели активности АлАТ были незначительно повышены. Нарушений пигментного обмена у части больных не отмечалось. В 6,6% случаях наблюдалось повышение билирубина в крови, максимальные показатели которых достигали до 180 мкмоль/л за счет прямой фракции. У отдельных больных билирубинемия носила волнообразный характер, с периодами повышения и снижения. Различия биохимических показателей между степенями тяжести процесса были не во всех случаях.

Количественные показатели белковых фракций характеризовались снижением уровня альбумина. Достоверное снижение альбумина отмечено при ЦП класса В ($p < 0,05$) и С ($p < 0,005$). Альбуминглобулиновый коэффициент был снижен до менее 1,3 и стойко держался весь период наблюдения.

Выявленные изменения белкового спектра крови свидетельствовали о стойком нарушении белкового обмена в результате угнетения белково-синтетической функции печени. Протромбиновый индекс был снижен до 63,6% при HBV ЦП, до 54,1% при HDV ЦП класса С по Чайлд-Пью.

Активность ферментов и степень диспротеинемии не находились в прямой зависимости от выраженности процесса. Индивидуальные значительные колебания показателей активности АлАТ при ЦП различной тяжести заболевания, указывают на то, что показатели АлАТ не характеризуют тяжести процесса. При тяжелом течении (класса С) показатели активности АлАТ не превышали нормальных показателей. Активность АсАТ с нарастанием тяжести процесса напротив стабильно повышалась. Снижение активности АлАТ указывало на обширный некроз гепатоцитов, повышенные показатели АсАТ в динамике заболевания являлись показателями системности заболевания с поражением других органов и систем.

Среди больных ЦП увеличение концентрации α -ФП было у 31 (46,3%) при HBV инфекции и 86 (61,4%) при HDV инфекции. Уровень их колебался от 28 до 120 нг/мл, составляя в среднем $32,5 \pm 8,9$ и $53,0 \pm 9,3$ нг/мл соответственно. Уровень α -ФП зависел от тяжести патологического процесса при всех ЦП. Следует отметить, что уровень сывороточного α -ФП достоверно отражал функциональное состояние печени, что подтверждено лабораторными исследованиями. Чем выше степень тяжести патологического процесса, тем больше содержание α -ФП в крови.

Были выявлены заметные изменения в периферической крови, однако значительных различий при ЦП различной этиологии не выявлено. Разница отмечалась в зависимости от тяжести проявления заболевания. Гемоглобин был снижен у больных с ЦП класса В до $91,5 \pm 10,3$ г/л. Количество лейкоцитов колебалось от 1,8 до 5,0 тыс., в среднем составляя $3,2 \pm 0,5$ тыс./мкл. Умеренная лейкопения встречалась в 44,3% случаев, у больных ЦП класса В и в 62,5% при классе С.

Средние показатели лимфоцитов составляли $40,3 \pm 2,8\%$. Имелась некоторая тенденция к снижению нейтрофилов и моноцитов в крови. Оставались нормальными показатели эозинофилов, средние показатели которых составляли $2,6 \pm 0,5\%$.

Скорость оседания эритроцитов колебалась от 2 до 40 мм/ч. Если для ЦП класса А характерно увеличение СОЭ у 15,7%, то в классе С увеличенное СОЭ было у 43,2% больных, средние показатели, которых составляли $16,3 \pm 2,3$ мм/ч. В целом, при изучении картины периферической крови при ЦП не зарегистрировано особых отклонений от средних количественных показателей, между тем индивидуальные различия были значительны. Во всех случаях была тенденция к лейкопении, тромбоцитопении, снижению гемоглобина и увеличению скорости оседания эритроцитов крови.

Выводы

1. Выраженность клинических проявлений не во всех случаях сочетались с морфологическими изменениями. Незначительные клинические проявления иногда наблюдаются при выраженных морфологических изменениях, что чаще отличалось при HBV инфекции и, наоборот, при выраженной клинической симптоматике морфологические изменения могли быть незначительными, чаще при HBV инфекции.

2. По данным лабораторных показателей также трудно оценить состояние больного ЦП. Биохимические показатели мало отличались при ЦП различной тяжести течения ЦП. Показатели активности АлАТ, у 28,2% больных были нормальными. Нарушений пигментного обмена у 53,4% больных не отмечалось. Достоверное снижение альбумина отмечено при ЦП класса В ($p < 0,05$) и С ($p < 0,005$). Выявленные изменения белкового спектра крови свидетельствовали о стойкости нарушения белкового обмена в результате угнетения белково-синтетической функции печени, что свидетельствует о формировании ЦП. Таким образом, результаты изучения показателей обмена билирубина и активности АлАТ свидетельствуют о том, что при ЦП эти критерии весьма условные.

3. Таким образом, клинические признаки ЦП крайне вариабельны. Диагностика этого заболевания требует комплексного подхода.

4. Уровень α -ФП достоверно отражал функциональное состояние печени и может служить показателем перехода в ЦП.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сторожаков Г.И., Мерзликина Н.Н., Федоров И.Г. Анализ летальности у больных циррозом печени. *Российский медицинский журнал*. 2009; 4: 10–4.
2. Ивашкин В.Т., Ющук Н.Д., Климова Е.А., Маевская М.В., Хнойко О.О., Шестякова И.В. и др. *Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С*. М.; 2017.
3. European Association for the study of the Liver (EASL). Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *Journal of Hepatology* 2011; 55: 245–64.
4. European Association for the study of the Liver (EASL). Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology*, 2012; 57: 167–85.
5. Ивашкин В.Т. *Болезни печени и желчевыводящих путей. Руководство для врачей под ред. В.Т. Ивашкин. 2-е издание*. М.: Издательский дом «М–Вести»; 2005.
6. Минушин О.Н., Масловский Л.В., Фролова А.А. Цирроз печени: этиологические и прогностические аспекты. *Фарма-тека*. 2013; 14: 98 – 103.
7. Chen CJ, Yang HI, Su J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA*. 2006; 295: 65–73.
8. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015; 386: 743–800.
9. Lee M-H, Yang H-I, Liu J, et al. R.E.V.E.A.L.-HBV Study Group: Prediction models of long-term cirrhosis and hepatocellular carcinoma risk in chronic hepatitis B patients: risk scores integrating host and virus profiles. *Hepatology*. 2013; 58: 546–54.
10. Li Y., Wang H., Li D., Hu J., Wang H. et al. Occult hepatitis B virus infection in Chinese cryptogenic intrahepatic cholangiocarcinoma patient population. *J. Clin. Gastroenterology*. 2014; 48(10): 878–82.
11. Schweitzer A., Horn J., Mikolajczyk R.T., Krause G., Ott J.J. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. *Lancet*. 2015; 386: 1546–55.

REFERENCES

1. Storozhakov G.I., Merzlikina N.N., Fedorov I.G. Analysis of mortality in patients with liver cirrhosis. *Rossiyskiy Meditsinskiy zhurnal*. 2009; 4: 10–4. (in Russian)
2. Ivashkin V.T., Yushchuk N.D., Klimova E.A., Mayevskaya M.V., Khnoiko O.O., Shestyakova I.V. et al. Recommendations on the diagnosis and treatment of adult patients with hepatitis C. [*Rekomendatsii po diagnostike i lecheniu vzroslykh bolnykh gepatitom C*]. Moscow; 2017. (in Russian)
3. European Association for the Study of the Liver (EASL). Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *Journal of Hepatology*. 2011; 55: 245–64.
4. European Association for the Study of the Liver (EASL). Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology*. 2012; 57: 167–85.
5. Ivashkin V.T. Diseases of the liver and biliary tract. *Rukovodstvo dla vrachey pod redakciey V.T. Ivashkin*. 2 izdanie. Moscow; Izdatelskiy dom «M - Vesti», 2005. (in Russian)
6. Minushin O.N., Maslovskiy L.V., Frolova A.A. Cirroz pecheni: etiologicheskie i prognosticheskie aspekti. *Farmateka*. 2013; 14: 98–103. (in Russian)

7. Chen CJ, Yang HI, Su J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA*. 2006; 295: 65–73.
8. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015; 386: 743–800.
9. Lee M-H, Yang H-I, Liu J, et al. R.E.V.E.A.L.-HBV Study Group: Prediction models of long-term cirrhosis and hepatocellular carcinoma risk in chronic hepatitis B patients: risk scores integrating host and virus profiles. *Hepatology*. 2013; 58: 546–54.
10. Li Y., Wang H., Li D., Hu J., Wang H. et al. Occult hepatitis B virus infection in Chinese cryptogenic intrahepatic cholangiocarcinoma patient population. *J. Clin. Gastroenterology*. 2014; 48(10): 878–82.
11. Schweitzer A., Horn J., Mikolajczyk R.T., Krause G., Ott J.J. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. *Lancet*. 2015; 386: 1546–55.

Поступила 16.10.2019
Принята в печать 04.12.2019

Сведения об авторах:

Абдукадырова М.А., доктор мед. наук, ст. науч. сотр., руководитель гранта НИИ Вирусологии Минздрава Республики Узбекистан.