

М.А. Иванова, Н.А.Борисова, Л.Ф. Азнабаева

**ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ, КЛИНИЧЕСКИЕ, ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ
АСПЕКТЫ ОПОЯСЫВАЮЩЕГО ГЕРПЕСА В БАШКОРТОСТАНЕ**

Республиканская клиническая больница имени Г.Г. Куватова, г. Уфа

Реферат. В Башкортостане выявлен высокий уровень распространенности герпесзosterной инфекции с тенденцией к росту заболеваемости на протяжении последнего десятилетия (в ряде административно-территориальных единиц в 2–3 раза). Наиболее частыми осложнениями опоясывающего герпеса явились длительная постгерпетическая невралгия, прогрессирование cerebrovascularной патологии. Во всех стадиях заболевания регистрировалась несостоительность T-клеточного иммунитета и фагоцитарного звена защиты, которая была более выражена у больных с наличием осложнений в отдаленные сроки наблюдения. Сделаны выводы о необходимости исследования иммунного статуса у больных с герпетической инфекцией и ее осложнениями.

М.А. Иванова, Н.А. Борисова, Л.Ф. Азнабаева

**БАШКОРТСТАНДА ТАРАЛГАН ТИМР•У
АВЫРУНЫ• ЭПИДЕМИОЛОГИК, КЛИНИК,
ИММУНОЛОГИК АСПЕКТЛАРЫ**

Башкортстанда герпесзостер инфекцияне таралуы югари д•р•••г• •итте: со•ги дист• елда аерым административ-территориаль бер•млекл•рд• леге чир бел•н авыручылар саны 2-3 тапкырга арты. Д•вамлы постгерпетик невралгия, cerebrovascular патологияне көч•я баруы урап алынмалы герпес авыруны• и• еш катлаулану төрл•ре булып тора. Чирл•рне• барлык стадиял•ренд• д• Т-күз•н•кчел иммунитеты бел•н саклануны• фагоцитар буыны төпсезлеге терк•лг•н. Герпетик инфекция h•м аны• өзлеге бел•н чирл•учел•рне• иммун статусын тикшеру кир•клиге турында н•ти•л•р ясалды.

М.А. Ivanova, N.A. Borisova, L.F. Aznzbajeva

**EPIDEMIOLOGIC, CLINICAL AND IMMUNOLOGIC
ASPECTS OF HERPES ZOSTER IN BASHKORTOSTAN**

In Bashkortostan there was revealed a high incidence of herpes zoster infection, and during the last decade there was a growth tendency. The most frequent complications of herpes zoster were long-lasting postherpetic neuralgia and progressing of cerebrovascular pathology. At all stages of the disease insufficiency of T-cell immunity and protection phagocytic chain were registered, which were mostly manifested in patients, having complications at retard terms. We came to conclusions that it is necessary to study immune status in patients with herpetic infection and its complications.

Опоясывающий герпес (ОГ) — широко распространенное заболевание среди населения всех стран. Его частота, по данным обращаемости, повсеместно растет, достигая 20—200 случаев на 100 тысяч населения в год [4, 6]. Увеличиваются контингенты больных ОГ среди лиц с иммунодефицитными состояниями различного генеза, а также среди лиц пожилого и старческого возраста [1, 17]. В то же время государственный статистический учет герпесвирусных инфекций в России не производится [7]. С этих позиций изучение эпидемиологических особенностей на региональном уровне является весьма актуальной задачей.

В развитии болезни выявляются стадии prodromов, развернутой клинической картины (острый период), реконвалесценции, остаточных явлений (отдаленных последствий). Поражения нервной системы служат обязательным компонентом патологического процесса и характеризуются полиморфизмом. В остром периоде преобладает клиническая картина ганглиорадикулоневрита, которая у 80 % больных сочетается с серозным менингитом [3]. Среди осложнений наиболее часто описывается постзостерная невралгия, которая выявляется у 30—70% больных [9], значительно реже — более тяжелые осложнения в виде синдрома Гийена—Барре, cerebralный ангиит [5,16].

В настоящее время в литературе имеются многочисленные сведения о всестороннем исследовании состояния иммунитета в острой фазе герпетической инфекции [2, 8]. Однако практически отсутствуют подобные сведения у больных в отдаленные периоды заболевания при наличии осложнений.

Целью исследования являлась оценка эпидемиологического состояния герпесзостерной

инфекции в Республике Башкортостан с выявлением особенностей иммунного реагирования у больных в остром периоде, стадии реконвалесценции и при наличии отдаленных последствий (неврологического, сосудистого характера).

Характеристика эпидемиологических показателей (по обращаемости) получена при анализе медицинской документации лечебно-профилактических учреждений Республики Башкортостан (РБ) и статуправления с 1996 по 2005 г. Заболеваемость составляла в среднем 40:100 тысяч населения в год. При этом наблюдалась неравномерность распространенности ОГ в различных городах с колебанием от 2 до 203,9 на 100 тысяч населения в год. Аналогичная тенденция прослеживалась и в сельских районах, где заболеваемость варьировала от 4,8 до 119 в перерасчете на 100 тысяч населения в год. За вышеуказанный период повсеместно регистрировался рост заболеваемости: в Чишминском районе — от 6,83 до 11,66, Бакалинском — от 10,27 до 19,6, Архангельском — от 18 до 48 на 100 тысяч населения в год. В городах выявлялась аналогичная тенденция (в Октябрьском — от 3,66 до 6,75, в Ишимбае — от 50,3 до 52,0, в Сибае — от 33 до 54,2 на 100 тысяч населения в год). Полученные данные демонстрируют неравномерность заболеваемости ОГ в различных регионах РБ. Изучаемый показатель не обнаруживал зависимости от половой принадлежности больных. Распределение обследованных по полу отражало особенности естественного распределения населения: в возрастной группе до 40 лет преобладали мужчины, старше 40 лет — женщины. Больше было больных в возрасте 60 (19,66%) и 70 (25,8%) лет и старше. Летальных случаев от ОГ не наблюдалось. Умерла одна пациентка с тяжелым сопутствующим заболеванием — генерализованной лимфомой в терминальной стадии.

125 больных наблюдались в разные периоды герпетической инфекции. Все они проходили стационарное обследование и лечение. Диагноз ГИ устанавливался на основании клинических данных с использованием критериев по дифференциации герпетических ганглионевритов [10]. Оценивались срок поступления в стационар, состояние при

поступлении (тяжесть определялась выраженнойностью общеинфекционных симптомов, общемозговых явлений, интенсивностью болевого синдрома). Принимались во внимание длительность проромального периода, его конкретные проявления. Анализировались герпетические высыпания — их локализация, одновременность или постепенность возникновения в пределах дерматома, характер, наличие вегетативных проявлений, наличие или отсутствие генерализации, обратное развитие экзантемы. Тщательно исследовались неврологический статус, сопутствующая патология. Углубленно изучались параметры общего анализа крови.

В зависимости от стадии инфекционного процесса пациенты были разделены на три группы. 69 больных наблюдались в остром периоде (до 3 недель от начала болезни), 21 — в стадии реконвалесценции (от 3 недель до 3 месяцев) и 35 — с остаточными явлениями и отдаленными последствиями на протяжении от 3 месяцев до 3 лет от дебюта заболевания. 15 (42,85%) человек из последней группы лечились по поводу выраженного болевого синдрома. 11 (31,42%) на боль не жаловались, но у них доминировала клиника других патологических состояний (цереброваскулярные заболевания, обострение хронического панкреатита, у одного катаректа после офтальмогерпеса, паркинсонизм, патология вегетативной нервной системы, онкопроцесс). У 9 (25,7%) больных отмечалось сочетание болевого синдрома с цереброваскулярным заболеванием, сахарным диабетом, циррозом печени, пневмонией.

У всех обследованных в остром периоде выявлялся ганглиорадикулоневрит. Топика его соответствовала расположению экзантемы (различной по распространенности и степени). Преобладала (55,2%) грудная локализация процесса, затем по частоте следовала краниальная (23,2%), шейная (12%) и поясничная (9,6%). Приведенные данные соответствовали литературным. По тяжести состояния пациенты распределялись следующим образом: 61,6% находились в удовлетворительном, 32,24% — в среднетяжелом, 6,16% — в тяжелом состоянии. У одного больного это заболевание явилось

маркером ВИЧ-инфекции. В отдаленные периоды ОГ наиболее частым осложнением была постзостерная невралгия, которая зарегистрирована более чем у 60 % больных. При этом она чаще становилась непосредственным продолжением болей острого периода, значительно реже — после светлого промежутка различной продолжительности. Мы также смогли отметить у больных, перенесших ОГ отчетливое прогрессирование сосудистых заболеваний нервной системы или их возникновение (чаще по прошествии временного интервала в несколько месяцев).

Состояние иммунной системы пациентов оценивали по абсолютному и относительному содержанию лимфоцитов и их субпопуляционному составу (НПЦ “Медбиоспектр”, Москва) — CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD22⁺, CD16⁺, HLA-DR⁺, CD25⁺, CD71⁺, CD95⁺ лимфоцитам в реакции непрямой иммунофлюоресценции с использованием моноклональных антител. Содержание сывороточных иммуноглобулинов основных классов (IgA, IgM, IgG) тестировалось методом радиальной иммунодиффузии (Manchini J., 1965), циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) — в условных единицах методом осаждения в 3,75% растворе полиэтиленгликоля (м.м. — 6000), активность комплемента — по 50% гемолизу эритроцитов барана в единицах СН₅₀ [12]. Функциональное состояние фагоцитов крови (фагоцитарный индекс в % и фагоцитарный показатель) оценивались соответственно по поглощению микросфер латекса путем подсчета числа фагоцитирующих клеток и количеству поглощенных частиц в перерасчете на один фагоцит [11, 14]. Активацию кислородзависимого метаболизма фагоцитов крови оценивали в реакции восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест) — самопроизвольную (спонтанный НСТ) и после активации латексом (индивидуированный НСТ) и выражали в % активированных фагоцитов и индексом активации (балльный учет активности с помощью цитохимического индекса активации в перерасчете на потенциальный фагоцит) микроскопическим учетом результатов. Активность миелопероксидазы в фагоцитирующих клетках определяли спектрофотометрическим методом [13]. Группу

контроля составили 64 практически здоровых лица (ПЗЛ), у которых в течение 3 месяцев не было соматических и простудных заболеваний. Статистическую обработку данных проводили на ПВЭМ с использованием средств MS Excel 4.0, MS Word 6.0. с использованием стандартных методик вариационной статистики, включая вычисление t-критерия Стьюдента для оценки значимости различия при парных измерениях показателей.

Общим для всех пациентов ОГ являлось снижение содержания цитотоксических лимфоцитов (CD8⁺). На отдаленных этапах заболевания — реконвалесценции и в периоде отдаленных последствий наблюдались наибольшие изменения Т-клеточного звена иммунитета (рис. 1). В эти периоды наряду с вышеуказанными изменениями CD8⁺ отмечались низкие значения Т-лимфоцитов с хелперными свойствами (CD4⁺). У пациентов с наличием отдаленных последствий был также снижен уровень всех зрелых Т-лимфоцитов (CD3⁺).

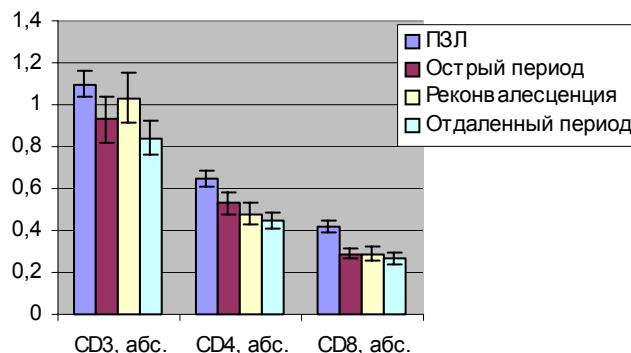


Рис.1. Показатели Т-клеточного звена у больных герпесзостерной инфекцией в различные периоды заболевания.

При оценке состояния Т-клеточного звена иммунитета при герпесзостерной инфекции необходимо отметить, что для острого периода было характерно уменьшение CD8⁺ ($p<0,01$), для периода реконвалесценции — уменьшение как CD8⁺, так и CD4⁺ ($p<0,05$), в отдаленном периоде — угнетение практически всех показателей Т-клеточного иммунитета CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ клеток (соответственно $p<0,05$, $p<0,01$ и $p<0,01$).

Во все периоды наблюдения отсутствовало ожидаемое при воспалении увеличение содержания лимфоцитов с маркерами антигенпрезентации

(HLA-DR⁺), характеризующее активацию иммунного ответа. В остром и отдаленном периодах заболевания (рис. 2) обнаруживалось снижение количества лимфоцитов с маркером ранней активации ($p<0,05$) — рецептором к интерлейкину-2 (CD25⁺).

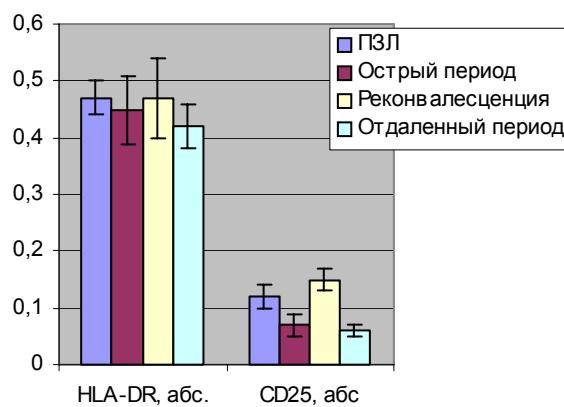
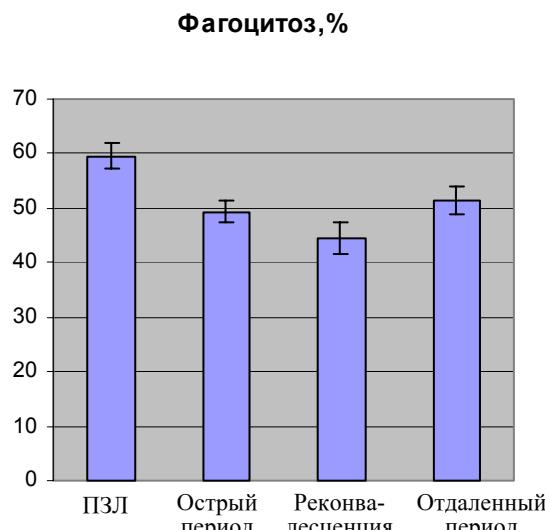


Рис.2. Маркеры ранней и поздней активации иммунного ответа у больных герпесзостерной инфекцией в различные периоды заболевания.



Фагоцитоз, %

Миелопероксидазная активность

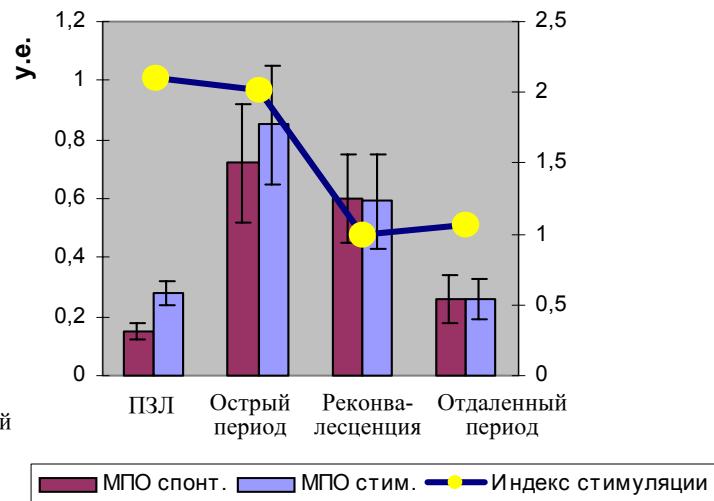


Рис.3. Показатели функциональной активности нейтрофилов крови больных герпесзостерной инфекцией в различные периоды заболевания.

Полученные данные свидетельствовали о нарушении механизмов активации иммунной системы во все периоды заболевания как на ранних, так и на поздних стадиях воспаления.

Результаты изучения показателей гуморального звена иммунной системы также обнаруживали ареактивность, что выражалось в отсутствии

динамики содержания антител и значительном снижении уровня IgM ($p<0,01$) у больных в периоде реконвалесценции.

Анализ показателей фагоцитарного звена иммунной системы показал зависимость функционального состояния нейтрофилов от периодов заболевания (рис. 3).

Во все периоды заболевания имело место ослабление ($p<0,01$, $p<0,001$ и $p<0,05$) поглотительной способности нейтрофилов (фагоцитарный индекс). В то же время переваривающая способность клеток не изменялась (НСТ-тест). В ранние сроки заболевания (в остром периоде и при реконвалесценции в фагоцитах) также отмечалась активация ($p<0,05$) миелопероксидазной активности (МПО). Однако начиная с периода реконвалесценции и в отдаленном периоде наблюдалось значительное снижение резервных возможностей клеток ($p<0,001$) в виде низкого индекса стимуляции, не превышавшего 1,0.

Таким образом, в Башкортостане выявлен высокий уровень распространенности герпесзостерной инфекции, особенно у лиц старших возрастных групп. Отмечена тенденция к существенному росту заболеваемости в течение последнего десятилетия — в ряде административно-территориальных единиц в 2-3 раза.

Отдаленные последствия ОГ чаще всего проявлялись клиникой постгерпетической невралгии и появлением или нарастанием симптомов ЦВБ. Во всех стадиях заболевания выявлялась несостоительность Т-клеточного и фагоцитарного звеньев иммунной системы, которая была более выраженной у больных с наличием осложнений в отдаленные сроки наблюдения. Полученные данные необходимо иметь в виду при проведении лечебно-диагностических мероприятий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андрейчук М.А., Савчак В.И. // Врачебное дело. — 1989. — № 6. — С. 8—11.
2. Афонина Л.Ю. Клинико-иммунологическая характеристика опоясывающего герпеса с учетом применения противовирусных препаратов: Дисс. ...канд. мед. наук.— СПб, 1995.
3. Белянская И.Г. Клинико-неврологические варианты опоясывающего герпеса: Диагностика, прогнозирование, лечение: Автoref. дисс. ... канд. мед. наук.— СПб, 1996.
4. Глинских Н.П. Герпесвирусы человека / Неизвестная эпидемия: герпес. — Смоленск, 1997. — С.6—19.
5. Деконенко Е.П. Формы неврологических нарушений при варicелла-зостерной инфекции. / Тез. IX Всероссийск. съезда неврол. — Ярославль, 2006. — С. 569.
6. Ильинская Г.Ю. // Пульс мед. — 2004. — № 1—2. — С. 7—8.
7. Кокоткин И.Ю. Состояние организации научных исследований лабораторной диагностики и лечение герпесвирусных инфекций / Мат. научно-практик. конф. “Герпесвирусные инфекции в практике врачей акушеров-гинекологов, дерматовенерологов и неврологов”. — М., 2006. — С. 3—12.
8. Корсакова И.И., Пашанина Т.П. // Эпидемиология и инфекционные болезни.— 2004. — №3. — С. 32—34.
9. Малаховский В.В. Микропунктура в комплексном лечении постгерпетической невралгии: клинико-психофизиологические аспекты: Дисс. ... канд. мед. наук.— М., 2001.
10. Михайленко А.А. // Клин. мед. — 1987. — №10. — С.116—118.
11. Ройт А., Д. Брастофф, Мейл М. Иммунология. — М., 2000.
12. Справочник. Лабораторные методы исследования в клинике. / Под ред. проф. В.В. Менышикова. — М., 1987.
13. Хаитов Р.М. Пинегин Б.В., Истамов Х.И. Экологическая иммунология.
14. Шишкун В.Л., Сперанский В.В., Загидуллин Ш.З. Принципы и методы выявления иммунопатологических состояний при инфекционных, аутоиммунных и аллергических заболеваниях. / Инф.-метод. письмо. — Уфа, 1987.
15. Kennett Sch. // Clin. Infec. Diseases. — 2001.— Vol. 32.— P.1481—1486.
16. Kochanowski J., Stepniak I. et al. // Neurol. i neurochir. Pol. — 2003. — Vol.37. — P.243— 249.
17. Tomonari A., Iseki T. et al. // British Journal of Hematology. — 2003. — Vol.122. — P.802—805.
18. Zak-Prelich M., Mc. Kenzie et al. // Clin. And Exp. Immunol. — 2003. — Vol. 131. — №2. — P. 318—323.

Поступила 03.03.07.

