

САБУРОВА ОКСАНА АНДРЕЕВНА

**ОЦЕНКА СОДЕРЖАНИЯ МЕДИАТОРОВ ИММУННОГО ОТВЕТА  
У БОЛЬНЫХ ОПОЯСЫВАЮЩИМ ЛИШАЁМ И ЕЁ ЗНАЧЕНИЕ  
В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ТЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ**

3.1.22. Инфекционные болезни

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Казань – 2025

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор **Собчак Девора Михайловна**.

**Официальные оппоненты:**

**Скрипченко Елена Юрьевна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий научно-исследовательским отделом нейроинфекций и органической патологии нервной системы федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства».

**Васильев Валерий Викторович**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры инфекционных болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «26» февраля 2026 года в 10:00 на заседании объединенного диссертационного совета 99.2.061.02 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России (420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49Б) и на сайте (<https://kazangmu.ru>).

Автореферат разослан «\_\_\_» 2026 года.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, доцент

**Тафеева Елена Анатольевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** Опоясывающий лишай (ОЛ) является одной из актуальных проблем современной медицины. На сегодняшний день наблюдается рост заболеваемости герпесвирусными инфекциями, в том числе и ОЛ (Викулов Г.Х., 2014). По распространенности семейство вирусов занимает второе место среди всех вирусных инфекций и составляет от 4,5 до 11,8 случая на 1000 в старших возрастных группах (Викулов Г.Х., Орадовская И.В., Колобухина Л.В., 2022).

Герпесвирусы широко распространены в человеческой популяции, способны поражать практически все органы и системы организма, вызывая латентную, острую и хроническую формы инфекции. Возбудитель ОЛ обладает способностью длительно персистировать в организме человека. *Varicella zoster virus* (VZV) сохраняется в нервных ганглиях человека пожизненно в виде латентной инфекции. Реактивация вируса происходит вследствие терапии иммунодепрессантами, при ВИЧ-инфекции либо при других заболеваниях, которые сопровождаются иммунной недостаточностью (Hansson E., 2017).

Герпесвирусы имеют различные механизмы уклонения от иммунного ответа. Помимо способности VZV к персистенции в нейронах сенсорных ганглиев, он может продуцировать новые вирионы в клетках иммунной системы. Это приводит к нарушениям клеточного и гуморального иммунного ответа и развитию вторичного иммунодефицита.

В процессе длительной эволюции и в связи с вынужденным сосуществованием с организмом человека герпесвирусы выработали различные молекулярные механизмы защиты от распознавания и элиминации иммунной системой. Основная роль при первичном противовирусном ответе принадлежит клеточному иммунитету (Исаков Д.В., 2021).

Тяжелые и рецидивирующие формы герпесвирусных инфекций требуют определения показателей иммунного ответа для понимания характера и причины иммунодефицитного состояния, что может быть решающим в тактике комплексного подхода врача к диагностике и лечению заболевания и его осложнений.

Одним из частых осложнений ОЛ является постгерпетическая невралгия (ПГН), которая наблюдается у 30% больных. У 15% пациентов болевой синдром сохраняется в течение 2-х лет, вызывая потерю трудоспособности, изменения психический и эмоциональный статус (Менделевич Е.Г., Менделевич С.В., 2014).

У пациентов с рецидивирующими герпесвирусными инфекциями, как правило, возникают изменения в разных звеньях иммунного ответа, нарушение

синтеза эндогенного интерферона, снижение активности NK-клеток и Т-лимфоцитов (Gershon A.A., Gershon M.D., 2017; Sen N., Sung P. et al., 2018).

**Степень разработанности темы исследования.** По данным отечественных и зарубежных источников, на сегодняшний день активно изучается роль различных медиаторов иммунного ответа при развитии герпесвирусных инфекций (Кныш С.В. и др., 2019; Бикбаева Т.В., 2016; Огородова Л., 2010). Однако отсутствуют данные об изучении показателей иммунного ответа: интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ), интерферона- $\gamma$  (ИФН- $\gamma$ ), интерферона- $\alpha$  (ИФН- $\alpha$ ) у пациентов с разными вариантами течения ОЛ и при формировании осложнений. Комплексный анализ оценки уровня провоспалительных медиаторов при обследовании пациентов с ПГН свидетельствует о развитии Т-клеточного иммунодефицита и нарушении синтеза медиаторов иммунного ответа. Установлены факторы, способствующие формированию ПГН у пациентов с ОЛ. Герпесвирусы способны блокировать белки HLA I, HLA II, что снижает продукцию ИФН- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$ , нарушая функцию макрофагально-фагоцитарной системы.

**Цель исследования** - определить прогностические критерии формирования постгерпетической невралгии у больных опоясывающим лишаём для оптимизации тактики ведения пациентов.

**Задачи исследования:**

1. Оценить клинические особенности ОЛ и частоту определения ДНК VZV методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в плазме крови у пациентов с опоясывающим лишаём.

2. Изучить содержание ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИФН- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$  у больных опоясывающим лишаём в зависимости от течения болезни и сопутствующих заболеваний, в зависимости от результатов определения ПЦР дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) VZV.

3. Оценить влияние клинических характеристик пациента, репликативной активности VZV, показателей медиаторов иммунного ответа на формирование постгерпетической невралгии и определить значимые предикторы её развития.

4. Разработать модель прогноза развития постгерпетической невралгии на основании комплексного анализа изученных показателей и их взаимосвязей.

**Научная новизна.** Впервые показана сопряженность формирования ПГН с активностью репликации VZV. У 42,8% больных с осложненным течением ОЛ при последующем формировании ПГН на 4-й неделе болезни регистрируется феномен вирусемии.

У 89,3% наблюдаемых пациентов установлена значимая супрессия синтеза ИФН- $\gamma$  в острый период болезни, что подтверждает формирование слабых Т-эффекторных механизмов Th1-иммунного ответа. Предиктором формирования

ПГН являются положительные результаты ПЦР ДНК VZV в сыворотке крови на 4 неделе болезни.

Разработана прогностическая модель вероятности развития ПГН у пациентов с ОЛ, где учитывалась длительность вирусемии, локализация высыпаний, содержание ИФН- $\gamma$  в острую фазу болезни. Общая диагностическая эффективность модели составила 74,5%.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Установлено, что благоприятным прогностическим критерием неосложненного течения ОЛ является активация синтеза ИФН- $\gamma$  в острый период болезни. Это характеризует формирование адекватного иммунного ответа, пролиферацию и дифференцировку Т-лимфоцитов, цитолиз клеток-мишеней, переход к латентной инфекции, что соответствует нормализации клинико-лабораторных показателей. Показано, что у этих пациентов к 4 неделе заболевания регистрировались отрицательные результаты ПЦР ДНК VZV в сыворотке крови у 82,3%, что свидетельствовало о завершении активной репликации вируса.

Установлена связь иммунных показателей с тяжестью клинической формы ОЛ. У 65% пациентов с тяжелой формой ОЛ определялось угнетение синтеза интерлейкина-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ) и ИЛ-6, что характеризовало супрессию Th1-эффекторных механизмов.

Показано, что супрессия синтеза ИФН- $\gamma$  в острую фазу болезни является неблагоприятным прогностическим фактором. При последующем формировании ПГН угнетение синтеза ИФН- $\gamma$  сопровождается сохранением активной репликации VZV.

Создана прогностическая модель, где учитываются клинико-лабораторные показатели, с помощью которых можно прогнозировать риск развития ПГН в острую фазу ОЛ. Для этого разработан онлайн-калькулятор, который находится в открытом доступе по ссылке: <https://dash.elfsight.com/widget/6e1aa5fb-3634-40a8-b567-4218983d7007>

Результаты исследований реализуются в практике работы Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Нижегородской области «Инфекционная клиническая больница №23» г. Нижнего Новгорода (17.05.2023). Теоретические положения и практические рекомендации внедрены в научный и учебный процесс кафедры инфекционных болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (10.03.2023).

**Методология и методы исследования.** Методология научной работы состояла в комплексном подходе к изучению клинико-лабораторных особенностей ОЛ при разных вариантах течения болезни. При выполнении работы использовались клинический, лабораторный (иммуноферментный, молекулярно-генетический) и статистический методы исследования.

**Положения, выносимые на защиту:**

1. Постгерпетическая невралгия у пациентов с опоясывающим лишаем формируется на фоне дисбаланса продукции медиаторов иммунного ответа (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИФН- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$ ) с преимущественной супрессией Th1-эффекторных механизмов.

2. Маркерами формирования ПГН являются: локализация высыпаний на голове, угнетение синтеза ИФН- $\gamma$  в сыворотке крови в острый период основного заболевания, положительный результат ПЦР ДНК VZV в сыворотке крови на 4 неделе болезни.

3. Разработанная модель на основе учета клинико-лабораторных данных позволяет прогнозировать вероятность развития ПГН у пациентов ОЛ с диагностической эффективностью 74,5%.

**Степень достоверности и апробация результатов.** Степень достоверности результатов и выводов научной работы определялась использованием современных методов обработки результатов, отбора больных и анализа полученных результатов. Обоснованность результатов научной работы подтверждалась достаточным количеством обследованных пациентов, однородностью выборки, применением необходимых методов статистического анализа доказательной медицины.

Научная работа доложена на IX межрегиональной междисциплинарной научно-практической конференции «Актуальные инфекционные болезни Волго-Вятского региона» (Н.Новгород, 2019), на II Всероссийской международной XIII научной сессии молодых ученых и студентов «Современные решения актуальных научных проблем в медицине» (Н.Новгород, 2019), на Региональной научно-практической конференции «Актуальные проблемы ВИЧ-инфекции. Организация лабораторной диагностики ВИЧ-инфекции и хронических вирусных гепатитов» (Н.Новгород, 2023), на V Научно-практической конференции с международным участием «Современные вызовы терапии инфекций» (Москва, 2023), на заседаниях проблемных комиссий по иммунологии, эпидемиологии и инфекционной патологии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России.

Результаты исследования опубликованы в 7 печатных работах, в том числе 3 статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК при

Министерстве науки и высшего образования РФ, из них 2 статьи в научных изданиях, индексируемых международной базой данных Scopus.

**Личное участие автора** заключалось в разработке модели исследования, формулировке цели и задач на всех этапах научной работы, осуществлении наблюдения за больными с ОЛ в условиях стационара. Было получено информированное согласие от пациентов на участие в научном исследовании. Заполнялась медицинская документация, проводилась разработка клинико-лабораторных карт больных. Осуществлялся сбор, анализ и интерпретация лабораторных показателей и клинико-анамнестических данных, статистическая обработка и обобщение полученных результатов. Были изучены и проанализированы материалы и публикации отечественной и зарубежной литературы по теме научной работы. Сформулированы выводы, заключение диссертации и практические рекомендации.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, 4 глав (обзор литературы, материалы, методы, состав и характеристика больных, 2 главы по результатам собственных исследований), заключения, выводов и практических рекомендаций, списка литературы, включающего 62 отечественных и 74 иностранных источников. Диссертация изложена на 134 страницах печатного текста, документирована клиническими примерами из 10 историй болезни, иллюстрирована 31 таблицей и 10 рисунками.

**Соответствие диссертации паспорту научной специальности.** Диссертационное исследование соответствует специальности 3.1.22. Инфекционные болезни. Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Во введении** представлены актуальность темы исследования, сформулированы цель и задачи, отражена научная новизна, практическая значимость, материалы и методы исследования, приведены основные положения, выносимые на защиту, степень достоверности, апробация и внедрение результатов исследования, личный вклад автора, публикации, структура и объем диссертации.

**В первой главе** представлен обзор отечественной и зарубежной литературы. Показаны современные проблемы иммуногенеза герпесвирусных инфекций и ОЛ, клиники, лабораторной диагностики, актуальные направления терапии. Определены предполагаемые факторы, способствующие развитию ПГН при ОЛ.

**Во второй главе** представлен дизайн диссертационного исследования, материалы и методы, объем исследований.

В ходе данной работы оценивался состав пациентов с ОЛ в зависимости от различных характеристик группы: пола, возраста, клинической картины заболевания, локализации высыпаний, течения инфекции, сопутствующих заболеваний, лабораторных показателей. Проводилась оценка содержания медиаторов иммунного ответа у больных с опоясывающим лишаем в зависимости от пола, возраста, клинико-лабораторных показателей. Изучалось содержание медиаторов иммунного ответа в зависимости от особенностей течения болезни, при разной репликативной активности VZV, при формировании ПГН. Определялись критерии прогноза формирования ПГН.

Диагноз ОЛ устанавливался в соответствии с общепринятыми критериями. У всех больных учитывались особенности клинического течения болезни, результаты общеклинических и биохимических исследований. У пациентов с ОЛ активность репликации VZV подтверждалась обнаружением ДНК VZV в сыворотке крови. Для определения ДНК вируса использовался качественный метод ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией (ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной»).

Иммуноферментный (ИФА) твердофазный метод использовался для определения содержания медиаторов иммунного ответа ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИФН- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$  в сыворотке венозной крови, в работе применялись отечественные тест-системы (производитель ФБУН ГНЦ БВ «Вектор» Новосибирск). Забор материала проводился при первичном обследовании и в конце 1,2,3,4 недели наблюдения.

В группу контроля включены 60 здоровых доноров. Определены показатели ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИФН- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$  у здоровых доноров, которые соответствовали 59,2 [58,4 - 65,3] Пг/мл, 53,4 [50,3 - 54,5] Пг/мл, 48,4 [42,2 - 49,6] Пг/мл, 58,5 [54,2 - 61,5] Пг/мл.

Описательная статистика представлена медианой с оценкой интерквартельного размаха, а также вычислением среднего арифметического со стандартным отклонением. Для определения качественных данных использовались критерий  $\chi^2$  критерий Пирсона, критерий Фишера. Рассчитывалось отношение шансов (ОШ) с оценкой их 95% доверительных интервалов (ДИ).

Принадлежность к нормальному распределению определяли по критерию Колмогорова-Смирнова. Для сравнения двух количественных показателей применялись критерий Стьюдента и U-критерий Манна-Уитни. В случае нормального распределения использовался t- критерий Стьюдента. В случае распределения отличного от нормального – U-критерий Манна-Уитни. Связь между количественными показателями оценивались с помощью

корреляционного анализа, с помощью множественной линейной регрессии (критерий Пирсона, критерий Спирмена). При построении прогностической модели развития ПГН была использована бинарная логистическая регрессия (с отбором факторов методом исключения), пороговое значение логистической функции определено с помощью ROC-анализа. Для количественной оценки ROC-кривых рассчитывалась площадь под ROC кривыми – area under curve (AUC).

Полученные результаты при проверке гипотез считались статистически значимыми при уровне  $p < 0,05$ . Статистическую обработку данных выполняли с помощью программного обеспечения IBM SPSS Statistics (Версия 26.0 для Windows).

Исследования проводились на базе ГБУЗ НО «Инфекционная клиническая больница №2» г. Н.Новгорода (2012 – 2022). Критериями включения в исследование являлись пациенты старше 18 лет, с впервые выявлением ОЛ, среднетяжелой и тяжелой формы, поступление в стационар на 1–5 день болезни, наличием информированного согласия пациента на участие в исследовании. Критерии исключения: отсутствие информированного согласия пациента на участие в исследовании и отсутствие связи с ним, наличие беременности, ВИЧ-инфекция, лечение глюкокортикоидами (ГКС), цитостатиками, лучевой терапией, ОЛ с глазными осложнениями, диссеминированные формы ОЛ.

Клинико-лабораторные показатели изучались у 122 больных с опоясывающим лишаём, из них 60 (49%) мужчин, 62 (51%) женщины в возрасте от 35 до 85 лет (средний возраст пациента – 66,5 лет). Младшую возрастную группу (менее 60 лет) составили 35 пациентов, старшую возрастную группу (более 60 лет) – 87 больных. У 102 пациентов была зарегистрирована среднетяжелая форма ОЛ, тяжелая форма ОЛ – у 20 больных.

Было установлено два варианта течения ОЛ: неосложненное течение и группа пациентов с последующим формированием ПГН. Группа с неосложненным течением составила – 94 больных, группа с последующим формированием ПГН – 28 пациентов.

Неосложненное течение характеризовалось нормализацией клинико-лабораторных показателей и элиминацией вируса к 4-й неделе болезни.

Группа пациентов с последующим формированием ПГН определялась формированием болевого синдрома, который по локализации соответствовал пораженному ранее вирусом дерматому или нескольким дерматомам и сохранялся более 4-х месяцев после перенесенной инфекции. В этой группе пациентов, как правило, были зарегистрированы положительные результаты индикации ДНК VZV на 4 неделе болезни.

В третьей главе были отражены результаты определения ПЦР ДНК VZV у больных ОЛ в зависимости от пола, возраста, формы тяжести, наличия сопутствующих заболеваний, клинико-биохимических показателей. Не удалось выявить статистически значимых различий по частоте определения ДНК VZV в изучаемых группах. Однако, может быть протективное действие этих факторов на Т-эффекторные механизмы иммунного ответа и сохранение активной репликации вируса. Это может влиять на длительность персистенции VZV и развитие осложнений, повреждение нейронов и повышение возбудимости болевых рецепторов.

Было установлено, что показатели ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 были в 2 раза выше у больных со среднетяжелой формой болезни по сравнению с тяжелой (145,2 [141,9–149,6] Пг/мл и 72,6 [69,7–74,3] Пг/мл; 128,2 [125,7–130,9] Пг/мл и 75,4 [71,2–76,3] Пг/мл соответственно  $p=0,008$ ,  $p=0,002$ ). Это подтверждает иммуносупрессию у пациентов с тяжелой формой ОЛ.

Было показано, что у пациентов со среднетяжелой формой болезни повышение содержания ИЛ-1 $\beta$  более 2-х норм отмечено у 68,6%, при тяжелой форме болезни повышение уровня ИЛ-1 $\beta$  более 2-х норм определялось у 35,0% больных по данным первичного обследования (Таблица 1).

Таблица 1 – Частота повышения ИЛ-1 $\beta$  у пациентов с ОЛ с тяжелой и среднетяжелой формой (по данным первичного обследования)

Форма ОЛ	ИЛ-1 $\beta$ менее 2-х норм (n=45)		ИЛ-1 $\beta$ более 2-х норм (n=77)		р	ОШ; 95% ДИ
	абс	%	абс	%		
Тяжелая форма ОЛ (n=20)	13	65,0	7	35,0		
Среднетяжелая форма ОЛ (n=102)	32	31,4	70	68,6	0,001	4,06; 1,48–11,15

Примечание – При подсчете данных использовалась норма ИЛ-1 $\beta$  59,2 Пг/мл.

Установлено, что у пациентов с тяжелой формой течения ОЛ угнетение синтеза ИЛ-6 определялось у 80,0% больных, при среднетяжелой форме – у 18,7% пациентов при первичном обследовании (Таблица 2).

Таблица 2 – Частота повышения ИЛ-6 у пациентов с ОЛ с тяжелой и среднетяжелой формой (по данным первичного обследования)

Течение болезни	ИЛ-6 менее 2-х норм (n=35)		ИЛ-6 более 2-х норм (n=87)		р	ОШ; 95% ДИ
	абс	%	абс	%		
Тяжелая форма ОЛ (n=20)	16	80,0	4	20,0	0,001	17,4; 2,05 – 18,31
Среднетяжелая форма ОЛ (n=102)	19	18,7	83	81,3		

Примечание – При подсчете данных использовалась норма ИЛ-6 53,4 Пг/мл.

Эти результаты подтверждают подавление Т-эффекторных механизмов, снижение синтеза ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 у больных с тяжелой формой ОЛ.

Содержание провоспалительных медиаторов изучались у больных ОЛ с неблагоприятным преморбидным фоном. В результате исследования было показано, что содержание ИФН- $\gamma$  в 2 раза ниже у больных с сопутствующими онкологическими заболеваниями по сравнению с пациентами, у которых отсутствовала эта патология ( $72,6 \pm 5,7$  Пг/мл и  $158,2 \pm 7,5$  Пг/мл  $p=0,012$ ). Это также характеризует нарушение иммунных механизмов, подавление синтеза ИФН- $\gamma$ , который является важнейшим регулятором адаптивного иммунного ответа. Было установлено, что у больных с ОЛ с онкологией в анамнезе содержание ИФН- $\gamma$  более 2-х норм определялось у 30,5%. У пациентов с отсутствием онкологических заболеваний уровень ИФН- $\gamma$  более 2-х норм отмечен у 67,5% (Таблица 3).

Таблица 3 – Частота и кратность повышения ИФН- $\gamma$  у пациентов с ОЛ с сопутствующей патологией при первичном обследовании

Показатели иммунного ответа	Онкологические заболевания в анамнезе (n=36)		Отсутствие онкологических заболеваний (n=40)		р	ОШ; 95% ДИ
	абс	%	абс	%		
ИФН- $\gamma$ менее 2 норм (n=38)	25	69,5	13	32,5	0,001	4,7; 1,79 – 12,45
ИФН- $\gamma$ более 2 норм (n=38)	11	30,5	27	67,5		

Примечание – При подсчете данных использовалась норма ИФН- $\gamma$  58,5 Пг/мл.

Это подтверждает развитие механизмов иммуносупрессии у онкологических больных, подавление Т-лимфоцитарного ответа, deregуляции синтеза ИФН- $\gamma$ . Было показано, что у пациентов с положительными

результатами ПЦР ДНК VZV содержание ИФН- $\alpha$  более 2-х норм отмечено у 13,3%, при отрицательных результатах ПЦР ДНК VZV повышение уровня ИФН- $\alpha$  более 2-х норм определялось у 80,6% больных по данным первичного обследования (Таблица 4).

Таблица 4 – Частота и кратность повышения ИФН- $\alpha$  у пациентов с ОЛ с разными результатами определения ПЦР ДНК VZV при первичном обследовании

Показатели иммунного ответа	ПЦР ДНК VZV отрицательна (n=62)		ПЦР ДНК VZV положительна (n=60)		p	ОШ; 95% ДИ
	абс	%	абс	%		
ИФН- $\alpha$ более 2 норм (n=58)	50	80,6	8	13,3	0,001	27,0; 10,21–71,87
ИФН- $\alpha$ менее 2 норм (n=64)	12	19,4	52	86,7		

Примечание – При подсчете данных использовалась норма ИФН- $\alpha$  48,4 Пг/мл.

В результате исследования было выявлено, что уровень ИФН- $\alpha$  может влиять на длительность персистенции VZV. Поэтому подавление синтеза ИФН- $\alpha$  является неблагоприятным фактором, который способствует супрессии Т-клеточных механизмов и сохранению активной персистенции VZV. Было установлено, что у больных с положительными результатами ПЦР ДНК VZV уровень ИФН- $\gamma$  более 2-х норм отмечен у 23,3%, при отрицательных результатах ПЦР ДНК VZV повышение показателей ИФН- $\gamma$  более 2-х норм определялось у 69,3% больных при первичном обследовании (Таблица 5).

Таблица 5 – Частота и кратность повышения ИФН- $\gamma$  у пациентов с ОЛ с разными результатами определения ПЦР ДНК VZV при первичном обследовании

Показатели иммунного ответа	ПЦР ДНК VZV отрицательна (n=62)		ПЦР ДНК VZV положительна (n=60)		p	ОШ; 95% ДИ
	абс	%	абс	%		
ИФН- $\gamma$ более 2 норм (n=57)	43	69,3	14	23,3	0,001	7,43; 3,32–16,65

## Продолжение таблицы 5

Показатели иммунного ответа	ПЦР ДНК VZV отрицательна (n=62)		ПЦР ДНК VZV положительна (n=60)		p	ОШ; 95% ДИ
	абс	%	абс	%		
ИФН-γ менее 2 норм (n=65)	19	30,7	46	76,7	0,001	7,43; 3,32–16,65

Примечание – При подсчете данных использовалась норма ИФН-γ 58,5 Пг/мл.

Таким образом, подавление синтеза ИФН-γ способствует сохранению активной репликации VZV и проникновению вируса в клетки-мишени.

Было установлено, что содержание ИФН-α и ИФН-γ в 2 раза выше у больных, у которых в крови отсутствовала ДНК VZV при исследовании методом ПЦР по сравнению с пациентами, у которых определялась ДНК вируса (135,8 [132,6-137,7] Пг/мл и 68,7 [66,4-70,2] Пг/мл соответственно p=0,014; 156,4 [153,9-158,0] Пг/мл и 72,7 [70,6-75,2] Пг/мл соответственно p=0,016).

Содержание провоспалительных медиаторов изучалось у больных ОЛ с разными показателями лейкоцитов крови.

Было показано, что содержание ИЛ-1β и ИЛ-6 было в 1,5-2 раза выше у больных с воспалительной реакцией крови по сравнению с пациентами, у которых отсутствует лейкоцитоз (138,4 [135,3–140,0] Пг/мл и 63,3 [59,3–65,8] Пг/мл соответственно p=0,012; 146,4 [143,1–149,0] Пг/мл и 62,6 [58,6–65,2] Пг/мл соответственно p=0,006). Это подтверждает взаимосвязь фагоцитарного звена иммунного ответа и системы Т-лимфоцитов, что определяет синтез провоспалительных медиаторов.

Была выполнена оценка множественной линейной регрессии. Наблюдаемая зависимость описывается следующим уравнением:

$$Y_{LE}=3,85 + 0,017 * Хил-1\beta + 0,022 * Хил-6 \quad (1),$$

где Y<sub>LE</sub> – уровень лейкоцитов в клиническом анализе крови, \*10<sup>9</sup>/л, Хил-1β – уровень медиатора иммунного ответа ИЛ-1β в сыворотке венозной крови пациента (Пг/мл), Хил-6 – уровень медиатора иммунного ответа ИЛ-6 в сыворотке венозной крови пациента (Пг/мл).

При увеличении уровня ИЛ-1β на 1 Пг/мл следует ожидать увеличение лейкоцитов в клиническом анализе крови на 0,017\*10<sup>9</sup>/л. Увеличение содержания провоспалительного цитокина ИЛ-6 на 1 Пг/мл ведет к приросту лейкоцитов на 0,022\*10<sup>9</sup>/л.

Полученная регрессионная модель характеризуется коэффициентом корреляции r<sub>xy</sub>=0,75, что соответствует высокой интенсивности связи по шкале Чеддока. Уровень значимости составил p<0,001. Исходя из значения

коэффициента детерминации, модель (1) учитывает 56,8% факторов, определяющих изменения лейкоцитоза в клиническом анализе крови у пациентов с ОЛ. Это подтверждает взаимосвязь и сопряженность функции Т-х1-лимфоцитов и лейкоцитарной реакции крови, так как лейкоциты, макрофаги, гранулоциты являются начальным неспецифическим этапом формирования иммунного ответа и выполняют функцию антигенпрезентирующих клеток.

В результате анализа значений глюкозы и уровня ИФН- $\alpha$  была установлена статистически значимая обратная корреляционная связь умеренной силы по шкале Чеддока ( $\rho = -0.404$ ;  $p=0,013$ ). Увеличение уровня глюкозы сопровождалось снижением содержания ИФН- $\alpha$  в крови пациентов с ОЛ.

Это подтверждает супрессию иммунных показателей на фоне декомпенсированного сахарного диабета и способствует пролонгации инфекции и развитию осложнений.

**В четвертой главе** было показано изучение показателей иммунного ответа у больных ОЛ с неосложненным течением и у пациентов с последующим формированием ПГН. Согласно полученным результатам ПГН регистрировалась у пациентов с локализацией *Herpes zoster* на голове у 37,0%, при другой локализации поражения – у 11,7% (Таблица 6).

Таблица 6 – Частота регистрации ПГН в зависимости от локализации высыпаний у пациентов с ОЛ

Локализация высыпаний	ПГН (n=28)		Отсутствие ПГН (n=94)		p	ОШ; 95% ДИ
	абс	%	абс	%		
Высыпания на туловище (n=68)	8	11,7	60	88,3		4,28; 1,70–10,75
Высыпания на голове (n=54)	20	37,0	34	63,0	0,001	

Риск формирования ПГН у пациентов с ОГ при поражении *n. facialis*, *n. trigeminus* выше, чем у пациентов с другой локализацией ОЛ. Это объясняется особенностями строения черепно-мозговых нервов, развитием сосудистой сети и множественными коллатералями нервных волокон в челюстно-лицевой области. Доля миелинизированных нервных волокон в области головы больше. Поэтому возможна более быстрая передача импульсов в ЦНС. При повреждении ветвей тройничного нерва наблюдается стойкое повышение возбудимости болевых рецепторов.

Наличие ДНК VZV в сыворотке методом ПЦР определялось на 1-й и 4-й неделе болезни. Было установлено, что на 1-й неделе болезни положительные

результаты ПЦР ДНК VZV при неосложненной форме отмечены у 51,1% больных, при последующем формировании ПГН – у 57,1%. Различия между группами статистически незначимы ( $p=0,67$ ).

К 4-й неделе болезни положительный результат ПЦР ДНК VZV при неосложненной форме определялся у 18,0%, при последующем формировании ПГН – у 42,8% больных (Таблица 7).

Таблица 7 – Вероятность развития ПГН по результатам ПЦР ДНК VZV при разных вариантах течения ОЛ на 4-й неделе болезни

Показатели ПЦР	ПГН (n=28)		Отсутствие ПГН (n=94)		p	ОШ; 95% ДИ
	абс	%	абс	%		
ПЦР ДНК VZV обнаружена (n=30)	13	42,8	17	18,0		3,93; 1,58–9,74
ПЦР ДНК VZV не обнаружена (n=92)	15	57,2	77	92,0	0,0049	

Согласно полученным результатам, можно предположить, что длительная вирусемия (до 4-й недели болезни) вызывает повреждение, демиелинизацию нейроцитов в спинномозговых и краиальных чувствительных корешках и узлах. Это способствует формированию патологического возбуждения нейронов и продолжительного болевого синдрома с развитием ПГН.

В процессе наблюдения изучалась частота возникновения ПГН у пациентов в зависимости от срока начала противовирусной терапии. Было показано, что у пациентов с ранним началом приема аналогов нуклеозидов (1-3 сутки болезни) ПГН регистрировалась у 42,9%, при более позднем начале противовирусной терапии (4-5 сутки болезни) – у 57,1% больных ОЛ. В результате проведенного анализа, были получены пограничные статистически значимые различия между изучаемыми признаками.

Было установлено, что при первичном обследовании при развитии ПГН уровень ИФН- $\gamma$  более 2-х норм регистрировался у 10,7%, у пациентов с неосложненным, циклическим течением ОЛ – у 58,5%  $p=0,0001$ . При первичном обследовании содержание ИЛ-6 более 2-х норм при формировании ПГН определялось у 7,1%, при циклическом течении ОГ – у 67%  $p = 0,052$  (Таблица 8, Рисунок 1).

Таблица 8 – Частота повышения ИФН- $\gamma$  у пациентов с последующим формированием ПГН при первичном обследовании

Течение болезни	ИФН- $\gamma$ менее 2 норм (n=64)		ИФН- $\gamma$ более 2 норм (n=58)		p	ОШ; 95% ДИ
	абс	%	абс	%		
Последующее формирование ПГН (n=28)	25	89,3	3	10,7	0,0001	11,53; 3,19–63,89
Отсутствие ПГН (n=94)	39	41,5	55	58,5		

Примечание — При подсчете данных использовалась норма ИФН- $\gamma$  58,5 Пг/мл.

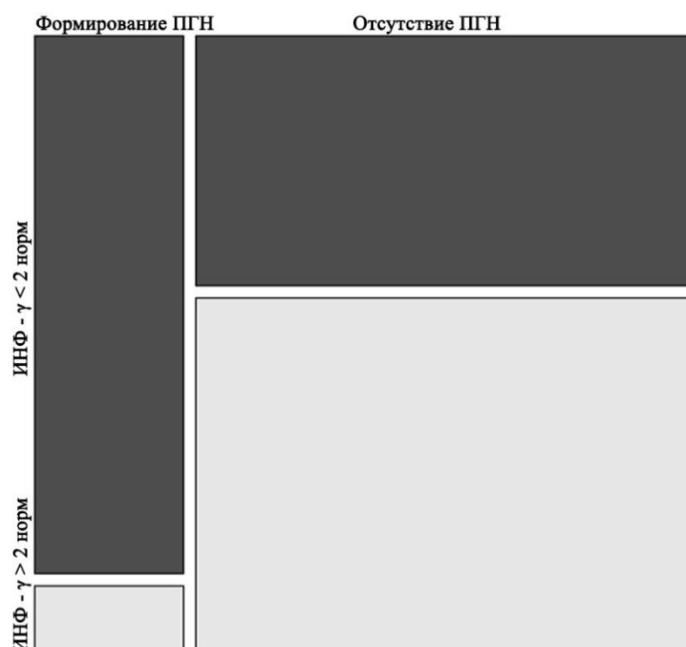


Рисунок 1 – Мозаичная диаграмма для сравнения содержания ИФН- $\gamma$  и наличия ПГН

На рисунке видим, что удельный вес случаев, где содержание ИФН- $\gamma$  в пределах двух норм, в 2 раза больше у пациентов без ПГН. Между сопоставляемыми признаками отмечалась относительно сильная связь (Критерий V Крамера 0,402).

Подавление синтеза ИФН- $\gamma$  является неблагоприятным фактором, который пролонгирует вирусемию. В свою очередь длительная персистенция VZV вызывает дерегуляцию синтеза медиаторов иммунного ответа, и также формирует иммуносупрессию.

У пациентов с ОЛ с последующим формированием ПГН при первичном обследовании содержание ИФН- $\gamma$  ИЛ-6 были в 2 раза ниже по сравнению с больными, у которых зарегистрировано неосложненное течение болезни (138,2

[132,3-140,5] Пг/мл и 62,2 [58,3-64,5] Пг/мл; 151,6 [149,9-152,3] Пг/мл и 68,5 [66,9-69,6] Пг/мл соответственно  $p=0,015$ ,  $p=0,018$ ).

У пациентов с циклическим течением ОЛ наблюдалось плавное снижение содержания ИФН- $\gamma$  и ИЛ-6 с их нормализацией к 4 неделе наблюдения. У больных ОЛ с последующим развитием ПГН показатели ИЛ-6 и ИФН- $\gamma$  оставались на уровне референсных значений (Рисунки 2, 3). У пациентов ОЛ с последующим развитием ПГН, при первичном обследовании и в процессе динамического наблюдения сохраняется супрессия синтеза ИФН- $\gamma$  и ИЛ-6, что подтверждает формирование неполноценного иммунного ответа, сохранение активной репликации VZV, пролонгацию болезни, поражение клеток-мишеней.

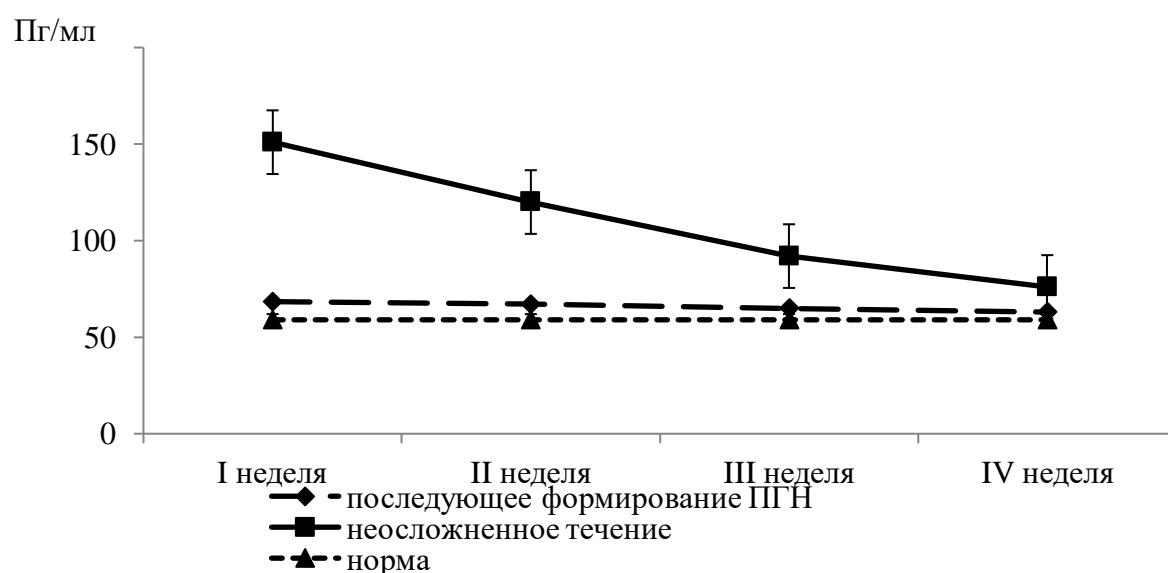


Рисунок 2 – Содержание ИФН- $\gamma$  у пациентов ОЛ с неосложненным течением и с последующим формированием ПГН

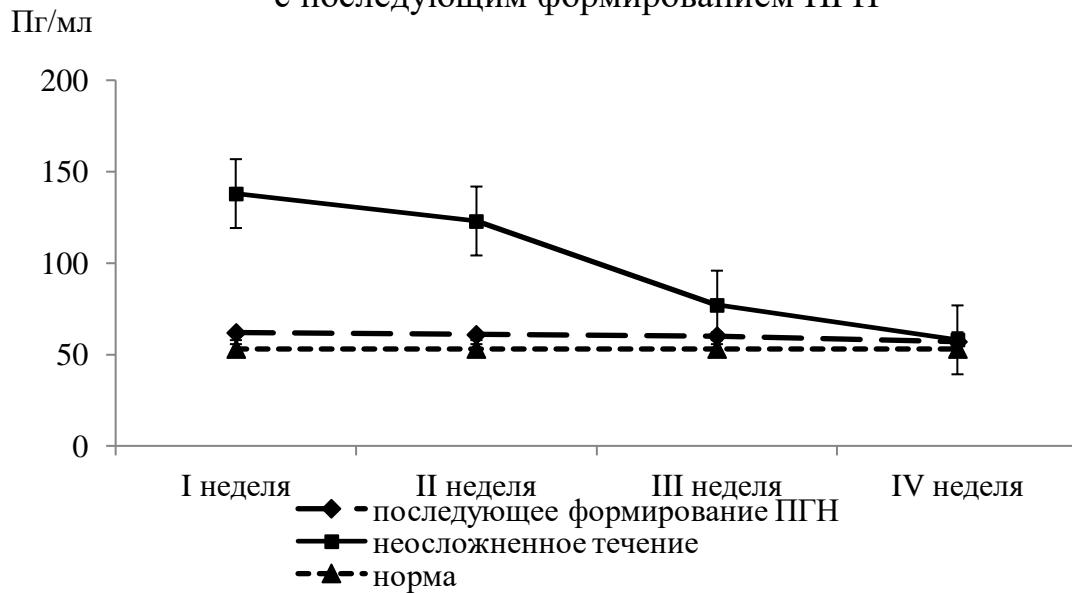


Рисунок 3 – Содержание ИЛ-6 у пациентов ОЛ с неосложненным течением и с последующим формированием ПГН

Была разработана прогностическая модель вероятности развития ПГН у пациентов с ОЛ от различных факторов методом бинарной логистической регрессии с отбором факторов методом исключения. Статистическому анализу подвергались 6 факторов, которые имели, в том числе и пограничную значимость. Была определена оптимальная «точка отсечения», которая являлась критической в модели. Таким образом, значение изучаемых факторов на формирование ПГН было скорректировано на 3 фактора, на третьем шаге была получена следующая регрессионная функция (2)

$$P=1 / (1 + e^{-z}) * 100\% \quad (2)$$

$$z=-0,51+0,009X_{\text{днк VZV}}+3,7X_{\text{лок}}-0,006X_{\text{ифн } \gamma},$$

где  $P$  – вероятность формирования ПГН,  $X_{\text{днк VZV}}$  – наличие ДНК VZV на 4-й неделе ОЛ (1 – выявление ПЦР ДНК VZV, 0 – отсутствие ПЦР ДНК VZV в сыворотке крови),  $X_{\text{лок}}$  – локализация высыпаний (0 – высыпания на теле, 1 – в области головы),  $X_{\text{ифн } \gamma}$  – содержание ИФН- $\gamma$  в сыворотке крови при первичном обследовании у пациентов с ОЛ (в Пг/мл),  $e$  – число Эйлера, математическая константа ( $=2,718$ )

Полученная модель была статистически значимой ( $p = 0,001$ ). Исходя из коэффициента детерминации Найджелкерка  $R^2$ , в модели были учтены 39% факторов, оказывающих влияние на вероятность развития ПГН (Таблица 9).

Таблица 9 – Характеристика факторов формирования ПГН при ОЛ

Наименование фактора	$p$	ОШ; 95% ДИ
ДНК VZV на 4-й неделе ОЛ	0,02	1,07; 0,99 – 32,75
Локализация высыпаний	0,09	3,71; 1,19 – 4,53
Содержание ИФН- $\gamma$ при первичном обследовании	0,04	0,87; 1,04 – 2,02

Пороговое значение логистической функции  $P=58,1\%$  было определено с помощью анализа ROC-кривой. Полученная ROC-кривая характеризовалась значением  $AUC=0,84\pm0,07$  (95%ДИ: 0,70-0,98). При оценках  $P$  равных или выше 58,1% предполагался высокий риск формирования ПГН, при меньших значениях – низкий риск развития ПГН. Чувствительность и специфичность модели при выбранном пороговом значении составляли 75,0% и 78,6% соответственно. Общая диагностическая эффективность модели составила 74,5%. На основе полученных результатов создан онлайн-калькулятор, который находится в открытом доступе по ссылке: <https://dash.elfsight.com/widget/6e1aa5fb-3634-40a8-b567-4218983d7007>.

Учитывая вышеизложенное, было установлено, что ПГН достоверно чаще формируется с локализацией поражения в области головы, с длительной вирусемией (4-я неделя болезни), супрессией синтеза ИФН- $\gamma$  (менее 2-х норм)

при первичном обследовании. Вероятно, это связано с подавлением активации Th1-лимфоцитов и синтеза медиаторов иммунного ответа, сохранением активной репликации VZV. В свою очередь VZV способен ингибиовать синтез ИФН- $\gamma$ , который является важнейшим регуляторным медиатором адаптивного иммунного ответа. Эти механизмы способствуют пролонгации вирусемии, повреждению нейронов. Поэтому можно утверждать, что динамическое наблюдение за иммунными показателями и репликативной активностью VZV способствует оптимизации стратегии лечения, что в свою очередь, может предотвратить формирование постгерпетической невралгии.

Согласно данным результатам исследования, можно утверждать, что динамическое наблюдение за иммунными показателями и репликативной активностью VZV способствует оптимизации стратегии лечения, что в свою очередь, может предотвратить формирование постгерпетической невралгии.

## ВЫВОДЫ

1. Среднетяжелая степень тяжести болезни определялась у 83,6%, тяжелая – у 16,4% пациентов с ОЛ. Сопутствующие заболевания (ишемическая болезнь сердца (ИБС), онкологические заболевания, сахарный диабет 2 типа) регистрировались у 86% больных, формирование постгерпетической невралгии - у 22,9%. По данным первичного обследования ДНК VZV методом ПЦР выявлена в плазме крови у 57,1% больных.

2. У пациентов с тяжелой формой ОЛ отмечено угнетение синтеза ИЛ-1 $\beta$  у 65,0% и ИЛ-6 - у 80,0% больных. У больных ОЛ с сопутствующими онкологическими заболеваниями определялась супрессия синтеза ИФН- $\gamma$  у 69,5% пациентов. У больных ОЛ с отрицательными результатами ПЦР ДНК VZV при первичном обследовании определялись показатели ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$  в 1,5-2 раза выше, по сравнению с пациентами с положительными результатами ПЦР ДНК VZV в сыворотке крови.

3. Значимыми факторами, способствующими формированию ПГН, является локализация высыпаний на голове, положительный результат обнаружения ДНК VZV методом ПЦР в сыворотке крови на 4 неделе болезни, супрессия синтеза ИФН- $\gamma$  (содержание менее 2-х норм) по данным первичного обследования.

4. Была разработана прогностическая модель вероятности развития ПГН у пациентов с ОЛ в зависимости различных клинико-лабораторных показателей. Чувствительность и специфичность модели составили 75,0% и 78,6% соответственно. Общая диагностическая эффективность модели составила 74,5%.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью выявления риска формирования ПГН у пациентов с ОЛ врачами-инфекционистами назначается исследование содержания ИФН- $\gamma$  методом ИФА на 5-й день болезни и определение ДНК VZV методом ПЦР сыворотки крови на 30-й день болезни.

2. У пациентов ОЛ в острую фазу болезни рекомендуется проводить оценку риска развития ПГН посредством разработанного онлайн-калькулятора, который находится в открытом доступе по qr-коду. Значение Р, равное или выше 58,1%, свидетельствует о высокой вероятности формирования ПГН, следовательно целесообразным считается продлить противовирусную терапию до элиминации вируса для предотвращения формирования ПГН.



## ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Наиболее перспективным является изучение клинико-патогенетических особенностей осложненных и неосложненных форм ОЛ, механизмов иммуногенеза, комплексная оценка показателей иммунного ответа, оценка репликативной активности VZV, что способствует разработке патогенетически обоснованной терапии с комбинацией противовирусных и иммунокорригирующих препаратов.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Оценка содержания медиаторов иммунного ответа у больных с опоясывающим герпесом с целью прогнозирования постгерпетической невралгии / О. А. Сабурова, Т. В. Щуклина, М. В. Шкарина [и др.] // Медицинский альманах. – 2016. – № 3. – С. 125–129.
2. Иммунологические критерии прогнозирования тяжелых и осложненных форм ветряной оспы / О. А. Сабурова, Т. Ю. Бутина, А. М. Рюмин [и др.]. // Современные технологии в медицине. – 2020. – Т. 12, № 4. – С. 48–54.
3. Иммунологические критерии прогнозирования постгерпетической невралгии / Д. М. Собчак, О. А. Сабурова, Е. А. Михайлова [и др.] // Журнал МедиАль. – 2020. – № 2. – С.30-34.
4. Неврологические проявления реактивации вируса опоясывающего герпеса / А.М. Рюмин, Д. М. Собчак, И. А. Отмахова, О. А. Сабурова. // Журнал инфектологии. – 2022. – Т. 14, № 1. – С. 31–42.

5. Сабурова, О. А. Изучение Т-клеточного иммунитета, интерфероногенеза, медиаторов воспаления у детей с инфекцией, вызванной вирусом Varicella Zoster / О. А. Сабурова, Д. М. Собчак, К. А. Отмахова // Детские инфекции. – 2022. – Т. 21, № 1. – С. 41–44.
6. Собчак, Д. М. Изучение содержания медиаторов иммунного ответа с целью прогнозирования течения Herpes zoster / Д. М. Собчак, С. В. Минаева, О. А. Сабурова // Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы : материалы XV Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням имени академика В. И. Покровского (Москва, 27–29 марта 2023 г.). – М., 2023. – С. 192.
7. Сабурова, О. А. Изучение показателей иммунного ответа у больных опоясывающим герпесом [материалы научно-практической конференции «Инфекционные болезни: мультидисциплинарный взгляд» (Санкт-Петербург, 18–19 апреля 2023 г.)] / О. А. Сабурова, Д. М. Собчак, Е. А. Михайлова // Журнал инфектологии. – 2023. – Т. 15, № 2. – Приложение 1. – С. 200–201.

### **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

ГКС - глюкокортикоиды  
ДИ - доверительный интервал  
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота  
ИФА – иммуноферментный анализ  
ИЛ-1 $\beta$  – интерлейкин-1 $\beta$   
ИЛ – 6 интерлейкин-6  
ИФН- $\alpha$  - интерферон- $\alpha$   
ИФН- $\gamma$  – интерферон- $\gamma$   
ОЛ- опоясывающий лишай  
ОШ- отношение шансов  
ПГН – постгерпетическая невралгия  
ПЦР – полимеразная цепная реакция  
ЦНС – центральная нервная система  
AUC - area under curve  
VZV – varicella zoster virus