

## МОНИТОРИНГ АКТИВНОСТИ АНТИТЕЛ К ХАНТАВИРУСУ У БОЛЬНЫХ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКОЙ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ

Венера Гусмановна Шакирова<sup>1\*</sup>, Ильсияр Мансуровна Хаертынова<sup>1</sup>,  
Камиль Саубанович Хаертынов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Казанская государственная медицинская академия,

<sup>2</sup>Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИДом, г. Казань

### Реферат

**Цель.** Определить диагностическую значимость антител к хантавирусам у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом в зависимости от периода и тяжести течения болезни.

**Методы.** Изучено содержание специфических антител (иммуноглобулинов G) к хантавирусам в сыворотке крови в составе быстро преципитирующих и медленно преципитирующих циркулирующих иммунных комплексов методом иммуноферментного анализа с применением тест-системы «Хантагност» в модификации. Обследованы 226 больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом (24 пациента с лёгкой формой, 105 со среднетяжёлой и 97 больных с тяжёлой формой) в лихорадочный, олигурический и полиурический периоды.

**Результаты.** Специфические антитела (иммуноглобулины G) присутствовали уже в лихорадочный период заболевания у всех (100%) больных в сыворотке крови и в составе быстро преципитирующих циркулирующих иммунных комплексов. Антитела в составе медленно преципитирующих комплексов в лихорадочном периоде были выявлены лишь у больных с тяжёлой и среднетяжёлой формами геморрагической лихорадки с почечным синдромом, в последующие периоды достоверно чаще их обнаруживали у пациентов с тяжёлым течением заболевания. Тяжёлые формы геморрагической лихорадки с почечным синдромом вызывали наиболее выраженный серологический ответ с максимальным содержанием иммуноглобулинов G к хантавирусам в олигурическом периоде. В период полиурии тяжёлые формы геморрагической лихорадки с почечным синдромом сопровождалась достоверно низким уровнем свободно циркулирующих антител и высоким содержанием связанных антител по сравнению со среднетяжёлой и лёгкой формами болезни.

**Вывод.** У больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом антихантавирусные антитела (иммуноглобулины G) в сыворотке крови и в составе быстро преципитирующих иммунных комплексов выявляются уже на ранних стадиях заболевания в 100% случаев; частота выявления антител в составе медленно преципитирующих циркулирующих иммунных комплексов на ранних сроках зависит от тяжести заболевания: они присутствуют у 100% больных с тяжёлой формой, у 50% — со среднетяжёлой, а при лёгкой форме не выявляются.

**Ключевые слова:** геморрагическая лихорадка, антихантавирусные антитела, циркулирующие иммунные комплексы.

### MONITORING OF THE ACTIVITY OF ANTIBODIES AGAINST HANTAVIRUS IN PATIENTS WITH HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME V.G. Shakirova<sup>1</sup>, I.M. Khaertynova<sup>1</sup>, K.S. Khaertynov<sup>2</sup>. <sup>1</sup>Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia, <sup>2</sup>Republican Centre for Prevention and Control of AIDS, Kazan, Russia. **Aim.** To determine the diagnostic significance of antibodies to Hantavirus in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome, depending on the period and the severity of the course of disease. **Methods.** Studied was the content of specific antibodies (immunoglobulins G) to hantaviruses in blood serum in the rapidly precipitating and slowly precipitating circulating immune complexes by enzyme immunoassay using a test system «Hantagnost» in modification. Studied were 226 patients with hemorrhagic fever with renal syndrome (24 patients with mild form, 105 with moderate and 97 patients with severe form of the disease) in the febrile, oliguric and polyuric periods. **Results.** Specific antibodies (immunoglobulins G) were present already in the febrile period of the disease in all (100%) patients in the serum and in the rapidly precipitating circulating immune complexes. Antibodies in the slowly precipitating complexes in the febrile period were found only in patients with severe and moderate forms of hemorrhagic fever with renal syndrome, in subsequent periods they were found significantly more frequently in patients with a severe course of disease. Severe forms of hemorrhagic fever with renal syndrome caused the most pronounced serologic response with a maximal content of immunoglobulins G to Hantaviruses in the oliguric period. During the period of polyuria the severe forms of hemorrhagic fever with renal syndrome were accompanied by significantly lower levels of free circulating antibodies and a high level of bound antibodies compared with moderate and mild forms of the disease. **Conclusion.** In patients with hemorrhagic fever with renal syndrome anti-Hantavirus antibodies (immunoglobulins G) in serum and in the rapidly precipitating immune complexes are detected already at the early stages of the disease in 100% of the cases; the frequency of detection of antibodies in the slowly precipitating circulating immune complexes in the early stages depends on the severity of disease: they are present in 100% of patients with a severe form of the disease, in 50% — with the moderate form, and with the mild form — can not be detected. **Keywords:** hemorrhagic fever, anti-Hantavirus antibodies, circulating immune complexes.

**Conclusion.** In patients with hemorrhagic fever with renal syndrome anti-Hantavirus antibodies (immunoglobulins G) in serum and in the rapidly precipitating immune complexes are detected already at the early stages of the disease in 100% of the cases; the frequency of detection of antibodies in the slowly precipitating circulating immune complexes in the early stages depends on the severity of disease: they are present in 100% of patients with a severe form of the disease, in 50% — with the moderate form, and with the mild form — can not be detected. **Keywords:** hemorrhagic fever, anti-Hantavirus antibodies, circulating immune complexes.

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) — одно из распространённых природно-очаговых заболеваний. Заболеваемость неуклонно растёт, поражая людей молодого, трудоспособного возраста, что наносит значительный эко-

номический и социальный ущерб.

Течение ГЛПС характеризуется большим разнообразием клинических проявлений, поражением многих органов и систем. В связи с этим своевременная диагностика ГЛПС зачастую затруднена, что приводит к диагностическим ошибкам, а следовательно, к поздней госпитализации больных и

**Распределение больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом в зависимости от пола, возраста, дня госпитализации и степени тяжести**

Степень тяжести заболевания	Количество				Средний возраст, годы	День поступления в стационар от начала заболевания
	мужчин		женщин			
	абс.	%	абс.	%		
Лёгкая (n=24)	12	50	12	50	37,5±0,95	5,5±0,36
Средняя (n=105)	87	82,9	18	17,1	34,71±0,97	5,28±0,21
Тяжёлая (n=97)	88	90,7	9	9,3	37,47±0,98	4,41±0,198
Всего (n=226)	187	82,7	39	17,2	36,19±0,68	4,93±0,13

ухудшению прогноза болезни. Всё это свидетельствует о необходимости разработки новых подходов к специфической диагностике для оценки степени тяжести и прогнозирования течения заболевания. Известно, что ГЛПС сопровождается интенсивным синтезом антител против антигенов хантавируса и образованием иммунных комплексов [4, 5]. Несомненно, иммунные комплексы играют важную роль в патогенезе ГЛПС, особенно при тяжёлом течении заболевания. Существенным фактором повреждения эндотелия сосудов считают циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК), оседающие на цитоплазматических мембранах с последующим развитием деструктивного иммунокомплексного панваскулита [5]. Нередко специфические осложнения при ГЛПС в виде формирования почечной недостаточности и хронической патологии у реконвалесцентов оказываются патогенетически связанными с формированием иммунных комплексов [3]. Качественный и количественный состав ЦИК во многом определяет характер и исход иммунологического разрешения ГЛПС. Достоверность обнаружения вирус-специфических антител может быть существенно повышена только при их параллельном выявлении в свободном и связанном виде в ЦИК, потому что не всегда существует корреляция между содержанием свободных и связанных в ЦИК антихантавирусных антител. Однако в доступной литературе мы не нашли работ по изучению специфических антихантавирусных антител в составе ЦИК.

Целью настоящего исследования было изучение динамики образования антител к хантавирусам и определение их диагностической значимости у больных ГЛПС различной степени тяжести.

В течение 2006–2009 гг. были обследованы 226 больных ГЛПС. В зависимости от

тяжести течения болезни все больные были разделены на три группы: первую составили 24 человека с лёгким течением болезни, вторую — 105 человек со среднетяжёлым течением, третью — 97 человек с тяжёлым течением ГЛПС (табл. 1). В контрольную группу вошли 53 практически здоровых человека (добровольные доноры), в анамнезе у которых не было указаний на перенесённую ГЛПС. Достоверных различий по возрасту в группах не было.

ГЛПС диагностировали на основании общепринятых клинических, эпидемиологических, лабораторных и инструментальных данных, для верификации диагноза проводили реакцию непрямой иммунофлюоресценции в парных сыворотках.

Тяжесть течения ГЛПС оценивали по следующим критериям: лёгкое течение — лихорадка до 38 °С, олигурия до 900 мл/сут, микропротеинурия, микрогематурия, нормальное содержание мочевины плазмы крови, повышение концентрации креатинина до 130 мкмоль/л; среднетяжёлое течение — лихорадка до 39,5 °С, головная боль, частая рвота, интенсивная боль в области поясницы, боли в животе, геморрагическая сыпь, олигурия до 300 мл/сут, концентрация мочевины в плазме крови до 18 ммоль/л, креатинина — до 300 мкмоль/л; тяжёлое течение — осложнения в виде инфекционно-токсического шока и острой сосудистой недостаточности, геморрагический синдром, олигурия менее 300 мл/сут или анурия, концентрация мочевины в плазме крови свыше 18,5 ммоль/л, креатинина — более 300 мкмоль/л (Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я., 2009).

Для определения иммуноглобулинов G (IgG) к хантавирусу в сыворотке крови использовали иммуноферментную тест-систему «Хантагност» (производство Института полиомиелита и вирусных энцефали-

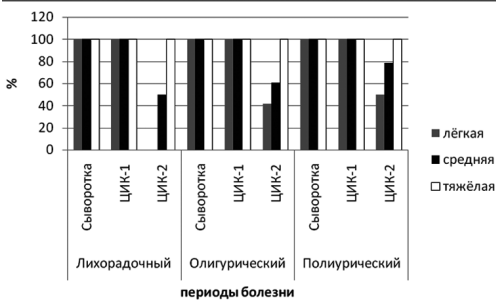


Рис. 1. Частота выявления хантавирусных антител класса IgG у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом методом иммуноферментного анализа.

тов им. М.П. Чумакова РАМН).

С целью оптимизации метода получения ЦИК из сывороток крови использовали 7% полиэтиленгликоль с молекулярным весом 6000 (ПЭГ-6000 Serva) для определения содержания ЦИК различной молекулярной массы по оптической плотности [1]. При диск-электрофорезе в полиакриламидном геле с 7% раствором полиэтиленгликоля выделено две фракции: быстро преципитирующие (18 ч – ЦИК-1) и медленно преципитирующие (72 ч – ЦИК-2) ЦИК, которые были представлены на электрофореграммах иммуноглобулиновой зоной и не содержали

уже в лихорадочный период заболевания у всех (100%) больных в сыворотке крови и составе ЦИК-1 (рис. 1).

Этот факт доказывает, что иммунологический ответ при ГЛПС формируется уже в самом начале заболевания. Антитела в составе ЦИК-2 были выявлены в лихорадочном периоде у 100% больных тяжёлой и у 50% среднетяжёлой формой ГЛПС. В группе больных с лёгким течением заболевания специфические антитела в составе ЦИК-2 выявлялись на более поздних сроках (начиная с олигурического периода) и лишь у 41,6% больных. Вероятно, наличие специфических антител в составе ЦИК-2 связано с формированием более тяжёлого течения ГЛПС.

Во всех изучаемых группах больных было проведено количественное определение антихантавирусных антител в сыворотке крови и составе ЦИК. Результаты анализов показали, что содержание антител в разных группах существенно различалось.

При изучении свободно циркулирующих специфических антител в сыворотке крови выявлено, что во всех наблюдаемых группах наименьшее их содержание было зарегистрировано в лихорадочном периоде заболевания. Средний уровень антител составил  $1,42 \pm 0,03$  ед. опт. пл. (табл. 2).

Таблица 2

Уровень хантавирусных антител класса IgG в сыворотке крови у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом (ед. опт. пл.)

	Период болезни	Степень тяжести			Всего (n=226)	p
		Лёгкая (n=24)	Средняя (n=105)	Тяжёлая (n=97)		
	1	2	3	4	5	6
А	Лихорадочный	1,38±0,03	1,47±0,0,8	1,49±0,14	1,42±0,03	>0,05
Б	Олигурический	2,0±0,1	2,02±0,1	2,48±0,13	2,11±0,08	p <sub>2-3</sub> >0,05; p <sub>2-4</sub> <0,04; p <sub>3-4</sub> <0,04
В	Полиурический	1,76±0,09	1,89±0,08	1,2±0,02	1,8±0,076	p <sub>2-3</sub> <0,01; p <sub>2-4</sub> <0,001; p <sub>3-4</sub> <0,001
	p	p <sub>А-Б</sub> <0,04; p <sub>Б-В</sub> <0,04; p <sub>А-В</sub> <0,05	p <sub>А-Б</sub> <0,04; p <sub>Б-В</sub> <0,04; p <sub>А-В</sub> <0,04	p <sub>А-Б</sub> <0,04; p <sub>Б-В</sub> <0,04; p <sub>А-В</sub> >0,05	p <sub>А-Б</sub> <0,04; p <sub>Б-В</sub> <0,04; p <sub>А-В</sub> <0,04	

примесей белков плазмы крови.

Статистическую обработку данных проводили на персональном компьютере IBM PC «Pentium» с использованием пакета прикладных программ «Statistica 5.5». Изменения признавали статистически значимыми при p < 0,05.

Специфические антитела выявлялись

В олигурическом периоде максимальное содержание антител было отмечено у больных с тяжёлой формой: в среднем  $2,48 \pm 0,13$  ед. опт. пл. (от 0,38 до 3,45 ед. опт. пл.). При лёгкой и среднетяжёлой формах болезни уровень антител не превышал  $2,0 \pm 0,1$  и  $2,02 \pm 0,1$  ед. опт. пл. соответственно (см. табл. 2). В полиурическом периоде бо-

**Уровень хантавирусных антител в составе циркулирующих иммунных комплексов в крови больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом (ед. опт. пл.)**

	Период болезни	Степень тяжести			Всего (n=226)	p
		Лёгкая (n=24)	Средняя (n=105)	Тяжёлая (n=97)		
	1	2	3	4	5	6
А	ЦИК-1, лихорадочный	1,95±0,3	1,98±0,08	2,18±0,1	2,1±0,1	>0,05
Б	ЦИК-1, олигурический	2,18±0,4	2,21±0,8	2,08±0,06	2,18±0,07	>0,05
В	ЦИК-1, полиурический	1,89±0,1	1,97±0,08	2,12±0,22	2,02±0,08	p <sub>2-3</sub> >0,05; p <sub>2-4</sub> <0,03; p <sub>3-4</sub> <0,03
	p	>0,05	p <sub>А-Б</sub> >0,05; p <sub>А-В</sub> >0,05; p <sub>Б-В</sub> <0,04;	>0,05	>0,05	
А	ЦИК-2, лихорадочный	0	0,28±0,05	0,49±0,04	0,21±0,1	p <sub>2-3</sub> <0,01; p <sub>2-4</sub> <0,01; p <sub>3-4</sub> <0,01
Б	ЦИК-2, олигурический	0,24±0,03	0,32±0,08	0,52±0,06	0,36±0,04	>0,05
В	ЦИК-2, полиурический	0,20±0,03	0,28 ±0,05	0,56±0,06	0,33±0,05	p <sub>2-3</sub> >0,05; p <sub>2-4</sub> <0,03; p <sub>3-4</sub> <0,03
	p	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	

лезни во всех группах зарегистрировано достоверное снижение количества антител. Так, при лёгкой и среднетяжёлой формах отмечено достоверное снижение уровня антител до 1,76±0,09 и 1,89±0,08 ед. опт. пл. соответственно. Тяжёлые формы ГЛПС в полиурическом периоде сопровождались более выраженным снижением количества антител, средний уровень которых не превышал 1,2±0,02 ед. опт. пл. и был ниже, чем при лёгком и среднетяжёлом течении (p <0,001; p <0,001).

Количество антител в составе ЦИК было значительно ниже по сравнению со свободными антителами (табл. 3). Антитела в составе ЦИК-1 выявлены во всех группах (100%). Их средний уровень в лихорадочном периоде составил 2,1±0,1 ед. опт. пл. без достоверных различий в сравниваемых группах.

Количество антихантавирусных антител в составе ЦИК-2 сыворотки крови в лихорадочный период болезни было достоверно выше в группе больных с тяжёлым течением болезни. Сопоставление количественных показателей антихантавирусных антител с долей их участия в формировании ЦИК-1 и ЦИК-2 у больных ГЛПС указало на соответственно высокие уровни их у больных с тяжёлой формой заболевания (см. табл. 3). При лёгком течении ГЛПС содержание антител в составе ЦИК в отличие от количес-

тва антител в сыворотке крови в динамике достоверно не менялось. Так, если в олигурический период средний уровень антител в составе ЦИК-1 был 2,18±0,4 ед. опт. пл., то в полиурическом периоде — 1,89±0,1 ед. опт. пл. (p >0,05). В составе ЦИК-2 отмечена аналогичная динамика содержания антител 0,24±0,03 и 0,20±0,032 ед. опт.пл. соответственно (p >0,05). При среднетяжёлом течении ГЛПС в динамике заболевания произошло достоверное снижение количества антител в составе ЦИК-1 (2,21±0,8 и 1,97±0,08 ед. опт. пл.), тогда как в составе ЦИК-2 уровень антител не имел достоверных отличий в разные периоды болезни (p >0,05) (см. табл. 3).

При тяжёлом течении ГЛПС в отличие от больных со среднетяжёлыми и лёгкими формами в период олигурии количество хантавирусных антител, циркулирующих в свободном виде, было достоверно выше, чем в составе ЦИК (p <0,001). В период полиурии при тяжёлом течении происходило снижение количества свободно циркулирующих антител, тогда как в составе ЦИК-1 и ЦИК-2 их содержание не изменялось (ЦИК-1 — 2,08±0,06 и 2,12±0,22 ед. опт. пл.; ЦИК-2 — 0,52±0,06 и 0,56±0,06 ед. опт. пл.).

Таким образом, тяжёлые формы ГЛПС вызывали наиболее выраженный серологический ответ с максимальным уровнем

антител в олигурический период как в сыворотке крови, так и в составе ЦИК. В период полиурии у больных тяжёлой формой происходило достоверное снижение содержания специфических антител в сыворотке крови с сохранением их высокого уровня в составе ЦИК. Наличие большого количества специфических антител в составе ЦИК-1 и ЦИК-2 в период полиурии у больных с тяжёлой формой ГЛПС может быть связано с сохраняющейся репликацией вируса и/или уровнем циркулирующих антигенов.

## ВЫВОДЫ

1. У больных ГЛПС антихантавирусные антитела класса IgG в сыворотке крови и составе ЦИК-1 появляются уже на ранних стадиях заболевания в 100% случаев.

2. Частота выявления антител в составе ЦИК-2 на ранних сроках заболевания зависит от тяжести течения: они присутствуют у 100% больных с тяжёлой формой, у 50% — со средне-тяжёлой, а при лёгкой форме не выявляются.

3. Наличие специфических антител в составе ЦИК-2 указывает на формирование тяжёлого течения ГЛПС.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Герасимов И.Г., Зоркова Е.В. Оптимизация метода определения концентрации циркулирующих иммунных комплексов различной величины // Клини. лабор. диагност. — 2001. — №7. — С. 48–49.
2. Инфекционные болезни: национальное руководство / Под ред. Н.Д. Ющука, Ю.Я. Венгерова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 1056 с.
3. Комисарова М.М., Мохова О.Т., Гришкин И.Г. Характер поражения почек у детей в острый и реконвалесцентный период геморрагической лихорадки с почечным синдромом // Дальневост. мед. ж. — 2002. — №3. — С. 62–64.
4. Магазова Р.Ш. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (актуальные проблемы эпидемиологии, патогенеза, диагностики, лечения и профилактики) / Под ред. Р.Ш. Магазова — Уфа: Гилем. — 2006. — 250 с.
5. Морозов В.Г., Иванов А.П., Деконенко А.Е. и др. Концентрация специфических иммуноглобулинов класса М в сыворотке крови больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом в зависимости от сроков и характера течения болезни // Дальневост. мед. ж. — 2003. — №3. — С. 107–108.

УДК 616.314.002.07-056-083

Т15

## ОБОСНОВАНИЕ ДИАГНОСТИЧЕСКОГО АЛГОРИТМА ПРИ ОПРЕДЕЛЕНИИ ПОКАЗАНИЙ К ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ КАРИЕСА ЗУБОВ

Виктория Викторовна Гилязева<sup>1</sup>\*, Ирек Ибрагимович Гиниятуллин<sup>1</sup>,  
Лейсан Дамировна Муратова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Казанский государственный медицинский университет,  
<sup>2</sup>Детская стоматологическая поликлиника №1, г. Казань

### Реферат

**Цель.** Обосновать важность диагностического алгоритма при ведении больных кариесом зубов.

**Методы.** Обобщены собственные и литературные данные о факторах и условиях реализации кариесогенной ситуации, предикторах кариеса зубов, а также роли диагностических мероприятий. Подчёркнута значимость соматического статуса родителей и нормального течения беременности для оптимального формирования органов и тканей полости рта ребёнка, что предопределяет здоровый стоматологический статус взрослого человека.

**Результаты.** Приведён диагностический алгоритм при кариесе зубов с акцентом на значимости оценки состояния местного иммунитета слизистой оболочки полости рта, необходимости получения первичной анамнестической информации. Выделены признаки саливарных нарушений, способствующих формированию кариесогенной ситуации. Представленные в статье положения могут служить основой для построения диагностического алгоритма при ведении больных кариесом зубов с целью последующего планирования и проведения эффективной патогенетической терапии заболевания.

**Вывод.** Правильно подобранный диагностический алгоритм при ведении больных кариесом зубов позволяет стоматологу получать объективную информацию об особенностях возникновения и развития заболевания и определять показания к патогенетической терапии.

**Ключевые слова:** кариес зубов, диагностика, кариесогенная ситуация, иммунитет, полость рта.

**JUSTIFICATION OF THE DIAGNOSTIC ALGORITHM IN DETERMINING THE INDICATIONS FOR PATHOGENETIC THERAPY OF DENTAL CARIES** V.V. Gilyazeva<sup>1</sup>, I.I. Giniyatullin<sup>1</sup>, L.D. Muratova<sup>2</sup>. <sup>1</sup>Kazan State Medical University, Kazan, Russia, <sup>2</sup>Pediatric dental polyclinic № 1, Kazan, Russia. **Aim.** To justify the importance of the diagnostic algorithm in the management of patients with dental caries. **Methods.** Summarized were authors' personal and literature data on the factors and conditions of realization of a cariogenic situation, on the predictors of dental caries, as well as on the role of the diagnostic measures. Stressed was the significance of the physical status of the parents and of the normal course