

# ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ТЯЖЕЛЫХ И ОСЛОЖНЕННЫХ ФОРМ ВЕТРЯНОЙ ОСПЫ

DOI: 10.17691/stm2020.12.4.06

УДК 578.76:616-097:578.8

Поступила 14.11.2019 г.

**О.А. Сабурова**, аспирант кафедры инфекционных болезней<sup>1</sup>;**Т.Ю. Бутина**, врач<sup>2</sup>;**А.М. Рюмин**, к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней<sup>1</sup>;**Е.А. Михайлова**, к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней<sup>1</sup>;**Д.М. Собчак**, д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней<sup>1</sup><sup>1</sup>Приволжский исследовательский медицинский университет, пл. Минина и Пожарского, 10/1, Н. Новгород, 603005;<sup>2</sup>Нижегородский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора, ул. М. Ямская, 71, Н. Новгород, 603950

**Цель исследования** — оценить содержание медиаторов иммунного ответа, клеточного иммунитета и фагоцитарной активности у больных ветряной оспой с различными клинико-лабораторными показателями для разработки критериев прогнозирования тяжелых и осложненных форм болезни.

**Материалы и методы.** Оценка содержания в крови провоспалительных медиаторов проводилась методом ИФА с использованием моноклональных антител («Протеиновый контур», Россия).

**Результаты.** Содержание медиаторов воспаления и показатели хемилюминесценции нейтрофилов изучались у больных с разными результатами индикации ДНК вируса *Varicella zoster*. Установлено, что у пациентов с положительными результатами (наличием) ДНК вируса уровень IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  значительно ниже по сравнению с показателями больных, у которых ДНК вируса не определялась. Таким образом, критерием прогнозирования осложнений у больных ветряной оспой, в частности вторичных вирусно-бактериальных пневмоний, являются низкие (не выше значения двух норм) показатели IL-6, IFN- $\gamma$ , индуцированной хемилюминесценции, CD16, CD20. Это характеризует формирование иммунной недостаточности и подавление Т-эффекторных и фагоцитарных механизмов у данных пациентов.

**Заключение.** Прогностическими факторами развития тяжелых и осложненных форм ветряной оспы можно считать незначительное (менее значения двух норм) повышение иммунных показателей IL-6, IFN- $\gamma$ , индуцированной хемилюминесценции, CD16, CD20, что характеризует формирование слабого, неадекватного иммунного ответа на инфекцию и может являться показанием для назначения иммунокорректирующей терапии.

**Ключевые слова:** *Varicella zoster*; провоспалительные медиаторы; интерфероны; цитокины; полимеразная цепная реакция; хемилюминесценция нейтрофилов; клеточный иммунитет.

**Как цитировать:** Saburova O.A., Butina T.Yu., Ryumin A.M., Mikhailova E.A., Sobchak D.M. Immunological criteria for predicting severe and complicated forms of chickenpox. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2020; 12(4): 48–54, <https://doi.org/10.17691/stm2020.12.4.06>

## English

## Immunological Criteria for Predicting Severe and Complicated Forms of Chickenpox

**O.A. Saburova**, PhD Student, Department of Infectious Diseases<sup>1</sup>;**T.Yu. Butina**, Physician<sup>2</sup>;**A.M. Ryumin**, MD, PhD, Associate Professor, Department of Infectious Diseases<sup>1</sup>;**E.A. Mikhailova**, MD, PhD, Associate Professor, Department of Infectious Diseases<sup>1</sup>;**D.M. Sobchak**, MD, DSc, Professor, Department of Infectious Diseases<sup>1</sup><sup>1</sup>Privolzhsky Research Medical University, 10/1 Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603005, Russia;

Для контактов: Собчак Девора Михайловна, e-mail: [sobchak\\_devora@mail.ru](mailto:sobchak_devora@mail.ru)

<sup>2</sup>Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Rospotrebnadzor (Russian Federal Consumer Rights Protection and Human Health Control Service), 71 Malaya Yamskaya St., Nizhny Novgorod, 603950, Russia

**The aim of the study** was to evaluate the levels of mediators of the immune response, cellular immunity, and phagocytic activity in patients with chickenpox with various values of the clinical and laboratory parameters and propose criteria for predicting the severity and complications of the disease.

**Materials and Methods.** The blood levels of pro-inflammatory mediators were evaluated by ELISA using monoclonal antibodies (Protein Contour, Russia).

**Results.** The inflammatory mediators and neutrophil chemiluminescence were studied in patients with either presence or absence of *Varicella zoster* DNA. We found that in patients with positive viral DNA, the levels of IFN- $\alpha$  and IFN- $\gamma$  were significantly lower compared to patients with negative DNA results. Thus, complications of chickenpox, in particular secondary viral-bacterial pneumonia, can be predicted based on low (less than double-normal) levels of IL-6 and IFN- $\gamma$ , induced chemiluminescence, CD16, and CD20. This type of immune response indicates the state of immune deficiency with prevailing suppression of the T-effector and phagocytic mechanisms in these patients.

**Conclusion.** Prognosis of the development of severe and complicated forms of chickenpox can be based on the insufficiently increased (less than two normal values) levels of IL-6 and IFN- $\gamma$ , induced chemiluminescence, CD16, and CD20. These relatively low levels are indicative of reduced immune response to the infection, which may require additional immune correcting therapy.

**Key words:** *Varicella zoster*; pro-inflammatory mediators; interferons; cytokines; polymerase chain reaction; neutrophils chemiluminescence; cellular immunity.

## Введение

Герпесвирусы — большое семейство ДНК-содержащих вирусов — широко распространены в человеческой популяции. Они способны поражать практически все органы и системы человека, вызывая различные клинические формы инфекции [1–3].

Возбудителем ветряной оспы и опоясывающего герпеса (эти болезни имеют общие биологические свойства) является один и тот же вирус *Varicella zoster*, относящийся к семейству *Herpesviridae*.

Вирионы представляют собой крупные частицы (150–250 нм в диаметре). Геном имеет двухспиральную линейную молекулу ДНК, липидную оболочку. Вирус репродуцируется в ядре инфицированных клеток, малоустойчив в окружающей среде: в каплях слизи, слюны он сохраняется не более 10–15 мин. Ультрафиолетовое излучение, нагревание, солнечные лучи быстро инактивируют вирус [3–5].

Ветряная оспа относится к антропонозам: единственным резервуаром инфекции является человек. Источник заражения — больной от последнего дня инкубации до 5-го дня проявления сыпи. Механизм заражения аспирационный, основной путь передачи — воздушно-капельный, контактно-бытовой путь передачи инфекции наблюдается редко. Возможно внутриутробное заражение ветряной оспой в случае болезни беременной.

Входными воротами вируса являются слизистые оболочки дыхательных путей — развивается вирусемия. Вирус фиксируется в эпителиальных клетках кожи и слизистых оболочек дыхательных путей, ротоглотки. Возможно поражение межпозвоночных ганглиев, коры мозжечка и больших полушарий. При генерализованной форме поражаются печень, легкие, желудочно-кишечный тракт.

Постинфекционный иммунитет напряженный, поддерживается пожизненной персистенцией вируса. При снижении напряженности происходит реактивация вируса и манифестация опоясывающего лишая. Частота заболевания опоясывающим лишаем увеличивается в возрасте старше 60 лет при иммунодефицитных состояниях, воздействии неблагоприятных факторов, обострении сопутствующих хронических заболеваний.

Согласно клинической классификации можно выделить типичные и атипичные формы ветряной оспы. К атипичным относятся рудиментарная, буллезная, геморрагическая, гангренозная, генерализованная (висцеральная) формы.

Инкубационный период заболевания — 11–21 день, продромальные явления чаще отсутствуют. У некоторых больных может развиваться кратковременная продромальная сыпь (скарлатино- или кореподобная). Везикулы появляются почти одновременно с повышением температуры или через несколько часов. Температура может повышаться до 39°, нарастает интоксикация. Высыпания проявляются волнами на протяжении 2–4 дней, причем каждый эпизод высыпаний сопровождается повышением температуры. Сыпь локализуется на лице, волосистой части головы, туловище, конечностях, на ладонях и стопах. Сначала высыпания носят папулезный характер, в течение нескольких часов они превращаются в везикулы. Последние подсыхают через 3–4 дня, затем образуются корочки, отпадающие через 2–3 нед. Высыпания могут наблюдаться на слизистой оболочке ротовой полости, гортани, на конъюнктиве, половых органах. Пузыри на слизистых оболочках превращаются в эрозии с желтоватым дном, которые затем эпителизируются. Высыпания часто сопровождаются системным увеличением лимфоузлов [2–4].

Наиболее частым осложнением при ветряной оспе

являются инфекции кожи и вирусно-бактериальные пневмонии. Из специфических осложнений наблюдаются поражения центральной нервной системы различной локализации: энцефалиты, менингоэнцефалиты, серозные менингиты.

Известно, что вирусы герпеса служат внутриклеточными возбудителями и репродуцируются в ядре инфицированных клеток. Все неопухолевые вирусы вызывают достаточно быструю гибель пораженных клеток. Для опухолевых вирусов характерно длительное взаимодействие с клеткой макроорганизма, в результате чего резко изменяются биологические свойства клетки и возрастает ее способность к росту. Вирусы герпеса могут сорбироваться на липопротеинах клеточных рецепторов. Происходит синтез вирусного белка, который взаимодействует с ДНК вируса, что приводит к формированию новых вирусных частиц. Сформированный нуклеокапсид постепенно «выталкивается» из ядра клетки и из ее цитоплазмы. Формируется поверхностная оболочка вируса с помощью мембранных компонентов ядра и цитоплазмы клетки макроорганизма, что приводит к изменению внешнего вида клеток. В различных участках клетки формируются скопления вирусных частиц, что можно определить при световой микроскопии [4, 5].

В структуре вириона насчитывается более 30 гликопротеинов, семь из которых находятся на поверхности и вызывают образование вируснейтрализующих антител. ДНК вируса состоит из 80 генов (основные — *a*, *b*, *g*); *a*-гены способствуют формированию фазы латенции и реактивации вирусов, активируют экспрессию группы *b*-генов. Продукты *b*-генов — это ДНК-полимераза, которая необходима для образования ДНК вириона. Другие *b*-белки активируют экспрессию генов клетки макроорганизма и инициируют работу *g*-генов. Мембранные гликопротеины играют важную роль в иммуногенезе герпеса, что способствует проникновению вируса в клетку [4–6].

В патогенезе ветряной оспы значительная роль в активации клеточного иммунитета принадлежит Т-лимфоцитам. У больных с иммунодефицитными состояниями развиваются тяжелые и генерализованные формы болезни. После стихания первичной инфекции вирус может длительно сохраняться в организме человека [2–4, 6].

Т-лимфоциты синтезируют медиаторы иммунного ответа, что приводит к активации клеточного и гуморального иммунитета. Ключевым медиатором иммунного ответа является интерлейкин-1 (IL-1) [4, 5]. Его вырабатывают макрофаги и моноциты, клетки Лангерганса, клетки Купфера, эндотелиальные клетки, кератиноциты, фибробласты, микроглия, естественные киллеры, Т-лимфоциты, нейтрофилы. Главными индукторами синтеза IL-1 являются пептидогликаны и липополисахариды, эндотоксины. К дополнительным индукторам относятся цитокины, иммунные комплексы, продукты аутолиза, TNF- $\alpha$ , IFN- $\alpha$  и IFN- $\beta$ , а также сам IL-1 $\beta$  [7, 8]. Этот интерлейкин

активирует выработку цитокинов, эндогенного интерферона, рост и дифференцировку Т- и В-лимфоцитов и естественных киллеров. Он способствует развитию воспалительной реакции, активизирует нервную и эндокринную системы, стимулирует костномозговое кроветворение, регенерацию поврежденных тканей. Совместно с IFN- $\alpha$  он усиливает противовирусную защиту на клеточном уровне, увеличивает синтез IL-6 и интерферонов [9, 10].

Интерлейкин-6 является важнейшим медиатором острой фазы воспаления, стимулирует пролиферацию и дифференцировку В- и Т-клеток, лейкопоз. Он секретируется макрофагами, фибробластами, клетками сосудистого эндотелия, Т-клетками, глиальными, эпителиальными клетками и кератиноцитами кожи.

Интерфероны индуцируют синтез клеточных белков, блокирующих репликацию вируса. Они действуют в нескольких направлениях. В ответ на воздействие клетки вырабатывают большое количество протеинкиназы R. Этот фермент фосфорилирует фактор инициации трансляции eIF-2, активирует синтез рибонуклеазы L, которая расщепляет клеточные РНК и уровень белкового синтеза. Поэтому интерферонзависимое подавление трансляции eIF-2 является губительным как для вируса, так и для клетки-хозяина. Кроме того, интерфероны способны активировать сотни генов, играющих роль в защите клетки от вирусов. Они также ограничивают распространение вируса путем активации белка p53, что приводит к усилению апоптоза клеток [10, 11].

Интерферон активирует синтез молекул HLA-I и HLA-II клеток, что обеспечивает эффективную презентацию вирусных антигенов цитотоксическим Т-лимфоцитам, натуральным киллерам, Т-хелперам, которые синтезируют медиаторы иммунного ответа. Синтез провоспалительных медиаторов, показатели фагоцитарной активности могут характеризовать различные особенности взаимодействия возбудителя и организма человека, что позволяет оценивать содержание иммунных показателей у больных ветряной оспой с целью прогнозирования течения болезни и формирования осложнений [9–11].

**Целью исследования** явилась оценка содержания медиаторов иммунного ответа, показателей клеточного иммунитета и фагоцитарной активности у больных ветряной оспой с различными клинико-лабораторными показателями для разработки критериев прогнозирования тяжелых и осложненных форм болезни.

## **Материалы и методы**

Оценка содержания провоспалительных цитокинов проводилась у 88 детей с ветряной оспой и у 60 здоровых детей в возрасте от 5 до 12 лет. Тяжелая форма болезни отмечена у 20 больных, среднетяжелая — у 68 человек. Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией (2013) и одобрено Этическим комитетом Приволжского иссле-

довательского медицинского университета. От родителей пациентов получено информированное согласие.

Диагноз ветряной оспы устанавливали на основании клинико-anamnestических данных (повышение температуры, везикулярные высыпания на голове, туловище, конечностях, системное увеличение лимфоузлов) и индикации ДНК *Varicella zoster*.

У 18 детей заболевание было осложнено вирусно-бактериальной пневмонией. Диагноз пневмонии установлен на основании клинико-лабораторных (кашель, одышка, влажные хрипы, притупление перкуторного звука, воспалительная реакция крови) и рентгенологических данных (инфильтративные изменения легочной ткани).

Определение ДНК *Varicella zoster* методом ПЦР проводилось на базе Нижегородского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной.

Оценку содержания в крови провоспалительных медиаторов выполняли методом ИФА с использованием моноклональных антител («Протеиновый контур», Россия). У здоровых доноров также были определены показатели IL-1 $\beta$ , IL-6, IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , которые соответствовали 59,2 $\pm$ 5,3; 53,4 $\pm$ 4,5; 48,9 $\pm$ 3,2 и 58,5 $\pm$ 3,6 пг/мл.

У больных ветряной оспой изучали фагоцитарную активность с помощью люминолзависимой люминесценции — в модификации R. Allen (1993), А.Н. Маянского (1996). Определяли уровень спонтанной хемилюминесценции (СХЛ) и индуцированной хемилюминесценции (ИХЛ). Регистрацию хемилюминесценции проводили в жидкостно-сцинтилляционном счетчике «Бета-2» («Медаппаратура», Россия). У здоровых доноров также определяли показатели СХЛ и ИХЛ, которые соответствовали (45,4 $\pm$ 3,3) $\cdot$ 10<sup>3</sup> и (215,7 $\pm$ 11,4) $\cdot$ 10<sup>3</sup> имп./мин.

Содержание в крови больных и здоровых детей субпопуляций иммунных клеток CD4, CD8, CD16, CD20 оценивали с помощью моноклональных антител методом иммунофлуоресценции. У здоровых доноров средние показатели соответствова-

ли (1,083 $\pm$ 0,014) $\cdot$ 10<sup>9</sup>/л; (1,032 $\pm$ 0,016) $\cdot$ 10<sup>9</sup>/л; (0,516 $\pm$ 0,034) $\cdot$ 10<sup>9</sup>/л; (0,422 $\pm$ 0,023) $\cdot$ 10<sup>9</sup>/л.

Для статистической обработки материала использовали пакет программ Statistica 6.0 с применением t-критерия Стьюдента. В соответствии с требованиями вариационной статистики вычисляли среднюю арифметическую (M) и среднюю ошибку средней арифметической (m). Различия считались статистически значимыми при p<0,05.

## Результаты

Оценку содержания провоспалительных медиаторов и уровня хемилюминесценции нейтрофилов проводили у пациентов с различными клинико-лабораторными показателями по данным первичного обследования.

Содержание иммунных показателей изучали у больных со среднетяжелой и тяжелой формами ветряной оспы. Отмечен значительно более высокий уровень содержания IFN- $\gamma$  у больных со среднетяжелым течением болезни по сравнению с тяжелым; показатели СХЛ, ИХЛ, IL-1 $\beta$ , IL-6, IFN- $\alpha$  отличались незначительно (табл. 1).

Следующим направлением работы явилось изучение иммунных показателей у больных с осложненными формами ветряной оспы. Результаты показали значительное более низкий уровень IL-6, IFN- $\gamma$ , ИХЛ у больных ветряной оспой, которая осложнилась пневмонией, по сравнению с неосложненными формами болезни (см. табл. 1).

Далее было изучено содержание иммунных показателей у больных с различными лабораторными результатами исследований.

Содержание медиаторов воспаления и уровня хемилюминесценции нейтрофилов определяли у больных ветряной оспой с разными результатами индикации ДНК *Varicella zoster*. Установлено, что у пациентов с наличием ДНК вируса уровень IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  значительно ниже по сравнению с показателями больных,

Таблица 1

**Содержание провоспалительных цитокинов и показателей хемилюминесценции нейтрофилов у больных ветряной оспой в зависимости от степени тяжести и осложнений по данным первичного обследования (M $\pm$ m)**

Форма заболевания	Количество больных	IL-1 $\beta$ , пг/мл	IL-6, пг/мл	IFN- $\alpha$ , пг/мл	IFN- $\gamma$ , пг/мл	СХЛ, $\times 10^3$ , имп./мин	ИХЛ, $\times 10^3$ , имп./мин
Среднетяжелое течение	68	120,2 $\pm$ 11,6	126,2 $\pm$ 10,4	126,3 $\pm$ 3,2	142,5 $\pm$ 10,5	77,5 $\pm$ 4,2	265,7 $\pm$ 10,4
Тяжелое течение	20	102,6 $\pm$ 10,4 p=0,108	115,4 $\pm$ 9,3 p=0,304	118,3 $\pm$ 9,4 p=0,116	72,4 $\pm$ 6,6 p=0,013*	73,7 $\pm$ 6,3 p=0,208	245,7 $\pm$ 11,2 p=0,314
Ветряная оспа, осложненная пневмонией	18	73,8 $\pm$ 4,3	62,7 $\pm$ 3,2	103,8 $\pm$ 6,5	67,4 $\pm$ 5,2	54,2 $\pm$ 3,4	205,7 $\pm$ 9,5
Неосложненная ветряная оспа	70	106,4 $\pm$ 9,7 p=0,174	137,2 $\pm$ 7,5 p=0,025*	114,4 $\pm$ 8,2 p=0,205	150,2 $\pm$ 11,4 p=0,016*	62,2 $\pm$ 4,6 p=0,202	428,7 $\pm$ 10,8 p=0,014*
Контрольная группа (здоровые)	60	59,2 $\pm$ 4,3	53,4 $\pm$ 4,5	48,9 $\pm$ 3,2	58,5 $\pm$ 3,6	45,4 $\pm$ 3,3	215,7 $\pm$ 11,4

\* — статистически значимые различия значений с контрольной группой.

у которых не определялась ДНК *Varicella zoster*. Значения уровней СХЛ и ИХЛ в этих группах отличались незначительно (табл. 2).

Содержание медиаторов иммунного ответа изучали у больных с различными результатами индикации ДНК *Varicella zoster*. Установлено, что показатели IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  значительно выше у больных с отрицательными результатами индикации ДНК *Varicella zoster* по сравнению с пациентами с положительными ДНК вируса; содержание IL-1 $\beta$ , IL-6 незначительно отличалось у больных с разными результатами индикации ДНК *Varicella zoster* (см. табл. 2).

Содержание иммунных показателей определяли также у пациентов с различными показателями лей-

коцитоза. Показано, что уровень IL-1 $\beta$ , IL-6, ИХЛ значительно выше у больных с воспалительной реакцией крови по сравнению с пациентами, у которых отсутствует лейкоцитоз. Показатели IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , СХЛ изменялись незначительно (см. табл. 2).

Одним из направлений работы было изучение содержания показателей клеточного иммунитета CD4, CD8, CD16, CD20 у больных с положительными и отрицательными результатами индикации ДНК *Varicella zoster*. Отмечено значительное снижение содержания CD8 у больных с положительными показателями ДНК вируса по сравнению лицами с отрицательными результатами индикации ДНК. Показатели CD4, CD16, CD20 изменялись незначительно (табл. 3).

Т а б л и ц а 2

**Содержание провоспалительных цитокинов и показателей хемилюминесценции нейтрофилов у больных ветряной оспой с различными лабораторными показателями по данным первичного обследования (M $\pm$ m)**

Показатели	Количество больных	IL-1 $\beta$ , пг/мл	IL-6, пг/мл	IFN- $\alpha$ , пг/мл	IFN- $\gamma$ , пг/мл	СХЛ, $\times 10^3$ , имп./мин	ИХЛ, $\times 10^3$ , имп./мин
ДНК-положительная <i>Varicella zoster</i>	30	115,4 $\pm$ 10,3	101,3 $\pm$ 9,2	68,2 $\pm$ 4,7	72,4 $\pm$ 6,2	63,5 $\pm$ 5,2	235,7 $\pm$ 11,3
ДНК-отрицательная <i>Varicella zoster</i>	58	123,5 $\pm$ 9,2 p=0,163	108,2 $\pm$ 10,5 p=0,214	135,8 $\pm$ 10,9 p=0,003*	156,3 $\pm$ 12,6 p=0,015*	72,7 $\pm$ 6,8 p=0,304	265,7 $\pm$ 10,5 p=0,216
Воспалительная реакция крови	25	138,6 $\pm$ 11,4	146,4 $\pm$ 10,5	129,6 $\pm$ 11,2	114,5 $\pm$ 9,6	75,2 $\pm$ 5,3	415,7 $\pm$ 12,5
Отсутствие воспалительной реакции крови	63	63,4 $\pm$ 4,5 p=0,012*	62,5 $\pm$ 4,6 p=0,015*	112,8 $\pm$ 8,4 p=0,102	104,2 $\pm$ 8,2 p=0,118	66,2 $\pm$ 4,6 p=0,202	228,7 $\pm$ 15,4 p=0,002*
Контрольная группа (здоровые)	60	59,2 $\pm$ 4,3	53,4 $\pm$ 4,5	48,9 $\pm$ 3,2	58,5 $\pm$ 3,6	45,4 $\pm$ 3,3	215,7 $\pm$ 11,4

\* — статистически значимые различия значений с контрольной группой.

Т а б л и ц а 3

**Содержание показателей клеточного иммунитета у больных ветряной оспой с положительными и отрицательными результатами индикации *Varicella zoster*,  $\times 10^9$ /л (M $\pm$ m)**

Активность репликации <i>Varicella zoster</i>	Количество больных	CD4	CD8	CD16	CD20
Отсутствие ДНК	58	0,958 $\pm$ 0,042	0,835 $\pm$ 0,024	0,613 $\pm$ 0,035	0,428 $\pm$ 0,016
Выявление ДНК	30	0,741 $\pm$ 0,023 p=0,118	0,416 $\pm$ 0,035 p=0,015*	0,305 $\pm$ 0,027 p=0,126	0,375 $\pm$ 0,032 p=0,214
Контрольная группа (здоровые)	60	1,08 $\pm$ 0,01	1,03 $\pm$ 0,02	0,52 $\pm$ 0,03	0,42 $\pm$ 0,02

\* — статистически значимые различия значений с контрольной группой.

Т а б л и ц а 4

**Содержание показателей клеточного иммунитета у больных с осложненными формами ветряной оспы,  $\times 10^9$ /л (M $\pm$ m)**

Осложнение заболевания	Количество больных	CD4	CD8	CD16	CD20
Ветряная оспа, осложненная пневмонией	18	0,612 $\pm$ 0,032	0,725 $\pm$ 0,024	0,403 $\pm$ 0,025	0,413 $\pm$ 0,032
Неосложненная ветряная оспа	70	0,556 $\pm$ 0,021 p=0,225	0,509 $\pm$ 0,013 p=0,218	0,117 $\pm$ 0,016 p=0,025*	0,205 $\pm$ 0,051 p=0,021*
Контрольная группа (здоровые)	60	1,08 $\pm$ 0,01	1,03 $\pm$ 0,02	0,52 $\pm$ 0,03	0,42 $\pm$ 0,02

\* — статистически значимые различия значений с контрольной группой.

Исследовали также содержание показателей клеточного иммунитета CD4, CD8, CD16, CD20 у детей с осложненными и неосложненными формами болезни. Пациенты, у которых ветряная оспа осложнялась пневмонией, имели более низкий уровень CD16, CD20 по сравнению с лицами с неосложненными формами болезни. Показатели CD4, CD8 изменялись незначительно (табл. 4).

## Обсуждение

Содержание иммунных показателей изучали у больных со среднетяжелой и тяжелой формами ветряной оспы. Отмечен значительно более высокий уровень IFN- $\gamma$  у больных со среднетяжелым течением болезни по сравнению с тяжелым. Поэтому незначительное повышение содержания IFN- $\gamma$  (менее значения двух норм) по данным первичного обследования может служить критерием прогнозирования слабого, неадекватного иммунного ответа и формирования тяжелого течения болезни.

Следующим направлением работы было исследование иммунных показателей у больных с осложненными формами ветряной оспы. Можно отметить незначительное повышение содержания IL-6, IFN- $\gamma$ , ИХЛ (менее значения двух норм) у больных с ветряной оспой, которая осложнилась пневмонией. У этой группы детей выявлено более низкое содержание CD16, CD20 по сравнению с лицами с неосложненными формами болезни. Поэтому иммунологическими критериями прогнозирования вторичных вирусно-бактериальных пневмоний у больных с ветряной оспой можно считать низкие (менее двух норм) показатели IL-6, IFN- $\gamma$ , ИХЛ, CD16, CD20. Такие показатели характеризуют формирование иммунной недостаточности у этих пациентов и свидетельствуют о подавлении Т-эффекторных и фагоцитарных механизмов.

Содержание медиаторов воспаления и хемилюминесценции нейтрофилов, а также показателей клеточного иммунитета изучали у больных с разными результатами индикации ДНК *Varicella zoster* в крови по данным первичного обследования. Установлено, что у пациентов с положительными результатами индикации ДНК вируса в крови и низким содержанием лейкоцитов уровень IL-1 $\beta$ , IL-6, ИХЛ, IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , CD8 значительно ниже по сравнению с детьми, у которых не определялась ДНК *Varicella zoster* и сохранялся лейкоцитоз. Поэтому недостаточное повышение провоспалительных медиаторов (менее значения двух норм) может служить иммунологическим критерием прогнозирования вирусемии и лейкопении. Это также характеризует формирование слабого иммунного ответа.

## Заключение

Повышение содержания IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , ИХЛ, CD8, CD16, CD20 (более значения двух норм) может слу-

жить прогностическим критерием формирования адекватного иммунного ответа на инфекцию у больных с ветряной оспой.

Прогностическими факторами развития тяжелых и осложненных форм данного заболевания является незначительное (менее двух норм) повышение иммунных показателей IL-6, IFN- $\gamma$ , ИХЛ, CD16, CD20, что характеризует формирование слабого, неадекватного иммунного ответа на инфекцию и может являться показанием для назначения иммунокорректирующей терапии.

**Финансирование исследования.** Работа не получила финансовой поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие конфликтов интересов, о которых необходимо сообщить.

## Литература/References

1. Kawai K., Gebremeskel B.G., Acosta C.J. Systematic review of incidence and complications of herpes zoster: towards a global perspective. *BMJ Open* 2014; 4(6): e004833, <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-004833>.
2. Вашура Л.В., Савенкова М.С., Заваденко Н.Н., Колтунов И.Е., Каражас Н.В., Рыбалкина Т.Н., Калугина М.Ю., Буллих А.В. Судорожный синдром у детей: роль герпесвирусных инфекций. *Детские инфекции* 2014; 13(2): 48–52.  
Vashura L.V., Savenkova M.S., Zavadenko N.N., Koltunov I.E., Carazhas N.V., Rybalkina T.N., Kalugina M.Y., Bullih A.V. Convulsive disorder in children: the role of herpes virus infections. *Detskie infekcii* 2014; 13(2): 48–52.
3. Wakim L.M., Woodward-Davis A., Bevan M.J. Memory T cells persisting within the brain after local infection show functional to their tissue of residence. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107(42): 17872–17879, <https://doi.org/10.1073/pnas.1010201107>.
4. Okunuki Y., Sakai J., Kezuka T., Goto H. A case of herpes zoster uveitis with severe hyphema. *BMC Ophthalmology* 2014; 14: 74, <https://doi.org/10.1186/1471-2415-14-74>.
5. Paludan S.R., Bowie A.G., Horan K.A., Fitzgerald K.A. Recognition of herpesviruses by the innate immune system. *Nat Rev Immunol* 2011; 11(2): 143–154, <https://doi.org/10.1038/nri2937>.
6. Papaloukas O., Giannouli G., Papaevangelou V. Successes and challenges in varicella vaccine. *Ther Adv Vaccines* 2014; 2(2): 39–55, <https://doi.org/10.1177/2051013613515621>.
7. Симонова Е.В., Харламова Ф.С., Учайкин В.Ф., Дроздова И.М., Семёнова Л.П., Анджели А.Е. Лимбический энцефалит герпесвирусной этиологии. *Детские инфекции* 2014; 13(4): 6–13.  
Simonova E.V., Kharlamova F.S., Uchaikin V.F., Drozdova I.M., Semenova L.P., Andzhel A.E. Limbic encephalitis of herpesvirus etiology. *Detskie infekcii* 2014; 13(4): 6–13.
8. Nielsen O.H., Ainsworth M.A. Tumor necrosis factor inhibitors for inflammatory bowel disease. *New Engl J Med* 2013; 369(8): 754–762, <https://doi.org/10.1056/NEJMct1209614>.

9. Winsauer C., Kruglov A.A., Chashchina A.A., Drutskaya M.S., Nedospasov S.A. Cellular sources of pathogenic and protective TNF and experimental strategies based on utilization of TNF humanized mice. *Cytokine Growth Factor Rev* 2014; 25(2): 115–123, <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2013.12.005>.

10. Левина А.С., Бабаченко И.В. Персистирующие инфекции у часто и длительно болеющих детей, возможности этиопатогенетической терапии. *Детские инфекции* 2014; 13(4): 41–45.

Levina A.S., Babachenko I.V. Persistent infection in frequent

and prolonged ill children, possibilities of etiopathogenetic therapy. *Detskie infekcii* 2014; 13(4): 41–45.

11. Якубенко А.Л., Яковлев А.А., Мусатов В.Б., Кинго З.Н., Горбова И.В., Андреева И.Л., Комарова А.Я. Динамика уровня интерлейкина-6 у ВИЧ-инфицированных больных с опоясывающим герпесом. *Журнал инфектологии* 2015; 7(2): 83–91.

Yakubenko A.L., Yakovlev A.A., Musatov V.B., Kingo Z.N., Gorbova I.V., Andreeva I.L., Komarova A.Y. The dynamics of interleukin-6 level in HIV-infected patients with herpes zoster. *Zhurnal infektologii* 2015; 7(2): 83–91.