

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КРАСНОЯРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ ПРОФЕССОРА В. Ф. ВОЙНО-ЯСЕНЕЦКОГО»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«НОВОСИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Калинина Юлия Сергеевна

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ
ВЕТРЯНОЙ ОСПЫ У ВЗРОСЛЫХ**

14.01.09 – инфекционные болезни

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Ирина Валентиновна Куимова

Красноярск – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.	4
ГЛАВА 1 ВЕТРЯНАЯ ОСПА: СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ КЛИНИКИ, ИММУНОПАТОГЕНЕЗА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	13
1.1 Ветряная оспа: клинико-эпидемиологическая характеристика, факторы, определяющие особенности течения.	13
1.2 Общие вопросы этиопатогенеза ветряной оспы.	19
1.3 Роль иммунных факторов в патогенезе ветряной оспы.	23
1.4 Структурно-метаболические параметры клетки и их роль в формировании функциональной активности лимфоцита.	29
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.	33
2.1 Материал и дизайн исследования.	33
2.2 Характеристика методов исследования.	37
2.2.1 Клиническое наблюдение.	37
2.2.2 Иммунологические методы исследования.	38
2.2.3 Выделение лимфоцитов из крови обследуемых для проведения билюминесцентного анализа.	40
2.2.4 Определение активности внутриклеточных НАД(Ф)-зависимых ферментов.	40
2.2.5 Методика изучения эффективности метаболического корректора цитофлавина.	41
2.2.6 Методы математической статистики.	43
ГЛАВА 3 КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВЕТРЯНОЙ ОСПЫ У ВЗРОСЛЫХ В КРАСНОЯРСКОМ КРАЕ.	46
ГЛАВА 4 ИММУННЫЙ СТАТУС БОЛЬНЫХ ВЕТРЯНОЙ ОСПОЙ.	64
4.1 Изменения параметров периферической крови больных ветряной оспой до и после лечения.	64
4.2 Сравнительная характеристика иммунного статуса больных ветряной оспой до и после лечения.	66

ГЛАВА 5 МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ В ЛИМФОЦИТАХ ПАЦИЕНТОВ С ВЕТРЯНОЙ ОСПОЙ В РАЗНЫЕ ПЕРИОДЫ ЗАБОЛЕВАНИЯ.	74
5.1 Изменения активности ферментов в лимфоцитах больных при разгаре заболевания и в период реконвалесценции.	74
5.2 Результаты корреляционного анализа ферментных показателей лимфоцитов больных, обследованных в разные сроки заболевания.	82
5.3 Метаболическая иммунокоррекция в комплексном лечении больных ветряной оспой.	90
5.4 Факторный анализ иммунологических показателей больных ветряной оспой при оценке результатов комплексной терапии.	101
ГЛАВА 6 ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ВЕТРЯНОЙ ОСПЕ У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ (ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ).	108
ВЫВОДЫ.	121
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.	123
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.	124
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.	126
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.	155

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность избранной темы

Ветряная оспа (ВО) является одним из наиболее часто встречающихся инфекционных заболеваний и представляет собой трудную и пока далекую от своего решения проблему медицинской науки и практического здравоохранения. В Российской Федерации (РФ) регистрируется до 800 тыс. случаев ежегодно, при этом в 55 субъектах из 95 показатели заболеваемости превышают среднероссийские в 2 и более раз [36]. Наиболее поражаемой группой населения являются дети в возрасте до 14 лет, взрослый контингент среди всех заболевших ветряной оспой составляет около 10,0 % [17, 19, 28, 32, 44, 57, 61, 103, 105]. Однако, несмотря на низкий уровень заболеваемости ветряной оспой взрослых, риск развития осложнений у взрослых в 1,9 раза выше, а госпитализации в 6,2 раза чаще, чем у детей [25, 34, 43, 59, 100, 115, 145, 181, 223, 236], а риск смерти при заболевании ветряной оспой у взрослых в 25–175 раз выше, по сравнению с детьми [17, 38, 130, 186, 217, 240].

Общий ущерб от ветряной оспы и ее осложнений в РФ, отражающий ежегодные существенные экономические потери, обусловленные данным заболеванием, по экспертным оценкам только за 2018 год составил 28 742 653,6 тыс. рублей [24, 36, 83, 128].

Ветряная оспа является относительно доброкачественным заболеванием, известно, что даже у исходно здоровых лиц возможно развитие тяжелых и осложненных форм болезни [16, 29, 100, 113, 131].

Наибольший риск неблагоприятного течения с возможным летальным исходом имеют иммунокомпрометированные пациенты: больные с онкогематологическими, аутоиммунными и системными заболеваниями, получающие цитостатическую, глюкокортикоидную и лучевую терапию [38, 127]. Наиболее важными факторами риска, ассоциированными со степенью тяжести ветряной оспы, генерализацией процесса и смертельным исходом у взрослых являются возраст пациентов и нарушение функций иммунной системы [100, 131].

Роль иммунной системы в патогенезе ветряной оспы очевидна, так как именно она, взаимодействуя с вирусом и формируя противовирусный ответ, предопределяет течение болезни [27, 64, 68, 85, 95, 99, 110, 133, 158, 171, 232, 249, 269].

Степень разработанности темы диссертации

Многие аспекты иммунопатогенеза ветряной оспы к настоящему времени освещены довольно подробно в отечественной и зарубежной литературе, хотя остается и достаточное количество спорных моментов. Проведенные исследования указывали на ведущую роль специфического Т-клеточного иммунного ответа в ограничении репликации вируса, предотвращении генерализованных форм болезни, выздоровлении от острой инфекции [58, 95, 134, 156, 163, 188, 270].

Имеются сообщения о том, что первичный иммунный клеточный ответ при ветряной оспе реализуется системой врожденного иммунитета путем активации натуральных киллеров и выработки противовирусных цитокинов [58, 158, 190, 230, 273]. При ветряной оспе первичный Т-клеточный ответ характеризуется преимущественной продукцией цитокинов Th1-типа при снижении или отсутствии выработки Th-2 типа цитокинов, таких как IL-4 или IL-10, IL-12 [58, 126, 135, 171, 175, 183, 201, 245, 258], что определяет смещение баланса двух форм иммунного ответа (клеточного и гуморального) в пользу клеточного звена [95, 165]. Механизмы иммунодепрессивного действия обусловлены подавлением хемотаксиса и снижением активности процесса фагоцитоза, угнетением функции Т-киллеров, естественных киллеров (NK), реакции бласт-трансформации лимфоцитов, возможной прямой стимуляции CD4⁺-, CD8⁺-лимфоцитов. Существенную роль в патогенезе ветряной оспы играет и интерферонодефицит, который проявляется в подавлении интерфероновой реакции лейкоцитов, снижении способности лимфоцитов синтезировать гамма-интерферон, фибробластов – бета-интерферон [27, 95, 164, 173].

Отдельного внимания заслуживают наблюдения, свидетельствующие о

способности вируса варицелла-зостер избегать иммунологического надзора за счет нарушения процессов презентации вирусных антигенов, как это было впервые показано на примере экспрессии молекул МНС II фибробластами человека [132, 220, 224, 235].

Представляется перспективным проведение целенаправленных комплексных исследований по выяснению роли иммунной системы, в частности, иммуно-компетентных клеток (ИКК) в развитии ветряной оспы.

Известно, что проявление в полном объеме функциональных возможностей ИКК в процессе распознавания антигена и формирования иммунного ответа происходит лишь при соответствующем состоянии их внутриклеточного метаболизма [2, 10, 13, 97, 111]. Последний же обеспечивается определенным уровнем активности их внутриклеточных ферментов. До настоящего времени активность ферментов в ИКК при ветряной оспе целенаправленно не изучалась.

Таким образом, перспектива решения медицинских задач, связанных с проблемой ветряной оспы, заключается не только в совершенствовании клинической диагностики, а также изучении метаболических параметров лимфоцитов, позволяющих охарактеризовать внутриклеточные механизмы формирования иммунореактивности, но и в предложении качественно нового направления комплексной патогенетической терапии больных ветряной оспой, предусматривающей применение метаболических корректоров.

Все вышеизложенное определило необходимость настоящего исследования, позволило сформулировать его цель и задачи.

Цель исследования

Изучить характер изменений иммунологических процессов и состояние внутриклеточного метаболизма лимфоцитов при различных сроках и степени тяжести ветряной оспы у взрослых.

Задачи исследования

1. Изучить клиническо-эпидемиологические особенности течения

ветряной оспы у взрослых в Красноярском крае.

2. Исследовать основные показатели иммунного статуса больных ветряной оспой при разгаре болезни и в период реконвалесценции.

3. Сравнить активность метаболических реакций в лимфоцитах в зависимости от степени тяжести ветряной оспы у взрослых.

4. Оценить динамику активности ведущих ферментативных систем лимфоцитов у больных ветряной оспой на фоне базисной терапии и при использовании метаболической коррекции.

5. Изучить влияние противовирусной терапии и метаболической коррекции на функциональное состояние иммунной системы у больных ветряной оспой.

Научная новизна

Впервые проведено многоаспектное исследование, включающее в себя изучение общеклинических, иммунологических и метаболических параметров лимфоцитов взрослых больных ветряной оспой.

Впервые по результатам изучения показателей иммунного статуса больных ветряной оспой и активности внутриклеточных ферментов лимфоцитов предложена концептуальная схема механизмов метаболического реагирования лимфоцитов на вирус ветряной оспы в разные периоды заболевания.

Получены новые данные, свидетельствующие о имеющейся корреляционной взаимообусловленной линейной зависимости между метаболическими параметрами лимфоцитов больных в острый период заболевания: угнетение реакций пентозофосфатного пути, начальных этапов цикла Кребса понижает способность иммунокомпетентных клеток к процессам макромолекулярного синтеза и ограничивает их функциональные возможности.

Установлено, что использование в комплексе с противовирусной терапией препарата на основе янтарной кислоты, усиливает процессы энергообразования в клетках, активизирует ряд ферментов цикла Кребса и повышает возможности иммунокомпетентных клеток в формировании ответа на инфекционный

(вирусный) агент.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость выполненного исследования заключается в том, что установлены новые механизмы участия иммунной системы в инфекционном процессе, обусловленные функциональными возможностями лимфоцитов, что расширяет и углубляет фундаментальные представления о патогенезе ветряной оспы, особенностях течения заболевания, исходе и способствует совершенствованию патогенетической терапии.

По совокупности метаболических процессов, происходящих в лимфоцитах больных ветряной оспой в разгар заболевания, показано: ограничение способности к пролиферации и других функциональных возможностей лимфоцитов, обусловленных уменьшением количества восстановленного НАДФ, используемого для синтетических реакций, значительное снижение интенсивности реакций начального этапа цикла трикарбоновых кислот (ЦТК), что уменьшает энергетическую эффективность цикла в ИКК.

Продемонстрирована потенциальная эффективность включения в комплексное лечение больных ветряной оспой препаратов для метаболической иммунокоррекции с целью создания оптимальных условий функционирования лимфоцитов и обеспечения полноценного иммунного ответа.

Методология и методы диссертационного исследования

Для достижения цели и реализации поставленных задач проведено ретроспективное аналитическое исследование, которое включало изучение данных о впервые выявленных в период 2012–2017 гг. больных ветряной оспой. Изучены данные опроса пациентов, результаты физикального обследования, лабораторных методов исследования (общего анализа крови, биохимического анализа крови, иммунного статуса, ИФА на антитела Ig M к антигенам вируса *Varicella zoster*), а также биолюминесцентным методом определялась активность НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ.

Положения, выносимые на защиту

1. Основными клиническими особенностями ветряной оспы у взрослых являются наличие клинически выраженного продромального периода, экзантемы и интоксикационного синдрома.

2. Острый период ветряной оспы у взрослых больных характеризуется развитием лимфопении с нарушением дифференцировки субпопуляций Т-лимфоцитов и снижением их пролиферации, уменьшением функциональной активности Т и В клеток.

3. При ветряной оспе тяжелой степени тяжести у взрослых имеет место ферментопатия по ГбФДГ и уменьшение энергопродукции за счет начальных этапов цикла Кребса, что отрицательно сказывается на процессах синтеза и пролиферации клеток при формировании противовирусного ответа.

4. Период реконвалесценции не сопровождается полноценным восстановлением метаболических параметров лимфоцитов, что ограничивает формирование адекватного противовирусного ответа. Использование метаболической коррекции приводит к повышению энергообеспечения лимфоцитов, а также реализации их синтетической и пролиферативной функции.

Степень достоверности

Степень достоверности результатов проведенного исследования определяется достаточным числом наблюдений с применением комплекса методов исследования и использованием общепринятых статистических методов обработки и анализа полученных данных.

Апробация работы

Основные положения диссертации и полученные результаты представлены и обсуждены на межрегиональных научно-практических конференциях, в том числе с международным участием: «Актуальные вопросы инфекционной патологии» (Красноярск, 2012, 2013), 14-й Международный Славяно-Балтийский научный форум (Санкт Петербург, 2012), представлены на 3-м, 4-м и 5-м

Ежегодном Всероссийском конгрессе по инфекционным болезням (Москва, 2011, 2012, 2014), 8-й Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Молекулярная диагностика» (Москва, 2014), межрегиональной научно-практической конференции (Краснодар, 2017).

Диссертационная работа апробирована на заседании проблемной комиссии «Инфекционные болезни, фтизиатрия и дерматовенерология» ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (Красноярск, 2018) и на заседании проблемной комиссии «Актуальные проблемы диагностики и терапии инфекционных заболеваний» ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Новосибирск, 2019).

Диссертация выполнена в соответствии с комплексной темой научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, номер государственной регистрации 01201250561 и в соответствии с утвержденным направлением научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России по теме: «Клинико-морфологические и молекулярно-биологические основы диагностики и лечения заболеваний внутренних органов и коморбидных состояний у детей и взрослых», номер государственной регистрации АААА-А15-115120910171-1.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в практическую работу врачей инфекционного отделения КГБУЗ «КМК БСМП имени Н. С. Карповича», инфекционной больницы города Кызыла республики Тыва, а также используются в учебном процессе на кафедре инфекционных болезней и эпидемиологии с курсом ПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России и на кафедре инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный

медицинский университет» Минздрава России.

Отдельные фрагменты исследования легли в основу учебных пособий:

1. Ранняя диагностика и лечение «детских» инфекций у взрослых на догоспитальном этапе и в условиях стационара : учеб. пособие / Е. П. Тихонова, Т. Ю. Кузьмина, Ю. С. Тихонова (Калинина); Красноярский медицинский университет. – Красноярск : КрасГМУ, 2014. – 120 с. Утверждено УМО (протокол № 390/05.05-20 от 23.10.2013)

2. Экзантемы при инфекционных заболеваниях: учеб. пособие/ Е. П. Тихонова, Т. Ю. Кузьмина, Н. В. Андропова, Ю. С. Калинина. – Красноярск : тип. КрасГМУ, 2016. – 138 с. Утверждено УМО (протокол №60\05.05-19 от 18.07.2016).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 18 научных работ, в том числе 8 статей в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, из них 4 статьи в журналах, входящих в международную реферативную базу данных и систем цитирования (Scopus).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 157 страницах машинописного текста и состоит из введения, 6 глав, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и списка иллюстративного материала. Список литературы представлен 279 источниками, из которых 148 в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 10 таблиц и 24 рисунков.

Личный вклад автора

Состоит в непосредственном участии в планировании исследования, формировании групп пациентов, включенных в исследование, сборе материала, комплексное клинико-лабораторное обследование и исследование активности внутриклеточных ферментов пациентов с ветряной оспой (70 %). Анализ данных отечественной и зарубежной литературы по теме диссертации, статистическая обработка полученных результатов, их анализ и написание диссертации выполнено лично автором.

ГЛАВА 1 ВЕТРЯНАЯ ОСПА: СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ КЛИНИКИ, ИММУНОПАТОГЕНЕЗА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Ветряная оспа: клинико-эпидемиологическая характеристика, факторы, определяющие особенности течения

Значимость герпетических инфекций, по сравнению с другими инфекционными заболеваниями, в последние годы все более возрастает, что обусловлено их широким распространением, пантропизмом к различным органам и тканям, способностью вызывать разнообразные формы заболевания, особенно в условиях возникновения иммунодефицитных состояний или, например, на фоне опухолевидного новообразования [3, 8, 20, 22, 23, 32, 35, 51, 60, 119, 142, 159, 184, 187, 205, 233].

Считается, что на территории России и странах СНГ различными формами герпетической инфекции (ГИ) ежегодно страдают около 22 миллионов человек. Имеющиеся данные указывают также на прогрессирующий рост инфицированности и заболеваемости герпетическими инфекциями во всем мире [1, 5, 21, 26, 54, 89, 93, 99, 239, 276].

По данным ВОЗ, частота инфицирования указанными вирусами и, вследствие этого, заболеваемость герпетическими инфекциями уступают лишь гриппу и другим респираторным вирусным инфекциям; в структуре смертности эти инфекции также занимают лидирующее место [31, 47, 236, 240, 242].

Ветряная оспа, вызываемая вирусом герпеса 3 типа, в последние годы также характеризуется подъемом заболеваемости на разных территориях РФ, преимущественно среди детского населения. Удельный вес ветряной оспы в структуре инфекционных заболеваний (без гриппа и ОРВИ) населения Российской Федерации на протяжении последних 10 лет остается стабильно высоким: ветряная оспа в течение нескольких лет занимает 3-ю позицию (после ОРВИ и острых кишечных инфекций неустановленной этиологии) в рейтинговой оценке инфекционных болезней (без туберкулеза и ВИЧ-инфекции) и 2-3 место

по величине экономического ущерба от инфекционной патологии [36, 83, 103, 128]. Опубликованные данные об экономической значимости ветряной оспы не учитывают экономический ущерб, наносимый опоясывающим лишаем и его осложнениями, который существенно превышает ущерб от ветряной оспы. По расчетам, из тех же источников, общий ущерб от опоясывающего лишая и постгерпетической невралгии для РФ в течение одного года, рассчитанный как сумма прямых и непрямых затрат, составил 1 061 251,7 тыс. руб.

В 2018 г. в РФ зарегистрировано более 838 тыс. случаев, показатель заболеваемости составил 570,76 на 100 тыс. населения (показатель заболеваемости на 2,5 % ниже уровня 2017 г. (585,21 на 100 тыс.)). Сохраняется тенденция роста среднегодовых показателей заболеваемости при среднемноголетней заболеваемости 560,96 на 100 тыс. населения. Отмечается неравномерное территориальное распределение заболеваемости ветряной оспой в РФ: в 50 субъектах из 95 показатели заболеваемости превышают среднероссийские в 2 и более раза [36].

Ветряная оспа традиционно считалась легкой «детской» инфекцией, что характерно для стран умеренного климата, поскольку пик заболеваемости приходится на возрастную группу 3–6 лет [16, 17, 18, 28, 41, 57, 59, 65, 79, 102, 122]. И хотя заболеваемость детей превышает соответствующий показатель у взрослых в десятки раз, в последние годы эта закономерность становится менее выраженной [103].

По данным зарубежных авторов, около 90,0 % первичной инфекции встречаются именно у детей в возрасте до 10 лет и менее чем у 5 % людей в возрасте старше 15 лет [1, 146, 161, 166, 167, 195, 179, 182, 242, 252, 253]. За 5 лет до появления на рынке вакцины в 1995 г., в США ежегодно регистрировалось примерно 4 млн случаев ветряной оспы, главным образом, у детей в возрасте до 15 лет; этому сопутствовали около 11 000 госпитализаций и, в среднем, 100 летальных исходов в год, преимущественно у изначально здоровых детей и взрослых [168, 213]. В Германии, по оценкам экспертов, ежегодно наблюдается приблизительно 739 000 случаев ветряной оспы, которые приводят к

5 740 госпитализациям и 22 случаям смерти [52, 240]. Соотношение показателя летальности (количество смертей на 100 000 случаев заболевания) у исходно здоровых взрослых в 30–40 раз выше, чем у детей в возрасте 5–9 лет регистрируется в Казахстане [1]. В Российской Федерации 2018 году два случая ветряной оспы закончились летальным исходом, в том числе 1 случай у ребенка, в 2017 году летальность была зарегистрирована у 4 человек, 3 из них – дети [36].

Примечательно, что в тропических странах дети реже болеют ветряной оспой, а взрослые подвержены риску заболевания в большей степени, чем в странах с умеренным климатом. Точная причина такого географического распределения по возрасту неизвестна; предполагают, например, что смещение риска заболевания на старшие возрастные группы может быть связано с более низкой вероятностью заражения в сельской местности [41, 81].

Ветряная оспа – высоко контагиозная инфекция, характеризующаяся вспышечной заболеваемостью. Риск развития инфекции у человека в течение жизни составляет более 95,0 %, поэтому *Varicella zoster virus* достаточно часто поражает людей из групп риска, вынужденных длительно находиться в условиях закрытых лечебно-профилактических учреждений, в вооруженных силах, студенческих коллективах, лечебных учреждениях [4, 24, 34, 62, 70, 81].

Для эпидемического процесса ветряной оспы характерна выраженная осенне-зимняя сезонность: на январь-май приходится более 60,0 % всех регистрируемых случаев заболевания [32, 59, 81, 148].

Клиническая картина ветряной оспы у взрослых хорошо изучена и подробно описана в отечественной и зарубежной литературе [15, 29, 34, 44, 47, 59, 88, 103, 115, 122, 130, 147, 153, 239, 276].

Ветряная оспа у взрослых чаще протекала в среднетяжелой форме с четко выраженным продромальным периодом, обильной экзантемы с пустуляцией, вовлечением в процесс слизистых оболочек, длительным лихорадочным периодом, моноклеарной реакцией, а также формированием осложнений у каждого десятого больного. Установлены особенности продромального периода у взрослых [15, 34, 44, 59, 88, 152]. Тяжелое течение заболевания у взрослых, как

правило, развивалось преимущественно на отягощенном преморбидном фоне [30, 38, 43, 100, 113, 123, 127, 131, 250, 254, 256, 265].

В типичных случаях болезнь развивалась остро. Большинство авторов указывали, что период высыпаний начинался с появления одного-двух крупных папулезных элементов, очень быстро превращающихся в везикулы или пустулы. В течение ближайших суток количество элементов папулезно-везикулезной сыпи быстро увеличивалось и с постоянными подсыпаниями распространялось на лицо, волосистую часть головы, туловище, в меньшей степени – на конечности [43, 44, 59, 101, 112, 115]. Отличительной особенностью сыпи у взрослых являлась быстрая и обильная пустулизация, которая наблюдалась, по мнению многих исследователей, у большей половины больных (53,8 %). Подсыпание продолжалось у 88 % больных в течение 3–4 суток, сопровождаясь кожным зудом [44, 59, 112, 115, 272]. Экзантема у каждого второго пациента (48,6 %) сочеталась с появлением энантемы в полости рта, половых органах, анусе [1, 45, 216]. Одной из особенностей ветряной оспы у взрослых пациентов, по мнению большинства ранее указанных авторов, считается развитие лимфаденопатии [1, 44, 80, 101].

Как и большинство инфекционных заболеваний, ветряная оспа может иметь типичное и атипичное течение.

Риск неблагоприятного течения ветряная оспа имеет как у детей, так и у взрослых, страдающих тяжелыми фоновыми заболеваниями, имеющих серьезные нарушения со стороны иммунитета, получающих гормональную и цитостатическую терапию, у ВИЧ-инфицированных и больных с хроническими заболеваниями: сахарным диабетом, бронхиальной астмой, экземой, хронической почечной недостаточностью, аутоиммунными болезнями, системными заболеваниями соединительной ткани [16, 17, 30, 38, 91, 100, 113, 127, 141, 251, 253, 256, 265]. По мнению этих же авторов, сочетанное течение инфекционной и соматической патологии приводит к появлению атипичных, злокачественных вариантов течения заболевания, что создает определенные трудности в диагностике и терапии. В случае присоединения стафилококковой инфекции может развиваться пиодермия или буллезное импетиго. Вторичное инфицирование

лопнувших пузырьков стрептококками может приводить к рожистому воспалению, сепсису, острому геморрагическому нефриту, гангрене кожи [34, 130].

У больных с ослабленным иммунитетом в 30–50 % случаев возможно развитие висцеральных осложнений (поражение ЦНС, острая постинфекционная мозжечковая атаксия ветряночный пневмонит, миокардит, нефрит, артрит, геморрагический диатез, острый гломерулонефрит, острый гепатит) [16, 140, 157, 179, 198, 219, 229, 234, 244, 274], при этом у 15 % больных исход заболевания может закончиться летальностью [44]. В литературе в последние годы обсуждается роль *Varicella zoster virus* (VZV) в развитии ишемических инсультов (от 7 % до 31 %) вследствие активной формы VZV-васкулопатии, а также в развитии рассеяного склероза [16, 20, 53, 66, 108, 196, 215, 251, 254, 259]. Matsumoto H. et al. [216] описал случай сакрального менингоорадикулита (Elsberg syndrome), вызванного VZV с одновременным поражением S2 дерматома, задержкой мочеиспускания и запором, рекальными язвами.

«Взросление» ветряной оспы привело к увеличению числа заболеваний среди беременных женщин. Известно, что во время беременности развивается состояние физиологической иммунодепрессии, повышающее восприимчивость к инфекционному заболеванию не только самой женщины, но и внутриутробному инфицированию плода [59, 209]. Фетальный синдром ветряной оспы (реже 1 %) проявляется недоразвитием конечностей, пороками развития глаз, микроцефалией и рубцами на коже. Наиболее опасной является неонатальная ветряная оспа, которая развивается при заболевании беременной в интервале за 5 дней до родов и 2-х дней после родов. Риск летального исхода у новорожденного с ветряной оспой в этом случае составляет 20,0–25,0 %, так как ребенок не успевает получить материнские антитела транспланцентарно [15, 16, 17, 32, 150].

Заслуживают внимание имеющиеся в литературе сообщения о возникновении у больных при ветряной оспе, особенно при обильных высыпаниях на коже живота, спины, ягодиц, нижних конечностей, промежности выраженного мезаденита, усугубляющего и без того сильный болевой синдром

[45, 108, 243]. Помимо этого, гематогенным путем *varicella zoster* может попадать и в аппендикс, являющийся органом иммунной системы, брыжейку и брюшину, что приводит к деструкции червеобразного отростка, связанного, по-видимому, с поражением сосудов брыжейки, брюшины аппендикса. Тогда уже абдоминальный болевой синдром может приобрести характерную для аппендицита окраску.

Ветряная оспа имеет общую этиологию и тесную патогенетическую связь с хронической формой инфекции, обусловленной вирусом *Varicella zoster*, – опоясывающим герпесом [3, 51, 46, 137, 169, 257, 268, 276].

У переболевшего ветряной оспой человека сохраняется в течение всей последующей жизни защитный уровень специфических антител, который обеспечивает защиту от повторных заражений ветряной оспой, но не предохраняет от рецидивов опоясывающего герпеса. Риск развития опоясывающего герпеса у переболевших ветряной оспой, составляет 10,0–30,0 % [3, 51, 204, 206, 255, 277]. Среди лиц в возрасте 60–89 лет частота заболевания опоясывающим герпесом варьирует от 5 до 10 на 1 000 населения данного возраста [277]. Данные литературы указывают на то, что опоясывающий герпес может рассматриваться как фактор риска развития выраженной постзостерной невралгии или инсульта у взрослых пожилого возраста [151, 185, 207, 211].

На сегодняшний день вопросы, связанные с разработкой эффективных методов патогенетической терапии являются не менее актуальными.

По-прежнему, общепризнанным и эффективным этиотропным препаратом остается – ацикловир. Ряд исследователей и практиков в настоящее время рекомендуют в качестве патогенетической терапии использовать иммуномодулирующие средства, такие как анаферон, веторон, виферон, циклоферон и другие [17, 27, 28, 31, 34, 49, 50, 55, 63, 69, 93, 121, 143]. Появились работы, посвященные использованию метаболических иммунокорректоров, таких как цитофлавин, реамберин, у больных другими вирусными инфекциями [12, 76, 111, 129]. Однако, эти препараты пока не нашли широкого применения при лечении ветряной оспы.

1.2 Общие вопросы этиопатогенеза ветряной оспы

В настоящее время известно 8 антигенных серотипов вирусов герпеса: вирусы простого герпеса 1-го и 2-го типов, ветряной оспы – опоясывающего герпеса, цитомегаловирус, вирус Эпштейна – Барр, вирусы герпеса человека 6, 7, 8-го типов. Все герпесвирусы являются ДНК-содержащими, сходны по морфологии, типу нуклеиновой кислоты, способу репродукции в ядрах инфицированных клеток и размерам, а также способности индуцировать латентную, острую и хроническую инфекции у человека. Согласно современной классификации герпесвирусов, все семейство вирусов филогенетически подразделяется на три подсемейства – α , β , γ . К подсемейству α -герпесвирусов относятся вирусы простого герпеса 1 и 2 типов и вирус ветряной оспы. Особенности их являются короткий цикл репродукции с цитопатическим эффектом в клетках инфицированных культур, патогенность, персистенция в сенсорных ганглиях центральной нервной системы [51, 68, 137].

Вирус ветряной оспы – *Varicella zoster virus* – относится к подсемейству α -вирусов 3-го типа, крупных размеров (от 150 до 200 нм), имеет центральное ядро, содержащее ДНК, липидную оболочку. Он имеет самый малый геном среди всех герпесвирусов: в состав вириона входит более 30 белков с молекулярной массой до 2,9–10 дальтон. Различают структурные белки, белки слияния (gB), иммунные белки уклонения (gC, gE, gI) и др. Предполагают, что СЗ-компонент комплемента связывается с gC, а Fc-фрагмент IgG – с gE/gI-комплексом, маскируя вирус и вирусинфицированные клетки [47]. На поверхности вириона расположены гликопротеины gA, gB, gC, gD, gH, gF. Гликопротеины gB, gD и gE взаимодействуют с молекулами рецепторов на наружной мембране клеток-мишеней. А гликопротеин E имеет уникальный N терминальный регион (aa1-188), который требуется для репликации и включает домены, вовлеченные во вторичный захват, эффективное клетка-клетка распространение [260]. Кроме этого, гликопротеин E является наиболее иммуногенным протеином вируса, определяющим вирулентность вируса [261].

Гликопротеин gB является мишенью для вируснейтрализующих антител; связываясь с миелин-ассоциированным протеином нервной ткани, способствует проникновению вируса в клетку [222]. Гликопротеин gH выполняет функцию фузогена, облегчая слияние инфицированных клеток [226], усиливая патогенность вируса [139]. Гликопротеин gI важен для репликации вируса в клетках кожи и Т-лимфоцитах. Взаимодействие gE/gI необходимо для инфицирования нейроцитов [174]. После слияния вирусной и клеточной мембран в цитоплазму высвобождаются белки тегумента, содержащиеся между наружной вирусной оболочкой и капсидом.

Генотипирование, эпидемиологические данные и математическое моделирование показали повсеместное распространение различных генотипов ветряной оспы, что важно для практического применения в эпидемиологической и клинической практике [108]. В странах Европы [212] циркулируют генотипы VZV E1 (65 %), E2 (25 %), M1 (6 %), M2 (1 %), M4 (3 %), а генотипы M3 или J обнаружены не были. Как пример, в Чехии циркулирующие штаммы VZV относятся к генотипам European E1, European E2, Mosaic M1 и впервые в этом регионе были обнаружены 2 новых генотипа, представляющие собой комбинацию E1 и M2 штаммов. Исследования, проведенные в Китае, выявили штаммы, принадлежащие к генотипам J и J1; в США генотипу M1 [210]. В Южной Америке идентифицированы штаммы E, M1 и M4 генотипов [176]. В Германии выявлены штаммы генотипов E2, E1, а некоторые штаммы содержали неклассифицированные индивидуальные последовательности нуклеотидов.

Вирус ветряной оспы во многом уникален. К основным свойствам вируса относятся его летучесть и чрезвычайно малая устойчивость, способен к персистенции и латенции в организме инфицированного человека. Персистенция представляет собой способность герпесвирусов непрерывно или циклично размножаться в инфицированных клетках тропных тканей, что создает постоянную угрозу развития инфекционного процесса [11, 16, 51, 72, 174, 191, 200].

Латенция вируса ветряной оспы – это пожизненное сохранение вирусов в

морфологически и иммунохимически видоизмененной форме в нервных клетках регионарных ганглиев чувствительных нервов (тройничного, лицевого, межпозвоночных нервов). Этим обусловлена вероятность того, что вирус вызовет заболевание в виде опоясывающего герпеса в течение жизни составляет от 10 % до 20 % [37, 51].

Входными воротами для возбудителя является слизистая оболочка верхних дыхательных путей, где происходит репликация и первичное накопление вируса, откуда он по лимфатическим путям проникает в кровь, обуславливая вирусемию [116, 268]. Попав в организм человека, вирус прикрепляется к рецепторам плазматической мембраны клетки хозяина и, в результате слияния с ней, его оболочка и встроенные в нее белки становятся частью клеточной мембраны. А капсид, содержащий генетический материал, перемещается в ядро. За одну минуту в клетку может проникнуть около 3 000 вирусных частиц [51].

Исследования, проведенные учеными из Калифорнии, показали, что продуктивный цикл репродукции вируса ветряной оспы в единичной клетке составляет от 9 до 12 часов [51]. Репликация вирусной ДНК осуществляется в ядре, после чего она соединяется с незрелыми нуклеокапсидами. Вирусные гликопротеины и белки тегумента накапливаются в клетке и образуют «выпячивания» на клеточных мембранах. Капсиды, содержащие ДНК и дополнительные белки, прикрепляются к «выпячиваниям» и покрываются оболочкой. Сформировавшиеся вирионы аккумулируются в эндоплазматические ретикулы и транспортируются во внеклеточное пространство [51, 126].

Размножение вирусов ветряной оспы, как и простого герпеса, происходит в полиморфноядерных лейкоцитах и моноцитах, обеспечивая, таким образом, защиту вирусу от факторов гуморального иммунитета. Известно, что вирус может персистировать не только в плазме, лейкоцитах, моноцитах, лимфоцитах, но и в эритроцитах [51, 246]. В частности, тропизм вируса ветряной оспы к Т клеткам зависит, по мнению исследователей, от функции интактной протеин киназы вируса. Протеин ORF61 антагонизирует бета-интерферон (IFN- β), который ограничивает секрецию противовирусных цитокинов, способствуя развитию

инфекции [160, 262, 266]. M. Steain с соавторами [248] показали, что другой хемокин – CXCL10 также может играть роль в патогенезе инфекции с неврологическими поражениями.

Перенесение вируса ветряной оспы на кожу может осуществляться благодаря Т-клеткам. Определенный интерес вызывает работа зарубежных авторов [271], в которой проведенные авторами эксперименты на мышах с вживленными образцами человеческой кожи показали, что инфицированные вирусом Т-клетки, спустя 24 часа после внедрения в циркуляцию, были обнаружены в эпителии.

Вирус, в первую очередь, обладая тропизмом к клеткам шиповидного слоя кожи и эпителия слизистых оболочек, фиксируется в них, вызывает гиперплазию и дистрофические изменения, вплоть до некроза. В очагах поражения происходит накопление межтканевой жидкости, что приводит к появлению на коже патогномичных для ветряной оспы элементов везикулезной сыпи, наполненных серозным содержимым. По мере прогрессирования болезни везикулярная жидкость становится мутной, в ней накапливаются полиморфно-ядерные лейкоциты, дегенеративные клетки и фибрин. Затем пузырьки разрываются, высвобождая жидкость, содержащую активный вирус, или постепенно подвергаются реабсорбции [51]. Образовавшиеся на месте пузырьков корочки также содержат вирус ветряной оспы. Типичные высыпания отмечаются особенно часто у взрослых пациентов на слизистой оболочке полости рта, конъюнктивы, верхних дыхательных путей, половых органов. При избыточном накоплении экссудата везикулы лопаются, образуются быстро эпителизирующиеся эрозии или язвочки [8]. У больных с генерализованными формами инфекции типичные элементы сыпи могут обнаруживаться на слизистых оболочках внутренних органов (желудочно-кишечный тракт, мочевого пузыря, легкие, мозговые оболочки, вещество головного мозга), при этом образуются мелкие некротические очаги с кровоизлияниями по периферии.

Вирус ветряной оспы не только дерматотропен, но в известной степени и нейротропен, что проявляется в его способности не только вызывать поражения со

стороны нервной системы, но и длительно сохраняться в организме в латентном состоянии после стихания острого процесса [16, 37, 87, 104, 228]. Первыми клетками-мишенями вируса могут быть и дендритные клетки, которые впоследствии мигрируют в периферические лимфоузлы, где и осуществляют передачу вируса Т-лимфоцитам [132, 155, 194, 241]. Тропизм вируса к Т-лимфоцитам важен для развития клеточно-ассоциированной виремии и является необходимым звеном патогенеза ветряной оспы. Именно постоянно рециркулирующим Т-лимфоцитам отводится основная роль в транспорте VZV к клеткам кожи, хотя участие других мигрирующих клеток иммунной системы (например, дендритных) не исключается [165, 270]. Авторы предполагают также, что зрелые дендритные клетки являются перmissive для вируса ветряной оспы и их инфицирование снижает не только функциональную активность клеток, но и расширяет возможности вируса ускользнуть от иммунной реакции организма человека [224, 268].

Другим механизмом уклонения вируса от иммунной системы является подавление реализации эффекторных функций, например экспрессии цитокинов, а также апоптоза инфицированных клеток. Исследования, проведенные M. Sato [234] показали, что серин/треонин киназа вируса может блокировать эффекторные функции цитокинов, а именно – снижать восприимчивость Т-клеток к апоптозу.

Следовательно, разнообразие клинических проявлений при ветряной оспе позволяет рассматривать их как проявление инфекционного процесса, в котором реакции иммунной системы играют решающую роль в развитии той или иной формы повреждения. И именно при нарушениях иммунного статуса развивается тяжелое течение ветряной оспы, которое связано с недостаточностью иммунитета или избыточной иммунной реакцией

1.3 Роль иммунных факторов в патогенезе ветряной оспы

Последние годы отмечается повышенный интерес врачей к роли иммунной системы и неспецифической резистентности организма в патогенезе различных

заболеваний внутренних органов. Это связано с тем, что нарушения иммунного реагирования являются немаловажными факторами, определяющими течение болезни и ее исход, а также снижающими эффективность традиционных методов лечения [10, 14, 73, 77, 78, 84, 99, 114, 170, 180, 199].

Согласно современным представлениям, как и при других вирусных инфекциях, Т-клеточная иммунная реакция при заражении ветряной оспой является жизненно необходимой и направлена на распознавание и предотвращение вирусной реактивации [197, 231, 225, 241].

Механизмы иммунопатологии при герпетических инфекциях разнообразны и включают как ответ на персистирующий антиген, так и неадекватную регуляцию вирусспецифического иммунного ответа.

Благодаря научным достижениям, в последние годы раскрыты многие аспекты патогенеза ветряной оспы, разработаны клинико-иммунологические критерии форм тяжести болезни, предложены новые методы диагностики, лечения и профилактики [16, 49, 64, 75, 84, 94, 120, 121, 138, 189, 192, 200].

Проведенные ранее иммунологические исследования при ветряной оспе, в основном, были посвящены развитию гуморального или клеточного иммунитета на антигены вируса, а также взаимодействию иммунокомпетентных клеток в иммунном ответе и позволили установить общие закономерности иммунной перестройки при ветряной оспе у детей и взрослых, независимо от возраста и формы тяжести болезни.

ДНК-вирусы типа герпесвирусов, в том числе и VZV, запускают разнообразные механизмы, позволяющие им увеличивать время эффективной репликации и распространения вирусных частиц.

Одной из первых реакций системы врожденного иммунитета при инфицировании VZV является выработка клетками кожи противовирусных цитокинов IFN- α и IFN- β . Однако проведенные исследования показали, что в инфицированных вирусом ветряной оспы клетках продукция IFN- α снижается [136, 224, 271].

Другой механизм модуляции иммунного ответа состоит в снижении

инфицированными клетками IFN- γ -индуцированной экспрессии белков МНС класса II, вследствие чего клетки теряют способность презентовать антиген CD4⁺-лимфоцитам. Блокирование действия IFN- γ на экспрессию молекул МНС-II нарушает сенсбилизацию Т-лимфоцитов к пептидам VZV, тормозит клональную пролиферацию вирусспецифичных Т-хелперов и высвобождение цитокинов в местах репликации вируса в коже, что дает вирусу необходимый временной интервал для репликации и накопления достаточного количества инфицированных вирусом клеток [162, 267, 279].

Следовательно, во время начальной фазы репликации в клетках кожи VZV не распознается иммунной системой, не вызывает развитие адекватного иммунного ответа, который мог бы препятствовать появлению заполненных вирусом везикул на поверхности кожи.

Распространение вируса ветряной оспы индуцировало экспансию антиген специфичных CD4⁺ клеток в периферической крови с конкомитантными изменениями цитотоксических CD8⁺ клеток и клеток натуральных киллеров. Цитотоксические CD8⁺-лимфоциты распознают вирусные пептиды в комплексе с молекулами МНС I класса. В случае с VZV и другими герпесвирусами, функцию цитотоксичности выполняют также CD4⁺-лимфоциты, распознающие инфицированные клетки, экспрессирующие маркеры МНС II класса [188, 225, 272].

Анализ результатов иммунологического обследования больных ветряной оспой, проведенный А. У. Сабитовым с соавторами [91], показал, что разгар заболевания ветряной оспы сопровождался развитием лейкопении, лимфопении, за счет снижения числа Т-хелперов; цитотоксические лимфоциты оставались в пределах нормы на протяжении всего периода наблюдения. Индекс поляризации в остром периоде болезни имел положительные значения, что свидетельствует о преимущественной направленности иммунного ответа по Th1-типу. Но авторами было отмечено, что снижение численности субпопуляции CD3⁺ клеток, содержащих интерферон- γ , обуславливает генерализацию инфекционного процесса при ветряной оспе и развитие тяжелой формы болезни с поражением

центральной нервной системы.

Ряд исследований было посвящено определению спектра цитокинов у больных ветряной оспой [172]. Показано, что при ветряной оспе первичный Т-клеточный ответ характеризуется преимущественной продукцией цитокинов Th1-типа при снижении или отсутствии выработки цитокинов Th-2 типа, таких как IL-4 или IL-10, что определяет смещение баланса двух форм иммунного ответа (клеточного и гуморального) в пользу клеточного звена [16, 90, 126, 158, 193].

В то же время обращают на себя внимание особенности ответа двух цитокинов – IL-8 и IL-6 при ветряной оспе у детей средней степени тяжести. Адекватный иммунный ответ, обеспечивающий благоприятное течение ветряной оспы, характеризуется мощным подъемом уровня IL-8, IL-1 β , IFN α , IFN γ и IL-10, тогда как тяжелое течение инфекции ассоциировано с редукцией ответа цитокинов. Развитие ветряночных энцефалитов сопровождалось подъемом уровней IL-1 β , IL-6, IFN γ и IL-10 уже на 2-й неделе болезни [58].

Исследования, проведенные отечественными и иностранными учеными по оценке ответа цитокинов адаптивного иммунитета у больных с поражением нервной системы при ветряной оспе, выявили значительное усиление системной продукции IL-1 β , IL-6, IFN- γ и IL-10, а также тенденцию к накоплению в крови и ликворе IL-8 и IFN- α [126, 149, 203, 218, 258, 263, 264]. Авторы полагают, что одновременная стимуляция продукции как провоспалительных-, так и противовоспалительных цитокинов, может отражать срыв компенсаторных механизмов и выраженность иммунопатологических нарушений, обуславливающих тяжелое поражение нервной системы [202].

По мнению Гайнановой Е. Г. [27], при ветряной оспе у взрослых, независимо от степени тяжести, при естественном течении инфекционного процесса в острой фазе заболевания характеризовались уменьшением абсолютного количества лейкоцитов, лимфоцитов и CD3⁺ клеток на 38,6 %, в том числе их субпопуляций: CD4⁺ клеток – на 27,9 % и CD8⁺ клеток – на 39,7 %; CD16⁺ лимфоцитов – на 36,4 %, по сравнению с аналогичными показателями у лиц

контрольной группы. Вышеперечисленные изменения были сопоставимы со снижением ИЛ-2, основного цитокина, способного стимулировать дифференцировку и пролиферацию Т-лимфоцитов и их субпопуляций, что также отмечалось и у других исследователей [238, 247].

Клеточно-опосредованный иммунный ответ при любом инфекционном заболевании осуществляют в тесном взаимодействии макрофаги, лимфоциты и натуральные киллеры [180, 275].

Натуральные киллеры лизируют инфицированные VZV клетки. Кроме того, активированные НК-клетки являются основным источником продукции IFN- γ , который стимулирует рост клонов антигенспецифических Т-клеток. Снижение количества или отсутствие натуральных киллеров усиливается под действием ИЛ-2 и ассоциируется с развитием тяжелой формы ветряной оспы [163, 227].

Резюмируя полученные результаты, можно отметить, что недостаточность функциональных способностей цитотоксических Т-лимфоцитов, подавление реализации эффекторных функций, например, экспрессии цитокинов, а также апоптоза инфицированных клеток будет обеспечивать неблагоприятный исход – хронизацию патологического процесса и проявления в виде опоясывающего герпеса. При этом риск реактивации инфекции резко возрастает у лиц с онкозаболеваниями или состояниями, сопровождающимися развитием иммунодефицитов различного генеза [224, 231, 273].

Оценка иммунного статуса у взрослых пациентов при различной степени тяжести инфекционного процесса показала, что ряд показателей имеет зависимость от степени тяжести инфекции. Так, снижение абсолютного количества лимфоцитов у больных с тяжелым течением ветряной оспы было выражено более значительно, чем при среднетяжелом и легком течении инфекции. Отмечалось большее уменьшение абсолютного числа CD3⁺-, CD4⁺-, CD8⁺-, CD16⁺-лимфоцитов.

Полученные отечественными учеными в последние годы данные согласуются с результатами исследований проведенных ранее [41, 51, 95], которые указывают не только на уменьшение абсолютного и относительного

числа CD3⁺-, CD4⁺-, CD8⁺-лимфоцитов при ГВИ, но и о снижении их активности. Кроме того, данные авторы подчеркивают, что вирусы семейства Herpesviridae не только персистируют, но и репродуцируются в клетках иммунной системы, обуславливая гибель или снижение функциональной активности данных клеток, что способствует развитию вторичных иммунодефицитных состояний.

Большинство отечественных исследователей единодушны в своих заключениях, отмечая, что реакции гуморального иммунитета не являются определяющими и лишь частично защищают от экзогенного вируса [10, 74, 77, 84, 118, 125].

Гуморальный иммунный ответ при ветряной оспе связан с индукцией В-лимфоцитов и выработкой IgG, IgM, IgA к различным вирусным белкам, включая гликопротеины, регуляторные и структурные белки, энзимы [133, 165, 221]. Обычно продукция антител начинается на 1–3 день клинической манифестации ветряной оспы, уровень иммуноглобулинов достигает максимума на 4–8 неделе болезни, остается высоким на протяжении 6–8 месяцев, а затем снижается. В тоже время, в качестве причин, предрасполагающих к более тяжелому течению заболевания у взрослых, некоторые авторы указывают следующие: низкий уровень синтеза IgA и снижение функциональных возможностей фагоцитарного звена иммунной системы, что в совокупности формирует недостаточную противовирусную защиту [9, 10, 48, 67].

Установлено, что гуморальный иммунный ответ при ветряной оспе у детей характеризуется достаточной напряженностью, несмотря на В-лимфопению, содержание иммуноглобулинов основных классов оставалось в пределах возрастных норм на фоне высоких показателей ЦИК [126].

У взрослых пациентов, по мнению Гайнановой Е. Г. [27], количество CD19⁺лимфоцитов и уровень иммуноглобулинов (IgM, IgG) не отличались от показателей в группе здоровых на фоне умеренного повышения IgA и титра ЦИК на 39,5 %, уровень ИЛ-4 также имел более высокие значения, чем в группе здоровых лиц.

В стадии выздоровления регистрируются антитела класса IgM и IgG к

этиологическому фактору инфекции. По мнению авторов, активация В-клеток может быть индуцирована неспецифическими факторами из активированных Th-клеток. Однако, низкая активность гуморального звена представляется недостаточной для ограничения репликации вируса ветряной оспы и предотвращения диссеминации инфекции [204, 220, 231, 273].

На сегодняшний день нельзя утверждать, что иммунопатогенез ветряной оспы всесторонне изучен. Лишь отдельные его стороны описаны достаточно полно на основе имеющихся фактов, а именно Т- и В-клеточная иммунная реакция организма.

В литературе практически не имеется фактических данных, описывающих изучение активности ИКК при ветряной оспе и очень мало исследований, посвященных этой проблеме при герпетической инфекции.

1.4 Структурно-метаболические параметры клетки и их роль в формировании функциональной активности лимфоцита

Известно, что организм человека – сложная иерархическая система, состоящая из клеточных структур, образующих целостный организм. Клетка, как наиболее низкий уровень организации организма, в первую очередь отражает те изменения, которые впоследствии можно будет увидеть на макроуровне. Любая клетка имеет определенные структурно-метаболические параметры, от которых зависят непосредственная жизнедеятельность клетки и полноценное выполнение специфических функций, присущих этой клетке и организму в целом. Не вызывает сомнения важнейшая роль активности внутриклеточных ферментов в функционировании иммунокомпетентных и других клеток организма [12, 71, 73, 97, 98,].

Ферменты, катализируя процессы внутриклеточного обмена, определяют возможность метаболизма лимфоцитов обеспечивать их участие в иммунном ответе, формирование которого зависит от способности клеток к пролиферации и синтезу ими цитокинов, иммуноглобулинов, рецепторов [6, 12, 118]. Высокая

информативность метаболических показателей иммунокомпетентных клеток для характеристики их функциональных возможностей позволяет широко использовать энзиматические параметры в диагностических и прогностических целях при самых различных физиологических и патологических состояниях [7, 12, 76, 82, 97, 106, 109, 111, 154, 183, 278].

По современным представлениям наиболее разностороннюю и полноценную информацию о совокупности процессов внутриклеточного метаболизма, определяющих функциональные возможности клеток, дает изучение активности дегидрогеназ, которые участвуют в различных реакциях, характеризуя два основных типа процессов: энергетические и синтетические [8, 12, 96].

Ферментный статус лимфоцитов во многом предопределяет функциональную способность лимфоцита и соответственно полноценность иммунного ответа [92, 107, 124]. Информативность методик, определяющих активность ферментных систем клетки, используется в диагностических и прогностических целях при различных инфекционных заболеваниях [11, 12, 97, 111, 208].

Ферменты – дегидрогеназы участвуют в различных реакциях, характеризуя два типа метаболических процессов: энергетические и синтетические [56, 73, 92, 96, 177, 178].

К первым относится лактатдегидрогеназа (ЛДГ), которая путем анаэробного гликолиза обеспечивает цикл трикарбоновых кислот (ЦТК) пируватом. В эту же группу входят и ферменты ЦТК, основными из которых являются НАД и НАДФ-зависимые изоцитратдегидрогеназы (НАДИЦДГ и НАДФИЦДГ). Активности основных ферментов энергетического метаболизма, таких как лактатдегидрогеназа (ЛДГ) и сукцинатдегидрогеназа (СДГ), коррелируют между собой [13].

Никотинамидадениндинуклеотид и НАДФ-зависимые малатдегидрогеназы (НАДМДГ и НАДФМДГ) контролируют ряд синтетических реакций. НАДФМДГ, кроме того, имеют метаболические связи с антиоксидантной защитой. К

синтетическим процессам относится также реакция пентозофосфатного пути (ПФП), контролируемая глюкозо-6-фосфатдегидрогеназой (Г6ФДГ) [13,177].

Связь аминокислотного обмена с ЦТК осуществляется за счет системы глутаматдегидрогеназ [13, 98]. Авторы указывают на обеспечение гликолиза субстратами с липидного обмена происходит через глицерол-3-фосфатдегидрогеназу (Г3ФДГ).

Еще одна важная реакция, осуществляемая глутатионредуктазой (ГР) посредством восстановления глутатиона, относится к системе антиоксидантной защиты клетки и находится во взаимосвязи с Г6ФДГ.

Изменение активности внутриклеточных дегидрогеназ изучено при различных состояниях, при этом отмечена взаимосвязь структурно-метаболических параметров с иммунодефицитом [7, 12, 13, 56,76, 82, 97, 106, 109, 111, 117, 124].

Проведены исследования Луценко М. Т. [117] по изучению ферментативной активности эритроцитов периферической крови беременных, перенесших в III триместре гестации обострение герпес-вирусной инфекции. Автор резюмирует, что герпетическая инфекция вызывает подавление в эритроцитах синтеза АТФ, а также снижает активность глутатионредуктазы и глутатионпероксидазы. Другими исследователями выявлено уменьшение интенсивности работы сукцинатдегидрогеназы и цитохрооксидазы в синцитиотрофобласте ворсин плаценты у беременных при родоразрешении на фоне обострения герпес-вирусной инфекции [40]. Полученные данные свидетельствовали о недостаточности энергетического обеспечения при обострении герпес-вирусной инфекции.

Большинство вирусных инфекций, как известно, сопровождается значительными сдвигами в иммунной системе, при этом изменяются и параметры внутриклеточного метаболизма лимфоцитов.

При обследовании болеющих ОРВИ и гриппом в Т- и В-лимфоцитах отмечено повышение активности следующих ферментов: Г6ФДГ, Г3ФДГ, ЛДГ, НАДФГДГ, НАДФИЦДГ и НАДФМДГ, что, вероятно, соответствует уровню

иммунного реагирования лимфоцитов при этой инфекции [13, 109]. Оценка функциональной активности ИКК проводилась у часто болеющих детей с рецидивирующей герпесвирусной-инфекцией, которая показала снижение активности ферментов Г6ФДГ, ГЗФДГ, НАДФДГ и ЛДГ, что свидетельствует об угнетении функции иммунокомпетентных клеток [82].

Механизмами, формирующими снижение иммунореактивности при хронических вирусных гепатитах В и С являлось ингибирование ключевого фермента пентозофосфатного пути, а именно снижение активности Г6ФДГ почти в 2 раза, а значительное снижение активности одной из начальных реакций ЦТК свидетельствовало об уменьшении в нем АТФ, что, несомненно ограничивало функциональные возможности иммунокомпетентных клеток [111].

Сведений об изучении активности ферментов в ИКК или в сыворотке крови больных ветряной оспой нам не встретилось в изученной нами литературе.

Несмотря на большое число публикаций, касающихся вопросов иммунопатогенеза ветряной оспы, до сих пор практически не анализировалась функциональная активность и, следовательно, «полноценность» иммунокомпетентных клеток по их структурно-метаболическим параметрам в зависимости от тяжести заболевания, от применяемых препаратов, схем лечения. Развитие адекватного иммунного ответа на инфекционный агент зависит от функциональных возможностей лимфоцитов, обусловленных, в свою очередь, их внутриклеточным метаболизмом. Поэтому, раскрытие особенностей внутриклеточного обмена Т- и В-лимфоцитов больных ветряной оспой позволит найти новые подходы к их лечению.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Материал и дизайн исследования

Диссертационное исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (протокол № 35/2011 от 31.10.2011).

Все исследования выполнены с информированного согласия испытуемых и в соответствии с этическими нормами Хельсинской Декларации 2011 г.

Набор клинического материала проводился с 2012 по 2017 годы на клинической базе ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России. За 6 лет (2012–2017 гг.) наблюдения в инфекционные отделения МБУЗ БСМП имени Н. С. Карповича г. Красноярска было госпитализировано 4,4 % больных с ветряной оспой от общего числа пациентов со средней продолжительностью койко-дней – $(8,63 \pm 1,5)$ дней.

Объектом исследования в данной работе были 118 пациентов обоего пола в возрасте от 18 до 40 года, больные ветряной оспой, находившиеся на динамическом наблюдении. Были выделены следующие группы:

- 16 больных ветряной оспой легкой степени тяжести с типичным течением заболевания;
- 88 больных ветряной оспой средней степени тяжести с типичным течением заболевания;
- 14 больных ветряной оспой с тяжелой осложненной формой.

Отбор больных в группы осуществлялся методом сплошного наблюдения по мере поступления в стационар с исключением вторичного инфицирования герпесвирусами других типов или реактивации ВПГ-1 (проводилось исследование методом ИФА с определением Ig M IgG к герпесу 1 типа).

Критериями, исключающими участие пациентов в данном исследовании, служили возраст до 18 лет и старше 40 лет, беременные или кормящие,

недееспособные, наличие у пациентов тяжелых сопутствующих соматических заболеваний, также других острых герпетических инфекций и ВИЧ-инфекции.

Контролем служили показатели 36 практически здоровых лиц, (студенты, врачи-интерны, клинические ординаторы ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России), сопоставимых по полу и возрасту. Констатация «здоровый» была установлена на основании данных анамнеза, результатов биохимических, серологических исследований и соответствовала возрастной и региональной норме.

Подавляющее большинство пациентов составляли мужчины – 83 человека (70,3 %), женщин среди больных было 35 (29,7 %). Как среди мужчин, так и среди женщин, в группе обследованных преобладали (73,5 %) больные молодого возраста – от 18 до 30 лет (таблица 1).

Таблица 1 – Распределение обследованных больных ветряной оспой в зависимости от степени тяжести и возраста (%)

Группы больных	Возраст			Всего
	18–24 лет	25–34 лет	35–40 лет	
Ветряная оспа, легкой степени тяжести	5	11	0	16 (13,6 %)
Ветряная оспа, средней степени	38	46	4	88 (74,6 %)
Ветряная оспа, тяжелая осложненная	0	4	10	14 (11,8 %)
Итого	43 (36,4 %)	61 (51,7 %)	14 (11,9 %)	118

По срокам госпитализации: в первый день болезни поступило 11 человек, на второй день – 23, на третий – 41, на четвертый день – 29, на пятые сутки – 6, на шестые – 8 пациентов.

Это указывает на факт преимущественной госпитализации больных на 2–4 дни от начала болезни. Доля этих больных составила 78,8 %.

Верификация диагноза ветряной оспы осуществлялась на основании наличия ведущих клинических синдромов заболевания: интоксикационного и локального поражения кожи и слизистых, а также результатов эпидемиологического

анамнеза: контакт с больным ветряной оспой. При затруднении установления диагноза, а именно при отсутствии данных о контакте с больным ветряной оспой или при не типичной клинической картине болезни, определяли у 43 (36,4 %) больных (однократное исследование) методом ИФА наличие IgM к VZV.

Согласно клинической классификации, предложенной Покровским В. И. (2003), под нашим наблюдением, в основном находились пациенты со средней степенью тяжести (74,6 %). Пациенты с легкой степенью тяжести в стационар были госпитализированы по эпидемиологическим показаниям – солдаты срочной службы (вспышка в воинской части в 2013 г.).

У обследуемых нами пациентов преобладала типичная форма заболевания, которая составила 73,7 %, при этом, одновременное поражение кожи и слизистых оболочек отмечалось в 28,6 % случаев. Осложнения были зарегистрированы у 5 человек в виде «ветряночной» пневмонии (2 больных) или тяжелых неврологических проявлений (3 больных).

Клиническое исследование состояло из 2-х этапов. Первый этап включал оценку клинико-anamnestических и эпидемиологических данных, а также результаты стандартного комплексного обследования (клинический осмотр больного по органам и системам, общеклинические анализы крови и мочи, серологическое исследование – ИФА). Одновременно с забором крови для иммунологических исследований у пациентов только со средней степенью тяжести забиралась кровь для выделения лимфоцитов и определения в них параметров активности внутриклеточных ферментов при поступлении в стационар и в период ранней реконвалесценции (при выписке из стационара).

На 2-ом этапе исследований, на основании выявленных изменений активности метаболических ферментов в лимфоцитах, оценивалась клиническая эффективность метаболической коррекции, проводимой с помощью метаболического иммунокорректора препарата цитофлавина (МНН: Инозин + Никотинамид + Рибофлавин + Янтарная кислота). Применение метаболического иммунокорректора – цитофлавина предпринято в качестве пилотных исследований у больных с ветряной оспой средней степени тяжести.

Мотивацией к проведению 2-го этапа исследования явились, наряду с выраженной клинической симптоматикой ветряной оспы у взрослых, выявленные изменения активности метаболических ферментов.

Динамическое наблюдение за больными осуществлялось на протяжении всего периода их пребывания в стационаре. Всем больным в стационаре проводилась общепринятая этиотропная терапия ацикловиром по 800 мг 5 раз в день в течение 5 дней, патогенетическая терапия, включавшая соблюдение щадящей диеты, режима, методы детоксикации, обработка элементов сыпи 1 % спиртовым раствором бриллиантового зеленого и симптоматическая в виде назначения антигистаминных средств. При присоединении вторичной бактериальной инфекции больным назначались антибиотики (в 32 % случаев): цефтриаксон по 2,0 в/в кап. 2 раза в сутки в течение 7–10 дней, меропенем по 1,0 3 раза в сутки в/в в течение 7 дней.

Данные клинических и лабораторных методов исследования заносились в индивидуальные карты наблюдения, а также в компьютерные базы данных для последующей статистической обработки.

Дизайн проводимого исследования представлен на рисунке 1.

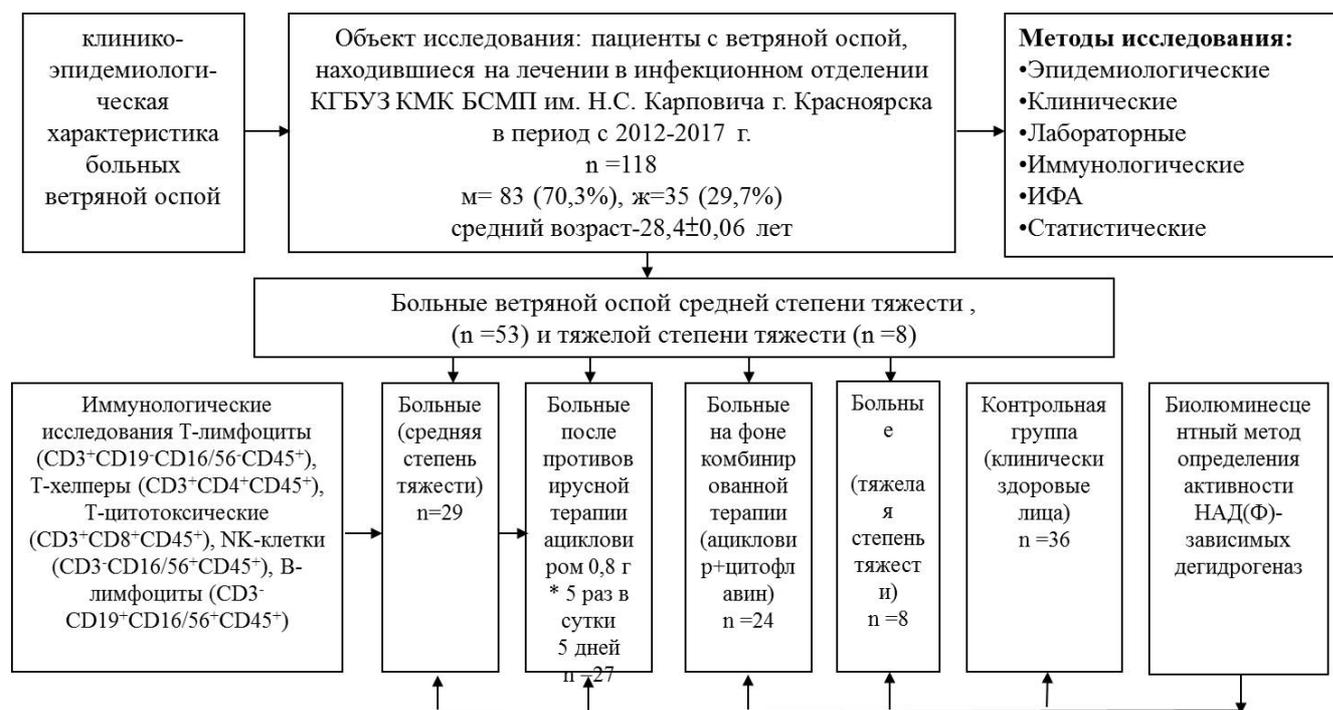


Рисунок 1 – Дизайн исследования

2.2 Характеристика методов исследования

2.2.1 Клиническое наблюдение

Клиническое наблюдение у 118 больных ветряной оспой проводилось с заполнением разработанных индивидуальных карт наблюдения пациента, в которых:

- 1) отражались анкетные данные пациента, данные эпидемиологического анамнеза и анамнеза заболевания, данные о методах терапии, применявшихся в период госпитализации;
- 2) ежедневно фиксировались все субъективные и объективные клинические проявления заболевания в период пребывания в стационаре;
- 3) регистрировались данные лабораторных исследований в период пребывания в стационаре.

2.2.2 Иммунологические методы исследования

Иммунологические методы исследования осуществлялись в лаборатории клеточно-молекулярной физиологии и патологии ФГБНУ «НИИ медицинских проблем Севера» г. Красноярск (директор д-р мед. наук, профессор Э. В. Каспаров).

Всем обследованным пациентам проводили оценку общеклинических параметров периферической крови, 53 пациентам – показателей иммунитета. Для иммунологического исследования, согласно стандартной методике, у всех пациентов проводилось взятие периферической крови из локтевой вены в вакуумные пробирки Green Vac-Tube (Южная Корея) с консервантом, содержащим раствор Li-гепарин и этилендиптетрамин (ЭДТА).

Иммунологические исследования включали в себя определение в крови методом проточной цитофлуориметрии: Т-лимфоцитов, несущих $CD3^+$, и регуляторных субпопуляций лимфоцитов $CD4^+$ и $CD8^+$ (с подсчетом соотношения $CD4/CD8$), а также $CD19^-CD16/56^-CD45^+$, В-лимфоциты ($CD3^-CD19^+CD16/56^+CD45^+$). Для этого применялся метод прямой двуцветной флуоресценции в эритроцит-лизированной цельной крови с использованием стандартных реактивов на проточном цитофлуориметре CytoFLEX (Beckman Coulter, США), оснащенном тремя диодными лазерами 405, 488 и 638 нм.

Определение фенотипа лимфоцитов крови проводили методом проточной цитометрии цельной периферической крови с использованием различных моноклональных антител (Beckman Coulter, USA), меченных FITC (fluorescein isothiocyanate), PE или RD1 (phycoerythrin), ECD (phycoerythrin-TexasRed-X) и PC5 (phycoerythrin-cyanin 5). Окраску антителами производили в соответствии с рекомендациями производителя. Лизис эритроцитов проводили по безотмывочной технологии с использованием лизирующего раствора VersaLyse в соответствии с рекомендациями производителя (Beckman Coulter, USA). Использовалось четырехцветное иммунофенотипирование по следующим панелям: $CD3/CD4/CD8/CD45^+$ и $CD3/CD19/CD16^+56/CD45^+$. Анализ окрашенных

клеток проводили на проточном цитофлуориметре FC-500 (BeckmanCoulter, USA) [20]. В каждой пробе анализировали не менее 50 000 лимфоцитов. Основные фенотипы лимфоцитов определены следующим образом: Т-лимфоциты ($CD3^+CD19^-CD16/56^-CD45^+$), Т-хелперы ($CD3^+CD4^+CD45^+$), Т-цитотоксические ($CD3^+CD8^+CD45^+$), НК-клетки ($CD3^-CD16^+/56^+CD45^+$), В-лимфоциты ($CD3^-CD19^+CD16/56^+CD45^+$). Для каждого из образцов анализировали не менее 50 000 лимфоцитов. Абсолютные значения были получены по двухплатформенной технологии с использованием результатов гематологического анализа.

Концентрация сывороточных иммуноглобулинов IgA, IgM и IgG в сыворотке крови определялась иммуноферментным методом, с учетом результатов фотометрической и последующей оценкой по калибровочному графику. В реакции были использованы наборы реагентов ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск).

Определение количественных показателей фагоцитарного звена производилось по Д. Н. Маянскому (1985) с добавлением 1 % латекса [71].

Определение концентрации циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови проводилось по методике V. Haskova et al. [237] в реакции с полиэтиленгликолем (ПЭГ-6000) и последующим учетом результатов на фотоэлектрокалориметре с фильтром № 1 (длина волны 315 нм).

Определение количественных показателей фагоцитарного звена производилось по Д. Н. Маянскому с соавт. (1985) [71]. Отмытую в физиологическом растворе лейкоцитарную взвесь, к которой добавлялся 1 % латекс, после инкубации (30 минут при 37 °С) центрифугировали для повышения концентрации и затем из нее готовили мазок на стекле. После окрашивания по Романовскому – Гимза мазки просматривали под микроскопом с иммерсией, подсчитывали 200 клеток и производили учет показателей фагоцитоза: ФИ – процент клеток, вступивших в фагоцитоз; ФЧ – среднее число частиц латекса, находящихся внутриклеточно.

2.2.3 Выделение лимфоцитов из крови обследуемых для проведения билюминесцентного анализа

Выделение лимфоцитов из крови производилось по методу А. Воузм [144] на градиенте плотности фиколл-верографина.

Изначально у больного забиралась кровь из локтевой вены утром, натошак в стерильные флаконы в объеме 20–25 мл, в которые предварительно вносился 2,7 % раствор антикоагулянта ЭДТА на физиологическом растворе NaCl из расчета 1 мл на 9 мл крови. После разведения крови в 1,5 раза физиологическим раствором NaCl она центрифугировалась 2-3 раза по 5–7 минут при 1 000 об/мин; затем отделялась плазма, обогащенная лейкоцитами, которая наслаивалась на 2–3 мл раствора фиколл-верографина с плотностью 1,077 г/мл. После центрифугирования в течение 30 мин при 1 500 об/мин, кольцо лимфоцитов, осевших на фиколл-верографине, собирали, отмывали ресуспендированием в физрастворе NaCl и центрифугированием при 1 000 об/мин. В дальнейшем взвесь лимфоцитов вновь ресуспендировали в физрастворе и подсчитывали концентрацию клеток во взвеси в камере Горяева. Отделяли в стеклянные флаконы от общей взвеси ее объемы, содержащие 0,5–1 млн клеток и замораживали при -18°C для хранения и последующего проведения исследований – определения в клетках активности ферментов.

При контроле морфологического состава взвесей под микроскопом определялась их чистота, которая подтверждала, что они на 95–97 % состоят из лимфоцитов.

2.2.4 Определение активности внутриклеточных НАД(Ф)-зависимых ферментов

Исследование показателей внутриклеточного метаболизма лимфоцитов проводили по методике А. А. Савченко и Л. Н. Сунцовой [96] на билюминометре «БЛМ-8801», сконструированного в СКТБ «Наука», (г. Красноярск) с

бактериальной люциферазой – ферментативной системой НАД(Ф)Н : ФМНоксидоредуктаза-люцифераза, изготовленной из очищенных методами ионообменной хроматографии и гельфильтрации люциферазы в Институте биофизики СО РАН г. Красноярска.

Определялась активность следующих ферментов: глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФДГ), глицерол-3-фосфатдегидрогеназы (Г3ФДГ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), НАД- и НАДФ-зависимой малатдегидрогеназ (НАДМДГ, НАДФМДГ), НАД- и НАДФ-зависимой глутаматдегидрогеназ (НАДГДГ, НАДФГДГ), НАД- и НАДФ-зависимой изоцитратдегидрогеназ (НАДИЦДГ, НАДФИЦДГ), а также глутатионредуктазы (ГР).

Выбор ферментов, использованных в исследовании, был обусловлен тем, что они, контролируя реакции разных путей внутриклеточного обмена – цикла трикарбоновых кислот (ЦТК), пентозофосфатного пути (ПФП), гликолиза, а также ассоциированных с этими циклами реакций – позволяют оценить изменения субстратных потоков на основных направлениях метаболизма. В связи с этим энзиматические показатели обладают высокой информативностью и характеризуют энергопродуцирующие и синтетические процессы, от которых зависит функциональное состояние клеток.

2.2.5 Методика изучения эффективности метаболического корректора цитофлавина

Критериями включения в исследование являлись больные со среднетяжелым течением ветряной оспы в период разгара заболевания (24 человека) с сопоставимыми клинико-лабораторными показателями, получавшие этиотропную и дезинтоксикационную терапию (27 человек).

Пациенты сравниваемых групп были сопоставимы и по другим факторам, способным влиять на исход заболевания, – возрасту и полу. Препарат назначался при поступлении в стационар после постановки диагноза, побочных эффектов при

его использовании не отмечалось. Цитофлавин назначали в составе комплексной этиотропной и патогенетической терапии по 2 таблетки 2 раза в сутки в течение 10 дней. Пациенты группы клинического контроля (27 человек) получали только базисную терапию: ацикловир, обработка элементов сыпи раствором бриллиантовой зелени и дезинтоксикационная терапия. Пациенты обследовались до и после проведенного курса комбинированной терапии с цитофлавином. Анализ эффективности предлагаемой терапии проводился с учетом основных принципов рандомизированных исследований. Критериями эффективности служили сроки купирования интоксикационного синдрома, длительность периода высыпаний и пребывания в стационаре. Исследование простое, открытое, контролируемое.

В 1 таблетке препарата содержатся следующие активные вещества: янтарной кислоты – 0,300 г, инозина (рибоксина) – 0,050 г, никотинамида – 0,025 г, рибофлавина фосфата натрия (рибофлавина) – 0,005 г, а также вспомогательные вещества (повидон – 0,00810 г, кальция стеарат – 0,00390 г, гипромеллоза – 0,00360 г, полисорбат-80 – 0,00040 г); кишечнорастворимая оболочка состоит из метакриловой кислоты и этилакрилата сополимера – 0,02902 г, пропиленгликоля – 0,00291 г, красителя азорубин – 0,00004 г, красителя тропеолин-О – 0,00003 г.

По фармакологическим свойствам препарат характеризуется как антигипоксический, антиоксидантный и дезинтоксикационный, что делает его привлекательным для использования при острых интоксикациях различной этиологии.

Так, янтарная кислота является универсальным промежуточным метоболитом, образующимся при взаимопревращении углеводов, белков и жиров в клетках. Она является продуктом пятой и субстратом шестой реакции в цикле Кребса, выполняющим в клетках организма универсальную энергосинтезирующую функцию; она также улучшает тканевое дыхание за счет активации транспорта электронов в митохондриях. При участии кофермента флавинадениндинуклеотида (ФАД) янтарная кислота митохондриальным ферментом сукцинатдегидрогеназой быстро трансформируется в фумаровую

кислоту и далее в другие метаболиты цикла трикарбоновых кислот. Она стимулирует аэробный гликолиз и синтез АТФ, в связи с чем, вероятно, и связано известное ее иммуномодулирующее действие.

Таким образом, мощность системы энергопродукции, замыкающийся на янтарной кислоте и ее использующей, в сотни раз превосходит все другие системы энергообразования организма. Именно это и обеспечивает широкий диапазон неспецифического лечебного действия янтарной кислоты и, соответственно, выбор препарата.

Рибофлавин (витамин В₂) является флавиновым коферментом (ФАД), активирующим сукцинатдегидрогеназу и другие окислительно-восстановительные реакции цикла Кребса. Кроме того, рибофлавин влияет на реакции пентозофосфатного пути и функционирование фермента глутатионредуктазы. Одним из клинических показаний к его применению является длительно не заживающие раны, язвы, дерматиты.

Никотинамид (витамин РР) – амид никотиновой кислоты. Никотинамид в клетках, путем каскада биохимических реакций, трансформируется в форму никотинамидадениннуклеотида (НАД) и его фосфата (НАДФ), активируя никотинамид-зависимые ферменты цикла Кребса, необходимые для клеточного дыхания и стимуляции синтеза АТФ.

Инозин (рибоксин) является производным пурина, предшественником АТФ. Обладает способностью активировать ряд ферментов цикла Кребса, стимулируя синтез ключевых ферментов-нуклеотидов: ФАД и никотинамидадениндинуклеотида НАД, тем самым повышая энергетический баланс в клетках.

2.2.6 Методы математической статистики

Статическая обработка материалов проводилась на ПК Pentium – MMX в среде WINDOWS XL с помощью пакета прикладных программ Microsoft Office 2010 (MS Excel) и программы STATISTICA 8.0 (StatSoftInc, США). Применялись методы вариационной статистики с вычислением средней арифметической (M) и

ее ошибки (m), процентного содержания ряда исследуемых показателей (%) [33]. Математическую обработку цитофлуориметрических данных проводили с помощью программ CytExpert software v.1.1 и Kaluza™ v.1.5a (Beckman Coulter, США).

Для выяснения характера распределения мы рассчитывали среднее значение, величину среднеквадратичного отклонения и определяли доверительный интервал с учётом нормированного отклонения от средней арифметической по следующей формуле:

$$M - tmM \leq \text{истинное значение} \leq M + tmM,$$

где M – средняя арифметическая,

mM – её ошибка,

t – нормированное отклонение от средней арифметической.

Анализ распределения исследуемых величин показал отклонения от нормального. При распределении, отличным от нормального, сравнение в независимых группах было проведено с помощью непараметрического U-критерия Манна – Уитни и Крускала – Уоллиса, при повторных наблюдениях в группе (до – после) – с помощью критерия Вилкоксона.

Количественные переменные представлены в виде медианы и процентилей [25; 75], их сравнение в независимых группах выполнено с помощью критерия Вилкоксона для расчета коэффициентов достоверности различий между группами. Сравнение абсолютных и относительных частот бинарных признаков проводилось с помощью критерия χ^2 Пирсона с поправки по Йейтсу. Критический уровень значимости, при проверке статистических гипотез о существовании различий показателей между группами, (p) принимался равным 0,05 и менее.

При оценке результатов исследований использован метод корреляционного анализа, с расчетом коэффициента парной корреляции по Спирмену. Трактовка корреляционных взаимосвязей следующая: при значениях $r > 0,95$ – параметры связаны между собой функциональной связью, при $r = 0,95-0,8$ – связи высокой

тесноты, при $r = 0,8-0,6$ – связи средней тесноты. В работе обсуждаются только значимые ($p < 0,05$) корреляционные связи.

При оценке результатов исследований проводился факторный анализ с получением уравнений регрессии и определением математического выражения для факторов, описывающих эти взаимовлияния. Рассчитывалась матрица факторных нагрузок после вращения методом *VARIMAX* (максимизации «дисперсии» квадратов факторных нагрузок для переменных). При $ri > 0,95$ предложенная модель хорошо описывает процесс и свидетельствует о наличии функциональной связи между анализируемыми показателями, при $0,7 < ri < 0,95$ модель удовлетворительно описывает процесс [33].

ГЛАВА 3 КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВЕТРЯНОЙ ОСПЫ У ВЗРОСЛЫХ В КРАСНОЯРСКОМ КРАЕ

Значимость ветряной оспы для общественного здравоохранения определяется стабильно высокими показателями заболеваемости, тяжелым течением, особенно у взрослых, значительной вероятностью развития осложнений, в том числе и со стороны органов дыхания и центральной нервной системы. В течение многих лет заболеваемость ветряной оспой в Красноярском крае сохранялась на высоком уровне – средний многолетний уровень показателя заболеваемости составлял 22 024 на 100 тыс. населения. В эпидемический процесс ветряной оспы преимущественно вовлекается детское население, доля которого в общей заболеваемости составляла более 93 %. Из-за высокой контагиозности ветряной оспы заболеваемость в организованных детских коллективах, как правило, носило вспышечный (семейный) характер, но все чаще от детей отмечался рост заражения взрослых. Как пример, в Красноярском крае в течение последних 2-х лет регистрировалось порядка 22–23 вспышек различных инфекционных заболеваний, но при этом 47,8 % из них были этиологически обусловлены вирусом ветряной оспы.

Комплексное клинико-лабораторное исследование, проведенное у взрослых больных ветряной оспой, позволило выявить эпидемиологические и клинические особенности данного заболевания на современном этапе.

Как известно, при различных инфекционных заболеваниях для постановки диагноза важное диагностическое значение имеет эпидемиологический анамнез, который позволяет выявить источник инфекции и своевременно начать проведение противоэпидемических мероприятий как в организованных коллективах и закрытых учреждениях, так и в семейных очагах.

Анализ эпидемиологического анамнеза пациентов с ветряной оспой среди наблюдаемых нами 118 пациентов показал, что в 76,3 % (90 чел.) случаев был отмечен контакт с больными ветряной оспой. Чаще это контакт с заболевшими детьми – 28 человек (23,7 %), по месту работы – 13 человек (11,1 %); остальные

49 пациентов (41,5 %) были госпитализированы не только по клиническим, но и эпидемиологическим показаниям (рисунок 2).

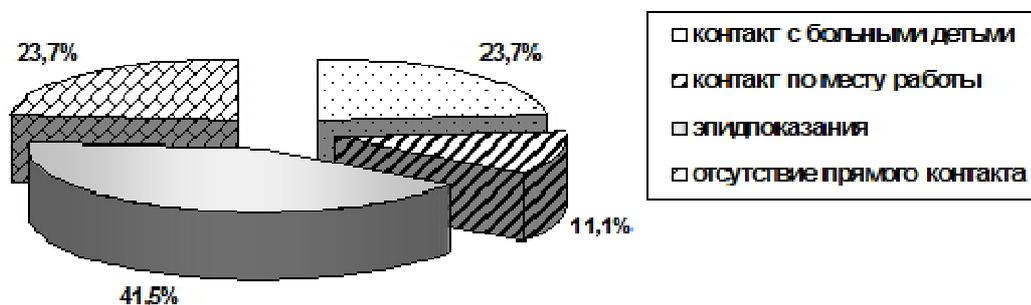


Рисунок 2 – Источники заражения ветряной оспой у взрослых (%)

Это были лица, проживающие в общежитиях и солдаты срочной службы, госпитализированные из казармы, где регистрировалась вспышка ветряной оспы (2013 год); в 28 случаях (23,7 %) прямого контакта с больными ветряной оспой выявлено не было.

Таким образом, большинство пациентов имели прямой контакт с больными ветряной оспой в периоде разгара заболевания, то есть в периоде наибольшей заразительности больных, при этом важная роль принадлежит близкому контакту, в том числе по месту проживания, в частности в армейских казармах. Аналогичная тенденция наблюдалась и на других территориях России [4, 19, 81, 86].

Что касается сезонности подъема заболеваемости ветряной оспой и частоты госпитализации больных, было отмечено, что значительная доля больных обращались в стационар за медицинской помощью в период с декабря по апрель (рисунок 3). В мае-июле число больных уменьшилось до 17 человек (14,4 %), в период август-сентябрь было зарегистрировано наименьшее их количество – 6 больных (5,1 %), а в осенние месяцы (октябрь-ноябрь) вновь рост до 22 больных (18,6 %).



Рисунок 3 – Сезонная заболеваемость ветряной оспой у взрослых (%)

Распределение поступления больных в зависимости от времени года связано, по-видимому, с тем, что в зимне-весенний период времени отмечалось более длительное пребывание людей в закрытых помещениях. Скученность людей способствует активации аэрозольного механизма передачи инфекции, а следовательно, и росту заболеваемости. Наши данные совпадают с данными других авторов [25], которые считают, что в зимне-весенний период при соответствующем температурном режиме вирус может вызывать эпидемии среди восприимчивых индивидуумов.

Ветряная оспа у взрослых характеризуется более клинически выраженным продромальным периодом, по сравнению с детьми, тем самым, затрудняя своевременную диагностику заболевания и увеличивая риск инфицирования контактных лиц [59, 80].

Продромальный период у наблюдаемых нами больных продолжался ($2,52 \pm 1,5$) дней и характеризовался повышением температуры ($38,70 \pm 1,3$) °С, общей слабостью, снижением работоспособности, вялостью, сонливостью у всех пациентов. В большинстве случаев повышение температуры тела было отмечено в первый день болезни – у 61,9 % (73 чел.) больных, однако, у 23,7 % (28 чел.) больных этот симптом появился на второй день болезни, у 6,8 % (8 чел.) на 3–4 день болезни, а в 7,6 % (9 чел.) он был кратковременным в течение одних суток (подъем температуры до $(37,20 \pm 0,5)$ °С). А поскольку большинство больных из числа наблюдаемых нами были госпитализированы в период с

декабря по март-апрель, всем им проводилось обследование на острые респираторные инфекции и грипп для их исключения.

Клинические проявления продромального периода представлены на рисунке 4.

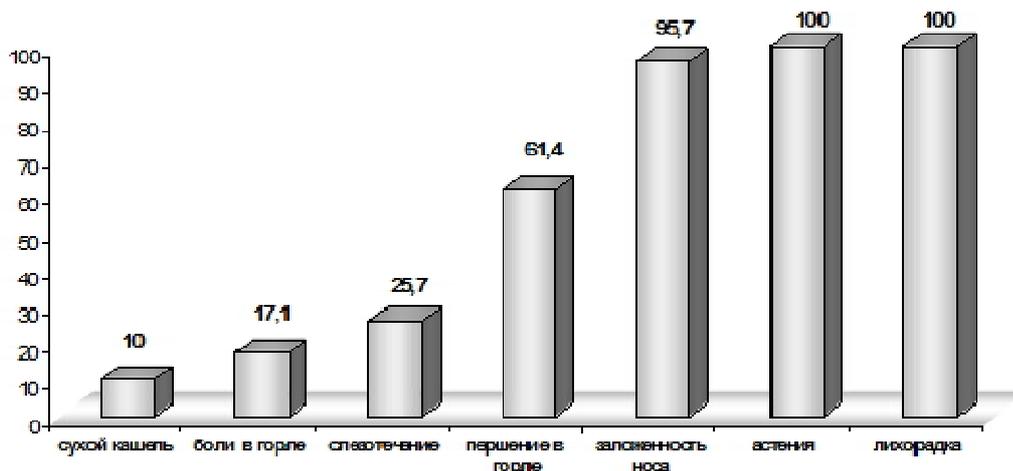


Рисунок 4 – Частота клинических проявлений продромального периода ветряной оспы у взрослых (%)

Госпитализация больных осуществлялась в период высыпаний на 2–4-й день болезни в 83,9 % (99 чел.) случаев. Однако отмечена госпитализация и в более поздние сроки болезни – на 5–6 –й день в 16,1 % (19 чел.) случаев.

Период высыпаний начинался преимущественно с появления нескольких пятнисто-папулезных элементов сыпи, которые локализовались на волосистой части головы (49 %), в заушных областях (23,5 %) или одновременно на волосистой части головы и в заушных областях (27,5 %) (рисунок 5). В последующие 1–4 суток сыпь начинала распространяться на лицо, шею, туловище, верхние и нижние конечности. При этом у 73 (61,9 %) больных на нижних конечностях сыпь была скудной. В течение нескольких часов сыпь приобретала характер везикул с прозрачным содержимым.

Данные высыпания характеризовались феноменом подсыпания, так у 54 (45,8 %) больных в течение 2–3 суток, у 58 (49,1 %) – в течении 5–7 суток,

у 6 (5,1 %) пациентов в течении 8 суток, при этом у каждого третьего пациента сыпь сопровождалась кожным зудом.



Рисунок 5 – Элементы полиморфной сыпи и крупновезикулезной сыпи
(собственный иллюстративный материал)

На 3–4-й день от начала появления первых элементов сыпь становилась полиморфной – пятнисто-папулезно-везикулезной, затем постепенно начинала подсыхать с образованием корочек, которые на 7–12-й день полностью отпадали. У 35,6 % (42 чел.) больных сыпь была чрезвычайно обильной, почти сплошь покрывала лицо и туловище. Отличительной особенностью сыпи была быстрая и обильная пустулизация, которая наблюдалась почти у половины больных (44,9 %) на 5–6 сутки периода высыпаний. Пустулизация сопровождалась значительным (39–40 °С) подъемом температуры и при этом у 16 (13,6 %) больных пиодермия

была настолько выражена, что требовала дополнительного назначения антибактериальной терапии.

Приводим краткое описание типичного течения ветряной оспы легкой степени тяжести для демонстрации кожных проявлений.

Клинический пример № 1. Больная Ю., 18 лет, заболела 26 мая, когда отметила появление слабости и недомогания, легкого головокружения. На следующий день обратила внимание на единичные элементы пятнистой сыпи в области плечевого пояса и животе (рисунок 6).



Рисунок 6 – Пятнисто-папулезные и везикулезные элементы сыпи
(собственный иллюстративный материал)

28 мая к вечеру температура тела повысилась до $37,1^{\circ}\text{C}$. Утром следующего дня больная заметила, что элементы сыпи стали полиморфными (пятна, папулы, везикулы) и распространилась на руки, лицо и волосистую часть головы. 29 мая больная вызвала бригаду скорой помощи и была госпитализирована в инфекционное отделение с диагнозом «Ветряная оспа».

При поступлении температура тела $37,8^{\circ}\text{C}$. На теле туловища, лица и волосистой части головы единичные полиморфные элементы: пятнисто-папулезные, везикулярные и единичные пустулезные элементы. Подчелюстные лимфоузлы увеличены до $0,8 \times 0,8-1,0$ см, шейные и затылочные

многочисленные – до 0,8 см в диаметре безболезненные. На слизистой щек полости рта определялось два афтозных элемента.

В эпидемиологическом анамнезе контакта с больными ветряной оспой выявить не удалось. В детстве данной болезнью не болела. Живет в общежитии, где проживают семьи с детьми.

В гемограмме при поступлении: Нв 146 г/л, лейкоциты – $3,0 \times 10^9$ /л, п-я. – 20 %, с-я – 32 %, лимф. – 44 %, мон. – 4 %, СОЭ – 20 мм/час.

Назначена дезинтоксикационная терапия, обработка элементов сыпи спиртовым раствором бриллиантовой зелени, полоскание полости рта раствором трихопола, противовирусная терапия (ацикловир 800 мг \times 5 раз в день) в течение 5 дней.

На фоне проводимой терапии было отмечено клиническое выздоровление. Температура тела нормализовалась 31 мая, новых элементов сыпи не регистрировалось, а появившиеся ранее начали трансформироваться в корочки. Шейные и подчелюстные лимфоузлы уменьшились до $0,3 \times 0,5$ см.

В общем анализе крови от 5 июня: Нв 141 г/л, лейкоциты – $4,4 \times 10^9$ /л, э. – 2 %, п-я. – 6 %, с-я – 58 %, лимф. – 32 %, мон. – 4 %, СОЭ – 16 мм/час.

Выписана из стационара 5 июня с выздоровлением. Диагноз клинический «Ветряная оспа, типичная, легкая степень тяжести».

Представляем следующий клинический пример ветряной оспы у взрослых средней степени тяжести, как наиболее часто встречающееся.

Клинический пример № 2. Больной К., 20 лет, поступил на 4 день болезни 27 февраля с жалобами на усиление слабости, распространения сыпи по телу. Заболел примерно 24 февраля, когда появилось недомогание, познабливание. Температура тела была нормальной. Через день появились первые элементы сыпи на плечах и предплечьях. 26 февраля отметил повышение температуры тела до $37,5^{\circ}\text{C}$, элементы сыпи распространились по туловищу, голове, рукам. На следующий день состояние больного ухудшилось, температура тела увеличилась до $38,5^{\circ}\text{C}$. Обратился в скорую помощь и был доставлен в инфекционное отделение с диагнозом «Ветряная оспа».

Из эпидемиологического анамнеза известно, что больной проживает в студенческом общежитии. Определенно о контакте с больными ветряной оспой неизвестно.

При поступлении в стационар гипертермия тела $38,6^{\circ}\text{C}$. Больной жаловался на недомогание. Шейные и подчелюстные лимфоузлы увеличены до $0,8 \times 1-1,5$ см умерено болезненны. Беспокоил зуд в месте высыпаний, которые представлены пятнисто-папулезными, везикулярными и пустулезными элементами (рисунок 7).



Рисунок 7 – Пятнисто-папулезные и пустулезные элементы сыпи
(собственный иллюстративный материал)

В гемограмме при поступлении: Нв 159 г/л, лейкоциты – $3,5 \times 10^9$ /л, п-я. – 10 %, с-я – 36 %, лимф. – 34 %, мон. – 20 %, СОЭ – 16 мм/час.

Назначена дезинтоксикационная терапия, обработка элементов сыпи спиртовым раствором бриллиантовой зелени, противовирусная терапия (ацикловир $0,8 \times 5$ раз в день) в течение 5 дней.

На фоне проводимой терапии температура тела несколько снизилась до $37,2-37,5^{\circ}\text{C}$, но сохранялась в течение последующих двух дней, кроме этого отмечено появление новых элементов сыпи. На 5 день госпитализации пациент отметил улучшение самочувствия, купировался кожный зуд, болезненность в области шейных и подчелюстных лимфоузлов тоже уменьшилась. К 3 марта корочки, покрывающие элементы сыпи, начали отторгаться. 6 марта самочувствие

больного хорошее. Температура тела нормализовалась, шейные, подчелюстные и заушные лимфоузлы уменьшились до 0,5–0,8 см, на коже туловища сохранялись лишь единичные корочки. При обследовании в динамике от 6 марта: Нв – 181 г/л, лейкоциты – $6,9 \times 10^9$ /л, э – 3 %, п-я. – 3 %, с-я – 45 %, лимф. – 37 %, мон. – 12 %, СОЭ – 6 мм/час.

Следует также отметить, что период высыпаний у всех наблюдаемых нами пациентов сопровождался интоксикационным синдромом, а именно: регистрировались недомогание и слабость у всех больных; выраженная головная боль – у 47 (39,8 %); высокая лихорадка – повышение температуры тела до $(38,8 \pm 0,8) ^\circ\text{C}$ фиксировалась лишь у 48 (40,7 %) больных, а у 70 (59,3 %) пациентов отмечалась субфебрильная температура. Лихорадочный период в неосложненных случаях длился $(6,0 \pm 2,0)$ дней, при развитии осложнений удлинялся до $(9,0 \pm 2,0)$ дней. Обычно температура нормализовалась с окончанием периода подсыпаний.

И если в продромальный период только 25,7 % больных предъявляли жалобы на першение и боль в горле, кашель, слезотечение, то в разгар заболевания практически у большинства пациентов (96,4 %) наблюдались катаральные явления в виде заложенности носа, першения и боли в горле. Так, яркая гиперемия слизистой ротоглотки была у 32 (27,1 %) больных, умеренная гиперемия отмечалась у 23 (19,5 %), а у 63 (53,4 %) – слабая, при этом у всех пациентов при объективном осмотре наблюдалась зернистость задней стенки глотки. Помимо этого у 24 (20,3 %) пациентов наблюдали гипертрофию миндалин до I степени, без наложений и налетов на них.

В 32,2 % (38 чел.) случаях экзантема сопровождалась энантемой на слизистой оболочке рта, преимущественно в области небных дужек и мягкого и твердого неба. Энантема вначале имела вид папул ярко-розового цвета, а затем превращалась в пузырьки, которые быстро вскрывались с образованием язвочек, покрытых бело-желтым налетом. Развивался стоматит, который обуславливал сильную боль при приеме пищи. Помимо ротовой полости энантема определялась также на слизистой оболочке половых органов с одинаковой частотой у мужчин и

женщин (4,2 %). При локализации высыпания в области уретры больные испытывали боль при мочеиспускании. У 23 пациентов (19,5 %) в период разгара болезни высыпания наблюдались на конъюнктиве, что сопровождалось развитием склерита и конъюнктивита в течение 3–5 дней периода высыпаний.

В 98 (83,0 %) случаях в период разгара заболевания отмечалась лимфаденопатия с увеличением шейных (57,2 %) и затылочных (42,8 %) лимфоузлов. При пустулизации лимфаденопатия была выражена особенно резко. У 10 (8,5 %) пациентов на высоте интоксикации течение ветряной оспы сопровождалось диспепсическими нарушениями: тошнота, рвота, жидкий стул.

По данным литературы, злокачественные формы болезни наблюдаются у лиц с отягощенным преморбидным фоном и у пожилых. В 80 % случаев госпитализация больных со злокачественными формами ветряной оспы обусловлена развитием осложнений (церебеллит, энцефалит, менингит, значительно реже наблюдаются поперечный миелит, синдром Гийена – Барре, неврит зрительного нерва), тяжесть которых нарастает с возрастом больных и степенью иммуносупрессии [1, 16, 20, 38, 100].

Авторы отмечали, что поражения нервной системы при тяжелом течении ветряной оспы проявлялось чаще всего в виде энцефалита, реже – в виде оптикомиелита, полирадикулоневрита, серозного менингита [16, 39, 43].

Представляем 2 примера тяжелого течения ветряной оспы с развитием осложнения со стороны нервной системы: в одном случае – у пациента с благоприятным преморбидным фоном, в другом – на фоне иммунодефицитного состояния.

Клинический пример № 3. Больной Ч., 40 лет поступил в инфекционное отделение на 4-е сутки болезни с диагнозом: Ветряная оспа, тяжелое течение. Из эпид. анамнеза известно, что ухаживал за 3-хлетней дочерью, у которой была ветряная оспа. Заболел остро с повышением температуры тела до 39–40 °С и появления обильной полиморфной сыпи, за медицинской помощью не обращался, лечился самостоятельно парацетомолом и обрабатывал элементы сыпи раствором бриллиантовой зелени. На 4-е сутки от начала заболевания состояние

ухудшилось, потерял сознание. Реанимационной бригадой доставлен в стационар в сопоре, отмечалась ригидность мышц затылка до 2 см, симптом Кернига 160° , рефлексы слабые, регистрировались тонико-клонические судороги, обильная пятнисто-папуло-везикулезная сыпь на туловище, конечностях, включая ладони, подошвы, на лице, волосистой части головы, АД 128/86 мм рт. ст., пульс 90 уд. в мин. Дыхательная недостаточность 3 степени (переведен на ИВЛ). Анурия. На глазном дне обоих глаз умеренная венозная инъекция сетчатки. Проведена спинномозговая пункция: цитоз до 17 клеток (лимфоциты – 14, нейтрофилы – 3), глюкоза 3,8 ммоль/л, р-ция Панди +++, белок 0,755 г/л. В ОАК: Нб – 178 г/л, эр. $5,91 \times 10^{12}$, л – $4,8 \times 10^9$, п-я – 18 %, с-я. – 53 %, лим. – 11 %, м. – 18 %, СОЭ – 50 мм/час; в биохимическом анализе крови: повышение АлАТ до 39 Ед/л, АсАТ – до 28 Ед/л, мочевины 14,4 ммоль/л до 5,6 ммоль/л, амилаза 88 Ед/л – 34 Ед/л.

Был выставлен диагноз: Ветряная оспа, тяжелая степень тяжести; осложненная ветряночным менингоэнцефалитом, левосторонний гемипарез, судорожный синдром, кома 1 (по Глазго) . Дыхательная недостаточность. Анурия.

С первых дней поступления в стационар назначен ацикловир (виролекс) 10мг/кг в сутки в/в капельно на 10 дней, дексаметазон по 8 мг в/м 3 раза, цефтриаксон по 2 г в/в кап. 2 раза в сутки, дезинтоксикационная терапия, пентоксифиллин, пирацетам, омепразол, сибазон, тиопентал. Однако до 5-и суток госпитализации продолжалось подсыпание новых элементов полиморфной сыпи, в последующие 3-е суток госпитализации на фоне сохраняющейся лихорадки, появились единичные пустулезные элементы на шее, туловище. Проведена коррекция антибактериальной терапии: отменен цефтриаксон и назначен меропенем в/в капельно по 1 г 3 раза в сутки. На фоне терапии на 8-е сутки госпитализации отмечено снижение температуры до субфебрильных цифр, на 14-е сутки нормализовались основные показатели гомеостаза, купировались менингеальные знаки, восстановилось самостоятельное дыхание, диурез, а на 17 сутки – нормализация температуры, уровень сознания – ясное. Проведено МРТ головного мозга: в правой височной области регистрировался энцефалитический очаг. Больной в удовлетворительном состоянии был переведен в отделение с

последующим курсом медикаментозной реабилитации. Выписан из стационара без неврологического дефицита.

Как известно, что наиболее часто ветряночный энцефалит (воспаление головного мозга) появляется в период образования корочек и не зависит от тяжести острой фазы ветряной оспы. Особенностью данного клинического случая является – развитие неврологических осложнений уже в первую неделю от начала болезни на высоте высыпаний.

Примером тяжелого течения ветряной оспы с развитием миелита на фоне стрессового иммунодефицита может служить следующий клинический случай.

Клинический пример № 4. Больной А., 36 лет, госпитализирован в инфекционное отделение 14.01.2012 года на 4 день болезни. Заболел остро с повышения температуры до 39,5 °С, головной боли, слабости, приступа удушья; на 2 день заболевания появилась сыпь пятнисто-папулезно-везикулезного характера на туловище, лице, шее, волосистой части головы. Лечился самостоятельно: принимал жаропонижающие, обрабатывал элементы сыпи спиртовым раствором анилинового красителя. Но ухудшение состояния в виде лихорадки и обильной полиморфной сыпи на коже и единичных везикул на слизистой полости рта заставило больного обратиться за медицинской помощью.

При поступлении в стационар обращало внимание помимо наличия обильной полиморфной сыпи со свежими подсыпаниями, слабые катаральные явления, выраженная слабость, сильная головная боль, тошнота, стойкая лихорадка до 38,5 °С. В эпидемическом анамнезе – семейный контакт с больным ветряной оспой ребенком, что позволило поставить диагноз «Ветряная оспа». Необходимо отметить, что накануне заболевания у пациента имел место сильный психоэмоциональный стресс, который, по-видимому, и привел к развитию иммуносупрессии.

При объективном осмотре по всему телу имели место многочисленные элементы полиморфной сыпи (пятна, папулы, везикулы, единичные пустулы) (рисунок 8), в ротоглотке слабая гиперемия, везикулы на слизистой твердого неба, зернистость задней стенки глотки. В легких – дыхание жесткое, хрипов и одышки

нет; сердечные тоны ритмичные, пульс 78 уд. в мин, удовлетворительных свойств; живот мягкий и безболезненный, печень пальпировалась по нижнему краю реберной дуги, безболезненная.



Рисунок 8 – Многочисленные элементы полиморфной сыпи (пятна, папулы, везикулы, единичные пустулы)
(собственный иллюстративный материал)

Свежие везикулезные подсыпания регистрировались в течение недели до 24 января, везикулы постепенно подсохли, сформировались корочки, которые отпали, оставив после себя легкую пигментацию. Кроме этого наблюдали элементы пятнисто-папулезной сыпи на туловище и конечностях до 13 февраля (3 недели).

В дебюте заболевания (16.01.2012) наряду с обильным подсыпанием новых элементов полиморфной сыпи и лихорадки, у больного появились симптомы поражения нервной системы: ригидность мышц затылка до 1 см, симптом Кернига < 170 с обеих сторон, чувство онемения левой половины туловища от края реберной дуги, включая левую нижнюю конечность, затруднение мочеиспускания и акта дефекации. На следующий день отметили ухудшение в неврологическом статусе в виде нарушения чувствительности и двигательной

активности левой руки, нарушение холодной и болевой чувствительности в левой ноге, усиление слабости в левой ноге. Невролог после осмотра диагностировал «Ветряночный миелит, нижний вялый парализ, левосторонняя проводниковая гипостезия, нарушение функции тазовых органов по центральному типу».

При лабораторном обследовании гемограмма в течение всего периода пребывания в стационаре не отличалась специфичностью: верхняя граница нормы лейкоцитов – $(9,4 \pm 0,4) \times 10^9/\text{л}$; повышение активности aminотрансфераз (АлАТ до 51 ед/л – норма до 31 ед/л; АсАТ – 33 ед/л). Специфическая диагностика подтвердила наличие хронической герпетической инфекции: IgG герпесвирусов 1,2 типов положительные в титрах 1 : 3 200, с высокой авидностью 92 %, в динамике исследований показатели IgG герпесвирусов 1,2 не нарастали и сохранялись на прежнем уровне, что позволило исключить обострение хронической герпетической инфекции. Антитела к вирусу ветряной оспы (IgM) – положительные. В ликворе от 16.01.2012 выявили: цитоз – 995 клеток (975 лимфоцитов, 18 нейтрофилов, 2 макрофага), белок 0,853 г/л, глюкоза 2,2 ммоль/л, реакция Панди+++, реакция Нонне-Аппельта+++. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) грудного отдела позвоночника выявлены участки структурных изменений в спинном мозге на уровне Th6-Th7 позвонков в виде воспалительных изменений по типу миелита, а также дегенеративно-дистрофические изменения грудного отдела позвоночника (от 21.02.2012).

В результате клинико-эпидемиологических данных, результатов общеклинических, биохимических, серологических, ПЦР методов исследований, данных МРТ у больного поставлен диагноз: Ветряная оспа, генерализованная форма, тяжелая степень тяжести, осложненная ветряночным менингитом и миелитом, нижним вялым парализом, левосторонней проводниковой гипостезией, нарушение функции тазовых органов по центральному типу, пиодермией; сопутствующее заболевание – хроническая герпетическая инфекция 1,2 типа вне обострения.

В результате проведенной противовирусной (ацикловир), антибактериальной, патогенетической, симптоматической терапии проявления ветряной оспы были купированы, но остались явления вялого парапареза, нарушений функции тазовых органов по центральному типу.

В клинической картине был сделан акцент на длительный период высыпаний (более 1 месяца) и характер сыпи (помимо типичной везикулезной сыпи в начале заболевания, длительно сохранялись элементы пятнисто-папулезного характера). Тяжесть заболевания обусловлена поражением нервной системы с остаточными явлениями, затрудняющими двигательные и чувствительные функции левой нижней конечности и расстройства тазовых функций.

Таким образом, особенностью данного клинического случая явилось развитие тяжело протекающей ветряной оспы у взрослого человека на фоне иммуносупрессивного состояния (в анамнезе выраженный психоэмоциональный стресс). Вероятно, несостоятельность иммунного ответа, отсутствие адекватной защитной реакции организма на фоне стрессового угнетения системы Т-лимфоцитов способствовало развитию тяжёлой, затяжной формы ветряной оспы.

Тяжелые случаи течения ветряной оспы (14 случаев) связаны с генерализацией патологического процесса, с поражением внутренних органов и развитием осложнений. Как пример, развитие пневмонии. Ветряночная пневмония у пациентов характеризовалась одышкой, кашлем, высокой температурой (39–40 °С) с первых дней болезни, выраженной интоксикацией, проявлявшейся головной болью, головокружением, тошнотой, повторной рвотой, нарушением сна, выраженной слабостью, отсутствием аппетита, а также чрезвычайно обильной сыпью, как правило, с пустулизацией.

О пневмонии, как наиболее частом осложнении ветряной оспы у взрослых, сообщали ряд исследователей [4, 31, 32]. Авторы подчеркивали, что пневмония при ветряной оспе может приобретать неблагоприятное течение, особенно у лиц с отягощенным анамнезом и у беременных. У прежде здоровых молодых людей

ветряная оспа, несмотря на тяжелое течение заболевания, протекает с благоприятным исходом.

Представлен клинический случай тяжелого течения ветряной оспы, осложненной пневмонией.

Клинический пример № 5. Больной П., 38 лет заболел 19 апреля 2014 г., когда отметил умеренный зуд кожи на спине. На следующий день родственники заметили первые элементы сыпи на спине, хотя общее самочувствие больного не изменилось. 21 апреля сыпь начала распространяться по туловищу, на конечности, волосистую часть головы. Экзантема представляла собой пятнисто-папулезные элементы, в течение нескольких часов трансформирующиеся в везикулы и далее – в пустулы. Тогда же повысилась температура тела, которая сохранялась на протяжении трех дней на уровне 38,0–38,5 °С, усилилась слабость. 24 апреля (на 6 день болезни) был доставлен в инфекционное отделение с диагнозом: «Ветряная оспа, тяжелая степень тяжести».

При поступлении состояние тяжелое. Температура тела 38 °С. Сознание сохранено, адекватен. Обращало внимание обилие полиморфной сыпи в виде везикул папул, пустул, корочек на туловище, конечностях, голове, которая подсыпала в течение 8 дней (рисунок 9).



Рисунок 9 – Обильная полиморфная сыпь
(собственный иллюстративный материал)

На слизистой оболочке ротоглотки в области небных дужек эрозии округлой формы, окруженные венчиком гиперемии. Больного беспокоил интенсивный зуд кожи. Умеренно выражен склерит, гнойный конъюнктивит (выделения зеленоватого цвета из обоих глаз). Периферические лимфатические узлы увеличены, преимущественно шейные. Акроцианоз. Над легкими перкуторный звук укорочен с обеих сторон ниже лопаток. Аускультативно дыхание ослабленное, выслушиваются влажные мелкопузырчатые хрипы в нижних отделах легких с обеих сторон. ЧДД – 28–30 в 1 мин, одышка. Тоны сердца приглушены, ритмичные. АД 110/75 мм рт. ст., пульс 102 уд./мин.

Из эпидемиологического анамнеза выяснено, что заболеванию предшествовал контакт с больным ветряной оспой ребенком соседей, а также следует отметить тот факт, что в первый день болезни он посещал баню.

В общем анализе крови: гемоглобин – 138 г/л; лейкоциты – $14,4 \times 10^9$ /л; палочкоядерные нейтрофилы – 27 %; сегментоядерные нейтрофилы – 60 %; лимфоциты – 10 %; моноциты – 2 %; СОЭ – 23 мм/час.

На рентгенограмме от 26.04.2014: с обеих сторон органов грудной клетки (больше слева) отмечалось снижение прозрачности легочных полей за счет очаговых тенеобразований сливного характера. Корни «инфильтрированы», диафрагма – нормальная. Синусы свободны. Тень средостения без особенностей.

Проведена терапия: ацикловир 10 мг/кг в/в + цефтриаксон по 2 г в/в 2 раза в сутки, лазикс 20 мг в/в, ингаляции кислорода, эуфиллин 0,15 мг \times 3 раза в сутки внутрь, левомецетин 0,25 % – капли в оба глаза. К исходу седьмых суток пребывания в клинике наступило улучшение состояния. Уменьшилась одышка (ЧДД – 26 в 1 мин), акроцианоз, снизилась температура до $37,1^{\circ}\text{C}$. В дальнейшем самочувствие и состояние больного улучшались: с 8-го дня госпитализации нормализовалась температура, экссудативные элементы сыпи покрылись корочками, а с 12-ого дня госпитализации на рентгенограмме грудной клетки отмечена положительная динамика: исчезновение воспалительных тенеобразований, восстановление структуры корней. На 19-й день больной выписан в удовлетворительном состоянии.

Таким образом, ветряная оспа у взрослых характеризовалась в большинстве случаев тяжелым течением, а именно, проявлялась клинически выраженным продромальным периодом, выраженным интоксикационным синдромом, лимфаденопатией, обильной полиморфной сыпью, с длительностью подсыпаний от 5 до 8 дней, при этом у 44,9 % больных сыпь имела пустулезный характер и у каждого третьего пациента сопровождалась кожным зудом. Одновременное поражение кожи и слизистых оболочек отмечалось в 28,6 % случаев, при этом у 19,5 % больных в период разгара болезни высыпания наблюдались на конъюнктиве и сопровождалась развитием склерита и конъюнктивита в течение 3–5 дней периода высыпаний. Негладкое течение заболевания сопровождалось развитием осложнений: неврологических (менингоэнцефалит, миелит) в 2,5 % случаев, либо пневмонии (1,7 %).

ГЛАВА 4 ИММУННЫЙ СТАТУС БОЛЬНЫХ ВЕТРЯНОЙ ОСПОЙ

4.1 Изменения параметров периферической крови больных ветряной оспой до и после лечения

Сравнение показателей периферической крови и параметров иммунного статуса больных ветряной оспой проводилось при их поступлении в стационар и после лечения перед выпиской.

Острый период заболевания характеризовался по отношению к контрольной группе (таблица 2) развитием лейкопении ($p < 0,01$), относительной лимфопении ($p < 0,05$), палочкоядерным сдвигом формулы ($p < 0,001$), снижением процента эозинофилов ($p < 0,001$) и моноцитозом ($P < 0,001$). Наблюдалось также повышение уровня гемоглобина ($p < 0,001$) и ускорение СОЭ ($p < 0,001$).

Изменения клинико-лабораторных показателей, отмеченные у больных ветряной оспой при поступлении, свидетельствовали о наличии интоксикации и развитии гиповолемии на фоне гипертермии. Моноцитоз, наблюдаемый у пациентов, расценивался как стимуляция неспецифической защиты на фоне лимфопении.

После лечения (противовирусная терапия ацикловиром) перед выпиской происходила нормализация лишь общего количества лейкоцитов и СОЭ (см. таблицу 2). Изменения в лейкограмме, отмечаемые у больных при поступлении, сохранялись, однако выраженность их была ниже. Так уменьшился сдвиг формулы влево за счет молодых форм нейтрофилов ($p < 0,001$ по сравнению с контролем и показателем при поступлении), снизился процент моноцитов ($p < 0,01$ – с параметром здоровых лиц; $p < 0,001$ – с показателем до лечения). Уровень гемоглобина оставался высоким ($p < 0,001$ – с контрольной группой), однако ниже, чем при поступлении ($p < 0,001$).

Таблица 2 – Показатели периферической крови практически здоровых лиц и больных ветряной оспой в динамике лечения (медиана и [квартили 25 и 75])

Показатели	Контроль (n = 36)	Больные ветряной оспой (n = 53)	
		до лечения	после лечения
Нб, г/л	122,03 [117,5–126,0]	141,16 [131,5–147,0] p1 < 0,001	131,24 [126,0–139,0] p1 < 0,001 p2 < 0,001
СОЭ, мм/час	10,97 [8,75–13,25]	17,95 [10,1–21,5] p1 < 0,001	11,29 [5,0–17,0] p2 < 0,001
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	6,20 [5,40–7,03]	5,28 [3,60–6,50] p1 < 0,01	6,55 [4,8–7,80] p2 < 0,001
Палочкоядерные нейтрофилы, %	2,89 [2,0–4,0]	13,93 [7,0–19,0] p1 < 0,001	5,70 [3,0–7,0] p1 < 0,001 p2 < 0,001
Сегментоядерные нейтрофилы, %	58,39 [56,0–60,25]	46,09 [37,0–56,0] P1 < 0,001	50,30 [46,0–54,0] p1 < 0,001 p2 < 0,01
Эозинофилы, %	2,53 [2,0–3,0]	1,23 [0–1,25] p1 < 0,001	1,39 [1,0–2,0] p1 < 0,001
Моноциты, %	6,03 [5,0–7,0]	11,72 [9,0–15,25] p1 < 0,001	7,57 [5,5–9,0] p1 < 0,01 p2 < 0,001
Лимфоциты, %	30,17 [27,00–33,25]	27,03 [17,75–34,25] p1 < 0,05	35,03 [31,0–39,5] p1 < 0,001 p2 < 0,001
Примечания: p1 – достоверность различий с показателями здоровых людей; p2 – достоверность различий показателей больных до и после лечения.			

Обращало на себя внимание увеличение относительного количества лимфоцитов, превышающее не только исходный показатель ($p < 0,001$), но и

параметр здоровых лиц ($p < 0,001$). По-видимому, после проведения стандартной инфузионной и противовирусной терапии отмечалось уменьшение интоксикации, улучшение реологических свойств периферической крови, сопровождающееся стимуляцией специфических защитных сил организма больных.

4.2 Сравнительная характеристика иммунного статуса больных ветряной оспой до и после лечения

Оценка иммунного статуса больных ветряной оспой выявила существенные отличия исследованных параметров от контрольных значений (таблица 3; рисунки 10, 11 и 12).

Помимо указанной выше относительной лимфопении, у пациентов в разгар заболевания по сравнению с группой здоровых лиц наблюдалось также снижение абсолютного количества лимфоцитов ($p < 0,001$), относительного и абсолютного содержания $CD3^+$ -клеток ($p < 0,001$ для обоих параметров). Кроме этого, отмечался дисбаланс дифференцировки субпопуляций Т-лимфоцитов.

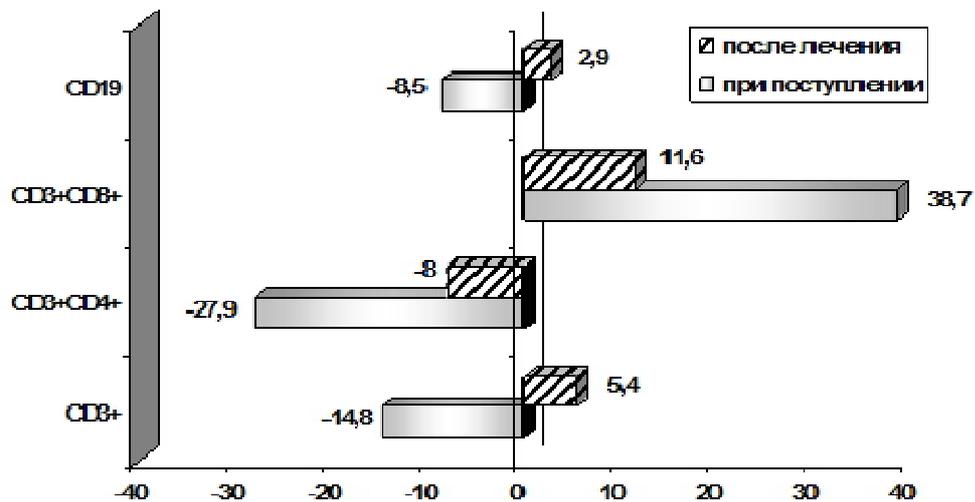


Рисунок 10 – Процентное отклонение содержания основных клеточных популяций лимфоцитов у больных ветряной оспой от уровня здоровых (%)

Таблица 3 – Показатели иммунного статуса практически здоровых лиц и больных ветряной оспой до и после лечения

Показатели	Контроль (n = 36)	Больные ветряной оспой (n = 53)	
		до лечения	после лечения
Лимфоциты, %	30,17 [27,0–33,25]	27,03 [17,75–34,25] p1 < 0,05	35,03[27,2–39,3] p1 < 0,05 p2 < 0,001
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	1,85 [1,12–2,14]	1,41 [1,36–1,47] p1 < 0,001	2,26 [1,4–3,12] p1 < 0,001 p2 < 0,001
CD3 ⁺ , %	71,19 [68,34–74,3]	60,62 [58,5–64,1] p1 < 0,001	75,05 [68,3–79,4] p2 < 0,001
CD3 ⁺ , 10 ⁹ /л	1,31 [1,12–1,46]	0,86 [0,77–0,95] p1 < 0,001	1,54 [0,98–1,72] p1 < 0,05 p2 < 0,001
CD3 ⁺ CD4 ⁺ , %	45,36 [41,2–46,9]	32,68 [30,93–34,7] p1 < 0,001	41,73 [32,6–53,8] p1 < 0,05 p2 < 0,001
CD3 ⁺ CD8 ⁺ , %	28,61 [25,4–30,67]	39,68 [31,6–42,3] p1 < 0,001	31,93 [26,6–38,4] p1 < 0,05 p2 < 0,001
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,61 [1,51–1,69]	0,93 [0,76–1,12] p1 < 0,001	1,36 [0,93–2,10] p1 < 0,01 p2 < 0,001
CD19 ⁺ , %	11,67 [9,8–13,1]	10,68 [8,95–12,66]	12,01 [11,24–13,72]
CD19 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,22 [0,18–0,25]	0,15 [0,09–0,17] p1 < 0,001	0,24 [0,16–0,31] p2 < 0,001
CD3 ⁺ D56 ⁺ CD16 ⁺ , %	12,35 [10,7–13,12]	14,27 [12,2–17,34] p1 < 0,05	12,86 [10,22–14,80] p2 < 0,05
CD3 ⁺ CD8 ⁺ CD57 ⁺ , %	0,63 [0,55–0,69]	3,12 [2,54–3,32] p1 < 0,001	1,56 [1,12–2,31] p1 < 0,001 p2 < 0,001
IgA, г/л	2,89 [2,5–3,23]	2,15 [2,11–4,44] p1 < 0,001	2,07 [1,8–2,44] p1 < 0,001
IgM, г/л	1,38 [1,1–1,7]	1,55 [1,8–2,42]	1,62 [1,11–2,03] p1 < 0,05
IgG, г/л	12,23 [10,38–13,53]	12,17 [10,1–14,22]	17,04 [14,5–17,4] p1 < 0,001 p2 < 0,001
ЦИК, у.е.	30,86 [24,5–33,71]	35,08 [29,0–41,2]	34,66 [25,2–39,0]

Продолжение таблицы 3

Показатели	Контроль (n = 36)	Больные ветряной оспой (n = 53)	
		до лечения	после лечения
ФИ, %	61,14 [52,4–67,6]	49,92 [42,05–54,63] p1 < 0,001	55,68 [46,3–67,8] p1 < 0,05 p2 < 0,05
ФЧ	5,78 [4,77–6,34]	4,90 [4,1–5,8] p1 < 0,01	6,93 [5,0–8,32] p1 < 0,01 p2 < 0,001
Примечание: p1 – достоверность различий с показателями здоровых людей; p2 – достоверность различий показателей больных до и после лечения.			

Так, процент CD4⁺-клеток существенно снижался по отношению к параметру контрольной группы (p < 0,001), тогда как относительное количество CD8⁺-лимфоцитов, напротив, возрастало (p < 0,001). Соответственно, почти в два раза уменьшалось соотношение этих субпопуляций (p < 0,001).

Далее, следует отметить наблюдавшееся у пациентов в острый период снижение CD3⁺CD56⁺CD16⁺ NK-клеток (NK; p < 0,05 по отношению к контролю). Популяция NK-клеток имеет значение для блокирования аутоиммунных реакций; осуществляет выработку γ -интерферона, ИЛ-2, α -ФНО, снижение продукции которых уменьшает вероятность развития иммунного ответа по клеточному типу, что немаловажно для формирования адекватного противовирусного ответа.

Кроме того отмечалось увеличение процента цитотоксических Т-лимфоцитов, экспрессирующих CD3⁺CD8⁺CD57⁺ (p < 0,001), что свидетельствовало о накоплении клеток в терминальной стадии дифференцировки, обладающих низкой пролиферативной активностью и уменьшением чувствительности к воздействию цитокинов.

Практически отсутствовали изменения показателей, характеризующих функцию гуморального звена иммунитета. Процент CD19⁺-клеток, концентрации IgM и IgG, содержание циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) оставались на уровне параметров здоровых лиц.

Наблюдалось снижение абсолютного количества В-лимфоцитов (p < 0,001),

связанное, вероятно, с развившейся у больных лимфопенией.

Обращала на себя внимание низкая концентрация IgA ($p < 0,001$ – по сравнению с группой контроля). Учитывая функцию данного иммуноглобулина по обеспечению «местной» защиты слизистых и кожи, указанное снижение, с одной стороны было связано с «уходом» фактора в очаг воспаления (герпетические высыпания на коже и слизистых больных).

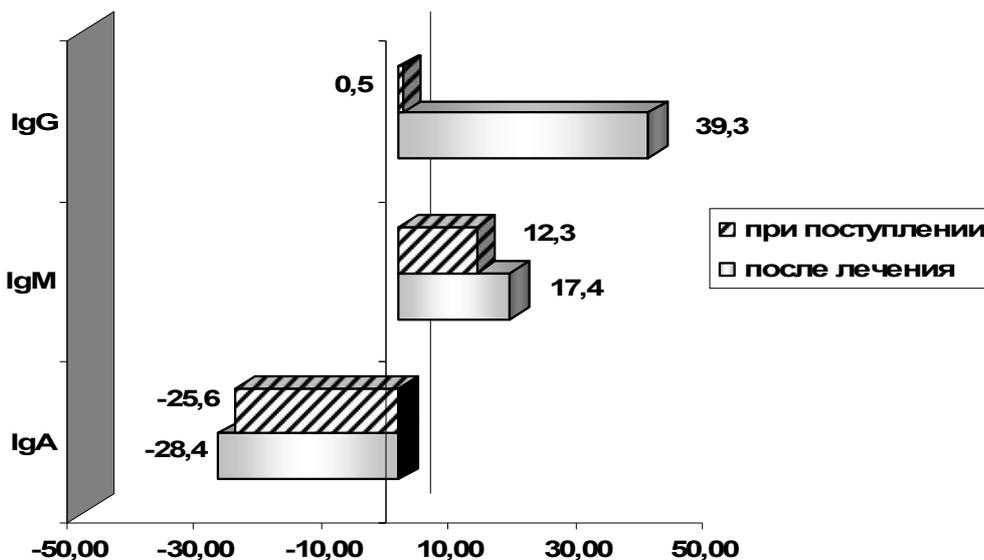


Рисунок 11 – Процентное отклонение содержания основных классов иммуноглобулинов у больных ветряной оспой от уровня здоровых (%)

С другой стороны, исходный дефицит IgA, часто встречающийся в настоящее время, может predispose к инфекционному поражению слизистых и кожи и, соответственно, развитию симптомов болезни.

Следует отметить значительное повышение в периферической крови концентрации IgG ($p < 0,001$ – и с параметром контроля, и с показателем в острый период болезни), некоторое увеличение по сравнению с группой здоровых, выработки IgM ($p < 0,05$), что в совокупности, по-видимому, обусловлено активацией специфического противовирусного иммунитета (см. таблицу 3; см. рисунок 11). Концентрация IgA практически не изменилась, оставаясь

существенно ниже контрольного уровня ($p < 0,001$).

Отмечалось в острый период и угнетение функции фагоцитарного звена иммунной системы (см. таблицу 3; см. рисунок 12).

Показатели фагоцитарного индекса (ФИ) и фагоцитарного числа (ФЧ) были ниже таковых у здоровых лиц ($p < 0,001$ и $p < 0,01$; соответственно). Вероятно, это отрицательно сказывалось как на возможности клеток к презентации антигена, так и на их способности к элиминации продуктов интоксикации.

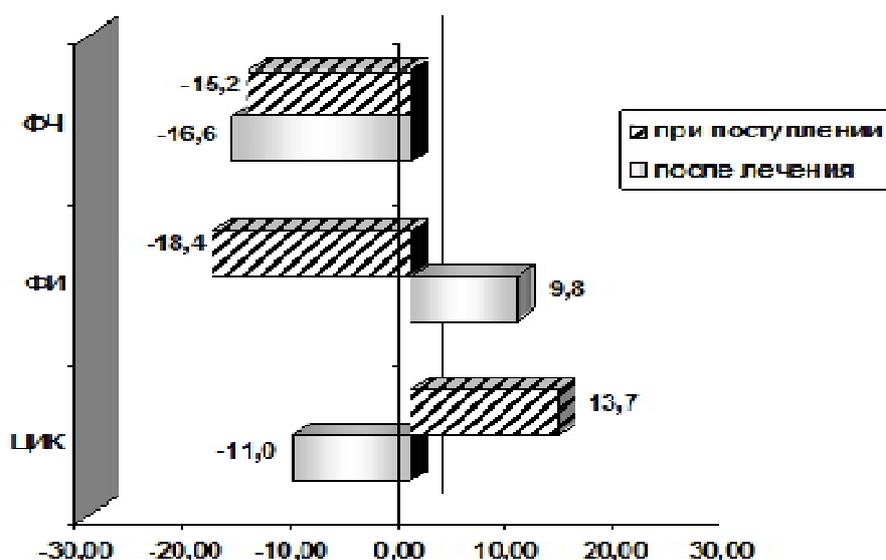


Рисунок 12 – Процентное отклонение фагоцитарных индексов (ФИ и ФЧ) и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) у больных ветряной оспой от уровня здоровых (%)

Несмотря на повышение после лечения поглотительной способности фагоцитов ($p < 0,05$ – с параметром при поступлении), последняя все же не достигала контрольного значения ($p < 0,05$). Однако показатель ФЧ, косвенно отражающий функциональную активность фагоцитирующих клеток, значительно возрастал не только по отношению к сравниваемому параметру в разгар болезни ($p < 0,001$), но и к контрольному значению ($p < 0,01$).

Следовательно, лабораторные данные позволяют констатировать, что вероятность развития заболевания напрямую зависит от наличия или отсутствия

специфического иммунного ответа. Среди больных ветряной оспой нами определялись нарушения не только клеточно-эффекторного звена, но и синдром недостаточности гуморально-эффекторного и/или макрофагально-фагоцитарного звена, процессов регенерации. Уже по определению типа реакции иммунной системы на основании лейкограммы выявлено, что 2/3 больных ветряной оспой имеют проявления иммунной недостаточности или ареактивны (рисунок 13).

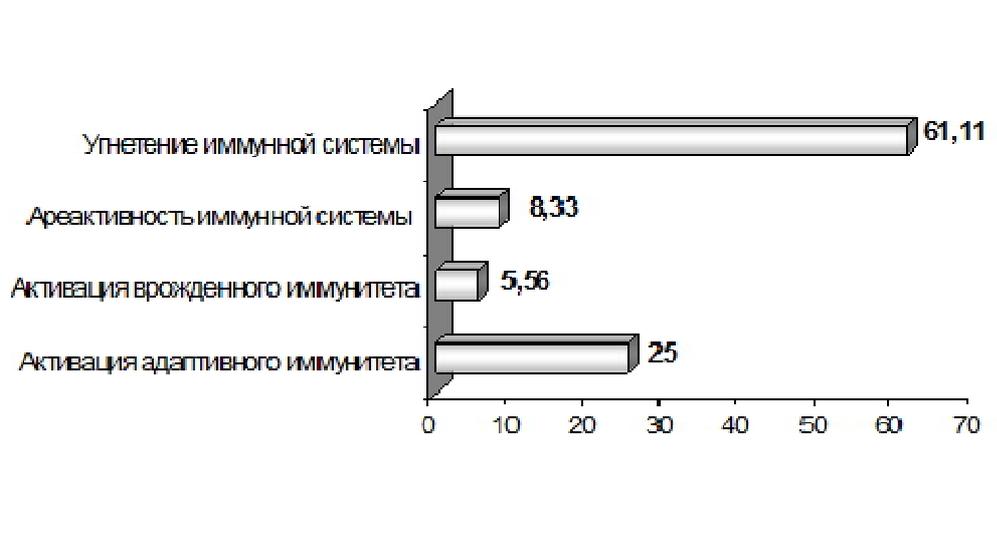


Рисунок 13 – Типы реакции иммунной системы при ветряной оспе (в %)

Иммунологическое исследование, проведенное у пациентов с ветряной оспой после лечения перед выпиской, показало существенное увеличение абсолютного количества лимфоцитов ($p < 0,001$ – с соответствующим параметром группы здоровых и показателем в острый период болезни) и популяций Т- и В-лимфоцитов.

И, если нормализация содержания CD19⁺-клеток была связана с повышением общего числа лимфоцитов ($p < 0,001$ – при поступлении; $p > 0,1$ – с контролем), поскольку процент В-лимфоцитов практически не менялся в процессе наблюдения за больными, то развитие Т-лимфоцитоза ($p < 0,05$ – по сравнению с параметром здоровых лиц; $p < 0,001$ – с показателем в разгар заболевания) обусловлено и увеличением дифференцировки CD3⁺-клеток. Процент CD3⁺

превышал не только подобный показатель при поступлении ($p < 0,001$), но и был выше контрольного значения ($p < 0,05$). Эти изменения свидетельствовали о явном снижении токсического воздействия на тимус.

Практически восстановилось содержание популяции NK-клеток ($CD3^+CD56^+CD16^+$), стимулирующих формирование иммунного ответа по клеточному типу за счет выработки цитокинов. Снижалось также выявление цитотоксических Т-лимфоцитов, экспрессирующих $CD57^+$ ($p < 0,001$ – по сравнению с острым периодом болезни; $p < 0,001$ – по отношению к группе здоровых лиц), что в совокупности с увеличением общего числа Т-лимфоцитов характеризовало возросшую пролиферативную активность клеток.

Анализ изменений показателей периферической крови и иммунологических параметров больных ветряной оспой в разгар болезни и в период реконвалесценции позволил заключить следующее:

- острый период заболевания характеризовался развитием лимфопении, Т-иммунодефицита с нарушением дифференцировки субпопуляций, что, несомненно, отрицательно сказывалось на формировании адекватного противовирусного ответа, особенно, в совокупности с низкой функциональной активностью фагоцитирующих клеток;

- рассматривая типы реакции иммунной системы у больных ветряной оспой на основании лейкограммы выявлено, что у трети больных определялась активация иммунитета чаще всего адаптивного его звена, а у 2/3 больных имели место проявления иммунной недостаточности;

- сниженная по сравнению с контролем концентрация иммуноглобулина А, констатируемая у пациентов при поступлении, по-видимому, как предрасполагает к вирусному поражению слизистых и кожи, так и способствует тяжелому течению заболевания, требующему стационарного лечения.

Пролиферация иммунокомпетентных клеток, их способность к синтезу цитокинов, иммуноглобулинов и, как следствие, формирование адекватного иммунного ответа на инфекционный агент во многом определяется, по данным литературы [10], функциональным состоянием иммунной системы,

обусловленным внутриклеточным метаболизмом. Учитывая полученные в работе данные, мы решили провести исследование активности окислительно-восстановительных дегидрогеназ в лимфоцитах больных ветряной оспой.

ГЛАВА 5 МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ В ЛИМФОЦИТАХ ПАЦИЕНТОВ С ВЕТРЯНОЙ ОСПОЙ В РАЗНЫЕ ПЕРИОДЫ ЗАБОЛЕВАНИЯ

5.1 Изменения активности ферментов в лимфоцитах больных при разгаре заболевания и в период реконвалесценции

Изменения показателей иммунного статуса обследованных нами пациентов с ветряной оспой отражают значительные изменения в их иммунной системе, что подтверждает активное ее участие в патогенезе этого заболевания. Учитывая ранее приведенные в главе 1 данные о том, что функциональные возможности ИКК в значительной степени зависят от интенсивности и характера внутриклеточных метаболических реакций, на следующем этапе исследований нами было проведено изучение активности ферментов в лимфоцитах – основного морфологического субстрата иммунной системы. Для оценки интенсивности и характера разных реакций внутриклеточного обмена, отражающих течение в клетках основных жизненно необходимых энергопродуцирующих и синтетических процессов, был выбран соответствующий спектр показателей активности окислительно-восстановительных ферментов, катализирующих реакции нескольких метаболических путей (рисунок 14).

Так как глюкоза, поступающая в клетку, в том числе и в лимфоцит, начинает свои метаболические превращения с гликолиза, то для оценки процессов этого пути обмена в исследование было включено определение активности ферментов, работающих как в гликолизе, так и в ассоциированных с ним реакциях. Лактатдегидрогеназа (ЛДГ) катализирует метаболизм лактата, регулируя внутриклеточное соотношение коферментов НАДН и НАДФН. В результате аэробной реакции ЛДГ (лактат-пируват) в цитоплазме нарабатывается основное количество НАДН.

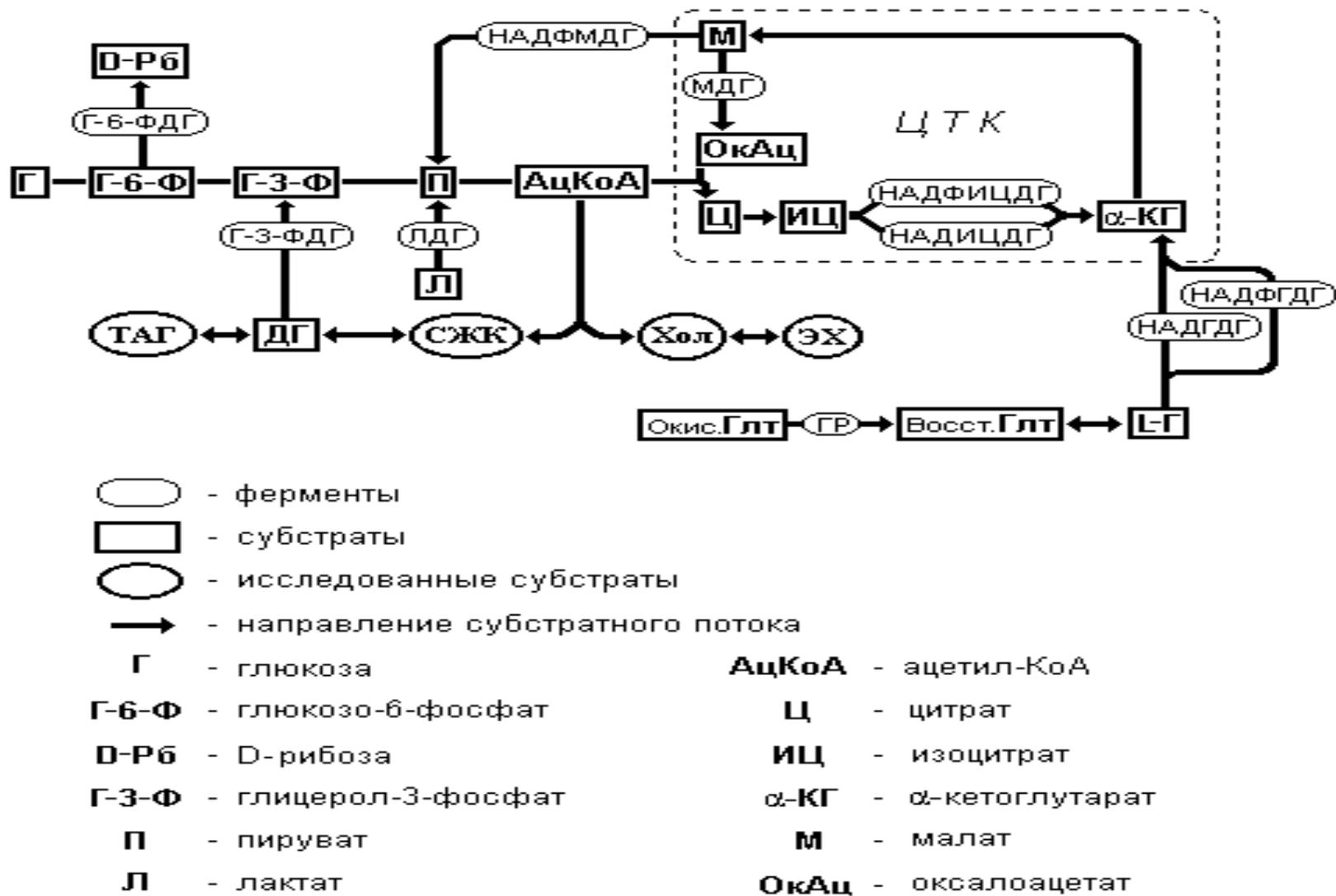


Рисунок 14 – Схема основных метаболических путей в лимфоците [13]

Важность информации о состоянии гликолиза связана с тем, что при функциональном напряжении лимфоцитов, которое, несомненно, наблюдается при иммунопатологических процессах, он выступает как «аварийный» механизм выработки АТФ в клетках.

Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа (Г6ФДГ) – ключевой фермент пентозофосфатного пути, продукт которого НАДФН участвует во многих реакциях макромолекулярного синтеза. Продукция рибозо-5-фосфата, также образующегося в ПФП, определяет синтез РНК и ДНК в клетках и, в свою очередь, способность лимфоцитов к пролиферации, а также к внутриклеточным синтетическим реакциям (таким, как, синтез иммуноглобулинов, цитокинов). Активность Г6ФДГ повышается в растущих и пролиферирующих клетках, как, например, в лимфоцитах при состоянии активации иммунной системы [13].

Глицерол-3-фосфатдегидрогеназа (Г3ФДГ) – фермент, во-первых, осуществляющий перенос продуктов липидного и жирнокислотного обмена на гликолиз; а во-вторых, что не менее важно, этот НАД-зависимый фермент является цитоплазматическим компонентом водородного α -глицеролфосфатного шунта митохондрий, от которого зависит поступление в них водорода для энергопродуцирующих реакций.

Известно, что более продуктивным, чем гликолиз, с точки зрения выработки в клетках АТФ, является цикл трикарбоновых кислот – ЦТК (или цикл Кребса). Для оценки состояния этого цикла изучены показатели активности ферментов, катализирующих начальные (НАДИЦДГ и НАДФИЦДГ) и конечные (НАДМДГ и НАДФМДГ) его этапы. НАД- и НАДФ-зависимая изоцитратдегидрогеназа катализируют превращение изоцитрата в α -кетоглутарат. И если активность НАДИЦДГ отражает объем субстратного потока по циклу (и обеспечение выработки НАДН), то активность НАДФИЦДГ – включение реакции, которая катализирует дополнительный приток в цикл субстратов из цитозоля клетки, компенсируя недостаток водорода в митохондриях и повышая их энергетический потенциал.

Две малатдегидрогеназы – НАДМДГ и НАДФМДГ – функционируют на

заключительном этапе ЦТК и участвуют в реакциях переработки образующегося в нем малата. Фермент НАДМДГ регулирует в цикле субстратный поток и влияет совместно с глутаматдегидрогеназами на окислительное фосфорилирование. Второй (НАДФМДГ или малик-фермент) контролирует одну из так называемых шунтирующих реакций, в ходе которой происходит превращение малата в пируват с восстановлением НАДФ⁺ до НАДФН, используемого затем в процессах синтеза (Ленинджер).

Связь ЦТК с аминокислотным обменом осуществляется посредством системы глутаматдегидрогеназ, что позволяет перераспределять потоки субстратов между энергетическими и синтетическими реакциями внутриклеточного метаболизма. Процессы, контролируемые ферментами НАД- и НАДФ-зависимой глутаматдегидрогеназами (НАДГДГ и НАДФГДГ), определение активности которых в наших исследованиях производилось реакциями с использованием в качестве субстрата глутамата, позволяет оценить интенсивность поступления на ЦТК метаболитов аминокислотного обмена по пути глутамат – α -кетоглутарат [13].

Фермент глутатионредуктаза (ГР), который находится в прямой кофакторной связи с Г6ФДГ, участвует в двух важнейших внутриклеточных процессах. Во-первых, он обеспечивает превращение глутатиондисульфида в восстановленный глутатион, чем поддерживает функционирование глутатионовой системы антиоксидантной защиты клеток; а во-вторых, участвует в активном транспорте в них аминокислот [177].

Изменения показателей активности ферментов в лимфоцитах больных ветряной оспой среднетяжелого течения свидетельствовали о значительных отличиях внутриклеточных метаболических процессов в разгаре заболевания от соответствующих параметров практически здоровых лиц контрольной группы (таблица 4). При этом обращало на себя внимание то, что достоверно изменялись показатели всех ферментов, хотя эти изменения были разнонаправленными.

Таблица 4 – Активность метаболических ферментов в лимфоцитах (мкЕ/10 000 кл.) пациентов с ветряной оспой в динамике заболевания (медиана и [квартили 25 и 75])

Ферменты	Контроль n = 36	При поступлении n = 29	При выписке n = 27
	1	2	3
Г6ФДГ	2,74 [1,10–4,72]	1,68 [0,91–2,06] p ₁ < 0,05	3,55 [2,42–3,64] p ₁ < 0,05 p ₂ < 0,001
ГЗФДГ	0,84 [0,65–1,46]	54,66 [25,26–82,79] p ₁ < 0,001	43,17 [26,99–68,76] p ₁ < 0,001
ЛДГ	0,84 [0,4–1,1]	1,35 [0,98–1,19] p ₁ < 0,01	1,12 [0,76–1,49] p ₁ < 0,05
НАДИЦДГ	1,95 [0,8–3,1]	0,52 [0,31–0,69] p ₁ < 0,001	0,37 [0,23–0,49] p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,05
НАДФИЦДГ	31,02 [23,3–34,4]	0,12 [0,06–0,19] p ₁ < 0,001	0,21 [0,12–0,30] p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,001
НАДГДГ	0,34 [0,24–0,42]	72,22 [54,78–87,7] p ₁ < 0,001	51,79 [34,22–74,38] p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,05
НАДФГДГ	0,11 [0,04–0,14]	1,10 [0,54–1,41] p ₁ < 0,001	0,57 [0,35–0,78] p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,01

Продолжение таблицы 4

Ферменты	Контроль n = 36	При поступлении n = 29	При выписке n = 27
	1	2	3
НАДМДГ	21,62 [13,98-28,6]	87,13 [51,46-130,88] p ₁ < 0,001	64,39 [55,46-81,61] p ₁ < 0,001
НАДФМДГ	0,33 [0,10-0,31]	1,76 [0,97-2,28] p ₁ < 0,001	1,16 [0,79-1,52] p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,05
ГР	1,28 [0,14-0,8]	2,18 [1,74-2,60] p ₁ < 0,001	1,49 [1,09-1,67] p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,001
Примечание: p ₁ – достоверность различий с показателями здоровых людей; p ₂ – достоверность различий показателей больных до и после лечения.			

Активность Г6ФДГ – фермента, подающего на ПФП глюко-6-фосфат и конкурирующего за него с гликолизом, у больных определялась достоверно менее высокой, чем в контрольной группе практически здоровых лиц (соответственно $1,68 \pm 0,11$ и $2,74 \pm 0,31$; $p < 0,05$).

Показатели активности двух ферментов – ЛДГ, отражающей интенсивность обменных процессов в самом гликолизе, а также ГЗФДГ, катализирующей ассоциированную с этим циклом реакцию, которая подает на него субстраты с липидного обмена – проявляли более высокую, по сравнению с контрольной, активность. Так, ГЗФДГ определялась равной $54,66 \pm 5,51$ и достоверно ($p < 0,001$) превышала значение контроля – $0,84 \pm 0,16$. Подобным образом и показатель ЛДГ был выше у больных по сравнению со здоровыми (соответственно $1,35 \pm 0,14$ и $0,84 \pm 0,08$; $p < 0,01$).

Ферменты начального этапа ЦТК – НАД- и НАДФ-зависимая изоцитратдегидрогеназы – определялись в несколько раз менее активными, чем в лимфоцитах контрольной группы: показатель НАДИЦДГ равнялся $0,52 \pm 0,05$ (в контроле – $1,95 \pm 0,25$; $p < 0,001$), а НАДФИЦДГ – $0,12 \pm 0,02$ (контрольный уровень – $31,02 \pm 2,18$; $p < 0,001$).

Следующие ферменты, обеспечивающие снабжение ЦТК субстратами с аминокислотного обмена, – НАДГДГ и НАДФГДГ – были значительно более высоки, чем в контроле. Так, показатель НАДГДГ определялся более, чем в 20 раз выше, чем в контроле ($72,22 \pm 5,78$ и $0,34 \pm 0,06$ соответственно; $p < 0,001$), а активность НАДФГДГ в 10 раз превышала уровень контроля ($1,10 \pm 0,14$ и $0,11 \pm 0,02$ соответственно; $p < 0,001$).

Подобным образом и показатели активности дегидрогеназ завершающего этапа цикла трикарбоновых кислот (НАД- и НАДФ-зависимая малатдегидрогеназы) с высокой степенью достоверности превышали соответствующие значения контрольной группы. НАДМДГ у больных определялась равной $87,13$ (в контроле – $21,62 \pm 1,67$; $p < 0,001$), а показатель активности у них НАДФМДГ – $1,76$ (в группе контроля – $0,33 \pm 0,07$; $p < 0,001$).

Последний из изученных у больных ветряной оспой ферментов – глутатионредуктаза, к наиболее важным функциям которого относят осуществление активного переноса в клетки аминокислот и участие в их глутатионовой антиоксидантной защите [2], у больных также был более активен, чем в лимфоцитах здоровых из группы контроля, – $2,18$ по сравнению с $1,28$ ($P < 0,001$).

Обследование больных в период реконвалесценции позволило установить, что практически все энзиматические показатели лимфоцитов, несмотря на изменения их уровня, отличались от контрольных значений (см. таблицу 4). Несколько ферментов (ГЗФДГ, НАДГДГ, НАДФГДГ, НАДМДГ, НАДФМДГ и ГР) имели менее высокие значения, по сравнению с теми, которые определялись у них в разгаре заболевания, однако оставались выше, чем в контрольной группе. Уменьшение же активности ЛДГ привело к тому, что этот показатель становился

недостовверно отличим от контроля. Выше определялась активность Г6ФДГ ($p < 0,001$) и НАДФИЦДГ ($p < 0,001$), а показатель НАДИЦДГ снижался по сравнению с контрольным значением еще больше, чем в первой группе больных, обследованных в разгар заболевания ($p < 0,001$).

Таким образом, даже в период реконвалесценции метаболические показатели лимфоцитов пациентов в значительной степени отличались от соответствующих показателей активности ферментов, определяемых у практически здоровых лиц, поэтому, вероятно, нельзя считать, что в этот срок заболевания функциональные возможности клеток восстанавливаются в полном объеме.

Помимо определения показателей активности ферментов в лимфоцитах больных основной группы (средняя степень тяжести) мы провели подобное исследование у 8 больных с тяжелой степенью тяжести ветряной оспы. Полученные результаты свидетельствовали о значительных отличиях внутриклеточных метаболических процессов в разгар заболевания от соответствующих параметров контрольной группы. При этом достоверных различий по большинству изученных показателей между двумя указанными группами пациентов не отмечалось.

Обращало на себя внимание значительное снижение в разгар заболевания активности Г6ФДГ, как по сравнению с группой здоровых лиц ($1,23 \pm 0,14$ и $2,74 \pm 0,31$; $p < 0,001$), так и с соответствующим параметром, полученным при средней степени тяжести болезни ($1,23 \pm 0,14$ и $1,68 \pm 0,11$; $p < 0,05$). Необходимо также отметить, что в период реконвалесценции уровень Г6ФДГ оставался ниже контрольного значения ($1,86 \pm 0,21$ и $2,74 \pm 0,31$; $p < 0,05$), тогда как при средней тяжести, напротив, как уже было описано, превышал.

Менее активными определялись и ферменты начального этапа ЦТК – НАД- и НАДФ-зависимая изоцитратдегидрогеназы: показатель НАДИЦДГ равнялся $0,39 \pm 0,03$ (в контроле – $1,95 \pm 0,25$; $p < 0,001$; при среднетяжелом течении – $0,52 \pm 0,05$; $p < 0,05$), а НАДФИЦДГ – $0,07 \pm 0,01$ (группа здоровых лиц – $31,02 \pm 2,18$; $p < 0,001$; сравниваемая группа больных – $0,12 \pm 0,02$; $p < 0,05$).

Активность указанных ферментов была далека от нормализации и при выздоровлении: НАДИЦДГ – $0,45 \pm 0,04$ (практически здоровые – $1,95 \pm 0,25$; $p < 0,001$; пациенты со средней тяжестью ветряной оспы – $0,37 \pm 0,04$; достоверных различий не получено), НАДФИЦДГ – $0,15 \pm 0,02$ (группа контроля – $31,02 \pm 2,18$; $p < 0,001$; сравниваемая группа больных – $0,21 \pm 0,02$; $p < 0,05$).

Таким образом, данные, полученные при определении активности внутриклеточных ферментов у больных ветряной оспой тяжелой степени тяжести, несмотря на малочисленность группы, позволяют сделать следующие выводы: ферментопатия по Г6ФДГ, уменьшение энергопродукции за счет начальных этапов цикла Кребса отрицательно сказывается на процессах синтеза и пролиферации клеток при формировании противовирусного ответа. Это, по всей вероятности, способствовало именно развитию тяжелой степени тяжести.

5.2 Результаты корреляционного анализа ферментных показателей лимфоцитов больных, обследованных в разные сроки заболевания

Одной из задач нашего исследования явилось выявление закономерностей изменений внутриклеточного метаболизма лимфоцитов у больных с ветряной оспой и раскрытие механизмов влияния этих изменений на функциональное состояние лимфоцитов. Одним из наиболее информативных методов статистики, применяемых для расшифровки механизмов большинства патологических процессов в организме, является корреляционный анализ. В связи с тем, что группы обследованных нами больных достаточно невелики, вариационные ряды изучаемых показателей активности ферментов в лимфоцитах не подчинялись закону нормального распределения, поэтому для статистической обработки был применен метод ранговых корреляций Спирмена, результаты которого представлены ниже.

Среди ферментных показателей лимфоцитов практически здоровых людей контрольной группы выявлено небольшое количество статистически значимых корреляционных связей (рисунок 15) – всего четыре. При этом, они минимальны

по уровню достоверности ($p < 0,05$); при этом половина их положительные и коэффициент парной корреляции имеет «положительный знак», а степень тесноты относится к «средней», составляя ($r = +0,57$ и $r = +0,61$ соответственно для ЛДГ-НАДФГДГ и НАДГДГ-НАДФМДГ), и половина – отрицательные ($r = -0,66$ и $r = -0,51$ соответственно для Г6ФДГ-Г3ФДГ и Г3ФДГ-ГР). Количество и характер установленных связей между показателями активности ферментов, то есть невысокая взаимная зависимость различных путей внутриклеточного обмена, отражают, по-нашему мнению, достаточно сбалансированное течение реакций метаболизма в клетках, обеспечивающее оптимальные функциональные возможности лимфоцитов здоровых людей, а отсутствие «жестких» взаимоотношений между активностью изучаемых ферментов подтверждает это.

Известно, что отрицательные корреляции отражают наличие определенной «свободы выбора», то есть, в данном случае – вариабельности внутриклеточных процессов в перераспределении субстратных потоков; это возможно только при отсутствии чрезмерной функциональной нагрузки на клетки. Например, отрицательную связь Г6ФДГ-Г3ФДГ ($r = -0,55$; $p < 0,01$) отражает перераспределение субстрата между гликолизом и ПФП. Подобная отрицательная связь между Г3ФДГ и ГР ($r = -0,63$; $p < 0,01$) свидетельствует, вероятно, об обратной зависимости между субстратным снабжением реакций гликолиза (а затем и ЦТК) за счет интермедиатов липидного обмена и количеством поступающего на ЦТК глутамата из аминокислотного обмена, обеспечение которого аминокислотами из межклеточного пространства связано с активностью ГР.

Среди ферментных показателей лимфоцитов этой группы практически здоровых лиц две положительные корреляции ЛДГ-НАДФГДГ ($r = +0,57$; $p < 0,05$) и НАДГДГ-НАДФМДГ ($+0,61$; $p < 0,05$) могут быть восприняты как подтверждение указанного выше механизма. Субстратный поток в ЦТК зависит от интенсивности реакции глутамат– α -кетоглутарат, которая обеспечивается ферментами НАДГДГ и НАДФГДГ. В дальнейшем дополнительное поступление субстратов на цикл трикарбоновых кислот является фактором, стимулирующим

одну из заключительных реакций цикла – катализируемую НАДФМДГ (преобразует малат в пируват). По-видимому, высокий уровень образования пирувата за счет работы и ЛДГ, и НАДФМДГ является одним из необходимых условий достаточного снабжения субстратом ЦТК по пути пируват–АцКоА–ЦТК. Этот значительный объем субстратного потока на начальный этап цикла подтверждается высокими показателями активности НАД- и НАДФ-зависимой изоцитратдегидрогеназ (см. таблицу 4).

Статистически значимых корреляционных связей между ферментными показателями лимфоцитов группы больных, обследованных в разгар заболевания ветряной оспой, в 2,5 раза больше, чем в контрольной группе. Частота встречаемости положительных взаимообусловленных прямолинейных связей преобладает и только одна отрицательная НАДФГДГ-ГЗФДГ ($r = -0,71$; $p < 0,01$) (см. рисунок 14). Большое количество преимущественно положительных корреляционных взаимообусловленных связей свидетельствует о тесной взаимной зависимости метаболических процессов в этот период заболевания и отражает наличие функциональной напряженности обменных реакций в клетках, как и, по-видимому, повышенную функциональную нагрузку, с которой работают лимфоциты.

Максимальное количество имеющихся корреляционных взаимообусловленных связей определяется между ферментами циклов, обеспечивающих энергопродукцию клеток – гликолиза и ЦТК. Это еще раз подтверждает преимущественную направленность метаболизма в сторону более высокого уровня наработки АТФ как за счет наиболее продуктивного в этом отношении цикла трикарбоновых кислот, так и за счет «аварийной» интенсификации гликолиза. В частности, коэффициент корреляции между ЛДГ-НАДФМДГ составляет $r = +0,77$ ($p < 0,001$). Об этом же свидетельствует и корреляция между активностью ферментов ЛДГ и ГР ($r = +0,73$; $p < 0,01$), которая демонстрирует то, что в условиях функционального напряжения лимфоцитов два указанных выше основные энергетические циклы действуют синергично.

Самое большое количество значимых корреляционных связей определяется

у показателя активности Г6ФДГ: с ферментами ЛДГ ($r = +0,54$; $p < 0,05$), НАДФГДГ ($r = +0,61$; $p < 0,01$), НАДМДГ ($r = +0,58$; $p < 0,05$), ГР ($r = +0,59$; $p < 0,05$). Это можно расценить как отражение высокой зависимости от уровня энергопродуктивности метаболизма процессов пролиферации и синтеза в клетках, осуществляемых за счет функционирования ПФП.

Высокая способность к пролиферации и к синтезу необходимы ИКК при работе с повышенной нагрузкой в условиях инфекционного процесса и обеспечения усиленного их митоза – важнейшего фактора для развития полноценного иммунного ответа. В то же время, следует учитывать и тот факт, что связи Г6ФДГ-НАДФГДГ и Г6ФДГ-ГР могут отражать известную кофакторную зависимость этих ферментов.

Единственная имеющаяся отрицательная связь НАДФГДГ-Г3ФДГ ($r = -0,65$; $p < 0,01$), вероятно, указывает на возможность выбора внутриклеточным обменом лимфоцитов одного из вариантов увеличения субстратного потока по ЦТК: или по пути «липидный обмен – Г3ФДГ – гликолиз – АцКоА – ЦТК», или «аминокислотный обмен – НАДФГДГ – ЦТК». Однако низкий уровень активности начальных реакций этого цикла, отражающийся показателями НАД- и НАДФИЦДГ, что было представлено выше в таблице 4, позволил нам предположить, что метаболические процессы в клетках в разгар заболевания ветряной оспой протекают с преобладанием второго варианта, то есть существенной зависимости энергопродукции в ЦТК от объема субстратов, поступающего из аминокислотного обмена.

Вполне укладываются в предлагаемую схему усиленного снабжения ЦТК субстратами с аминокислотного обмена и положительные связи НАДФГДГ с НАДМДГ, НАДФМДГ и ГР. Первые две из этих корреляций указывают на зависимость активности ферментов заключительного этапа ЦТК от интенсивности реакции трансформации глутамата в α -кетоглутарат, а связь НАДФГДГ-ГР – на зависимость активности НАДФ-глутаматдегидрогеназы от насыщенности субстратами аминокислотного обмена, которая во многом

обусловлена функционированием ГР, обеспечивающей, как уже указывалось, поступление в клетки аминокислот извне.

Корреляционных связей между показателями активности ферментов в лимфоцитах больных в период ранней реконвалесценции заболевания ветряной оспой несколько больше, чем в группе пациентов, обследованных в разгар заболевания – их 11. Однако, в отличие от разгара болезни, в этой группе имеются важные качественные отличия характера корреляционных связей: среди них 5 положительные, а 6 – отрицательные. Указанные особенности свидетельствуют о том, что интенсификация метаболизма в лимфоцитах в этот период болезни сохраняется, несмотря на имеющуюся в клинической картине положительную динамику. Однако в то же время, наличие большого количества отрицательных корреляций подтверждает то, что уровень напряженности внутриклеточных процессов ниже, чем в лимфоцитах предыдущей группы больных, то есть проявляется свобода выбора в перераспределении субстратных потоков для оптимального осуществления этих процессов при обеспечении функционирования клеток.

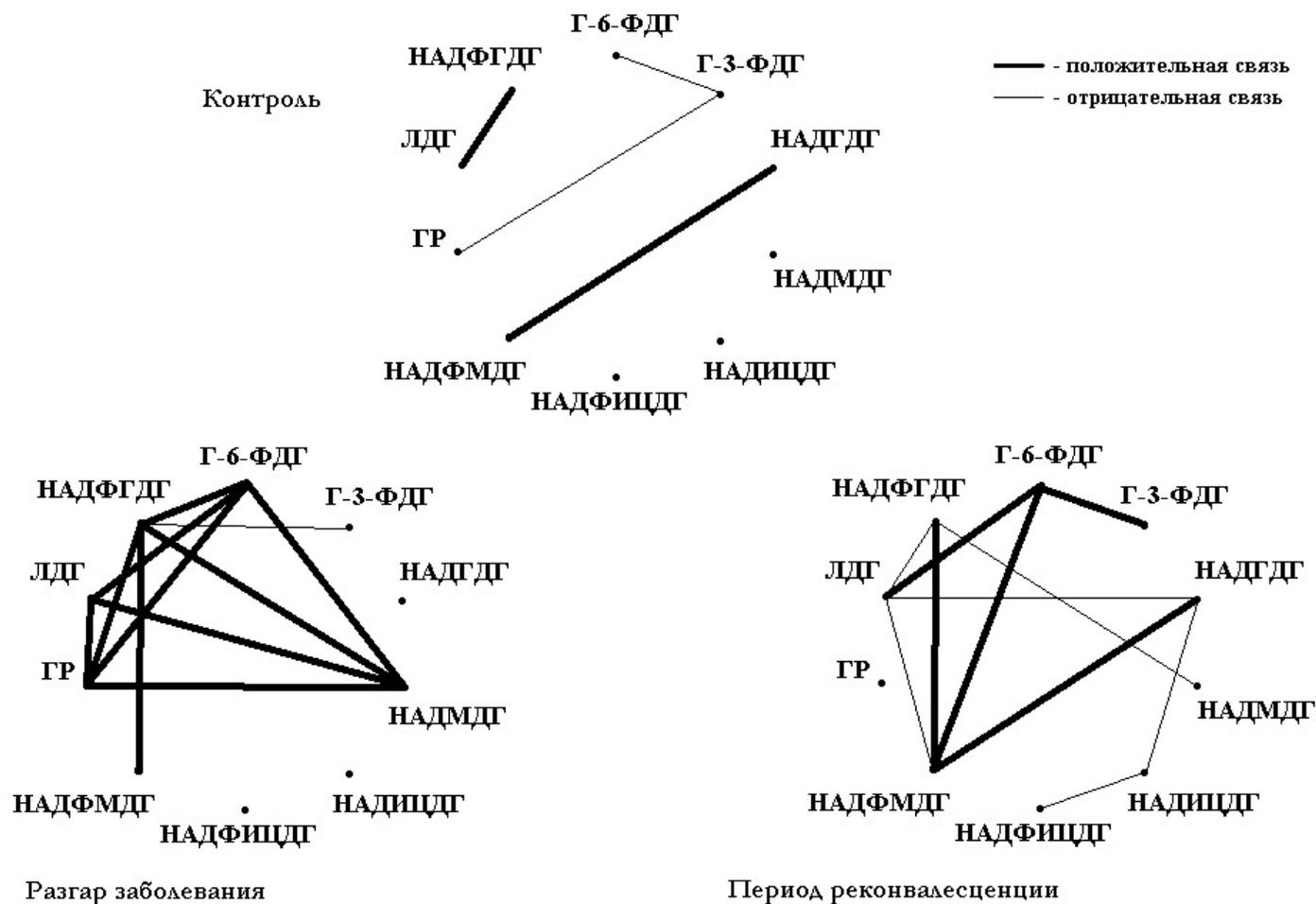


Рисунок 15 – Корреляционные взаимосвязи ферментных показателей лимфоцитов здоровых лиц (контроль) и больных ветряной оспой в разгар заболевания и в период выздоровления

Например, подтверждением возможности оптимизации метаболических реакций служат отрицательные связи ЛДГ с НАДГДГ ($r = -0,59$; $p < 0,01$), НАДФГДГ и НАДФМДГ ($r = -0,54$; $p < 0,01$). Два из перечисленных ферментов (ЛДГ и НАДФМДГ) работают в реакциях, образующих пируват, поэтому отрицательная зависимость между их активностью вполне логична. В то же время, активность НАДФМДГ зависит от поступления субстратов с аминокислотного обмена через реакции, катализируемые НАД- и НАДФ-зависимой глутаматдегидрогеназами. Последнее обстоятельство и отражается, вероятно, наличием отрицательных связей между указанными ферментами и ЛДГ.

Подобным образом и обратные зависимости показателей активности ферментов в парах НАДИЦДГ и НАДФИЦДГ, а также НАДГДГ и НАДФГДГ отражают возможность включения в работу НАД- или НАДФ-зависимого фермента в реакциях выработки α -кетоглутарата соответственно из изоцитрата или глутамата за счет одной из изоцитратдегидрогеназ или глутаматдегидрогеназ. Исходя из этого подхода, отрицательную зависимость НАДГДГ-НАДФГДГ можно расценить, как отражение определенной конкуренции за субстрат этих двух ферментов, выбор одного из которых зависит от количества в клетках НАД или НАДФ.

Также, как и в предыдущей группе больных, показатель активности Г6ФДГ имеет только положительные корреляционные связи с другими ферментами – ГЗФДГ ($r = +0,60$; $p < 0,01$), ЛДГ ($r = +0,57$; $p < 0,01$), НАДФМДГ ($r = +0,77$; $p < 0,01$). И если первые две из них свидетельствуют о том, что активность ключевого фермента ПФП зависит от объема потока субстратов на гликолиз с липидного обмена (осуществляется ГЗФДГ) или трансформации лактата в пируват (контролируется ЛДГ), то связь Г6ФДГ-НАДФМДГ может зависеть от двух факторов. Первый из них – количество того же пирувата, вырабатываемого реакцией под контролем НАДФМДГ, а второй – известной кофакторной зависимостью (от НАДФ) двух указанных ферментов.

Вполне логично вписываются в предлагаемую выше схему

внутриклеточного метаболизма лимфоцитов в условиях повышенной функциональной нагрузки и установленные в этой группе положительные корреляционные связи НАДФМДГ с НАДГДГ и НАДФГДГ. Они отражают зависимость одной из заключительных реакций ЦТК от количества субстратов, поступающих с аминокислотного обмена.

Таким образом, изучение метаболических параметров лимфоцитов и их взаимной связи у больных ветряной оспой позволило раскрыть глубинные механизмы, обеспечивающие функционирование основных иммунокомпетентных клеток – лимфоцитов – на разных этапах течения заболевания.

Особенностями метаболических параметров лимфоцитов, формирующих функциональные возможности этих клеток в разгар заболевания ветряной оспой, являются следующие. Отмечается интенсификация гликолиза, обеспечивающего выработку энергии при «аварийных» состояниях, то есть при значительном повышенной функциональной нагрузки на клетки, а это сочетается с ограничением поступления субстратов метаболизма на ПФП, в котором образуется основное количество нуклеиновых кислот.

Следующим важным обстоятельством является значительное снижение интенсивности реакций начального этапа ЦТК, что уменьшает энергетическую эффективность цикла. Это выражается в уменьшении количества изоцитрата – субстрата, передающегося на реакцию, катализируемую ферментом НАДИЦДГ, с предшествующих этапов этого цикла или поступающего в него через АцКоА. В еще большей степени уменьшено субстратное снабжение ЦТК из цитозоля под контролем НАДФ-зависимой изоцитратдегидрогеназы.

Согласно полученным данным, в разгар заболевания в лимфоцитах идет интенсивное поступление на указанный цикл метаболитов с аминокислотного обмена; он подтверждался значительной интенсификацией активности двух ферментов, осуществляющих перенос этих метаболитов – НАДГДГ ($p < 0,001$) и НАДФГДГ ($p < 0,001$) (см. таблицу 4). По-видимому, с этим обстоятельством связана и активация фермента ГР, поддерживающего повышенный транспорт аминокислот в лимфоциты. Дополнительное субстратное обеспечение ЦТК

обусловлено более интенсивными реакциями заключительного этапа цикла, при этом было выявлено увеличение активности НАДМДГ и НАДФМДГ в 3,3 раза и 4,3 раза по сравнению с показателями контрольной группы соответственно (см. таблицу 4).

В лимфоцитах больных в период реконвалесценции отмечена тенденция к «нормализации» показателей – изменения, приближающие их к уровню контрольных значений здоровых лиц, однако они оставались отличающимися от контроля (за исключением ЛДГ). Это позволяет сделать заключение о том, что улучшение клинической картины не сопровождалось восстановлением функциональных возможностей лимфоцитов.

5.3 Метаболическая иммунокоррекция в комплексном лечении больных ветряной оспой

Результаты изучения иммунологических показателей больных ветряной оспой и активности ферментов в их лимфоцитах, обработка полученных данных непараметрическими методами статистики позволили сделать заключение о том, что снижение функциональных возможностей иммунокомпетентных клеток и иммунной системы в целом зависит от особенностей внутриклеточных метаболических процессов. Так, в частности, предложенная нами гипотетическая схема перестроек внутриклеточного метаболизма, происходящих в разгар заболевания ветряной оспой и в период его реконвалесценции, подтверждается результатами корреляционного анализа. В связи с этим осуществлено пилотное исследование, которое заключалось в оценке возможности коррекции метаболизма лимфоцитов применением в комплексном лечении препарата Цитофлавин. Препарат назначался при поступлении в стационар после постановки диагноза, побочных эффектов при его использовании не отмечалось.

Обследованы 24 пациента; результаты определения активности ферментов в их лимфоцитах, полученные до и после проведения метаболической иммунокоррекции, представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Активность метаболических ферментов в лимфоцитах (мкЕ/10 000 кл.) пациентов с ветряной оспой в динамике заболевания ($M \pm m$)

Ферменты	Контроль n = 36	До иммунокоррекции n = 24	После проведения иммунокоррекции n = 24
	1	2	3
Г6ФДГ	2,74 [1,10–4,72]	1,56 [0,91–2,07] $p_1 < 0,05$	5,78 [1,94–6,36] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
ГЗФДГ	0,84 [0,65–1,46]	66,40 [25,7–82,23] $p_1 < 0,001$	141,82 [126,91–148,76] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
ЛДГ	0,84 [0,4–1,1]	1,48 [0,87–1,65] $p_1 < 0,05$	1,64 [1,28–1,78] $p_1 < 0,001$
НАДИЦДГ	1,95 [0,8–3,1]	0,47 [0,28–0,67] $p_1 < 0,001$	1,18 [0,76–1,49] $p_2 < 0,01$
НАДФИЦДГ	31,02 [23,3–34,4]	0,10 [0,07–0,18] $p_1 < 0,001$	0,52 [0,38–0,61] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
НАДГДГ	0,34 [0,24–0,42]	74,46 [54,78–87,4] $p_1 < 0,001$	15,31 [13,98–28,6] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
НАДФГДГ	0,11 [0,04–0,14]	1,29 [0,43–1,52] $p_1 < 0,001$	0,63 [0,58–8,36] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
НАДМДГ	21,62 [13,98–28,6]	78,61 [53,4–113,3] $p_1 < 0,001$	144,43 [126,98–168,61] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,01$
НАДФМДГ	0,33 [0,10–0,31]	1,72 [0,98–2,27] $p_1 < 0,001$	1,90 [0,98–2,08] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$

Продолжение таблицы 5

Ферменты	Контроль n = 36	До иммунокоррекции n = 24	После проведения иммунокоррекции n = 24
	1	2	3
ГР	1,28 [0,14–0,8]	2,22 [1,88–2,60] $p_1 < 0,001$	2,20 [1,74–2,42] $p_1 < 0,01$
Примечание: p1 – достоверность различий с показателями здоровых людей; p2 – достоверность различий показателей больных до и после лечения.			

Как определяется из таблицы, исходные показатели активности ферментов лимфоцитов в этой группе больных, обследованных до начала лечения, незначительно отличались от показателей основной группы: ни одна из пар соответствующих ферментных показателей не имела достоверных различий. Это свидетельствовало о «равноценности» клинического и иммунологического состояния пациентов, включенных в данные группы, которые различались отсутствием или наличием в используемой комплексной терапии препарата Цитофлавина.

Основным и наиболее характерным изменением, свидетельствующим о влиянии Цитофлавина на внутриклеточный метаболизм лимфоцитов, являлась выраженная активация большинства из определяемых в исследовании ферментов, что явно отличалось от изменений, регистрируемых у больных, лечение которых не включало в себя это препарат. Так, выше, чем до лечения, причем с высокой степенью достоверности, определялись показатели активности Г6ФДГ ($p < 0,001$), ГЗФДГ ($p < 0,001$), НАДИЦДГ ($p < 0,01$), НАДФИЦДГ ($p < 0,001$), НАДМДГ ($p < 0,01$) и НАДФМДГ ($p < 0,001$). Наоборот, сниженная активность определялась для ферментов НАДГДГ ($p < 0,001$) и НАДФГДГ ($p < 0,001$), а показатели ЛДГ и ГР оставались на том же уровне, что и до лечения с иммунокоррекцией.

Оценивая влияние метаболического корректора на процессы

внутриклеточного обмена лимфоцитов больных ветряной оспой, необходимо отметить следующее. В результате применения данного препарата в комплексном лечении пациентов с указанной патологией в первую очередь изменяется интенсивность метаболических реакций, обеспечивающих энергообеспечение протекающих в лимфоцитах процессов. Это касается как ЦТК (активация НАДИЦДГ, НАДФИЦДГ, НАДМДГ и НАДФМДГ), так и гликолиза (за счет повышения поступления субстратов с липидного обмена через реакцию, катализируемую ГЗФДГ).

Второе, причем не менее важное обстоятельство, – повышение потока субстратов на ПФП через реакцию, контролируемую ГбФДГ, которое предполагает повышение способности клеток к процессам синтеза и их пролиферации. Это предположение вполне сочетается с отмечаемыми в иммунограмме перестройками в клеточном звене обследованных нами больных.

Необходимо отметить и тот очень важный факт, что в результате применения метаболического корректора Цитофлавина интенсивность внутриклеточных процессов в лимфоцитах выходит на новый более высокий уровень, качественно превышающий уровень больных, в лечении которых иммунокоррекция не применялась; об этом свидетельствуют следующие показатели. Активность ГбФДГ в группе больных, принимавших Цитофлавин, на 62,82 % выше, чем у пациентов в период реконвалесценции, лечившихся без этого препарата. Подобным образом соотносятся и другие показатели активности ферментов в лимфоцитах этих сравниваемых групп: показатель ГЗФДГ в 3,31 раза выше в группе с Цитофлавином, ЛДГ – активнее на 46,43 %, НАДИЦДГ – выше в 2,19 раза, НАДФИЦДГ – в 2,48 раза, НАДМДГ – в 2,24 раза, НАДФМДГ – в 4,22 раза, а ГР – на 47,65 %.

Только у НАДГДГ активность в лимфоцитах больных, принимавших Цитофлавин, оказалась ниже, чем в основной группе (рисунок 16).

Разница же показателей НАДФГДГ в сравниваемых группах незначительна, они определялись практически на одном уровне (0,63 и 0,57, соответственно).

Следовательно, применение Цитофлавина в комплексном лечении больных ветряной оспой средней степени тяжести вызывает благоприятные, с точки зрения функционирования лимфоцитов, изменения внутриклеточного метаболизма, которые можно считать более оптимальными, чем в группе больных с терапией без этого препарата.

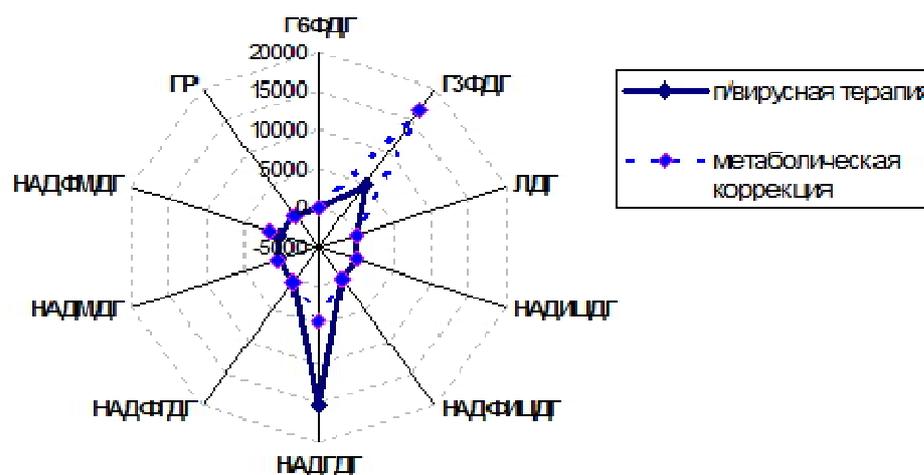


Рисунок 16 – Динамика активности метаболических ферментов в лимфоцитах у пациентов с ветряной оспой после проведенного лечения (% отклонения от уровня здоровых)

Также у больных, получавших в комплексном лечении метаболическую иммунокоррекцию наблюдалось достоверное повышение дифференцировки CD3-клеток, по сравнению с группой пациентов без Цитофлавина (78,60 и 75,05; $P < 0,05$). Кроме этого, у них отмечалась активация гуморального звена, что проявлялось в высоких концентрациях IgA (2,37 и 2,07; соответственно; $p < 0,001$) и IgG (19,80 и 17,04; $p < 0,001$).

Как уже отмечалось выше, исходные показатели периферической крови и параметры иммунного статуса больных, получавших в комплексном лечении

Цитофлавин, не отличались от таковых значений у пациентов со стандартной терапией (рисунок 17).

Следует отметить, что и динамика изменений изученных показателей также повторяла тенденции, полученные у больных без метаболической иммунокоррекции (таблицы 2, 3, 6 и 7).

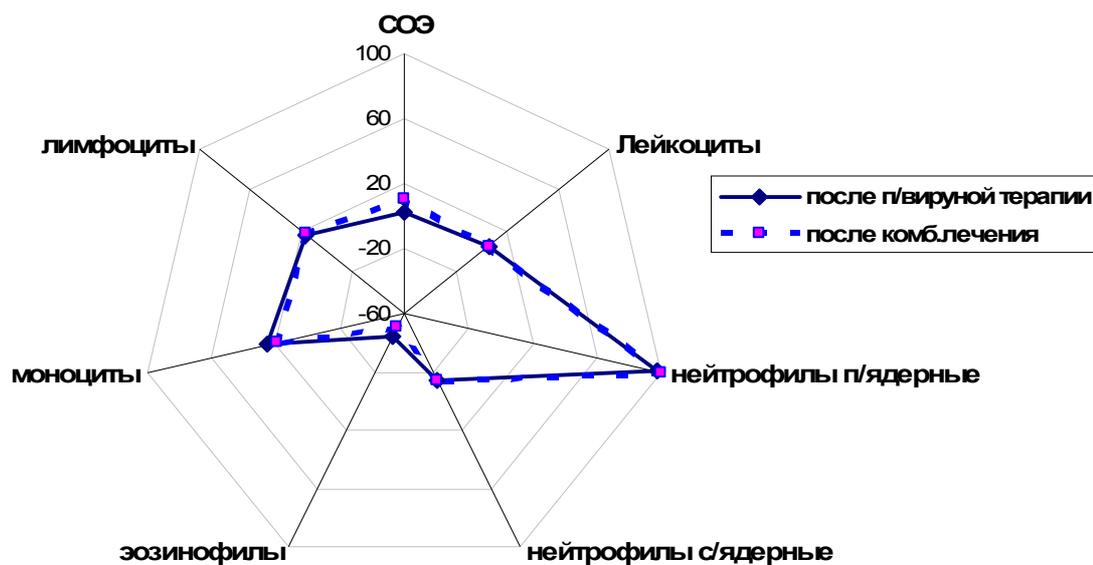


Рисунок 17 – Динамика показателей периферической крови у больных ветряной оспой после проведенного лечения (% отклонения от уровня здоровых)

Таблица 6 – Показатели периферической крови больных ветряной оспой, получавших в комплексе лечения метаболическую иммунокоррекцию (МК) цитофлавином (медиана и [квартили 25 и 75])

Показатели	Контроль (n = 36)	Больные ветряной оспой (n = 24)	
		до ИК	после ИК
Нв, г/л	122,03 [117,5–126,0]	135,96 [121,5–149,5] p1 < 0,01	129,52 [122,0–137,0] p2 < 0,001
СОЭ, мм/час	10,97 [8,75–13,25]	19,3 [13,5–24,5] p1 < 0,001	12,09 [6,0–16,0] p2 < 0,001
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	6,20 [5,40–7,03]	5,33 [3,45–6,10] p1 < 0,01	6,64 [4,45–8,35] P2 < 0,001
Палочкоядерные нейтрофилы, %	2,89 [2,0–4,0]	15,17 [8,5–18,5] p1 < 0,05	5,83 [4,5–8,0] p1 < 0,001 p2 < 0,001
Сегментоядерные нейтрофилы, %	58,39 [56,0–60,25]	44,39 [36,0–48,5] p1 < 0,001	50,26 [43,5–54,5] P1 < 0,001 P2 < 0,01
Эозинофилы, %	2,53 [2,0–3,0]	1,09 [0–1,5] p1 < 0,001	1,26 [0,5–2,0] P1 < 0,001 P2 < 0,05
Моноциты, %	6,03 [5,0–7,0]	10,87 [9,0–13,0] P1 < 0,001	7,26 [5,0–9,0] P1 < 0,01 P2 < 0,001

Продолжение таблицы 6

Показатели	Контроль (n = 36)	Больные ветряной оспой (n = 24)	
		до ИК	после ИК
Лимфоциты, %	30,17 [27,00–33,25]	28,48 [22,0–38,5] p1 < 0,05	35,39 [28,5–40,0] p1 < 0,01 p2 < 0,001
Примечание: p1 – достоверность различий с показателями здоровых людей; p2 – достоверность различий показателей больных до и после лечения.			

Однако часть параметров подтверждала более благоприятные перестройки в функциональном состоянии иммунной системы на фоне применения Цитофлавина (рисунок 18).

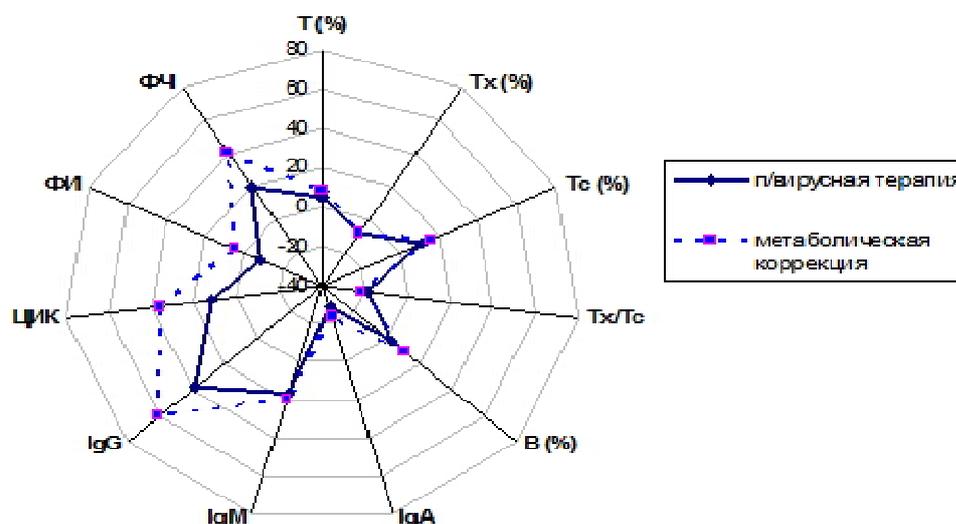


Рисунок 18 – Динамика показателей иммунного статуса пациентов с ветряной оспой после проведенного лечения (% отклонения от уровня здоровых)

Особенно необходимо подчеркнуть усиление функциональных возможностей фагоцитарного звена.

При проведение противовирусного лечения в комплексе с метаболической

иммунокоррекцией в период реконвалесценции показатели ФИ и ФЧ достоверно превышали подобные значения у больных без Цитофлавина (ФИ: 64,38 и 55,68; $p < 0,001$; ФЧ: 8,13 и 6,93; $p < 0,001$).

Таблица 7 – Показатели иммунного статуса больных ветряной оспой, получавших метаболическую коррекцию (МК) цитофлавином

Показатели	Контроль (n = 36)	Больные ветряной оспой (n = 24)	
		до МК	после МК
Лимфоциты, %	30,17 [27,0–33,25]	28,48 [22,43–33,70] $p1 < 0,05$	35,39 [28,12–39,20] $p1 < 0,001$ $p2 < 0,001$
Лимфоциты, $10^9/л$	1,85 [1,12–2,14]	1,49 [1,09–2,21] $p1 < 0,001$	2,28 [1,64–2,78] $p1 < 0,001$ $p2 < 0,001$
CD3 ⁺ , %	71,19 [68,34–74,3]	66,75 [58,16–71,6] $p1 < 0,001$	78,60 [68,34–74,3] $p1 < 0,05$ $p2 < 0,001$
CD3 ⁺ , $10^9/л$	1,31 [1,12–1,46]	0,99 [0,73–1,26] $p1 < 0,001$	1,68 [1,27–2,12] $p1 < 0,01$ $p2 < 0,001$
CD3 ⁺ CD4 ⁺ , %	45,36 [41,2–46,9]	31,17 [19,4–40,65] $p1 < 0,001$	41,70 [34,8–43,1] $p1 < 0,05$ $p2 < 0,001$
CD3 ⁺ CD8 ⁺ , %	28,61 [25,4–30,67]	41,50 [37,1–46,14] $p1 < 0,001$	33,20 [29,34–36,26] $p1 < 0,05$ $p2 < 0,001$
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,61 [1,51–1,69]	0,82 [0,51–1,16] $p1 < 0,001$	1,30 [1,03–1,47] $p1 < 0,01$ $p2 < 0,001$
CD19 ⁺ , %	11,67 [9,8–13,1]	9,75 [6,88–11,21] $p1 < 0,001$	12,88 [8,34–15,42] $p1 < 0,01$ $p2 < 0,001$
CD19 ⁺ , $10^9/л$	0,22 [0,18–0,25]	0,14 [0,08–0,21] $p1 < 0,001$	0,25 [0,19–0,27] $p2 < 0,001$
IgA, г/л	12,35 [10,7–13,12]	2,33 [1,76–2,75] $p1 < 0,001$	2,37 [1,81–2,42] $p1 < 0,001$
IgM, г/л	0,63 [0,55–0,69]	1,69 [1,54–2,01]	1,65 [1,11–2,0] $p1 < 0,05$
IgG, г/л	2,89 [2,5–3,23]	12,23 [10,29–13,76]	19,80 [14,5–22,4] $p1 < 0,001$ $p2 < 0,001$

Продолжение таблицы 7

Показатели	Контроль (n = 36)	Больные ветряной оспой (n = 24)	
		до МК	после МК
ЦИК, у.е.	1,38 [1,1 – 1,7]	39,67 [30,5–44,5] p1 < 0,001	37,90 [33,2–42,1]
ФИ, %	12,23 [10,38-13,53]	47,42 [38,0–44,01] p1 < 0,001	64,38 [58,8–67,6] p1 < 0,05 p2 < 0,001
ФЧ	30,86 [24,5 – 33,71]	4,60 [4,04–4,70] p1 < 0,001	8,13 [7,22–9,04] p1 < 0,001 p2 < 0,001
Примечания: p1 – достоверность различий с показателями здоровых людей; p2 – достоверность различий показателей больных до и после лечения.			

Целесообразность применения Цитофлавина на фоне противовирусной терапии подтверждалась и результатами клинического наблюдения.

Цитофлавин назначался в составе комплексной этиотропной и патогенетической терапии по описанной во 2 главе схеме. Пациенты группы клинического контроля получали только базисную терапию: ацикловир, обработка элементов сыпи раствором бриллиантовой зелени и дезинтоксикационная терапия.

Динамическое повседневное наблюдение за больными в процессе указанного лечения с определением характера изменений клинических параметров (таблица 8) показало высокую эффективность препарата.

Таблица 8 – Оценка клинической эффективности цитофлавина в терапии ветряной оспы

Клинические симптомы, признак	Вид терапии и длительность симптомов	
	Базисная терапия (n = 27)	Базисная терапия + цитофлавин (n = 24)
Слабость	6,02 ± 0,49	3,03 ± 0,35**
Головная боль	6,04 ± 0,44	2,50 ± 0,36**
Температура ≥38 °С	5,50 ± 0,38	2,50 ± 0,27**
Длительность периода высыпаний	5,53 ± 0,98	3,52 ± 0,74**
Катаральные явления	4,51 ± 0,87	3,54 ± 0,41
К/дни	8,60 ± 1,50	6,51 ± 0,66*
Примечание. * – p < 0,05; ** p < 0,01.		

Как видно из таблицы, у больных получавших цитофлавин, продолжительность лихорадки короче в 2,2 раза, а интоксикации, в виде слабости, головной боли короче 2–2,4 раза, чем в группе лиц на базисной терапии. Менее продолжительными были катаральный синдром и длительность периода высыпаний.

Таким образом, своевременное назначение в комплексную терапию «Цитофлавина» отмечено хорошей клинической переносимостью, безвредностью, а также высокой терапевтической эффективностью – способствовало сокращению длительности лихорадки, периода подсыпания новых элементов сыпи, купированию интоксикационных и диспепсических симптомов. Назначение препарата данной категории больных позволило сократить пребывание их в стационаре с (9,5 ± 1,5) койко-дней до (6,5 ± 1,0) (p < 0,05).

5.4 Факторный анализ иммунологических показателей больных ветряной оспой при оценке результатов комплексной терапии

Для интерпретации полученных данных и выяснения взаимообусловленности различных составляющих иммунной системы был проведен факторный анализ, результаты этого решения представлены на рисунке 19.

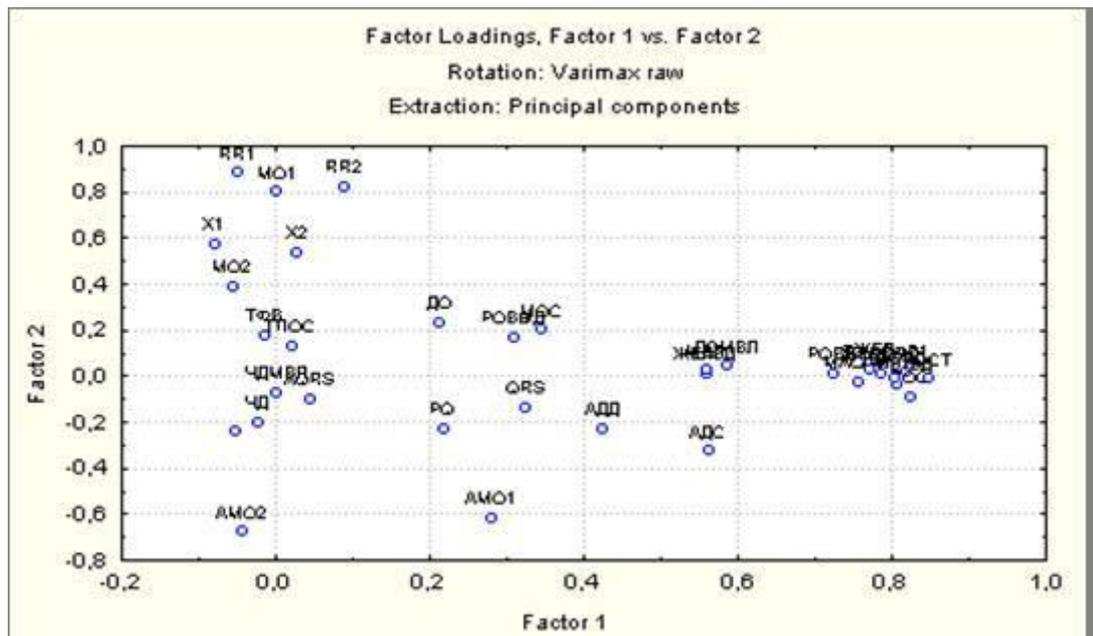


Рисунок 19 – Факторное решение для анализа параметров иммунной системы у больных ветряной оспой

Важной характеристикой главных компонент, полученных в результате анализа, является матрица «нагрузок» (таблица 9). При построении главных компонент было проведено предварительное центрирование и нормирование анализируемых переменных. Элементы матрицы нагрузок определяют степень тесноты парной линейной связи между полученными главными компонентами и исходными признаками. Одновременно значения нагрузочных коэффициентов определяют удельный вес влияния нормированной главной компоненты на данный признак.

Результаты проведенного факторного анализа основных иммунологических показателей у больных ветряной оспой в различные периоды заболевания, по сравнению со здоровыми, представлены в виде ковариационной матрицы с показателями нагрузок (см. таблицу 9).

Таблица 9 – Факторные нагрузки иммунологических показателей у больных ветряной оспой и здоровых

Больные ветряной оспой, n = 53			Здоровые, n = 36		
поступление	factor1	factor2	контроль	factor1	factor2
АЛ	0,334150	0,191052	АЛ	0,583587	-0,133493
Т	0,728936	-0,328389	Т	-0,789818	0,036186
Тх	-0,507940	-0,192969	Тх	-0,015361	-0,837865
Тс	0,874111	-0,162200	Тс	-0,608900	-0,467707
В	-0,493311	-0,309331	В	0,100134	0,632527
IgA	-0,234381	0,740552	IgA	0,596182	-0,251952
IgM	0,418858	0,566436	IgM	-0,665705	0,180640
IgG	-0,089711	0,677220	IgG	0,095599	0,166867
Expl.Var	2,119732	1,631466	Expl.Var	2,153144	1,463942
Prp.Totl	0,264966	0,203933	Prp.Totl	0,269143	0,182993
Примечание: в таблице жирным шрифтом отмечены элементы, для которых абсолютные значения факторных нагрузок > 0,7.					

Из вида построенной матрицы факторных нагрузок следует, что первая главная компонента определяется концентрацией Т-лимфоцитов (и их субпопуляциями), а вторая – В-лимфоцитами (и их продукцией). Характер приведенных переменных дает возможность считать, что первая главная компонента по набору основных весовых характеристик практически однозначна, что позволяет её использовать для описания состояния исследуемой системы.

Однако, направленность (знак) и величина весовых нагрузок для некоторых параметров у пациентов в разгар заболевания и здоровых лиц отличаются, что является отражением участия иммунной системы в обеспечении функционирования организма при рассматриваемых состояниях организма.

Вместе с тем, исследуемая система, как у здоровых, так и больных ветряной оспой, включает элементы как клеточного, так и гуморального иммунитета, что позволяет ей обеспечивать оптимальное согласованное функционирование иммунной системы в исследуемых группах. Наглядно это может быть отображено на графиках рассеяния показателей. В качестве независимых координат были выбраны показатели: активация лимфоцитоза (АЛ), уровень Т-лимфоцитов (%) и IgA, как отражающие звенья клеточного и гуморального иммунитета (рисунок 20).

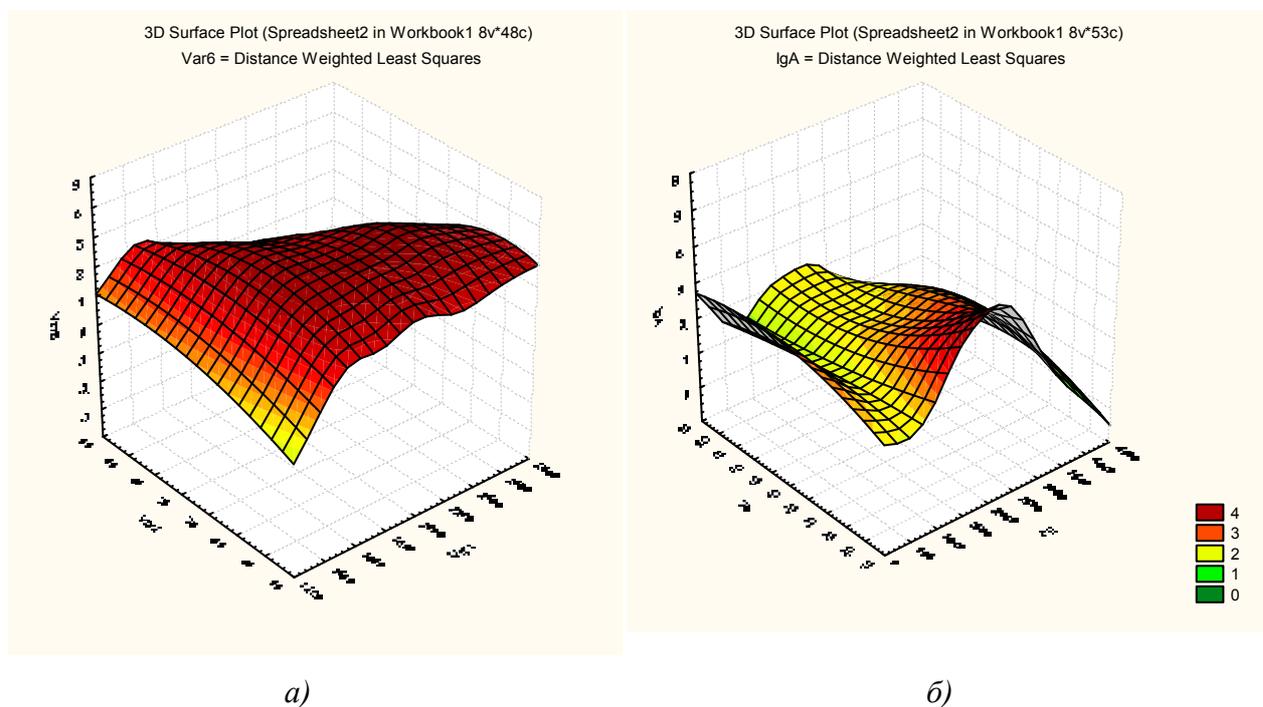


Рисунок 20 – Графики рассеяния показателей составляющих иммунной системы в координатах {АЛ, Т, IgA} у больных ветряной оспой (а) и здоровых (б)

Графики рассеяния показателей иммунной системы у больных ветряной оспой и здоровых в указанных координатах отличаются как по амплитудным значениям выбранных показателей, так и по характеру взаимообусловленных связей (наличие разного числа максимумов и минимумов). Это демонстрирует разную степень вовлеченности исследуемых компонентов иммунной системы в обеспечении и поддержании оптимального уровня иммунной защиты в рассматриваемых группах.

Как показывают результаты наших исследований, у пациентов в разгар заболевания отмечается дисбаланс не только между звеньями иммунной системы, но и дифференцировки субпопуляций Т-лимфоцитов с увеличением процента цитотоксических Т-лимфоцитов (Тс), что отмечается и при оценке результатов факторного анализа. В частности, у данной группы коэффициент факторной нагрузки для Тс становится значимо высоким ($\eta = 0,87411$) (см. таблицу 9). С другой стороны, гуморальное звено иммунитета также проявляет активность, о чем свидетельствует статистически значимое увеличение уровня факторной нагрузки для IgA, а также относительно высокой весовой нагрузки и для всей популяции В-лимфоцитов ($\eta = -0,593311$). При этом содержание циркулирующих иммунных комплексов находится в пределах уровня контрольной группы ($p > 0,05$) (см. таблицы 3 и 7).

Представляют интерес результаты проведенного факторного анализа иммунологических показателей на фоне проводимой терапии как для основной группы, так и для больных, получавших метаболическую коррекцию. В первую очередь, следует отметить, что проводимая метаболическая коррекция Цитофлавином привела к активации лимфопоэза (см. таблицу 6), а также сопровождалась изменением активности как клеточного, так и гуморального звена. Анализ тесноты связей между различными звеньями иммунной системы показал, что использование метаболического препарата в комплексной терапии больных ветряной оспой сопровождается однотипными по знаку составляющими клеточного иммунитета, но несколько меньшим ($p > 0,05$) участием гуморального звена, что проявляется в снижении нагрузочного коэффициента для IgA (таблица 10).

Таблица 10 – Факторные нагрузки иммунологических показателей у больных ветряной оспой на фоне противовирусной терапии и при подключении метаболической коррекции (МК) Цитофлавином

Базисная терапия, n = 27			На фоне МК, n = 24		
выписка	factor	factor	после ЦФ	Factor	Factor
АЛ	0,538289	0,493772	АЛ	0,542211	0,441110
Т	0,831515	0,083573	Т	0,764388	0,345017
Тх	0,782252	0,083007	Тх	0,808725	0,500965
Тс	0,740615	-0,311112	Тс	0,408478	-0,553527
В	0,647465	-0,131000	В	-0,611785	0,332979
IgA	-0,942499	0,038162	IgA	-0,426696	0,466280
IgM	-0,087251	0,900061	IgM	-0,375707	0,713802
IgG	-0,929987	-0,031737	IgG	-0,267374	0,041474
Expl.Var	4,321606	1,184210	Expl.Var	2,468167	1,710499
Prp.Totl	0,540201	0,148026	Prp.Totl	0,308521	0,213812
Примечание: в таблице жирным шрифтом отмечены элементы, для которых абсолютные значения факторных нагрузок $a > 0,7$.					

Регрессионные уравнения, описывающие взаимоотношения между компонентами клеточного и гуморального иммунитета для пациентов обеих групп, выглядят следующим образом. Для больных, получавших только этиотропную противовирусную терапию, уравнение зависимости активации лимфопоэза (АЛ) выглядит следующим образом:

$$АЛ = 0,78 \times Тх + 0,74 \times Тс - 0,94 \times IgA + 0,90 \times IgM$$

Для больных, получавших еще и метаболические препараты, соответственно:

$$АЛ = 0,76 \times Т + 0,80 \times Тх + 0,71 \times IgM$$

Полученные уравнения позволяют уточнить значимость обоих звеньев

иммунной системы. Можно предположить, что на фоне только этиотропной терапии активны оба звена, а подключение метаболической коррекции изменяет дифференцировку субпопуляций Т-лимфоцитов, что и отмечалось в представленных выше подробных исследованиях (таблица 7). При этом следует отметить, что уровень иммуноглобулинов, а также циркулирующих иммунных комплексов превышает показатели контроля, но не отличается между двумя исследуемыми группами при их выписке.

Графики рассеяния изучаемых параметров после проведенного курса лечения иллюстрируют выявленные зависимости. В качестве независимых координат были выбраны те, которые статистически значимы для обеих групп больных, получавших специфическое лечение и метаболическую коррекцию – АЛ, Тх, IgM (рисунок 21).

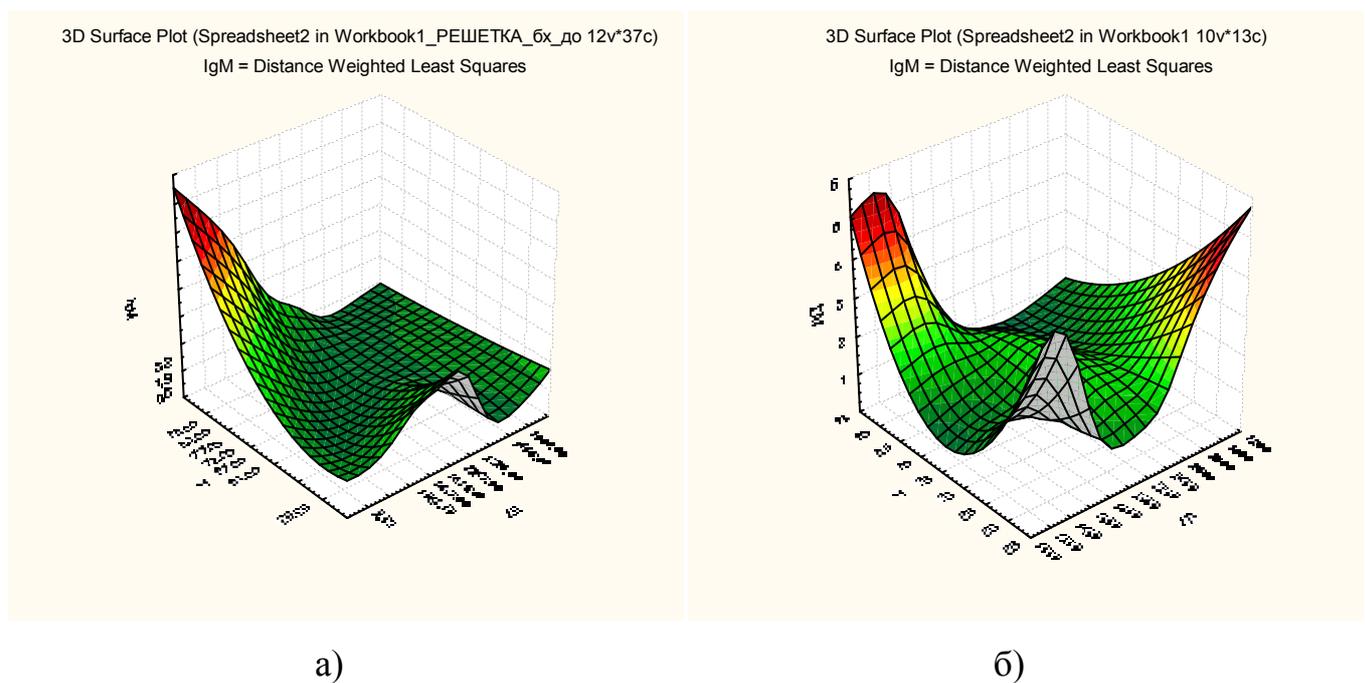


Рисунок 21 – Графики рассеяния показателей составляющих иммунной системы в координатах {АЛ, Т, IgM} у больных ветряной оспой, получавших этиотропную терапию (а), а также метаболическую коррекцию (б)

Полученные трёхмерные фигуры в обеих группах отличаются как по

амплитудным значениям выбранных показателей, так и по характеру взаимообусловленности связей (наличие разного числа максимумов и минимумов). Это демонстрирует разную степень вовлеченности исследуемых компонентов в обеспечении и поддержании иммунного статуса больных ветряной оспой. Причем, у больных, получавших кроме противовирусной терапии еще Цитофлавин, выявлено, что при относительно одинаковой активности лимфопоэза степень вовлеченности как клеточного, так и гуморального звена иммунитета различна и поверхность графика рассеяния неравномерна.

Полученные результаты факторного и регрессионного анализа являются подтверждением того, что этиотропная терапия оказывает влияние на иммунный статус больных ветряной оспой, а проводимая метаболическая коррекция нормализует взаимоотношения в изучаемой системе, и число взаимообусловленных связей снижается. Этот факт следует рассматривать как положительное действие метаболического компонента лечения.

ГЛАВА 6 ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ВЕТРЯНОЙ ОСПЕ У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ (ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ)

Удельный вес ветряной оспы в структуре инфекционных заболеваний (без гриппа и ОРВИ) населения Российской Федерации на протяжении последних 10 лет остается стабильно высоким: ветряная оспа занимает 3-ю позицию (после ОРВИ и ОКИ неустановленной этиологии) в рейтинговой оценке инфекционных болезней (без туберкулеза и ВИЧ-инфекции) и 4–5 место по величине экономического ущерба от инфекционной патологии [25, 36].

Ветряная оспа традиционно считалась легкой «детской» инфекцией, поскольку пик заболеваемости приходился на возрастную группу 3–6 лет [16, 17, 42, 53]. И хотя заболеваемость детей превышает соответствующий показатель у взрослых в десятки раз, в последние годы эта закономерность становится менее выраженной.

Клиническая картина ветряной оспы у взрослых достаточно хорошо изучена и подробно описана в отечественной и зарубежной литературе [4, 9, 31, 42, 250, 276]. Настоящее комплексное клинико-лабораторное и иммунологическое исследование, проведенное у взрослых больных ветряной оспой, позволило выявить эпидемиологические и клинические особенности течения данного заболевания в Красноярском крае, а также оценить реакцию иммунной системы в разгар заболевания и период реконвалесценции. При анализе заболеваемости ветряной оспой среди наблюдаемых нами пациентов установлено, что причиной возникновения заболевания в 76,3 % случаев был контакт с больными ветряной оспой, в частности, контакт с заболевшими детьми (23,7 %). Госпитализация взрослых проводилась не только по клиническим, но и эпидемиологическим показаниям, а именно 41,5 % госпитализированных были лица юношеского возраста – это студенты, проживающие в общежитиях и солдаты срочной службы, госпитализированные из казармы, где в 2013 во время вспышки в воинской части регистрировались случаи ветряной оспы. Установлено, что чаще рост

заболеваемости ветряной оспой отмечался в период с декабря по апрель (61,9 %), что по-видимому, связано с активацией аэрозольного механизма передачи инфекции в результате длительного пребывания в закрытых помещениях и снижением активности иммунной системы.

Результаты комплексного клинико-лабораторного обследования пациентов с ветряной оспой показали, что продромальный период у наблюдаемых больных продолжался ($2,52 \pm 1,5$) дней и характеризовался повышением температуры до ($38,70 \pm 1,3$) °С. При этом уже с первых дней заболевания у большинства пациентов (61,9 %) отмечался астено-вегетативным синдромом, а у каждого четвертого больного ветряной оспой в период продромы сопровождался катаральным синдромом, проявляющемся в виде жалоб на першение и боль в горле, кашель, слезотечение.

Объективные проявления периода высыпаний характеризовались выраженным общим инфекционным синдромом, лимфаденопатией (83 %), обильной полиморфной сыпью (у 35,6 % больных сыпь была чрезвычайно обильной, почти сплошь покрывала лицо и туловище), с длительностью подсыпаний от 2 до 8 дней. Отличительной особенностью сыпи явилась быстрая и обильная пустулизация, которая наблюдалась почти у половины больных (44,9 %), а у каждого третьего пациента сопровождалась кожным зудом. Одновременное поражение кожи и слизистой полости рта отмечалось в 28,6 % случаев, слизистых половых органов – в 4,2 %. У 19,5 % больных в период разгара болезни высыпания наблюдались на конъюнктиве и сопровождалась развитием склерита и конъюнктивита в течение 3–5 дней периода высыпаний. Лихорадочный период в неосложненных случаях длился ($6,0 \pm 2,0$) дней, при развитии осложнений удлинялся до ($9,0 \pm 2,0$) дней. В 8,5 % случаев на высоте интоксикации у пациентов выявлялись диспепсические нарушения: тошнота, рвота, жидкий стул.

Негладкое течение заболевания сопровождалось развитием осложнений: неврологических (менингоэнцефалит, миелит) в 2,5 % случаев, либо пневмонии (1,7 %).

Таким образом, в ходе проведенных исследований уточнены симптомы

течения заболевания ветряной оспой у взрослых лиц, выявлена частота встречаемости и степень выраженности как общего инфекционного синдрома, так и сопутствующих симптомокомплексов.

Следует отметить, что госпитализация больных ветряной оспой осуществлялась в период высыпаний на 2–4-й день болезни в 83,9 % (99 чел.) случаев. Однако в 16,1 % (19 человек) случаев госпитализация была проведена в более поздние сроки болезни – на 5–6-й день, что связано с поздней диагностикой или нежеланием пациента госпитализироваться в первые дни периода высыпаний.

Для выяснения роли иммунной системы в патогенезе ветряной оспы как в разгар заболевания, так и в период реконвалесценции проведены углубленные исследования, позволяющие утверждать следующее.

Согласно полученным результатам в острый период заболевания у больных ветряной оспой диагностируется статистически значимая лейко- и лимфопения (см. таблицу 2), Т-иммунодефицит с изменением дифференцировки субпопуляций (см. таблицу 3). Кроме этого, установлено, что у больных ветряной оспой нарушается созревание и дифференцировка цитотоксических Т-лимфоцитов, в основном, за счет накопления популяции клеток эффекторной памяти (см. таблицу 3). Это, несомненно, отрицательно сказывается на формировании адекватного противовирусного ответа.

Анализ компонентного состава иммунной системы показал, что при поступлении у 61,1 % больных ветряной оспой отмечались изменения параметров иммунной системы, при этом у каждого четвертого больного (25,0 %) – активация адаптивного и в 5,6 % случаев врожденного иммунитета, а у 8,3 % больных выявлено нарушение функционального состояния иммунной системы. Следует отметить, что ни у одного больного ветряной оспой не зафиксирована инертность адаптивного иммунитета.

Анализ лейкограммы больных позволил выявить типы реакции иммунной системы, демонстрируя их неоднородность (рисунок 22).

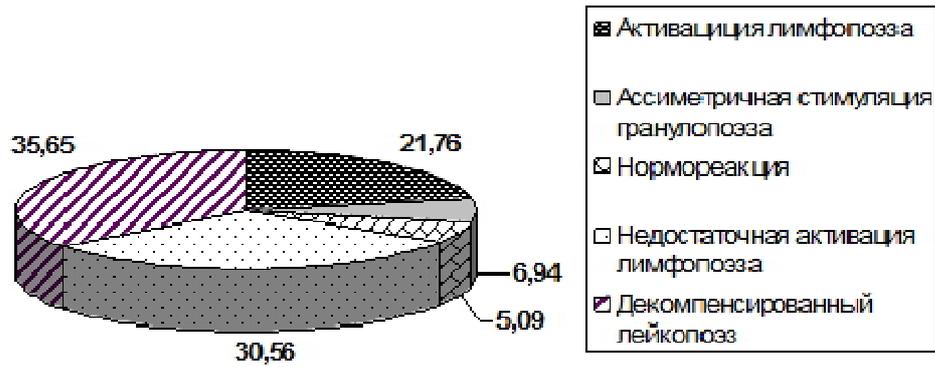


Рисунок 22 – Характеристика реакции иммунной системы при ветряной оспе (в %)

Важно отметить, что у взрослых больных ветряной оспой только у 1/3 отмечалась активация чаще всего адаптивного его звена, а у 2/3 больных установлены проявления иммунной недостаточности.

Известно, что функциональные возможности лимфоцитов в процессе формирования иммунного ответа при инфекционных заболеваниях проявляются лишь при соответствующем состоянии их внутриклеточного метаболизма [2, 19, 20, 45, 118]. Последний же в значительной мере обеспечивается определенным уровнем активности внутриклеточных ферментов, исследование которых при ветряной оспе целенаправленно не проводилось. Вместе с тем, внесение ясности во взаимоотношении иммунных реакций и характера метаболических процессов, протекающих в лимфоцитах, как в разгар заболевания ветряной оспой, так и в период реконвалесценции, представляет несомненный интерес.

В разгар заболевания на фоне абсолютной и относительной лимфопении в лимфоцитах отмечалась интенсификация гликолиза, способствующего выработки энергии, причем, как известно, это наблюдается, как правило, при «аварийных» состояниях, при повышенной функциональной нагрузке на клетки. Анализ активности ферментов гликолиза позволил выявить определенные закономерности функционального состояния лимфоцитов и их основной функции.

Согласно полученным результатам, в разгар заболевания у больных ветряной оспой средней степени тяжести активность ключевого фермента гликолиза и пентозофосфатного пути – Г6ФДГ – снижена, по сравнению с уровнем контроля на 38,7 %, а при тяжелой степени тяжести активность Г6ФДГ была еще более низкой, как по сравнению с группой здоровых лиц ($1,23 \pm 0,14$ и $2,74 \pm 0,31$; $p < 0,001$), так и с соответствующим параметром, полученным при среднетяжелом течении болезни ($1,23 \pm 0,14$ и $1,68 \pm 0,11$; $p < 0,05$).

Этот факт позволяет предположить, что конкуренция за субстрат гликолиза и пентозофосфатного пути приводит к обеднению последнего. Следствием этого является, вероятно, ограничение способности лимфоцитов к пролиферации и других их функциональных возможностей, обусловленное уменьшением количества восстановленного НАДФ, используемого для синтетических реакций. Кроме того, дефицит количества образующихся в ПФП метаболитов для образования нуклеиновых кислот ограничивало способность клеток к пролиферации. Снижение субстратной обеспеченности ПФП уменьшало и возможности синтеза в лимфоцитах иммуноглобулинов, цитокинов и других синтезируемых ими веществ (рисунок 23).

С другой стороны, наблюдаемое значительное снижение интенсивности реакций начального этапа ЦТК уменьшает энергетическую эффективность цикла, зависимое от степени тяжести. Подтверждением этого служит уровень активности ферментов (см. таблицу 4). Менее активными определялись ферменты начального этапа ЦТК – НАД- и НАДФ-зависимая изоцитратдегидрогеназы особенно это выражено при тяжелой степени тяжести: показатель НАДИЦДГ равнялся $0,39 \pm 0,03$ (при средней степени тяжести – $0,52 \pm 0,05$; $p < 0,05$), а НАДФИЦДГ – $0,07 \pm 0,01$ (сравниваемая группа больных – $0,12 \pm 0,02$; $p < 0,05$).

Кроме этого, обращает на себя внимание то обстоятельство, что у больных в период разгара заболевания ветряной оспой изменялся привычный характер течения цикла Кребса. Известно, что этот цикл по своей продуктивности является основным источником энергопродукции лимфоцитов, превышающий возможности гликолиза в несколько раз. Энзиматические показатели отражают

уменьшение количества изцитрата – субстрата, передающегося на реакцию, катализируемую ферментом НАДИЦДГ, с предшествующих этапов этого цикла или поступающего в него через АцКоА. В еще большей степени уменьшено дополнительное субстратное обеспечение ЦТК из цитозоля, которое осуществляется под контролем НАДФ-зависимой изоцитратдегидрогеназы.

При состояниях функционального напряжения, сопровождающего формирование иммунного ответа на возбудителя инфекции, адаптивно-приспособительные механизмы клеток направлены на то, чтобы максимально поддерживать именно его работу по выработке АТФ. У больных в разгар заболевания определялся способ дополнительного (компенсаторного) снабжения ЦТК субстратами, который заключался в очень интенсивном поступлении на него метаболитов с аминокислотного обмена. Этот факт подтверждался значительным, по сравнению с уровнем контрольной группы, повышением активности двух ферментов, осуществляющих перенос этих метаболитов, – НАДГДГ (в 212,4 раза, $p < 0,001$) и НАДФГДГ (в 10 раз; $p < 0,001$) (см. таблицу 4). В работе данного механизма находит свое объяснение и активация фермента ГР (на 70,3 %, $p < 0,001$), который поддерживает повышенный транспорт аминокислот в лимфоциты. Результаты работы механизма дополнительного субстратного обеспечения ЦТК для повышения продукции энергетических эквивалентов находят свое отражение в том, что реакции заключительного этапа цикла становятся более интенсивными, о чем свидетельствовало увеличение в несколько раз активности соответствующих ферментов НАДМДГ (в 4,03 раза; $p < 0,001$) и НАДФМДГ (в 5,33 раза; $p < 0,001$).

Механизм повышения эффективности ЦТК за счет усиленного использования в нем субстратов аминокислотного обмена, вероятно, нельзя считать оптимальным, так как при его работе «нерационально» используются метаболиты, предназначенные не для энергопродукции в иммунокомпетентных клетках, а для обеспечения в ней синтетических и пластических процессов, необходимых для реализации иммунного ответа.

Низкая способность лимфоцитов больных ветряной оспой в разгар болезни

к процессам синтеза и пролиферации подтверждалась изменениями показателей периферической крови и иммунологических параметров (см. рисунок 23).

Острый период заболевания характеризовался развитием лимфопении, Т-иммунодефицита с нарушением дифференцировки субпопуляций, что, несомненно, отрицательно сказывалось на формировании адекватного противовирусного ответа, особенно, в совокупности с низкой функциональной активностью фагоцитирующих клеток. Следует обратить внимание и на продукцию иммуноглобулинов. Так, в острый период заболевания у больных отмечалось снижение концентрации IgA ($-25,6\%$, $p < 0,001$), при этом уровень IgM и IgG соответствовал уровню контроля. Снижение концентрации иммуноглобулина А может предрасполагать к вирусному поражению слизистых и кожи и способствовать тяжелому течению заболевания, требующему стационарного лечения.

Период реконвалесценции сопровождался нормализацией функционального состояния лимфоцитов. В первую очередь, следует отметить увеличение как абсолютного, так и относительного содержания лимфоцитов в крови не только по сравнению с острым периодом ($60,3\%$, $p < 0,001$; $29,6\%$, $p < 0,001$), но и по сравнению с контрольной группой ($22,2\%$, $p < 0,001$; $16,1\%$, $p < 0,05$).

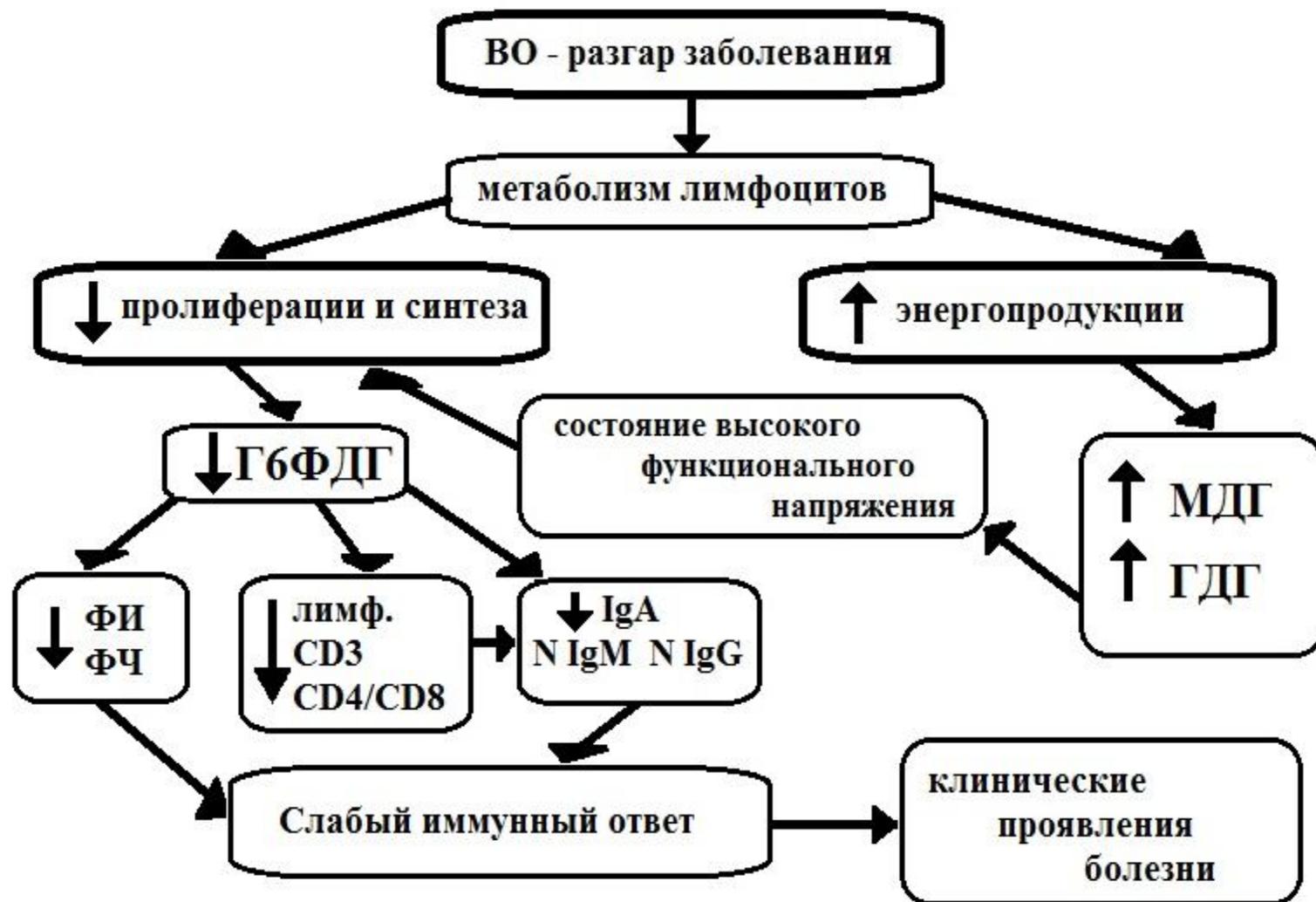


Рисунок 23 – Механизмы формирования иммунного реагирования в разгар ветряной оспы у взрослых

Активность метаболических ферментов лимфоцитов после проведенного противовирусного лечения имела тенденцию к нормализации, но направленность выявленных отклонений сохранялась, а степень выраженности этих процессов незначительна. Исключение составили только фермент пентозофосфатного пути – уровень Г6ФДГ оставался ниже контрольного значения ($1,86 \pm 0,21$ и $2,74 \pm 0,31$; $p < 0,05$), и фермент цикла Кребса – НАДИЦДГ, активность которого снижалась не только по отношению к контролю, но и по отношению к острому периоду заболевания ($-81,0 \%$, $p < 0,001$ и $-26,3 \%$, $p < 0,05$).

Полученные данные позволили сделать заключение о том, что улучшение клинической картины, наблюдаемое в период реконвалесценции, не сопровождалось восстановлением функциональных возможностей лимфоцитов и, вероятно, иммунной системы в целом, что необходимо учитывать при оценке состояния пациентов и определения тактики лечения, а также при наблюдении за ними в период реконвалесценции (рисунок 24).

Следует отметить, что в процессе проведенной терапии у больных возрастали пролиферативные способности клеток, что отразилось в существенном увеличении абсолютного количества лимфоцитов и популяций Т- и В-лимфоцитов, практической нормализации популяции НК-клеток ($CD3^+CD56^+CD16^+$), стимулирующих формирование иммунного ответа по клеточному типу за счет выработки цитокинов.

На фоне проводимой противовирусной терапии у больных ветряной оспой снижалось в 2 раза ($p < 0,001$), по сравнению с острым периодом, доленое соотношение находящихся в терминальной стадии дифференцировки цитотоксических Т-лимфоцитов, экспрессирующих $CD57^+$, однако превышение уровня контроля оставалось высоким ($+93,0 \%$, $p < 0,001$). Этот факт в совокупности с увеличением общего числа Т-лимфоцитов еще раз характеризует возросшую пролиферативную активность этих клеток.

Следует отметить и значительное повышение в периферической крови концентрации IgG (на $+40,01 \%$, $p < 0,001$), сопровождающееся активацией специфического противовирусного иммунитета и, вероятно, способствующего

улучшению клинического состояния больных ветряной оспой. Важную роль IgG в иммунном ответе организма в период реконвалесценции подчеркивает и проведенный факторный анализ, результаты которого представлены в матрице факторных нагрузок в таблице 10, для которого нагрузочный коэффициент для данной группы пациентов составил $\eta = -0,9299$ ($p < 0,001$), а в других обследуемых группах значимого влияния его не было выявлено.

Результаты корреляционного анализа также подтверждают представленную схему перестроек внутриклеточного метаболизма, происходящих в разгар заболевания ветряной оспой и в период его реконвалесценции. Взаимозависимости между показателями активности ферментов в лимфоцитах больных отражают и до определенной степени объясняют, механизмы как ограничения энергопродукции в клетках, так и варианты их компенсации, в первую очередь – через использование в ЦТК субстратов аминокислотного обмена.

Полученные результаты дают основание заключить, что использование противовирусной терапии у больных ветряной оспой способствовало определенной нормализации функционального состояния лимфоцитов. Однако, восстановления их функциональной активности и иммунного статуса в целом не наблюдалось, при этом сохранялись метаболические изменения в деятельности клеток, но степень их выраженности снижалась по сравнению с разгаром заболевания.

Подключение к базисной терапии метаболического препарата Цитофлавина, в состав которого входят вещества, каждое из которых участвует в обменных процессах (янтарная кислота, рибоксин, никотинамид, моноклеотид рибофлавина), обуславливая широкий спектр метаболических воздействий этого препарата, показало следующее.

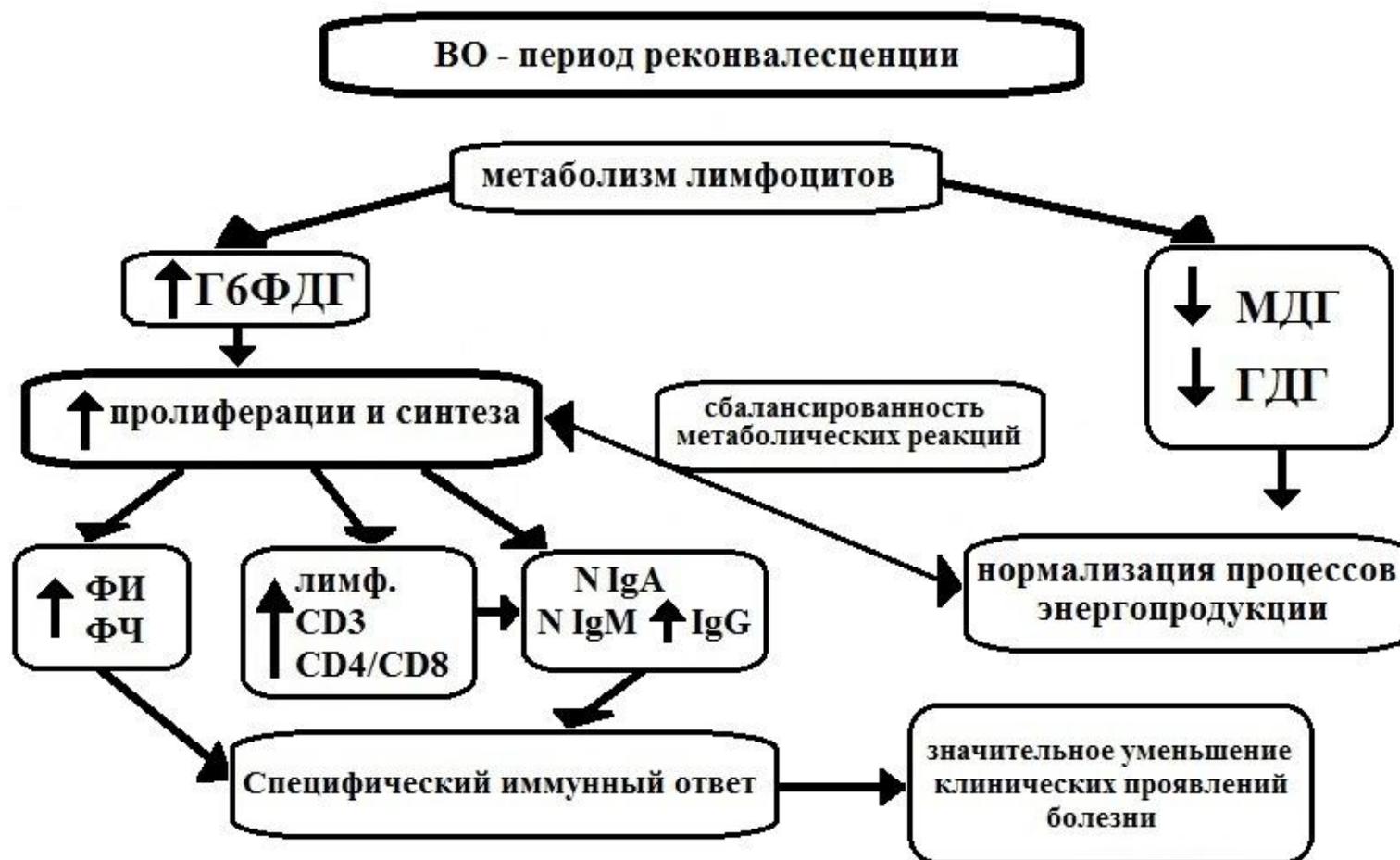


Рисунок 24 – Механизмы формирования иммунного реагирования у больных ветряной оспой в период выздоровления

Известно, что Цитофлавин стимулирует дыхание и энергообразование в клетках, улучшает процессы утилизации кислорода тканями, восстанавливает активность ферментов антиоксидантной защиты, активирует внутриклеточный синтез белка [129].

Проведенные исследования у больных ветряной оспой продемонстрировали изменение энергообеспечения в клетках в условиях повышенной функциональной нагрузки на лимфоциты, использование метаболического корректора в комплексной терапии было обосновано. Отмечено усиление энергообразования в клетках. Эта интенсификация энергопродукции обеспечивается, в первую очередь, за счет повышения активности реакций ЦТК, а кроме того и гликолиза. Повышенное количество субстратов, поступающих на гликолиз с липидного обмена через ГЗФДГ, позволяет увеличить и объем их потока на ПФП реакцией, катализируемой Г6ФДГ, а также, вероятно, вызывает достаточное субстратное обеспечение этого цикла, что и определяет нецелесообразным активное преобразование лактата в пируват с помощью ЛДГ. Дополнительное снабжение ЦТК сукцинатом, содержащемся в Цитофлавине, значительно повышало субстратный пул этого цикла, в том числе и на его начальных этапах, о чем свидетельствовали более высокие показатели НАД- и НАДФ-зависимой изоцитратдегидрогеназы (в 2,51 раза, $p < 0,001$ и 5,2 раза, $p < 0,001$) по сравнению с группой больных, находящихся на стандартной терапии. Благодаря тому, что имеет место быть субстратная насыщенность ЦТК, то объяснима и невысокая относительно группы с базисной терапией активность НАД- и НАДФ-зависимой глутаматдегидрогеназы. Однако, подключение метаболической коррекции никак не сказалось на активности одного из антиоксидантных ферментов – уровень ГР превышал контроль на 73,4 % ($p < 0,001$). Интересные результаты были получены и при проведении факторного анализа, подтверждающие эффективность использования метаболического корректора в лечении ветряной оспы (таблица 10). Этот факт подтверждался уменьшением числа функционально зависимых ($\eta > 0,7$) переменных на фоне комбинированной терапии, что демонстрировало увеличение степеней свободы в составляющих иммунной

системы в период реконвалесценции заболевания.

Следовательно, применение Цитофлавина в комплексном лечении больных ветряной оспой средней степени тяжести повышает возможности иммунокомпетентных клеток к процессам синтеза и пролиферации, способствуя формированию быстрого адекватного иммунного ответа на инфекционный агент.

Учитывая наличие достаточно частых осложнений при острых вирусных заболеваниях, в том числе и при ветряной оспе, представленные результаты исследования можно, по-нашему мнению, расценить как теоретическое обоснование возможности применения в комплексном лечении больных метаболической коррекции с целью создания оптимальных условий функционирования лимфоцитов и обеспечения полноценного иммунного ответа, предупреждения возможных осложнений заболевания.

ВЫВОДЫ

1. Заболеваемость ветряной оспой в Красноярском крае характеризуется широким распространением как среди детского, так и взрослого населения, выраженной сезонностью с максимумом заболеваемости в зимне-весенний период (62 %); ведущим фактором возникновения заболевания – контактом с больными ветряной оспой (76,3 %).

2. Для ветряной оспы у взрослых характерным является наличие продромального периода, в разгаре болезни – выраженного интоксикационного синдрома, лимфаденопатии, обильной полиморфной сыпи, с длительностью подсыпаний от 5 до 8 дней, пустулезным характером сыпи у 45 % больных, кожным зудом у каждого третьего пациента. Одновременное поражение кожи и слизистых оболочек отмечалось в 29 % случаев, у 20 % больных в период разгара болезни высыпания наблюдались на конъюнктиве. Негладкое течение заболевания проявлялось развитием неврологических (менингоэнцефалит, миелит) осложнений в 2,5 % случаев, либо пневмонии (1,7 %).

3. Острый период заболевания характеризовался развитием лимфопении, Т-иммунодефицитом с изменением дифференцировки субпопуляций Т-лимфоцитов и снижением их способности к пролиферации в совокупности с низкой функциональной активностью фагоцитирующих клеток. Отмечалось снижение продуктивной способности В-лимфоцитов, что проявлялось в уменьшении уровня IgA (на $-25,6\%$, $p < 0,001$) и могло способствовать обильному поражению слизистых и кожи.

4. В острый период заболевания у больных ветряной оспой снижение энергообеспечения клеток компенсаторно приводило к интенсификации гликолиза, а также дополнительному субстратному обеспечению цикла Кребса: поступлению субстратов окисления с аминокислотного обмена (повышение активности НАД- и НАДФ-зависимой глутаматдегидрогеназы соответственно в 212,4 раза и 10,0 раз).

5. Период реконвалесценции у больных ветряной оспой сопровождался относительной нормализацией функционального состояния лимфоцитов: увеличивалось их количество, активность большинства метаболических ферментов приближалось к уровню здоровых, возрастали пролиферативные способности Т- и В-лимфоцитов, отмечена нормализация НК-клеток, стимулирующих и обеспечивающих формирование адекватного иммунного ответа.

6. Использование метаболической коррекции на фоне противовирусной терапии у больных ветряной оспой привело к повышению энергообразования в клетках, изменило активность ряда ферментов (НАД- и НАДФ-зависимой изоцитратдегидрогеназы и глицерол-3-фосфатдегидрогеназы), что повышало возможности иммунокомпетентных клеток к процессам синтеза и пролиферации и проявилось в клинике сокращением длительности лихорадки, периода подсыпания, купированию интоксикационных и диспепсических симптомов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Выявление пониженного содержания фермента пентозофосфатного пути – уровень Г6ФДГ и фермента цикла Кребса – НАДИЦДГ предложить в качестве дополнительного критерия в оценке тяжести и неблагоприятного течения ветряной оспы у взрослых.

2. Включение в комплексную терапию больных ветряной оспой препаратов на основе янтарной кислоты, оказывающих положительный эффект на процессы энергообразования в лимфоцитах, восстановление активности ферментов антиоксидантной защиты, является патогенетически обоснованным для создания оптимальных условий функционирования иммуно-компетентных клеток и обеспечения полноценного иммунного ответа, предупреждения возможных осложнений.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ГЗФДГ	глицерол-3-фосфатдегидрогеназа
Г6ФДГ	глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа
ГР	глутатионредуктаза
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
ИДС	иммунодефицитное состояние
ИКК	иммунокомпетентные клетки
ИРИ	иммунорегуляторный индекс (CD_4/CD_8)
ИС	иммунная система
ИФН	интерферон
ЛДГ	лактатдегидрогеназа
лф.	лимфоциты
мРНК	матричная рибонуклеиновая кислота
НАД	никотинамидадениндинуклеотид
НАДМДГ	НАД-зависимая малатдегидрогеназа
НАДФ	никотинамидадениндинуклеотидфосфат
НАДФГДГ	НАДФ-зависимая глутаматдегидрогеназа
НАДФИЦДГ	НАДФ-зависимая изоцитратдегидрогеназа
НАДФМДГ	НАДФ-зависимая малатдегидрогеназа
ОРВИ	острые респираторные вирусные инфекции
ОРЗ	острые респираторные заболевания
ПОЛ	перекисное окисление липидов
ПФП	пентозофосфатный путь
Т-ИД	Т-иммунодефицит
ФИ	фагоцитарный индекс
ФЧ	фагоцитарное число
ЦТК	цикл трикарбоновых кислот (цикл Кребса)
ЭКГ	электрокардиограмма

CD19 ⁺	В-лимфоциты
CD3 ⁺	Т-лимфоциты
CD3 ⁺ CD56 ⁺ CD16 ⁻	NKT-клетки
CD4 ⁺	Т-хелперы
CD8 ⁺	Т-цитотоксические/супрессоры
Ig A, M, G	иммуноглобулины А, М, G

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алманиязова, С. Ж. Характеристика проявлений ветряной оспы в Актюбинской области / С. Ж. Алманиязова // Мед. журн. Западного Казахстана. – 2013. – № 1-2 (38). – С. 94–96.
2. Атауллаханов, Р. И. Иммуитет и инфекция: динамичное противостояние живых систем / Р. И. Атауллаханов, А. Л. Гинцбург // Педиатрия. – 2005. – № 4 (Прил. 8). – С. 47–61.
3. Афонина, Н. М. Эпидемиологические характеристики опоясывающего лишая в условиях мегаполиса / Н. М. Афонина, И. В. Михеева, И. Н. Лыткина // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2013. – № 3 (70). – С. 34–41.
4. Байневский, А. А. Ветряная оспа – госпитализации по клиническим и эпидемическим показаниям (случай из практики) / А. А. Байневский, Л. И. Ратникова, С. А. Шип // Науч. альманах. – 2016. – № 10-3 (24). – С. 432–436.
5. Баранов, А. А. Предотвращение ветряной оспы средствами специфической профилактики в Беларуси, Казахстане, России и Украине / А. А. Баранов, Д. Н. Балашов, А.В. Горелов [и др.] // Педиатр. фармакология. – 2015. – Т. 5, № 3. – С. 6–14.
6. Белялетдинова, И. Х. Поражения нервной системы, вызванные вирусом Варицелла-Зостер, у детей / И. Х. Белялетдинова, Е. Ю. Малинникова, И. В. Митрофанова // Детские инфекции. – 2016. – Т. 15, № 3. – С. 10–15.
7. Биолюминесцентный метод определения активности внутриклеточных ферментов лимфоцитов в прогнозе исхода распространенного гнойного перитонита / А. А. Савченко, А. Г. Борисов, Д. Э. Здзитовецкий [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2016. – № 9. – С. 39–40.
8. Боковой, А. Г. Герпесвирусные инфекции у детей – актуальная проблема современной клинической практики / А. Г. Боковой // Детские инфекции. – 2010. – Т. 9, № 2. – С. 3–7.
9. Борисов, А. Г. К вопросу о классификации нарушений функционального состояния иммунной системы / А. Г. Борисов, А. А. Савченко,

С. В. Смирнова // Сиб. мед. журн. (Томск). – 2008. – Т. 23, № 3-1. – С. 13–18.

10. Борисов, А. Г. Особенности иммунного реагирования при вирусных инфекциях / А. Г. Борисов, А. А. Савченко, И. В. Кудрявцев // Инфекция и иммунитет. – 2015. – Т. 5, № 2. – С. 148–156.

11. Букринская, А. Г. Молекулярные основы патогенности вирусов / А. Г. Букринская, В. М. Жданов. – М. : Медицина, 1991. – 204 с.

12. Булыгин, В. Г. Параметры метаболизма в лимфоцитах крови у больных хроническим вирусным гепатитом В / В. Г. Булыгин, Е. П. Тихонова, Н. А. Аксенова // Сиб. мед. обозрение. – 2010. – № 2. – С. 33–36.

13. Булыгин, Г. В. Метаболические основы регуляции иммунного ответа / Г. В. Булыгин, Н. И. Камзалакова, А. В. Андрейчиков. – Новосибирск : СО РАМН, 1999. – 346 с.

14. Бурместер, Г.-Р. Наглядная иммунология / Г.-Р. Бурместер, А. Пецутто ; под ред. Л. В. Козлова ; пер. с англ. Т. П. Мосоловой. – М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2007. – 320 с.

15. Верцнер, В. Н. Ветряная оспа / В. Н. Верцнер. – М. : Медгиз, 1963. – 174 с.

16. Ветряная оспа у детей : руководство для врачей / под ред. Н. В. Скрипченко. – СПб : Тактик-Студио, 2015. – 295 с.

17. Ветряная оспа у детей в современных условиях (эпидемиология, клиника, диагностика, терапия, профилактика) : учеб. пособие для врачей / под ред. Ю. В. Лобзина. – СПб. : НИИДИ, 2012. – 80 с.

18. Ветряная оспа у детей Владивостока / А. В. Гордец, А. А. Черникова, А. В. Пустовая [и др.] // Детские инфекции. – 2012. – Т. 11, № 2. – С. 54–56.

19. Ветряная оспа: эпидемиологическая ситуация в Воронежской области, проблемы и пути решения / Н. В. Габбасова, Л. В. Штейнке, Т. Н. Ситник [и др.] // Научно-медицинский вестн. Центрального Черноземья. – 2017. – № 67. – С. 122–134.

20. Ветряночный миелит / С. А. Мальберг, О. Ю. Хаванская, В. В. Дьякова [и др.] // Неврол. журн. – 2004. – Т. 9, № 5. – С. 33–37.

21. Викулов, Г. Х. Герпесвирусные инфекции человека в новом тысячелетии: классификация, эпидемиология и медико-социальное значение / Г. Х. Викулов // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2014. – № 3. – С. 35–40.
22. Вирусы группы герпеса и поражения печени / Г. Г. Тотолян, Г. И. Сторожаков, И. Г. Федоров [и др.] // Лечебное дело. – 2009. – № 2. – С. 4–11.
23. Вирусы семейства герпесов и длительный субфебрилитет / Т. М. Лебедева, Н. Ю. Егорова, И. Е. Колтунов [и др.] // Эпидемиология и инфекц. болезни. Актуальные вопросы. – 2014. – № 3. – С. 20–24.
24. Вишнева, Е. А. Ветрянка прорыва: изменит ли ситуацию новая схема вакцинации? / Е. А. Вишнева, Л. С. Намазова-Баранова // Педиатр. фармакология. – 2011. – Т. 8, № 6. – С. 18–22.
25. Воронин, Е. М. Современные эпидемиологические особенности ветряной оспы и подходы к ее профилактике : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.02.02 / Воронин Евгений Михайлович ; Центр. науч.-исслед. ин-т эпидемиологии МЗ РФ. – М., 2012. – 24 с.
26. Вплив вакцинопрофілактики на захворюваність на вітряну віспу осіб молодого віку / В. І. Трихліб, Г. О. Хоровец, В. В. Грушкевич [и др.] // Клін. іммунол. алергол. інфектол. – 2008. – № 6. – С. 24.
27. Гайнанова, Е. Г. Влияние цитокинотерапии на показатели иммунного статуса у больных с варицелла-зостер герпетической инфекцией / Е. Г. Гайнанова, О. В. Скороходкина // Рос. аллергол. журн. – 2011. – № 4, вып. 1. – С. 80–81.
28. Галицкая, М. Г. Ветряная оспа: возможности борьбы со "старым врагом" в практике педиатра / М. Г. Галицкая // Вопр. соврем. педиатрии. – 2010. – Т. 9, № 5. – С. 99–102.
29. Галкина, Л. А. Ветряная оспа: актуальная проблема сегодняшнего дня / Л. А. Галкина, Е. Е. Целипанова // Фарматека. – 2017. – № 4 (337). – С. 63–66.
30. Геморрагическая форма ветряной оспы у детей: исходы и возможности профилактики (по материалам собственных наблюдений) / Е. И. Краснова, О. В. Гайнц, Н. И. Гаврилова [и др.] // Эпидемиология и

вакцинопрофилактика. – 2012. – № 3 (64). – С. 31–35.

31. Герпес-вирусная инфекция: клиническое значение и принципы терапии / И. К. Малашенкова, Н. А. Дидковский, А. Н. Танасова [и др.] // Терапевт. – 2005. – № 4. – С. 33–38.

32. Герпесвирусная инфекция: эпидемиология, клиника, диагностика, профилактика и лечение : метод. рекомендации / Н. В. Каржас, Н. А. Малышев, Т. Н. Рыбалкина [и др.]. – М. : [Б. и.], 2007. – 120 с.

33. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. – М. : Практика, 1998. – 459 с.

34. Головкин, М. Г. Ветряная оспа у взрослых больных на амбулаторном этапе / М. Г. Головкин, Г. И. Порядина, В. Н. Ларина // Лечебное дело. – 2015. – № 4. – С. 40–44.

35. Горяйнова, Л. К. Герпесвирусные инфекции / Л. К. Горяйнова // Поликлиника. – 2013. – № 5. – С. 25–28.

36. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения Российской Федерации в 2018 г.» [Электронный ресурс] // Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. – Режим доступа : http://rosпотребнадзор.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID = 6851

37. Деконенко, Е. П. Герпетические поражения нервной системы / Е. П. Деконенко // Нейроинфекции : аннотированные докл. I Нац. конф. с междунар. участием, г. Москва, 28–29 мая 2007 г. / под ред. В. И. Покровского. – М. : Научный совет по неврологии РАМН и Минздравсоцразвития России, 2007. – С. 31–36.

38. Деконенко, Е. П. Летальный исход энцефалита после ветряной оспы у пациента с аутоиммунным заболеванием / Е. П. Деконенко, А. В. Шишкина // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2008. – № 2. – С. 54–58.

39. Деменкова, А. А. Ветряночные энцефалиты: клиника диагностика и лечение / А. А. Деменкова, О. О. Романова, Л. М. Илунина // Молодежный инновац. вестн. – 2016. – Т. 5, № 1. – С. 231–233.

40. Довжикова, И. В. Изменение активности цитохромоксидазы и сукцинатдегидрогеназы в плаценте при беременности, осложненной обострением герпес-вирусной инфекции / И. В. Довжикова // Бюл. физиологии и патологии дыхания. – 2011. – № 39. – С. 19–21.
41. Ермоленко, М. В. Серологический мониторинг в системе эпидемиологического надзора за ветряной оспой : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.02.02 / Ермоленко Маргарита Валентиновна ; Центр. науч.-исслед. ин-т эпидемиологии МЗ РФ. – М., 2014. – 26 с.
42. Зенков, Н. К. Механизмы активации макрофагов / Н. К. Зенков, Е. Б. Меньщикова, В. А. Шкурупий // Успехи соврем. биологии. – 2007. – Т. 127, № 3. – С. 243–256.
43. Зрячкин, Н. И. Осложнения ветряной оспы (обзор литературы) / Н. И. Зрячкин, Т. Н. Бучкова, Г. И. Чеботарева // Журнал инфектологии. – 2017. – Т.9, № 3. – С. 117–128.
44. Зыкова, О. А. Клиника ветряной оспы у взрослых и детей / О. А. Зыкова, Е. А. Воробьева // Инфекционные болезни: новости, мнение, обучение. – 2016. – № 3 (16). – С. 64–68.
45. Игнатъев, В. Н. Ветряная оспа: клиническая и эпидемиологическая характеристика / В. Н. Игнатъев, О. И. Петров, А. Г. Стамиков // Академический журн. Западной Сибири. – 2014. – Т. 10, № 5 (54). – С. 71–72.
46. Изучение содержания растворимых форм дифференцировочных антигенов у больных с опоясывающим герпесом / Д. М. Собчак, О. В. Корочкина, Т. А. Свинцова [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2011. – № 6. – С. 18–23.
47. Илунина, Т. И. Ветряная оспа у взрослых / Т. И. Илунина, А. Г. Гукасян, Ю. А. Бережная // Инфекционные болезни. – 2015. – Т. 13, приложение №1. Материалы VII ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням с междунар. участием. – Москва, 2015. – С. 138.
48. Иммунологическая характеристика впервые возникшей герпетической инфекции / Т. И. Долгих, А. В. Ершов, Е. Ю. Минакова [и др.] // Инфекц. болезни.

– 2010. – Т. 8, № 1. – С. 25.

49. Иммуномодулирующая терапия в аспекте комплексного подхода к лечению ветряной оспы у детей / Е. В. Михайлова, Л. В. Феклисова, Т. И. Антонова [и др.] // Инфекц. болезни. – 2013. – Т. 11, № 4. – С. 72–77.

50. Иммуностропные эффекты глюкозаминилмурамилдипептида при герпетической инфекции у детей / Н. В. Колесникова, Т. М. Андропова // Вопросы практической педиатрии. – 2016. – № 5. – С. 48–53.

51. Исаков, В. А. Герпесвирусные инфекции человека : рук. для врачей / В. А. Исаков, Е. И. Архипова, Д. В. Исаков. – 2-е изд., перераб. и доп. – СПб. : Спец. Лит, 2013. – 670 с.

52. Исянова, Д. Р. Профилактика и лечение ветряной оспы в США и России: сравнительный анализ / Д. Р. Исянова, Е. Е. Сафронова // Совершенствование методологии познания в целях развития науки : сб. статей по итогам Междунар. науч-практ. конф. : в 2 частях. – Уфа, 2017. – С. 15–18.

53. Казанова, А. С. Вирус VARICELLA ZOSTER и заболевания сосудов центральной нервной системы / А. С. Казанова, В. Ф. Лавров, В. В. Зверев // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2015. – № 3. – С. 106–116.

54. Каира, А. Н. Ветряная оспа: эпидемиологическая ситуация в Московской области. Проблемы и пути решения / А. Н. Каира // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2010. – № 4. – С. 25–32.

55. Караулов, А. В. Иммунотерапия инфекционных болезней: проблемы и перспективы / А. В. Караулов, О. В. Калюжин // Терапевт. архив. – 2013. – № 11. – С. 100–108.

56. Киселева, Р. Е. Изменение активности НАД-зависимых ферментов под влиянием эндотоксинов / Р. Е. Киселева, О. С. Новожилова, Ю. А. Дарькина // Вестн. Мордовского ун-та. – 2007. – Т. 17, № 4. – С. 82–84.

57. Клинико-эпидемиологические особенности ветряной оспы на современном этапе / Г. П. Мартынова, И. А. Кутищева, С. В. Евреимова [и др.] // Инфекц. болезни. – 2012. – Т. 10, № 4. – С. 18–22.

58. Клиническое значение сывороточных уровней цитокинов при ветряной оспе у детей / Г. Ф. Железникова, Ю. В. Лобзин, Н. В. Скрипченко [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2015. – Т. 5, № 1. – С. 79–84.
59. Кокорева, С. П. Клиника и течение ветряной оспы в современных условиях / С. П. Кокорева, Л. М. Илунина, Н. В. Казарцева // Лечение и профилактика. – 2016. – № 4 (20). – С. 13–20.
60. Кудряшева, Н. А. Влияние вируса простого герпеса на течение внебольничной пневмонии у пожилых пациентов / Н. А. Кудряшева, Х. М. Галимзянов, О. С. Полунина // Фундам. исслед. – 2008. – № 6. – С. 30–32.
61. Кускова, Т. К. Ветряная оспа / Т. К. Кускова, Е. Г. Белова, Т. Э. Мигманов // Лечащий врач. – 2004. – № 1. – С. 30–35.
62. Лебедев, С. М. Особенности эпидемического процесса ветряной оспы в воинском коллективе / С. М. Лебедев // Военная медицина. – 2015. – № 3 (36). – С. 63–64.
63. Лечение и профилактика ветряной оспы у детей в современных условиях : метод. рекомендации / В. Н. Тимченко С. А. [Сергеева](#), О. В. [Булина](#) [и др.]. – СПб : изд-во ИИЦ ВМА, 2008. – 31 с.
64. Любошенко, Т. М. Клинико-иммунологическая характеристика больных с герпесвирусной инфекцией различной тяжести / Т. М. Любошенко, Т. И. Долгих // Инфекция и иммунитет. – 2014. – Т. 4, № 4. – С. 359–364.
65. Мазанкова, Л. Н. Ветряная оспа у детей: особенности течения и лечения / Л. Н. Мазанкова // Consilium Medicum: Прил. Педиатрия. – 2006. –Т. 8, № 1. – С. 27–30.
66. Мальцев, Д. В. Клиника, диагностика и лечение vzv-васкулопатий церебральных артерий /Д. В. Мальцев, С. К. Евтушенко, В. Ю. Горбенко // Международный неврологический журнал. – 2018. – Т. 97, № 3. – С. 68–86.
67. Маркелова, Е. В. Роль цитотоксических лимфоцитов в патогенезе герпетической инфекции / Е. В. Маркелова, А. В. Сайбель, Е. К. Гапоненко // Рос. аллергол. журн. – 2013. – № 2, (2). – С. 189–190.
68. Маркелова, Е. В. Альфа- герпесвирусы: современный взгляд на

структуру / Е. В. Маркелова, С. В. Кныш, Т. А. Невежкина // Дальневосточный медицинский журнал. – 2018. – № 4. – С. 5–9.

69. Мартынова, Г. П. Оптимизация терапии ветряной оспы у детей / Г. П. Мартынова, С. В. Евреимова, И. В. Сайбель // Журн. инфектологии. – 2010. – Т. 2, № 3. – С. 124–125.

70. Мауринова, Т. Н. Ветряная оспа у военнослужащих по призыву / Т. Н. Мауринова, В. М. Тимохова // Бюл. Северного гос. мед. ун-та. – 2014. – № 1. – С. 218–221.

71. Маянский, Д. Н., Комплексная оценка функций фагоцитов при воспалительных заболеваниях : метод. рекомендации / Д. Н. Маянский, В. И. Щербаков, О. П. Макарова. – Новосибирск : Ротапринтный участок Сибирского отделения АМН СССР, 1985. – 17 с.

72. Медицинская вирусология: руководство / под ред. Д. К. Львова. – М. : МИА, 2008. – 665 с.

73. Метаболический иммунитет / А. М. Земсков, В. М. Земсков, В. А. Земскова [и др.] // Вестн. Воронежского гос. ун-та. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2016. – № 2. – С. 41–49.

74. Москалев, А. В. Инфекционная иммунология: учеб. пособие / А. В. Москалев, В. Б. Сбойчаков ; под ред. Ю. В. Лобзина. – СПб. : Фолиант, 2006. – 176 с.

75. Нагоев, Б. С. Цитокиновый статус у больных герпесвирусными инфекциями / Б. С. Нагоев, З. А. Камбачокова // Инфекц. болезни. – 2011. – Т. 9, № 1. – С. 19–22.

76. Николаев, С. Б. Иммунометаболические нарушения в условиях гипоксии и их фармакологической коррекции : монография / С. Б. Николаев, Н. А. Быстрова, В. А. Лазаренко. – Курск : Изд-во КГМУ, 2010. – 223 с.

77. Никулин, Б. А. Оценка и коррекция иммунного статуса / Б. А. Никулин. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 376 с.

78. Основные параметры иммунного статуса у лиц с герпетической и цитомегаловирусной инфекциями / И. И. Корсакова, Т. П. Пашанина,

- В. В. Елизаров [и др.] // Эпидемиология и инфекц. болезни. – 2004. – № 3. – С. 32–34.
79. Особенности течения ветряной оспы у детей / Г. М. Алиева, С. В. Чечетова, А. К. Урманова [и др.] // Вестн. КГМА им. И. К. Ахунбаева. – 2015. – № 1 (1). – С. 59–63.
80. Особенности течения ветряной оспы у взрослых на современном этапе / Е. А. Радченко, Д. О. Куватова, А. И. Мамбетова [и др.] // Вестн. Кыргызско-Российского славянского университета. – 2016. – № 11 (16). – С. 134–135.
81. Особенности течения и лечения ветряной оспы у военнослужащих срочной службы в условиях Забайкалья / Е. И. Чепино, А. В. Патеюк, С. Т. Кохан [и др.] // Бюл. Восточно-Сибирского науч. центра СО РАМН. – 2011. – № 3-1. – С. 132–134.
82. Оценка метаболического состояния и функциональной активности иммунокомпетентных клеток у детей с рецидивирующей герпесвирусной инфекцией / Л. М. Куртасова, А. А. Савченко, А. Р. Шмидт [и др.] // Клинич. Лабораторная диагностика. – 2003. – № 2. – С. 16–17.
83. Оценка экономического ущерба, наносимого ветряной оспой в Российской Федерации / Е. М. Воронин, И. Л. Шаханина, И. В. Михеева [и др.] // Вопр. соврем. педиатрии. – 2011. – Т. 10, № 5 – С. 18–23.
84. Показатели иммунного статуса при хронических герпесвирусных заболеваниях в стадии обострения и ремиссии / А. Н. Стрижаков, Ж. А. Каграманова, В. В. Малиновская [и др.] // Мед. иммунология. – 2006. – Т. 8, №2-3. – С. 291.
85. Показатели интерферонового статуса цитокинового профиля у больных с острой и хронической сочетанной формами герпетической инфекции / А. В. Мельниченко, М. В. Мезенцева, Р. Я. Подчерняева [и др.] // Мед. иммунология. – 2011. – № 4-5. – С. 441–442.
86. Попов, А. Ф. Ветряная оспа в Приморском крае : клинические и эпидемиологические детерминанты заболеваемости / А. Ф. Попов, С. Л. Колпаков, В. М. Воронок [и др.] // Эпидемиология и инфекц. болезни. –

2015. – Т. 20, № 1. – С. 14–19.

87. Поражения нервной системы, вызванные вирусом Варицелла-Зостер, у детей / И. Х. Белялетдинова, Е. Ю. Малинникова, И. В. Митрофанова [и др.] // Детские инфекции. – 2016. – Т. 15, № 3. – С. 10–15.

88. Прасолова, М. А. Полимеразная цепная реакция в диагностике герпесвирусных инфекций человека / М. А. Прасолова // Новости «Вектор-Бест». – 2009. – № 4. – С. 2–8.

89. Предотвращение ветряной оспы средствами специфической профилактики в Беларуси, Казахстане, России и Украине (заявление группы экспертов в области вакцинопрофилактики) / А. А. Баранов, Д. Н. Балашов, А. В. Горелов [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2008. – Т. 5, № 3. – С. 6–14.

90. Продукция цитокинов клетками крови при герпесе, гепатите С и других формах патологии / М. В. Мезенцева, В. Н. Наровлянский, Т. П. Оспельникова [и др.] // Вопр. вирусологии. – 2002. – Т. 47, № 1. – С. 44–47.

91. Ратникова, Л. И. Злокачественное течение геморрагической формы ветряной оспы у братьев / Л. И. Ратникова, И. Л. Миронов // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2001. – № 5. – С. 48–49.

92. Робинсон, М. В. Морфология и метаболизм лимфоцитов / М. В. Робинсон, Л. Б. Топоркова, В. А. Труфакин. – Новосибирск : Наука, 1986. – 128 с.

93. Рублева, О. В. Герпесвирусная инфекция и противовирусные препараты в практике врача / О. В. Рублева // Поликлиника. – 2013. – №2-1. – С. 80–82.

94. Румянцев, А. Г. Эффективность и безопасность вакцинации против ветряной оспы у детей / А. Г. Румянцев // Запорожский мед. журнал. – 2011. – Т. 4, № 5. – С. 11–16.

95. Сабитов, А. У. Иммунопатогенез ветряной оспы / А. У. Сабитов, В. В. Фомин, А. А. Шарова // Уральский мед. журн. – 2013. – № 6 (111). – С. 8–14.

96. Савченко, А. А. Высокочувствительное определение активности

дегидрогеназ в лимфоцитах периферической крови человека билюминесцентным методом / А. А. Савченко, Л. Н. Сунцова // Лабораторное дело. – 1989. – № 11. – С. 23–25.

97. Савченко, А. А. Особенность уровней активности метаболических ферментов в лимфоцитах крови у детей в зависимости от степени тяжести острой кишечной инфекции / А. А. Савченко, Г. П. Мартынова, Я. А. Котова // Сиб. мед. журн. (Иркутск). – 2003. – Т. 39, № 4. – С. 16–22.

98. Савченко, А. А. Содержание АТФ и активность НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ в лимфоцитах при иммунодефицит-ассоциированных заболеваниях у пришлых жителей Эвенкии / А. А. Савченко, С. В. Смирнова, А. Г. Борисов // Сиб. мед. журн. – 2010. – Т. 30, № 3. – С. 33–28.

99. Сайбель, А. В. Клинико-иммунологическая характеристика хронической рецидивирующей и латентной герпетической инфекции и обоснование алгоритма ботулинотерапии на ее фоне : дис. ... канд. мед. наук : 14. 03. 09 / Сайбель Анастасия Валерьевна ; Тихоокеан. гос. мед. ун-т. – Владивосток, 2013. – 22 с.

100. Свистунов, В. В. Два случая генерализованной формы ветряной оспы у взрослых с приобретенным иммунодефицитом / В. В. Свистунов, В. А. Агеев, О. В. Каня // Сиб. мед. журн. (Иркутск). – 2001. – Т. 27, № 3. – С. 80–82.

101. Сергеева, И. В. Комплексное лечение ветряной оспы с применением препарата МИРАМИСТИН / И. В. Сергеева // Поликлиника. – 2015. – № 5-2. – С. 54–55.

102. Сергиенко, Е. Н. Современный взгляд на ветряную оспу у детей / Е. Н. Сергиенко // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. – 2017. – № 2 (25). – С. 18–29.

103. Ситник, Т. Н. Ветряная оспа: «позврослевшая» инфекция / Т. Н. Ситник, Л. В. Штейнке, Н. В. Габбасова // Эпидемиология и вакцинопрофилактика : журн. – 2018. – № 17 (5). – С. 54–59.

104. Современные особенности ветряночных энцефалитов у детей / Н. В. Скрипченко, Г. П. Иванова, В. Н. Команцев [и др.] // Журн. инфектологии. –

2009. – Т. 1, № 4. – С. 36–43.

105. Современные особенности эпидемического процесса ветряной оспы / Е. М. Воронин, М. В. Ермоленко, А. М. Чернова [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2010. – Т. 55, № 6. – С. 17–22.

106. Сравнительная характеристика НАД(Ф)- зависимых дегидрогеназ в лимфоцитах крови и лимфоидной ткани при хроническом аденоидите / О. А. Коленчукова, А. А. Савченко // Медицинская иммунология. – 2015. – № 3. – С. 35–40.

107. Стандартизованная технология «Исследование субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови с применением проточных цитофлюориметров-анализаторов» (Проект) / Л. А. Байдун, А. В. Зурочка, А. А. Тотолян [и др.] // Мед. иммунология. – 2012. – Т. 14, № 3. – С. 255–268.

108. Структура осложнений VZV инфекции у взрослых и детей и ее взаимосвязь с генотипами вируса ветряной оспы/опоясывающего лишая / Н. Н. Попов, В. А. Зайцева, Т. И. Лядова [и др.] // Вестн. Харьковского нац. ун-та им. В. Н. Каразина. Серия Медицина. – 2012. – № 24(1024). – С. 91–98.

109. Структурно-метаболические характеристики клеток и их функциональные возможности / О. И. Киселев, И. В. Сергеева, Т. В. Сологуб [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2015. – № 5. – С. 54–58.

110. Тарануха, Л. И. Особенности иммунного ответа при хронической активной герпес-вирусной инфекции / Л. И. Тарануха // Рос. аллергол. журн. – 2013. – № 2-2 «Современные проблемы иммунологии, аллергологии и иммунофармакологии : труды XII Междунар. конгр. – Москва, 2013. – С. 286–287.

111. Тихонова, Е. П. Метаболические основы иммунореактивности при парентеральных гепатитах В и С / Е. П. Тихонова, Г. В. Булыгин. – Новосибирск : Наука, 2003. – 148 с.

112. Ткаченко, С. А. Клинико-лабораторная характеристика течения ветряной оспы на современном этапе / С. А. Ткаченко // Научные стремления. – 2014. – № 4. – С. 93–96.

113. Тяжелые бактериальные осложнения ветряной оспы у детей/

Е. А. Булдык, А. Н. Шеремет, М. Д. Очеретный [и др.] // Мед. журн. – 2011. – № 3. – С. 16–22.

114. Уровень ряда провоспалительных и противовоспалительных цитокинов у больных синдромом хронической усталости и иммунной дисфункции, ассоциированной с хронической герпес-вирусной инфекцией / И. К. Малашенкова, О. Г. Гурская, Е. И. Праслова [и др.] // Рос. аллергол. журн. – 2011. – № 4. – С. 214–216.

115. Утенкова, Е. О. Ветряная оспа у взрослых / Е. О. Утенкова, С. В. Барамзина, О. Н. Любезнова // Инфекционно-воспалительные заболевания как междисциплинарная проблема : материалы межрегион. науч.-практ. конф., посвящ. 50-летию медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва». – Саранск, 2017. – С. 222–226.

116. Учайкин, В. Ф. Вопросы патогенеза инфекционных заболеваний (на примере герпетической инфекции) / В. Ф. Учайкин, Б. С. Каганов // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2012. – № 6. – С. 32–36.

117. Ферментативная активность эритроцитов периферической крови беременных при обострении герпес-вирусной инфекции / М. Т. Луценко // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2012. – Т. 1547, № 10. – С. 502–505.

118. Хаитов, Р. М. Иммунология : учеб. для вузов / Р. М. Хаитов. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 520 с.

119. Халдин, А. А. Клинические особенности и полиморфизм дерматологического синдрома герпетической болезни / А. А. Халдин, М. А. Самгин // Дальневосточ. вестн. дерматовенерологии, дерматокосметологии и сексопатологии. – 2008. – № 3. – С. 21–26.

120. Харит, С. М. Вакцинопрофилактика ветряной оспы. Эффективность и безопасность вакцин на основе штамма Ока / С. М. Харит, О. В. Иозефович, М. В. Иванова // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2010. – Т. 55, № 6. – С. 45–49.

121. Оптимизация терапии ветряной оспы у детей / Ю. П. Харченко, И. В. Юрченко, С. В. Кашинцев [и др.] // Педиатрия. Восточная Европа. – 2015. – № 1(9). – С. 112–119.
122. Харченко, Г. А. Течение ветряной оспы у взрослых и детей / Г. А. Харченко, О. Г. Кимирилова // Детские инфекции. – 2017. – № 1, Т. 16. – С. 56–60.
123. Хохлова, З. А. Генерализованная форма ветряной оспы / З. А. Хохлова, Ю. М. Кириллова // Инфекционные болезни. – 2015. – Т. 13, приложение №1. Материалы VII ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням с междунар. участием. – Москва, 2015. – С. 356.
124. Черняев, А. А. Цитохимическая активность нейтрофилов и моноцитов крови у больных метаболическим синдромом / А. А. Черняев, А. А. Демидов, Е. Н. Чернышева // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 1-1. – С. 1366.
125. Чеснокова, Н. П. Особенности структуры, функции и метаболизма В- и Т- систем лимфоцитов / Н. П. Чеснокова, Е. В. Понукалина, Т. Н. Жевак // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. – № 4-2. – С. 293–297.
126. Шарова, А. А. Клинико-иммунологические особенности тяжелой формы ВО с поражением ЦНС у детей / А. А. Шарова, А. У. Сабитов // Системная интеграция в здравоохранении. – 2011. – Т. 11, № 1. – С. 23–33.
127. Шахгильдян, В. И. Герпесвирусные инфекции / В. И. Шахгильдян // ВИЧ-инфекция и СПИД : нац. рук. / под ред. В. В. Покровского. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – С. 202–236.
128. Экономическая оценка вакцинопрофилактики ветряной оспы на примере Москвы / И. Л. Шаханина, А. В. Горелов, И. Н. Лыткина [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2009. – № 3. – С. 49–56.
129. Эффективность Цитофлавина в коррекции процессов перекисного окисления липидов в плазме крови больных с острым инфарктом миокарда / Д. И. Переверзев, В. А. Доровских, Н. В. Симонова [и др.] // Кардиология и

сердечно-сосудистая хирургия. – 2016. – Т. 9, № 5. – С. 42–45.

130. Якубенко, А. Л. Ветряная оспа у взрослых / А. Л. Якубенко, А. А. Глущенко // Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. – 2013. – Т. 8, № 2. – С. 621–623.

131. Якубович, О. А. Клинико-эпидемиологическая характеристика ветряной оспы у лиц старше 18 лет / О. А. Якубович, А. П. Ванюшкина // Научные стремления. – 2014. – № 4. – С. 114–119.

132. Abendroth, A. Varicella-zoster virus immune evasion strategies / A. Abendroth, P. R. Kinchington, B. Slobedman // Curr. Top. Microbiol. Immunol. – 2010. – Vol. 342. – P. 155–171.

133. Abendroth, A. Immune evasion mechanisms of varicella-zoster virus / A. Abendroth, A. Arvin // Arch. Virol. Suppl. – 2001. – № 17. – P. 99–107.

134. Activated T-cells inhibit neurogenesis by releasing granzyme B: rescue by Kv1.3 blockers / T. Wang, M. H. Lee, T. Johnson [et al.] // J. Neuroscience. – 2010. – Vol. 30, № 14. – P. 5020–5027.

135. Activating receptors promote NK cell expansion for maintenance, IL-10 production, and CD8 T cell regulation during viral infection / S. H. Lee, K. S. Kim, N. Fodil-Cornu [et al.] // J. Exp. Med. – 2009. – Vol. 206, № 10. – P. 2235–2251.

136. Ambalaga, A. Varicella-zoster virus IE63, a major viral latency protein, is required to inhibit the alpha-interferon-induced antiviral response / A. Ambalaga, J. Cohen // J. Virol. – 2007. – Vol. 81, № 15. – P. 7844–7851.

137. Amlie-Lefond, C. Neurologic manifestations of varicella zoster virus infections / C. Amlie-Lefond, B. Jubelt // Curr. Neurol. Neurosci. Rep. – 2009. – Vol. 9, № 6. – P. 430–434.

138. Analysis of the persistence of humoral and cellular immunity in children and adults immunized with varicella vaccine / L. Zerboni, S. Nader, K. Aoki [et al.] // J. Infect. Dis. – 1998. – Vol. 177, № 6. – P. 1701–1704.

139. Anti-glycoprotein H antibody impairs the pathogenicity of varicella-zoster virus in skin xenografts in the SCID mouse model / S. E. Vleck, S. L. Oliver, M. Reichelt [et al.] // J. Virol. – 2010. – Vol. 84, № 1. – P. 141–152.

140. Association of HLA-A*3303-B*4403-DRB1*1302 haplotype, but not of TNF- α promoter and NKp30 polymorphism, with postherpetic neuralgia in the Japanese population / M. Sato, J. Ohashi, N. Tsuchiya [et al.] // *Genes Immunol.* – 2002. – Vol. 3, № 8. – P. 477–481.
141. Atypical symptoms in patients with herpesvirus DNA detected by PCR in cerebrospinal fluid / E. Schvoerer, V. Frechin, S. Fritsch [et al.] // *J. Clin. Virol.* – 2006. – Vol. 35, № 4. – P. 458–462.
142. Beltran, J. P. M. The life cycle and pathogenesis of human cytomegalovirus infection: lessons from proteomics / J. P. M. Beltran, I. M. Cristea // *Expert Rev. Proteomics.* – 2014. – Vol. 11, № 6. – P. 697–711.
143. Bortezomib and bilateral herpes zoster / N. di Meo, S. Bergamo, A. Dondas [et al.] // *Acta Dermatovenerol. Alp. Panonica Adriat.* – 2012. – Vol. 21, № 1. – P. 21–22.
144. Boyum, A. Separation of leukocytes from blood and bone marrow / A. Boyum // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* – 1968. – Vol. 21, № 1. – P. 90–109.
145. Bozzola, E. Varicella Complications in Unvaccinated Children and Delay in Hospital Admission. / E. Bozzola, M. Bozzola, A. Villani // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2016. – Vol. 35, № 10. – P. 1163–1164.
146. Brisson, M. Epidemiology of Varicella-Zoster Virus in England and Wales / M. Brisson, W. J. Edmunds // *J. Med. Virol.* – 2003. – Vol. 70, Suppl. 1. – P. S9–S14.
147. Cadogan, M. P. Herpes zoster in older adults / M. P. Cadogan // *J. Gerontol. Nurs.* – 2010. – Vol. 36, № 3. – P. 10–14.
148. Cahide, Y. Severe neurological complications of chickenpox / Y. Cahide, Ç. Hüseyin // *Eur. J. Gen. Med.* – 2005. – Vol. 2, № 4. – P. 177–179.
149. Campbell, J. J. Cytokines in tissue-specific and microenvironment specific lymphocyte homing / J. J. Campbell, E. C. Butcher // *Curr. Opin. Immunol.* – 2000. – Vol. 12, № 3. – P. 336–341.
150. Chickenpox and Pregnancy [Electronic resource] // World Health Organization. – 2014. – URL : <http://www.cdc.gov/pregnancy/infections-chickenpox.html> (date of access: 04.01.2016).
151. Chickenpox and stroke in childhood: a study of frequency and causation /

R. Askalan, S. Laughlin, S. Mayank [et al.] // *Stroke*. – 2001. – Vol. 32, № 6. – P. 1257–1262.

152. Chickenpox or smallpox: the use of the febrile prodrome as a distinguishing characteristic / Z. S. Moore, J. F. Seward, B. M. Watson [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2004. – Vol. 39, № 12. – P. 1810–1817.

153. Clinical and molecular aspects of varicella zoster virus infection / D. Gilden, M. A. Nagel, R. Mahalingam [et al.] // *Future Neurol.* – 2009. – Vol. 4, № 1. – P. 103–17.

154. Combined glucose-6-phosphate dehydrogenase and glucosephosphate isomerase deficiency can alter clinical outcome / J. L. Clarke, T. I. Vulliamy, D. Roper [et al.] // *Blood Cells Mol. Dis.* – 2003. – Vol. 30, № 3. – P. 258–263.

155. Comparison of primary sensitization of naive human T cells to varicella-zoster virus peptides by dendritic cells in vitro with responses elicited in vivo by varicella vaccination / D. Jenkins, L. Yasukawa, R. Bergen [et al.] // *J. Immunol.* – 1999. – Vol. 162, № 1. – P. 560–567.

156. Coordination of early protective immunity to viral infection by regulatory T cells / J. Lund, L. Hsing, T. Pham [et al.] // *Science*. – 2008. – Vol. 320, № 5880. – P. 1220–1224.

157. Cunha, B. A. Unusually severe varicella zoster (VZV) virus viral (aseptic) meningitis in an unimmunized, immunocompetent host with chickenpox / B. A. Cunha, H. Warren-Favorito, N. Mickail // *Heart Lung*. – 2011. – Vol. 40, № 4. – P. 349–351.

158. Cytokine production in varicella-zoster virus-stimulated cultures of human blood lymphocytes / A. Hayward, M. Cosyns, M. Jones [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 1998. – Vol. 178, Suppl. 1. – P. 95–98.

159. Cytomegalovirus central nervous system compartmentalization in a patient presenting with AIDS / A. Trentalange, A. Calcagno, S. Raviolo [et al.] // *Antivir. Ther.* – 2015. – Vol. 20, № 3. – P. 357–359.

160. Desloges, N. Role of the protein kinase PKR in the inhibition of varicellazoster virus replication by beta-interferon and gamma-interferon / N. Desloges, M. Rahaus, M. Wolff // *J. Gen. Virol.* – 2005. – Vol. 86 (Pt. 1). – P. 1–6.

161. Determination and clinical correlation of markers of inflammation in unvaccinated patients with varicella-zoster infection / O. Karadag, A. Kara, M. Celik [et al.] // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2013. – Vol. 17, № 15. – P. 2032–2039.

162. Development and validation of a gamma interferon ELISPOT assay for quantitation of cellular immune responses to varicella-zoster virus / J. Smith, X. Liu, R. Kaufhold [et al.] // *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* – 2001. – Vol. 8, № 5. – P. 871–879.

163. Development of virus-specific CD4⁺ T cells on reexposure to varicella-zoster virus / M. Vossen, M. Gent, J. Weel [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2004. – Vol. 190, № 1. – P. 72–82.

164. Disseminated varicella infection caused by varicella vaccine strain in a child with low invariant natural killer T cells and diminished CD1d expression / T. Banovic, M. Yanilla, R. Simmons [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2011. – Vol. 204, № 12. – P. 1893–1901.

165. Early immune response in healthy and immunocompromised subjects with primary varicella-zoster virus infection / A. Arvin, C. Koropchak, B. Williams [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 1986. – Vol. 154, № 3. – P. 422–429.

166. Epidemiological characteristics and societal burden of varicella zoster virus in the Netherlands / J. G. Pierik, P. D. Gumbs, S. A. Fortanier [et al.] // *BMC Infect. Dis.* – 2012. – Vol. 12, № 1. – P. 110.

167. Epidemiology of hospital admissions for chickenpox in children: an Italian multicentre study in the pre-vaccine era / S. Marchetto, F. M. de Benedictis, M. de Martino [et al.] // *Acta Paediatr.* – 2007. – Vol. 96, № 10. – P. 1490–1493.

168. Epidemiology of Varicella Hospitalizations in the United States, 1995–2005 / M. A. Reynolds, B. M. Watson, K. K. Plott-Adams [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2008. – Vol. 197, Suppl. 2. – P. 120–126.

169. Exploring the impact of exposure to primary varicella in children on varicella-zoster virus immunity of parents / B. Ogunjimi, E. Smith, N. Hens [et al.] // *Viral. Immunol.* – 2011. – Vol. 24, № 2. – P. 151–157.

170. Farber, D. L. Human memory T cells: generation, compartmentalization and homeostasis / D. L. Farber, N. A. Yudanin, N. P. Restifo // *Nat. Rev. Immunol.* –

2014. – № 14. – P. 24–35.

171. Fensterl, V. Interferons and viral infections / V. Fensterl, G. Sen // *Biofactors*. – 2009. – Vol. 35, № 1. – P. 14–20.

172. Flow cytometric analysis of effects of cytokines on the expression of varicella-zoster virus glycoproteins / M. Ito, K. Mizutani, T. Nakano [et al.] // *Antiviral Res.* – 1992. – Vol. 18, № 3-4. – P. 317–326.

173. Frequencies of memory T cells specific for varicella-zoster virus, herpes simplex virus, and cytomegalovirus by intracellular detection of cytokine expression / H. Asanuma, M. Sharp, H. Maecker [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2000. – Vol. 181, № 3. – P. 859–866.

174. Functions of the unique N-terminal region of glycoprotein E in the pathogenesis of varicella-zoster virus infection / B. Berarducci, J. Rajamani, L. Zerboni [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* – 2010. – Vol. 107, № 1. – P. 282–287.

175. Genotyping of varicella zoster virus strains isolated in Mongolia / D. Enkhsaikhan, V. N. Loparev, V. Bostik [et al.] // *Vopr. Virusol.* – 2010. – Vol. 55, № 5. – P. 40–43.

176. Genetic variation of Varicella-Zoster Virus strains circulating in Mexico City / A. Rodríguez-Castillo, G. Vaughan, J. E. Ramírez-González [et al.] // *J. Clin. Virol.* – 2009. – Vol. 46, № 4. – P. 349–353.

177. Glucose-6-phosphate dehydrogenase is regulated through c-Src-mediated tyrosine phosphorylation in endothelial cells / S. Pan, C. J. World, C. J. Kovacs [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasco Biol.* – 2009. – Vol. 29, № 6. – P. 895–901.

178. Glutamate synthesis via photoreduction of NADP (+) by photostable chlorophyllide coupled with polyethylene-glycol / H. Asada, T. Itoh, Y. Kodera [et al.] // *Biotechnol. Bioeng.* – 2001. – Vol. 76, № 1. – P. 86–90.

179. Gnann, J. W. Jr. Varicella-zoster virus: atypical presentations and unusual complications / J. W. Jr. Gnann // *J. Infect. Dis.* – 2002. – Vol. 186, Suppl. 1. – P. S91–S98.

180. Goodkin, K. Virology, immunology, transmission, and disease stage / K. Goodkin // *Psychiatric aspects of HIV/AIDS* / eds F. Fernandez, P. Ruiz. – Philadelphia (Pennsylvania) : Lippincott Williams & Wilkins, 2006. – P. 11–22.

181. Gowin, E. Don't forget how severe varicella can be – complications of varicella in children in a defined Polish population / E. Gowin, J. Wysocki, Moc. Michalak // *Int. J. Infect. Dis.* – 2013. – Vol. 17, № 7. – P. 485–489.

182. Hambleton, S. Preventing varicellazoster disease / S. Hambleton, A. A. Gershon // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2005. – Vol. 18, № 1. – P. 70–80.

183. Heales, S. J. Oxidative phosphorylation: structure, function, and intermediary metabolism / S. J. Heales, M. E. Gegg, J. B. Clark // *Int. Rev. Neurobiol.* – 2002. – Vol. 53. – P. 25–56.

184. Herpes simplex virus and cytomegalovirus co-infection presenting as exuberant genital ulcer in a woman infected with human immunodeficiency virus / A. I. Gouveia, J. Borges-Costa, L. Soares-Almeida [et al.] // *Clin. Exp. Dermatol.* – 2014. – Vol. 39, № 8. – P. 915–917.

185. Herpes zoster as a risk factor for stroke and TIA: a retrospective cohort study in the UK / J. Breuer, M. Pacou, A. Gauthier [et al.] // *Neurology.* – 2014. – Vol. 82, № 3. – P. 206–212.

186. Herpes zoster-associated mortality in Europe: asystematic review / H. Bricout, M. Haugh, O. Olatunde [et al.] // *BMC Public Health.* – 2015. – Vol. 15. – P. 466.

187. Herpesvirus prevalence and viral load in healthy blood donors by quantitative real – time polymerase chain reaction / S. D. Hudnall, T. Chen, P. Allison [et al.] // *Transfusion.* – 2008. – Vol. 48, № 6. – P. 1180–1187.

188. Human ocular-derived virus-specific CD4+ T cells control varicella-zoster virus replication in human retinal pigment epithelial cells / J. Milikan, G. Baarsma, R. Kuijpers [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2009. – Vol. 50, № 2. – P. 743–751.

189. Identification of an important immunological difference between virulent varicella-zoster virus and its avirulent vaccine: viral disruption of dendritic cell instruction / C. Gutzeit, M. Raftery, M. Peiser [et al.] // *J. Immunol.* – 2010. – Vol. 185, № 1. – P. 488–497.

190. Identification of viral antigens recognized by ocular infiltrating T cells

from patients with varicella-zoster virus-induced uveitis / J. Milikan, P. Kinchington, G. Baarsma [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2007. – Vol. 48, № 8. – P. 3689–3697.

191. IFN- α production by human mononuclear cells infected with varicella-zoster virus through TLR9-dependent and -independent pathways / H. Yu, H. Huang, H. Kuo [et al.] // *Cell. Mol. Immunol.* – 2011. – Vol. 8, № 2. – P. 181–188.

192. IgE anti-varicella zoster virus and other immune responses before, during, and after shingles / T. Smith-Norowitz, J. Josekutty, H. Lev-Tov [et al.] // *Ann. Clin. Lab. Sci.* – 2009. – Vol. 39, № 1. – P. 43–50.

193. IL-12-independent Th1 polarization in human mononuclear cells infected with varicella-zoster virus / H. Yu, R. Chen, K. Hong [et al.] // *Eur. J. Immunol.* – 2005. – Vol. 35, № 12. – P. 3664–3672.

194. Impact of varicella-zoster virus on dendritic cell subsets in human skin during natural infection / J. H. Huch, A. L. Cunningham, A. M. Arvin [et al.] // *J. Virol.* – 2010. – Vol. 84, № 8. – P. 4060–4072.

195. Incidence and clinical characteristics of herpes zoster among children in the varicella vaccine era, 2005–2009 / S. Weinmann, C. Chun, D. S. Schmid [et al.] // *J. Inf. Dis.* – 2013. – Vol. 208, № 11. – P. 1859–1868.

196. Increased risk of multiple sclerosis following herpes zoster: a nationwide, population-based study / J. H. Kang, J. J. Sheu, S. Kao [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2011. – № 204 (2). – P. 188–192.

197. Induction of CD83+CD14+ nondendritic antigen-presenting cells by exposure of monocytes to IFN- α / G. Gerlini, G. Mariotti, A. Chiarugi [et al.] // *J. Immunol.* – 2008. – Vol. 181, № 5. – P. 2999–3008.

198. Infection of the central nervous system caused by varicella zoster virus reactivation: a retrospective case series study / J. C. L. Bererra, R. Sieber, G. Marinetti [et al.] // *Int. J. Infectious Diseases.* – 2013. – Vol. 17, № 7. – P. 529–534.

199. Influence of age and nature of primary infection on varicella-zoster virus-specific cell-mediated immune responses / A. Weinberg, A. Lazar, G. Zerbe [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2010. – Vol. 201, № 7. – P. 1024–1030.

200. Inhibition of varicella-zoster virus glycoprotein expression by peripheral

blood mononuclear cells / K. Mizutani, M. Ito, H. Kamiya [et al.] // *Microbiol. Immunol.* – 1995. – Vol. 39, № 3. – P. 217–220.

201. Interleukin (IL)-10, IL-12, and interferon-gamma production in primary and memory immune responses to varicella-zoster virus / D. Jenkins, R. Redman, E. Lam [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 1998. – Vol. 178, № 4. – P. 940–948.

202. Interleukin-6 in the cerebrospinal fluid of two patients with herpes zoster meningitis / M. Ohfu, M. Mazutaki, S. Inoue [et al.] // *No To Hattatsu.* – 2001. – Vol. 33, № 3. – P. 270–275.

203. Jones, J. Inhibition of the NF-gamma pathway by varicella-zoster virus in vitro and in human epidermal cells in vivo / J. Jones, A. Arvin // *J. Virol.* – 2006. – Vol. 80, № 11. – P. 5113–5124.

204. Junker, A. Varicella-zoster virus antibody avidity and IgG-subclass patterns in children with recurrent chickenpox / A. Junker, P. Tilley // *J. Med. Virol.* – 1994. – Vol. 43, № 2. – P. 119–124.

205. Katibi, O. S. Cutaneous cytomegalovirus infection on multi dermatomal herpes zoster scars: an isotopic immune response / O. S. Katibi, N. C. Dlova, A. Mosam // *Clin. Exp. Dermatol.* – 2015. – Vol. 40, № 1. – P. 42–44.

206. Kempf, W. Infections with varicella zoster virus / W. Kempf, S. Lautenschlager // *Hautarzt.* – 2001. – Vol. 52, № 4. – P. 359–376.

207. Kennedy, P. G. Varicella-zoster virus human ganglionic latency: a current summary / P. G. Kennedy, R. J. Cohrs // *J. Neurovirol.* – 2010. – Vol. 16, № 6. – P. 411–418.

208. Kletzien, R. F. Glucose-6-phosphate dehydrogenase: a «housekeeping» enzyme subject to tissue-specific regulation by hormones, nutrients and oxidant stress / R. F. Kletzien, P. K. Harris, L. A. Foellmi // *FASEB J.* – 1994. – Vol. 8, № 2. – P. 174–182.

209. Lamont, R. F. Varicella-zoster virus (chickenpox) infection in pregnancy / R. F. Lamont, J. D. Sobel, D. Carrington // *BJOG* – 2011/– Vol. 118, № 9. – P. 1155–1162.

210. Liu, J. Genotyping of clinical varicella-zoster virus isolates collected in China / J. Liu, M. Wang, L. Gan // *J. Clin. Microbiol.* – 2009. – № 47 (5). – P. 1418–1423.

211. Local immune responses and systemic cytokine responses in zoster: relationship to the development of postherpetic neuralgia / M. Zak-Prelich, R. McKenzie, A. Sysa-Jedrzejowska [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* – 2003. – Vol. 131, № 2. – P. 318–323.

212. Loparev, V. N. Distribution of varicella-zoster virus (VZV) wild-type genotypes in northern and southern Europe: evidence for high conservation of circulating genotypes / V. N. Loparev, E. N. Rubtcova, V. Bostik // *Virology.* – 2009. – № 383 (2). – P. 216–225.

213. Lopez, A. Epidemiology of varicella during the 2-dose varicella vaccination program - United States, 2005–2014 / A. Lopez, J. Zhang, M. Marin // *MMWR. Morb. Mortal. Wkly Rep.* – 2016. – Vol. 65, № 34. – P. 902–905.

214. Lutticken, D. Viral disease of the immune system and strategies to control infectious bursal disease by vaccination / D. Lutticken // *Acta Vet. Hung.* – 1997. – Vol. 45, № 3. – P. 239–249.

215. Maecker, H. Standardizing immunophenotyping for the human immunology project / H. Maecker, P. McCoy, R. Nussenblatt // *Nat. Rev. Immunol.* – 2012. – Vol. 12, № 6. – P. 191–200.

216. Matsumoto, H. Rectal Ulcer in a Patient with VZV Sacral Meningoradiculitis (Elsberg Syndrome) / H. Matsumoto, T. Shimizu, S. Tokushige // *Intern. Med.* – 2012. – № 51 (6). – P. 651–654.

217. Marin, M. Near elimination of varicella deaths in the US after implementation of the vaccination program / M. Marin, J. X. Zhang, J. F. Seward // *Pediatrics.* – 2011. – Vol. 128, № 2. – P. 214–220.

218. Measurement of varicella-zoster virus-specific cell-mediated immunity: comparison between VZV skin test and interferon-gamma enzyme-linked immunospot assay / K. Sadaoka, S. Okamoto, Y. Gomi [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2008. – Vol. 198, № 9. – P. 1327–1333.

219. Meningoencephalitis due to varicella-zoster virus: an uncommon problem of acute confusional syndrome in the elderly / H. Meijide, S. Freire, P. Vega [et al.] // *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* – 2011. – Vol. 29, № 8. – P. 632.

220. Modulation of major histocompatibility class II protein expression by varicella-zoster virus / A. Abendroth, B. Slobedman, E. Lin [et al.] // *J. Virol.* – 2000. – Vol. 74, № 4. – P. 1900–1907.
221. Mori, Y. Varicella-zoster virus glycoprotein M / Y. Mori, T. Sadaoka // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* – 2010. – Vol. 342. – P. 147–154.
222. Myelin-associated glycoprotein mediates membrane fusion and entry of neurotropic herpesviruses / T. Suenaga, T. Satoh, P. Somboonthum [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* – 2010. – Vol. 107, № 2. – P. 866–871.
223. Neurological complications among patients with zoster hospitalized in Department of Infectious Diseases in Cracow in 2001–2006 / G. Biesiada, J. Czepiel, I. Sobczyk-Krupiarz [et al.] // *Przegl. Lek.* – 2010. – Vol. 67, № 3. – P. 149–150.
224. Nikkels, A. Absence of intercellular adhesion molecules 1 expression in varicella zoster virus-infected keratinocytes during herpes zoster: another immune evasion strategy? / A. Nikkels, C. Sadzot-Delvaux, G. Pierard // *Am. J. Dermatopathol.* – 2004. – Vol. 26, № 1. – P. 27–32.
225. Novakova, L. Low numbers and altered phenotype of invariant natural killer T cells in recurrent varicella-zoster virus infection / L. Novakova, A. Lehuen, J. Novak // *Cell. Immunol.* – 2011. – Vol. 269, № 2. – P. 78–81.
226. Overview of varicella-zoster virus glycoproteins gC, gH and gL / C. Grose, J. E. Carpenter, W. Jackson [et al.] // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* – 2010. – Vol. 342. – P. 113–128.
227. Persistent high frequencies of varicella-zoster virus ORF4 protein-specific CD4⁺ T cells after primary infection / L. Jones, A. Black, G. Malavige [et al.] // *J. Virol.* – 2006. – Vol. 80, № 19. – P. 9772–9778.
228. Popov, N. N. Complications and factors of reactivation of VZV-infection in children and adults / N. N. Popov, V. A. Zaytseva // *Journal of V. N. Karazin` KhNU.* – 2013. – № 1044. – P. 77–85.
229. Post-varicella cerebral thrombophlebitis with anti-protein S: report of a pediatric case / B. Samyn, L. Grunebaum, J. Amiral [et al.] // *Ann. Biol. Clin. (Paris).* – 2012. – № 70 (1). – P. 99–103.

230. Ransohoff, R. M. Innate immunity in the central nervous system / R. M. Ransohoff, M. A. Brown // *J. Clin. Invest.* – 2012. – Vol. 122, № 4. – P. 1164–1171.

231. Rapid effector function of varicella-zoster virus glycoprotein 1-specific CD4⁺ T cells many decades after primary infection / G. Malavige, L. Jones, A. Black [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2007. – Vol. 195, № 5. – P. 660–664.

232. Sadzot-Delvaux, C. Varicella-zoster virus IE63, a virion component expressed during latency and acute infection, elicit humoral and cellular immunity / C. Sadzot-Delvaux, A. Arvin, B. Rentier // *J. Infect. Dis.* – 1998. – Vol. 178, Suppl. 1. – P. 343–347.

233. Sanjay, S. Herpes zoster ophthalmicus / S. Sanjay, P. Huang, R. Lavanya // *Curr. Treat. Options Neurol.* – 2011. – Vol. 13, № 1. – P. 79–91.

234. Sato, M. Expression of the varicella zoster virus thymidine kinase and cytokines in patients with acute retinal necrosis syndrome / M. Sato, T. Abe, M. Tamai // *Jpn. J. Ophthalmol.* – 2000. – Vol. 44, № 6. – P. 693.

235. Schonrich, G. Dendritic cell as Achilles heel and Trojan horse during varicella zoster virus infection / G. Schonrich, M. J. Raftery // *Front Microbiol.* – 2015. – № 6 – P. 417.

236. Severe complications of chickenpox in hospitalised children in the UK and Ireland / J. C. Cameron, G. Allan, F. Johnston [et al.] // *Arch. Dis. Child.* – 2007. – Vol. 92, № 12. – P. 1062–1066.

237. Simple method of circulating immune complex detection in human sera by polyethylene glycol precipitation / V. Haskova, J. Kaslik, J. Richa [et al.] // *Z. Immunitätsforsch. Immunobiol.* – 1978. – Vol. 154, № 4. – P. 399–406.

238. Study on the T-helper cell 1/2 cytokine profile in blister fluid of patients with herpes zoster and its clinical significance / M. Zhang, N. Wu, L. Yang [et al.] // *J. Dermatol.* – 2011. – Vol. 38, № 12. – P. 1158–1162.

239. The burden of hospitalization for varicella and herpes zoster in England from 2004 to 2013 / P. H. Hobbelen, J. Stowe, G. Amirthalingam [et al.] // *J. Infect.* – 2016. – Vol. 73, № 3. – P. 241–253.

240. The burden of varicella complications before the introduction of routine

varicella vaccination in Germany / J. G. Liese, V. Grote, E. Rosenfeld // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2008. – Vol. 27, № 2. – P. 119–124.

241. T-cell immunity to human alphaherpesviruses. / W. J. Ouwendijk, K. J. Laing, G. M. Verjans, [et al.] // *Current Opinion in Virology.* – 2013. – Vol. 3, № 4. – P. 452–460.

242. The clinical and epidemiological evolution of varicella in Romania during 2004 and 2013 / A. Rafila, D. Pitigoi, A. Arama [et al.] // *J. Med. Life.* – 2015. – Vol. 8, № 1. – P. 16–20.

243. The impact of varicella zoster virus: chronic pain / W. Opstelten, J. McElhaney, B. Weinberger [et al.] // *J. Clin. Virol.* – 2010. – Vol. 48, Suppl. 1. – P. 8–13.

244. The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America / A. R. Tunkel, C. A. Glaser, K. C. Bloch [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2008. – Vol. 47, № 3. – P. 303–327.

245. Torigo, S. IL-12, IFN-gamma, and TNF-alpha released from mononuclear cells inhibit the spread of varicella-zoster virus at an early stage of varicella / S. Torigo, T. Ihara, H. Kamiya // *Microbiol. Immunol.* – 2000. – Vol. 44, № 12. – P. 1027–1031.

246. Tropism of varicella-zoster virus for human tonsillar CD4(+) T lymphocytes that express activation, memory, and skin homing markers / C. C. Ku, J. A. Padilla, C. Grose [et al.] // *J. Virol.* – 2002. – Vol. 76, № 22. – P. 11425–11433.

247. Tumor necrosis factor, interleukin-2, and interferon-gamma in adult varicella / M. Wallace, I. Woelfl, W. Bowler [et al.] // *J. Med. Virol.* – 1994. – Vol. 43, № 1. – P. 69–71.

248. Upregulation of CXCL10 in human dorsal root ganglia during experimental and natural varicella-zoster virus infection / M. Steain, K. Gowrishankar, M. Rodriguez // *J. Virol.* – 2011. – Vol. 85, № 1. – P. 626–631.

249. Vanderverne, P. Innate immune response and viral interference strategies developed by human herpesviruses / P. Vanderverne, C. Sadzot-Delvaux, J. Piette // *Biochem. Pharmacol.* – 2010. – Vol. 80, № 12. – P. 1955–1972.

250. Varicella among adults: data from an active surveillance project, 1995–

2005 / M. Marin, T. L. Watson, S. S. Chaves [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2008. – Vol. 197, Suppl. 2. – P. 94–100.

251. Varicella and stroke in children: good outcome without steroids / L. Bartolini, C. Gentilomo, S. Sartori [et al.] // *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* – 2011. – Vol. 17, № 6. – P. 127–130.

252. Varicella vaccination in Europe – taking the practical approach / P. Bonanni, J. Breuer, A. Gershon [et al.] // *BMC Med.* – 2009. – № 7. – P. 26.

253. Varicella Vaccination of Children With Leukemia Without Interruption of Maintenance Therapy: A Danish Experience / L. M. Smedegaard, A. Poulsen, I. A. Kristensen [et al.] // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2016. – Vol. 35, № 11. – P. 348–352.

254. Varicella zoster disease of the central nervous system: epidemiological, clinical, and laboratory features 10 years after the introduction of the varicella vaccine / B. A. Pahud, C. A. Glaser, C. L. Dekker [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2011. – Vol. 203, № 3 – P. 316– 323.

255. Varicella Zoster Virus [Electronic resource] // World Health Organization, 2013. – URL : <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/varicella.pdf> (date of access: 04. 01. 2016).

256. Varicella zoster virus encephalitis during treatment with anti-tumor necrosis factor- α agent in a psoriatic arthritis patient / G. Buccoliero, G. Lonero, C. Romanelli [et al.] // *New. Microbiol.* – 2010. – Vol. 33, № 3. – P. 271–274.

257. Varicella zoster virus infection: clinical features, molecular pathogenesis of disease, and latency / N. H. Mueller, D. H. Gilden, R. J. Cohrs [et al.] // *Neurol. Clin.* – 2008. – Vol. 26, № 3. – P. 675–697.

258. Varicella-zoster virus activates inflammatory cytokines in human monocytes and macrophages via Toll-like receptor 2 / J. Wang, E. Kurt-Jones, O. Shin [et al.] // *J. Virol.* – 2005. – Vol. 79, № 20. – P. 12658–12666.

259. Varicella-zoster virus and cerebral aneurysm: case report and review of the literature / N. Bhayani, P. Ranade, N. M. Clark [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2008. – Vol. 47, № 1. – P. 1–3.

260. Varicella-zoster virus glycoprotein E is a critical determinant of virulence

in the SCID mouse-human model of neuropathogenesis / L. Zerboni, B. Berarducci, J. Rajamani [et al.] // *J. Virol.* – 2011. – Vol. 85, № 1. – P. 98–111.

261. Varicella-zoster virus immediate-early protein 62 blocks interferon regulatory factor 3 (IRF3) phosphorylation at key serine residues: a novel mechanism of IRF3 inhibition among herpesviruses / N. Sen, M. Sommer, X. Che [et al.] // *J. Virol.* – 2010. – Vol. 84, № 18. – P. 9240–9253.

262. Varicella-zoster virus immediate-early protein ORF61 abrogates the IRF3-mediated innate immune response through degradation of activated IRF3 / H. Zhu, C. Zheng, J. Xing [et al.] // *J. Virol.* – 2011. – Vol. 85, № 21. – P. 11079–11089.

263. Varicella-zoster virus infection induces the secretion of IL-8 / N. Desloges, C. Schubert, M. Wolff [et al.] // *Med. Microbiol. Immunol.* – 2008. – Vol. 197, № 3. – P. 277–284.

264. Varicella-zoster virus infection triggers formation of an interleukin-1 β -processing inflammasome complex / A. Nour, M. Reichelt, C. Ku [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2011. – Vol. 286, № 20. – P. 17921–17933.

265. Varicella-zoster virus infections in immunocompromised patients – a single centre 6-year analysis / V. Wiegering, J. Schick, M. Beer [et al.] // *BMC Pediatr.* – 2011. – Vol. 11. – P. 31.

266. Varicella-zoster virus inhibition of the NF- κ B pathway during infection of human dendritic cells: role for open reading frame 61 as a modulator of NF- κ B activity / E. Sloan, R. Henriquez, P. R. Kinchington [et al.] // *J. Virol.* – 2012. – Vol. 86, № 2. – P. 1193–1202.

267. Varicella-zoster virus modulates NF- κ B recruitment on selected cellular promoters / N. El Mjiyad, S. Bontems, G. Gloire [et al.] // *J. Virol.* – 2007. – Vol. 81, № 23. – P. 13092–13104.

268. Varicella-Zoster virus pathogenesis and immunobiology: new concepts emerging from investigations with the SCIDhu mouse model / C. C. Ku, J. Besser, A. Abendroth [et al.] // *J. Virol.* – 2005. – Vol. 79, № 5. – P. 2651–2658.

269. Varicella-zoster virus retains major histocompatibility complex class I proteins in the Golgi compartment of infected cells / A. Abendroth, I. Lin,

B. Slobedman [et al.] // *J. Virol.* – 2001. – Vol. 75, № 10. – P. 4878–4888.

270. Varicella-zoster virus T cell tropism and thнe pathogenesis of skin infection / A. M. Arvin, J. F. Moffat, M. Sommer [et al.] // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* – 2010. – Vol. 342. – P. 189–209.

271. Varicella-zoster virus transfer to skin by T cells and modulation of viral replication by epidermal cell interferon-alpha / C. Ku, L. Zerboni, H. Ito [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2004. – Vol. 200, № 7. – P. 917–925.

272. Wassilew, S. Skin involvement in zoster / S. Wassilew // *Klein. Monbl. Augenheilkd.* – 2010. – Vol. 227, № 5. – P. 375–378.

273. Weinberg, A. VZV T cell-mediated immunity / A. Weinberg, M. Levin // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* – 2010. – Vol. 342. – P. 341–357.

274. When human immunodeficiency virus meets chemokines and microglia: neuroprotection or neurodegeneration? / I. Mocchetti, L. A. Campbell, G. J. Harry [et al.] // *J. Neuroim. Pharmacol.* – 2013. – Vol. 8, № 1. – P. 118–131.

275. Wiese, S. Astrocytes as a source for extracellular matrix molecules and cytokines / S. Wiese, M. Karus, A. Faissner // *Front. Pharmacol.* – 2012. – Vol. 26, № 3. – P. 120.

276. Wittek, M. Varicella and herpes zoster. Part 1: virology, epidemiology, clinical picture, laboratory diagnostics / M. Wittek, H. W. Doerr, R. Allwinn // *Med. Klin. (Munich).* – 2010. – Vol. 105, № 5. – P. 334–338.

277. Yawn, B. P. The global epidemiology of herpes zoster / B. P. Yawn, D. Gilden // *Neurology.* – 2013. – Vol. 81, № 10. – P. 928–930.

278. Yoshino, M. Role of glutamate dehydrogenase reaction in the control of citrate pool in yeast / M. Yoshino, K. Murakami // *Inf. J. Biochem.* – 1993. – Vol. 25, № 12. – P. 1723–1729.

279. Zuo, J. Herpesviruses placating the unwilling host: manipulation of the MHC class II antigen presentation pathway / J. Zuo, M. Rowe // *Viruses.* – 2012. – Vol. 4, № 8. – P. 1335–1353.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1. Рисунок 1 – Дизайн исследования. С. 37
2. Рисунок 2 – Источники заражения ветреной оспой у взрослых (%). С. 47
3. Рисунок 3 – Сезонная заболеваемость ветреной оспой у взрослых (%). С. 48
4. Рисунок 4 – Частота клинических проявлений продромального периода ветряной оспы у взрослых (%). С. 49
5. Рисунок 5 – Элементы полиморфной сыпи и крупновезикулезной сыпи (собственный иллюстративный материал). С. 50
6. Рисунок 6 – Пятнисто-папулезные и везикулезные элементы сыпи (собственный иллюстративный материал). С. 51
7. Рисунок 7 – Пятнисто-папулезные и пустулезные элементы сыпи (собственный иллюстративный материал). С. 53
8. Рисунок 8 – Многочисленные элементы полиморфной сыпи (пятна, папулы, везикулы, единичные пустулы) (собственный иллюстративный материал). С. 58
9. Рисунок 9 – Обильная полиморфная сыпь (собственный иллюстративный материал). С. 61
10. Рисунок 10 – Процентное отклонение содержания основных клеточных популяций лимфоцитов у больных ветряной оспой от уровня здоровых (%). С. 66
11. Рисунок 11 – Процентное отклонение содержания основных классов иммуноглобулинов у больных ветряной оспой от уровня здоровых (%). С. 69
12. Рисунок 12 – Процентное отклонение фагоцитарных индексов (ФИ и ФЧ) и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) у больных ветряной оспой от уровня здоровых (%). С. 70
13. Рисунок 13 – Типы реакции иммунной системы при ветряной оспе (в % %). С. 71

14. Рисунок 14 – Схема основных метаболических путей в лимфоците [13]. С. 75
15. Рисунок 15 – Корреляционные взаимосвязи ферментных показателей лимфоцитов здоровых лиц (контроль) и больных ветряной оспой в разгар заболевания и в период выздоровления. . . . С. 87
16. Рисунок 16 – Динамика активности метаболических ферментов в лимфоцитах у пациентов с ветряной оспой после проведенного лечения (% отклонения от уровня здоровых). С. 94
17. Рисунок 17 – Динамика показателей периферической крови у больных ветряной оспой после проведенного лечения (% отклонения от уровня здоровых). С. 95
18. Рисунок 18 – Динамика показателей иммунного статуса пациентов с ветряной оспой после проведенного лечения (% отклонения от уровня здоровых). С. 97
19. Рисунок 19 – Факторное решение для анализа параметров иммунной системы у больных ветряной оспой. С. 101
20. Рисунок 20 – Графики рассеяния показателей составляющих иммунной системы в координатах {АЛ, Т, IgA} у больных ветряной оспой (а) и здоровых (б). С. 103
21. Рисунок 21 – Графики рассеяния показателей составляющих иммунной системы в координатах {АЛ, Т, IgM} у больных ветряной оспой, получавших этиотропную терапию (а), а также метаболическую коррекцию (б). С. 106
22. Рисунок 22 – Характеристика реакции иммунной системы при ветряной оспе (в % %). С. 111
23. Рисунок 23 – Механизмы формирования иммунного реагирования в разгар ветряной оспы у взрослых. С. 115
24. Рисунок 24 – Механизмы формирования иммунного реагирования у больных ветряной оспой в период выздоровления. С. 118
25. Таблица 1 – Распределение обследованных больных ветряной

- оспой в зависимости от степени тяжести и возраста (%). С. 34
26. Таблица 2 – Показатели периферической крови практически здоровых лиц и больных ветряной оспой в динамике лечения (медиана и [квартили 25 и 75]). С. 65
27. Таблица 3 – Показатели иммунного статуса практически здоровых лиц и больных ветряной оспой до и после лечения. . . С. 67
28. Таблица 4 – Активность метаболических ферментов в лимфоцитах (мкЕ/10000 кл.) пациентов с ветряной оспой в динамике заболевания (медиана и [квартили 25 и 75]). С. 78
29. Таблица 5 – Активность метаболических ферментов в лимфоцитах (мкЕ/10000 кл.) пациентов с ветряной оспой в динамике заболевания ($M \pm m$). С. 91
30. Таблица 6 – Показатели периферической крови больных ветряной оспой, получавших в комплексе лечения метаболическую иммунокоррекцию (МК) цитофлавином (медиана и [квартили 25 и 75]). С. 96
31. Таблица 7 – Показатели иммунного статуса больных ветряной оспой, получавших метаболическую коррекцию (МК) цитофлавином. С. 98
32. Таблица 8 – Оценка клинической эффективности цитофлавина в терапии ветряной оспы. С. 100
33. Таблица 9 – Факторные нагрузки иммунологических показателей у больных ветряной оспой и здоровых. С. 102
34. Таблица 10 – Факторные нагрузки иммунологических показателей у больных ветряной оспой на фоне противовирусной терапии и при подключении метаболической коррекции (МК) Цитофлавином. . . . С. 105