УДК 616.914-053.2:612.017.1 https://doi.org/10.37436/2308-5274-2021-3-15

ДОСЛІДЖЕННЯ ДИНАМІКИ ЦИТОКІНОВОГО ПРОФІЛЮ У ДОРОСЛИХ ХВОРИХ НА ВІТРЯНУ ВІСПУ

Доц. О. В. ВОЛОБУЄВА, проф. Т. І. ЛЯДОВА, проф. М. М. ПОПОВ, Д. М. ДОРОШ, Д. О. ВОЛОБУЄВ

Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна

Визначено характер змін імунологічних процесів у дорослих хворих на вітряну віспу залежно від ступеня тяжкості захворювання. Установлено, що перебіг середньої тяжкості вітряної віспи асоційований із вираженою відповіддю прозапальних цитокінів IL-1β, IL-6, IL-17, IL-23 при зниженні продукції протизапальних цитокінів IL-4, IL-10. Тяжкий перебіг хвороби характеризувався низьким рівнем продукції зазначених цитокінів.

Ключові слова: вітряна віспа, цитокіни, дорослі пацієнти, лабораторна діагностика.

www.imj.kh.ua

Вітряна віспа (ВВ) — це одне з найбільш розповсюджених інфекційних захворювань. Найчастіше ця хвороба вражає дітей у віці до 14 років. Дорослий контингент серед усіх хворих на ВВ становить близько 10 % [1, 2]. Однак ризик розвитку ускладнень у цієї групи пацієнтів у 2 рази вищий, госпіталізація відбувається в 6,2 разу частіше [3, 4], а ризик смерті в десятки разів вищий порівняно з дітьми [5].

Найважливішими факторами ризику, асоційованими зі ступенем тяжкості ВВ, генералізацією процесу та летальними випадками у дорослих є вік пацієнтів і порушення функцій імунної системи [6]. Роль імунної системи в патогенезі захворювання очевидна, саме вона взаємодіє з вірусом, формує противірусну відповідь та зумовлює перебіг хвороби [7–13].

Дотепер у вітчизняній та зарубіжній літературі досить детально висвітлено багато аспектів імунопатогенезу ВВ. Результати проведених досліджень вказують на провідну роль специфічної Т-клітинної імунної відповіді в обмеженні реплікації вірусу, запобіганні розвитку генералізованих форм хвороби, одужанні від гострої інфекції [10, 14–17]. Є повідомлення про те, що первинна імунна клітинна відповідь при ВВ реалізується системою вродженого імунітету шляхом активації натуральних кілерів і вироблення противірусних цитокінів [10, 14]. На окрему увагу заслуговують спостереження, які свідчать про здатність вірусу Varicella Zoster virus (VZV) уникати імунологічного нагляду за рахунок порушення процесів презентації вірусних антигенів, як це було вперше показано на прикладі експресії молекул головного комплексу гістосумісності II типу фібробластами людини [18, 19].

Мета нашого дослідження — визначити характер змін імунологічних процесів у дорослих хворих на ВВ залежно від ступеня тяжкості захворювання.

Забір і дослідження клінічного матеріалу здійснено у період від 2016 до 2019 р. на клінічній базі медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна КНП Харківської обласної ради «Обласна клінічна інфекційна лікарня», частково — у лабораторії «Вірола». У дослідженні взяли участь 165 пацієнтів (чоловіків — 100, жінок — 65) віком від 18 до 40 років. Відбір хворих у групи здійснювався методом суцільного спостереження в міру надходження до стаціонару з виключенням реактивації іншим вірусом із сімейства герпесвірусів (проводилося дослідження методом імуноферментного аналізу (ІФА) з визначенням імуноглобулінів IgM, IgG до герпесів 1, 2, 4, 5, 6-го типів). Верифікація діагнозу проводилася на підставі результатів епідеміологічного анамнезу (контакт із хворим на ВВ), наявності провідних клінічних синдромів захворювання (інтоксикаційного і поширеного ураження шкіри та слизових оболонок). За відсутності даних про контакт із хворим або при нетиповій клінічній картині хвороби визначали методом ІФА наявність IgM до VZV у 35 (21,2 %) пацієнтів. Обстеження проводилося відповідно до юридичних і етичних принципів медико-біологічних досліджень у людини, від усіх обстежених осіб було отримано інформовану згоду. Усім пацієнтам на першому та другому тижні проводилися лабораторні дослідження (загальні аналізи крові та сечі, за показаннями — біохімічні аналізи крові), призначалися консультації суміжних спеціалістів.

Імунологічне обстеження включало кількісне визначення концентрацій цитокінів IL-1β, IL-4, IL-6, IL-10 (тест-системи АО «Вектор-Бест» (РФ)), IL-17, IL-23 (тест-системи фірми Elabscience (США)). Усіх пацієнтів було розподілено на такі групи: 1 (n = 157) — хворі з діагнозом ВВ середнього ступеня тяжкості, 2 (n = 8) — пацієнти з діагнозом ВВ тяжкого ступеня. Групу контролю становили 30 практично здорових осіб, які були порівнянні за віком і статтю.

У роботі використано деякі прозапальні (ІЛ-1β, ІЛ-6, ІЛ-17а, ІЛ-23) та протизапальні (ІЛ-4, ІЛ-10) маркери активності запального процесу.

При ВВ середнього ступеня тяжкості на першому тижні хвороби виявлено виражений підйом

© О. В. ВОЛОБУЄВА, Т. І. ЛЯДОВА, М. М. ПОПОВ... 2021

Таблиця 1

Концентрація цитокінів (пг/мл) у сироватці крові на першому тижні у дорослих хворих на вітряну віспу залежно від ступеня тяжкості

Цитокіни	Група контролю, *n* = 30	*p*	Клінічні групи	
			перебіг середньої тяжкості, *n* = 157	тяжкий перебіг, *n* = 8
IL-1β	36,6±2,6	$p < 0,001$* $p < 0,01$**	126,1±10,1*	32,4±1,3**
IL-4	8,7±1,1	$p < 0,05$* $p < 0,01$**	5,3±1,2*	2,9±0,3**
IL-6	4,8±0,9	$p < 0,001$* $p < 0,001$**	34,6±1,5*	45,01±2,7**
IL-10	10,6±1,4		11,8±0,9	15,9±1,2
IL-17a	2,1±0,3	$p < 0,001$* $p < 0,001$**	17,9±1,2*	28,2±2,4**
IL-23	24,89±1,9	$p < 0,05$* $p < 0,001$**	60,6±8,1*	79,6±9,4**

* p — достовірна різниця між показниками групи контролю і пацієнтами з перебігом ВВ середньої тяжкості;
** p — достовірна різниця між показниками групи контролю і хворими із тяжким перебігом. Те саме в табл. 2.

сироваткового рівня цитокінів IL-1β і IL-6. У пацієнтів із тяжким перебігом була істотно послаблена відповідь системи цитокінів. Відзначався помірний підйом рівня IL-1β і значне збільшення концентрації IL-6 (більше ніж у 10 разів відносно групи контролю) при збереженні концентрацій IL-4 і IL-10 у межах нормальних коливань (табл. 1).

Було встановлено, що сприятливий перебіг ВВ на першому тижні хвороби асоційований із вираженою відповіддю прозапальних цитокінів IL-1β і IL-6, при зниженні продукції протизапальних цитокінів IL-4, IL-10. Тяжкий перебіг ВВ характеризується низьким рівнем продукції перерахованих цитокінів, що узгоджується з повідомленнями про інші прояви VZV-індукованої імуносупресії у пацієнтів із тяжкою формою [20]. На другому тижні захворювання IL-10 був зафіксований у підвищеній кількості у сироватці крові у всіх пацієнтів із перебігом середньої тяжкості. Проте у групі пацієнтів із тяжким перебігом його рівень відрізнявся в бік зменшення від контрольних значень. Достовірних змін у вмісті IL-4 зареєстровано не було (табл. 2).

При аналізі вмісту медіатора аутоімунного запалення IL-17A нами отримано його перевищення в 8,5 разу у пацієнтів на першому тижні хвороби порівняно з контрольною групою ($p < 0,01$). При цьому на другому тижні стаціонарного лікування спостерігалося помірне зниження активності IL-17A ($p > 0,05$). При цьому вміст IL-17A у пацієнтів перевищував показник у здорових осіб у 5 разів ($p < 0,05$). Установлено, що IL-17A є гомодимером, цитокіном із молекулярної масою 32 kDa. Відомо, що IL-17A виробляється активованими Th17-лімфоцитами пам'яті. IL-17A стимулює вроджений імунітет та імунний захист організму. Цей цитокин мобілізує нейтрофіли через гранулопоез, сприяє їх локальному виживанню. Продукція IL-17A Т-лімфоцитами регулюється активацією IL-23-рецептора. Цитокін IL-17A характеризується вираженими запальними властивостями й індукує аутоімунні патології і пухлинні процеси. Ефекти і сигнальний шлях IL-17A виявляються у тканинах суглобових хрящів, кісток, менісків, шкіри, легенів, кишечника, нирок, а також нервової та кровотворної тканин [21].

Таблиця 2

Концентрація цитокінів (пг/мл) у сироватці крові на другому тижні у дорослих хворих на вітряну віспу залежно від ступеня тяжкості

Цитокіни	Група контролю, *n* = 30	*p*	Клінічні групи	
			перебіг середньої тяжкості, *n* = 157	тяжкий перебіг, *n* = 8
IL-1β	36,6±2,6	$p < 0,05$*	70,4±2,1*	45,3±3,2
IL-4	8,7±1,1		7,1±0,8	8,6±0,5
IL-6	4,8±0,9	$p < 0,001$* $p < 0,001$**	53,9±11,3*	52,3±2,3**
IL-10	10,6±1,4		11,9±0,2	8,5±0,5
IL-17a	2,1±0,3	$p < 0,01$* $p < 0,01$**	11,9±0,1*	16,1±1,7**
IL-23	24,89±1,9	$p < 0,05$**	29,4±1,4	50,5±7,3**

www.imj.kh.ua

При аналізі вмісту цитокінів у сироватці крові пацієнтів при госпіталізації визначено підвищення рівня прозапального Th1-цитокіна IL-23 відносно контрольної групи в 2,5 разу ($p < 0,05$). До виписки з інфекційного стаціонару вміст IL-23 незначно перевищував показники здорових донорів. Отримані результати свідчать про сильний і виражений Th1-тип імунної відповіді у пацієнтів із ВВ у динаміці інфекційного процесу. Відомо, що IL-23 є цитокіном із сімейства IL-12 і являє собою гетеродимер, що складається з двох субодиниць (IL-23p19 і IL-12p40). IL-23 продукується дендритними клітинами, бере участь у Th1-поляризації CD4+ Т-клітин імунної системи. IL-23 стимулює проліферацію і підтримання особливого різновиду Т-хелперів — Th-17, що беруть участь у розвитку ушкоджуючих запальних реакцій, зокрема при автоімунних процесах. IL-23 відіграє важливу роль у контролі вірусних інфекцій. Високі концентрації IL-23 поєднуються із запаленням в епітеліальних тканинах і багатьох органах [22].

Отримані дані свідчать про наявність у хворих на ВВ у період розпалу і реконвалесценції вираженого комбінованого Th1/Th2-типу імунної відповіді (гіперпродукція прозапальних цитокінів), які беруть участь у розвитку автоімунних і алергічних реакцій.

Результати дослідження дали змогу дійти таких висновків. У пацієнтів із ВВ виявлено порушення у функціонуванні системи цитокінів, які проявляються збільшенням продукції прозапальних (IL-1β, IL-6 IL-17a, IL-23,) і зниженням концентрації протизапальних (IL-4, IL-10) цитокінів, що свідчить про порушення у функціонуванні моноцитарно-макрофагальної системи.

У хворих на ВВ гіперпродукція прозапальних цитокінів сироватки крові (IL-1β, IL-6, IL17A, IL-23) свідчить про ранню сильну комбіновану Th1-Th2-імунну відповідь із наявністю аутоімунних і алергічних запальних реакцій. У цих хворих протизапальні реакції виявлялися обмежено (помірна активація IL-4, IL-10) і свідчили про недостатню імуносупресію запальних процесів.

Список літератури

1. *Зыкова О. А., Воробьева Е. А.* Клиника ветряной оспы у взрослых и детей // Инфекционные болезни: новости, мнение, обучение. 2016. № 3 (16). С. 64–68.
2. *Ситник Т. Н., Штейнке Л. В., Габбасова Н. В.* Ветряная оспа: «позвролевшая» инфекция // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2018. № 17 (5). С. 54–59.
3. *Bozzola E., Bozzola M., Villani A.* Varicella Complications in Unvaccinated Children and Delay in Hospital Admission // Pediatr. Infect. Dis. J. 2016. Vol. 35, № 10. P. 1163–1164. doi: https://doi.org/10.1097/inf.0000000000001256
4. *Gowin E., Wysocki J., Michalak M.* Don't forget how severe varicella can be — complications of varicella in children in a defined Polish population // Int. J. Infect. Dis. 2013. Vol. 17, № 7. P. 485–489. doi: https://doi.org/10.1016/j.ijid.2012.11.024
5. Herpes zoster-associated mortality in Europe: asystematic review / H. Bricout et al. // BMC Public Health. 2015. Vol. 15. P. 466. doi: https://doi.org/10.1186/s12889-015-1753-y
6. *Якубович О. А., Ванюшкина А. П.* Клинико-эпидемиологическая характеристика ветряной оспы у лиц старше 18 лет // Научные стремления. 2014. № 4. С. 114–119.
7. *Гайнанова Е. Г., Скороходкина О. В.* Влияние цитокинотерапии на показатели иммунного статуса у больных с варицелла-зостер герпетической инфекцией // Рос. аллергол. журн. 2011. № 4, вып. 1. С. 80–81.
8. *Любошенко Т. М., Долгих Т. И.* Клинико-иммунологическая характеристика больных с герпесвирусной инфекцией различной тяжести // Инфекция и иммунитет. 2014. Т. 4, № 4. С. 359–364.
9. *Маркелова Е. В., Кныш С. В., Невежкина Т. А.* Альфа-герпесвирусы: современный взгляд на структуру // Дальневосточный медицинский журн. 2018. № 4. С. 5–9.
10. *Сабитов А. У., Фомин В. В., Шарова А. А.* Иммунопатогенез ветряной оспы // Уральский мед. журн. 2013. № 6 (111). С. 8–14.
11. *Abendroth A., Arvin A.* Immune evasion mechanisms of varicella-zoster virus // Arch. Virol. Suppl. 2001. № 17. P. 99–107. doi: https://doi.org/10.1007/978-3-7091-6259-0_11
12. *Vandervenne P., Sadzot-Delvaux C., Piette J.* Innate immune response and viral interference strategies developed by human herpesviruses // Biochem. Pharmacol. 2010. Vol. 80, № 12. P. 1955–1972. doi: https://doi.org/10.1016/j.bcp.2010.07.001
13. *Wiese S., Karus M., Faissner A.* Astrocytes as a source for extracellular matrix molecules and cytokines // Front. Pharmacol. 2012. Vol. 26, № 3. P. 120. doi: https://doi.org/10.3389/fphar.2012.00120
14. Клиническое значение сывороточных уровней цитокинов при ветряной оспе у детей / Г. Ф. Железникова и др. // Инфекция и иммунитет. 2015. Т. 5, № 1. С. 79–84.
15. Activated T-cells inhibit neurogenesis by releasing granzyme B: rescue by Kv1.3 blockers / T. Wang et al. // J. Neuroscience. 2010. Vol. 30, № 14. P. 5020–5027. doi: https://doi.org/10.1523/jneurosci.0311-10.2010
16. Human ocular-derived virus-specific CD4+ T cells control varicella-zoster virus replication in human retinal pigment epithelial cells / J. Milikan et al. // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2009. Vol. 50, № 2. P. 743–751. doi: https://doi.org/10.1167/iovs.08-2611
17. Varicella-zoster virus T cell tropism and the pathogenesis of skin infection / A. M. Arvin et al. // Curr. Top. Microbiol. Immunol. 2010. Vol. 342. P. 189–209.
18. *Abendroth A., Kinchington P. R., Slobedman B.* Varicella-zoster virus immune evasion strategies // Curr. Top. Microbiol. Immunol. 2010. Vol. 342. P. 155–171. doi: https://doi.org/10.1007/82_2010_41

www.imj.kh.ua

19. *Schonrich G., Raftery M. J.* Dendritic cell as Achilles heel and Trojan horse during varicella zoster virus infection // Front Microbiol. 2015. № 6. P. 417. doi: https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.00417
20. Determination and clinical correlation of markers of inflammation in unvaccinated patients with varicella-zoster infection / O. Karadag et al. // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2013. Vol. 17, № 15. P. 2032–2039.
21. Human IL-17A ELISA. Bender MedSystems. 2015: ЗАО «БиоХимМак». P. 1–6.
22. Human IL-23 ELISA. Bender MedSystems. 2015: ЗАО «БиоХимМак». P. 1–6.

ИССЛЕДОВАНИЕ ДИНАМИКИ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ У ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ ВЕТРЯНОЙ ОСПОЙ

О. В. ВОЛОБУЕВА, Т. И. ЛЯДОВА, Н. Н. ПОПОВ, Д. Н. ДОРОШ, Д. А. ВОЛОБУЕВ

Определен характер изменений иммунологических процессов у взрослых больных ветряной оспой в зависимости от степени тяжести заболевания. Установлено, что течение средней тяжести ветряной оспы ассоциировано с выраженным ответом провоспалительных цитокинов IL-1β, IL-6, IL-17, IL-23 при снижении продукции противовоспалительных цитокинов IL-4, IL-10. Тяжелое течение болезни характеризовалось низким уровнем продукции указанных цитокинов.

Ключевые слова: ветряная оспа, цитокины, взрослые пациенты, лабораторная диагностика.

STUDY OF CYTOKINE PROFILE DYNAMICS IN ADULT PATIENTS WITH CHICKENPOX

O. V. VOLOBUIEVA, T. I. LIADOVA, M. M. POPOV, D. M. DOROSH, D. O. VOLOBUIEV

The nature of changes in immunological processes in adult patients with chickenpox depending on the disease severity was determined. The course of moderate chickenpox was found to be associated with a pronounced response of pro-inflammatory cytokines IL-1β, IL-6, IL-17, IL-23 with a decrease in the production of anti-inflammatory cytokines IL-4, IL-10. The severe course of the disease was characterized by low levels of production of these cytokines.

Key words: chickenpox, cytokines, adult patients, laboratory diagnostics.

Надійшла 23.02.2021

www.imj.kh.ua