

Государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
"Уральская государственная медицинская академия"
Министерства здравоохранения и социального развития
Российской Федерации

На правах рукописи

Шарова Анна Алексеевна

КЛИНИКА И ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ
ВРОЖДЕННОГО И АДАПТИВНОГО ИММУНИТЕТА
ПРИ ВЕТРЯНОЙ ОСПЕ У ДЕТЕЙ

14.01.08 – Педиатрия

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Сабитов Алебай Усманович

Екатеринбург – 2012

ОГЛАВЛЕНИЕ

	Стр.
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	11
1.1. Общие данные, этиология и эпидемиология ветряной оспы.....	11
1.2. Патогенез и патоморфология ветряной оспы.....	15
1.3. Клиника ветряной оспы.....	21
1.4. Иммунология ветряной оспы.....	29
1.5. Лечение ветряной оспы.....	35
1.6. Профилактика ветряной оспы.....	37
1.7. Анализ аналогов и прототипа исследования.....	39
ГЛАВА 2. ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	41
ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВЕТРЯНОЙ ОСПЫ У ДЕТЕЙ РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП.....	50
3.1. Клиника, показатели гемограммы и иммунного статуса при ветряной оспе у детей до года.....	50
3.2. Клиника, показатели гемограммы и иммунного статуса при ветряной оспе у детей от года до трех лет.....	55
3.3. Клиника, показатели гемограммы и иммунного статуса при ветряной оспе у детей старше трех лет.....	60
ГЛАВА 4. КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВЕТРЯНОЙ ОСПЫ У ДЕТЕЙ И ФОРМА ТЯЖЕСТИ БОЛЕЗНИ.....	72
4.1. Клиническая характеристика легкой, среднетяжелой, тяжелой форм ветряной оспы у детей.....	72
4.2. Клиника тяжелой формы ветряной оспы с поражением	

центральной нервной системы.....	74
4.3. Показатели иммунного статуса при легкой, среднетяжелой, тяжелой формах ветряной оспы.....	81
4.3.1. Характеристика факторов врожденного и адаптивного иммунитета при легкой и среднетяжелой формах ветряной оспы у детей до года	81
4.3.2. Характеристика факторов врожденного и адаптивного иммунитета при легкой и среднетяжелой формах ветряной оспы у детей от года до трех лет.....	85
4.3.3. Характеристика факторов врожденного и адаптивного иммунитета при легкой и тяжелой формах ветряной оспы у детей старше трех лет.....	89
ГЛАВА 5. КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВЕТРЯНОЙ ОСПЫ ПРИ МИКСТ-ИНФЕКЦИИ.....	96
5.1. Клинико-иммунологическая характеристика ветряной оспы у ВИЧ-инфицированных детей.....	96
5.2. Клинико-иммунологическая характеристика ветряной оспы с развитием бактериальных осложнений.....	104
ГЛАВА 6. КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ АЦИКЛОВИРА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЛЕГКОЙ И СРЕДНЕТЯЖЕЛОЙ ФОРМ ВЕТРЯНОЙ ОСПЫ У ДЕТЕЙ.....	107
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	113
ВЫВОДЫ.....	125
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	126
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	127

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АФ моноцитов	поглощительная активность моноцитов
АФ нейтрофилов	поглощительная активность нейтрофилов
БА	бактерицидная активность лейкоцитов
ВААРТ	высокоактивная антиретровирусная терапия
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
ВПГ	вирус простого герпеса
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
ИП	индекс поляризации
НСТ	нитросиний тетразолий
ПЦР	полимеразная цепная реакция
ЦИК	циркулирующие иммунные комплексы
ЦНС	центральная нервная система
CD3	рецептор, определяющий Т-лимфоциты
CD4	рецептор, определяющий Т-хелперы
CD8	рецептор, определяющий цитотоксические Т-лимфоциты
CD16	рецептор, определяющий натуральные киллеры
CD20	рецептор, определяющий В-лимфоциты
IFN	интерферон
Ig	иммуноглобулин
IL	интерлейкин
MHC	главный комплекс гистосовместимости
NK	натуральные киллеры
Th1	хелперы первого типа
Th2	хелперы второго типа
TNF	фактор некроза опухоли
VZV	вирус ветряной оспы

ВВЕДЕНИЕ

Ветряная оспа – высококонтагиозное заболевание вирусной природы из группы герпетических инфекций.

Ежегодно в России, где вакцинопрофилактика ветряной оспы начата лишь с 2008 года и до сих пор не введена в национальный календарь профилактических прививок, регистрируются сотни тысяч заболевших. Из них 90% составляют дети до 14 лет [3].

Клиническая картина ветряной оспы хорошо изучена и подробно описана в отечественной и зарубежной литературе [5, 18, 47, 109, 183].

Многие педиатры традиционно считают ветряную оспу легким заболеванием с гладким течением и благоприятным исходом. Однако клинические данные убедительно свидетельствуют, что даже у исходно здоровых детей ветряная оспа может протекать в тяжелой форме с поражением центральной нервной системы в виде энцефалита, церебеллита, менингита и сопровождаться развитием различных осложнений, включающих вторичные бактериальные инфекции кожи и пневмонии [178, 83, 167, 159, 79]. Риск осложненного течения и тяжелых форм болезни резко возрастает у детей с Т-клеточным иммунодефицитом; у детей первых месяцев жизни, особенно если они не получили материнского иммунитета; у детей старшего школьного возраста [167, 186, 80].

Генез тяжелой формы ветряной оспы с поражением центральной нервной системы окончательно не изучен, что требует дальнейших исследований [95, 109, 120].

Благодаря научным достижениям в последние годы раскрыты многие аспекты патогенеза ветряной оспы, разработаны клинко-иммунологические критерии форм тяжести болезни, предложены новые методы лечения и профилактики [42, 44, 18, 109, 193].

Однако проведенные ранее иммунологические исследования при ветряной оспе в основном были посвящены развитию гуморального или клеточ-

ного иммунитета на антигены вируса, а не взаимодействию иммунокомпетентных клеток в иммунном ответе. Сведения об эндоплазматических цитокинах при ветряной оспе получены в результате исследований *in vitro* и касаются продукции цитокинов в культуре инфицированных вирусом клеток, но не в макроорганизме.

Клиническое значение содержащих эндоплазматические цитокины CD3-лимфоцитов, их участие наряду с другими иммунокомпетентными клетками в формировании содружественных реакций врожденного и адаптивного иммунного ответа при ветряной оспе у детей – эти вопросы требуют уточнения, что послужило основанием для проведения настоящей работы.

Цель исследования: раскрыть закономерности взаимосвязи врожденного и адаптивного иммунитета и оценить клиническое значение численности CD3-лимфоцитов, содержащих эндоплазматические цитокины (IFN γ , TNF α , IL2, IL4), при ветряной оспе у детей.

Задачи исследования:

1. Изучить современную клинику ветряной оспы в зависимости от возраста детей и формы тяжести болезни.
2. Проанализировать количественные показатели, функциональное состояние и закономерности взаимосвязи врожденного и адаптивного иммунитета при легкой, среднетяжелой, тяжелой формах ветряной оспы у детей.
3. Определить клиническое значение CD3-лимфоцитов, содержащих эндоплазматические цитокины, при изучаемой инфекции.
4. Выявить особенности клинической картины и иммунологической перестройки при ветряной оспе у детей с ВИЧ-инфекцией.
5. Оценить клиническую эффективность ацикловира и его воздействие на количественный состав и функциональное состояние CD3-лимфоцитов, содержащих эндоплазматические цитокины, в терапии ветряной оспы.

Научная новизна исследования

В отличие от ранее опубликованных исследований, представленные в работе данные о функциональном состоянии CD3-лимфоцитов, содержащих цитоплазматические цитокины (IFN γ , IL2, TNF α и IL4), у детей с ветряной оспой раскрывают новые аспекты иммунопатогенеза болезни.

Определение субпопуляций CD3-лимфоцитов, содержащих эндоплазматические цитокины, участвующие в регуляции клеточного иммунного ответа, является критерием разграничения форм тяжести болезни, дополняя оценку клинических симптомов: среднетяжелая форма характеризуется низкими показателями CD3⁺/IL2⁺- и CD3⁺/TNF α ⁺-лимфоцитов; при тяжелой форме отмечены низкие значения CD3-лимфоцитов, содержащих IFN γ , IL2, TNF α и IL4.

Установлены иммунологические предпосылки развития тяжелой формы ветряной оспы: доказано, что увеличение продолжительности периода высыпаний и генерализация инфекционного процесса с поражением ЦНС наблюдаются при низких значениях CD3-лимфоцитов, содержащих IFN γ , который обладает противовирусным действием.

Выявлены адаптивно-компенсаторные реакции врожденного и адаптивного иммунитета, благоприятствующие развитию более легких форм ветряной оспы: при легкой форме болезни регистрируется содружественная синергическая реакция фагоцитарно-активных моноцитов, цитотоксических CD8-лимфоцитов и натуральных киллеров; для среднетяжелой формы характерна взаимосвязь фагоцитарно-активных моноцитов и нейтрофилов, кооперация CD3⁺/IFN γ ⁺-лимфоцитов с цитотоксическими CD8-лимфоцитами.

ВИЧ-инфекция не оказывала отягощающего влияния на форму тяжести и течение ветряной оспы при условии, что дети, больные ВИЧ-инфекцией, получали высокоактивную антиретровирусную терапию.

Обоснована целесообразность назначения препарата ацикловир в качестве противовирусной терапии при легкой и среднетяжелой формах ветряной оспы.

Практическая значимость работы

В результате проведенного исследования выявлены новые данные о состоянии иммунного гомеостаза при ветряной оспе, предложены дополнительные иммунологические критерии форм тяжести болезни.

Снижение субпопуляции $CD3^+/IFN\gamma^+$ -лимфоцитов является предиктором удлинения периода ветряночного высыпания более 5 дней, что указывает на генерализацию инфекционного процесса и требует назначения не только противовирусных препаратов, но и иммунокорректирующей терапии препаратами-индукторами интерферона.

Показано, что раннее (в первые 48 часов) назначение препарата ацикловир при легкой и среднетяжелой формах ветряной оспы приводит к укорочению клинических проявлений болезни.

Установлено, что дети в возрасте 1–3 лет, больные среднетяжелой формой ветряной оспы, составляют группу риска по формированию бактериальных осложнений, так как имеют низкие показатели нейтрофильного фагоцитоза в острый период и период ранней реконвалесценции.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Общей иммунологической закономерностью ветряной оспы у детей являются нормальные значения цитотоксических $CD8$ -лимфоцитов при сохранении функциональной активности гуморального звена и высоком содержании циркулирующих иммунных комплексов.

2. Форма тяжести ветряной оспы определяется функциональным состоянием $CD3$ -лимфоцитов, содержащих эндоплазматические цитокины ($IFN\gamma$, $IL2$, $TNF\alpha$), и характером взаимодействия врожденного и адаптивного иммунитета.

3. Снижение численности субпопуляции $CD3$ -лимфоцитов, содержащих $IFN\gamma$, менее $0,01 \times 10^9/\text{л}$, обуславливает генерализацию инфекционного процесса при ветряной оспе и развитие тяжелой формы болезни с поражением центральной нервной системы.

4. Применение ацикловира в острый период ветряной оспы ускоряет клиническое выздоровление, приводит к увеличению $CD3^+/IFN\gamma^+$ -клеток, $CD3$ -лимфоцитов, продуцирующих $IFN\gamma$, $IL2$, $TNF\alpha$ в ответ на стимуляцию, и повышает стимуляционный резерв $CD3^+/TNF\alpha^+$ -лимфоцитов.

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на региональной научно-практической конференции «Здоровье матери и ребенка» (Екатеринбург, 2007); Всероссийском ежегодном конгрессе «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика» (Санкт-Петербург, 2011), Втором Конгрессе педиатров Урала с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Екатеринбург, 2012). Апробация работы проведена на заседании проблемной комиссии по специальности «Педиатрия» в ГБОУ ВПО УГМА Минздравсоцразвития России. По теме диссертации в печати опубликовано 16 работ, из них в рецензируемых научных журналах, определенных ВАК – 3.

Внедрение

Результаты исследования внедрены в работу боксового отделения МАУ ГКБ № 40. Результаты работы включены в монографию «Герпетическая инфекция у детей» (Екатеринбург, 2008). Материалы исследования используются в учебном процессе кафедрой детских инфекционных болезней и клинической иммунологии ГБОУ ВПО УГМА Минздравсоцразвития России.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 147 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы «Пациенты и методы исследования», 4 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка основной использованной литературы, включа-

ющего 206 источников, в том числе 36 отечественных и 170 зарубежных. Работа иллюстрирована 47 таблицами и 11 рисунками.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Общие данные, этиология и эпидемиология ветряной оспы

Ветряная оспа – широко распространенное острое инфекционное заболевание, преимущественно, детского возраста, типичным симптомом которого является везикулезная сыпь.

В России ежегодно регистрируется около 900 тыс. случаев ветряной оспы, до 90% из них составляют дети до 14 лет [3].

Впервые ветряная оспа была описана итальянскими врачами Ingranus и Vidus-Vidius в середине XVI века.

Возбудителем ветряной оспы является *Varicella zoster virus* (VZV) – представитель семейства *Herpes Viridae*, подсемейства *Alphaherpesvirinae*. VZV принадлежит этиологическая роль в развитии двух различных нозологических форм – ветряной оспы (*varicella*) и опоясывающего герпеса (*herpes zoster*), чем и объясняется двойное название вируса. В 1952 г. Weller и Stoddard выделили *in vitro* идентичный вирус от больных ветряной оспой и опоясывающим герпесом, полностью доказав взаимосвязь этих заболеваний [204].

Уникальными биологическими свойствами всех герпесвирусов являются тканевой тропизм, способность к персистенции и латенции в организме инфицированного человека. Персистенция представляет собой способность герпес-вирусов непрерывно или циклично реплицироваться в инфицированных клетках тропных тканей, что создает постоянную угрозу развития инфекционного процесса. Латенция – это пожизненное сохранение вирусов в морфологически и иммунохимически видоизмененной форме в нервных клетках регионарных (по отношению к месту внедрения вируса) ганглиев чувствительных нервов [36]. Важное свойство герпес-вирусов – способность после первичного инфицирования в детском возрасте пожизненно персисти-

ровать в организме и реактивироваться под влиянием различных экзо- и эндогенных провоцирующих факторов.

Ветряная оспа является системной клинической манифестацией первичного инфицирования VZV. Реактивация вируса клинически проявляется опоясывающим герпесом – болезненными высыпаниями папулезно-везикулезного характера с вовлечением смежных дерматомов, соответствующих пораженным ганглиям [12].

Изучение морфологии VZV затруднено из-за неспособности вируса давать достаточное количество вирионов из зараженной культуры во внеклеточное пространство [97]. Вирионы VZV плеоморфны, представляют собой сферу диаметром 150-200 нм и состоят из четырех структурных элементов: нуклеоида; икосаэдрического капсида; тегумента и наружной мембраны.

Внешняя оболочка вируса (envelope или суперкапсид) состоит из липопротеидов. Суперкапсид пронизывают гликопротеиновые шипы, образованные белками ядерной мембраны. Обнаружено 13 гликопротеидов, но только 7 из них распознаются иммунной системой и стимулируют выработку вируснейтрализующих антител [17]. Гликопротеины обозначаются как gB, gC, gE, gH, gI, gL, gM и обнаруживаются как на вирусной мембране, так и на поверхности клеток хозяина. gE способен связываться с Fc фрагментом Ig G. gB является мишенью для вируснейтрализующих антител; связываясь с миелинассоциированным протеином нервной ткани, способствует проникновению вируса в клетку [131]. gH выполняет функцию фузогена, облегчая слияние инфицированных клеток [137]. gI важен для репликации вируса в клетках кожи и Т-лимфоцитах. Взаимодействие gE/gI необходимо для инфицирования нейроцитов [181]. gM, как и gH, способствует межклеточному распространению вируса [128].

Под суперкапсидом расположен волокнистый тегумент, содержащий белки, необходимые для начала воспроизводства новых вирусов.

Вирусная ДНК защищена нуклеокапсидом, содержащим 162 белковые структуры – капсомеры. Нуклеоид (геном) вируса – это центрально расположенная двуспиральная ДНК, молекулярный вес которой составляет приблизительно $80 \cdot 10^6 D$, а длина – 128884 нуклеотида. Геном VZV имеет схожую с ВПГ организацию, является самым маленьким среди всех герпесвирусов человека и содержит по меньшей мере 70 уникальных открытых рамок считывания (ORFs) [183]. Гены можно разделить на три класса: α , β и γ . Синтез вирусной ДНК начинается с экспрессии α -генов (IE – немедленно-ранние) – участвуют в установлении персистенции вируса в клетке и реактивации герпесвирусной инфекции. Затем экспрессируются β -гены (E – ранние) – матрица для построения ДНК новых вирусов, выключатель функции ядра клетки-хозяина и генов группы α . Завершают экспрессию γ -гены (L – поздние), кодирующие структурные протеины [100]. Для передачи вируса от клетки к клетке важную роль играет фермент, разрушающий инсулин, который связывается с gE на поверхности вириона, благодаря чему образуются синцитии [90]. Геном VZV кодирует также IE62-фосфопротеин, являющийся трансактиватором репликации вируса и блокатором продукции $IFN\beta$ инфицированными клетками [182].

VZV является патогенным только для человека, убиквитарен и обладает высокой контагиозностью. При домашних контактах заболевает 60–100% восприимчивых людей [149, 109, 147].

Источником инфекции является больной ветряной оспой или опоясывающим герпесом. Больной ветряной оспой заразен в последние 48 часов инкубационного периода, когда вирус начинает обнаруживаться на слизистой респираторного тракта, весь период высыпаний и в течение 5 дней после появления последних везикул. Больные опоясывающим герпесом менее значимы в плане передачи инфекции в связи с ограниченным числом высыпаний, локализованной формой болезни и редким вовлечением респираторного тракта [109]. Основной путь передачи инфекции – воздушно-капельный, который реализуется при непосредственном контакте с источником инфекции

либо на расстоянии (вирус обнаруживается в радиусе 1,2–5,5 м от постели больного) [69]. Вирус распространяется со слизистой верхних дыхательных путей, из элементов сыпи на коже и, вероятно, из элементов сыпи на слизистой полости рта (энантема).

Существует также трансплацентарный путь передачи инфекции. Последствия для плода зависят от срока беременности на момент инфицирования матери [154]. Тяжелая форма ветряной оспы у беременной чревата внутриутробной гибелью плода независимо от срока гестации. Заражение ветряной оспой в первые 20 недель беременности в 0,4–2,0% случаев приводит к развитию у плода синдрома врожденной ветряной оспы, характеризующегося рубцовыми изменениями кожи, аномалиями скелета, органа зрения и нервной системы, включающими гипоплазию и паралич конечностей, атрофию коры головного мозга, хориоретинит, катаракту. 30% детей с синдромом врожденной ветряной оспы умирают в течение первых месяцев жизни [156].

По мнению большинства авторов, реактивация VZV-инфекции во время беременности не приводит к формированию аномалий у плода [62, 154]. По другим данным, 90% случаев ветряночной эмбриопатии связано с первичной инфекцией у беременной, но оставшиеся 10% – с опоясывающим герпесом [88]. Субклиническая реактивация VZV у беременной может вызывать у плода врожденную инфекцию с неврологическими проявлениями, не укладывающимися в синдром врожденной ветряной оспы (судороги, мышечная дистония) [60]. Инфицирование на последних неделях беременности может привести к заболеванию ветряной оспой новорожденного. Дети, чьи матери перенесли ветряную оспу во время беременности, составляют группу риска по развитию опоясывающего герпеса в течение первых двух лет жизни [164, 62].

Климатогеографические и социальные условия оказывают влияние на эпидемический процесс ветряной оспы. В России, как и в других регионах с умеренным климатом, максимальная заболеваемость приходится на конец зимы – раннюю весну, преимущественно болеют дети младше 10 лет с пиком

в возрастной группе 3–6 лет, серопозитивность к 15 годам превышает 90%. Периодический подъем заболеваемости регистрируется каждые 2–5 лет [23, 205]. В зонах тропического климата сезонность отсутствует, чаще болеют подростки и взрослые [77, 122]. Плотность населения, особенности ухода за ребенком, посещение дошкольных учреждений влияют на возрастное распределение заболеваемости.

К современным эпидемиологическим особенностям ветряной оспы в России относится увеличение доли заболевших среди взрослых, что определяет высокий риск развития тяжелых форм, осложнений болезни и летальных исходов [23].

1.2. Патогенез и патоморфология ветряной оспы

Слизистая верхних дыхательных путей и конъюнктивы являются местом внедрения вируса. Далее вирус инфицирует Т-лимфоциты лимфоглоточного кольца Пирогова-Вальдейера, преимущественно активированные CD4-клетки памяти [172]. Первыми клетками-мишенями вируса могут быть и дендритные клетки, которые затем мигрируют в периферические лимфоузлы, где осуществляют передачу вируса Т-лимфоцитам [189]. 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 не исключается участие других мигрирующих клеток иммунной системы (например, дендритных) [193]. По существовавшим ранее представлениям, вирус попадал в кожу при вторичной виремии после амплификации в органах ретикулоэндотелиальной системы лишь в конце инкубационного периода, чем и объяснялась большая продолжительность последнего [47, 98]. Однако согласно полученным в последние годы экспериментальным данным, инфицированные Т-лимфоциты выходят в кровеносное русло и осуществляют перенос вируса к клеткам кожи уже во время первичной виремии. А длительный инкубационный период отражает время, необхо-

димое VZV для преодоления мощных врожденных иммунных барьеров, особенно продуцируемого эпидермальными клетками IFN α [199, 193].

Инфекционный процесс является взаимодействием возбудителя и макроорганизма. В процессе эволюции инфекционные агенты генерируют разнообразные механизмы защиты от иммунной атаки [2]. Геном VZV кодирует иммуномодуляторные протеины, позволяющие вирусу «ускользнуть» от действия факторов иммунного ответа.

Ключевым моментом воспалительного процесса является активация цитоплазматического фактора транскрипции NF- κ B. Фактор NF- κ B играет центральную роль в развитии реакций врожденного и адаптивного иммунитета. Его активация ведет к экспрессии генов адгезивных молекул (ICAM, VCAM) и провоспалительных цитокинов (IFN β , TNF α , IL6, IL8). NF- κ B также индуцирует экспрессию молекул главного комплекса гистосовместимости (МНС) I класса антигенпрезентирующими клетками, стимулируя активацию Т-клеток. Вирус ветряной оспы нарушает миграцию фактора NF- κ B в ядро инфицированных клеток, блокируя его активацию [114, 190].

Следующая стратегия обхода вирусом иммунологического контроля заключается в изменении экспрессии белков МНС-I и МНС-II. В инфицированных вирусом клетках нарушается транспорт молекул МНС-I из комплекса Гольджи на клеточную мембрану, что препятствует их распознаванию и цитолизу CD8-лимфоцитами [196]. Другой механизм модуляции иммунного ответа состоит в снижении инфицированными клетками IFN γ -индуцированной экспрессии белков МНС класса II, вследствие чего клетки теряют способность презентировать 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 [127].

Миграция лейкоцитов, в том числе Т-лимфоцитов, в очаг воспаления регулируется молекулами адгезии [51]. В эндотелиальных клетках синтез молекул адгезии индуцируют цитокины. Несмотря на экспрессию провоспалительных цитокинов $IFN\gamma$ и $TNF\alpha$ в инфицированных VZV клетках эндотелия капилляров кожи, продукция ими молекул Е-селектина, молекул адгезии ICAM-I и VCAM-I снижается, что приводит к запаздыванию развития воспалительной реакции как компонента иммунного ответа [133, 193].

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

Репликация вируса в клетках кожи вызывает классические ветряночные высыпания. Элементы сыпи проходят следующие стадии эволюции: макуло-папула, везикула, корочка. Начальные морфологические изменения включают васкулит мелких кровеносных сосудов и слияние эпителиоцитов с формированием многоядерных клеток с внутриядерными эозинофильными включениями [200]. Превращение папулы в везикулу связано с прогрессирующей «баллонной» дистрофией клеток эпителия, слиянием клеточных вакуолей со смежными, появлением жидкостных пространств между клетками. В этот период происходит увеличение числа инфицированных клеток в элементе сыпи и выход свободных частиц вируса в везикулезную жидкость. Через 48 часов элементы сыпи начинают покрываться корочкой. Ветряночные элементы обычно не оставляют после себя рубцов, т.к. располагаются в поверхностном слое кожи [31].

Из содержимого везикул вирус выделяется в течение первых двух суток болезни у 100% больных, далее частота его выделения снижается, и к шестому дню вирус в везикулезном экссудате отсутствует, что связывают с развитием в эти сроки иммунного ответа [113]. Толчкообразное появление новых элементов на коже может быть связано с рециркуляцией Т-лимфоцитов через уже имеющиеся элементы сыпи, их инфицированием с

развитием вторичной Т-клеточно-ассоциированной виремии и повторным заносом вируса в клетки кожи. Этот процесс появления новых высыпаний будет прерван лишь благодаря включению специфического Т-клеточного иммунного ответа [193].

Помимо высыпаний на коже, VZV способен вызывать появление эрозий и поверхностных язвочек на слизистых оболочках, включая слизистые ротоглотки, половых органов, конъюнктиву.

Типичным проявлением недостаточности клеточного иммунитета является генерализованная форма ветряной оспы с поражением легких, печени, желудочно-кишечного тракта, центральной нервной системы [47]. Ветряночная пневмония характеризуется инфицированием альвеолярных эпителиоцитов, мононуклеарной инфильтрацией, отеком альвеолярных септ [96]. Интенсивная вирусная репликация в гепатоцитах сопровождается быстрым разрушением клеток печени и приводит к развитию фульминантной печеночной недостаточности [9].

Вирус ветряной оспы, как все герпесвирусы, обладает тропизмом к нейронам. Помимо инфицирования клеток сенсорных ганглиев, где вирус сохраняется пожизненно, могут поражаться кора мозжечка, кора мозга, подкорковая область. Считается, что вирус может проникать в нервную систему двумя путями: гематогенно во время виремии либо достигать чувствительных ганглиев ретроградным путем, поражая сенсорные аксоны, оканчивающиеся в коже [13, 109, 194].

Хотя ветряночный энцефалит и церебеллит являются наиболее частыми неврологическими осложнениями ветряной оспы, патогенез их изучен не полностью. Предполагают, что развитие ветряночного энцефалита может быть обусловлено непосредственно действием вируса – репликация вируса в ЦНС доказывается обнаружением вирусных частиц в биоптатах тканей мозга погибших от ветряночного энцефалита и наличием ДНК вируса в ликворе больных при исследовании методом ПЦР [120, 68]. Альтернативная гипотеза состоит в том, что поражение ЦНС при ветряной оспе вызвано иммуно-

опосредованными механизмами [95]. Кроме того, VZV может инфицировать клетки эндотелия сосудов, вызывая васкулит, являющийся пусковым моментом развития энцефалита [47]. По особенностям вирусного поражения сосудов варицелла-зостерный энцефалит в настоящее время расценивается как ангиопатия с поражением сосудов большого и малого калибра [119].

Таким образом, VZV обладает тропностью к лимфоцитам, эпителиоцитам, нервной ткани. Результатом инфицирования этих клеток вирусом могут быть как легкая форма ветряной оспы с ограничением процесса в коже, так и тяжелые генерализованные формы болезни с поражением внутренних органов и ЦНС. Исход инфекционного процесса зависит от взаимодействия возбудителя с факторами врожденного и приобретенного иммунитета организма-хозяина.

Как и остальные герпесвирусы, вирус ветряной оспы способен к персистенции и латенции. Во время острой фазы первичной инфекции VZV инфицирует клетки нервной ткани, с последующим переходом в латентное состояние. Вирус способен блокировать апоптоз инфицированных нейронов, что обеспечивает бессмертие последних и пожизненную персистенцию вируса в них [192]. В периоде латенции вирус локализуется в ганглиях черепно-мозговых нервов, спинальных и автономных ганглиях [71, 180, 70, 67, 146]. К настоящему времени многие молекулярные механизмы установления латенции вируса остаются неизученными. В ряде исследований показано, что вирус персистирует как в нейронах, так и в сателлитных клетках нервных ганглиев [151]. Однако данные ПЦР-анализа нервных клеток ганглиев доказывают, что именно нейроны являются основным либо вообще единственным местом локализации латентного вируса [180, 115].

Из 70 генов, составляющих геном вируса, во время латентной инфекции экспрессируются 10, кодирующие немедленно-ранние, ранние и поздние транскрипты [198]. Молекула ДНК в периоде латенции находится в виде кольца – эписомы [59]. К наиболее изученным белкам, экспрессируемым во время латентной инфекции, относятся: ORF62-протеин, основной трансакти-

ватор репликации, запускающий транскрипцию всех генов вируса; белок ORF4, активирующий экспрессию некоторых генов и стимулирующий трансактивирующую функцию ORF62-протеина; ORF63- и ORF66-белки [191, 57, 168].

В отличие от других альфагерпесвирусов, латенция VZV сопровождается экспрессией достаточно большого числа транскриптов. Возникает вопрос, каким же образом вирус сохраняется в латентном состоянии, несмотря на экспрессию генов, инициирующих его репликацию. Установлено, что в латентном периоде основные гены-промоторы репликации вируса секвестрированы в цитоплазме, а не в ядре клетки, что препятствует реализации их функций [40]. Локализация генов в ядре клетки зависит от их фосфорилирования [116, 141]. ORF66-протеин фосфорилирует ORF62, способствуя локализации его в цитоплазме [116]. ORF63-протеин способен подавлять экспрессию транскриптов ORF62 [74]. Таким образом, экспрессия ORF66 и ORF63 позволяет клетке сдерживать продукцию активаторов репликации вируса и предотвращать реактивацию инфекции.

Альтернативная модель латенции состоит в том, что для запуска репликации вируса необходимо взаимодействие генов-активаторов с клеточными факторами транскрипции. В нейронах факторы транскрипции могут отсутствовать либо существовать в неактивной форме [169]. Помимо этого, факторы транскрипции в нейронах, в отличие от других клеток, могут выступать как репрессоры, предотвращая реактивацию инфекции.

Реактивация VZV-инфекции клинически проявляется опоясывающим герпесом. Опоясывающий герпес чаще встречается у пожилых и иммунокомпрометированных лиц [202]. Ключевую роль в реактивации инфекции играет снижение уровня специфических Т-лимфоцитов [48]. Цитотоксические VZV-специфические Т-лимфоциты, распознающие протеины ORF 4, 29, 62, 63, удерживают вирус в латентном состоянии [152, 125, 111]. Уменьшение количества этих Т-клеток наблюдается у людей старшего возраста, у больных злокачественными новообразованиями, а также у пациентов с им-

муносупрессией клеточного звена – получающих иммунодепрессивную терапию, страдающих иммунодефицитными состояниями, в том числе ВИЧ-инфекцией [66]. Риск развития опоясывающего герпеса увеличивается с возрастом и у лиц старше 85 лет достигает 50% [81, 157]. На реактивацию инфекции влияет также иммунный статус пациента в момент заболевания ветряной оспой. Низкий уровень специфического иммунного ответа при первичной инфекции наблюдается у детей, инфицированных перинатально, перенесших ветряную оспу в младенчестве, либо у ВИЧ-инфицированных с CD4-лимфопенией, что определяет высокий риск реактивации инфекции уже в детском возрасте в этих группах больных [105, 195, 121, 185]. Стимуляция Т-клеточного иммунного ответа может предотвращать реактивацию, что доказывается снижением частоты случаев опоясывающего герпеса у взрослых, привитых ветряночной вакциной [39]. Молекулярные основы реактивации инфекции не известны. Установлено, что во время реактивации ДНК вируса обнаруживается как в нейронах, так и в сателлитных клетках чувствительных ганглиев [151], а гены-промоторы репликации вируса транслоцируются из цитоплазмы в ядро клетки [40].

Известно, что у каждого типа герпесвирусов имеется свой темп персистенции и латенции. В отличие от других альфагерпесвирусов, для VZV-инфекции характерен продолжительный период латенции, когда первичную инфекцию от реактивации отделяют годы и десятилетия, а эпизоды реактивации в виде опоясывающего герпеса единичны. Рецидивы опоясывающего герпеса наблюдаются лишь в 1,7–5,2% случаев [73, 38]. Реактивация персистирующей инфекции в течение жизни может быть и субклинической. В пользу этой гипотезы свидетельствует тот факт, что у 19% больных-реципиентов костного мозга и у 7,5% онкологических больных без клинических проявлений опоясывающего герпеса была зафиксирована VZV-виремия [165, 111].

1.3. Клиника ветряной оспы

Определяющими проявлениями заболевания являются острое начало, типичная везикулезная сыпь на коже и слизистых, сопровождающаяся лихорадкой.

Инкубационный период при ветряной оспе составляет 11–21 день [85]. По наблюдениям одних авторов, в 30–50% случаев заболевание начинается с продромальных явлений в виде лихорадки, недомогания, снижения аппетита, головной и абдоминальной боли, которые длятся от 24 до 48 часов и чаще наблюдаются у детей старшего возраста и взрослых [109, 54]. По другим данным, продромальный период регистрируется нечасто [5, 18].

Элемент ветряночной сыпи возникает в виде небольшого пятна, которое в течение 12–24 часов превращается в везикулу, заполненную прозрачным содержимым и окруженную красным ободком – «капля росы на лепестке розы». Примерно через 2 суток содержимое пузырька мутнеет, везикула подсыхает и покрывается корочкой. Как правило, корочка отпадает, не оставляя рубчиков, за исключением корочек, образовавшихся на месте первоначальных пузырьков. Рубчики после ветряной оспы могут оставаться на голове вдоль линии роста волос либо на бровях. Типично появление сыпи на верхней половине туловища с последующим распространением на лицо и конечности. Для ветряной оспы характерен клинический полиморфизм сыпи, обусловленный тем, что мере созревания первых элементов продолжается подсыпание новых. В типичных случаях вслед за появлением первых разрозненных элементов наступает массовое высыпание. Новые элементы обычно не содержат инфекционный вирус и могут прodelывать лишь abortивную эволюцию, что объясняется запуском в этот период специфического Т-клеточного иммунитета. Период высыпаний продолжается от 1 до 7 дней, чаще 3–5 дней. Сыпь обычно сопровождается зудом [5, 109]. Раздраженные участки кожи (солнечные ожоги, дерматит, область пеленания у грудных детей) могут быть местом наибольшей выраженности экзантемы или даже ее единственной локализацией [94, 5, 134, 163].

Энантема наблюдается у 40–70% больных ветряной оспой, частота симптома и интенсивность высыпаний зависят от степени тяжести заболевания. [136, 5, 18]. Везикулы появляются на слизистых полости рта, половых органов (чаще у девочек), гортани, конъюнктиве, быстро мацерируются, образуя поверхностные эрозии.

Массовое высыпание сопровождается общеинфекционными симптомами: подъемом температуры, симптомами инфекционного токсикоза, что, вероятно, является клиническими эффектами действия провоспалительных цитокинов. Высыпания появляются толчкообразно, поэтому лихорадка может носить волнообразный характер.

Классификация ветряной оспы построена по принципу А. А. Колтыпина и предусматривает группирование случаев по типу, тяжести, течению [32]. К типичным относятся формы, при которых имеются характерные везикулезные высыпания.

Для типичной легкой формы характерны необильная сыпь с коротким периодом высыпаний, редкое вовлечение слизистых, отсутствие симптомов токсикоза, нормальная или субфебрильная температура тела. Среднетяжелая форма проявляется обильной распространенной сыпью, в том числе на слизистых, появляющейся в течение 4–5 дней, фебрильной лихорадкой, умеренно выраженными симптомами интоксикации. При тяжелой форме сыпь очень обильная, наблюдается энантема, период высыпаний может удлиняться до 7 дней, лихорадка стойкая фебрильная, резко выражены симптомы интоксикации, возможно развитие нейротоксикоза.

Среди атипичных различаются следующие формы: рудиментарная, геморрагическая, гангренозная, генерализованная.

Рудиментарная форма встречается у детей, получивших в инкубационном периоде иммуноглобулин или плазму. Сыпь состоит из папулок и мелких недоразвитых везикул, лихорадка и симптомы интоксикации отсутствуют.

Остальные атипичные формы ветряной оспы являются одновременно

тяжелыми и встречаются нечасто, по данным некоторых авторов [21], не более чем в 0,05 % случаев. Имеют злокачественное течение и характеризуются высокой летальностью, хотя возможен и благоприятный исход. Для гангренозной формы характерен прогрессирующий некроз. Наряду с обычным высыпанием на коже появляются круглые, крупные, диаметром в несколько сантиметров, везикулы с гнойно-кровянистым содержимым и гангренозным ободком. После их вскрытия образуется некротический струп, отторгающийся с образованием глубоких долго не заживающих язв с подрытыми краями, грязным гнойным дном. Характерна выраженная интоксикация [27]. При геморрагической форме содержимое везикул приобретает геморрагический характер, развиваются кровоизлияния в кожу, слизистые, внутренние органы, кровотечения из носа, желудочно-кишечного тракта, кровохарканье. Генерализованная (висцеральная) форма определяется поражением внутренних органов [10].

Группу риска по развитию тяжелых (в том числе атипичных) форм и осложненного течения ветряной оспы составляют: пациенты с иммуносупрессией клеточного звена вследствие врожденных иммунодефицитов, ВИЧ-инфекции, гемобластозов, терапии иммунодепрессантами, стероидными гормонами, цитостатиками; ослабленные, истощенные, лица с тяжелыми заболеваниями, особенно злокачественными новообразованиями; дети первого года жизни, подростки и взрослые [72, 167, 186, 80, 6, 7].

Хотя ветряная оспа чаще протекает в легкой или среднетяжелой форме, осложнения встречаются не так уж редко, у 4–9% больных с любой формой болезни [178, 78, 171]. Особенно следует отметить, что большинство случаев осложненного течения приходится на долю ранее здоровых детей [178, 83, 167, 159, 79].

Присоединение вторичной бактериальной инфекции считается наиболее частым осложнением ветряной оспы, наблюдается у 8–50% госпитализированных детей, включает инфекции кожи и мягких тканей – флегмоны, абсцессы, лимфадениты, рожистое воспаление; также ангину, синусит, средний

отит. Более тяжелыми и редкими формами являются остеомиелит, некротирующий фасциит, токсико-инфекционный шок, сепсис [5, 18, 58, 107, 160, 162, 150]. Входными воротами инфекции становятся экскориации, возникающие при расчесывании больным зудящих элементов сыпи. Риск развития тяжелых вторичных бактериальных инфекций кожи и мягких тканей при ветряной оспе увеличивается при назначении нестероидных противовоспалительных препаратов [126, 176]. Возникновение бактериальных осложнений не зависит от интенсивности экзантемы. Характеристикой иммунного статуса у этих больных является транзиторное снижение показателей Ig A и Ig G [18]. Основными этиологическими агентами бактериальной суперинфекции являются β -гемолитический стрептококк группы A и золотистый стафилококк [174, 140]. Тяжелые формы заболевания могут быть вызваны антибиотикорезистентными штаммами бактерий [171, 153].

Вовлечение в патологический процесс нервной системы рассматривается как осложнение ветряной оспы, частота его составляет от 0,1% до 7,5% [16]. Эта группа осложнений конкурирует по частоте и тяжести с бактериальной суперинфекцией и регистрируется у 20–61% иммунокомпетентных детей, госпитализированных с ветряной оспой [107, 58, 160, 132]. Самым распространенным проявлением поражения ЦНС при ветряной оспе являются энцефалиты, с преобладанием cerebellarной формы над cerebrальной [28, 20]. У некоторых больных наблюдается сочетание этих форм [175]. Частота ветряночных энцефалитов в структуре вирусных энцефалитов у детей колеблется от 20 до 30% [29, 20]. Неврологические проявления обычно возникают на 2–10 день периода высыпания [47, 28, 5, 18], но могут появляться с 1-го по 20-й день, а в некоторых случаях развитие атаксии и энцефалита предшествовало появлению сыпи [52, 144, 145]. Cerebellarная атаксия встречается примерно в 1 из 4000 случаев ветряной оспы среди детей младше 15 лет [99]. Типичными для этой формы являются постепенно нарастающие мозжечковые нарушения: атаксия, скандированная речь, нистагм, часто сопровождающиеся общемозговыми и общеинфекционными симптомами. Вос-

палительные изменения в ликворе могут отсутствовать либо выявляется невысокий лимфоцитарный плеоцитоз (до 100 клеток в мкл) на фоне нормального или слегка повышенного содержания белка. Прогноз заболевания благоприятный, выздоровление без остаточного неврологического дефицита обычно наступает через 2–4 недели [28, 18, 95]. Энцефалиты развиваются реже, в 0,01–0,02% случаев ветряной оспы. Можно выделить два варианта течения ветряночного энцефалита. Первый наблюдается чаще и характеризуется постепенным нарастанием отека головного мозга, проявляющимся сонливостью, атаксией, энцефалопатией. Для второго варианта свойственно бурное начало, когда на высоте ветряночного высыпания происходит резкий подъем температуры тела, внезапно развиваются выраженные общемозговые симптомы и судороги. Отличительной особенностью церебральной формы ветряночного энцефалита является нарушение сознания. Воспалительные изменения в ликворе наблюдаются у большинства больных. Обратное развитие симптомов происходит медленнее, чем при церебеллярной форме энцефалита, остаточные неврологические нарушения могут встречаться у 10–20% больных. Смертность при ветряночных энцефалитах достигает 5–25%, чаще регистрируется у иммунодефицитных больных [109, 8].

Редкими неврологическими осложнениями ветряной оспы являются серозный менингит, поперечный миелит, полирадикулоневрит, синдром Guillain-Barre [109].

Причиной неврологических осложнений ветряной оспы могут быть васкулиты мозговых сосудов, развивающиеся в промежутке от нескольких недель до месяцев от начала высыпаний. VZV инфицирует клетки эндотелия, вызывая воспаление, тромбоз, стеноз сосудов с формированием ишемического инсульта. Установлена роль недавно перенесенной (в течение последних 12 месяцев) ветряной оспы как фактора риска развития ишемического инсульта и повторных ишемических мозговых атак в детском возрасте [53, 179, 158]. Гораздо реже описываются внутричерепные кровоизлияния, в основе которых лежит некротизирующий ангиит с разрушением стенок сосуда [142].

Предполагается, что в генезе васкулита играет роль и повреждение сосудистой стенки циркулирующими иммунными комплексами [103].

Гематологические осложнения, в основе которых лежит тромбоцитопения, у ранее здоровых детей встречаются редко. Степень выраженности клинических симптомов может варьировать от геморрагических элементов сыпи, петехий, экхимозов до гематурии, кровотечений из ЖКТ, ДВС синдрома. Крайне тяжелым, угрожающим жизни осложнением ветряной оспы является тромбоцитопеническая пурпура, представляющая сочетание ДВС синдрома с быстрым развитием некротических изменений в тканях [5, 143].

Респираторные осложнения включают поражение верхних и/или нижних дыхательных путей и могут быть вызваны самим VZV, а также интеркуррентной вирусной или бактериальной инфекцией. Специфическая ветряночная пневмония у детей встречается редко, чаще наблюдается у лиц с иммунодефицитами либо иммунокомпетентных подростков и взрослых [108, 87, 96]. При рентгенологическом обследовании картина интерстициальной пневмонии выявляется у 2,7%–16,3% взрослых с ветряной оспой, однако клинические симптомы, включающие кашель, одышку, редко – кровохарканье, отмечаются лишь у трети из них [96, 123, 201]. Обычно пневмонии протекают доброкачественно, но возможны тяжелые формы, с развитием дыхательной недостаточности. Частота и тяжесть ветряночных пневмоний увеличивается у беременных [56]. Ранее уровень летальности от пневмонии составлял 30%, но и в настоящее время, даже при наличии противовирусной терапии и респираторной поддержки, этот показатель равен 10% [95].

Осложнения со стороны органов пищеварительного тракта представлены болями в животе, рвотой, диареей. Описаны транзиторные субклинические гепатиты, проявляющиеся лишь нарастанием показателей печеночных трансаминаз [109].

К редким осложнениям ветряной оспы относятся вирусный артрит, нефрит, миокардит, перикардит, панкреатит, орхит [55, 109].

Описаны следующие возрастные особенности ветряной оспы у детей: дети первого года жизни и подростки составляют группу риска по развитию тяжелых форм и осложненного течения болезни [106]. Бактериальные осложнения ветряной оспы чаще регистрируются у детей первых трех лет жизни, а неврологические – у дошкольников [79, 28]. Течение ветряной оспы у новорожденных зависит от возраста, когда произошло инфицирование. Если беременная заболевает ветряной оспой в течение 5 дней до или 2 дней после родов, то заболевание у новорожденного в 20–50% случаев протекает в тяжелой генерализованной форме и у 20% детей заканчивается летально [101, 61, 155]. Причиной этого может являться незрелость клеточного звена иммунитета и отсутствие материнских антител к вирусу. Трансплацентарно переданные антитела снижают тяжесть заболевания, и ветряная оспа, развивающаяся в течение первых 4 суток либо после 11–12 дня жизни ребенка и в течение первых месяцев жизни, протекает в легкой форме [155].

Ветряная оспа у ВИЧ-инфицированных детей

ВИЧ-инфекция – заболевание, вызываемое иммунотропным вирусом, имеющим высокое сродство к рецепторам CD4-лимфоцитов. Прогрессирование ВИЧ-инфекции ведет к развитию T-клеточного иммунодефицита [24]. Поэтому ВИЧ-инфицированные пациенты входят в группу риска по развитию тяжелых и осложненных форм ветряной оспы. Действительно, авторы ранних исследований сообщали об увеличении тяжести болезни и частоты осложнений, удлинении периода высыпаний; летальный исход наблюдался в 5–12% случаев [184, 187]. Согласно более поздним публикациям, клиника ветряной оспы у ВИЧ-инфицированных и иммунокомпетентных детей не имеет существенных различий. Большинство случаев протекает без осложнений, а диссеминация VZV (пневмония, гепатит, энцефалит) встречается редко [177, 185, 95]. Разноречивость данных может быть обусловлена тем, что в более поздних исследованиях многие дети получали ацикловир и почти все – антиретровирусную терапию.

У детей с очень низким уровнем CD4-лимфоцитов ветряная оспа может приводить к развитию синдрома «хронической ветряной оспы», заключающегося в длительном появлении новых высыпаний, содержащих инфекционный вирус и сохраняющихся на коже в течение нескольких недель и месяцев [63]. Реактивация VZV-инфекции у ВИЧ-инфицированных детей встречается гораздо чаще, чем у здоровых, нередко протекает с распространенной сыпью, характеризуется множественными рецидивами. Риск реактивации и повторных рецидивов обратно пропорционален числу CD4-лимфоцитов на момент заболевания ветряной оспой [185].

1.4. Иммунология ветряной оспы

Клеточный иммунитет

Клеточно-опосредованный иммунный ответ осуществляют в тесном взаимодействии макрофаги, лимфоциты, натуральные киллеры [33]. У неиммунных лиц первичный иммунный клеточный ответ при ветряной оспе реализуется системой врожденного иммунитета путем активации натуральных киллеров и выработки противовирусных цитокинов [45]. Эти факторы представляются необходимыми для осуществления первоначального иммунного надзора в местах внедрения VZV и запуска адаптивного VZV-специфичного иммунного ответа. Исследования показали, что натуральные киллеры от неиммунных лизируют инфицированные VZV клетки [42]. Кроме того, активированные НК-клетки являются основным источником продукции $IFN\gamma$, который стимулирует рост клонов антигенспецифических Т-клеток. Снижение количества или отсутствие натуральных киллеров ассоциируется с развитием тяжелой формы ветряной оспы [41]. Цитотоксичность натуральных киллеров усиливается под действием IL2. Противовирусная активность в первой фазе иммунного ответа является также результатом продукции $IFN\alpha$, которая возрастает в соседних, неинфицированных VZV, клетках эпидермиса, а в инфицированных – снижается. $IFN\alpha$ блокирует репликацию вируса ветряной оспы *in vitro*. Нарушение выработки $IFN\alpha$ приводит к стремительному распростра-

нению вируса в клетках кожи [199]. Важность этого раннего неспецифического ответа клинически подтверждается снижением тяжести ветряной оспы у иммунокомпрометированных детей, которым назначался экзогенный $IFN\alpha$ в ранние сроки болезни [110]. $IFN\beta$, вырабатываемый эпителиальными клетками, также обладает противовирусным эффектом. Однако вирус ветряной оспы способен нейтрализовать и этот элемент врожденного иммунитета, ингибируя фосфорилирование интерферон-регуляторного фактора и блокируя продукцию $IFN\beta$ [182].

Как уже было упомянуто ранее, вирус ветряной оспы обладает механизмами «ускользания» от иммунного ответа, ингибируя экспрессию молекул МНС-I и МНС-II, что приводит к нарушению презентации вируса Т-лимфоцитам и задержке включения адаптивного специфического иммунитета до момента появления клинических симптомов [199, 127, 196]. Поэтому VZV-специфичные Т-лимфоциты не определяются в периферической крови в инкубационном периоде болезни, но обнаруживаются у 12%, 31%, 47% иммунокомпетентных лиц, тестируемых на 1, 2, 3 день периода высыпаний, соответственно [76]. Проведенные исследования демонстрируют ведущую роль специфического Т-клеточного иммунного ответа в ограничении репликации вируса, предотвращении генерализованных форм болезни, выздоровлении от острой инфекции [76, 18]. Обнаружена обратная корреляция между уровнем специфических Т-лимфоцитов и количеством ветряночных высыпаний. Ветряная оспа протекала в легкой форме у ранее здоровых детей, способных к быстрой продукции специфических Т-клеток в течение 72 часов от появления высыпаний [76]. Напротив, дети, имеющие до начала болезни абсолютную лимфопению менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$ (страдающие онкогематологическими заболеваниями, врожденными иммунодефицитами, получающие иммуносупрессивную терапию), составляют группу высокого риска развития тяжелой ветряной оспы. Отсутствие или запаздывание индукции распознающих VZV Т-лимфоцитов коррелирует с удлинением фазы виремии, увеличением продолжительности периода высыпаний и риском диссеминации инфекции в

легкие, печень и другие внутренние органы [109]. Считается, что у ВИЧ-инфицированных детей существует риск хронизации ветряной оспы, что также доказывает важность Т-клеточного звена в патогенезе болезни [185].

Первичный Т-клеточный ответ при ветряной оспе происходит в основном за счет Th-1 типа клеток, при небольшой или отсутствии выработки Th-2 типов цитокинов, таких как IL4 или IL10 [65]. У пациентов с атопией инфицирование VZV приводит к переключению иммунного ответа с Th-2 типа на Th-1 типа [64].

Т-клетки, распознающие VZV-антиген, выделяют провоспалительные цитокины, включая IL2 и IFN γ , стимулирующий клональную пролиферацию специфических Т-клеток. Как и альфа-интерферон, IFN γ имеет прямой противовирусный эффект и обнаруживается в сыворотке во время острой фазы ветряной оспы. Взрослые демонстрируют более низкие по сравнению с детьми показатели IFN γ , что объясняет больший риск затяжного течения и тяжелой формы болезни в этой возрастной группе. Продукция провоспалительных цитокинов IFN γ , IL12, TNF α необходима для ограничения репликации вируса и генерализации инфекции [170, 173]. Инфицирование VZV сопровождается также индукцией секреции IL8, однако он не влияет на репликацию вируса *in vitro* [188].

Лизис инфицированных клеток цитотоксическими Т-лимфоцитами является важным компонентом иммунного ответа на многие патогены вирусной природы. 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 [203]. При ветряной оспе индуцируется пролиферация цитотоксических Т-лимфоцитов, распознающих различные гликопротеиды вируса. Наиболее изученными мишенями раннего клеточного иммунного ответа являются гликопротеиды gE, gH, а также IE62 – регуляторный протеин, необходимый для инициации репликации вируса [82]. Способность специфици-

ческого клеточного ответа ограничивать репликацию вируса не зависит от его селективности в отношении отдельных протеинов возбудителя [109].

Адаптивный VZV-специфический иммунный ответ включает индукцию не только Т-лимфоцитов, но и CD20-клеток с развитием реакций гуморального иммунитета.

Гуморальный иммунитет

Гуморальный иммунный ответ при ветряной оспе связан с индукцией В-лимфоцитов и выработкой Ig G, Ig M, Ig A к различным вирусным белкам, включая гликопротеины, регуляторные и структурные белки, энзимы [166]. Антитела к VZV способны нейтрализовать вирус непосредственно либо в присутствии комплемента, а также медиировать антителозависимый лизис инфицированных клеток цитотоксическими лимфоцитами. Антитела к gE и gI вируса обладают комплемент-зависимой нейтрализующей активностью, тогда как антитела, связывающие gB, gH, gC, активны независимо от присутствия комплемента [109, 129]. Антитела к gH вируса *in vitro* не только нейтрализуют VZV, но и ограничивают его распространение от зараженных клеток к неинфицированным, ингибируя экспрессию различных гликопротеинов вируса и действуя в синергизме с α -, β -, γ -интерферонами и TNF α [112]. Экспериментальные модели демонстрируют, что моноклональные антитела к gH протеину, введенные в течение первых 6 часов после контакта, подавляют репликацию вируса *in vivo*, сводят к минимуму число инфицированных вирусом клеток. Введение антител к gH в более поздние сроки, через 4 дня после контакта, не могло предотвратить инфекцию, а только снижало уровень репликации вируса [43, 135]. Репликация вируса в периоде инкубации у большинства инфицированных не сопровождается выработкой антител, хотя у некоторых пациентов уже к моменту появления первых высыпаний определяются низкие концентрации Ig G и Ig M в периферической крови. Обычно у иммунокомпетентных лиц продукция антител начинается только 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 [46]. Ig A к VZV появляются в назофарингеальном секрете параллельно с их обнаружением в сыворотке и нарастают в течение 3–4 недель.

Клиническое значение гуморального иммунного ответа подтверждается данными о том, что применение высокотитрованного VZV иммуноглобулина (VZIG) у иммунокомпromетированных пациентов в течение 72 часов после контакта снижало тяжесть болезни и риск развития ветряночной пневмонии [84]. Трансплацентарно полученные Ig G защищают младенцев от ветряной оспы или снижают тяжесть заболевания в течение первых 6 месяцев жизни [50]. Согласно другим данным, материнские антитела катаболизируются уже через 2 месяца от рождения, и ребенок становится восприимчивым к ветряной оспе [117].

Таким образом, оба звена адаптивного иммунитета – гуморальное и клеточное – у иммунокомпетентных лиц запускаются практически одновременно и достаточно рано в клиническом течении заболевания. Тем не менее, роль активного гуморального ответа в контроле первичной VZV-инфекции представляется ограниченной. Ранние исследования показывают, что у детей с агаммаглобулинемией ветряная оспа не сопровождалась развитием тяжелых форм и осложнений болезни, хотя эти пациенты не получали заместительной терапии иммуноглобулинами. Напротив, у больных с клеточными иммунодефицитами, несмотря на адекватную продукцию специфических антител, наблюдались тяжелые диссеминированные формы ветряной оспы. Ранняя продукция Ig G и Ig M не является предиктором легкой формы заболевания и у иммунокомпетентных детей [76]. Факторы гуморального иммунитета (полученные трансплацентарно или экзогенным путем антитела) ограничивают инфекционность вируса и его репликацию в начальной фазе заболевания – инкубационном периоде, непосредственно после контакта, что подтверждается экспериментальными моделями патогенеза и клиническими наблюдениями. Назначение иммуноглобулинов в остром периоде ветряной оспы не влияет на течение болезни. Эти данные обосновывают целесообраз-

ность применения иммуноглобулинов для ранней постэкспозиционной профилактики, но не для лечения ветряной оспы.

VZV-специфические антитела Ig G (у многих иммунных еще и Ig A) и CD4-, CD8-лимфоциты сохраняются в течение десятилетий после перенесенной ветряной оспы. Ig G антитела направлены против многих вирусных гликопротеидов и осуществляют вируснейтрализующее действие и антителозависимую цитотоксичность. Т-клетки, распознающие гликопротеиды gE, gB, gC, gH и IE62-протеин вируса, обнаруживаются в периферической крови взрослых иммунных лиц с частотой 1 на 40000 периферических мононуклеаров, а также в лимфоидной ткани [45]. Цитокиновый профиль CD4-лимфоцитов памяти, так же, как и Т-клеток при первичной инфекции, характеризуется преимущественной продукцией цитокинов Th1-типа: 85% клеток продуцируют IFN γ , и лишь 10% – IL4 [89, 104].

Функция адаптивного VZV-специфического иммунитета состоит в защите организма от реинфекции при контактах с больными ветряной оспой и от реактивации собственной латентной инфекции. Но сами эти эндогенные и экзогенные воздействия вируса представляют собой механизмы поддержания и стимулирования постоянного иммунитета [138]. У иммунных лиц после контактов с больными ветряной оспой происходит нарастание Т-клеточной пролиферации и уровня Ig классов G, M, A к VZV-антигену без развития клиники заболевания [92], т.е. повторные контакты обладают «бустер»-эффектом в отношении специфического иммунитета. Реактивация эндогенного вируса может быть субклинической, когда репликация вируса ограничивается быстро мобилизующимися иммунными клетками, что предотвращает появление кожных высыпаний. Норе-Simpson называл такие abortивные случаи опоясывающего герпеса «обуздывающими реверсиями» и считал, что они могут проявляться болью в соответствующем дерматоме без появления сыпи – синдром, известный как *zoster sine herpete* [138]. Клинически манифестная реактивация в виде опоясывающего герпеса развивается в случае, когда, несмотря на вышеописанные механизмы поддержания иммунитета,

число специфических Т-клеток становится ниже порогового уровня [91]. Именно Т-клеточный иммунный ответ, играющий критическую роль в патогенезе первичной инфекции, необходим и для предотвращения реактивации латентной VZV-инфекции [197, 39]. Антитела к VZV, защищающие от реинфекции при контактах с больными ветряной оспой, не влияют на «устойчивость» к опоясывающему герпесу. Большое количество вирусных частиц, продуцируемое при опоясывающем герпесе, приводит к значительному повышению уровня VZV-специфического иммунитета, что защищает организм от рецидивов и объясняет редкость повторных эпизодов опоясывающего герпеса у иммунокомпетентных лиц [138]. Таким образом, реактивация инфекции в виде опоясывающего герпеса является наиболее мощным естественным механизмом поддержания постоянного иммунитета [91].

Согласно альтернативной гипотезе, напряженность иммунного ответа при первичной инфекции является залогом поддержания постоянного иммунитета без дополнительных стимулов [45].

1.5. Лечение ветряной оспы

Вопрос о целесообразности специфической противовирусной терапии ветряной оспы до сих пор остается открытым.

Ацикловир – ациклический аналог гуанозина, является селективным ингибитором репликации VZV, обладает хорошей переносимостью и редко вызывает побочные реакции [206]. Данные исследований, касающихся эффективности ацикловира при ветряной оспе, разноречивы. По данным большинства авторов, терапия ацикловиром у иммунокомпетентных пациентов, начатая в первые 24 часа болезни, приводила к укорочению периода высыпаний и лихорадки, облегчению зуда, уменьшению числа везикул и более быстрому их заживлению. В среднем продолжительность заболевания уменьшалась на 24 часа у детей и на 48 часов – у взрослых. Однако терапия ацикловиром не влияла на частоту осложнений и их тяжесть [102, 118, 37, 201, 124, 18]. У иммунокомпрометированных детей применение ацикловира

не сокращало длительность болезни, но способствовало предотвращению висцеральных форм инфекции, приводя к снижению летальности [148, 18]. Другие авторы отмечают отсутствие клинической эффективности ацикловира и влияния на возникновение осложнений [86].

Решение о назначении ацикловира зависит от следующих факторов: возраст пациента, риск развития осложнений, наличие сопутствующих заболеваний [44]. Клинические рекомендации включают назначение ацикловира для лечения ветряной оспы следующим категориям пациентов: ранее здоровым подросткам и взрослым в связи с высоким риском развития у них осложнений заболевания; иммунокомпromетированным лицам для предотвращения диссеминации инфекции и вовлечения внутренних органов; беременным женщинам – для снижения риска возникновения тяжелой ветряночной пневмонии с летальным исходом [49]. Сведения о применении ацикловира у ВИЧ-инфицированных детей довольно скудные, но большинство исследователей считают ВИЧ-инфекцию показанием для его назначения при ветряной оспе [185].

Считается, что у иммунокомпетентных детей ветряная оспа протекает благоприятно, риск осложнений достаточно мал, поэтому назначение ацикловира в этой группе пациентов показано лишь при тяжелых и осложненных формах болезни [32, 75, 130].

Проведенные исследования показали, что ацикловир не только не нарушает формирование специфического иммунного ответа [124], но оказывает положительный иммунологический эффект при тяжелой форме ветряной оспы у детей, независимо от сроков его назначения. Иммунный статус детей, получавших ацикловир, характеризовался более высокими показателями лимфоцитов, CD3-, CD4-, CD8-клеток и натуральных киллеров, низким уровнем ЦИК по сравнению с пациентами, получавшими только симптоматическое лечение. Оптимизация иммунного ответа может способствовать сокращению фазы виремии и более быстрой элиминации вируса [18]. Эти дан-

ные подтверждают целесообразность назначения противовирусной терапии при тяжелых формах и осложнениях болезни.

Пациентам с выраженной иммуносупрессией ацикловир должен назначаться внутривенно, в дозе 10 мг\кг каждые 8 часов. В остальных случаях рекомендуется прием препарата per os в суточной дозе 1 г, разделенной на 5 приемов.

При бактериальных осложнениях ветряной оспы показано назначение антибактериальных препаратов. Выбор антибактериального препарата должен проводиться с учетом возможной антибиотикорезистентности возбудителя [153, 171].

1.6. Профилактика ветряной оспы

Специфическая профилактика ветряной оспы может проводиться несколькими способами.

Пассивная иммунизация (введение иммуноглобулина) применяется для постэкспозиционной профилактики у лиц группы риска тяжелой формы ветряной оспы, которым противопоказана вакцинация от заболевания – беременные; новорожденные от матерей, заболевших ветряной оспой за 5 дней до или в течение 2 дней после родов; недоношенные новорожденные независимо от того, является ли мать иммунной; иммунокомпromетированные лица. Иммуноглобулин должен вводиться как можно раньше, не позднее 96 часов после контакта [47, 154]. Восприимчивость к вирусу у получивших иммуноглобулин восстанавливается через 3–6 месяцев.

Основным методом специфической профилактики ветряной оспы является вакцинация. Живая ослабленная вакцина против VZV была создана в 1974 году в Японии на основе Ока штамма вируса. В настоящее время более 20 стран мира ввели универсальную вакцинацию против ветряной оспы в национальные календари прививок. Эффективность и безопасность универсальной массовой вакцинации детей, начиная с 11–12-месячного возраста, доказана на практике снижением распространенности ветряной оспы, коли-

чества связанных с ней госпитализаций и летальных исходов [35]. Так, в США показатель обусловленных ветряной оспой госпитализаций на 100 тыс. населения уменьшился с 2,54 в раннем периоде внедрения вакцинации до 0,8 в периоде развернутой вакцинации и до 0,6 в позднем периоде внедрения вакцинации. Частота осложнений ветряной оспы снизилась на 70–90%. Наиболее выраженным было снижение частоты госпитализаций по поводу бактериальных инфекций кожи и мягких тканей [80]. Эффективность вакцины достигает 90%. Однако, после однократной вакцинации, примерно у 20% привитых детей уровень антител не достигает того защитного уровня, который возникает в популяции высокоиммунизированных детей. Поэтому при контакте с «диким» VZV может возникнуть «прорывное» заболевание, и хотя течение болезни, как правило, оказывается более легким, чем при обычном развитии, но вирус, тем не менее, может передаваться далее восприимчивым лицам. Учитывая вышеизложенное, оптимальной схемой представляется не однократная, а двукратная универсальная вакцинация против ветряной оспы, которая уже используется в США и некоторых странах Европы. Ожидается, что такая схема вакцинации обеспечит достижение оптимального протективного уровня иммунитета, достаточного для долгосрочной защиты [147, 178].

Накоплены данные об эффективности вакцинации для постэкспозиционной профилактики ветряной оспы, заключающейся в предотвращении среднетяжелых и тяжелых форм болезни и контроле над вспышечной заболеваемостью [22, 35].

Ветряная оспа в Российской Федерации представляет острую проблему в связи с высокой распространенностью, ростом заболеваемости среди подростков и взрослых с увеличением доли тяжелых форм и осложнений. Учитывая актуальность проблемы и накопленный мировой опыт использования вакцины против VZV, группа экспертов в области вакцинопрофилактики еще в 2008 году обосновала необходимость внедрения универсальной массовой вакцинации против ветряной оспы в России и странах СНГ всех восприимчивых детей, начиная с 12 месяцев жизни [23]. Именно универсальная массовая

вакцинация может способствовать формированию популяционного иммунитета, защищая от заболевания все группы пациентов, и поэтому должна стать современной стратегией контроля инфекции [30]. Однако до настоящего времени вакцинация от ветряной оспы в национальный календарь профилактических прививок в России не включена и проводится лишь в Москве и Свердловской области в рамках региональных календарей [35].

1.7. Анализ аналогов и прототипа исследования

В процессе работы над обзором литературы был проведен анализ аналогов и прототипа настоящего исследования. В качестве прототипа была выбрана диссертационная работа Ксенофонтовой О. Л. [18], за аналоги приняты исследования, посвященные изучению различных разделов рассматриваемой проблемы.

Полнота изучения отдельных аспектов проблемы оценивалась в баллах по шкале от 0 до 10 (Таблица 1.1).

Проведенный анализ показал, что в настоящий момент клиническая картина ветряной оспы описана достаточно подробно. В то же время, недостаточно изученными остаются вопросы иммунопатогенеза ветряной оспы и генеза тяжелой формы болезни с поражением ЦНС. Клиническое значение содержащих эндоплазматические цитокины CD3-лимфоцитов, их влияние на иммунологическую перестройку, характер взаимодействия иммунокомпетентных клеток в формировании врожденного и адаптивного иммунного ответа при ветряной оспе у детей – эти вопросы требуют проведения дальнейших исследований. Отсутствуют данные об иммунологической эффективности противовирусных препаратов при легкой и среднетяжелой формах болезни. Все вышеозначенное послужило основанием для выполнения настоящей работы.

Таблица 1.1 – Балльная оценка аналогов и прототипа исследования

Раздел проблемы	Автор, год исследования							
	Верцнер В. Н., 1963	Zhang Y., 1994	Arvin A. M., 1996	Kleinschmidt-DeMasters B. K., 2001	Ксенофонтова О. Л., 2002	Ku C. C., 2005	Arvin A. M., 2007	Weinberg A., 2010
Патогенез	1	0	4	1	6	8	8	4
Генез тяжелой формы с поражением ЦНС	1	0	5	6	7	0	5	0
Клиника	10	0	10	2	9	0	10	0
Врожденный иммунитет	0	0	3	0	9	2	2	0
Клеточный иммунитет	0	2	7	0	8	6	8	9
Гуморальный иммунитет	0	0	5	0	9	0	5	0
Цитокинсодержащие CD3-лимфоциты	0	0	0	0	0	0	0	0
Свободные цитокины в сыворотке	0	9	5	0	0	0	6	3
Противовирусная терапия	0	0	6	0	7	0	5	0

ГЛАВА 2

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе представлены материалы и результаты открытого ретроспективно-проспективного исследования, проведенного в г. Екатеринбурге в 2006–2009 гг. на базе боксового отделения муниципального автономного учреждения «Городская клиническая больница № 40» (МАУ ГКБ № 40). В исследование включены 114 детей с ветряной оспой в возрасте от 4 месяцев до 14 лет, отобранных случайным методом из смещенной выборки (рисунок 1).

Критерием постановки диагноза являлся характерный симптомокомплекс заболевания в совокупности с данными эпидемиологического анамнеза. Клиника изучена в зависимости от степени тяжести и возраста больных.

Среди обследованных больных преобладали дети раннего возраста (от 4 мес. до 3 лет) – 57,9%, дети старше 3-х лет составили 42,1%.

По половому признаку преобладали мальчики – 54,4 %.

Распределение больных с учетом пола и возраста представлено в таблице 2.1.

Таблица 2.1 – Распределение больных ветряной оспой по полу и возрасту

Возраст больных	Пол		В с е г о...	
	девочки	мальчики	абс.	%
До года	13	10	23	20,2
1–3 года	18	25	43	37,7
3–7 лет	15	15	30	26,3
Старше 7 лет	6	12	18	15,8
И т о г о...	52	62	114	100,0

Для определения формы тяжести болезни использовались следующие клинические критерии: интенсивность высыпаний и продолжительность подсыпания новых элементов, выраженность и длительность температурной реакции, вовлечение в процесс слизистых оболочек, проявления инфекционного токсикоза, развитие осложнений.

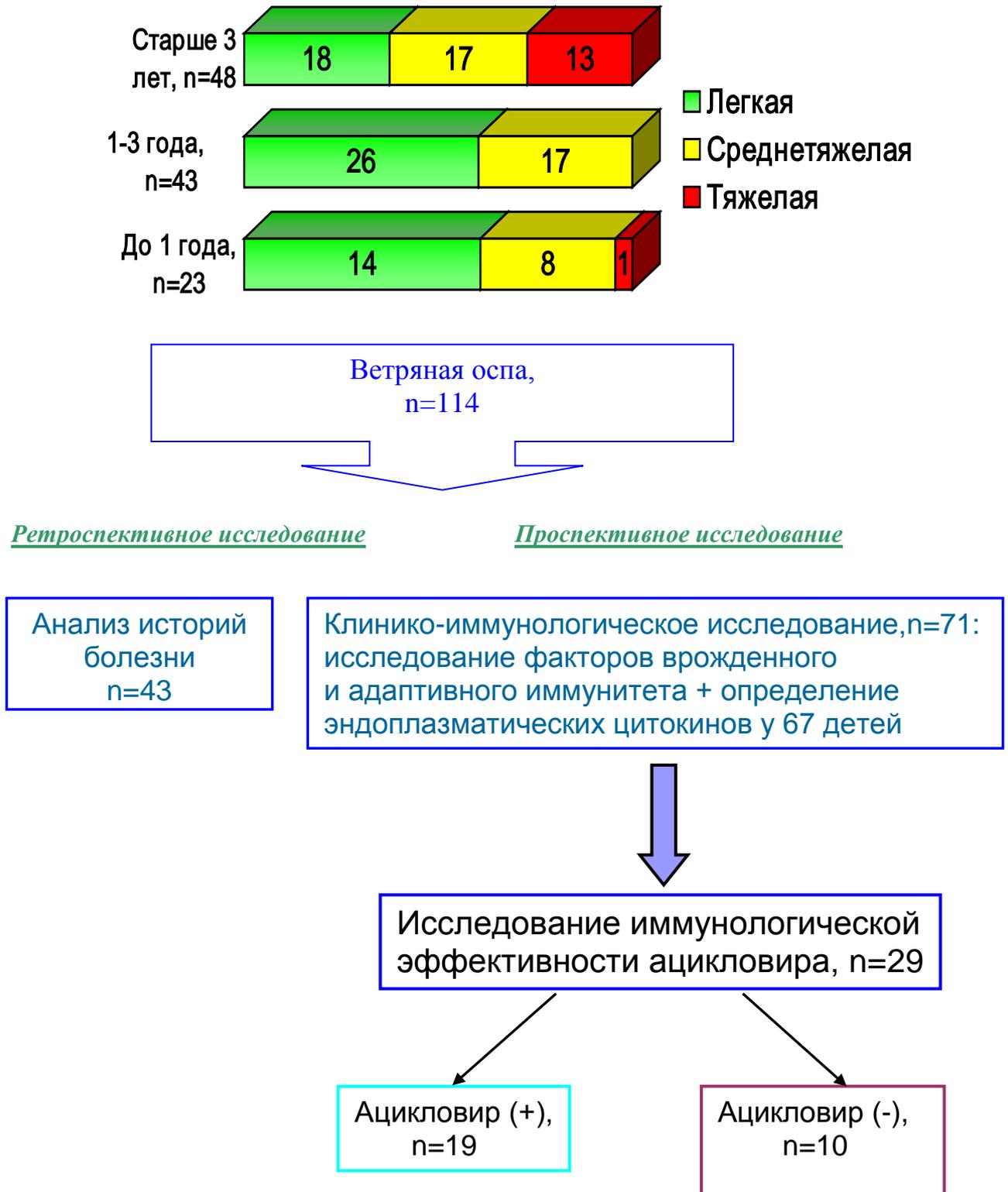


Рисунок 1 – Дизайн исследования.

Распределение больных с учетом формы тяжести болезни представлено в таблице 2.2.

Таблица 2.2 – Возраст больных ветряной оспой и формы тяжести болезни

Форма тяжести	Возраст						Всего...	
	до года		1–3 года		старше 3 лет			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Легкая	14	60,9	26	60,5	18	37,5	58	50,9
Среднетяжелая	8	34,8	17	39,5	17	35,4	42	36,8
Тяжелая	1	4,3	0	0	13	27,1	14	12,3
Итого...	23		43		48		114	100,0

Легкая форма болезни отмечена в 50,9% (58 больных), среднетяжелая – в 36,8% (42 больных), тяжелая – в 12,3% (14 детей). Большой удельный вес больных с легкой формой болезни в нашем исследовании объясняется тем, что 75 из наблюдаемых нами детей (65,8%) были госпитализированы не по клиническим, а по эпидемиологическим показаниям, как воспитанники закрытых детских учреждений.

Госпитализировано в первые три дня болезни 84 (73,7%) больных, 26 детей (22,8%) поступили в стационар с 4 по 6-й дни болезни, 4 больных (3,5%) – позже 7-го дня от начала заболевания.

Всем больным проведено стандартное обследование. Детям с поражением центральной нервной системы проводилось исследование цереброспинальной жидкости.

Иммунологически был обследован 71 больной ветряной оспой.

Иммунологические исследования проводились на базе МБУ «Клинико-диагностический центр» (главный врач – д.м.н., профессор Я. Б. Бейкин) на 2–5-й и 8–15-й дни болезни. Параметры общего анализа крови регистрировались с помощью гематологического анализатора Cobas Micros 60 («ABX»). Иммунофенотипирование лимфоцитов осуществляли с использованием моноклональных антител CD3-FITC/CD20-PE, CD3-FITC/CD4-PE, CD3-FITC/CD8-PE, CD3-FITC/CD16+56-PE («IO Test») методом проточной цитофлуориметрии на цитометре FACScan («Becton Dickinson»). Количество иммуноглобулинов классов G, M, A в сыворотке крови определяли методом радиальной иммунодиффузии в агаровом геле, предложенным G. Mancini (1965). Содержание циркулирующих иммунных комплексов определяли методом преципитации

их в 4% растворе ПЭГ-6000 (Гриневич Ю. Л., 1981). Результаты оценивали в единицах экстинции с помощью спектрофотометрии на аппарате СФ-46. Функционирование НАДФ-оксидазной системы нейтрофилов оценивали при помощи спонтанного и стимулированного НСТ-теста (Демин А. А., 1981).

Для оценки внутриклеточного синтеза цитокинов мононуклеары периферической крови получали путем выделения на градиенте плотности фико-колл-верографина ($1,077 \text{ г/см}^3$). Спонтанную продукцию IL2, IL4, IFN γ и TNF α Т-лимфоцитами оценивали по истечении 4 часов инкубации в присутствии брэфельдина А при 37°C, в атмосфере 5% CO $_2$. В качестве активатора для стимуляции внутриклеточного синтеза использовали PMA («Sigma», 50 ng/ml) плюс иономицин («Sigma», 1 $\mu\text{g/ml}$). Иммунофенотипирование проводили с использованием FITC-меченных анти-CD3-моноклональных антител (ООО «Сорбент», г. Москва) и PE-конъюгированных анти-IL2-, IL4-, IFN γ - и TNF α -антител («Caltag»).

Для оценки функциональной активности CD3 $^+$ -лимфоцитов, содержащих IFN γ , TNF α и IL2, использовался коэффициент стимуляции, который рассчитывался как отношение числа стимулированных CD3 $^+$ -лимфоцитов, к числу CD3 $^+$ -лимфоцитов, спонтанно продуцирующих соответствующие цитокины.

Для оценки внутриклеточного киллинга (бактерицидной активности (БА) лейкоцитов, завершенности фагоцитоза) использовался метод, разработанный в лаборатории клинической иммунологии Института иммунологии МЗ РФ (Пинегин Б. В., 2000). Лейкоциты выделяли в 3% растворе желатина в фосфатно-солевом буфере (ФСБ). В опытную лунку вносили 90 мкл живых FITC-меченных бактерий (*St. Aureus Cowan I*), 20 мкл аутосыворотки и 90 мкл лейкоцитов в концентрации 2 млн в 1 мл. Смесь инкубировали 20 мин при 37°C, лейкоциты осаждали в течение 1 мин при 200g, 2 раза отмывали ФСБ от несвязавшихся бактерий, ресуспендировали в 200 мкл ФСБ и инкубировали 1 час при 37°C. После остановки киллинга лейкоциты разрушали в течение 10 мин и ресуспендировали в 200 мкл ФСБ с 2,5 мкг пропидиум ио-

дида («Sigma»), окрашивающего только убитые клетки. Через 30–40 мин пробы анализировали на проточном цитометре FACScan («Becton Dickinson»).

Для оценки поглотительной активности (АФ) нейтрофилов и моноцитов использовался метод, разработанный в лаборатории клинической иммунологии Института иммунологии МЗ РФ (Пинегин Б. В., 2000) [19]. Лейкоциты выделяли в 3% растворе желатина в ФСБ. В опытную лунку вносили 90 мкл живых FITC-меченных бактерий (*St. Aureus Cowan I*), 20 мкл аутосыворотки и 90 мкл лейкоцитов в концентрации 2 млн в 1 мл. После 30-минутной инкубации при 37°C лейкоциты осаждали в течение 1 мин при 200g, 2 раза отмывали ФСБ от несвязавшихся бактерий, ресуспендировали в 200 мкл ФСБ и вносили 5 мкл анти-CD 14 (PE) моноклональных антител («Caltag») для оценки мембранной экспрессии CD 14 рецептора на моноцитах. Инкубировали 15 мин при комнатной температуре, затем вносили 200 мкл лизирующего раствора FacsLysing («Becton Dickinson»), через 5–12 мин однократно отмывали 200 мкл ФСБ и ресуспендировали в 200 мкл раствора ФСБ. Анализ проб проводился на проточном цитометре FACScan («Becton Dickinson»). Оценивали процент клеток среди нейтрофилов и моноцитов, положительных по зеленой флюоресценции (поглотивших FITC-меченные бактерии).

Полученные иммунологические показатели были сопоставлены с показателями у здоровых детей соответствующих возрастных групп, представленными в сборниках научных статей «Актуальные проблемы детских инфекционных болезней» (Екатеринбург, 2001) и «Адаптационно-компенсаторные иммунологические реакции в норме и патологии у детей» (Екатеринбург, 2003) [1, 4, 15]. Иммунологические показатели у здоровых детей приведены в таблицах 2.3, 2.4.

Анализ преимущественной направленности иммунного ответа по Th1 или Th2 типу проведен с использованием индекса поляризации (ИП), который рассчитывался по формуле (Богданова Л. В., Лагеререва Ю. Г., 2003) [1]:

$$\text{ИП} = (\text{CD3}^+/\text{IFN}\gamma^+ - \text{CD3}^+/\text{IL4}^+) / \text{CD3}^+/\text{IL4}^+$$

Положительные значения ИП свидетельствовали о преобладании клеточно-опосредованных механизмов иммунного ответа, отрицательные значения указывали на ведущую роль гуморального звена.

Таблица 2.3 – Иммунологические показатели у здоровых детей, $M \pm m$

Показатель	Группа детей		
	0–12 месяцев, n=20	1–3 года, n=8	Старше 3-х лет, n=50
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	9,66±0,43	9,60±0,50	7,00±0,20
Лимфоциты, $10^9/\text{л}$	6,49±0,25	4,70±0,44	2,90±0,14
Гранулоциты, $10^9/\text{л}$	2,12±0,39	4,10±0,36	3,40±0,17
Моноциты, $10^9/\text{л}$	0,61±0,13	0,74±0,07	0,55±0,04
АФ нейтрофилов, $10^9/\text{л}$	1,97±0,35	3,30±0,29	3,10±0,15
АФ моноцитов, $10^9/\text{л}$	0,52±0,07	0,54±0,05	0,42±0,02
БА, %	27,86±8,75	33,20±2,90	35,00±2,00
НСТ спонтанный, %	14,00±3,87	15,80±2,00	10,10±1,30
НСТ стимулированный, %	50,00±20,00	41,20±2,70	18,30±4,30
Ig G, г/л	3,00±0,60	8,20±0,63	9,20±0,49
Ig M, г/л	0,60±0,15	1,50±0,09	1,40±0,16
Ig A, г/л	0,60±0,15	0,31±0,02	1,10±0,11
ЦИК, ед.оп. пл.	18,70±5,70	21,70±7,20	36,10±4,60
CD3-лимфоциты, $10^9/\text{л}$	4,20±0,40	3,20±0,39	2,00±0,10
CD20-лимфоциты, $10^9/\text{л}$	2,10±0,20	1,00±0,14	0,49±0,03
CD4-лимфоциты, $10^9/\text{л}$	3,30±0,40	1,90±0,25	1,19±0,07
CD8-лимфоциты, $10^9/\text{л}$	1,20±0,15	1,00±0,15	0,80±0,05
CD16-лимфоциты, $10^9/\text{л}$	0,28±0,09	0,18±0,03	0,27±0,02

Таблица 2.4 – Показатели цитокинсодержащих CD3-лимфоцитов у здоровых детей, $M \pm m$

Показатель, $10^9/\text{л}$	Группа детей		
	0–12 мес., n=12	1–3 года, n=8	Старше 3-х лет, n=50
CD3 ⁺ /IFN γ ⁺ спонт.	0,08±0,019	0,09±0,02	0,06±0,007
CD3 ⁺ /IFN γ ⁺ стим.	0,49±0,04	0,82±0,12	0,47±0,03
CD3 ⁺ /TNF α ⁺ спонт.	0,11±0,02	0,15±0,05	0,12±0,01
CD3 ⁺ /TNF α ⁺ стим.	0,83±0,11	0,79±0,15	0,60±0,04
CD3 ⁺ /IL2 ⁺ спонт.	0,16±0,01	0,05±0,01	0,09±0,01
CD3 ⁺ /IL2 ⁺ стим.	0,45±0,13	0,35±0,05	0,20±0,02
CD3 ⁺ /IL4 ⁺ спонт.	0,05±0,01	0,07±0,01	0,054±0,007

Базисная терапия ветряной оспы включала обработку элементов сыпи 1% спиртовым раствором бриллиантового зеленого, антигистаминные препараты, по показаниям – антипиретики.

В ходе нашего исследования была проведена оценка эффективности ацикловира при ветряной оспе у детей. Для оценки клинической эффективности препарата нами проведено обследование 89 больных с легкой и среднетяжелой формами ветряной оспы, получавших противовирусную терапию. Все дети получали противовирусный препарат ацикловир по схеме 200 мг (для детей в возрасте до двух лет – 100 мг) 5 раз в день перорально в течение 7 дней. В зависимости от сроков начала терапии пациенты были рандомизированы по группам лечения. Первую группу составили дети (n=64), которым терапия ацикловиром начата в течение первых 48 часов от начала заболевания, вторую (n=25) – больные, получавшие препарат с 3-го дня болезни и позже.

Для оценки воздействия ацикловира на количественный состав и функциональное состояние CD3-лимфоцитов, содержащих эндоплазматические цитокины, было проведено исследование показателей иммунного статуса 29 детей в возрасте от 8 месяцев до 7 лет. Основную группу составили 19 детей, которые получали ацикловир по схеме 200 мг (для детей в возрасте до двух лет – 100 мг) 5 раз в день перорально в течение 7 дней, дети контрольной группы (n=10) получали только базисную терапию.

Статистическая обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере при помощи пакета прикладных программ «Microsoft Office» и «Statistica 6.0» фирмы StatSoft Inc. (США).

В зависимости от вида распределения и типа исследуемого признака использовались два класса статистических методов – параметрические и непараметрические. Параметрические методы применялись к количественным признакам, имеющим нормальное распределение. Непараметрические методы использовались для анализа количественных признаков независимо от вида их распределения и для анализа качественных признаков.

С целью анализа количественных данных проводилась оценка вида их распределения по критериям Колмогорова-Смирнова, Лиллефорса, Шапиро-Уилка. Нормальным считалось распределение признака, симметричное относительно своего среднего значения.

Описание количественных данных в зависимости от вида их распределения выполнялось с использованием модуля «Basic statistics / Tables». Производился расчет следующих параметров: число наблюдений, среднее значение, стандартное отклонение, стандартная ошибка среднего.

Сравнение двух независимых групп по количественному признаку с нормальным распределением проводилось с использованием t -критерия Стьюдента для независимых выборок. При сравнении независимых групп с отличным от нормального распределением значений одного или нескольких признаков использовали непараметрический метод U -критерия Манна-Уитни.

В сравнении двух зависимых групп применялся параметрический метод – t -критерий для зависимых выборок и непараметрический метод – вычисление критерия Вилкоксона.

При анализе качественных признаков высчитывали абсолютные частоты и проценты для каждого качественного признака путем построения таблиц частот и процентов в модуле «Basic statistics / Tables» и подмодуле «Frequency tables».

Сравнение групп по качественному признаку реализовалось с помощью построения таблиц сопряженности и дальнейшего анализа на предмет проверки гипотезы о случайности распределения частот с применением методов – χ^2 по Пирсону, χ^2 с поправкой Йетса, точный критерий Фишера.

Для описания взаимосвязи признаков допускались методы параметрического корреляционного анализа Пирсона (r) и непараметрический метод Спирмена (r) [25].

Расчет величины относительного риска (r') производился по формуле В.В. Двойрина [11].

Критический уровень статистической значимости (p) принимался равным 0,05.

Единицы измерений приведены в системе СИ.

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВЕТРЯНОЙ ОСПЫ У ДЕТЕЙ РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

3.1. Клиника, показатели гемограммы и иммунного статуса при ветряной оспе у детей до года

Под наблюдением находилось 23 больных ветряной оспой в возрасте от 2 до 12 месяцев. Из них у 14 детей (60,9%) диагностирована легкая, у 8 (34,8%) – среднетяжелая и у одного пациента (4,3%) – тяжелая форма ветряной оспы.

Преморбидный фон был отягощен у всех детей. Перинатальное поражение центральной нервной системы (гипертензионно-гидроцефальный синдром, миотонический синдром или их сочетание) выявлялось у 18 больных, недоношенность – у 4, гипотрофия – у 7, рахит – у 1, атопический дерматит в стадии ремиссии – у 2 пациентов. 3 ребенка страдали хроническими воспалительными заболеваниями мочевыделительной системы, 3 – железодефицитной анемией. Дети, рожденные ВИЧ-позитивными матерями, составили совокупную группу 11 человек; у 1 ребенка ветряная оспа протекала на фоне хронического вирусного гепатита С малой активности, у 1 – на фоне персистирующей цитомегаловирусной инфекции. В анамнезе имелись сведения о частых вирусных инфекциях у 3 детей, о перенесенном обструктивном бронхите – у 4.

Заболевание начиналось остро, без продромальных явлений. Ведущим симптомом была экзантема, появлявшаяся в первые сутки заболевания (Таблица 3.1). Высыпания имели папуло-везикулезный характер, более чем у половины детей (13 человек) сыпь была обильной, в том числе у 5 – распространялась на слизистые оболочки зева и половых органов. Высыпания сопровождалась кожным зудом всего у 2 детей (не страдающих атопическим

дерматитом). В данной возрастной группе наиболее часто наблюдался катаральный синдром в виде гиперемии зева, кашля, насморка – у 65,2% пациентов. Катаральный конъюнктивит в периоде высыпаний отмечен у одного больного. Повышение температуры тела в периоде высыпаний зарегистрировано у 17 детей, из них фебрильная лихорадка – лишь у 6 пациентов. Симптомы инфекционного токсикоза: недомогание, вялость, снижение аппетита – выявлены у 8 детей.

Таблица 3.1 – Клиническая характеристика ветряной оспы у детей до года

Показатель	абс.	%
Обильная сыпь	13	52,2
Кожный зуд	2	8,7
Энантема	5	21,7
Лихорадка, в т.ч.:	17	73,9
Температура до 38°C	11	47,8
Температура 38–39°C	5	21,7
Температура выше 39°C	1	4,3
Инфекционный токсикоз	8	34,8
Катаральный синдром	15	65,2
Катаральный конъюнктивит	1	4,3

Была оценена продолжительность основных симптомов ветряной оспы и представлена в таблице 3.2.

Таблица 3.2 – Длительность основных клинических симптомов ветряной оспы у детей до года, $M \pm m$

Показатель	Дни
Период высыпаний	4,30±0,20
Лихорадка	2,90±0,40
Температура фебрильная	2,40±0,40

Температура субфебрильная	1,90±0,25
Инфекционный токсикоз	2,00±0,41

Период высыпаний в среднем длился 3–5 дней, у 2 больных отмечено удлинение периода высыпаний до 6, а у одного ребенка – до 7 дней. Формирование корочек начиналось с 3–4 дня болезни. Как фебрильная, так и субфебрильная температура тела регистрировались в течение 2–4 дней, общая же продолжительность лихорадочного периода составляла от 1 до 6 дней. Температура тела оставалась повышенной более 4 суток у 4 детей. Симптомы инфекционного токсикоза сохранялись в течение 1–3 дней.

У 3 пациентов течение заболевания осложнилось присоединением вторичной бактериальной инфекции.

Коррелятивных связей между преморбидным фоном и течением ветряной оспы не выявлено.

Таким образом, для течения ветряной оспы у детей до года было характерно острое начало заболевания, без продромальных явлений, у большинства больных (73,9%) температура тела в периоде высыпаний не превышала субфебрильных цифр, симптомы инфекционного токсикоза были слабо выражены и регистрировались в течение непродолжительного времени, часто встречался катаральный синдром.

В гемограмме острого периода ветряной оспы у детей до года отмечены лейкопения, лимфопения, гранулоцитоз ($p < 0,05$); число моноцитов соответствовало норме ($p > 0,05$) (Таблица 3.3).

Таблица 3.3 – Показатели гемограммы у детей до года с ветряной оспой, $M \pm m$

Показатель, $10^9/\text{л}$	n=23		p ₁	p ₂	p ₃
	I исследование	II исследование			
Лейкоциты	8,11±0,52	11,96±0,74	<0,05	<0,02	<0,02
Лимфоциты	4,34±0,31	7,00±0,61	<0,001	>0,05	<0,05
Гранулоциты	3,19±0,30	4,24±0,33	<0,05	<0,05	<0,02
Моноциты	0,58±0,05	0,72±0,09	>0,05	>0,05	>0,05

Примечание. p_1 – сравнение I исследования с нормой, p_2 – сравнение II исследования с нормой, p_3 – сравнение показателей в динамике.

В периоде реконвалесценции нарастало число лейкоцитов, гранулоцитов, лимфоцитов ($p < 0,02$ по сравнению со стартовыми показателями). Лейкопения сменялась лейкоцитозом ($p < 0,02$), число лимфоцитов увеличилось до нормы ($p > 0,05$), количество гранулоцитов превышало нормативные значения в 2 раза ($p < 0,02$), численность моноцитов не изменялась.

Иммунологическое исследование проведено у 17 детей с ветряной оспой в возрасте от 4 до 12 месяцев. Результаты представлены в таблицах 3.4, 3.5.

Таблица 3.4 – Показатели врожденного и адаптивного иммунитета у детей до года с ветряной оспой, $M \pm m$

Показатель	n=17		p_1	p_2	p_3
	I исследование	II исследование			
АФ нейтрофилов, $10^9/л$	2,87±0,25	3,83±0,28	>0,05	<0,002	<0,05
АФ моноцитов, $10^9/л$	0,47±0,04	0,57±0,08	>0,05	>0,05	>0,05
БА лейкоцитов, %	31,66±2,61	40,10±3,79	>0,05	>0,05	>0,05
НСТ-тест спонт., %	15,65±1,24	13,73±2,22	>0,05	>0,05	>0,05
НСТ-тест стим., %	22,18±1,78	21,55±3,02	<0,05	<0,05	>0,05
CD16-лимфоциты, $10^9/л$	0,41±0,05	0,50±0,09	>0,05	>0,05	>0,05
CD20-лимфоциты, $10^9/л$	0,96±0,12	2,08±0,31	<0,001	>0,05	<0,05
Ig G, г/л	5,79±0,46	6,79±0,69	<0,002	<0,002	>0,05
Ig M, г/л	1,38±0,08	1,55±0,17	<0,001	<0,002	>0,05
Ig A, г/л	0,36±0,03	0,43±0,05	>0,05	>0,05	>0,05
ЦИК, ед. оп. пл.	70,93±7,42	77,90±16,00	<0,001	<0,001	>0,05
CD3-лимфоциты, $10^9/л$	2,91±0,24	4,23±0,33	<0,05	>0,05	<0,05
CD4-лимфоциты, $10^9/л$	1,75±0,16	2,63±0,27	<0,002	>0,05	<0,05
CD8-лимфоциты, $10^9/л$	1,02±0,09	1,36±0,17	>0,05	>0,05	>0,05

Примечание. p_1 – сравнение I исследования с нормой, p_2 – сравнение II исследования с нормой, p_3 – сравнение показателей в динамике.

Период высыпания характеризовался следующими показателями врожденного иммунитета: численность натуральных киллеров, активность моноцитарного и нейтрофильного фагоцитоза, метаболическая функция нейтро-

филов и бактерицидная активность лейкоцитов не отличались от нормы ($p>0,05$), отмечено снижение стимулированного НСТ-теста ($p<0,05$). Со стороны гуморального адаптивного ответа регистрировались снижение численности CD20-лимфоцитов, повышенное содержание Ig M и Ig G, высокий уровень ЦИК ($p<0,05$). В клеточном звене определялись нормальные значения цитотоксических лимфоцитов ($p>0,05$), уменьшение количества CD3-лимфоцитов за счет CD4-клеток ($p<0,05$). При изучении цитокинового профиля Т-лимфоцитов было выявлено снижение числа CD3⁺/IL2⁺-клеток ($p<0,001$) на фоне нормальных значений CD3⁺/IFN γ ⁺-, CD3⁺/TNF α ⁺-, CD3⁺/IL4⁺-лимфоцитов ($p>0,05$). Показатели стимулированной цитокинсинтезирующей способности CD3⁺/IFN γ ⁺-, CD3⁺/TNF α ⁺-, CD3⁺/IL2⁺-лимфоцитов не отличались от нормы ($p>0,05$).

Таблица 3.5 – Показатели CD3⁺/IFN γ ⁺-, CD3⁺/TNF α ⁺-, CD3⁺/IL2⁺-, CD3⁺/IL4⁺-лимфоцитов у детей до года с ветряной оспой, M \pm m

Показатели, 10 ⁹ /л	n=16		p ₁	p ₂	p ₃
	I исследование	II исследование			
CD3 ⁺ /IFN γ ⁺ спонт.	0,07 \pm 0,01	0,07 \pm 0,02	>0,05	>0,05	>0,05
CD3 ⁺ /IFN γ ⁺ стим.	0,63 \pm 0,08	0,65 \pm 0,10	>0,05	>0,05	>0,05
CD3 ⁺ /TNF α ⁺ спонт.	0,08 \pm 0,01	0,09 \pm 0,02	>0,05	>0,05	>0,05
CD3 ⁺ /TNF α ⁺ стим.	0,73 \pm 0,07	0,79 \pm 0,10	>0,05	>0,05	>0,05
CD3 ⁺ /IL2 ⁺ спонт.	0,05 \pm 0,01	0,07 \pm 0,016	<0,001	<0,001	<0,05
CD3 ⁺ /IL2 ⁺ стим.	0,59 \pm 0,05	0,57 \pm 0,09	>0,05	>0,05	>0,05
CD3 ⁺ /IL4 ⁺ спонт.	0,06 \pm 0,01	0,07 \pm 0,02	>0,05	>0,05	>0,05
Индекс поляризации	1,52 \pm 0,12	1,41 \pm 0,15	–	–	>0,05

Примечание. p₁ – сравнение I исследования с нормой, p₂ – сравнение II исследования с нормой, p₃ – сравнение показателей в динамике.

В период исчезновения клинических симптомов наблюдалось повышение поглотительной активности нейтрофилов ($p<0,002$), при этом показатель их функционального резерва по данным стимулированного НСТ-теста оставался сниженным ($p<0,05$). В гуморальном звене в периоде ранней реконвалесценции число В-лимфоцитов возросло до уровня здоровых детей ($p>0,05$);

сохранялись высокие значения Ig M, Ig G, ЦИК ($p < 0,002$). При оценке клеточного иммунитета показатели CD3-, CD4-лимфоцитов приближались к норме ($p > 0,05$). Число CD3⁺/IL2⁺-клеток хотя и увеличивалось в динамике заболевания, но оставалось ниже нормального уровня ($p < 0,05$).

Таким образом, период высыпания ветряной оспы у детей первого года жизни, несмотря на снижение показателей клеточного иммунитета, характеризовался достаточной напряженностью врожденного и гуморального адаптивного иммунного ответа при нормальных значениях цитотоксических и CD3⁺/IFN γ ⁺-лимфоцитов, обеспечивающих противовирусную защиту.

3.2. Клиника, показатели гемограммы и иммунного статуса при ветряной оспе у детей от года до трех лет

Проведено обследование 43 больных ветряной оспой в возрасте от года до трех лет, из них 26 детям (60,5%) поставлен диагноз легкой и 17 (39,5%) – среднетяжелой формы ветряной оспы.

При анализе анамнестических данных неврологическая патология выявлена у 26 больных, хронические заболевания почек и желудочно-кишечного тракта – у 10 детей, эндокринная патология (гипотиреоз) – у 1 ребенка. 5 детей были рождены ВИЧ-позитивными матерями, у 8 пациентов в анамнезе имелись сведения о частых респираторных вирусных инфекциях, у 4 – о проявлениях атопического дерматита, у 6 больных – о рецидивирующем обструктивном бронхите. У 7 детей ветряная оспа возникала на фоне ВИЧ-инфекции.

Заболевание начиналось остро. Продромальные явления, отмеченные только у двух больных, в виде недомогания, потливости, фебрильной лихорадки, продолжались в течение двух суток (Таблица 3.6). Высыпания на коже с первого дня болезни регистрировались у 95% больных, с третьего – у всех. Экзантема имела везикулезный характер, у 19 больных (44,2%) она была

обильной, у 14 (32,6%) – в процесс вовлекались слизистые оболочки зева, половых органов. 8 детей (18,6%) предъявляли жалобы на кожный зуд. Острый период ветряной оспы характеризовался подъемом температуры тела до фебрильных цифр у 15 больных (34,9%), у 18 больных (41,9%) лихорадка не превышала 38°C, у 10 пациентов (23,2%) температура тела оставалась нормальной. Симптомы инфекционного токсикоза наблюдались у 12 детей (27,9%), катаральный синдром – у 17 (39,5%), катаральный конъюнктивит – у 1 больного (2,3%). Диспепсические явления встречались у 2 больных (4,7%): рвота – у 1, разжиженный стул – у 1 больного.

Таблица 3.6 – Клиническая характеристика ветряной оспы у детей от года до трех лет

Показатель	абс.	%
Продромальные явления	2	4,7
Обильная сыпь	19	44,2
Кожный зуд	8	18,6
Энантема	14	32,6
Лихорадка, в т.ч.:	33	76,7
Температура до 38°C	18	41,9
Температура 38–39°C	14	32,6
Температура выше 39°C	1	2,3
Инфекционный токсикоз	12	27,9
Катаральный синдром	17	39,5
Катаральный конъюнктивит	1	2,3
Рвота	1	2,3
Диарея	1	2,3

Длительность периода высыпаний (Таблица 3.7) в данной возрастной группе составляла от 3 до 5 дней, удлинение периода высыпаний до 6 дней отмечено у 2 больных (4,7%). Температура тела оставалась повышенной в

течение 2–4 дней, лихорадочный период продолжался более 4 дней у 5 детей (11,6%). Симптомы инфекционного токсикоза определялись в течение 2–6 дней.

У 5 больных в возрасте от года до трех лет (11,6%) развились осложнения ветряной оспы в виде бактериального инфицирования элементов сыпи.

При анализе преморбидного состояния детей взаимосвязей между преморбидным фоном и клиническим течением ветряной оспы не обнаружено.

Таблица 3.7 – Длительность основных клинических симптомов ветряной оспы у детей от года до трех лет, $M \pm m$

Показатель	Дни
Период высыпаний	4,10±0,10
Лихорадка	2,60±0,30
Температура фебрильная	2,20±0,31
Температура субфебрильная	1,30±0,12
Инфекционный токсикоз	3,75±0,35

Таким образом, при ветряной оспе у детей от года до трех лет наблюдалась типичная клиническая картина заболевания: острое начало, классическая полиморфная сыпь с толчкообразным подсыпанием, лихорадка, умеренно выраженные симптомы инфекционного токсикоза.

Изменения гемограммы в остром периоде болезни у детей от года до трех лет, так же как и у детей грудного возраста, характеризовались развитием лейкопении, лимфопении ($p < 0,05$) (Таблица 3.8). Помимо этого, наблюдалось снижение числа моноцитов, нейтрофилов ($p < 0,05$).

Таблица 3.8 – Показатели гемограммы при ветряной оспе у детей от года до трех лет, $M \pm m$

Показатель, $10^9/\text{л}$	n=43		p ₁	p ₂	p ₃
	I исследование	II исследование			

Лейкоциты	6,83±0,32	8,75±0,53	<0,001	>0,05	<0,05
Лимфоциты	3,57±0,23	4,96±0,34	<0,05	>0,05	<0,01
Гранулоциты	2,57±0,17	2,90±0,22	<0,001	<0,01	>0,05
Моноциты	0,56±0,04	0,53±0,04	<0,05	<0,05	>0,05

Примечание. p_1 – сравнение I исследования с нормой, p_2 – сравнение II исследования с нормой, p_3 – сравнение показателей в динамике.

К 9–14 дню болезни отмечена нормализация показателей лейкоцитов и лимфоцитов ($p<0,05$ в динамике), численность моноцитов и нейтрофилов оставалась сниженной ($p<0,05$).

Иммунологически обследован 31 пациент данной возрастной группы. Иммунологическая перестройка в остром периоде ветряной оспы у детей от года до трех лет (Таблицы 3.9, 3.10) сопровождалась изменением показателей врожденного иммунитета: снижением фагоцитарной активности нейтрофилов и моноцитов ($p<0,05$). Как и у детей первого года жизни, показатели бактерицидной активности лейкоцитов и кислородзависимого киллинга нейтрофилов не отличались от нормы ($p>0,05$), но функциональный резерв нейтрофилов был снижен ($p<0,05$). Количество натуральных киллеров превышало норму ($p<0,05$).

Таблица 3.9 – Показатели врожденного и адаптивного иммунитета при ветряной оспе у детей от года до трех лет, $M\pm m$

Показатель	n=31		p_1	p_2	p_3
	I исследо- вание	II исследо- вание			
АФ нейтрофилов, $10^9/л$	2,40±0,18	2,57±0,20	<0,02	<0,05	>0,05
АФ моноцитов, $10^9/л$	0,42±0,03	0,40±0,03	<0,05	<0,05	>0,05
БА лейкоцитов, %	32,09±1,83	31,90±2,40	>0,05	>0,05	>0,05
НСТ-тест спонт., %	18,28±2,08	21,48±3,34	>0,05	>0,05	>0,05
НСТ-тест стим., %	25,03±2,35	28,05±3,24	<0,001	<0,02	>0,05
CD16-лимфоциты, $10^9/л$	0,27±0,03	0,39±0,06	<0,05	<0,01	>0,05
CD20-лимфоциты, $10^9/л$	0,68±0,04	1,13±0,10	<0,05	>0,05	<0,001
Ig G, г/л	7,61±0,40	8,90±0,51	>0,05	>0,05	>0,05
Ig M, г/л	1,44±0,12	1,69±0,12	>0,05	>0,05	>0,05
Ig A, г/л	0,47±0,05	0,53±0,06	<0,01	<0,001	>0,05

ЦИК, ед. оп. пл.	85,41±6,42	94,94±4,81	<0,001	<0,001	>0,05
CD3-лимфоциты, 10 ⁹ /л	2,52±0,18	3,34±0,24	>0,05	>0,05	>0,05
CD4-лимфоциты, 10 ⁹ /л	1,33±0,09	1,85±0,15	<0,05	>0,05	<0,01
CD8-лимфоциты, 10 ⁹ /л	1,06±0,09	1,29±0,13	>0,05	>0,05	>0,05

Примечание. p₁ – сравнение I исследования с нормой, p₂ – сравнение II исследования с нормой, p₃ – сравнение показателей в динамике.

Адаптивный гуморальный иммунный ответ характеризовался низкими значениями В-лимфоцитов на фоне повышения содержания Ig A и ЦИК (p<0,05), значения Ig M и Ig G соответствовали норме (p>0,05). Со стороны клеточного звена наблюдалась CD4-лимфопения (p<0,05) при нормальных значениях CD8-лимфоцитов (p>0,05). Число CD3⁺/TNFα-клеток было снижено (p<0,05), количество лимфоцитов, содержащих IFNγ, IL2 и IL4, и значения индуцированной секреции IFNγ, TNFα, IL2 не отличались от показателей здоровых детей (p>0,05).

В динамике заболевания сохранялись снижение поглотительной активности нейтрофилов и моноцитов, низкие значения стимулированного НСТ-теста (p<0,05) при нормальных показателях бактерицидной активности лейкоцитов и спонтанного НСТ-теста (p>0,05); значения CD16-лимфоцитов превышали норму (p<0,05). Гуморальный иммунитет – отмечено возрастание числа В-лимфоцитов до нормальных значений (p>0,05), содержание Ig A и ЦИК оставалось повышенным (p<0,05). При оценке показателей клеточного иммунитета выявлена нормализация численности Т-хелперов (p>0,05); количество CD3-лимфоцитов, содержащих цитоплазматические цитокины и продуцирующих их в ответ на стимуляцию, было идентично здоровым детям (p>0,05).

Таблица 3.10 – Показатели CD3⁺/IFNγ⁺-, CD3⁺/TNFα⁺-, CD3⁺/IL2⁺-,

CD3⁺/IL4⁺-лимфоцитов при ветряной оспе у детей от года до трех лет, M±m

Показатели, 10 ⁹ /л	n=30		p ₁	p ₂	p ₃
	I исследо- вание	II исследова- ние			
CD3 ⁺ /IFNγ ⁺ спонт.	0,07±0,01	0,08±0,01	>0,05	>0,05	>0,05
CD3 ⁺ /IFNγ ⁺ стим.	0,68±0,07	0,85±0,14	>0,05	>0,05	>0,05

CD3 ⁺ /TNFα ⁺ спонт.	0,08±0,01	0,10±0,02	<0,05	>0,05	>0,05
CD3 ⁺ /TNFα ⁺ стим.	0,70±0,07	0,90±0,16	>0,05	>0,05	>0,05
CD3 ⁺ /IL2 ⁺ спонт.	0,05±0,01	0,06±0,01	>0,05	>0,05	>0,05
CD3 ⁺ /IL2 ⁺ стим.	0,43±0,04	0,51±0,06	>0,05	>0,05	>0,05
CD3 ⁺ /IL4 ⁺ спонт.	0,04±0,01	0,06±0,01	>0,05	>0,05	>0,05
Индекс поляризации	0,73±0,17	0,31±0,18	–	–	>0,05

Примечание. p₁ – сравнение I исследования с нормой, p₂ – сравнение II исследования с нормой, p₃ – сравнение показателей в динамике.

Итак, иммунограмма острого периода ветряной оспы у детей раннего возраста характеризовалась угнетением опсоно-фагоцитарной системы при сохранении функциональной активности гуморального иммунитета и достаточным содержанием цитотоксических (CD8, CD16) и CD3⁺/IFNγ⁺-, CD3⁺/IL2⁺-лимфоцитов, обеспечивающих клеточно-опосредованные иммунные реакции.

3.3. Клиника, показатели гемограммы и иммунного статуса при ветряной оспе у детей старше трех лет

Группу детей старше трех лет составили 48 больных, из них – 18 пациентов (37,5%) с легкой, 17 (35,4%) – со среднетяжелой, 13 (27,1%) – с тяжелой формами ветряной оспы.

Преморбидный фон был отягощен у 24 детей (50%): поражение ЦНС (резидуальная цереброорганическая недостаточность) выявлялось у 14 детей (29,2%), атопический дерматит в стадии ремиссии – у 6 (12,5%), бронхиальная астма в межприступном периоде – у 2 больных (4,2%). Ветряная оспа возникала в периоде реконвалесценции энтеровирусного менингита у 1 девочки (2,1%), на фоне хронической патологии пищеварительной и мочевыделительной системы – у 5 детей (10,4%). У 1 больной преморбидное состояние отягощалось наличием ВИЧ-инфекции.

Ветряная оспа начиналась остро, с появления в первые сутки типичной везикулезной сыпи. У 2 больных (4,2%) прослеживался продромальный пе-

риод в течение двух дней, во время которого наблюдались головная боль, субфебрилитет (Таблица 3.11). Высыпания были обильными у 30 детей (62,5%), энантема отмечена у 21 ребенка (43,8%). Интенсивный кожный зуд в периоде высыпаний беспокоил 35 детей (72,9%). Период высыпаний в данной возрастной группе продолжался от 2 до 7 дней (Таблица 3.12), подсыпание элементов сыпи дольше 5 дней выявлено у 7 больных (14,6%). Температура тела повышалась до фебрильных цифр у 23 больных (47,9%), из них у 9 детей (18,8%) – выше 39°C. Длительность лихорадки составляла 3–5 дней, увеличение продолжительности лихорадочного периода свыше 4 дней зарегистрировано у 13 детей (27,1%). Симптомы инфекционного токсикоза, определявшиеся у 29 пациентов (60,4%), сохранялись от 3 до 7 дней. Катаральный синдром отмечался у 18 больных (37,5%), диарея – у 3 (6,3%).

Таблица 3.11 – Клиническая характеристика ветряной оспы у детей старше трех лет

Показатель	абс.	%
Продромальные явления	2	4,2
Обильная сыпь	30	62,5
Кожный зуд	35	72,9
Энантема	21	43,8
Лихорадка, в т.ч.:	38	79,2
Температура до 38°C	15	31,3
Температура 38–39°C	14	29,2
Температура выше 39°C	9	18,8
Инфекционный токсикоз	29	60,4
Катаральный синдром	18	37,5
Диарея	3	6,3

Таблица 3.12 – Длительность основных клинических симптомов ветряной оспы у детей старше трех лет, $M \pm m$

Показатель	Дни
Период высыпаний	4,27±0,20
Лихорадка	3,85±0,30
Температура фебрильная	3,21±0,37
Температура субфебрильная	2,26±0,30
Инфекционный токсикоз	3,60±0,42

У 11 детей данной возрастной группы (22,9%) наблюдалось вовлечение ЦНС в патологический процесс при ветряной оспе. Осложнения в виде вторичного бактериального инфицирования элементов сыпи развились у 7 детей (14,6%).

Таким образом, клиническая картина ветряной оспы у детей старше трех лет характеризовалась острым началом заболевания, подъемом температуры тела и выраженными симптомами инфекционного токсикоза, которые регистрировались в 2 раза чаще, чем у детей первых трех лет жизни (60% против 30%, $p < 0,05$). У детей старшего возраста происходило удлинение лихорадочного периода по сравнению с больными в возрасте до трех лет (3,85±0,30 против 2,69±0,24 дня, $p < 0,05$), увеличивалась продолжительность фебрильной лихорадки (3,21±0,37 в сравнении с 2,28±0,23 дня, $p < 0,05$); в 7 раз чаще, чем у детей раннего возраста, отмечался подъем температуры тела выше 39°C ($p < 0,05$). Ветряночные высыпания наиболее часто сопровождались кожным зудом у больных старшего возраста (72,9% против 15,2% у детей раннего возраста, $p < 0,05$). Поражение ЦНС при ветряной оспе наблюдалось только у детей в возрастной группе старше трех лет. Возрастная особенность ветряной оспы у детей дошкольного и младшего школьного возраста заключалась в увеличении числа тяжелых форм болезни.

Картина периферической крови в остром периоде ветряной оспы у детей старше трех лет, как и в предыдущих возрастных группах, характеризовалась развитием лейкопении, лимфопении ($p < 0,05$) (Таблица 3.13). Отмечено снижение числа гранулоцитов и моноцитов ($p < 0,05$).

В динамике заболевания происходило нарастание численности лейкоцитов, лимфоцитов, гранулоцитов ($p < 0,05$ по сравнению со стартовыми показателями). Показатели лейкоцитов, моноцитов, гранулоцитов приближались к норме ($p > 0,05$), значения лимфоцитов были высокими ($p < 0,05$).

Таблица 3.13 – Показатели гемограммы при ветряной оспе у детей старше трех лет, $M \pm m$

Показатель, $10^9/л$	n=48		p ₁	p ₂	p ₃
	I исследование	II исследование			
Лейкоциты	5,29±0,28	7,46±0,33	<0,001	>0,05	<0,001
Лимфоциты	2,38±0,23	3,41±0,19	<0,05	<0,05	<0,001
Гранулоциты	2,72±0,21	3,59±0,27	<0,05	>0,05	<0,05
Моноциты	0,44±0,03	0,46±0,03	<0,05	>0,05	>0,05

Примечание. p₁ – сравнение I исследования с нормой, p₂ – сравнение II исследования с нормой, p₃ – сравнение показателей в динамике.

Иммунологическое обследование проведено 23 детям в возрасте старше трех лет. Ветряная оспа в периоде высыпаний у детей этой возрастной группы характеризовалась следующими показателями врожденного иммунитета: уменьшением численности натуральных киллеров, активно фагоцитирующих нейтрофилов ($p < 0,05$) (Таблица 3.14). Остальные показатели неспецифического ответа не изменялись ($p > 0,05$). При изучении гуморального адаптивного иммунитета выявлено высокое содержание ЦИК и снижение В-лимфоцитов ($p < 0,05$); уровни иммуноглобулинов классов G, M, A не отличались от нормативных ($p > 0,05$). В клеточном звене иммунитета наблюдалось снижение количества субпопуляций лимфоцитов – CD4-, CD3⁺/TNF α -, CD3⁺/IL2⁻, CD3⁺/IL4⁻-клеток ($p < 0,05$) (Таблицы 3.14, 3.15). Т-лимфоциты, CD8- и CD3⁺/IFN γ ⁺-клетки были в пределах нормы ($p > 0,05$). Регистрировалось увеличение стимулированной продукции IL2 ($p < 0,05$).

В периоде ранней реконвалесценции численность натуральных киллеров, фагоцитарная активность нейтрофилов возрастали до значений здоровых детей

($p < 0,05$ по сравнению со стартовыми показателями), количество моноцитов соответствовало норме ($p > 0,05$). Со стороны гуморального звена определялись снижение содержания Ig A, сохранялся высокий уровень ЦИК ($p < 0,05$), число В-лимфоцитов нормализовалось ($p < 0,05$ при сопоставлении с результатами первого исследования). Клеточный иммунитет: отмечался лимфоцитоз за счет увеличения числа CD3 и цитотоксических клеток ($p < 0,05$). В динамике происходило нарастание и нормализация ко второй неделе заболевания показателей CD4-, CD3+/TNF α -, CD3+/IL4-лимфоцитов. Количество CD3+/IL2+-клеток оставалось ниже нормы ($p < 0,05$). Стимулированный синтез IL2 превышал норму в 1,7 раза ($p < 0,05$).

Таблица 3.14 – Показатели врожденного и адаптивного иммунитета при ветряной оспе у детей старше трех лет, $M \pm m$

Показатель	n=23		p ₁	p ₂	p ₃
	I исследование	II исследование			
АФ нейтрофилов, 10 ⁹ /л	2,46±0,19	3,28±0,23	<0,05	>0,05	<0,05
АФ моноцитов, 10 ⁹ /л	0,35±0,03	0,39±0,03	>0,05	>0,05	>0,05
БА лейкоцитов, %	32,11±1,60	33,50±2,44	>0,05	>0,05	>0,05
НСТ-тест спонт., %	10,26±1,60	12,16±2,31	>0,05	>0,05	>0,05
НСТ-тест стим., %	16,43±2,23	16,15±2,07	>0,05	>0,05	>0,05
CD16-лимфоциты, 10 ⁹ /л	0,19±0,02	0,33±0,04	<0,02	>0,05	<0,05
CD20-лимфоциты, 10 ⁹ /л	0,36±0,04	0,61±0,07	<0,05	>0,05	<0,005
Ig G, г/л	10,00±0,50	9,72±0,59	>0,05	>0,05	>0,05
Ig M, г/л	1,79±0,14	1,61±0,13	>0,05	>0,05	>0,05
Ig A, г/л	0,91±0,11	0,74±0,08	>0,05	<0,05	>0,05
ЦИК, ед. оп. пл.	101,00±6,82	84,00±6,64	<0,001	<0,001	>0,05
CD3-лимфоциты, 10 ⁹ /л	1,79±0,20	2,41±0,15	>0,05	<0,05	<0,002
CD4-лимфоциты, 10 ⁹ /л	0,87±0,08	1,26±0,10	<0,05	>0,05	<0,05
CD8-лимфоциты, 10 ⁹ /л	0,71±0,07	1,02±0,08	>0,05	<0,05	<0,05

Примечание. p₁ – сравнение I исследования с нормой, p₂ – сравнение II исследования с нормой, p₃ – сравнение показателей в динамике.

Таблица 3.15 – Показатели CD3+/IFN γ -, CD3+/TNF α -, CD3+/IL2-, CD3+/IL4-лимфоцитов при ветряной оспе у детей старше трех лет, $M \pm m$

Показатели, 10 ⁹ /л	n=21		p ₁	p ₂	p ₃
	I исследование	II исследование			

CD3 ⁺ /IFN γ ⁺ спонт.	0,05 \pm 0,01	0,05 \pm 0,01	>0,05	>0,05	>0,05
CD3 ⁺ /IFN γ ⁺ стим.	0,46 \pm 0,05	0,66 \pm 0,11	>0,05	>0,05	>0,05
CD3 ⁺ /TNF α ⁺ спонт.	0,06 \pm 0,01	0,09 \pm 0,02	<0,001	>0,05	<0,05
CD3 ⁺ /TNF α ⁺ стим.	0,57 \pm 0,08	0,74 \pm 0,10	>0,05	>0,05	>0,05
CD3 ⁺ /IL2 ⁺ спонт.	0,03 \pm 0,006	0,04 \pm 0,01	<0,001	<0,02	>0,05
CD3 ⁺ /IL2 ⁺ стим.	0,28 \pm 0,03	0,35 \pm 0,05	<0,05	<0,05	>0,05
CD3 ⁺ /IL4 ⁺ спонт.	0,03 \pm 0,007	0,06 \pm 0,01	<0,05	>0,05	<0,05
Индекс поляризации	0,40 \pm 0,19	0,20 \pm 0,10	–	–	>0,05

Примечание. p_1 – сравнение I исследования с нормой, p_2 – сравнение II исследования с нормой, p_3 – сравнение показателей в динамике.

Итак, для возрастной группы детей старше трех лет в периоде высыпаний ветряной оспы было характерно угнетение врожденного и адаптивного клеточного иммунитета при нормальной функциональной активности гуморального звена.

Таким образом, в результате проведенных исследований установлены общие закономерности иммунологической перестройки при ветряной оспе у детей. Независимо от возраста гуморальный иммунный ответ характеризовался достаточной напряженностью – содержание иммуноглобулинов не уменьшалось, на фоне В-лимфопении регистрировались высокие показатели ЦИК. Учитывая, что снижения функциональной активности В-лимфоцитов не наблюдалось, низкие значения В-клеток в периферической крови можно объяснить их трансформацией в плазматические клетки и миграцией в лимфоидные ткани. При исследовании Т-клеточного звена отмечены лимфопения и низкие показатели CD4-лимфоцитов. Цитотоксические лимфоциты и Т-клетки, содержащие IFN γ , оставались в пределах нормы на протяжении всего периода наблюдения. Индекс поляризации во всех возрастных группах в остром периоде болезни имел положительные значения, что свидетельствует о преимущественной направленности иммунного ответа по Th1-типу и подтверждает данные о ведущей роли специфического Т-клеточного иммунитета в иммунопатогенезе ветряной оспы. В периоде реконвалесценции общей характеристикой было нарастание показателей лимфоцитов и их субпопуляций

– CD4-, CD20-клеток до нормативных значений, содержание ЦИК оставалось высоким.

Выявлены следующие возрастные особенности врожденного и адаптивного иммунитета при ветряной оспе у детей (рисунки 2–9).

Со стороны неспецифических механизмов защиты – у детей первого года жизни развивался нейтрофилез; для детей старше года были характерны гранулоцитопения, моноцитопения и снижение поглотительной активности нейтрофилов, в группе детей от года до трех лет также отмечалась низкая активность фагоцитоза моноцитов. Супероксидная активность нейтрофилов во всех возрастных группах была нормальной, но у детей раннего возраста отмечено снижение их функционального резерва. В периоде реконвалесценции у детей грудного возраста отмечались гранулоцитоз и высокая фагоцитарная активность нейтрофилов. У детей старше трех лет происходила нормализация показателей фагоцитарной системы. В группе детей от года до трех лет снижение численных показателей и угнетение функциональной активности фагоцитарной системы было наиболее выраженным и сохранялось на протяжении всего заболевания, т.е. дети этого возраста составляют группу риска по формированию бактериальных осложнений. Число натуральных киллеров у наблюдаемых детей первых трех лет жизни превышало норму в 1,5 раза, а у пациентов старше трех лет в остром периоде было снижено, в периоде реконвалесценции – нормализовалось.

При изучении факторов гуморального адаптивного ответа выявлены высокие показатели Ig M и Ig G у детей до года. Увеличение содержания Ig G у детей грудного возраста, вероятно, отражает формирование первичного иммунного ответа на фоне сохраняющихся материнских антител. Снижение показателей системы фагоцитоза у детей в возрасте от года до трех лет компенсировалось повышением уровня Ig A. У детей старшего возраста содержание иммуноглобулинов не изменялось.

Исследование клеточного иммунитета показало, что в острый период ветряной оспы у детей грудного возраста уменьшалось количество в перифе-

рической крови CD3⁺/IL2⁺-клеток; у детей от года до трех лет наблюдались низкие показатели CD3⁺/TNFα⁺-лимфоцитов; у детей старше трех лет регистрировалось снижение спонтанной продукции как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов: TNFα, IL2, IL4. В периоде реконвалесценции у детей до года и старше трех лет сохранялось снижение количества CD3⁺/IL2⁺-клеток.

Выявленные различия иммунного ответа обуславливают возрастные особенности клинической картины ветряной оспы. Можно предполагать, что возникающие в ответ на антигенное воздействие снижение численности натуральных киллеров и супрессия иммунорегуляторных цитокинпродуцирующих CD3-лимфоцитов способствуют формированию тяжелой формы заболевания у детей старше трех лет. Напротив, у детей до года, CD16-лимфоциты, как фактор врожденного иммунитета, элиминировали пораженные вирусом клетки, высокое содержание Ig M и Ig G обеспечивало связывание вирусного антигена, увеличение числа функционально активных нейтрофилов было направлено на нейтрализацию образующихся ЦИК, что приводило к развитию преимущественно легкой формы ветряной оспы у детей грудного возраста.

Таким образом, соотношение форм тяжести болезни в отдельных возрастных группах было различным.

Форма тяжести инфекционного заболевания косвенно отражает взаимодействие возбудителя и макроорганизма и зависит от возрастных особенностей адаптивно-компенсаторных реакций врожденного и адаптивного иммунитета.

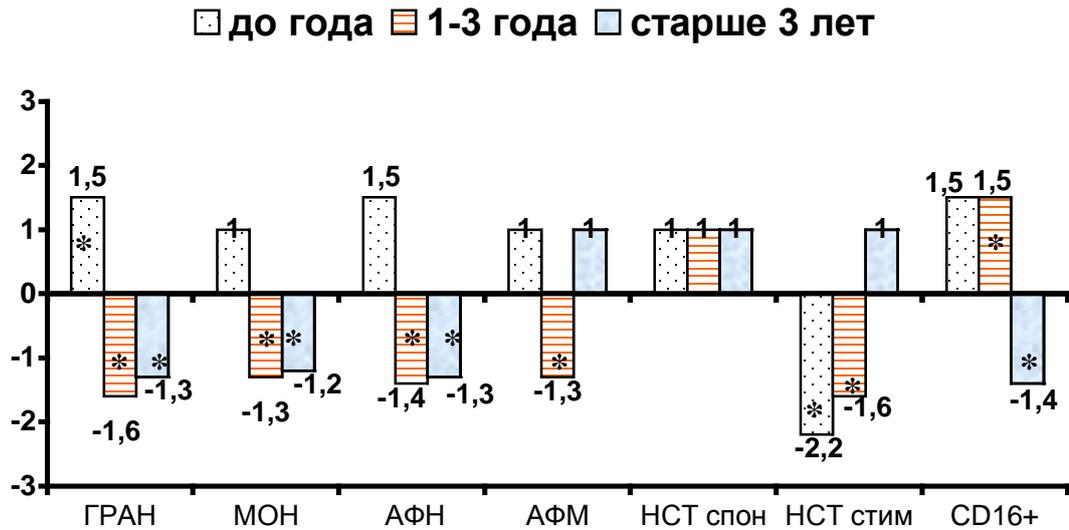


Рисунок 2 – Относительные показатели врожденного иммунитета у детей в остром периоде ветряной оспы (по отношению к среднему значению нормы).

* – $p < 0,05$ при сопоставлении показателей с нормой.

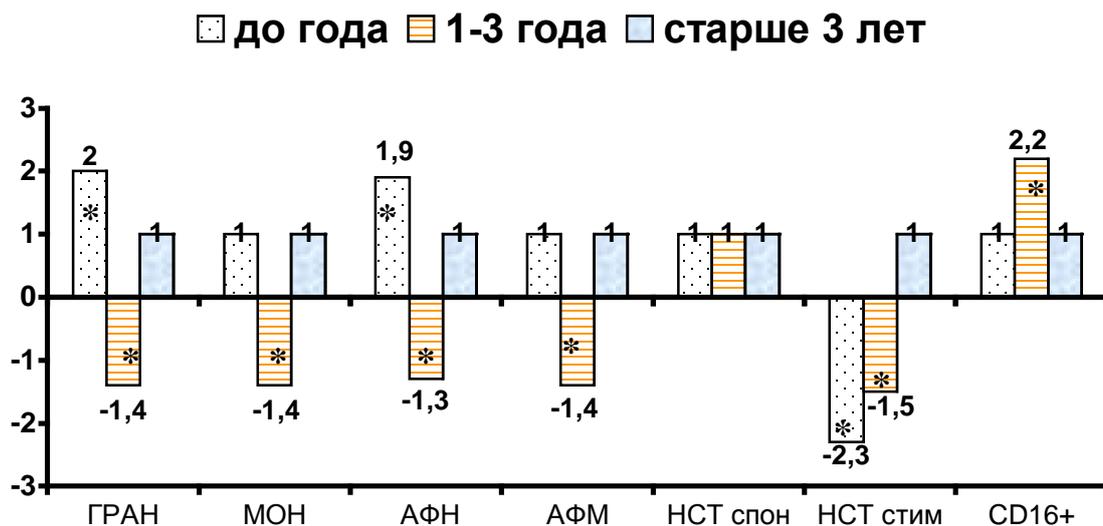


Рисунок 3 – Относительные показатели врожденного иммунитета у детей в периоде реконвалесценции ветряной оспы (по отношению к среднему значению нормы).

* – $p < 0,05$ при сопоставлении показателей с нормой.

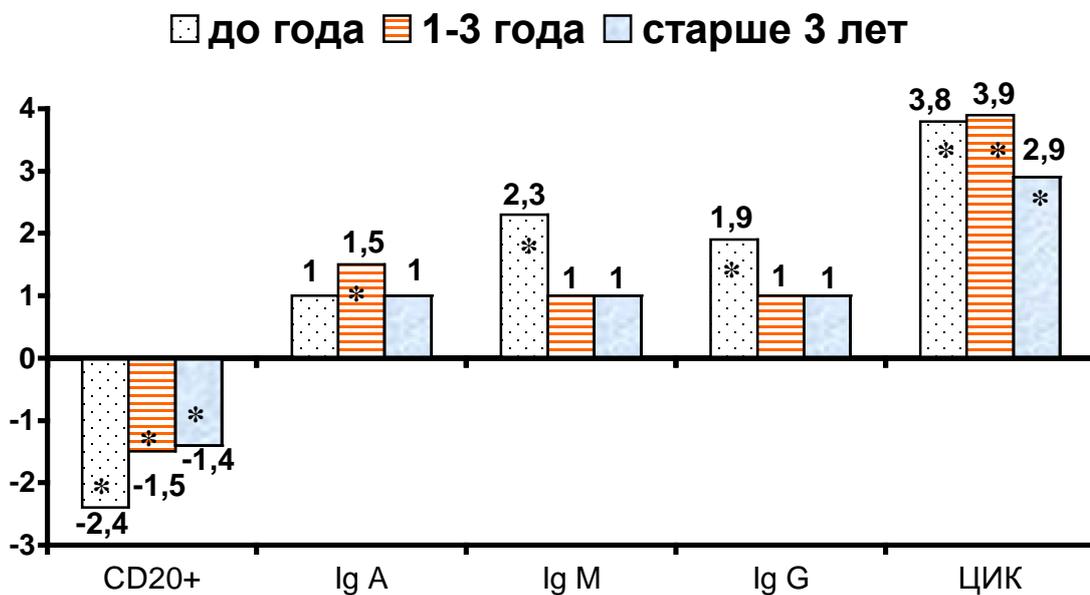


Рисунок 4 – Относительные показатели гуморального иммунитета у детей в остром периоде ветряной оспы (по отношению к среднему значению нормы).

* – $p < 0,05$ при сопоставлении показателей с нормой.

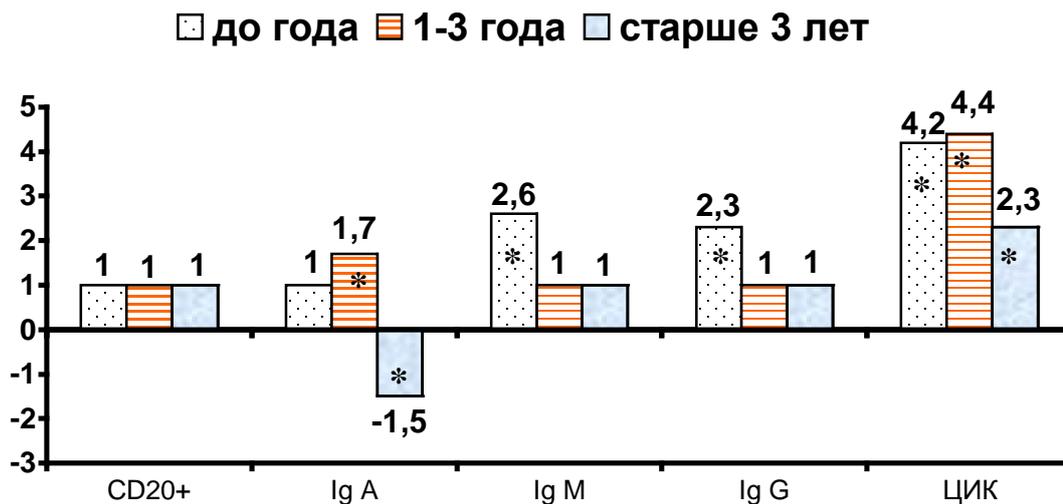


Рисунок 5 – Относительные показатели гуморального иммунитета у детей в периоде реконвалесценции ветряной оспы (по отношению к среднему значению нормы).

* – $p < 0,05$ при сопоставлении показателей с нормой.

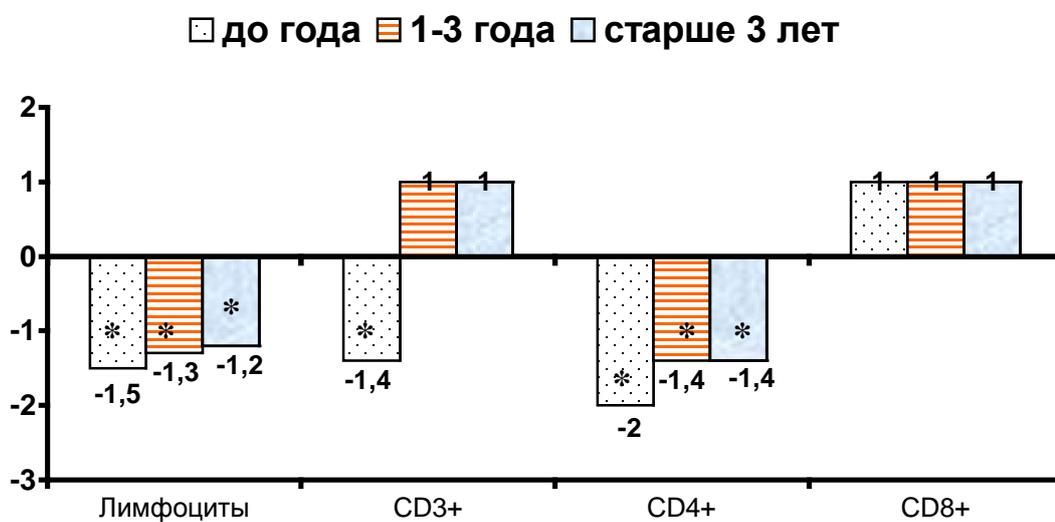


Рисунок 6 – Относительные показатели клеточного иммунитета у детей в остром периоде ветряной оспы (по отношению к среднему значению нормы).

* – $p < 0,05$ при сопоставлении показателей с нормой.

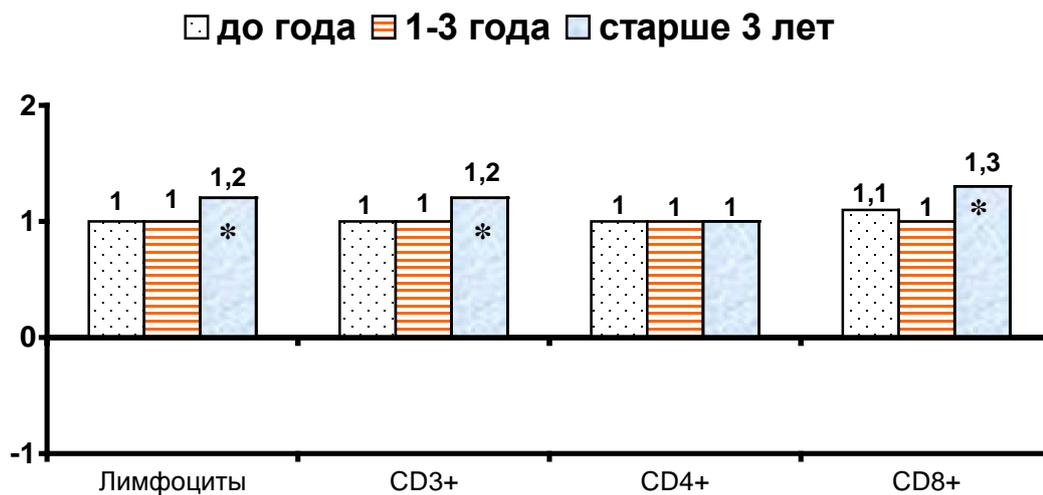
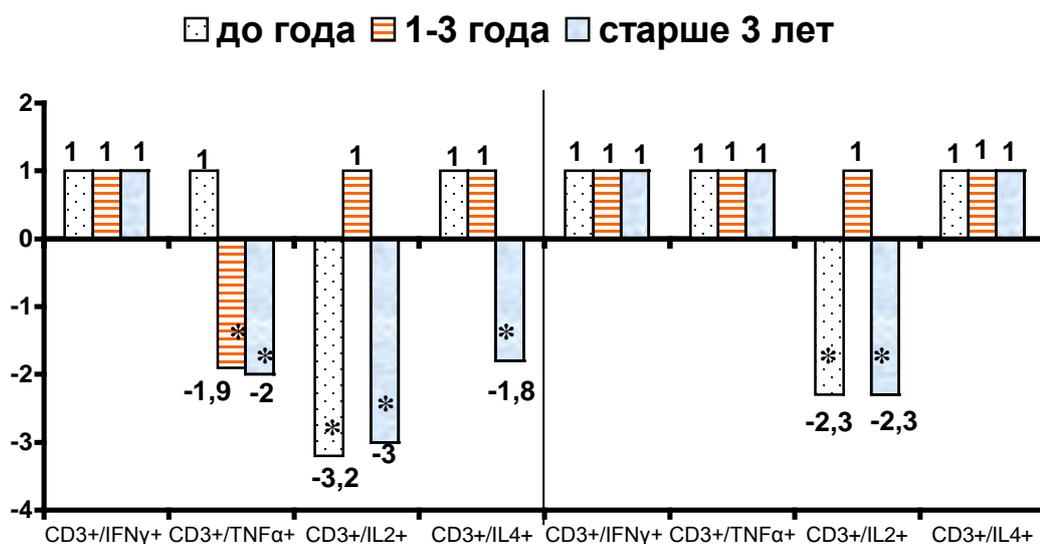


Рисунок 7 – Относительные показатели клеточного иммунитета у детей в периоде реконвалесценции ветряной оспы (по отношению к среднему значению нормы).

* – $p < 0,05$ при сопоставлении показателей с нормой.



1 исследование

2 исследование

Рисунок 8 – Относительные показатели цитокинсодержащих CD3-лимфоцитов при ветряной оспе у детей (по отношению к среднему значению нормы), спонтанный синтез.

* – $p < 0,05$ при сопоставлении показателей с нормой.

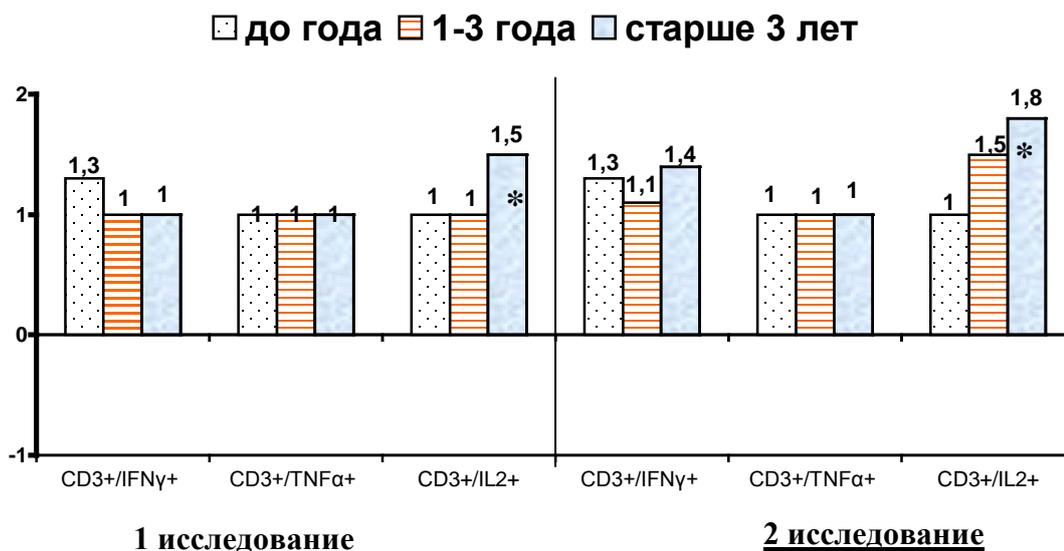


Рисунок 9 – Относительные показатели цитокинсодержащих CD3-лимфоцитов при ветряной оспе у детей (по отношению к среднему значению нормы), стимулированный синтез.

*– $p < 0,05$ при сопоставлении показателей с нормой.

ГЛАВА 4

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВЕТРЯНОЙ ОСПЫ У ДЕТЕЙ И ФОРМА ТЯЖЕСТИ БОЛЕЗНИ

4.1. Клиническая характеристика легкой, среднетяжелой, тяжелой форм ветряной оспы у детей

Ветряная оспа протекала в легкой форме у 58 наблюдаемых нами пациентов (50,9%), среднетяжелая форма заболевания развилась у 42 детей (36,8%), тяжелая – у 14 (12,3%).

Легкая форма ветряной оспы характеризовалась отсутствием симптомов интоксикации, сыпь была необильной, энантема отмечена только у 15,5% пациентов (Таблица 4.1). Температура тела в периоде высыпаний у большинства больных (96,5%) была нормальной или субфебрильной. Длительность периода высыпаний не превышала 5 дней, продолжительность ли-

хорадки была короткой – 1–3 дня. Осложнений у больных с легкой формой ветряной оспы не зарегистрировано.

При среднетяжелой форме заболевания высыпания на коже были обильными, у 24 детей (57,1%) распространялись на слизистые оболочки. Ветряночные элементы появлялись в течение 3–6 дней, у 5 детей (11,9%) период высыпаний продолжался более 5 дней. Подъем температуры тела в периоде высыпаний до фебрильных цифр зарегистрирован у 76,2% пациентов. Лихорадка сохранялась до 6 дней. У 13 больных (31%) температура тела оставалась повышенной дольше 4 дней. Течение ветряной оспы осложнилось бактериальным инфицированием ветряночных элементов у 10 больных.

У больных с тяжелой формой ветряной оспы наблюдались выраженные симптомы инфекционного токсикоза, период высыпаний сопровождался лихорадкой у большинства пациентов. Повышение температуры тела определялось на протяжении 5–8 суток. У 6 больных отмечена лихорадка выше 39°C. Высыпания были обильными, у 2 больных сыпь имела буллезный характер. Период высыпаний продолжался от 5 до 7 дней, лишь у 2 больных равнялся 4 дням. У 11 детей критерием постановки диагноза тяжелой формы ветряной оспы явилось поражение ЦНС. Осложнения в виде вторичного бактериального инфицирования элементов сыпи отмечены у 5 больных с тяжелой формой болезни.

Таблица 4.1 – Сравнительная характеристика различных форм тяжести ветряной оспы

Показатель	Группы детей с ветряной оспой					
	Легкая форма, n=58		Среднетяжелая форма, n=42		Тяжелая форма, n=14	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Обильная сыпь	13	22,4*	38	90,5	11	78,6
Буллезные высыпания	0	0	0	0	2	14,3*
Энантема	9	15,5*	24	57,1	7	50,0
Лихорадка	37	63,8*	38	90,5	12	85,7
Температура до 38°C	35	60,3*	6	14,3	2	14,3
Температура 38–39°C	2	3,4*	27	64,3	4	28,6*

Температура выше 39°C	0	0*	5	11,9	6	42,8*
Бактериальные осложнения	0	0*	10	23,8	5	35,7
Вовлечение ЦНС	0	0	0	0	11	78,6*
Период высыпаний более 5 дней	0	0*	5	11,9	7	50,0*
Лихорадка дольше 4 дней	0	0*	13	31,0	10	71,4*
Длительность основных симптомов, дни (M±m)						
Период высыпаний	3,78±0,11*		4,48±0,13		5,50±0,25*	
Период лихорадки	1,64±0,13*		3,89±0,26		6,08±0,45*	

Примечание. * – Значимость различий при сравнении показателей между группами по отношению к среднетяжелой форме, $p < 0,05$.

Таким образом, для легкой формы ветряной оспы характерно отсутствие симптомов интоксикации, необильная сыпь, нормальная или субфебрильная температура тела, короткий период высыпаний.

При среднетяжелой форме лихорадка была фебрильной, высыпания – обильными, с распространением на слизистые оболочки. Наблюдалось удлинение периода высыпаний и увеличение продолжительности лихорадки по сравнению с легкой формой болезни ($p < 0,05$).

Особенностями тяжелой формы заболевания являлись выраженность симптомов инфекционного токсикоза и температурной реакции, вовлечение ЦНС в патологический процесс при ветряной оспе. Длительность периода высыпаний и лихорадки при тяжелой ветряной оспе были максимальны.

4.2. Клиника тяжелой формы ветряной оспы с поражением центральной нервной системы

Тяжелая генерализованная форма ветряной оспы с поражением ЦНС зарегистрирована у 11 детей в возрасте от четырех до тринадцати лет. Из них у 4 детей (36,3%) развился ветряночный энцефалит (церебеллит), у 5 (45,5%) – менингит, у 1 – (9,1%) – менингоэнцефалит, у 1 ребенка (9,1%) – менингоэнцефаломиелит. Распределение больных с поражением ЦНС при ветряной

оспе по полу выглядело следующим образом: мальчики составили 45,5%, девочки – 54,5%.

Больные с поражением ЦНС при ветряной оспе по отношению к общему числу наблюдаемых больных составили 9,6%.

Отягощенный преморбидный фон выявлен у 10 детей (90,9%). В анамнезе у этих детей имелись указания на проявления атопической болезни в виде дерматита – у 4 больных (36,4%), из них у 3 – в сочетании с бронхиальной астмой; неврологическую патологию – у 3 пациентов (27,3%); частые вирусные инфекции – у 2 (18,2%); хронические заболевания органов ЖКТ – у 2 детей.

Клиническая картина ветряной оспы с поражением ЦНС характеризовалась обильной везикулезной сыпью у 8 (72,7%) больных (Таблица 4.2). Период высыпаний сопровождался фебрильной лихорадкой у 7 (63,6%) больных, из них у 3 детей (27,3%) зафиксировано повышение температуры тела до 39,5°–40°С. У 2 пациентов температура тела в периоде высыпаний оставалась нормальной. Подсыпание ветряночных элементов дольше 5 дней выявлено у 5 детей данной группы (45,5%), средняя продолжительность периода высыпаний составила $5,36 \pm 0,28$ дней. Лихорадка сохранялась в течение 3–8 дней (в среднем $6,44 \pm 0,53$ дня), удлинение лихорадочного периода более 4 дней зарегистрировано у 8 больных (72,7%). Высыпания распространялись на слизистые оболочки у 4 (36,4%) пациентов.

Таблица 4.2 – Клиническая характеристика ветряной оспы с поражением ЦНС

Показатель	абс.	%
Обильная сыпь	8	72,7
Лихорадка в периоде высыпаний, в т.ч.:	9	81,8
Температура до 38°С	2	18,2
Температура 38–39°С	4	36,4
Температура выше 39,5°С	3	27,3

Энантема	4	36,4
Период высыпаний больше 5 дней	5	45,5
Лихорадка дольше 4 дней	8	72,7
Головная боль	9	81,8
Рвота	8	72,7
Менингеальные симптомы	10	90,9
Судороги	2	18,2
Атаксия	5	45,5
Мышечная гипотония	7	63,6
Вялость, сонливость	5	45,5
Скандированная речь	4	36,4
Нистагм	5	45,5

Анализ преморбидного фона и особенностей течения ветряной оспы у детей в возрасте старше трех лет показал, что относительными факторами риска вовлечения ЦНС в патологический процесс являются наличие в анамнезе атопии ($r'=10$, $p<0,02$), увеличение продолжительности периода высыпаний более 5 дней ($r'=14,6$, $p<0,01$) и длительность лихорадки больше 4 дней ($r'=17,1$, $p<0,01$) (Таблица 4.3).

Таблица 4.3 – Анализ относительных факторов риска развития тяжелой формы ветряной оспы с поражением ЦНС у детей старше трех лет

Патологический фактор	Ветряная оспа с поражением ЦНС, n=11		Ветряная оспа без неврологических проявлений, n=37		Показатель степени относительного риска, r'	Коэффициент корреляции, r
	Абс.	%	Абс.	%		
Преморбидный фон:						
1. Атопия	4	36,4	2	5,4	10	0,39; $p<0,02$
2. РЦОН	3	27,3	11	29,7	0,88	-0,02; $p>0,05$

3. Частые вирусные инфекции	2	18,2	4	10,8	1,8	-0,09; p>0,05
4. Хронические заболевания ЖКТ и МВП	2	18,2	5	13,5	1,4	0,06; p>0,05
Клинические симптомы:						
1. Обильная сыпь	8	72,7	22	59,5	1,8	0,12; p>0,05
2. Фебрильная лихорадка в периоде высыпаний	7	63,6	16	43,2	2,3	0,17; p>0,05
3. Период высыпаний больше 5 дней	5	45,5	2	5,4	14,6	0,48; p<0,01
4. Лихорадочный период более 4 дней	8	72,7	5	13,5	17,1	0,56; p<0,01

Неврологическая симптоматика во всех случаях развивалась на 3–7 сутки от начала высыпаний, но у большинства больных (63,6%) – на 5–6 день с момента появления сыпи. Появление неврологической симптоматики сопровождалось фебрильной лихорадкой у 7 больных (63,6%), реже отмечался субфебрилитет – у 2 детей (18,2%), а у 2 пациентов симптомы поражения ЦНС развивались на фоне нормальной температуры тела (причем у одного из этих больных температура тела не повышалась и в периоде высыпаний). Первыми признаками развивающегося поражения ЦНС у большинства детей были интенсивная головная боль разлитого характера и повторная рвота. Общемозговые симптомы сохранялись до одной недели. Кратковременные тонико-клонические судороги в дебюте заболевания наблюдались у 2 больных (18,2%). У 10 больных (90,9%) определялись менингеальные симптомы различной степени выраженности, регрессировавшие в течение 5–8 дней. У одного больного (9%) с cerebellитом в течение первых двух суток отмечались нарушения сознания в виде спутанности, эпизоды психомоторного возбуждения, слуховые галлюцинации. У одной больной с менингоэнцефаломии-

элитом наблюдались корковые нарушения в виде афазии, центрального тетрапареза.

Основными клиническими проявлениями поражения мозжечка при ветряной оспе были атаксия, вялость, сонливость, скандированная речь, диффузная мышечная гипотония, горизонтальный нистагм. Продолжительность этих симптомов варьировала от 4 до 10 дней. Исключение составил 1 ребенок с менингоэнцефалитом, у которого явления атаксии были максимально выражены и сохранялись в течение 18 дней.

Изменения в спинномозговой жидкости у больных с менингитами соответствовали серозному воспалению: двух-трехзначный плеоцитоз ($37-150 \times 10^6$ клеток в 1 л) лимфоцитарного характера, нормальный уровень белка (Таблица 4.4). У больных с cerebellитом воспалительных изменений в ликворе не выявлено. При менингоэнцефалитах в цереброспинальной жидкости выявлялся трехзначный плеоцитоз с преобладанием нейтрофилов, повышение уровня белка в 2–3 раза. Все больные санировали ликвор к 16 дню от начала лечения.

Таблица 4.4 – Показатели ликвора у больных с поражением ЦНС при ветряной оспе, $M \pm m$

Показатель	Группа больных	
	Менингит, n=5	Менингоэнцефалит, n=2
Цитоз, $10^6/\text{л}$	103,33±34,11	261,00±5,01
Нейтрофилы, %	18,33±7,27	89,00±1,00
Лимфоциты, %	81,67±7,27	11,00±1,00
Белок, мг/л	403,67±76,6	1072,5±115,85

Гемограмма у 90,9% больных с поражением ЦНС при ветряной оспе характеризовалась лейкопенией, лимфопенией ($p < 0,01$); нейтропенией ($p > 0,05$) (Таблица 4.5). Различий между показателями гемограммы в группе

детей с поражением ЦНС в сравнении с показателями периферической крови у детей старше трех лет без поражения ЦНС не выявлено. В динамике происходила нормализация показателей периферической крови.

Таблица 4.5 – Показатели гемограммы при ветряной оспе с поражением ЦНС и ветряной оспе без неврологических проявлений, $M \pm m$

Показатель	Группа детей старше трех лет		p
	Ветряная оспа с поражением ЦНС, n=10	Ветряная оспа без поражения ЦНС, n=37	
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	3,62±0,07	3,53±0,07	>0,05
Гемоглобин, г/л	122,43±2,86	120,70±1,67	>0,05
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	4,83±0,60*	5,50±0,34*	>0,05
Нейтрофилы, $\times 10^9/л$	2,40±0,51	2,52±0,25*	>0,05
Лимфоциты, $\times 10^9/л$	2,17±0,31*	2,30±0,23*	>0,05
Моноциты, $\times 10^9/л$	0,42±0,07	0,45±0,05	>0,05
Эозинофилы, $\times 10^9/л$	–	0,20±0,05	–
СОЭ, мм/ч	15,43±3,86	10,13±2,24	>0,05

Примечание. Значимость различий с группой здоровых детей: * – $p < 0,05$. p – Значимость различий при сравнении показателей в группах.

Наиболее тяжелое поражение ЦНС при ветряной оспе наблюдалось у ребенка с менингоэнцефаломиелитом. Больная Ш., 4 года (история болезни № 58846), поступила в боксовое отделение МУ ГКБ № 40 на 6 день болезни. Из анамнеза жизни: ребенок от первой беременности, протекавшей на фоне бактериального вагиноза, гестоза второй половины беременности легкой степени, гиперандрогении, хронической гипоксии плода. Роды запоздалые, вес при рождении 3290г. С 8-месячного возраста у ребенка отмечались аффективно-респираторные пароксизмы, с 1,5 лет – рецидивирующий обструктивный бронхит, в 3 года выставлен диагноз бронхиальной астмы. В трехлетнем возрасте проведено электроэнцефалографическое исследование, выявлены легкие общемозговые изменения, эпиактивности не зарегистрировано. Заболела ветряной оспой 16.11.2007 г., когда появились первые единичные везикулезные высыпания на коже. Температура тела не повышалась. Подсыпание новых ветряночных элементов, довольно скудное, продолжалось в течение 5

дней. Противовирусную терапию (ацикловир) не получала. С 4 дня болезни отмечался подъем температуры тела до 38°C, с 6 дня присоединилась повторная рвота, девочка жаловалась на головную боль.

При поступлении: состояние тяжелое, тяжесть обусловлена симптомами инфекционного токсикоза, внутричерепной гипертензии, общемозговыми. Ребенок в сознании, отвечает на вопросы, резко выражена слабость. На коже необильные элементы ветряночной сыпи под корочками, «свежих» высыпаний нет. Положительны менингеальные симптомы: ригидности затылочных мышц, симптом Кернига, симптом Брудзинского. При исследовании спинномозговой жидкости – ликвор прозрачный, вытекал под давлением, цитоз $256 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы – 90%, лимфоциты – 10%, белок 957 мг/л. В гемограмме – лейкоцитоз до $27,0 \times 10^9/\text{л}$ за счет нейтрофилеза (палочкоядерные нейтрофилы $1,08 \times 10^9/\text{л}$, сегментоядерные нейтрофилы $22,14 \times 10^9/\text{л}$), лимфопения до $1,62 \times 10^9/\text{л}$, моноцитоз до $2,16 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ 20 мм/ч.

В последующие дни состояние прогрессивно ухудшается, нарастает вялость, сонливость, снижается двигательная активность. С 22.11 (7 день болезни) определяется сглаженность носогубной складки справа, с 23.11 – тремор подбородка при плаче. Выявляется задержка стула. С 24.11 появляется афазия. К 25.11 устанавливается нормальная температура тела, исчезают менингеальные симптомы, но развивается центральный тетрапарез, больше выраженный справа. При проведении ядерно-магнитно-резонансной томографии – картина энцефаломиелита с поражением базальных ганглиев, ствола, таламуса.

На фоне проводимой терапии (цефотаксим, цефсон, ацикловир перорально и внутривенно, преднизолон внутривенно) состояние ребенка начинает улучшаться. К 4.12 (14 день лечения) восстанавливается речь, в эти же сроки наступает санация ликвора, нормализация показателей периферической крови, постепенно уменьшаются явления тетрапареза. 14.12 больная выписана из отделения в удовлетворительном состоянии с легкими остаточными явлениями тетрапареза под наблюдение невролога.

Приведенный клинический пример демонстрирует развитие тяжелой формы ветряной оспы с генерализацией инфекции и поражением ЦНС у иммунокомпрометированного ребенка. Учитывая показатели гемограммы (лейкоцитоз с выраженным сдвигом формулы влево) и спинномозговой жидкости (нейтрофильный плеоцитоз), нельзя исключать присоединение вторичной бактериальной инфекции.

Таким образом, тяжелая форма ветряной оспы с вовлечением в патологический процесс ЦНС развивалась только у детей старше трех лет. Относительными факторами риска развития поражения ЦНС при ветряной оспе могут являться наличие в анамнезе атопии, увеличение продолжительности периода высыпаний более 5 дней и длительности лихорадки больше 4 дней.

Клиническая картина ветряной оспы при поражении ЦНС характеризовалась высокой интенсивностью экзантемы и фебрильной лихорадкой у большинства больных, наблюдалось удлинение периода высыпаний по сравнению с течением ветряной оспы без неврологических проявлений у детей старше трех лет ($5,36 \pm 0,28$ против $3,91 \pm 0,16$, $p < 0,05$), увеличение продолжительности лихорадочного периода ($6,44 \pm 0,53$ против $3,15 \pm 0,33$, $p < 0,05$). Клинические проявления со стороны ЦНС возникали на 3–7 день от начала высыпаний, имели благоприятный исход.

4.3. Показатели иммунного статуса при легкой, среднетяжелой, тяжелой формах ветряной оспы

Учитывая возрастные особенности иммунограммы, сопоставление показателей врожденного и специфического иммунного ответа при различных формах тяжести ветряной оспы у детей проведено отдельно в каждой возрастной группе.

4.3.1. Характеристика факторов врожденного и адаптивного иммунитета при легкой и среднетяжелой формах ветряной оспы у детей до года

Были изучены иммунологические показатели у детей до года с легкой (I группа) и среднетяжелой (II группа) формами ветряной оспы. Результаты представлены в таблицах 4.6–4.9.

При легкой форме ветряной оспы у детей в возрасте до года на первой неделе заболевания отмечены лейкопения, низкие значения стимулированного НСТ-теста ($p < 0,05$). Остальные показатели врожденного иммунитета не отличались от нормы ($p > 0,05$). Гуморальный иммунитет характеризовался уменьшением численности В-лимфоцитов, высокими показателями Ig M, Ig G, ЦИК ($p < 0,05$). В клеточном звене число лимфоцитов и их субпопуляций – CD3-, CD4-, CD3⁺/IL2⁺-клеток было ниже нормативного уровня ($p < 0,05$).

На второй неделе заболевания регистрировались увеличение количества лейкоцитов и гранулоцитов ($p < 0,05$ по сравнению со стартовыми показателями). Сохранялись снижение метаболической функции нейтрофилов (по данным стимулированного НСТ-теста) на фоне повышения их фагоцитарной активности ($p < 0,05$). Число CD20-клеток возрастало до нормальных значений. Содержание Ig M, Ig G, ЦИК оставалось выше нормы ($p < 0,05$). Число CD3⁺/IL2⁺-лимфоцитов имело тенденцию к увеличению в динамике, но не достигало нормативного уровня. Остальные показатели Т-клеточного иммунитета не отличались от значений здоровых детей.

Таблица 4.6 – Показатели врожденного иммунитета у детей до года при легкой и среднетяжелой формах ветряной оспы, $M \pm m$

Показатель	Исследование	Легкая форма (I группа), n=12	Средней тяжести (II группа), n=5	p ₁	p ₂	p ₃
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	1	8,00±0,59	8,36±1,13	<0,05	>0,05	>0,05
	2	12,50±0,80*	10,75±1,59	<0,02	>0,05	>0,05
Гранулоциты, 10 ⁹ /л	1	3,25±0,39	3,04±0,47	>0,05	>0,05	>0,05
	2	4,39±0,32*	3,93±0,86	<0,01	>0,05	>0,05
Моноциты,	1	0,58±0,06	0,58±0,07	>0,05	>0,05	>0,05

10 ⁹ /л	2	0,82±0,11	0,49±0,05	>0,05	>0,05	>0,05
АФ нейтрофилов, 10 ⁹ /л	1	2,90±0,33	2,77±0,40	>0,05	>0,05	>0,05
	2	3,94±0,24	3,63±0,76	<0,01	>0,05	>0,05
АФ моноцитов, 10 ⁹ /л	1	0,45±0,05	0,50±0,06	>0,05	>0,05	>0,05
	2	0,65±0,11	0,43±0,06	>0,05	>0,05	>0,05
НСТ-тест спонт., %	1	16,58±1,05	13,40±3,44	>0,05	>0,05	>0,05
	2	11,43±2,78	17,75±3,12	>0,05	>0,05	>0,05
НСТ-тест стим., %	1	23,83±2,05	18,20±3,15	<0,05	<0,05	>0,05
	2	20,00±3,74	24,25±5,54	<0,05	<0,05	>0,05
БА лейкоцитов, %	1	31,33±3,01	32,44±5,73	>0,05	>0,05	>0,05
	2	41,84±5,30	36,63±4,61	>0,05	>0,05	>0,05
CD16-лимфоциты, 10 ⁹ /л	1	0,38±0,05	0,48±0,12	>0,05	>0,05	>0,05
	2	0,55±0,12	0,40±0,09	>0,05	>0,05	>0,05

Примечание. p_1 – сравнение I группы с нормой, p_2 – сравнение II группы с нормой, p_3 – сравнение показателей I и II групп. * – $p < 0,05$ при сравнении показателей 1 и 2 исследования.

При среднетяжелой форме ветряной оспы в остром периоде болезни численные показатели и активность врожденного иммунитета не изменялись, за исключением низкого функционального резерва нейтрофилов ($p < 0,05$). Как и у детей с легкой формой заболевания, иммунологическая перестройка гуморального звена характеризовалась снижением количества В-лимфоцитов, высоким содержанием Ig M, Ig G и ЦИК ($p < 0,05$). В клеточном звене наблюдались лимфопения и уменьшение числа CD4-клеток ($p < 0,05$). Оценка функционального состояния CD3-клеток выявила, что число лимфоцитов, содержащих провоспалительные цитокины TNF α и IL2, было ниже нормы, соответственно, в 3,5 и 5,1 раза ($p < 0,05$).

В периоде ранней реконвалесценции у больных среднетяжелой формой ветряной оспы сохранялось снижение функционального резерва нейтрофилов ($p < 0,05$). Уровень Ig G был повышен ($p < 0,05$), остальные показатели гуморального иммунитета приближались к норме ($p > 0,05$). Число лимфоцитов и Т-хелперов не отличалось от показателей здоровых детей ($p > 0,05$). Количество CD3⁺/IL2⁻ и CD3⁺/TNF α ⁺-лимфоцитов оставалось низким ($p < 0,05$).

Таблица 4.7 – Показатели гуморального иммунитета у детей до года при легкой и среднетяжелой формах ветряной оспы, $M \pm m$

Показатель	Исследование	Легкая форма (I группа), n=12	Средней тяжести (II группа), n=5	p ₁	p ₂	p ₃
CD20-лимфоциты, 10 ⁹ /л	1	0,96±0,16	0,96±0,18	<0,001	<0,05	>0,05
	2	2,33±0,41*	1,51±0,34	>0,05	>0,05	>0,05
Ig G, г/л	1	5,90±0,60	5,52±0,68	<0,01	<0,05	>0,05
	2	6,83±0,90	6,70±1,18	<0,01	<0,05	>0,05
Ig M, г/л	1	1,45±0,08	1,22±0,18	<0,001	<0,05	>0,05
	2	1,61±0,21	1,43±0,31	<0,01	>0,05	>0,05
Ig A, г/л	1	0,33±0,03	0,44±0,09	>0,05	>0,05	>0,05
	2	0,38±0,04	0,55±0,15	>0,05	>0,05	>0,05
ЦИК, ед.оп. пл.	1	74,10±10,04	64,60±10,47	<0,001	<0,02	>0,05
	2	90,57±20,26	48,33±19,03	<0,001	>0,05	>0,05

Примечание. p₁ – сравнение I группы с нормой, p₂ – сравнение II группы с нормой, p₃ – сравнение I и II групп. * – p<0,05 при сравнении показателей 1 и 2 исследования.

Таблица 4.8 – Показатели клеточного иммунитета и цитокинсодержащих CD3⁺-лимфоцитов у детей до года при легкой и среднетяжелой формах ветряной оспы, $M \pm m$

Показатель, 10 ⁹ /л	Исследование	Легкая форма (I группа), n=12	Средней тяжести (II группа), n=5	p ₁	p ₂	p ₃
Лимфоциты	1	4,17±0,35	4,74±0,68	<0,001	<0,05	>0,05
	2	7,30±0,77*	6,33±1,00	>0,05	>0,05	>0,05
CD3-лимфоциты	1	2,78±0,29	3,17±0,42	<0,02	>0,05	>0,05
	2	4,22±0,38*	4,24±0,75	>0,05	>0,05	>0,05
CD4-лимфоциты	1	1,64±0,17	1,99±0,35	<0,002	<0,05	>0,05
	2	2,48±0,31*	2,96±0,54	>0,05	>0,05	>0,05
CD8-лимфоциты	1	0,99±0,10	1,08±0,10	>0,05	>0,05	>0,05
	2	1,53±0,23*	1,00±0,13	>0,05	>0,05	>0,05
CD3 ⁺ /IFNγ ⁺ спонт.	1	0,08±0,01	0,05±0,02	>0,05	>0,05	>0,05
	2	0,08±0,02	0,05±0,02	>0,05	>0,05	>0,05
CD3 ⁺ /IFNγ ⁺ стим.	1	0,65±0,11	0,57±0,06	>0,05	>0,05	>0,05
	2	0,69±0,15	0,58±0,09	>0,05	>0,05	>0,05

CD3 ⁺ /TNFα ⁺ спонт.	1	0,10±0,01	0,03±0,01	>0,05	<0,02	<0,01
	2	0,12±0,03	0,05±0,00	>0,05	<0,05	>0,05
CD3 ⁺ /TNFα ⁺ стим.	1	0,68±0,09	0,87±0,14	>0,05	>0,05	>0,05
	2	0,70±0,13	0,96±0,17	>0,05	>0,05	>0,05
CD3 ⁺ /IL2 ⁺ спонт.	1	0,05±0,01	0,03±0,01	<0,001	<0,001	>0,05
	2	0,08±0,02	0,07±0,02	<0,05	<0,05	>0,05
CD3 ⁺ /IL2 ⁺ стим.	1	0,53±0,05	0,71±0,13	>0,05	>0,05	>0,05
	2	0,48±0,10	0,75±0,14	>0,05	>0,05	>0,05
CD3 ⁺ /IL4 ⁺ спонт.	1	0,07±0,01	0,03±0,01	>0,05	>0,05	>0,05
	2	0,08±0,02	0,07±0,03	>0,05	>0,05	>0,05

Примечание. p₁ – сравнение I группы с нормой, p₂ – сравнение II группы с нормой, p₃ – сравнение I и II групп. * – p<0,05 при сравнении показателей 1 и 2 исследования.

Таким образом, проведенное исследование позволило выявить различия иммунологической перестройки в зависимости от формы тяжести заболевания. Среднетяжелую форму болезни отличают от легкой:

1) снижение уровня CD3⁺/TNFα⁺-лимфоцитов в остром периоде и в периоде реконвалесценции (p<0,05);

2) более высокие коэффициенты стимуляции CD3⁺/TNFα⁺, CD3⁺/IL2⁺-лимфоцитов на первой неделе заболевания (p<0,05) (см. таблицу 4.9).

Особенностями легкой формы ветряной оспы были сохраняющиеся в периоде реконвалесценции повышенное содержание Ig M и ЦИК, высокая фагоцитарная активность нейтрофилов (p<0,05).

Таблица 4.9 – Уровень коэффициента стимуляции CD3⁺-клеток при ветряной оспе у детей до года и форма тяжести, M±m

Показатель	Исследование	Легкая форма (I группа), n=11	Средней тяжести (II группа), n=5	p
Коэффициент стимуляции CD3 ⁺ /IFNγ ⁺	1	13,0±4,47	23,36±6,60	>0,05
	2	13,58±3,46	24,46±15,23	>0,05
Коэффициент стимуляции CD3 ⁺ /TNFα ⁺	1	7,56±0,82	36,55±7,89	<0,05
	2	11,98±5,15	21,46±3,58	>0,05
Коэффициент стимуляции CD3 ⁺ /IL2 ⁺	1	11,86±1,53	26,42±8,52	<0,05
	2	12,80±4,66	20,88±12,27	>0,05

Примечание. p – сравнение показателей I и II групп.

4.3.2. Характеристика факторов врожденного и адаптивного иммунитета при легкой и среднетяжелой формах ветряной оспы у детей от года до трех лет

Проведено исследование показателей иммунного статуса при легкой и среднетяжелой формах болезни у детей раннего возраста. Результаты представлены в таблицах 4.10–4.13. В остром периоде ветряной оспы у детей от года до трех лет с легкой формой заболевания регистрировались лейкопения, гранулоцитопения, уменьшение количества активно фагоцитирующих нейтрофилов, низкий уровень стимулированного НСТ-теста ($p < 0,05$). Гуморальный иммунитет характеризовался снижением численности В-лимфоцитов на фоне высокого содержания ЦИК ($p < 0,05$). Показатели иммуноглобулинов классов G, M, A не отличались от нормы ($p > 0,05$). В клеточном звене иммунитета определялась лимфопения, за счет снижения уровня CD4-лимфоцитов ($p < 0,05$). Функциональная активность Т-лимфоцитов не изменялась ($p > 0,05$).

Таблица 4.10 – Показатели врожденного иммунитета у детей от года до трех лет при ветряной оспе и форма тяжести заболевания

Показатель	Исследование	Легкая форма (I группа), n=22	Средней тяжести (II группа), n=9	p ₁	p ₂	p ₃
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	1	6,75±0,42	7,05±0,40	<0,001	<0,02	>0,05
	2	8,12±0,44*	11,25±1,49*	<0,05	>0,05	>0,05
Гранулоциты, 10 ⁹ /л	1	2,57±0,21	2,56±0,32	<0,002	<0,05	>0,05
	2	2,94±0,26	2,68±0,31	<0,02	<0,05	>0,05
Моноциты, 10 ⁹ /л	1	0,60±0,05	0,46±0,03	>0,05	<0,02	>0,05
	2	0,52±0,04	0,60±0,08	<0,05	>0,05	>0,05
АФ нейтрофилов, 10 ⁹ /л	1	2,25±0,17	2,40±0,37	<0,01	<0,05	>0,05
	2	2,60±0,24	2,44±0,26	>0,05	<0,05	>0,05
АФ моноцитов, 10 ⁹ /л	1	0,43±0,03	0,38±0,03	>0,05	<0,05	>0,05
	2	0,38±0,03	0,46±0,07	<0,02	>0,05	>0,05

НСТ-тест спонт., %	1	19,81±2,40	14,25±4,07	>0,05	>0,05	>0,05
	2	21,88±3,94	19,75±6,20	>0,05	>0,05	>0,05
НСТ-тест стим., %	1	26,81±2,54	20,38±5,28	<0,001	<0,01	>0,05
	2	29,35±3,71	22,50±6,44	<0,002	<0,05	>0,05
БА лейкоцитов, %	1	31,44±2,47	33,81±1,61	>0,05	>0,05	>0,05
	2	30,82±2,47	36,50±7,43	>0,05	>0,05	>0,05
CD16-лимфоциты, 10 ⁹ /л	1	0,26±0,03	0,31±0,06	>0,05	>0,05	>0,05
	2	0,36±0,06	0,50±0,24	<0,02	>0,05	>0,05

Примечание. p_1 – сравнение I группы с нормой, p_2 – сравнение II группы с нормой, p_3 – сравнение I и II групп. * – $p < 0,05$ при сравнении показателей 1 и 2 исследования.

В периоде ранней реконвалесценции у детей, перенесших легкую форму ветряной оспы, число лейкоцитов, увеличиваясь в динамике, не достигало нормы; значения гранулоцитов, моноцитов, активность моноцитарного фагоцитоза и уровень стимулированного НСТ-теста оставались сниженными ($p < 0,05$). Количество лимфоцитов и их субпопуляций – CD3-, CD4-, CD20-клеток – возрастало до уровня здоровых детей. Сохранялось высокое содержание ЦИК, определялось увеличение показателя Ig A ($p < 0,05$). Наблюдалось повышение числа натуральных киллеров ($p < 0,05$).

Таблица 4.11 – Показатели гуморального иммунитета у детей от года до трех лет при легкой и среднетяжелой формах ветряной оспы, $M \pm m$

Показатель	Исследование	Легкая форма (I группа), n=22	Средней тяжести (II группа), n=9	p_1	p_2	p_3
CD20-лимфоциты, 10 ⁹ /л	1	0,65±0,05	0,75±0,08	<0,05	>0,05	>0,05
	2	1,07±0,09*	1,38±0,34*	>0,05	>0,05	>0,05
Ig G, г/л	1	7,28±0,40	8,41±0,95	>0,05	>0,05	>0,05
	2	8,88±0,60	8,98±0,98	>0,05	>0,05	>0,05
Ig M, г/л	1	1,36±0,11	1,63±0,32	>0,05	>0,05	>0,05
	2	1,73±0,15	1,53±0,22	>0,05	>0,05	>0,05
Ig A, г/л	1	0,38±0,03	0,68±0,12	>0,05	<0,05	<0,05
	2	0,53±0,06	0,55±0,12	<0,01	>0,05	>0,05
ЦИК, ед. оп. пл.	1	90,71±7,20	71,50±13,07	<0,001	<0,05	>0,05
	2	98,64±4,85	82,0±12,73	<0,001	<0,02	>0,05

Примечание. p_1 – сравнение I группы с нормой, p_2 – сравнение II группы с нормой, p_3 – сравнение I и II групп. * – $p < 0,05$ при сравнении показателей 1 и 2 исследования.

Период высыпаний при среднетяжелой форме ветряной оспы у детей от года до трех лет характеризовался снижением числа лейкоцитов, моноцитов, гранулоцитов ($p < 0,05$). Отмечено уменьшение фагоцитарной активности моноцитов и нейтрофилов, функционального резерва нейтрофилов ($p < 0,05$). В гуморальном звене иммунной системы наблюдались В-лимфопения ($p > 0,05$), высокие уровни Ig A и ЦИК ($p < 0,05$). Т-клеточный иммунитет – определялись низкие значения CD3-лимфоцитов ($p > 0,05$), Т-хелперов ($p < 0,05$). Число Т-клеток, содержащих в цитоплазме TNF α , IL2, IL4, было ниже нормы ($p < 0,05$). Численность CD3-лимфоцитов, содержащих IFN γ и синтезирующих IFN γ , TNF α , IL2 в ответ на стимуляцию, оставалась в пределах нормы ($p > 0,05$).

Таблица 4.12 – Показатели клеточного иммунитета и цитокинсодержащих CD3⁺-лимфоцитов у детей от года до трех лет с легкой и среднетяжелой формами ветряной оспы, $M \pm m$

Показатель 10 ⁹ /л	Иссле- дова- ние	Легкая форма (I группа), n=22	Средней тяжести (II группа), n=9	p_1	p_2	p_3
Лимфоциты	1	3,59±0,29	3,53±0,32	<0,05	>0,05	>0,05
	2	4,61±0,31*	6,35±0,99*	>0,05	>0,05	>0,05
CD3- лимфоциты	1	2,58±0,22	2,39±0,28	>0,05	>0,05	>0,05
	2	3,09±0,21	4,31±0,69*	>0,05	>0,05	>0,05
CD4- лимфоциты	1	1,36±0,12	1,24±0,13	<0,05	<0,05	>0,05
	2	1,71±0,13*	2,39±0,46*	>0,05	>0,05	>0,05
CD8- лимфоциты	1	1,07±0,12	1,03±0,15	>0,05	>0,05	>0,05
	2	1,21±0,14	1,65±0,21*	>0,05	>0,05	>0,05
CD3 ⁺ /IFN γ ⁺ спонт.	1	0,08±0,01	0,04±0,02	>0,05	>0,05	>0,05
	2	0,09±0,02	0,05±0,02	>0,05	>0,05	>0,05
CD3 ⁺ /IFN γ ⁺ стим.	1	0,66±0,09	0,74±0,13	>0,05	>0,05	>0,05
	2	0,66±0,09	1,13±0,37	>0,05	>0,05	>0,05

CD3 ⁺ /TNFα ⁺ спонт.	1	0,11±0,01	0,02±0,004	>0,05	<0,05	<0,001
	2	0,11±0,02	0,08±0,03*	>0,05	>0,05	>0,05
CD3 ⁺ /TNFα ⁺ стим.	1	0,68±0,09	0,75±0,13	>0,05	>0,05	>0,05
	2	0,80±0,14	1,31±0,61	>0,05	>0,05	>0,05
CD3 ⁺ /IL2 ⁺ спонт.	1	0,07±0,01	0,01±0,003	>0,05	<0,01	<0,005
	2	0,06±0,01	0,05±0,02	>0,05	>0,05	>0,05
CD3 ⁺ /IL2 ⁺ стим.	1	0,41±0,04	0,49±0,08	>0,05	>0,05	>0,05
	2	0,50±0,06	0,78±0,27	>0,05	>0,05	>0,05
CD3 ⁺ /IL4 ⁺ спонт.	1	0,05±0,01	0,01±0,003	>0,05	<0,01	<0,05
	2	0,06±0,01	0,05±0,01*	>0,05	>0,05	>0,05

Примечание. p₁ – сравнение I группы с нормой, p₂ – сравнение II группы с нормой, p₃ – сравнение I и II групп. * – p<0,05 при сравнении показателей 1 и 2 исследования.

В динамике заболевания у пациентов со среднетяжелой формой ветряной оспы показатели лейкоцитов, моноцитов и поглотительной активности моноцитов нормализовались; сохранялись гранулоцитопения, снижение нейтрофильного фагоцитоза и стимулированного НСТ-теста (p<0,05). Количество В-лимфоцитов возрастало до уровня здоровых детей, содержание ЦИК в сыворотке крови оставалось повышенным (p<0,05). Число лимфоцитов, CD3-, CD4- клеток достигало нормативных значений (p>0,05). Функциональная активность CD3-лимфоцитов не отличалась от нормы (p>0,05).

Таблица 4.13 – Уровень коэффициента стимуляции CD3⁺-клеток при ветряной оспе у детей от года до трех лет и форма тяжести, M±m

Показатель	Исследование	Легкая форма (I группа), n=21	Средней тяжести (II группа), n=9	p
Коэффициент стимуляции CD3 ⁺ /IFNγ ⁺	1	9,13±1,19	38,23±13,87	<0,005
	2	10,37±1,20	54,98±30,93	<0,01
Коэффициент стимуляции CD3 ⁺ /TNFα ⁺	1	7,50±0,90	48,30±10,81	<0,001
	2	8,02±0,96	17,57±6,01	<0,02
Коэффициент стимуляции CD3 ⁺ /IL2 ⁺	1	11,27±2,44	52,60±21,36	<0,005
	2	9,79±1,27	29,61±13,32	<0,01

Примечание. p – сравнение показателей I и II групп.

Таким образом, выявлены следующие особенности иммунного ответа при среднетяжелой форме ветряной оспы в отличие от легкой:

- 1) в остром периоде болезни – высокие значения Ig A ($p < 0,05$);
- 2) снижение числа CD3-лимфоцитов, содержащих TNF α , IL2, IL4 на первой неделе заболевания ($p < 0,05$);
- 3) более высокие коэффициенты стимуляции CD3⁺/IFN γ ⁺-, CD3⁺/TNF α ⁺-, CD3⁺/IL2⁺-лимфоцитов на протяжении всего периода наблюдения ($p < 0,05$) (см. таблицу 4.13).

4.3.3. Характеристика факторов врожденного и адаптивного иммунитета при легкой и тяжелой формах ветряной оспы у детей старше трех лет

Проведено иммунологическое обследование 13 детей с легкой формой ветряной оспы (I группа) и 8 детей с тяжелой (с поражением ЦНС) формой заболевания (II группа). Результаты представлены в таблицах 4.14–4.17.

В остром периоде заболевания у пациентов с легкой формой ветряной оспы развивалась лейкопения ($p < 0,05$). Количество фагоцитирующих клеток и их функциональная активность, показатели натуральных киллеров не изменялись ($p > 0,05$). В гуморальном звене регистрировались высокий уровень ЦИК, уменьшение количества В-лимфоцитов ($p < 0,05$). Содержание Ig G, Ig M, Ig A было идентично здоровым детям. При изучении клеточного иммунитета выявлены CD4⁻, CD3⁺/TNF α ⁺-лимфопения ($p < 0,05$) на фоне нормальных значений CD8⁻, CD3⁺/IL2⁺-, CD3⁺/IFN γ ⁻-, CD3⁺/IL4⁺-клеток ($p > 0,05$). Стимулированная цитокинсинтезирующая способность CD3⁺/IFN γ ⁻-, CD3⁺/TNF α ⁺- и CD3⁺/IL2⁺-лимфоцитов не отличалась от нормы ($p > 0,05$).

Таблица 4.14 – Показатели врожденного иммунитета у детей старше трех лет и форма тяжести ветряной оспы, $M \pm m$

Показатель	Исследование	Легкая форма (I группа), n=13	Тяжелая форма (II группа), n=8	p ₁	p ₂	p ₃
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	1	5,25±0,43	5,30±0,28	<0,01	<0,005	>0,05
	2	7,78±0,43*	7,35±0,95	>0,05	>0,05	>0,05
Гранулоциты, 10 ⁹ /л	1	2,88±0,31	2,49±0,26	>0,05	<0,05	>0,05
	2	3,82±0,39	3,50±0,54	>0,05	>0,05	>0,05

Моноциты, 10 ⁹ /л	1	0,47±0,04	0,35±0,03	>0,05	<0,005	>0,05
	2	0,51±0,04	0,38±0,07	>0,05	>0,05	>0,05
АФ нейтро- филов, 10 ⁹ /л	1	2,60±0,28	2,27±0,20	>0,05	<0,02	>0,05
	2	3,47±0,33	3,11±0,37	>0,05	>0,05	>0,05
АФ моноци- тов, 10 ⁹ /л	1	0,37±0,04	0,25±0,01	>0,05	<0,002	<0,02
	2	0,42±0,03	0,30±0,05	>0,05	<0,05	>0,05
НСТ-тест спонт., %	1	10,15±2,11	12,63±2,67	>0,05	>0,05	>0,05
	2	11,00±2,74	17,89±4,32	>0,05	>0,05	>0,05
НСТ-тест стим., %	1	16,77±2,83	19,50±3,70	>0,05	>0,05	>0,05
	2	18,08±2,76	16,93±2,95	>0,05	>0,05	>0,05
БА лейкоци- тов, %	1	33,84±2,22	29,48±2,63	>0,05	>0,05	>0,05
	2	34,08±2,89	29,90±5,27	>0,05	>0,05	>0,05
CD16-лимфо- циты, 10 ⁹ /л	1	0,20±0,03	0,18±0,03	>0,05	<0,05	>0,05
	2	0,35±0,05*	0,28±0,03	>0,05	>0,05	>0,05

Примечание. p₁ – сравнение I группы с нормой, p₂ – сравнение II группы с нормой, p₃ – сравнение I и II групп. * – p<0,05 при сравнении показателей 1 и 2 исследования.

В динамике заболевания у больных I группы число лейкоцитов нормализовалось (p<0,05 по сравнению со стартовыми значениями). Показатели врожденного иммунитета на протяжении всего периода наблюдения соответствовали нормативным значениям. Число В-лимфоцитов ко второй неделе болезни возрастало до уровня здоровых детей (p<0,05 в динамике), содержание ЦИК оставалось повышенным (p<0,05). Происходила нормализация численности CD4-, CD3⁺/TNFα⁺-лимфоцитов (p>0,05). Выявлено увеличение спонтанной продукции IL4 и индуцированного синтеза IL2, TNFα, IFNγ, (p<0,05).

Таблица 4.15 – Показатели гуморального иммунитета у детей старше трех лет и форма тяжести ветряной оспы, M±m

Показатель	Иссле- дова- ние	Легкая форма (I группа), n=13	Тяжелая форма (II группа), n=8	p ₁	p ₂	p ₃
CD20-лимфо- циты, 10 ⁹ /л	1	0,31±0,05	0,46±0,07	<0,01	>0,05	>0,05
	2	0,59±0,09*	0,61±0,16	>0,05	>0,05	>0,05
Ig G, г/л	1	9,74±0,77	10,24±0,72	>0,05	>0,05	>0,05

	2	10,42±0,90	8,35±0,55	>0,05	>0,05	>0,05
Ig M, г/л	1	1,57±0,13	2,05±0,33	>0,05	>0,05	>0,05
	2	1,48±0,15	1,87±0,32	>0,05	>0,05	>0,05
Ig A, г/л	1	0,92±0,16	0,83±0,16	>0,05	>0,05	>0,05
	2	0,80±0,11	0,68±0,16	>0,05	>0,05	>0,05
ЦИК, ед. оп. пл.	1	103,92±7,22	104,00±15,82	<0,001	<0,02	>0,05
	2	90,82±7,32	60,60±12,03	<0,001	<0,05	>0,05

Примечание. p_1 – сравнение I группы с нормой, p_2 – сравнение II группы с нормой, p_3 – сравнение I и II групп. * – $p < 0,05$ при сравнении показателей 1 и 2 исследования.

Иммунологическая перестройка при тяжелой форме ветряной оспы с вовлечением в патологический процесс ЦНС характеризовалась развитием лейкопении, за счет уменьшения количества моноцитов и гранулоцитов ($p < 0,05$). Наблюдалось снижение фагоцитарной активности моноцитов и нейтрофилов, численности натуральных киллеров ($p < 0,05$), что может свидетельствовать об угнетении врожденного иммунитета.

Со стороны гуморального звена определялось повышение уровня ЦИК ($p < 0,05$), численность В-лимфоцитов и содержание иммуноглобулинов классов А, М, G не отличались от нормы. Т-клеточный иммунный ответ характеризовался низкими показателями CD4-лимфоцитов ($p < 0,05$) и выраженным снижением численности иммунорегуляторных CD3-клеток, содержащих в цитоплазме $IFN\gamma$, $TNF\alpha$, IL2, IL4 ($p < 0,002$). Индуцированная продукция IL2 превышала норму в 1,5 раза, а $TNF\alpha$ и $IFN\gamma$ – не изменялась.

Таблица 4.16 – Показатели клеточного иммунитета и цитокинсодержащих CD3⁺-лимфоцитов у детей старше трех лет и форма тяжести ветряной оспы, $M \pm m$

Показатель, 10 ⁹ /л	Исследование	Легкая форма (I группа), n=13	Тяжелая форма (II группа), n=8	p_1	p_2	p_3
Лимфоциты	1	2,36±0,35	2,36±0,30	>0,05	>0,05	>0,05
	2	3,44±0,21*	3,47±0,58	>0,05	>0,05	>0,05
CD3- лимфоциты	1	1,81±0,28	1,58±0,23	>0,05	>0,05	>0,05
	2	2,37±0,15	2,50±0,45	>0,05	>0,05	>0,05

CD4-лимфоциты	1	0,89±0,10	0,72±0,09	<0,05	<0,01	>0,05
	2	1,23±0,10*	1,26±0,27	>0,05	>0,05	>0,05
CD8-лимфоциты	1	0,70±0,09	0,73±0,19	>0,05	>0,05	>0,05
	2	1,00±0,11	1,02±0,16	>0,05	>0,05	>0,05
CD3 ⁺ /IFN γ ⁺ спонт.	1	0,06±0,01	0,01±0,001	>0,05	<0,001	<0,001
	2	0,08±0,01	0,01±0,006	>0,05	<0,001	<0,001
CD3 ⁺ /IFN γ ⁺ стим.	1	0,49±0,07	0,40±0,06	>0,05	>0,05	>0,05
	2	0,78±0,15	0,51±0,17	<0,05	>0,05	>0,05
CD3 ⁺ /TNF α ⁺ спонт.	1	0,08±0,02	0,02±0,004	<0,05	<0,001	<0,001
	2	0,13±0,03	0,02±0,007	>0,05	<0,001	<0,001
CD3 ⁺ /TNF α ⁺ стим.	1	0,60±0,11	0,53±0,12	>0,05	>0,05	>0,05
	2	0,86±0,15	0,63±0,16	<0,05	>0,05	>0,05
CD3 ⁺ /IL2 ⁺ спонт.	1	0,06±0,002	0,01±0,004	>0,05	<0,001	<0,001
	2	0,07±0,01	0,01±0,006	>0,05	<0,001	<0,001
CD3 ⁺ /IL2 ⁺ стим.	1	0,25±0,04	0,30±0,06	>0,05	<0,05	>0,05
	2	0,33±0,07	0,40±0,06	<0,05	<0,02	>0,05
CD3 ⁺ /IL4 ⁺ спонт.	1	0,05±0,01	0,008±0,002	>0,05	<0,002	<0,002
	2	0,08±0,01*	0,01±0,004	<0,05	<0,01	<0,001

Примечание. p_1 – сравнение I группы с нормой, p_2 – сравнение II группы с нормой, p_3 – сравнение I и II групп. * – $p < 0,05$ при сравнении показателей 1 и 2 исследования.

В периоде реконвалесценции у больных с тяжелой формой ветряной оспы наблюдалась нормализация следующих показателей врожденного иммунитета – численности натуральных киллеров, моноцитов, гранулоцитов, а также поглотительной активности нейтрофилов. Число активно фагоцитирующих моноцитов не восстанавливалось до уровня здоровых детей ($p < 0,05$).

Сохранялся высокий уровень ЦИК ($p < 0,05$).

Число лимфоцитов и их субпопуляций – Т-хелперов – в динамике увеличивалось до нормы. Однако, значения CD3⁺/IFN γ ⁺-, CD3⁺/TNF α ⁺-, CD3⁺/IL2⁺-, CD3⁺/IL4⁺-клеток оставались сниженными ($p < 0,05$), практически не меняясь на протяжении заболевания. Сохранялось увеличение индуцированного синтеза IL2 ($p < 0,05$).

Таблица 4.17 – Уровень коэффициента стимуляции CD3⁺-клеток при ветряной оспе у детей старше трех лет и форма тяжести болезни, M \pm m

Показатель	Исследование	Легкая форма	Тяжелая форма	p
------------	--------------	--------------	---------------	---

		(I группа), n=13	(II группа), n=8	
Коэффициент стимуляции CD3 ⁺ /IFN γ ⁺	1	10,11 \pm 1,38	43,70 \pm 5,41	<0,001
	2	11,34 \pm 1,89	70,19 \pm 43,06	<0,001
Коэффициент стимуляции CD3 ⁺ /TNF α ⁺	1	7,60 \pm 0,82	54,93 \pm 20,97	<0,001
	2	7,94 \pm 1,51	64,68 \pm 24,06	<0,001
Коэффициент стимуляции CD3 ⁺ /IL2 ⁺	1	5,11 \pm 0,93	39,47 \pm 12,49	<0,001
	2	7,77 \pm 1,56	60,40 \pm 17,03	<0,001

Примечание. p – сопоставление показателей I и II групп.

Таким образом, тяжелая форма ветряной оспы характеризовалась следующими особенностями иммунологической перестройки по сравнению с легкой формой болезни:

1) снижением поглотительной активности моноцитов в течение всего периода наблюдения (p<0,05);

2) снижением численности натуральных киллеров в остром периоде болезни (p<0,05);

3) более низкими значениями CD3⁺/IFN γ ⁻, CD3⁺/TNF α ⁻, CD3⁺/IL2⁻, CD3⁺/IL4⁺-клеток как в остром периоде, так и в периоде ранней реконвалесценции (p<0,01);

4) более высокими коэффициентами стимуляции CD3⁺/IFN γ ⁻, CD3⁺/TNF α ⁻, CD3⁺/IL2⁺-клеток на протяжении всего заболевания (p<0,01) (см. таблицу 4.17).

Итак, в результате проведенных исследований нами выявлены особенности реакций врожденного и адаптивного иммунного ответа у детей при различных формах тяжести ветряной оспы (Таблица 4.18).

Наибольшие различия касались показателей врожденного и T-клеточного адаптивного иммунитета. Среднетяжелую и тяжелую формы отличают более низкие значения CD3⁺/IFN γ ⁻, CD3⁺/TNF α ⁻, CD3⁺/IL2⁻, CD3⁺/IL4⁺-лимфоцитов (p<0,02 в сравнении с легкой формой). Особенностью тяжелой формы заболевания являются снижение численности натуральных киллеров и крайне низкий уровень спонтанной продукции IFN γ (p<0,02 в

сравнении с легкой и среднетяжелой формами болезни). Кроме того, при тяжелой форме ветряной оспы наблюдается уменьшение фагоцитарной активности моноцитов ($p < 0,02$ в сравнении с легкой формой).

Таблица 4.18 – Отклонения от нормы показателей иммунограммы у детей 0–14 лет и форма тяжести ветряной оспы

Показатель	Легкая форма, n=45		Среднетяжелая форма, n=14		Тяжелая форма, n=8		p ₁	p ₂	p ₃
	Низкие значения показателя								
	Абс	%	Абс	%	Абс	%			
Лейкоциты	33	73,3	9	64,3	5	62,5	>0,05	>0,05	>0,05
Лимфоциты	29	64,4	7	50,0	3	37,5	>0,05	>0,05	>0,05
Гранулоциты	20	44,4	6	42,9	4	50,0	>0,05	>0,05	>0,05
Моноциты	14	31,1	7	50,0	5	62,5	>0,05	>0,05	>0,05
АФ нейтрофилов	18	40,0	7	50,0	4	50,0	>0,05	>0,05	>0,05
АФ моноцитов	13	28,9	5	35,7	6	75,0	>0,05	>0,05	<0,02
БА лейкоцитов	11	24,4	0	0	3	37,5	>0,05	<0,05	>0,05

НСТ спонтанный	8	17, 8	3	21, 4	0	0	>0,05	>0,05	>0,05
НСТ стимулиров.	17	37, 8	8	57, 1	2	25,0	>0,05	>0,05	>0,05
IgG	8	17, 8	3	21, 4	1	12,5	>0,05	>0,05	>0,05
IgM	7	15, 6	4	28, 6	0	0	>0,05	>0,05	>0,05
IgA	5	11, 1	0	0	3	37,5	>0,05	<0,02	>0,05
CD3	24	53, 3	6	42, 9	3	37,5	>0,05	>0,05	>0,05
CD20	27	60, 0	5	35, 7	2	25,0	>0,05	>0,05	>0,05
CD4	27	60, 0	7	50, 0	6	75,0	>0,05	>0,05	>0,05
CD8	12	26, 7	1	7,1	2	25,0	>0,05	>0,05	>0,05
CD16	7	15, 6	0	0	4	50,0	>0,05	<0,00 1	<0,05
CD3 ⁺ /IFN γ ⁺ спонт.	10	22, 2	8	57, 1	8	100, 0	<0,05	<0,05	<0,00 1
CD3 ⁺ /IFN γ ⁺ стим.	15	33, 3	3	21, 4	2	25,0	>0,05	>0,05	>0,05
CD3 ⁺ /TNF α ⁺ спон т.	8	17, 8	9	64, 3	8	100, 0	<0,01	>0,05	<0,00 1
CD3 ⁺ /TNF α ⁺ стим.	16	35, 6	1	7,1	4	50,0	<0,05	<0,05	>0,05
CD3 ⁺ /IL2 ⁺ спонт.	18	40, 0	13	92, 9	7	87,5	<0,00 1	>0,05	<0,02
CD3 ⁺ /IL2 ⁺ стим.	4	8,9	1	7,1	0	0	>0,05	>0,05	>0,05
CD3 ⁺ /IL4 ⁺ спонт.	8	17, 8	9	64, 3	8	100, 0	<0,00 2	>0,05	<0,00 1
Высокие значения показателя									
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	p ₁	p ₂	p ₃
ЦИК	41	91, 1	12	85, 7	7	87,5	>0,05	>0,05	>0,05

Примечание. p₁ – сравнение легкой и среднетяжелой форм, p₂ – сравнение среднетяжелой и тяжелой форм, p₃ – сравнение легкой и тяжелой форм.

ГЛАВА 5

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВЕТРЯНОЙ ОСПЫ ПРИ МИКСТ-ИНФЕКЦИИ

5.1. Клинико-иммунологическая характеристика ветряной оспы у ВИЧ-инфицированных детей

Известно, что у иммунокомпromетированных детей могут наблюдаться тяжелые генерализованные формы ветряной оспы с поражением внутренних органов и центральной нервной системы [187]. ВИЧ-инфекция – заболевание, вызываемое иммунотропным вирусом, имеющим высокое сродство к рецепторам CD4-лимфоцитов, является одной из причин приобретенного иммунодефицита у детей [24]. Поэтому ВИЧ-инфицированные дети входят в группу риска по развитию тяжелых и осложненных форм ветряной оспы. Работы, посвященные изучению иммунной перестройки макроорганизма при инфицировании одновременно двумя лимфотропными вирусами (ВИЧ и VZV), отсутствуют.

Среди наблюдаемых пациентов ветряная оспа развивалась на фоне ВИЧ-инфекции у 8 детей (7,0%). Из них 7 детей были в возрасте от года до трех лет, 1 ребенку было 4 года. Эти больные были инфицированы ВИЧ перинатально. К моменту заболевания ветряной оспой у 7 детей была диагностирована 4 стадия ВИЧ-инфекции – стадия вторичных заболеваний (у 6 больных – 4 А стадия, у 1 ребенка – 4 В стадия), 1 пациент наблюдался с 3-ей – латентной – стадией ВИЧ-инфекции (по классификации В. И. Покровского, 2001г.) [24]. Детям с 4 стадией ВИЧ-инфекции проводилась высокоактивная антиретровирусная терапия (ВААРТ) тремя препаратами по одной из схем: комбинация двух нуклеозидных аналогов обратной транскриптазы (ретровир плюс видекс) с ненуклеозидным аналогом обратной транскриптазы (вирамун) либо использовалось сочетание нуклеозидного и ненуклеозидного ана-

логов обратной транскриптазы (ретровир плюс вирамун) с ингибитором протеазы (калетра).

С целью выявления клинических особенностей ветряной оспы у ВИЧ-инфицированных пациентов был проведен сравнительный анализ течения заболевания в двух группах детей. Основную группу составили 8 детей с легкой и среднетяжелой ветряной оспой на фоне ВИЧ-инфекции, группа сравнения включала 36 больных с легкой и среднетяжелой формами ветряной оспы в возрасте от года до трех лет.

Ветряная оспа у детей с ВИЧ-инфекцией характеризовалась острым началом заболевания, с появления в первые сутки папуло-везикулезной сыпи. Лишь у одной больной прослеживался продромальный период в течение 2 суток, во время которого отмечались катаральные явления, подъем температуры тела до фебрильных цифр (Таблица 5.1).

Таблица 5.1 – Сравнительная характеристика ветряной оспы у детей основной группы и группы сравнения

Показатель	Основная группа, n=8		Группа сравнения, n=36	
	абс.	%	абс.	%
Продромальные явления	1	12,5	1	2,8
Обильная сыпь	3	37,5	16	44,4
Энантема	2	25,0	12	33,3
Лихорадка, в т.ч.:	7	87,5	27	75,0
Температура до 38°C	4	50,0	14	38,9
Температура 38–39°C	3	37,5	12	33,3
Температура выше 39°C	0	0,0	1	2,8
Инфекционный токсикоз	3	37,5	9	25
Катаральный синдром	3	37,5	14	38,9

Высыпания были обильными у 3 детей (37,5%), распространялись на слизистые оболочки у 2 пациентов (25%). Лихорадка в периоде высыпаний

зафиксирована у 7 больных (87,5%), из них у 3 (37,5%) она была фебрильной. Симптомы инфекционного токсикоза выявлялись у 3 детей (37,5%), катаральный синдром – у 3 (37,5%). Период высыпаний при ветряной оспе у ВИЧ-инфицированных пациентов длился от 2 до 4 дней (Таблица 5.2). Лихорадка и симптомы инфекционного токсикоза сохранялись в течение непродолжительного времени.

Таблица 5.2 – Длительность основных клинических симптомов ветряной оспы у детей основной группы и группы сравнения, $M \pm m$

Показатель	Дни	
	Основная группа	Группа сравнения
Период высыпаний	3,63±0,26	4,22±0,14
Лихорадка	2,00±0,38	2,68±0,29
Температура фебрильная	1,20±0,20	2,59±0,32*
Температура субфебрильная	1,33±0,21	1,38±0,14
Инфекционный токсикоз	1,67±0,33	4,00±0,35*

Примечание. Значимость различий при сравнении показателей между группами: * – $p < 0,05$.

Заболевание у детей из группы сравнения начиналось остро, продромальные явления наблюдались только у одного ребенка. Экзантема имела папуло-везикулезный характер, обильная сыпь отмечалась у 16 детей, энантема – у 12. Продолжительность периода высыпаний в этой группе составляла от 3 до 6 дней. Высыпания сопровождалась подъемом температуры тела у 27 больных, фебрильная лихорадка наблюдалась у 13 детей. Симптомы инфекционного токсикоза и лихорадка регистрировались в течение 4–6 суток.

Таким образом, клиническая картина ветряной оспы в обеих группах больных не имела существенных различий по частоте выявления отдельных симптомов заболевания. У ВИЧ-инфицированных детей продолжительность симптомов инфекционного токсикоза и фебрильной лихорадки была короче, чем у детей группы сравнения ($p < 0,05$).

Сопоставление показателей гемограммы у детей с ВИЧ-инфекцией и без нее показало, что развитие лейкопении за счет снижения числа нейтрофилов было общей закономерностью в остром периоде ветряной оспы у детей обеих групп (Таблица 5.3). У ВИЧ-инфицированных пациентов отмечалось также снижение уровня моноцитов, у пациентов группы сравнения – лимфопения.

В динамике заболевания у детей обеих групп отмечена нормализация численности лейкоцитов, сохранялась моноцитопения. В основной группе число гранулоцитов нарастало до нормы, в группе сравнения оставалось сниженным ($p < 0,05$).

Таблица 5.3 – Показатели гемограммы у детей основной группы и группы сравнения, $M \pm m$

Показатель, $10^9/л$	Исследование	Дети с ВИЧ-инфекцией (I группа), $n=7$	Дети без ВИЧ-инфекции (II группа), $n=36$	p_1	p_2	p_3
Лейкоциты	1	$6,32 \pm 0,58$	$6,96 \pm 0,38$	$<0,01$	$<0,001$	$>0,05$
	2	$8,40 \pm 1,44$	$8,83 \pm 0,57^*$	$>0,05$	$>0,05$	$>0,05$
Гранулоциты	1	$1,94 \pm 0,20$	$2,73 \pm 0,20$	$<0,01$	$<0,01$	$>0,05$
	2	$2,96 \pm 0,59$	$2,89 \pm 0,24$	$>0,05$	$<0,01$	$>0,05$
Моноциты	1	$0,48 \pm 0,06$	$0,58 \pm 0,04$	$<0,05$	$>0,05$	$>0,05$
	2	$0,51 \pm 0,11$	$0,54 \pm 0,04$	$<0,05$	$<0,05$	$>0,05$
Лимфоциты	1	$3,89 \pm 0,35$	$3,49 \pm 0,27$	$>0,05$	$<0,05$	$>0,05$
	2	$4,93 \pm 1,03$	$4,96 \pm 0,36^*$	$>0,05$	$>0,05$	$>0,05$

Примечание. p_1 – сравнение I группы с нормой, p_2 – сравнение II группы с нормой, p_3 – сравнение I и II групп. * – $p < 0,05$ при сравнении показателей 1 и 2 исследования.

Иммунологически обследовано 7 детей в возрасте от года до трех лет с ветряной оспой на фоне ВИЧ-инфекции. Группу сравнения составили 24 ребенка соответствующего возраста с ветряной оспой без ВИЧ-инфекции. Результаты представлены в таблицах 5.4–5.6.

Таблица 5.4 – Показатели врожденного иммунитета у детей основной группы и группы сравнения, $M \pm m$

Показатель	Исследование	Дети с ВИЧ-инфекцией (I группа), n=7	Дети без ВИЧ-инфекции (II группа), n=24	p ₁	p ₂	p ₃
АФ нейтрофилов, 10 ⁹ /л	1	1,67±0,20	2,42±0,17	<0,02	<0,02	>0,05
	2	2,67±0,53	2,55±0,22	>0,05	<0,05	>0,05
АФ моноцитов, 10 ⁹ /л	1	0,32±0,04	0,44±0,03	<0,02	>0,05	>0,05
	2	0,33±0,07	0,42±0,03	<0,05	<0,05	>0,05
НСТ-тест спонт., %	1	20,50±2,85	17,70±2,53	>0,05	>0,05	>0,05
	2	38,80±5,70*	16,10±2,93	<0,05	>0,05	<0,001
НСТ-тест стим., %	1	22,83±3,61	25,61±2,84	<0,01	<0,001	>0,05
	2	44,80±4,82*	22,81±2,95	>0,05	<0,001	<0,005
БА лейкоцитов, %	1	25,70±2,63	33,76±2,09	>0,05	>0,05	>0,05
	2	36,20±2,59	30,60±3,00	>0,05	>0,05	>0,05
CD16-лимфоциты, 10 ⁹ /л	1	0,26±0,04	0,27±0,03	>0,05	<0,05	>0,05
	2	0,41±0,27	0,38±0,05	>0,05	<0,01	>0,05

Примечание. p₁ – сравнение I группы с нормой, p₂ – сравнение II группы с нормой, p₃ – сравнение I и II групп. * – p<0,05 при сравнении показателей 1 и 2 исследования.

В остром периоде ветряной оспы у детей с ВИЧ-инфекцией выявлено уменьшение фагоцитарной активности нейтрофилов, моноцитов, регистрировалось снижение функционального резерва нейтрофилов по данным стимулированного НСТ-теста (p<0,05). В гуморальном звене иммунной системы отмечено уменьшение количества В-лимфоцитов (p>0,05), низкий уровень Ig М, высокое содержание ЦИК (p<0,05). Клеточный иммунитет – наблюдались CD4-лимфопения (p>0,05) и снижение спонтанной продукции IL4 CD3-клетками (p<0,05).

В периоде реконвалесценции функциональная активность моноцитов оставалась сниженной, уровень спонтанного НСТ-теста был повышен, остальные показатели врожденного иммунитета соответствовали норме.

В гуморальном звене число В-лимфоцитов нормализовалось; сохранялся высокий уровень ЦИК, отмечено увеличение содержания Ig А (p<0,05).

Со стороны Т-клеточного иммунитета определялось повышение CD3-клеток, продуцирующих в ответ на стимуляцию провоспалительные цитокины IL2 и TNFα (p<0,05).

Таблица 5.5 – Показатели гуморального иммунитета у детей основной группы и группы сравнения, $M \pm m$

Показатель	Исследование	Дети с ВИЧ-инфекцией (I группа), n=7	Дети без ВИЧ-инфекции (II группа), n=24	p ₁	p ₂	p ₃
CD20-лимфоциты, 10 ⁹ /л	1	0,67±0,08	0,68±0,05	>0,05	<0,05	>0,05
	2	0,86±0,06	1,19±0,11*	>0,05	>0,05	>0,05
Ig G, г/л	1	7,56±1,07	7,62±0,42	>0,05	>0,05	>0,05
	2	10,46±1,28	8,44±0,52	>0,05	>0,05	>0,05
Ig M, г/л	1	0,73±0,11	1,65±0,13	<0,001	>0,05	<0,001
	2	1,18±0,15	1,84±0,14	>0,05	>0,05	<0,05
Ig A, г/л	1	0,57±0,14	0,43±0,04	>0,05	<0,02	>0,05
	2	0,68±0,21	0,49±0,04	>0,05	<0,01	>0,05
ЦИК, ед. оп. пл.	1	106,29±11,19	78,77±7,24	<0,001	<0,001	>0,05
	2	83,50±7,85	98,21±5,58	<0,02	<0,001	>0,05

Примечание. p₁ – сравнение I группы с нормой, p₂ – сравнение II группы с нормой, p₃ – сравнение I и II групп. * – p<0,05 при сравнении показателей 1 и 2 исследования.

У детей группы сравнения период высыпаний ветряной оспы характеризовался следующими иммунологическими изменениями: снижением фагоцитарной и метаболической активности нейтрофилов (по уровню стимулированного НСТ-теста), увеличением натуральных киллеров (p<0,05). Гуморальный иммунитет – число В-лимфоцитов было снижено, содержание Ig A и ЦИК превышало норму (p<0,05). В клеточном звене определялись лимфопения, уменьшение количества Т-хелперов и CD3⁺/IL4⁺-клеток (p<0,05).

Ко второй неделе заболевания у детей II группы увеличивалось число CD3-, CD4-клеток (p<0,01 в сравнении со стартовыми показателями). Со стороны неспецифических механизмов защиты отмечалось снижение поглотительной активности нейтрофилов и моноцитов, функционального резерва нейтрофилов; количество CD16-лимфоцитов оставалось высоким (p<0,05).

Возрастало до нормальных значений количество В-лимфоцитов ($p < 0,001$ в динамике), продолжали регистрироваться высокие уровни Ig A и ЦИК.

Показатели Т-клеточного иммунитета не отличались от нормы.

Таблица 5.6 – Показатели клеточного иммунитета и цитокинсодержащих CD3⁺-лимфоцитов у детей основной группы и группы сравнения, M±m

Показатель, 10 ⁹ /л	Исследование	Дети с ВИЧ-инфекцией (I группа), n=7	Дети без ВИЧ-инфекции (II группа), n=24	p ₁	p ₂	p ₃
CD3-лимфоциты	1	2,88±0,32	2,43±0,21	>0,05	>0,05	>0,05
	2	2,37±0,15	3,28±0,24*	>0,05	>0,05	>0,05
CD4-лимфоциты	1	1,32±0,13	1,33±0,11	>0,05	<0,05	>0,05
	2	1,75±0,50	1,87±0,15*	>0,05	>0,05	>0,05
CD8-лимфоциты	1	1,42±0,20	0,97±0,09	>0,05	>0,05	<0,05
	2	1,54±0,37	1,23±0,13	>0,05	>0,05	>0,05
CD16-лимфоциты	1	0,26±0,04	0,27±0,03	>0,05	<0,05	>0,05
	2	0,41±0,27	0,38±0,05	>0,05	<0,01	>0,05
CD3 ⁺ /IFNγ ⁺ спонт.	1	0,09±0,02	0,07±0,01	>0,05	>0,05	>0,05
	2	0,11±0,02	0,07±0,02	>0,05	>0,05	>0,05
CD3 ⁺ /IFNγ ⁺ стим.	1	0,89±0,13	0,65±0,08	>0,05	>0,05	>0,05
	2	1,31±0,31	0,61±0,08	>0,05	>0,05	<0,005
CD3 ⁺ /TNFα ⁺ спонт.	1	0,07±0,03	0,08±0,01	>0,05	>0,05	>0,05
	2	0,12±0,02	0,10±0,02	>0,05	>0,05	>0,05
CD3 ⁺ /TNFα ⁺ стим.	1	0,86±0,14	0,66±0,07	>0,05	>0,05	>0,05
	2	1,67±0,49	0,63±0,08	<0,05	>0,05	<0,001
CD3 ⁺ /IL2 ⁺ спонт.	1	0,07±0,03	0,05±0,01	>0,05	>0,05	>0,05
	2	0,06±0,02	0,06±0,01	>0,05	>0,05	>0,05
CD3 ⁺ /IL2 ⁺ стим.	1	0,38±0,07	0,44±0,04	>0,05	>0,05	>0,05
	2	0,64±0,08	0,54±0,08	<0,05	>0,05	>0,05
CD3 ⁺ /IL4 ⁺ спонт.	1	0,04±0,006	0,04±0,01	<0,05	<0,05	>0,05
	2	0,06±0,01	0,06±0,01	>0,05	>0,05	>0,05

Примечание. p₁ – сравнение I группы с нормой, p₂ – сравнение II группы с нормой, p₃ – сравнение I и II групп. * – $p < 0,05$ при сравнении показателей 1 и 2 исследования.

В результате проведенных исследований выявлены следующие отличия иммунологической перестройки при ветряной оспе у детей с ВИЧ-инфекцией:

- 1) снижение численности моноцитов и их фагоцитарной активности в остром периоде болезни ($p < 0,05$);
- 2) более высокие значения спонтанного и стимулированного НСТ-теста в периоде реконвалесценции ($p < 0,05$);
- 3) более низкий уровень Ig M на протяжении всего периода наблюдения ($p < 0,05$);
- 4) более высокие показатели цитотоксических лимфоцитов на первой неделе заболевания ($p < 0,05$);
- 5) повышение индуцированной продукции IL2 и TNF α CD3-клетками в периоде реконвалесценции ($p < 0,05$).

Таким образом, ВИЧ-инфекция у детей, получающих высокоактивную антиретровирусную терапию, не оказывала отягощающего влияния на форму тяжести и течение ветряной оспы. У ВИЧ-инфицированных пациентов отмечалось укорочение продолжительности фебрильной лихорадки по сравнению с заболеванием ветряной оспой ранее здоровых детей ($p < 0,05$), наблюдались менее выраженные симптомы инфекционного токсикоза ($p < 0,05$). Других клинических различий между группами детей не выявлено.

В гемограмме при возникновении ветряной оспы на фоне ВИЧ-инфекции отмечено развитие моноцитопении.

Следует отметить, что, несмотря на выявленные особенности иммунной перестройки, показатели Т-хелперов, являющихся основными клетками-мишенями вируса иммунодефицита человека, а также CD3⁺/IFN γ ⁺-лимфоцитов и натуральных киллеров в обеих группах детей с ветряной оспой не имели различий.

5.2. Клинико-иммунологическая характеристика ветряной оспы с развитием бактериальных осложнений

Ветряная оспа протекала с развитием вторичного бактериального инфицирования элементов сыпи у 15 наблюдаемых нами детей. Больные с осложненным течением ветряной оспы по отношению к общему количеству больных составили 13,2 %. Из них в возрасте до года было 3 ребенка, от года до трех лет – 5 детей, старше трех лет – 7 детей. Взаимосвязи между развитием бактериальных осложнений и преморбидным состоянием детей не выявлено.

Клиническая картина ветряной оспы у больных этой группы характеризовалась фебрильной лихорадкой, выраженными симптомами инфекционного токсикоза у 100% детей. Обильная везикулезная сыпь регистрировалась у 14 пациентов, т.е. в 1,9 раза чаще, чем у детей без бактериальных осложнений (93,3% против 49,5%, $p < 0,05$), наблюдалось удлинение периода высыпаний по сравнению с неосложненным течением заболевания ($5,20 \pm 0,26$ против $4,07 \pm 0,10$, $p < 0,05$). Высыпания распространялись на слизистые оболочки полости рта, половых органов у 8 больных (53,3%). При бактериальном инфицировании ветряночных элементов продолжительность лихорадочного периода была в 1,5 раза больше, чем при неосложненной ветряной оспе ($p < 0,05$). Симптомы вторичной бактериальной инфекции у 4 детей возникали на 2–3 день периода высыпаний, у 11 больных – на 4–5 сутки заболевания. Местные признаки бактериального воспаления заключались в нагноении везикулезных элементов, сопровождавшемся развитием гиперемии, отека, инфильтрации мягких тканей вокруг инфицированного участка.

Одному больному было проведено оперативное лечение сформировавшейся флегмоны передней брюшной стенки, остальным детям проводилась консервативная терапия антибактериальными препаратами.

Таким образом, особенностями клинической картины заболевания при развитии бактериальных осложнений были выраженные симптомы инфекци-

онного токсикоза, обильная экзантема, удлинение периода высыпаний, увеличение продолжительности лихорадки ($p < 0,05$). Взаимосвязей между преморбидным фоном и развитием осложнений ветряной оспы не обнаружено.

Иммунологически обследовано 9 детей с бактериальным инфицированием элементов ветряночной сыпи в возрасте от 8 месяцев до 5 лет. Группу сравнения составил 61 ребенок с неосложненным течением заболевания. Результаты представлены в таблице 5.7.

Сопоставление показателей гемограммы у больных двух групп не выявило существенных отличий. Различия иммунологической перестройки при гладком и осложненном течении ветряной оспы касались только Т-клеточного иммунитета. Особенностью иммунологического ответа у детей с вторичным бактериальным инфицированием является снижение численности иммунорегуляторных CD3-лимфоцитов, содержащих $IFN\gamma$, IL2 и IL4.

Таблица 5.7 – Отклонения от нормы показателей иммунограммы при ветряной оспе и вторичное бактериальное инфицирование

Показатель	Ветряная оспа с бактериальными осложнениями, n=9		Ветряная оспа без осложнений, n=61		p
	Низкие (снижение >1 δ) значения показателя				
	Абс.	%	Абс.	%	
Лейкоциты	6	66,7	43	70,5	>0,05
Лимфоциты	55	55,6	35	57,4	>0,05
Гранулоциты	4	44,4	29	47,5	>0,05
Моноциты	4	44,4	21	34,4	>0,05
АФ нейтрофилов	4	44,4	28	45,9	>0,05
АФ моноцитов	4	44,4	19	31,1	>0,05
БА лейкоцитов	1	11,1	14	23,0	>0,05
НСТ спонт.	2	22,2	13	21,3	>0,05
НСТ стим.	4	44,4	24	39,3	>0,05
IgG	1	11,1	11	18,0	>0,05
IgM	1	11,1	10	16,4	>0,05
IgA	1	11,1	6	9,8	>0,05
CD3-лимфоциты	4	44,4	30	49,2	>0,05
CD20-лимфоциты	4	44,4	32	52,5	>0,05
CD4-лимфоциты	6	66,7	35	57,4	>0,05
CD8-лимфоциты	2	22,2	14	23,0	>0,05
CD16-лимфоциты	3	33,3	9	14,8	>0,05
CD3 ⁺ /IFN γ ⁺ спонт.	7	77,8	22	36,1	<0,05
CD3 ⁺ /IFN γ ⁺ стим.	3	33,3	18	29,5	>0,05
CD3 ⁺ /TNF α ⁺ спонт.	5	55,6	23	37,7	>0,05
CD3 ⁺ /TNF α ⁺ стим.	2	22,2	20	32,8	>0,05
CD3 ⁺ /IL2 ⁺ спонт.	9	100,0	32	52,5	<0,01
CD3 ⁺ /IL2 ⁺ стим.	0	0,0	5	8,2	>0,05
CD3 ⁺ /IL4 ⁺ спонт.	7	77,8	21	34,4	<0,05
CD3 ⁺ /IL4 ⁺ стим.	3	33,3	15	24,6	>0,05
	Высокие (повышение >1 δ) значения показателя				
	Абс.	%	Абс.	%	P
ЦИК	8	88,9	55	90,2	>0,05

Примечание: p – при сопоставлении показателей между группами.

ГЛАВА 6

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ АЦИКЛОВИРА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЛЕГКОЙ И СРЕДНЕТЯЖЕЛОЙ ФОРМ ВЕТРЯНОЙ ОСПЫ У ДЕТЕЙ

Вопросы терапии ветряной оспы представляются актуальными.

Лечение острых и рецидивирующих герпетических инфекций предполагает монотерапию специфическими противовирусными препаратами. Селективным ингибитором репликации VZV является ацикловир. Мнения исследователей относительно эффективности ацикловира при ветряной оспе противоречивы. Некоторые исследователи отмечают отсутствие влияния ацикловира на клиническое течение заболевания [86]. В работах других авторов указывается, что терапия ацикловиром у иммунокомпетентных пациентов, начатая в первые 24 часа болезни, приводила к уменьшению продолжительности основных симптомов ветряной оспы [102, 118, 18]. Большинство исследователей единодушны в том, что назначение ацикловира не влияет на частоту возникновения и тяжесть осложнений ветряной оспы [102, 109].

Доказана клинико-иммунологическая эффективность ацикловира при тяжелой форме ветряной оспы [18].

Считается, что у иммунокомпетентных детей ветряная оспа протекает благоприятно, риск осложнений достаточно мал, поэтому согласно клиническим рекомендациям назначение ацикловира в этой группе пациентов показано лишь при тяжелых и осложненных формах болезни [32, 75, 130]. Однако клинические наблюдения показывают, что осложнения могут развиваться при среднетяжелой и даже легкой формах ветряной оспы. А, учитывая, что ацикловир эффективен лишь при назначении его в ранние сроки болезни,

терапия препаратом постфактум при уже развившихся осложнениях кажется запоздалой.

Работы, посвященные оценке воздействия ацикловира на количественный состав и функциональное состояние CD3-лимфоцитов, содержащих эндоплазматические цитокины, при ветряной оспе, отсутствуют.

Таким образом, вопрос о показаниях к назначению ацикловира, его клинической и иммунологической эффективности при легкой и среднетяжелой формах ветряной оспы требует дальнейшего изучения.

Для оценки клинической эффективности ацикловира нами проведено обследование 89 больных ветряной оспой, получавших противовирусную терапию. Из них у 48 детей болезнь протекала в легкой форме, у 41 больного наблюдалась среднетяжелая форма ветряной оспы. Все дети получали противовирусный препарат ацикловир по схеме 200 мг (для детей в возрасте до двух лет – 100 мг) 5 раз в день перорально в течение 7 дней. В зависимости от сроков назначения противовирусной терапии были выделены две группы детей. Первую группу составили пациенты, которым терапия ацикловиром начата в течение первых 48 часов от начала заболевания, вторую – больные, получавшие препарат с 3-го дня болезни и позже. Оценивалась продолжительность основных симптомов ветряной оспы – периода высыпаний и лихорадки – в зависимости от формы тяжести болезни и схемы терапии.

Результаты исследований свидетельствуют, что независимо от формы тяжести ветряной оспы продолжительность периода высыпаний и лихорадки у детей, получавших ацикловир с 1–2 суток болезни, была меньше, чем у пациентов, которым противовирусная терапия была начата в более поздние сроки ($p < 0,05$) (Таблицы 6.1, 6.2).

Таблица 6.1 – Клиническая эффективность применения ацикловира у детей с легкой формой ветряной оспы

Продолжительность симптомов, дни (M±m)	Группы детей, получавших ацикловир:		p I–II
	с первых 48 часов, n=38 (I)	с 3-го дня и позже, n=10 (II)	
период высыпаний	3,60±0,14	4,70±0,26	<0,05
лихорадочный период	1,56±0,17	3,00±0,46	<0,05

Примечание. p I–II – при сопоставлении показателей между группами.

Таблица 6.2 – Клиническая эффективность применения ацикловира у детей при среднетяжелой форме ветряной оспы

Продолжительность симптомов, дни (M±m)	Группы детей, получавших ацикловир:		p III–IV
	с первых 48 часов, n=26 (III)	с 3-го дня и позже, n=15 (IV)	
период высыпаний	3,90±0,17	4,93±0,18	<0,05
лихорадочный период	3,11±0,32	4,71±0,41	<0,05

Примечание. p III–IV – при сопоставлении показателей между группами.

Нами была проведена также иммунологическая оценка эффективности ацикловира при ветряной оспе. Иммунологически обследовано 29 детей в возрасте от 8 месяцев до 7 лет с легкой и среднетяжелой формами ветряной оспы. Основную группу составили 19 детей, которые получали ацикловир по схеме 200 мг (для детей в возрасте до двух лет – 100 мг) 5 раз в день перорально в течение 7 дней, дети контрольной группы (n=10) получали только симптоматическое лечение.

Отличий по иммунологическим показателям до начала терапии между основной и контрольной группами не определялось.

В периоде реконвалесценции иммунограмма детей, пролеченных ацикловиром, характеризовалась более высокими показателями $CD3^+/IFN\gamma^+$ -лимфоцитов ($\chi^2=4,08$; $p=0,04$), а также высоким уровнем стимулированной продукции $IFN\gamma$ ($\chi^2=5,98$; $p=0,01$), $TNF\alpha$ ($\chi^2=5,58$; $p=0,02$), $IL2$ ($\chi^2=4,08$; $p=0,04$) по сравнению с пациентами, которым проводилось только симптоматическое лечение (Таблица 6.3).

Коэффициент стимуляции в основной группе был выше в 1,6; 2; 1,3 раза, соответственно, по сравнению с детьми контрольной группы: $IFN\gamma$ ($11,42\pm 1,38$ против $7,34\pm 1,45$, $p=0,07$), $TNF\alpha$ ($9,99\pm 1,45$ против $5,07\pm 1,07$, $p=0,03$), $IL2$ ($8,31\pm 1,16$ против $6,48\pm 1,29$, $p=0,33$) (рисунок 10).

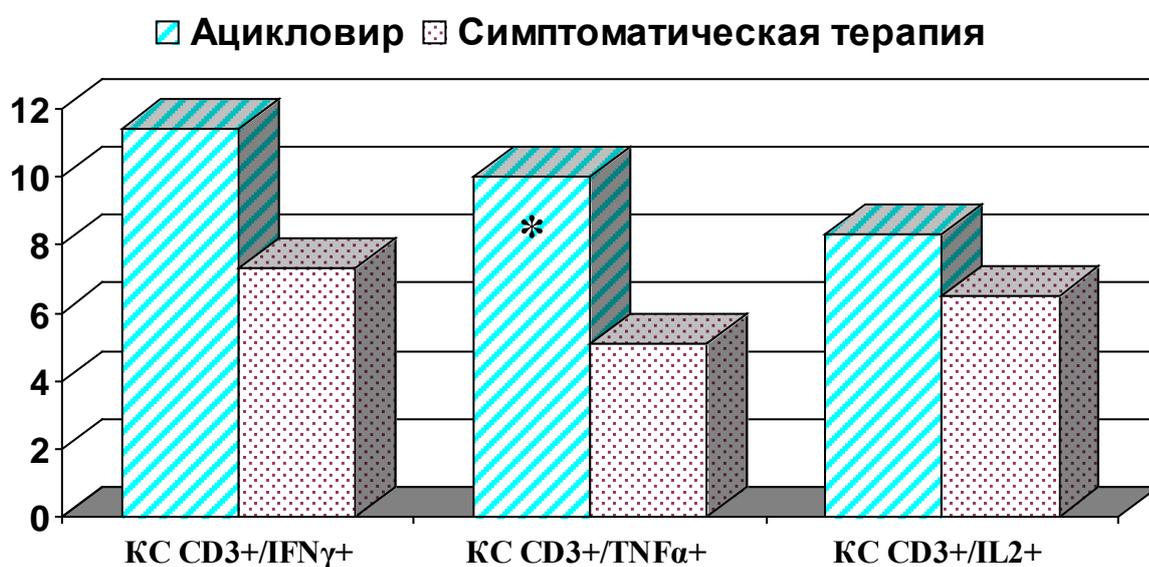


Рисунок 10 – Коэффициенты стимуляции цитокинсинтезирующих $CD3^+$ -лимфоцитов и схема терапии ветряной оспы.

* – $p < 0,05$ при сопоставлении показателей между группами.

Описанные изменения иммунного статуса наблюдались у всех детей, получавших противовирусную терапию, независимо от сроков назначения препарата.

Таблица 6.3 – Отклонения от нормы показателей иммунограммы после лечения и схема терапии ветряной оспы

Показатель	Ацикловир, n=19 (I группа)		Симптоматическая терапия, n=10 (II группа)		χ^2 ;	p I-II
	Доля измененных значений, %					
	↓	N или ↑	↓	N или ↑		
Лейкоциты	31,6	68,4	10,0	90,0	1,66	>0,05
Лимфоциты	15,79	84,21	10,0	90,0	0,18	>0,05
Гранулоциты	31,6	68,4	40,0	60,0	0,20	>0,05
Моноциты	21,1	78,9	30,0	70,0	0,28	>0,05
АФ нейтрофилов	36,8	63,2	30,0	70,0	0,14	>0,05
АФ моноцитов	15,8	84,2	20,0	80,0	0,59	>0,05
БА лейкоцитов	21,1	78,9	20,0	80,0	0,56	>0,05
НСТ спонтанный	36,8	63,2	10,0	90,0	2,36	>0,05
НСТ стимулиров.	26,3	73,7	50,0	50,0	1,62	>0,05
Ig G	10,5	89,5	0	100,0	1,13	>0,05
Ig M	15,8	84,2	10,0	90,0	0,18	>0,05
Ig A	15,8	84,2	0	100,0	1,76	>0,05
CD3-лимфоциты	15,8	84,2	0	100,0	1,76	>0,05
CD20-лимфоциты	15,8	84,2	20,0	80,0	0,08	>0,05
CD4-лимфоциты	21,1	78,9	10,0	90,0	0,56	>0,05
CD8-лимфоциты	21,1	78,9	10,0	90,0	0,56	>0,05
CD16-лимфоциты	15,8	84,2	0	100,0	1,76	>0,05
CD3 ⁺ /IFN γ ⁺ спонт.	0	100,0	20,0	80,0	4,08	<0,05
CD3 ⁺ /IFN γ ⁺ стим.	15,8	84,2	60,0	40,0	5,98	<0,02
CD3 ⁺ /TNF α ⁺ спонт.	10,5	89,5	10,0	90,0	0,002	>0,05
CD3 ⁺ /TNF α ⁺ стим.	10,5	89,5	50,0	50,0	5,58	<0,02
CD3 ⁺ /IL2 ⁺ спонт.	10,5	89,5	20,0	80,0	0,49	>0,05
CD3 ⁺ /IL2 ⁺ стим.	0	100,0	20,0	80,0	4,08	<0,05
CD3 ⁺ /IL4 ⁺ спонт.	5,3	94,7	10,0	90,0	0,23	>0,05
	N	↑	N	↑		
ЦИК	10,5	89,5	0	100,0	0,9	>0,05

Примечание. N – нормальные значения показателя с учетом 1-го сигмального отклонения, ↑ – высокие (повышение больше 1-го сигмального отклонения от нормы) значения показателя, ↓ – низкие (снижение больше 1-го

сигмального отклонения от нормы) значения показателя. χ^2 , р I–II – при сравнении групп.

Таким образом, клиническая эффективность ацикловира при легкой и среднетяжелой формах ветряной оспы заключалась в укорочении периода высыпаний и лихорадки при назначении препарата в ранние (первые 48 часов) сроки болезни.

Иммунограмма детей, пролеченных ацикловиром, характеризовалась преобладанием функционально активных Т-хелперов первого порядка и увеличением их стимуляционного резерва по сравнению с пациентами, которым проводилось только симптоматическое лечение. Стимуляция Th-1 типа клеток обеспечивает формирование полноценного клеточно-опосредованного иммунного ответа на антигенное воздействие и может способствовать сокращению сроков болезни и «гладкому» ее течению.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ветряная оспа – высококонтагиозное заболевание вирусной природы из группы герпетических инфекций, поражающее в основном детей. В большинстве случаев ветряная оспа протекает легко, и дети, заболевшие ей, лечатся амбулаторно. Госпитализация показана при развитии тяжелых форм и осложнений болезни, а также детям из закрытых учреждений и социально неблагополучных семей. Однако клинические данные убедительно свидетельствуют, что даже у исходно здоровых детей ветряная оспа может протекать в тяжелой форме с поражением центральной нервной системы в виде энцефалита, cerebellита, менингита и сопровождаться развитием различных осложнений, включающих вторичные бактериальные инфекции кожи и пневмонии.

При проведении исследования была поставлена следующая **цель**: раскрыть закономерности взаимосвязи врожденного и адаптивного иммунитета и оценить клиническое значение численности CD3-лимфоцитов, содержащих эндоплазматические цитокины (IFN γ , TNF α , IL2, IL4), при ветряной оспе у детей.

Для достижения поставленной цели было проведено клиническое и иммунологическое обследование 114 детей, больных ветряной оспой. Это были дети в возрасте с 3 мес. до 11 мес. 29 дней – 23 ребенка, от 1 года до 2 лет 11 мес. 29 дней – 43, старше 3 лет – 48 детей.

Данные проведенного нами исследования свидетельствуют, что клиническая картина ветряной оспы за последние 30–50 лет существенно не изменилась [5, 18, 183].

Болезнь у большинства детей начиналась остро, продромальные явления наблюдались лишь у 3,5% больных – все они были в возрасте старше одного года.

Основной симптомокомплекс ветряной оспы был обусловлен внедрением VZV в организм, репликацией его в клетках кожи и слизистых, запуском специфического иммунного ответа с участием цитоплазматических цитокинов и включал: типичную обильную везикулезную сыпь (54,4% детей), энантему (35,1%), повышение температуры тела до фебрильных или субфебрильных цифр (77,2%), проявления инфекционного токсикоза (43%).

Продолжительность периода высыпаний составила 4,2 дня, лихорадочного периода – 3,1 дня.

Проведенное иммунологическое исследование позволило нам установить общие закономерности иммунной перестройки при ветряной оспе у детей независимо от возраста и формы тяжести болезни. Острый период ветряной оспы характеризовался развитием лейкопении, лимфопении, за счет снижения числа Т-хелперов ($p < 0,05$), цитотоксические лимфоциты оставались в пределах нормы на протяжении всего периода наблюдения ($p > 0,05$). Индекс поляризации в остром периоде болезни имел положительные значения. Гуморальный иммунный ответ характеризовался достаточной напряженностью – несмотря на В-лимфопению, содержание иммуноглобулинов основных классов оставалось в пределах возрастных норм на фоне высоких показателей ЦИК ($p < 0,05$). Таким образом, низкие значения В-клеток в периферической крови не свидетельствуют об угнетении их функциональной активности, а скорее являются отражением их миграции в лимфоидные ткани и трансформации в плазматические клетки.

В периоде реконвалесценции общей характеристикой было нарастание показателей лимфоцитов и их субпопуляций – CD4-, CD20-клеток до нормативных значений ($p > 0,05$), содержание ЦИК оставалось высоким ($p < 0,05$).

В результате проведенного исследования нами установлены следующие возрастные клинико-иммунологические особенности ветряной оспы у детей.

У детей первых трех лет жизни иммунная перестройка в остром периоде ветряной оспы характеризовалась сопряженной активностью врожденного (натуральные киллеры) и адаптивного иммунитета, что способствовало преобладанию легкой формы болезни в этих возрастных группах.

Напротив, у детей старше трех лет отмечены более выраженная иммунная недостаточность клеточного звена, включая факторы врожденного и адаптивного иммунитета, и дисрегуляция иммунного ответа вследствие снижения численности CD3-лимфоцитов, содержащих про- и противовоспалительные цитокины TNF α , IL2, IL4, что клинически проявлялось тяжелой и среднетяжелой формами болезни в этой возрастной группе.

Ветряная оспа протекала в легкой форме у 58 наблюдаемых нами пациентов (50,9%), среднетяжелая форма заболевания развилась у 42 детей (36,8%), тяжелая – у 14 детей (12,3%).

Легкая форма ветряной оспы у наблюдаемых нами детей протекала с кратковременным ($1,64 \pm 0,13$ дней) подъемом температуры до субфебрильных цифр при отсутствии симптомов интоксикации, высыпания были не обильными, энантема отмечена лишь у 15,5% детей, период высыпаний был коротким ($3,78 \pm 0,11$ дня).

При среднетяжелой форме болезни лихорадка в 76,2% случаев была фебрильной и сохранялась до 6 дней (в среднем $3,89 \pm 0,26$ дней), у 31% больных период лихорадки продолжался более 4 дней. Высыпания были обильными, распространялись на слизистые у 57,1% больных, подсыпание свежих элементов сыпи отмечено в течение $4,48 \pm 0,13$ дней.

Особенностями тяжелой формы заболевания являлись выраженность симптомов инфекционного токсикоза и температурной реакции. Фебрильная лихорадка зарегистрирована у 71,4% больных, из них у 60% отмечен подъем температуры тела выше 39°C. Длительность периода высыпаний и лихорадки

при тяжелой ветряной оспе были максимальны и составили $5,50 \pm 0,25$ дня и $6,08 \pm 0,45$ дня, соответственно. Вовлечение ЦНС в патологический процесс при ветряной оспе стало критерием постановки диагноза тяжелой формы у 78,6% детей данной группы.

Тяжелая форма ветряной оспы с поражением ЦНС зарегистрирована у 11 детей от 4 до 13 лет. Из них церебеллит наблюдался у 4, менингит – у 5, менингоэнцефалит – у 2 детей. Больные с поражением ЦНС при ветряной оспе по отношению к общему числу наблюдаемых больных старше трех лет составили 23%. Тяжелая форма ветряной оспы с вовлечением в патологический процесс ЦНС развивалась преимущественно у детей дошкольного возраста, что соответствует литературным данным [132, 58, 28]. В отличие от данных других исследователей [28], поражение ЦНС в виде серозного менингита встречалось чаще – в 45,5% случаев.

Клиническая картина ветряной оспы при поражении ЦНС характеризовалась высокой интенсивностью экзантемы и фебрильной лихорадкой у большинства больных, наблюдалось удлинение периода высыпаний по сравнению с течением ветряной оспы без неврологических проявлений у детей старше трех лет ($5,36 \pm 0,28$ против $3,91 \pm 0,16$ дня, $p < 0,05$), увеличение продолжительности лихорадочного периода ($6,44 \pm 0,53$ против $3,15 \pm 0,33$ дня, $p < 0,05$). Неврологические проявления возникали на 3–7 день от момента появления сыпи, определялись топикой поражения ЦНС, включали: общемозговые симптомы, сохранявшиеся до одной недели (81,8%); кратковременные тонико-клонические судороги (18,2%); менингеальные симптомы различной степени выраженности, регрессировавшие в течение 5–8 дней (90,9%); нарушения сознания в виде спутанности, эпизоды психомоторного возбуждения, слуховые галлюцинации (9%), корковые нарушения в виде афазии, центрального тетрапареза (9%); симптомы поражения мозжечка (45,5%) – атаксия, вялость, сонливость, скандированная речь, диффузная мышечная гипотония, горизонтальный нистагм, продолжительность которых варьировала от 4 до

10 дней. Поражение ЦНС при ветряной оспе у наблюдаемых больных имело благоприятный исход.

Иммунологическая перестройка при легкой форме ветряной оспы независимо от возраста детей характеризовалась достаточной напряженностью врожденного иммунитета. Показатели клеток, образующих первую линию защиты против вирусных инфекций – натуральных киллеров, моноцитов и их функционально-активных субпопуляций, оставались нормальными ($p > 0,05$); лишь у детей от года до трех лет отмечено снижение численности нейтрофилов и показателей нейтрофильного фагоцитоза ($p < 0,05$). Цитокиновая система: значения $CD3^+/IFN\gamma^+$ - и $CD3^+/IL4^+$ -лимфоцитов не отличались от нормы ($p > 0,05$); у детей старше трех лет был снижен уровень $CD3^+/TNF\alpha^+$ -клеток, а у детей до года – $CD3^+/IL2^+$ -лимфоцитов ($p < 0,05$).

Иммунный статус больных легкой формой ветряной оспы характеризовался наличием положительных взаимосвязей врожденного и клеточного иммунитета ($r=0,48$; $p < 0,05$), гуморального и клеточного ($r=0,68$; $p < 0,05$), кооперацией натуральных киллеров и цитотоксических лимфоцитов с фагоцитарно-активными моноцитами ($r=0,44$; $p < 0,05$).

Показатели иммунного статуса при среднетяжелой форме болезни изучены в двух возрастных группах – дети грудного возраста и дети от года до трех лет. Установлено, что число натуральных киллеров в обеих группах было нормальным ($p > 0,05$); показатели опсонофагоцитарной системы у детей первого года жизни соответствовали возрастной норме ($p > 0,05$), у детей от года до трех лет отмечено снижение численности гранулоцитов, моноцитов, поглотительной активности моноцитов и нейтрофилов ($p < 0,05$). Функциональное состояние цитокиновой системы характеризовалось уменьшением численности $CD3$ -лимфоцитов, содержащих $TNF\alpha$ и $IL2$, при нормальных значениях $CD3^+/IFN\gamma^+$ -клеток.

При среднетяжелой форме установлены корреляционные связи между численностью фагоцитарно-активных моноцитов и фагоцитарно-активных нейтрофилов ($r=0,80$; $p < 0,05$), между численностью $CD3^+/IFN\gamma^+$ - и цитоток-

сических лимфоцитов ($r=0,60$; $p<0,05$), между CD3- и CD20-лимфоцитами ($r=0,65$; $p<0,05$).

Особенностями иммунной перестройки при тяжелой форме ветряной оспы с поражением ЦНС, которая наблюдалась исключительно в возрастной группе старше трех лет, были: снижение показателей врожденного иммунитета (уменьшение количества моноцитов и гранулоцитов, снижение нейтрофильного и моноцитарного фагоцитоза, низкие значения натуральных киллеров) на фоне выраженной иммуносупрессии клеточного звена (низкие показатели CD3-лимфоцитов, содержащих $IFN\gamma$, $TNF\alpha$, IL2, IL4) ($p<0,05$).

Корреляционных связей между врожденным и адаптивным иммунитетом, характерных для легкой и среднетяжелой форм ветряной оспы, при тяжелой форме болезни не выявлено.

Таким образом, различия показателей иммунного статуса в зависимости от формы тяжести болезни касались клеточно-опосредованных реакций врожденного и адаптивного иммунитета.

Число больных с низкими показателями цитокинсодержащих CD3-лимфоцитов было прямо пропорционально форме тяжести болезни. Низкие (снижение более чем на 1δ) значения $CD3^+/IFN\gamma^-$, $CD3^+/TNF\alpha^-$, $CD3^+/IL2^-$, $CD3^+/IL4^-$ -лимфоцитов отмечены соответственно у 57,1%; 64,3%; 92,9%; 64,3% больных среднетяжелой формой ветряной оспы ($\chi^2=6,14$, $p=0,01$; $\chi^2=11,26$, $p=0,001$; $\chi^2=11,96$, $p=0,001$; $\chi^2=11,26$, $p=0,001$, соответственно, при сопоставлении с легкой формой). При тяжелой форме болезни низкие значения CD3-лимфоцитов, содержащих $IFN\gamma$, $TNF\alpha$ и IL4, отмечены у 100% больных; снижение $CD3^+/IL2^+$ -клеток – у 87,5% детей ($\chi^2=18,32$, $p=0,001$; $\chi^2=21,79$, $p=0,001$; $\chi^2=21,79$, $p=0,001$; $\chi^2=6,15$, $p=0,01$; соответственно, в сравнении с легкой формой).

Особенностью тяжелой формы заболевания являются снижение численности CD16-лимфоцитов и крайне низкий уровень спонтанной продукции $IFN\gamma$. Абсолютные значения $CD3^+/IFN\gamma^+$ -лимфоцитов менее $0,01 \times 10^9$ /л отме-

чены только у больных с тяжелой формой ветряной оспы ($\chi^2=60$; $p<0,001$ при сравнении с легкой и среднетяжелой формами).

Клинико-иммунологические особенности различных форм тяжести болезни отражены на рисунке 11.

Анализ взаимосвязи показателей цитокиновой системы и длительности периода высыпаний выявил, что продолжительное (более 5 дней) подсыпание новых элементов ассоциируется с низкими (менее $0,02 \times 10^9/\text{л}$) показателями $\text{CD3}^+/\text{IFN}\gamma^+$ -лимфоцитов ($\chi^2=7,4$; $p<0,01$).

Таким образом, представляется, что форма тяжести ветряной оспы определяется низкими показателями врожденного и Т-клеточного иммунитета, преимущественно $\text{CD3}^+/\text{IFN}\gamma^+$ -лимфоцитов и натуральных киллеров.

Низкие значения натуральных киллеров и CD3 -лимфоцитов, содержащих $\text{IFN}\gamma$, обладающий противовирусной активностью, могли способствовать генерализации инфекции, возникновению тяжелой формы болезни и вовлечению ЦНС в патологический процесс при ветряной оспе.

Поражение ЦНС при ветряной оспе было обусловлено генерализацией инфекции и инфицированием нейроцитов вирусом ветряной оспы с последующим иммуноопосредованным разрушением инфицированных клеток нервной системы цитотоксическими лимфоцитами.

Поражение ЦНС при ветряной оспе принято рассматривать как осложнение заболевания [16]. Однако мы считаем вовлечение ЦНС в патологический процесс не осложнением, а проявлением тяжелой формы ветряной оспы. Доказательством этого могут служить ранние сроки развития неврологических проявлений (3–7 день от момента появления сыпи), а также выявленная общая направленность иммунологических сдвигов у детей с ветряной оспой, независимо от формы тяжести болезни и наличия поражения ЦНС.

Значения ЦИК у больных с легкой, среднетяжелой и тяжелой формами ветряной оспы не имели существенных различий и составили $90,84 \pm 4,82$; $68,85 \pm 8,73$; $104 \pm 15,82$ ед.оп. пл., соответственно ($p>0,05$).

Можно предположить, что при инфицировании ребенка вирусом ветряной оспы происходит взаимодействие иммунокомпетентных клеток. Регуляцию взаимодействия между неспецифическими защитными реакциями и адаптивным иммунитетом осуществляют цитокины. Содружественная реакция гуморального и клеточного иммунитета, взаимосвязи натуральных киллеров, цитотоксических клеток и фагоцитарно-активных моноцитов уменьшают дозу вируса и благоприятствуют развитию легкой и среднетяжелой форм болезни. При тяжелой форме иммуносупрессия клеточного иммунитета и уменьшение численности субпопуляций иммунорегуляторных лимфоцитов, содержащих эндоплазматические цитокины, способствуют нарушению цитокин-опосредованной клеточной кооперации, дискоординации иммунных реакций и генерализации инфекции, что обуславливает более тяжелую клиническую картину и поражение ЦНС.

На показатели иммунной перестройки мог влиять не только возраст детей, но и иммунокомпетентность детей на момент заболевания ветряной оспой.

Исходная иммунокомпрометированность детей является фактором риска тяжелых генерализованных форм ветряной оспы с поражением внутренних органов и центральной нервной системы [186]. Одной из причин приобретенного иммунодефицита у детей является ВИЧ-инфекция [24].

Среди наблюдаемых нами пациентов ветряная оспа развивалась на фоне ВИЧ-инфекции у 8 детей (7,0%) в возрасте от одного года до четырех лет, инфицированных ВИЧ перинатально. Из них у 1 пациента была диагностирована 3-я стадия ВИЧ-инфекции, 7 детей наблюдались с 4-ей стадией ВИЧ-инфекции и получали высокоактивную антиретровирусную терапию (ВААРТ).

Сравнительный анализ течения ветряной оспы у детей с ВИЧ-инфекцией и без нее показал, что у ВИЧ-инфицированных пациентов отмечалось укорочение продолжительности фебрильной лихорадки и менее вы-

раженные симптомы инфекционного токсикоза по сравнению с заболеванием ветряной оспой ранее здоровых детей ($p < 0,05$).

Были выявлены следующие отличия стартовых иммунологических показателей при ветряной оспе у детей с ВИЧ-инфекцией: снижение численности моноцитов и их фагоцитарной активности ($p < 0,05$); низкий уровень Ig M ($p < 0,05$); более высокие, чем у детей группы сравнения, показатели цитотоксических лимфоцитов ($p < 0,05$). Однако, показатели Т-хелперов, являющихся основными клетками-мишенями вируса иммунодефицита человека, а также $CD3^+/IFN\gamma^+$ -лимфоцитов и натуральных киллеров в группах детей с ветряной оспой на фоне ВИЧ-инфекции и без нее не имели различий ($p > 0,05$).

ВИЧ-инфекция у детей, получающих высокоактивную антиретровирусную терапию, не оказывала отягощающего влияния на течение ветряной оспы. Можно предполагать, что проведение ВААРТ предотвращало развитие иммуносупрессии по клеточному звену, и ВИЧ-инфицированные дети на момент заболевания ветряной оспой были иммунокомпетентны. Возможно также, что благоприятное течение ветряной оспы в группе детей с ВИЧ-инфекцией было обусловлено положительным влиянием ВААРТ, которая могла воздействовать не только на ретровирус, но и на герпетический вирус.

Проведенные нами исследования по оценке эффективности препарата ацикловир при легкой и среднетяжелой формах ветряной оспы позволили выявить, что клинический эффект наблюдался при назначении препарата в ранние (первые 48 часов) сроки болезни и заключался в уменьшении продолжительности периода высыпаний и лихорадки ($p < 0,05$).

Иммунологический эффект не зависел от сроков назначения препарата и проявлялся более высокими показателями $CD3^+/IFN\gamma^+$ -лимфоцитов ($\chi^2=4,08$; $p=0,04$), а также высоким уровнем стимулированной продукции $IFN\gamma$ ($\chi^2=5,98$; $p=0,01$), $TNF\alpha$ ($\chi^2=5,58$; $p=0,02$), $IL2$ ($\chi^2=4,08$; $p=0,04$) и увеличением стимуляционного резерва $TNF\alpha$ ($9,99 \pm 1,45$ против $5,07 \pm 1,07$, $p=0,03$) в периоде реконвалесценции у детей, пролеченных ацикловиром, по сравнению с пациентами, которым проводилось только симптоматическое лечение.

Стимуляция Th-1 типа клеток обеспечивает формирование полноценного клеточно-опосредованного иммунного ответа на антигенное воздействие и может способствовать сокращению сроков болезни и «гладкому» ее течению.

Инфекционный процесс является взаимодействием возбудителя и макроорганизма. Результат этого взаимодействия, возникновение и течение болезни определяются выраженностью иммунной перестройки, которая зависит как от факторов возбудителя: доза, свойства, рецепторная способность вируса; так и от параметров макроорганизма.

В нашем исследовании установлено, что на интенсивность иммунного ответа и, соответственно, форму тяжести ветряной оспы, влияют такие факторы, как возраст больных, а также назначение противовирусной терапии (ацикловир).

Эффективность элиминации возбудителя зависит от баланса двух форм иммунного ответа – клеточного и гуморального, который определяется продукцией их регуляторных цитокинов [14].

При инфицировании вирусом ветряной оспы первичный T-клеточный ответ характеризуется преимущественной продукцией цитокинов Th1-типа: $IFN\gamma$ и IL2, что определяет смещение баланса в пользу клеточного звена, которому и отводится решающая роль в ограничении репликации VZV и в иммунопатогенезе ветряной оспы [65, 76].

Проведенное нами комплексное клинико-иммунологическое исследование позволило выявить основные механизмы адаптивно-компенсаторных реакций врожденного и адаптивного иммунитета при ветряной оспе у детей. Инфицирование VZV сопровождалось угнетением T-клеточного иммунитета, что проявлялось снижением количества T-хелперов, уменьшением синтеза провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. Однако преобладание CD3-лимфоцитов, содержащих $IFN\gamma$, стимулирующий клональную пролиферацию специфических T-клеток, способствовало своевременному запуску адаптивного клеточного иммунного ответа и обеспечивало его развитие по Th1-типу, о чем свидетельствуют положительные значения индекса

поляризации. Продукция провоспалительных цитокинов Т-хелперами первого порядка сопровождалась активацией моноцитов-макрофагов и цитотоксических клеток. Цитотоксические CD8-лимфоциты, а также натуральные киллеры лизировали инфицированные VZV клетки. Снижение количества циркулирующих в кровеносном русле Т-хелперов могло быть как результатом супрессивного влияния антигенов вируса, так и следствием их разрушения под действием цитотоксических клеток либо перераспределения.

Индукция гуморального звена сопровождалась нормальным уровнем иммуноглобулинов, которые нейтрализовали вирус (непосредственно либо в присутствии комплемента) и медиировали антителозависимый киллинг инфицированных клеток. Образование ЦИК было направлено на уменьшение дозы вируса.

Таким образом, несмотря на супрессию клеточного иммунитета, преобладание иммунорегуляторных CD3-лимфоцитов, содержащих ключевой противовирусный цитокин $IFN\gamma$, и нормальные значения цитотоксических CD8-лимфоцитов обеспечивали развитие полноценного клеточно-опосредованного иммунного ответа, а сопряженная активность клеточных и гуморальных иммунных реакций способствовали связыванию, утилизации вируса и выздоровлению от острой инфекции.

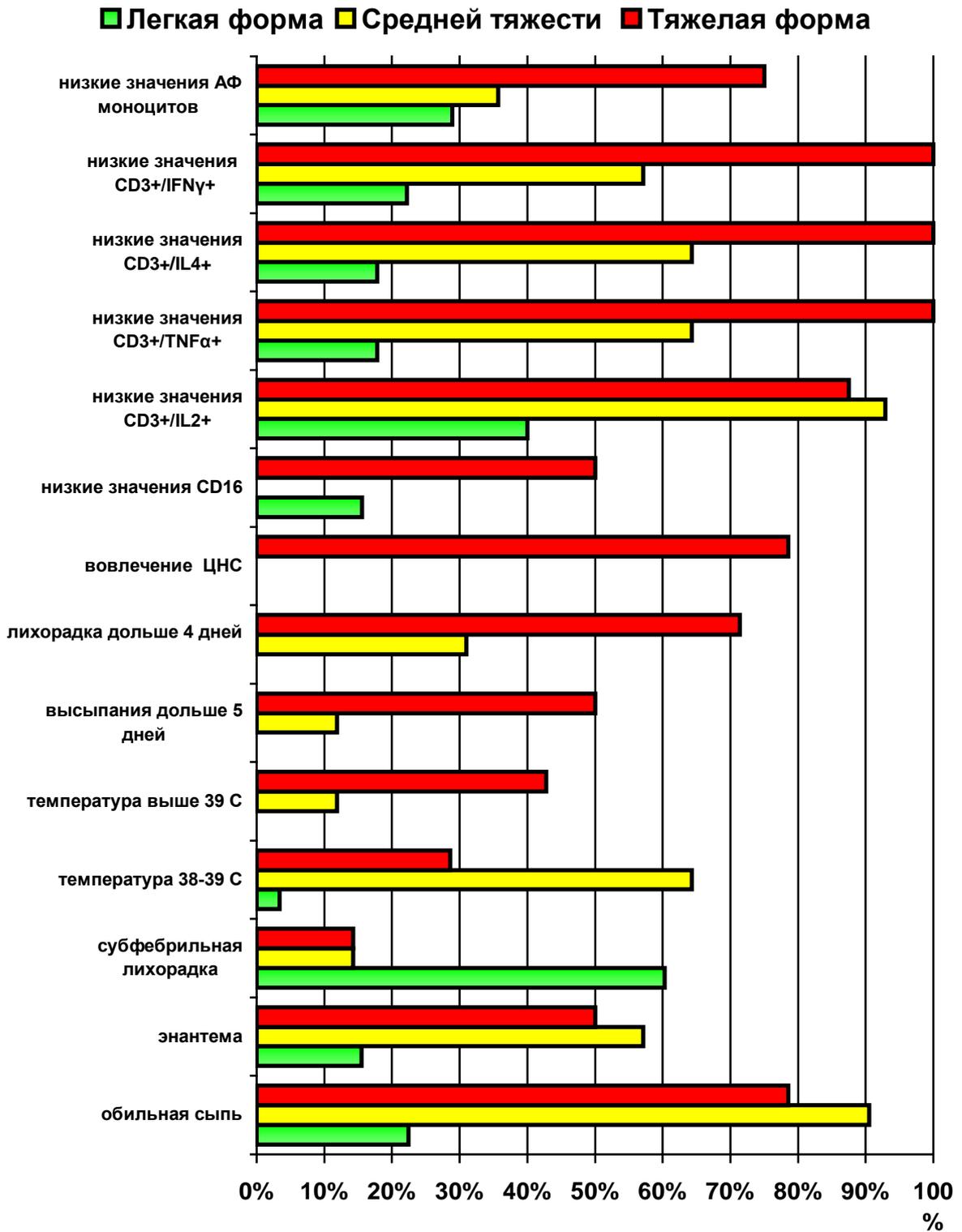


Рисунок 11 – Клинико-иммунологические показатели и форма тяжести ветряной оспы.

ВЫВОДЫ

1. Клиническая картина ветряной оспы сохраняет свои типичные черты. У детей грудного и раннего возраста преобладает легкая форма болезни (60%). Возрастной особенностью клиники ветряной оспы у детей старше трех лет является увеличение доли тяжелой формы болезни (27% по сравнению с 1,5% среди детей первых трех лет жизни, $p < 0,05$) и вовлечение в патологический процесс центральной нервной системы.

2. Функциональное состояние и характер взаимодействия врожденного и адаптивного иммунитета определяют развитие различных форм тяжести болезни. Содружественная синергическая реакция между фагоцитарно-активными моноцитами, натуральными киллерами и CD8-лимфоцитами благоприятствует развитию легкой формы ветряной оспы; для среднетяжелой формы болезни характерно взаимодействие фагоцитарно-активных моноцитов и нейтрофилов, CD3⁺/IFN γ ⁺-лимфоцитов и цитотоксических лимфоцитов; отсутствие кооперации между различными звеньями иммунной системы приводит к развитию тяжелой формы.

3. Роль CD3-лимфоцитов, содержащих эндоплазматические цитокины, в патогенезе ветряной оспы заключается в регуляции взаимодействия иммунокомпетентных клеток в развитии врожденного и адаптивного иммунного ответа. Снижение показателей цитокинсодержащих CD3-лимфоцитов прямо пропорционально форме тяжести болезни: среднетяжелая форма характеризуется низкими показателями CD3⁺/IL2⁺- и CD3⁺/TNF α ⁺-лимфоцитов; при тяжелой форме отмечены низкие значения CD3-лимфоцитов, содержащих IFN γ , IL2, TNF α и IL4.

4. ВИЧ-инфекция не оказывает отягощающего влияния на форму тяжести и течение ветряной оспы и не вызывает развитие иммуносупрессии по данным Т-хелперов при условии, что дети, страдающие ВИЧ-инфекцией, получают высокоактивную антиретровирусную терапию.

5. Применение ацикловира в острый период ветряной оспы ускоряет клиническое выздоровление, приводит к увеличению числа CD3-лимфоцитов, со-

держающих $IFN\gamma$ и секретирующих $IFN\gamma$, $IL2$, $TNF\alpha$ в ответ на стимуляцию, повышению стимуляционного резерва $CD3^+/TNF\alpha^+$ -лимфоцитов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Раннее (в первые 48 часов болезни) назначение препарата ацикловир рекомендовано при легкой и среднетяжелой формах ветряной оспы для ускорения клинического выздоровления, оптимизации иммунного ответа.
2. Тяжелая форма ветряной оспы сопровождается иммуносупрессией клеточного звена и снижением субпопуляции $CD3^+/IFN\gamma^+$ -лимфоцитов, что является показанием для назначения не только противовирусных препаратов, но и иммунокорректирующей терапии препаратами-индукторами интерферона.
3. Развитие бактериальных осложнений ветряной оспы наиболее вероятно у детей в возрасте 1–3 лет со среднетяжелой формой болезни, что требует настороженности со стороны педиатра.
4. Дети, перенесшие ветряную оспу, нуждаются в диспансерном наблюдении в течение года после заболевания в связи с возможностью развития у них системных поражений, включая васкулиты, из-за сохраняющегося высокого содержания циркулирующих иммунных комплексов.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адаптационно-компенсаторные иммунологические реакции в норме и патологии у детей: сб. науч. ст. / Под ред. В. В. Фомина, А. И. Ольховикова, С. А. Царьковой [и др.]. – Екатеринбург : УГМА, 2003. – 120 с.
2. Атауллаханов Р. И. Иммуитет и инфекция: динамичное противостояние живых систем / Р. И. Атауллаханов, А. Л. Гинцбург // Педиатрия. – 2005. – № 4, Приложение 8. – С. 47–61.
3. Баранов А. А. Научное обоснование вакцинации детей с отклонениями в состоянии здоровья / А. А. Баранов, Л. С. Намазова-Баранова, В. К. Таточенко // Педиатрическая фармакология. – 2010. – Т. 7, № 2. – С. 6–25.
4. Бейкин Я. Б. Тип иммунной адаптации у детей дошкольного возраста 2 группы здоровья / Я. Б. Бейкин, Л. В. Богданова, Ю. Г. Лагерева // Уральский медицинский журнал. – 2010. – № 6. – С. 56–60.
5. Верцнер В. Н. Ветряная оспа / В. Н. Верцнер. – М. : Медицинская литература, 1963. – 175 с.
6. Ветряная оспа у взрослых / Е. П. Тихонова, Ю. С. Тихонова, Т. Ю. Кузьмина [и др.] // Журнал инфектологии. Материалы первого конгресса Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням. – 2010. – Т. 2, № 4. – С. 114.
7. Ветряная оспа у взрослых / Н. Д. Ющук, Н. В. Астафьева, Р. Н. Быкова [и др.] // Лечащий врач. – 2000. – № 1. – С. 40–43.
8. Ветряночный энцефалит / А. В. Краснов, Г. И. Кожевина, Е. Н. Воронина [и др.] // Мать и дитя в Кузбассе. – 2009. – № 3(38). – С. 35–37.
9. Вирусы группы герпеса и поражения печени / Г. Г. Тотолян, Г. И. Сторожаков, И. Г. Федоров [и др.] // Лечебное дело. – 2009. – № 2. – С. 4–11.

10. Генерализованная и геморрагическая формы течения ветряной оспы у детей / Г. И. Кожевина, Е. Н. Воронина, А. В. Краснов [и др.] // *Мать и дитя в Кузбассе*. – 2005. – № 1(10). – С. 39–41.
11. Двойрин В. В. Методы эпидемиологических исследований при злокачественных опухолях / В. В. Двойрин. – М. : Медицина, 1975. – 100 с.
12. Деконенко Е. П. Клинические проявления, частота и лечение заболеваний, вызываемых вирусом варицелла-зостер // Е. П. Деконенко // *Альманах клинической медицины*. – 2001. – № 4. – С. 271–275.
13. Деконенко Е. П. Летальный исход энцефалита после ветряной оспы у пациента с аутоиммунным заболеванием / Е. П. Деконенко, Л. В. Шишкина // *Журн. неврол. и психиат. им. Корсакова*. – 2008. – № 108(2). – С. 54–59.
14. Иванова В. В. Иммунопатогенез инфекционной болезни у детей / В. В. Иванова, Г. Ф. Железникова, И. В. Шилова // *Детские инфекции*. – 2005. – № 1. – С. 6–11.
15. Иммунологические и гематологические показатели периферической крови у здоровых детей / В. В. Фомин, Я. Б. Бейкин, Л. В. Богданова [и др.] // *Актуальные проблемы детских инфекционных болезней: сб. науч. ст.* / Под ред. В. В. Фомина, С. А. Царьковой, В. А. Богданова. – Екатеринбург : УГМА, 2001. – 149 с.
16. *Инфекционные болезни у детей: учебное пособие* / Под ред. В. В. Ивановой. – М. : ООО «Медицинское информационное агентство», 2002. – 928 с.
17. Исаков В. А. Герпес: патогенез и лабораторная диагностика. Руководство для врачей / В. А. Исаков, В. В. Борисова, Д. В. Исаков. – СПб. : Лань, 1999. – 192 с.
18. Ксенофонтова О. Л. Клинико-иммунологические закономерности и оптимизация лечения ветряной оспы у детей : дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09 / Ксенофонтова Ольга Леонидовна; Уральская гос. мед. акад. Минздрава РФ. – Екатеринбург, 2002. – 121 с.

19. Мазуров Д. В. Оценка поглощения бактерий гранулоцитами и моноцитами периферической крови методом проточной цитометрии / Д. В. Мазуров, К. Ф. Хамидуллина, Б. В. Пинегин // Иммунология. – 2000. – № 1. – С. 57–61.
20. Макарова А. В. Вирусные энцефалиты у детей / А. В. Макарова, В. В. Демченков, Г. С. Большева // Журнал инфектологии. Приложение. – 2009. – Т. 1, № 2. – С. 43.
21. Нисевич Н. И. Инфекционные болезни у детей / Н. И. Нисевич, В. Ф. Учайкин. – М.: Медицина, 1990. – 620 с.
22. Постэкспозиционная иммунопрофилактика ветряной оспы / В. К. Таточенко, О. Л. Ксенофонтова, Л. В. Рожкова [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2010. – Т. 7, № 4. – С. 30–33.
23. 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. – № 5(3). – С. 6–15.
24. Рахманова А. Г. ВИЧ-инфекция у детей / А. Г. Рахманова, Е. Е. Воронин, Ю. А. Фомин. – СПб. : Питер, 2003. – 448 с.
25. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М. : Медиа Сфера, 2002. – 294 с.
26. Ройт А. Иммунология. Пер. с англ. / А. Ройт, Дж. Бростофф, Д. Мейл. – М. : Мир, 2000. – 592 с.
27. Случай гангренозной формы ветряной оспы у больного 9 лет / С. С. Куватов, Н. Д. Куватова, Н. Г. Люпова [и др.] // Детский врач. – 2008. – № 6. – С. 11–13.
28. Современные особенности ветряночных энцефалитов у детей / Н. В. Скрипченко, Г. П. Иванова, В. Н. Команцев [и др.] // Журнал инфектологии. – 2009. – Т. 1, № 4. – С. 36–43.

29. Сорокина М. Н. Вирусные энцефалиты и менингиты у детей / М. Н. Сорокина, Н. В. Скрипченко. – М. : Медицина, 2004. – 416 с.
30. Стратегии контроля ветряной оспы в России. Итоги международного совещания экспертного совета по вопросам профилактики ветряной оспы (W.A.V.E.) / А. А. Баранов, Д. Н. Балашов, А. В. Горелов [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2010. – Т. 9, № 3. – С. 5–12.
31. Струков А. И. Патологическая анатомия. Учебник. 4-е изд., стереотипное / А. И. Струков, В. В. Серов. – М. : Медицина, 1995. – 688 с.
32. Тимченко В. Н. Диагностика, дифференциальная диагностика и лечение детских инфекций (справочник). 2-е изд., дополненное и переработанное / В. Н. Тимченко, В. В. Леванович, И. Б. Михайлов. – СПб : «ЭЛБИ-СПб», 2007. – 384 с.
33. Фрейдлин И. С. Иммунная система и ее дефекты: руководство для врачей / И. С. Фрейдлин. – СПб. : [б.и.], 1998. – 113 с.
34. Хаитов Р. М. Современные представления о защите организма от инфекции / Р. М. Хаитов, Б. В. Пинегин // Иммунология. – 2000. – № 1. – С. 62–64.
35. Харит С. М. Вакцинопрофилактика ветряной оспы, эффективность и безопасность вакцин на основе штамма Ока (обзор литературы) / С. М. Харит, М. В. Иванова, О. В. Иозефович // Медицинский алфавит. Эпидемиология и санитария. – 2010. – № 4. – С. 17–20.
36. Хахалин Л.Н. Герпесвирусные заболевания человека / Л. Н. Хахалин, Е. В. Соловьева // Клиническая фармакология и терапия. – 1998. – № 1. – С. 67–70.
37. A controlled trial of acyclovir for chickenpox in normal children / L. M. Dunkle, A. M. Arvin, R. J. Whitley [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1991. – Vol. 325, № 22. – P. 1539–1544.
38. A population-based study of the incidence and complications of herpes zoster before zoster vaccine introduction / B. P. Yawn, S. Saddier, P. Wollan [et al.] // Mayo Clin. Proc. – 2007. – № 82. – P. 1341–1349.

39. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults / M. N. Oxman, M. J. Levin, G. R. Johnson [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – № 352. – P. 2271–2284.
40. Aberrant intracellular localization of varicella-zoster virus regulatory proteins during latency / O. Lungu, C. A. Panagiotidis, P. W. Annunziato [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1998. – № 95. – P. 7080–7085.
41. Absence of circulating natural killer and primed CD8⁺ cells in life-threatening varicella / M. T. Vossen, M. H. Biezeveld, M. D. de Jong [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2005. – Vol. 191, № 2. – P. 198–206.
42. Antibody response determined with antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC), neutralizing antibody, and varicella skin test in children with natural varicella and after varicella immunization / T. Ihara, T. Kato, S. Torigoe [et al.] // *Acta Paediatr. Jpn.* – 1991. – № 33. – P. 43–49.
43. 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.
44. Arvin A. M. Antiviral therapy for varicella and herpes zoster / A. M. Arvin // *Semin. Pediatr. Infect. Dis.* – 2002. – № 13. – P. 12–21.
45. Arvin A. M. Humoral and cellular immunity to varicella-zoster virus: an overview / A. M. Arvin // *J. Infect. Dis.* – 2008. – № 197 (Suppl. 2). – P. S58–S60.
46. Arvin A. M. Immune responses to varicella-zoster virus / A. M. Arvin // *Infect. Dis. Clin. North. Am.* – 1996. – Vol. 10, № 3. – P. 529–570.
47. Arvin A. M. Varicella-zoster virus / A. M. Arvin // *Clin. Microbiol. Rev.* – 1996. – Vol. 9, № 3. – P. 361–381.
48. Association of reduced CD4 T cell responses specific to varicella zoster virus with high incidence of herpes zoster in patients with systemic lupus erythematosus / H. B. Park, K. C. Kim, J. H. Park [et al.] // *J. Rheumatol.* – 2004. – Vol. 31, № 11. – P. 2151–2155.

49. Breuer J. Varicella zoster virus: natural history and current therapies of varicella and herpes zoster / J. Breuer, R. Whitley // *Herpes*. – 2007. – № 14 (Suppl. 2). – P. 25–29.
50. Brunell P. A. Varicella in pregnancy, the fetus and the newborn: problems in management / P. A. Brunell // *J. Infect. Dis.* – 1992. – № 166 (Suppl. 1). – P. S42–S47.
51. Campbell J. J. Chemokines in tissue-specific and microenvironment specific lymphocyte homing / J. J. Campbell, E. C. Butcher // *Curr. Opin. Immunol.* – 2000. – № 12. – P. 336–341.
52. Cerebellar ataxia preceding cutaneous symptoms in chickenpox / P. Sabouraud, J. Motte, M. A. Faure [et al.] // *Arch. Fr. Pediatr.* – 1987. – Vol. 44, № 9. – P. 791–792.
53. Chickenpox and stroke in childhood: a study of frequency and causation / R. Askalan, S. Laughlin, S. Mayank [et al.] // *Stroke*. – 2001. – № 32. – P. 1257–1262.
54. 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.
55. Children hospitalized for varicella: a prevaccine review / C. L. Peterson, L. Mascola, S. M. Chao [et al.] // *J. Pediatr.* – 1996. – Vol. 129, № 4. – P. 529–536.
56. Clements D. A. Varicella in a susceptible pregnant woman / D. A. Clements, S. L. Katz // *Curr. Clin. Top. Infect. Dis.* – 1993. – № 13. – P. 123–130.
57. Cohrs R. J. Varicella zoster virus transcription in latently infected ganglia / R. J. Cohrs, D. H. Gilden // *Anticancer Res.* – 2003. – № 23. – P. 2063–2070.
58. Complications of varicella in healthy children in Izmir, Turkey / G. Koturoglu, Z. Kurugöl, N. Cetin [et al.] // *Pediatr. Int.* – 2005. – Vol. 47, № 3. – P. 296–299.
59. Configuration of latent varicella-zoster virus DNA / P. Clarke, T. Beer, R. Cohrs [et al.] // *J. Virol.* – 1995. – № 69. – P. 8151–8154.

60. Congenital varicella-zoster virus infection after maternal subclinical infection: clinical and neuropathological findings / K. Mustonen, P. Mustakangas, L. Valanne [et al.] // *J. Perinatol.* – 2001. – Vol. 21, № 2. – P. 141–146.
61. Consensus: varicella-zoster infections in pregnancy and the neonatal period / C. G. Prober, A. A. Gershon, C. Grose [et al.] // *Pediatr. Infect. Dis.* – 1990. – № 9. – P. 865–869.
62. Consequences of varicella and herpes zoster in pregnancy: prospective study of 1739 cases / G. Enders, E. Miller, J. Cradock-Watson [et al.] // *Lancet.* – 1994. – Vol. 343, № 8912. – P. 1548–1551.
63. Continuous varicella-zoster infection associated with acyclovir resistance in a child with AIDS / S. Pahwa, K. Biron, W. Lim [et al.] // *JAMA.* – 1988. – Vol. 260, № 19. – P. 2879–2882.
64. Conversion of the CD4⁺ T cell profile from T(H2)-dominant type to T(H1)-dominant type after varicella-zoster virus infection in atopic dermatitis / T. Fujimura, R. Yamashita, M. Masuzawa [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 1997. – Vol. 100, № 2. – P. 274–282.
65. Cytokine production in varicella zoster virus-stimulated limiting dilution lymphocyte cultures / Y. Zhang, M. Cosyns, M. J. Levin [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* – 1994. – № 98. – P. 128–133.
66. Decline in varicella-zoster virus (VZV)-specific cell-mediated immunity with increasing age and boosting with a high-dose VZV vaccine / M. J. Levin, J. G. Smith, R. M. Kaufhold [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2003. – № 188. – P. 1336–1344.
67. Detection of latent varicella-zoster virus infection in human vestibular and spiral ganglia / Y. Furuta, T. Takasu, S. Suzuki [et al.] // *J. Med. Virol.* – 1997. – № 51. – P. 214–216.
68. Detection of varicella-zoster virus DNA by polymerase chain reaction in the cerebrospinal fluid of patients suffering from neurological complications associated with chickenpox or herpes zoster / E. Puchhammer-Stockl, T. Popow-

- Kraupp, F. X. Heinz [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* – 1991. – № 29. – P. 1513–1516.
69. Detection of varicella-zoster virus DNA in air samples from hospital rooms / M. H. Sawyer, C. J. Chamberlin, Y. N. Wu [et al.] // *J. infect. Dis.* – 1994. – Vol. 169, № 1. – P. 91–94.
70. Detection of varicella-zoster virus DNA in human geniculate ganglia by polymerase chain reaction / Y. Furuta, T. Takasu, S. Fukuda [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 1992. – № 166. – P. 1157–1159.
71. Detection of varicella-zoster virus nucleic acid in neurons of normal human thoracic ganglia / D. H. Gilden, Y. Rozemann, R. Murray [et al.] // *Ann. Neurol.* – 1987. – № 22. – P. 377–380.
72. Disseminated varicella infection in a child receiving short-term steroids for asthma / C. T. Wu, S. C. Tsai, J. J. Lin [et al.] // *Pediatr. Dermatol.* – 2008. – Vol. 25, № 4. – P. 484–486.
73. Donahue J. G. The incidence of herpes zoster / J. G. Donahue, P. W. Choo, J. E. Manson [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 1995. – № 155. – P. 1605–1609.
74. Downregulation of varicella-zoster virus (VZV) immediate-early ORF62 transcription by VZV ORF63 correlates with virus replication in vitro and with latency / S. E. Hoover, R. J. Cohrs, Z. G. Rangel [et al.] // *J. Virol.* – 2006. – Vol. 80, № 7. – P. 3459–3468.
75. Dwyer D. E. 10: Herpes simplex and varicella-zoster virus infections / D. E. Dwyer, A. L. Cunningham // *Med. J. Aust.* – 2002. – Vol. 177, № 5. – P. 267–273.
76. Early immune response in healthy and immunocompromised subjects with primary varicella-zoster virus infection / A. M. Arvin, C. M. Koropchak, B. R. Williams [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 1986. – № 154. – P. 422–429.
77. Effect of climatic factors and population density on varicella zoster virus epidemiology within a tropical country / S. Lolekha, W. Tanthiphabha, P. Sornchai [et al.] // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* – 2001. – Vol. 64, № 3–4. – P. 131–136.

78. ENVOL study on the medical management of varicella complications in French ambulatory care / C. Emery, F. Lancon, F. Fagnani [et al.] // *Med. Mal. Infect.* – 2006. – № 36. – P. 92–98.
79. 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. – № 96. – P. 1490–1493.
80. 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. – № 197 (Suppl. 2). – P. S120–S126.
81. Epidemiology of varicella zoster virus infection in Canada and the United Kingdom / M. Brisson, W. J. Edmunds, B. Law [et al.] // *Epidemiol. Infect.* – 2001. – Vol. 127, № 2. – P. 305–314.
82. Equivalent recognition of a varicella-zoster virus immediate early protein (IE62) and glycoprotein I by cytotoxic T lymphocytes of either CD4+ or CD8+ phenotype / A. M. Arvin, M. Sharp, S. Smith [et al.] // *J. Immunol.* – 1991. – № 146. – P. 257–264.
83. Evaluation of varicella complications through a retrospective hospital survey in a paediatric center over 16 years in France / E. Mallet, M. Maitre, L. Delalande-Dutilleul [et al.] // *Arch. Pediatr.* – 2004. – № 11. – P. 1145–1151.
84. Evaluation of varicella-zoster immune globulin: protection of immunosuppressed children after household exposure to varicella / J. A. Zaia, M. J. Levin, S. R. Preblud [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 1983. – № 147. – P. 737–743.
85. Evidence base of incubation periods, periods of infectiousness and exclusion policies for the control of communicable diseases in schools and pre-schools / M. Richardson, D. Elliman, H. Maquire [et al.] // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2001. – № 20. – P. 380–391.
86. Feldman S. Acyclovir therapy for varicella in otherwise healthy children and adolescents / S. Feldman // *J. Med. Virol.* – 1993. – Vol. 1, № 1. – P. 85–89.
87. Feldman S. Varicella-zoster virus pneumonitis / S. Feldman // *Chest.* – 1994. – № 106. – P. 22S–27S.

88. Fetal varicella syndrome / S. Ramachandra, A. K. Metta, N. S. Haneef [et al.] // *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* – 2010. – Vol. 76, № 6. – P. 724.
89. Frequencies of memory T cells specific for varicella-zoster virus, herpes simplex virus and cytomegalovirus determined by intracellular detection of cytokine expression / H. Asanuma, M. Sharp, H. T. Maecker [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2000. – № 181. – P. 859–866.
90. 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.] // *PNAS.* – 2010. – № 107. – P. 282–287.
91. Gelb L. D. Reducing the incidence and severity of herpes zoster and PHN with zoster vaccination / L. D. Gelb // *J. Am. Osteopath. Assoc.* – 2009. – Vol. 109, № 6 (Suppl. 2). – P. S18–S21.
92. Gershon A. A. Clinical reinfection with varicella-zoster virus / A. A. Gershon, S. P. Steinberg, L. D. Gelb // *J. Infect. Dis.* – 1984. – Vol. 149, № 2. – P. 137–142.
93. Gibson N. F. 4th. Varicella arthritis / N. F. Gibson 4th, W. S. Ogden // *South Med. J.* – 1986. – Vol. 79, № 8. – P. 1028–1030.
94. Gilchrest B. Photodistribution of viral exanthems / B. Gilchrest, H. P. Baden // *Pediatrics.* – 1974. – № 54. – P. 136–138.
95. Gnann J. W. Jr. Varicella-zoster virus: atypical presentations and unusual complications / W. J. Jr. Gnann // *J. Infect. Dis.* – 2002. – № 186 (Suppl. 1). – P. S91–S98.
96. Gogos C. A. Varicella pneumonia in adults. A review of pulmonary manifestations, risk factors and treatment / C. A. Gogos, H. P. Bassaris, A. G. Vagenakis // *Respiration.* – 1992. – № 59. – P. 339–343.
97. Grose C. Intracellular synthesis of varicella-zoster virus / C. Grose, T. I. Ng // *J. Infect. Dis.* – 1992. – № 166 (Suppl. 1). – P. S7–S12.
98. Grose C. Variation on a theme by Fenner: the pathogenesis of chickenpox / C. Grose // *Pediatrics.* – 1981. – № 68. – P. 735–737.

99. Guess H. A. Population-based studies of varicella complications / H. A. Guess // *Pediatrics*. – 1986. – № 78. – P. 723–727.
100. Hambleton S. Preventing varicella-zoster disease / S. Hambleton, A. A. Gershon // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2005. – Vol. 18, № 1. – P. 70–80.
101. Hanngren K. Effect of zoster immunoglobulin for varicella prophylaxis in the newborn / K. Hanngren, M. Grandien, G. Granstrom // *Scand. J. Infect. Dis.* – 1985. – № 17. – P. 343–347.
102. Harris D. Should acyclovir be prescribed for immunocompetent children presenting with chickenpox? / D Harris, J. Redhead // *Arch. Dis. Child.* – 2005. – Vol. 90, № 6. – P. 648–650.
103. Hausler M. G. Early and late onset manifestations of cerebral vasculitis related to varicella zoster / M. G. Hausler, V. T. Ramaekers, J. Reul // *Neuropediatrics*. – 1998. – № 29. – P. 202–207.
104. Hayward A. Phenotype, cytotoxic, and helper functions of T cells from varicella zoster virus stimulated cultures of human lymphocytes / A. Hayward, R. Giller, M. Levin // *Viral Immunol.* – 1989. – Vol. 2, № 3. – P. 175–184.
105. Herpes zoster in children / T. Kakourou, M. Theodoridou, G. Mostrou [et al.] // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 1998. – № 39. – P. 207–210.
106. Hospitalization of newborns and young infants for chickenpox in France / A. Lécuyer, C. Levy, J. Gaudelus [et al.] // *Eur. J. Pediatr.* – 2010. – Vol. 169, № 10. – P. 1293–1297.
107. Hospitalizations for varicella in the Hospital Infantil La Fe, Valencia, Spain, 2001–2004 / A. I. Piqueras Arenas, M. C. Otero Reigada, D. Pérez-Tamarit [et al.] // *An. Pediatr. (Barc)*. – 2005. – Vol. 63, № 2. – P. 120–124.
108. How frequent is varicella-associated pneumonia in children? / D. Hervás, V. Henales, S. Yeste [et al.] // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 2011. – Vol. 30, № 3. – P. 435–437.

109. Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis / A. Arvin, G. Campadelli-Fiume, E. Mocarski [et al.], editors. – Cambridge : Cambridge University Press, 2007. – 1408 p.
110. Human leukocyte interferon for treatment of varicella in children with cancer / A. M Arvin, J. H. Kushner, S. Feldman [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1982. – № 306. – P. 761–767.
111. IE63-specific T-cell responses associate with control of subclinical varicella zoster virus reactivation in individuals with malignancies / G. N. Malavige, L. T. Roha-nachandra, L. Jones [et al.] // Br. J. Cancer. – 2010. – Vol. 102, № 4. – P. 727–730.
112. Inhibition of varicella-zoster virus (VZV) glycoprotein expression by a human monoclonal antibody against VZV glycoprotein III / M. Ito, K. Mizutani, T Kamiya [et al.] // J. Infect. Dis. – 1993. – Vol. 168, № 5. – P. 1256–1259.
113. Isolation of varicella-zoster virus from vesicles in children with varicella / T. Ozaki, Y. Kajita, J. Namazue [et al.] // J. Med. Virol. – 1996. – Vol. 48, № 4. – P. 326–328.
114. Jones J. O. Inhibition of the NF-kappaB pathway by varicella-zoster virus in vitro and in human epidermal cells in vivo / J. O. Jones, A. M. Arvin // J. Virol. – 2006. – Vol. 80, № 11. – P. 5113–5124.
115. Kennedy P. G. E. Latent varicella-zoster virus in human dorsal root ganglia / P. G. E. Kennedy, E. Grinfeld, J. W. Gow // Virology. – 1999. – № 258. – P. 451–454.
116. Kinchington P. R. Nuclear accumulation of IE62, the varicella-zoster virus (VZV) major transcriptional regulatory protein, is inhibited by phosphorylation mediated by the VZV open reading frame 66 protein kinase / P. R. Kinchington, K. Fite, S. E. Turse // J. Virol. – 2000. – № 74. – P. 2265–2277.
117. Kinetics of maternal antibodies against rubella and varicella in infants / E. Leuridan, N. Hens, V. Hutse [et al.] // Vaccine. – 2011. – Vol. 29, № 11. – P. 2222–2226.

118. Klassen T. P. Acyclovir for treating varicella in otherwise healthy children and adolescents / T. P. Klassen, L. Hartling // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2005. – Issue 4. – Art. No.: CD002980.
119. Kleinschmidt-DeMasters B. K. The patterns of varicella zoster virus encephalitis / B. K. Kleinschmidt-DeMasters, C. Amlie-Lefond, D. H. Gilden // *Hum. Pathol.* – 1996. – № 27:9. – P. 927–938.
120. Kleinschmidt-DeMasters B. K. Varicella-Zoster virus infections of the nervous system: clinical and pathologic correlates / B. K. Kleinschmidt-DeMasters, D. H. Gilden // *Arch. Pathol. Lab. Med.* – 2001. – Vol. 125, № 6. – P. 770–780.
121. Kurlan J. G. Herpes zoster in the first year of life following postnatal exposure to varicella-zoster virus. Four case reports and a review of infantile herpes zoster / J. G. Kurlan, B. L. Connelly, A. W. Lucky // *Arch. Dermatol.* – 2004. – № 140. – P. 1268–1272.
122. Lee B. W. Review of varicella zoster seroepidemiology in India and Southeast Asia / B. W. Lee // *Trop. Med. Int. Health.* – 1998. – Vol. 3, № 11. – P. 886–890.
123. Manifestations of adult varicella in the United States Navy, 1984–1987 / N. H. Mull, D. E. Amundson, W. R. Tribble [et al.] // *West J. Med.* – 1992. – № 157. – P. 197–198.
124. Margo K. L. Antiviral drugs in healthy children / K. L. Margo, A. F. Shaughnessy // *Am. Fam. Physician.* – 1998. – Vol. 57, № 5. – P. 1073–1077.
125. Memory cytotoxic T cell responses to viral tegument and regulatory proteins encoded by open reading frames 4, 10, 29, and 62 of varicella-zoster virus / A. M. Arvin, M. Sharp, M. Moir [et al.] // *Viral Immunol.* – 2002. – № 15. – P. 507–516.
126. Mikaeloff Y. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and the risk of severe skin and soft tissue complications in patients with varicella or zoster disease / Y. Mikaeloff, A. Kezouh, S. Suissa // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2008. – Vol. 65, № 2. – P. 203–209.

127. Modulation of major histocompatibility class II protein expression by varicella-zoster virus / A. Abendroth, B. Slobedman, E. Lee [et al.] // *J. Virol.* – 2000. – № 74. – P. 1900–1907.
128. Mori Y. Varicella-zoster virus glycoprotein M. Review / Y. Mori, T. Sadaoka // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* – 2010. – № 342. – P. 147–154.
129. Mucosal cell-mediated immunity to varicella-zoster virus: role in protection against disease / S. Bogger-Goren, J. M. Bernstein, A. A. Gershon [et al.] // *J. Pediatr.* – 1984. – № 105. – P. 195–199.
130. Mustafa M. B. Varicella zoster virus: review of its management / M. B. Mustafa, P. G. Arduino, S. R. Porter // *J. Oral Pathol. Med.* – 2009. – Vol. 38, № 9. – P. 673–688.
131. Myelin-associated glycoprotein mediates membrane fusion and entry of neurotropic herpesviruses / T. Suenaga, T. Satoh, P. Somboonthum [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2010. – Vol. 107, № 2. – P. 866–871.
132. Neurologic varicella complications before routine immunization in Germany / A. L. Rack, V. Grote, A. Streng [et al.] // *Pediatr. Neurol.* – 2010. – Vol. 42, № 1. – P. 40–48.
133. Nikkels A. F. Absence of intercellular adhesion molecule 1 expression in varicella zoster virus-infected keratinocytes during herpes zoster: another immune evasion strategy? / A. F. Nikkels, C. Sadzot-Delvaux, G. E. Piérard // *Am. J. Dermatopathol.* – 2004. – Vol. 26, № 1. – P. 27–32.
134. Nikkels A. F. Occult varicella / A. F. Nikkels, G. E. Piérard // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2009. – Vol. 28, № 12. – P. 1073–1075.
135. Neutralizing anti-gH antibody of varicella-zoster virus modulated distribution of gH and induced gene regulation mimicking latency / K. Shiraki, T. Dainoku, M. Takemoto [et al.] // *J. Virol.* – 2011. – Vol. 85, № 16. – P. 8172–8180.
136. Oral manifestations of infections of infections due to varicella zoster virus in otherwise healthy children / A. Kolokotronis, K. Louloudiadis, G. Fotiou [et al.] // *Clin. Pediatr. Dent.* – 2001. – Vol. 25, № 2. – P. 107–112.
137. Overview of varicella-zoster virus glycoproteins gC, gH and gL / C.

- Grose, J. E. Carpenter, W. Jackson [et al.] // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* – 2010. – № 342. – P. 113–128.
138. Oxman M. N. Herpes zoster pathogenesis and cell-mediated immunity and immunosenescence / M. N. Oxman // *JAOA.* – 2009. – Vol. 109, № 6 (Suppl. 2). – P. 13–17.
139. Oxman M. N. Zoster vaccine: current status and future prospects / M. N. Oxman // *Clin. Infect. Dis.* – 2010. – Vol. 51, № 2. – P. 197–213.
140. Paediatric varicella hospitalisations in France: a nationwide survey / E. Grimp-rel, C. Levy, F. de La Rocque [et al.]. Pediatricians Working Group // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2007. – Vol. 13, № 5. – P. 546–549.
141. Phosphorylation of varicella-zoster virus IE63 protein by casein kinases influences its cellular localization and gene regulation activity / S. Bon-tems, E. Di Valentin, L. Baudoux [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2002. – № 277. – P. 21050–21060.
142. Post-varicella intracranial haemorrhage in a child / N. Danchaivijitr, E. Mira-vet, D. E. Saunders [et al.] // *Dev. Med. Child. Neurol.* – 2006. – Vol. 48, № 2. – P. 139–142.
143. Post-varicella purpura fulminans: potentially fatal / A. Hernández Blan-co, R. González Montero, M. M. Urán Moreno [et al.] // *An. Pediatr. (Barc).* – 2009. – Vol. 70, № 4. – P. 379–382.
144. Pre-eruptive varicella cerebellitis confirmed by PCR / F. Dangond, E. Engle, L. Yessayan [et al.] // *Pediatr. Neurol.* – 1993. – Vol. 9, № 6. – P. 491–493.
145. Pre-eruptive varicella encephalitis: case report and review of the litera-ture / H. J. Wagner, A. Seidel, I. Grande-Nagel [et al.] // *Eur. J. Pediatr.* – 1998. – Vol. 157, № 10. – P. 814–815.
146. Presence of VZV and HSV-1 DNA in human nodose and celiac ganglia / D. H. Gil-den, R. Gesser, J. Smith [et al.] // *Virus Genes.* – 2001. – № 23. – P. 145–147.

147. Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) / M. Marin, D. Guris, S. S. Chaves [et al.] // *MMWR Recomm. Rep.* – 2007. – № 56(RR-4). – P. 1–40.
148. Prober C. G. Acyclovir therapy of chickenpox in immunocompromised children: a collaborative study / C. G. Prober, L. E. Kirk, R. E. Keeney // *J. Pediatr.* – 1982. – № 101. – P. 622–625.
149. Protection against varicella in family contacts by immediate inoculation with live varicella vaccine / Y. Asano, H. Nakayama, T. Yazaki [et al.] // *Pediatrics.* – 1977. – № 59. – P. 3–7.
150. Psoas abscess as a chicken pox complication / J. E. Larcamon, G. Juanco, L. A. Alvarez [et al.] // *Arch. Argent. Pediatr.* – 2010. – Vol. 108, № 3. – P. 86–88.
151. Reactivated and latent varicella-zoster virus in human dorsal root ganglia / O. Lungu, P. W. Annunziato, A. Gershon [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1995. – № 92. – P. 10980–10984.
152. Recognition of the latency-associated immediate early protein IE63 of varicella-zoster virus by human memory T lymphocytes / C. Sadzot-Delvaux, P. R. Kinchington, S. Debrus [et al.] // *J. Immunol.* – 1997. – № 159. – P. 2802–2806.
153. Resistance to macrolides in *Streptococcus pyogenes* in France in pediatric patients / E. Bingen, F. Fitoussi, C. Doit [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2000. – № 44. – P. 1453–1457.
154. Sauerbrei A. Herpes simplex and varicella-zoster virus infections during pregnancy: current concepts of prevention, diagnosis and therapy. Part 2: Varicella-zoster virus infections / A. Sauerbrei, P. Wutzler // *Med. Microbiol. Immunol.* – 2007. – Vol. 196, № 2. – P. 95–102.
155. Sauerbrei A. Neonatal varicella / A. Sauerbrei, P. Wutzler // *J. Perinatol.* – 2001. – Vol. 21, № 8. – P. 545–549.
156. Schleiss M. R. Vertically transmitted herpesvirus infections / M. R. Schleiss // *Herpes.* – 2003. – № 10:1. – P. 4–11.

157. Schmader K. Herpes zoster in older adults / K. Schmader // *Clin. Infect. Dis.* – 2001. – Vol. 32, № 10. – P. 1481–1486.
158. Sebire G. Varicella as a risk factor for cerebral infarction in childhood: a case-control study / G. Sebire, L. Meyer, S. Chabrier // *Ann. Neurol.* – 1999. – № 45. – P. 679–680.
159. 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.
160. Severe complications of varicella in previously healthy children in Germany: a 1-year survey / C. Ziebold, R. von Kries, R. Lang [et al.] // *Pediatrics.* – 2004. – Vol. 113, № 5. – P. 1470.
161. Seward J. F. Varicella vaccine effectiveness in the US vaccination program: a review / J. F. Seward, M. Marin, M. Vázquez // *J. Infect. Dis.* – 2008. – № 197 (Suppl. 2). – P. S82–S89.
162. Shirley R. Necrotising fasciitis: a sequelae of varicella zoster infection / R. Shirley, S. Mackey, P. Meagher // *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* – 2011. – Vol. 64, № 1. – P. 123–127.
163. Simon H. K. Varicella: pediatric genital/rectal vesicular lesions of unclear origin / H. K. Simon, D. W. Steele // *Ann. Emerg. Med.* – 1995. – Vol. 25, № 1. – P. 111–114.
164. Smith C. K. Varicella in the fetus and newborn / C. K. Smith, A. M. Arvin // *Semin. Fetal Neonatal Med.* – 2009. – Vol. 14, № 4. – P. 209–217.
165. Subclinical varicella-zoster virus viremia, herpes zoster and recovery of T-lymphocyte responses to varicella-zoster viral antigens after allogeneic and autologous bone marrow transplantation / A. Wilson, M. Sharp, C. M. Koropchak [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 1992. – № 165. – P. 119–126.
166. Systematic analysis of the IgG antibody immune response against varicella zoster virus (VZV) using a self-assembled protein microarray / A. Ceroni, S. Sibani, A. Baiker [et al.] // *Mol. Biosyst.* – 2010. – Vol. 6, № 9. – P. 1604–1610.

167. The burden of varicella complications before the introduction of routine varicella vaccination in Germany / J. G. Liese, V. Grote, E. Rosenfeld [et al.]; ESPED Varicella Study Group // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2008. – Vol. 27, № 2. – P. 119–124.
168. The varicella-zoster virus open reading frame 63 latency-associated protein is critical for establishment of latency / J. I. Cohen, E. Cox, L. Pesnicak [et al.] // *J. Virol.* – 2004. – Vol. 78, № 21. – P. 11833–11840.
169. The varicella-zoster virus (VZV) open-reading frame 29 protein acts as a modulator of a late VZV gene promoter / D. Boucaud, H. Yoshitake, J. Hay [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 1998. – № 178 (Suppl. 1). – P. S34–S38.
170. 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.
171. Toxin profiling of *Staphylococcus aureus* strains involved in varicella superinfection / O. Raulin, G. Durand, Y. Gillet [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* – 2010. – Vol. 48, № 5. – P. 1696–1700.
172. Tropism of varicella-zoster virus for human tonsillar CD4⁺T lymphocytes that express activation, memory, and skin homing markers / C.-C. Ku, J. Padilla, C. Grose [et al.] // *J. Virol.* – 2002. – № 76. – P. 11425–11433.
173. Tumor necrosis factor, interleukin-2, and interferon-gamma in adult varicella / M. R. Wallace, I. Woelfl, W. A. Bowler [et al.] // *J. Med. Virol.* – 1994. – № 43. – P. 69–71.
174. Ulloa-Gutierrez R. Group A streptococcal subdural empyema as a complication of varicella / R. Ulloa-Gutierrez, S. Dobson, J. Forbes // *Pediatrics.* – 2005. – Vol. 115, № 1. – P. 112–114.
175. Varicella and acute cerebellar ataxia / A. C. Peters, J. Versteeg, J. Lindeman [et al.] // *Arch. Neurol.* – 1978. – Vol. 35, № 11. – P. 769–771.
176. Varicella, herpes zoster and nonsteroidal anti-inflammatory drugs: serious cutaneous complication / No authors listed // *Prescrire Int.* – 2010. – Vol. 19, №

106. – P. 72–73.
177. Varicella in children with perinatally acquired human immunodeficiency virus infection / R. Kelley, M. Mancao, F. Lee [et al.] // *J. Pediatr.* – 1994. – Vol. 124, № 2. – P. 271–273.
178. Varicella vaccination in Europe – taking the practical approach. Review / P. Bonanni, J. Breuer, A. Gershon [et al.] // *BMC Med.* – 2009. – № 7. – P. 26.
179. Varicella with delayed hemiplegia / T. Ichiyama, S. Houdou, T. Kisa [et al.] // *Pediatr. Neurol.* – 1990. – № 6. – P. 279–281.
180. Varicella-zoster virus DNA in cells isolated from human trigeminal ganglia / M. J. Levin, G. Y. Cai, M. D. Manchak [et al.] // *J. Virol.* – 2003. – № 77. – P. 6979–6987.
181. 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. – № 85. – P. 98–111.
182. 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. – № 84. – P. 9240–9253.
183. 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.
184. Varicella-zoster virus infections in children infected with human immunodeficiency virus / E. Jura, E. G. Chadwick, S. H. Josephs [et al.] // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 1989. – № 8. – P. 586–590.
185. Varicella-zoster virus infection in children with underlying human immunodeficiency virus infection / A. A. Gershon, N. Mervish, P. LaRussa [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 1997. – Vol. 176, № 6. – P. 1496–1500.

186. Varicella-zoster virus infections in immunocompromised patients – a single centre 6-year analysis. Abstract / V. Wiegering, J. Schick, M. Beer [et al.] // BMC Pediatr. – 2011. – Vol. 11, № 1. – P. 31.
187. Varicella-zoster virus infection in Romanian children infected with the human immunodeficiency virus / E. Leibovitz, D. Cooper, D. Giurgiutiu [et al.] // Pediatrics. – 1993. – Vol. 92, № 6. – P. 838–842.
188. Varicella-zoster virus infection induces the secretion of interleukin-8 / N. Desloges, C. Schubert, M. H. Wolff [et al.] // Med. Microbiol. Immunol. – 2008. – Vol. 197, № 3. – P. 277–284.
189. Varicella-zoster virus infection of human dendritic cells and transmission to T cells: Implications for virus dissemination in the host / A. Abendroth, G. Morrow, A. L. Cunningham [et al.] // J. Virol. – 2001. – № 75. – P. 6183–6192.
190. Varicella-zoster virus modulates NF-kappaB recruitment on selected cellular promoters / N. El Mjiyad, S. Bontems, G. Gloire [et al.] // J. Virol. – 2007. – Vol. 81, № 23. – P. 13092–13104.
191. Varicella-zoster virus ORF4 latency-associated protein is important for establishment of latency / J. I. Cohen, T. Krogmann, J. P. Ross [et al.] // J. Virol. – 2005. – Vol. 79, № 11. – P. 6969–6975.
192. Varicella-zoster virus ORF63 inhibits apoptosis of primary human neurons / C. Hood, A. L. Cunningham, B. Slobedman [et al.] // J. Virol. – 2006. – Vol. 80, № 2. – P. 1025–1031.
193. 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.
194. Varicella-zoster virus proteins in skin lesions: implications for a novel role of ORF29p in chickenpox / P. W. Annunziato, O. Lungu, C. Panagiotidis [et al.] // J. Virol. – 2000. – Vol. 74, № 4. – P. 2005–2010.

195. Varicella-zoster virus (VZV) reactivation is related to the low response of VZV-specific immunity after chickenpox in infancy / K. Terada, S. Kawano, K. Yoshi-hiro [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 1994. – № 169. – P. 650–652.
196. 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. – № 75. – P. 4878–4888.
197. Varicella-zoster virus-specific immune responses in elderly recipients of a herpes zoster vaccine / M. J. Levin, M. N. Oxman, J. H. Zhang [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2008. – № 197. – P. 825–835.
198. Varicella-zoster virus transcriptome in latently infected human ganglia / M. A. Nagel, A. Choe, I. Traktinskiy [et al.] // *J. Virol.* – 2011. – Vol. 85, № 5. – P. 2276–2287.
199. Varicella-zoster virus transfer to skin by T cells and modulation of viral replication by epidermal cell interferon- α / C-C. Ku, L. Zerboni, J. Besser [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2004. – № 200. – P. 917–925.
200. Viremic phase in a leukemic child after live varicella vaccination / T. Ihara, H. Kamiya, S. Torigoe [et al.] // *Pediatrics.* – 1992. – № 89. – P. 147–149.
201. Wallace M. R. Treatment of adult varicella with oral acyclovir / M. R. Wallace, W. A. Bowler, N. B. Murray // *Ann. Intern. Med.* – 1992. – № 117. – P. 358–363.
202. Weaver B. A. Herpes zoster overview: natural history and incidence / B. A. Weaver // *JAOA.* – 2009. – Vol. 109, № 6 (Suppl. 2). – P. 2–6.
203. Weinberg A. VZV T cell-mediated immunity / A. Weinberg, M. J. Levin // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* – 2010. – № 342. – P. 341–357.
204. Weller T. H. Varicella: historical perspective and clinical overview / T. H. Weller // *J. Infect. Dis.* – 1996. – № 174 (Suppl. 3). – P. S306–S309.
205. Wharton M. The epidemiology of varicella-zoster virus infections / M. Wharton // *Infect. Dis. Clin. North. Am.* – 1996. – Vol. 10, № 3. – P. 571–581.
206. Whitley R. J. Acyclovir: a decade later / R. J. Whitley, J.W. Gnann // *N. Engl. J. Med.* – 1992. – № 327. – P. 782–789.

