

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «КАБАРДИНО-БАЛКАРСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. Х.М. БЕРБЕКОВА»

На правах рукописи

МАРГИТЫ Марина Мерабовна

**ВЕТРЯНАЯ ОСПА У ВЗРОСЛЫХ: ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ
СИНДРОМА ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ**

3.1.22 – Инфекционные болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Маржохова Мадина Юрьевна

Нальчик – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
Глава 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РОЛИ СИНДРОМА ИНТОКСИКАЦИИ В ПАТОГЕНЕЗЕ РАЗЛИЧНЫХ ПАТО- ЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ	14
1.1. Особенности течения ветряной оспы у взрослых	15
1.2. Маркеры синдрома эндогенной интоксикации	21
1.3. Значение маркеров эндогенной интоксикации в патогенезе различных патологических состояний организма	31
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	37
2.1. Клинико-лабораторная характеристика больных	37
2.2. Методы исследования	53
Глава 3. ИЗУЧЕННЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ЗДОРОВЫХ	57
Глава 4. ВЕТРЯНАЯ ОСПА У ВЗРОСЛЫХ: ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ СИНДРОМА ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ...	59
4.1. Маркеры интоксикации	59
4.1.1. Вещества низкой и средней молекулярной массы в плазме крови, эритроцитах и моче у взрослых больных ветряной оспой	59
4.1.2. Уровень олигопептидов в плазме крови, эритроцитах и моче у взрослых больных ветряной оспой	71
4.1.3. Коэффициенты и стадии интоксикации	86
4.2. Показатели перекисного окисления биологических мембран у взрослых больных ветряной оспой	89
4.2.1. Содержание малонового диальдегида в плазме у взрослых больных ветряной оспой	89
4.2.2. Уровень церулоплазмينا в крови у взрослых больных ветряной оспой	95
4.3. Цитокиновый профиль у взрослых больных ветряной оспой	104
4.4. Динамика содержания плазменного фибронектина в течении заболевания ветряной оспы	116

ЗАКЛЮЧЕНИЕ	124
ВЫВОДЫ	134
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	136
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	137
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	138
ЛИТЕРАТУРА	139

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Актуальность темы обусловлена широким распространением этого заболевания, высокой контагиозностью, недостаточностью мер профилактики, частыми вспышками в воинских коллективах, нередко тяжелым течением с развитием осложнений у взрослых.

В связи с этим большой интерес вызывают вопросы, касающиеся современных особенностей эпидемиологии, различных аспектов патогенеза, клиники, профилактики и лечения данного заболевания.

В рейтинге экономической значимости инфекционных болезней без учета туберкулеза, ВИЧ-инфекции, хронических вирусных гепатитов и COVID-19 ветряная оспа занимает 2 место [128, 145].

Наиболее эффективной мерой профилактики и перспективным способом управления эпидемического процесса ветряной оспы является вакцинопрофилактика [10, 129, 197].

Одним из ведущих звеньев патогенеза, обуславливающих тяжесть течение и развитие осложнений ветряной оспы, является развитие синдрома эндогенной интоксикации (СЭИ). Данный синдром развивается в качестве ответа организма на токсическое воздействие как эндогенной, так и экзогенной природы.

Развитие эндогенной интоксикации (ЭИ) обусловлено различными механизмами, в числе которых либо избыточная продукция эндогенных токсических субстанций, либо нарушение их выведения естественными органами детоксикации, а также несостоятельность системы антиоксидантной защиты [103].

Большинством авторов предлагается считать вещества низкой и средней молекулярной массы (ВН и СММ) и олигопептиды (ОП) универсальными маркерами эндогенной интоксикации. Это вещества с молекулярной массой от 500 до 10 000 дальтон [125].

При ветряной оспе, как и при любом другом инфекционном заболевании, активируются процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) биологических мембран. В результате этих процессов происходит накопление эндогенных токсинов. Дисбаланс про- и антиоксидантной системы проявляется снижением активности антиоксидантной защиты или ее несостоятельностью, что способствует повышению активности процессов перекисного окисления липидов, и как следствие, развитию мембранопатологических процессов [78, 320].

Повышенный интерес исследователей к процессу ПОЛ обусловлен его патогенетической ролью при различных заболеваниях, в том числе при ветряной оспе, а также его повреждающим потенциалом. Считается, что с течением патологического процесса происходит истощение пула эндогенных антиоксидантов, что имеет существенное значение для дальнейшей активации процессов ПОЛ [261].

Процессы ПОЛ в биологических мембранах индуцируют активные формы кислорода, количество которых возрастает под действием напряжения защитных клеточных систем и обуславливает развитие окислительного стресса.

Вторичным молекулярным продуктом свободно-радикального окисления липидов является малоновый диальдегид (МДА), отражающим степень оксидативного стресса в организме. В. Х. Фазылов [208] в своей работе отмечает, что повышение концентрации МДА в сыворотке крови сопряжено с усилением процессов ПОЛ и ассоциировано с тяжестью патологического процесса.

К регуляторам многочисленных биохимических и физиологических процессов в организме относится церулоплазмин, механизмы влияния которого реализуются преимущественно с помощью его антиоксидантных свойств [86].

Характер течения ветряной оспы и исход заболевания определяет состояние иммунной системы. Именно ей принадлежит ведущая роль в патогене-

незе данного инфекционного заболевания. Взаимодействуя с вирусным агентом, иммунная система формирует противовирусный ответ и предопределяет тем самым течение болезни [122].

В настоящее время в ходе изучения клеточного и гуморального иммунитета не выработано единого мнения на счет определения ключевого механизма в плане предотвращения человека от реактивации вируса [253, 311].

Тяжелое течение ветряной оспы зачастую опосредовано нарушениями иммунного статуса, проявляющимися либо в чрезмерной иммунной реакции, либо наоборот в ее недостаточности [122].

В патогенезе инфекционных процессов медиаторы воспаления (цитокины) имеют ведущее значение, влияя на развитие, течение и исход заболевания [61].

В регуляции процесса воспаления ведущую роль обеспечивают такие цитокины как ФНО- α и ИЛ-10 [219].

Интерес к изучению иммунопатогенетической роли цитокинов в формировании различных инфекционно-воспалительных заболеваний не ослабевает в последние годы.

Многочисленные вопросы профилактики и лечения ветряной оспы, а также возможной впоследствии реактивации вируса с развитием опоясывающего лишая, определяют важность дальнейшего изучения патогенетических механизмов, участвующих в развитии осложнений и тяжелых исходов данного заболевания.

При многих заболеваниях одним из маркеров эндогенной интоксикации рассматривается такой показатель, как плазменный фибронектин (ПФН). Основной функцией ПФН является опсоническая. Данный белок ответствен за элиминацию из кровотока продуктов перекисного окисления, накапливающихся в результате окислительного стресса, и тем самым за восстановление гомеостаза организма при патологических процессах [116].

В доступной нам литературе не содержится исчерпывающая информация о накоплении токсических веществ в организме больного, а также о ха-

рактуре воздействия эндогенной интоксикации на состояние про – и антиоксидантных процессов у взрослых больных ветряной оспой. В связи с этим несомненным является актуальность определения их роли в патогенезе ветряной оспы.

Степень разработанности темы исследования

В отечественной и зарубежной литературе имеется немало публикаций, посвященных различным аспектам патогенеза ветряной оспы (Николаева С.В., 2020 г., Ситник Т.Н., 2018). Тем не менее, остается достаточно много спорных моментов. Нет в доступной литературе исчерпывающих сведений о развитии синдрома эндогенной интоксикации у взрослых больных ветряной оспой, роли плазменного фибронектина, процессов перекисного окисления липидов в патогенезе этого заболевания.

Состояние системы цитокинов при этом заболевании отражены лишь в единичных исследованиях, преимущественно у детей (Железникова Г.Ф., 2015 г.). В настоящее время мнения о механизмах реализации функции цитокинов при ветряной оспе разнятся и требуют дальнейшего изучения. Вместе с тем, определение их содержания у больных ветряной оспой имеет большое значение для понимания механизма возникновения воспаления.

Все вышеизложенное в совокупности определяет актуальность и перспективность проведения целенаправленных комплексных исследований по выявлению роли различных показателей синдрома интоксикации в патогенезе ветряной оспы, что позволило сформулировать задачи и цели нашего исследования.

Цель исследования

Оптимизация тактики ведения взрослых пациентов с ветряной оспой на основании изучения клиничко-иммунопатогенетических особенностей заболевания и синдрома интоксикации.

Задачи исследования

1. Выявить особенности клинического течения ветряной оспы у взрослых на современном этапе.
2. Установить стадию и коэффициенты эндогенной интоксикации у взрослых больных ветряной оспой в зависимости от периода заболевания, тяжести течения, преморбидного фона и наличия осложнений.
3. Дать характеристику системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у взрослых больных ветряной оспой в зависимости от периода заболевания, тяжести течения, преморбидного фона и осложнений.
4. Оценить цитокиновый профиль у больных ветряной оспой в зависимости от стадии заболевания.
5. Определить динамику плазменного фибронектина у больных ветряной оспой.
6. Выявить диагностическую и прогностическую значимость изученных маркеров эндогенной интоксикации у взрослых больных ветряной оспой.
7. Разработать алгоритм ведения взрослых больных ветряной оспой в зависимости от стадии эндогенной интоксикации в различные периоды заболевания.

Научная новизна исследования

Выявлены клинико-лабораторные особенности современного течения ветряной оспы у взрослых.

Впервые проведено комплексное исследование динамики веществ низкой и средней молекулярной массы и олигопептидов одновременно в крови, эритроцитах и моче. Это впервые дало возможность изучить их распределение между биологическими средами организма взрослых больных ветряной оспой для оценки стадий эндогенной интоксикации.

Впервые показана связь накопления токсических веществ в организме больных, а также состояния баланса процессов перекисного окисления липидов биологических мембран, цитокиновой системы и уровня плазменного фибронектина с тяжестью течения заболевания, наличием преморбидного фона и развитием осложнений.

Впервые установлена взаимосвязь между стадией эндогенной интоксикации у пациентов с ветряной оспой и проводимой терапией заболевания.

Теоретическая и практическая значимость

Полученные результаты проведенного исследования расширяют познания об иммунопатогенезе ветряной оспы у взрослых больных, о роли и значении синдрома интоксикации, накоплении токсических веществ и распределении их между биологическими жидкостями организма.

Выявлено значение оценки стадий эндогенной интоксикации, баланса системы ПОЛ, цитокиновой системы и динамики плазменного фибронектина в патогенезе ветряной оспы у взрослых.

Впервые предложен дифференцированный подход к исследованию маркеров эндогенной интоксикации в различных биологических средах в зависимости от стадии заболевания.

Практическая значимость выполненной работы заключается в рекомендованном алгоритме обследования и лечения взрослых больных ветряной оспой, применении изученных показателей для комплексной оценки стадии эндогенной интоксикации и полноты выздоровления.

Методология и методы исследования

Данное исследование было проведено в соответствии с поставленной целью и для реализации намеченных задач. Изучены данные, полученные при проведении настоящих исследований у 125 больных ветряной оспой, лечившихся в период за 2017–2020 гг. Программа исследования включает эпидемиологический, клинический и статистический анализ. Полученные данные проанализированы, систематизированы и изложены в главах результатов диссертационного исследования. Дано заключение, сформулированы выводы и предложены практические рекомендации.

Положения, выносимые на защиту

1. Ветряная оспа у взрослых больных характеризуется в большинстве случаев длительным продромальным периодом, тяжелым течением, наличием осложнений, обильными высыпаниями с ранней пустулизацией.
2. У взрослых больных ветряной оспой отмечается накопление токсических субстратов (ВН и СММ, ОП) в биологических средах организма, более выраженное при тяжелом течении заболевания, наличии преморбидного фона и осложнений с развитием различных стадий эндогенной интоксикации в разных периодах заболевания.
3. У взрослых больных ветряной оспой в остром периоде происходит активизация процессов перекисного окисления липидов с дефицитом антиоксидантной защиты, что проявляется повышением содержания МДА и снижением уровня ЦП.
4. При ветряной оспе у взрослых имеется повышение уровня провоспалительных и противовоспалительных цитокинов.
5. В плазме крови взрослых больных ветряной оспой наблюдается снижение уровня ПФН, что может являться маркером степени эндогенной интоксикации.

- б. Определение уровня изученных показателей можно использовать в качестве дополнительных критериев для прогноза степени тяжести заболевания, маркеров эффективности лечения и полноты выздоровления, что может влиять на тактику ведения взрослых больных ветряной оспой.

Личное участие автора

Автором сформулированы цели и задачи, определены материалы и методы исследований, проведен обзор имеющейся отечественной и зарубежной литературы по теме исследования. При непосредственном участии автора проведено планирование исследования, формирование групп пациентов, включенных в исследование, сбор материала, клинико-лабораторное обследование пациентов. Проведена статистическая обработка полученных результатов, выполнен анализ, систематизация и обсуждение результатов, сформулированы выводы и практические рекомендации, подготовлены публикации.

Внедрение результатов исследования в практику

Материалы диссертационной работы внедрены в практику работы Кабардино-Балкарского центра инфекционных болезней МЗ КБР и используются в учебном процессе на кафедрах инфекционных болезней и микробиологии, вирусологии и иммунологии Кабардино-Балкарского госуниверситета при изучении тем: «Ветряная оспа», «Инфекция и инфекционный процесс», «Неспецифическая резистентность и иммунитет», «Цитокины и воспаление».

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Степень достоверности результатов исследования определена достаточным количеством обследованных больных, а также адекватной статистической обработкой данных с использованием современного программного обеспечения и актуальных общепринятых статистических методов.

Полученные результаты проведенного исследования и основные положения диссертации были доложены на межрегиональных научно-практических конференциях, в том числе с международным участием: на X–XIII, XV Ежегодных Всероссийских Конгрессах по инфекционным болезням (Москва, 2018–2021, 2023 гг.), XI–XII Научно-практических конференциях Южного федерального округа с международным участием «Актуальные вопросы инфекционной патологии юга России» (Краснодар, 2018–2019 гг.), V Всероссийской междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием «Социально-значимые и особо опасные инфекционные заболевания» (Сочи, 2018 г.), II международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать...болезнь» (г. Донецк, 2018 г.), на Региональной площадке XXVII международного молодежного научного форума «Ломоносов-2020» на базе Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х.М. Бербекова (Нальчик, 2020 г.), международной научно-практической конференции «Современные аспекты инфекционных болезней и микробиологии» (Гомель, Беларусь, 2022 г.).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.1.22 – инфекционные болезни. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования: пунктам 1, 2, 3 паспорта специальности «инфекционные болезни».

Публикации

По материалам диссертационной работы опубликовано 15 научных работ, из них 3 в изданиях, рекомендованных ВАК.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 174 страницах машинописного текста и содержит: введение, 4 главы, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы, включающий отечественных и иностранных авторов. В работе представлены 11 таблиц, 55 рисунков и 6 клинических наблюдений.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РОЛИ СИНДРОМА ИНТОКСИКАЦИИ В ПАТОГЕНЕЗЕ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Ветряная оспа относится к числу самых распространенных инфекционных заболеваний и занимает 3 место в структуре инфекционной патологии. Даже относительно редкие случаи осложнений и летальных исходов на фоне высокой заболеваемости имеют серьезную медицинскую и социально-экономическую значимость [11, 29, 71, 80, 146, 240].

Случаи заболевания у взрослого населения регистрируются ежегодно. В 2007 году процент заболевших взрослых составлял 4,8%, в 2013 году – 9,1%, в 2015–2017 гг. – 5,7% [47, 134].

Более 524 тыс. случаев ветряной оспы было зарегистрировано в 2021 году. Случаи ветряной оспы с летальным исходом зарегистрированы не были. Показатель заболеваемости населения ветряной оспой в 2021 г. сохранился на уровне существенно более низком, чем до начала пандемии COVID-19 и введения массовых ограничительных мероприятий в организованных коллективах и составил 358,1 на 100 тыс. населения при среднемноголетнем уровне 565,95. Однако по сравнению с 2020 г. произошел рост заболеваемости на 7% (333,9 на 100 тыс. населения) среди детского населения, в то время как среди лиц в возрасте 18 лет и старше наблюдалось снижение уровня заболеваемости на 23 % по сравнению с 2020 г. Неубедительная тенденция к снижению заболеваемости, по всей видимости, обусловлена ограничительными мероприятиями в период эпидемического подъема заболеваемости новой коронавирусной инфекцией. Ветряная оспа регистрировалась на территориях всех субъектов Российской Федерации, в том числе в 45 из них показатели заболеваемости превысили средний уровень по стране. Основное число заболевших ветряной оспой составили дети (2021 г. – 96,4%).

Ущерб от заболеваемости в РФ от ветряной оспы в 2021 году составил 21 063 277,7 тыс. рублей [48].

1.1. Особенности течения ветряной оспы у взрослых по данным литературы

И ветряную оспу, и опоясывающий лишай вызывает один возбудитель: ДНК-содержащий вирус герпеса человека третьего типа, Herpesvirus Varicella Zoster (Human Herpesvirus 3 (HHV-3), Varicella Zoster Virus (VZV)), подсемейства Alphaherpesvirinae семейства Herpesviridae. Эти заболевания тесно связаны [110, 232, 238, 298].

Ветряная оспа развивается преимущественно у детей, заразившихся от больных с ветряной оспой и с опоясывающим лишаем при наличии у последних воспалительных явлений в глотке. Наибольшая заболеваемость регистрируется у детей в возрасте от шести месяцев до семи лет. До 70- 90 % детей переболевают ветряной оспой к 15-летнему возрасту. У детей ветряная оспа в подавляющем большинстве случаев заканчивается полным выздоровлением. Иногда у взрослых заболевание манифестирует в виде опоясывающего лишая [90, 204, 211, 232].

Вирус Варицелла-Зостер во время первичного инфицирования гематогенным и трансаксональным путем проникает в чувствительные ганглии спинномозговых и черепно-мозговых нервов, в ганглии nodозного и чревного сплетений вегетативной нервной системы, где пожизненно персистирует в латентном состоянии за счет своей нейротропности [77, 191, 222, 255].

В дальнейшем, при снижении с возрастом функциональной активности клеточного иммунитета, у больных СПИДом, онкологических больных, пациентов после трансплантации органов и костного мозга, а также в результате стресса, приобретенных иммунодефицитов, приема кортикостероидов, иммуносупрессивной терапии, анти-ФНО терапии возможна реактивация вируса Варицелла-Зостер с манифестацией опоясывающего герпеса (Herpes Zoster) [271, 53, 138].

Другими факторами риска, ассоциированными с развитием опоясывающего герпеса, являются семейная предрасположенность, возраст старше 60

лет на фоне физиологически пониженного клеточного иммунитета, а также перенесенная ребенком ветряная оспа в возрасте до одного года [209].

Опоясывающий герпес способен привести к развитию постгерпетической невралгии – хронического нейропатического болевого синдрома [117, 158, 178, 300].

Общеизвестно, что ветряная оспа – высоко контагиозное инфекционное заболевание, восприимчивость к которой составляет более 95,0%. Данное заболевание характеризуется диссеминированными везикулярными высыпаниями на коже и слизистой оболочке, а также лихорадкой [8, 64, 107, 161, 324].

Эпидемический процесс ветряной оспы характеризуется вовлеченностью всех возрастных групп и формированием эпидемических очагов в организованных коллективах. Учитывая воздушно-капельный путь передачи вируса *Varicella Zoster* наибольшему риску подвержены люди, которые в течение длительного времени вынуждены находиться в условиях закрытых учреждений. В связи с этим особую эпидемиологическую значимость имеют вспышки ветряной оспы, возникающие в медицинских организациях, детских организованных коллективах и воинских частях [15, 199, 198, 284, 292, 293].

Различным аспектам клиники, патогенеза, диагностики, профилактики и терапии ветряной оспы посвящено большое количество работ [71, 124, 165, 169, 189, 220, 266].

Несмотря на то, что наибольший «вклад» в формирование заболеваемости (68,8 – 73%) вносят дети в возрасте от 1 года до 6 лет, у взрослых заболевание продолжает регистрироваться [91, 156, 173, 184, 220].

Среди заболевших только 33% взрослых больных при сборе эпиданмнеза отмечали контакт с больным ветряной оспой, остальные не могли назвать вероятную причину заболевания [74].

По данным А.М. Закировой с соавт. (2022) ветряная оспа у взрослых протекает в большинстве случаев легко и имеет благоприятный прогноз [69].

В отличие от предыдущих авторов, И.В. Сергеева с соавт. (2015), изучая особенности клиники ветряной оспы у взрослых, сделала следующие выводы:

ветряная оспа у взрослых в большинстве случаев характеризуется более тяжелым течением, выраженной интоксикацией, обильными высыпаниями, частыми осложнениями, в отличие от детей [182].

Инкубационный период у пациентов с тяжелыми и осложненными формами болезни короче, лихорадка выше, высыпания распространяются быстрее и интенсивнее, а сами элементы регрессируют медленнее. Развитие тяжелых и осложненных форм болезни возможно даже у исходно здоровых лиц [40, 71, 237].

Наличие выраженного интоксикационного синдрома, длительного продромального периода, более высокого риска развития различных осложнений (таких как, бактериальная суперинфекция пустул, ларингит, пневмония, тромбоцитопения, различные неврологические осложнения и др.) являются основными клиническими особенностями ветряной оспы у взрослых [212, 259, 262].

У детей заболевание характеризуется преимущественно доброкачественным течением, продромальная симптоматика зачастую либо отсутствует, либо не превышает по длительности 1-2 дней, обильные высыпания на волосистой части головы отмечаются, как правило, только при тяжелой форме заболевания [177, 184].

Тяжелые формы заболевания и осложнения, как правило, встречаются у детей с отягощенным преморбидным фоном, и развиваются в 3-8% случаев [69, 72]. По данным других авторов частота осложнений ветряной оспы у детей составляет 0,3–0,5% [71].

Из осложнений при ветряной оспе у детей, по разным данным, в 27,5 – 43% случаев отмечаются поражения нервной системы; чаще всего наблюдается энцефалит, развитие которого не зависит от тяжести ветряной оспы [102, 113, 193].

Риск госпитализации у взрослых больных в 6,2 раза выше, а риск развития осложнений в 1,9 раза выше, чем у детей. Пневмония является самой частой причиной госпитализации у взрослых с ветряной оспой. Смертность

при заболевании ветряной оспой у взрослых значительно выше по сравнению с детьми и достигает 10% [147].

С этим согласны и другие авторы, которые отмечают, что в отличие от детей, взрослые пациенты рискуют при инфицировании ветряной оспой приобрести такие опаснейшие осложнения, как энцефалит, тромбоцитопения, пневмония и вторичные бактериальные инфекции кожи. В самых тяжелых случаях не исключен и летальный исход. Смертность у больных от ветряночной пневмонии составляет 10–30%, среди которых чаще пациенты с иммунодефицитами и беременные женщины [28, 140].

Нередким осложнением ветряной оспы у взрослых является пневмония. Как отмечает Зрячкин Н.И с соавт. (2017) у взрослых больных симптомы поражения легких обычно возникают спустя 1-6 дней после появления первых высыпаний [71].

В связи с нейротропностью вируса ветряной оспы возможно поражение как центральной, так и периферической нервной системы в виде полиневропатий [287].

Частота развития неврологических осложнений ветряной оспы составляет от 1 до 7,5 на 1000 случаев заболевания. Среди наиболее частых неврологических осложнений отмечается ветряночный энцефалит, частота которого в общей структуре неврологических синдромов у детей составляет 75% [310].

Большинство энцефалитов манифестируются через неделю после начала высыпаний, но возможны и более поздние проявления. При этом следует отметить, что развитие ветряночного энцефалита может иметь как постепенное, так и внезапное начало и не всегда сопровождается высыпаниями. Клиническими проявлениями энцефалита являются головная боль, лихорадка, рвота, сонливость, судороги, менингизм, реже коматозное состояние [109].

В результате поражения вирусом крестцовых нервов возможно развитие цистита с везикулярными высыпаниями на слизистой мочевого пузыря, клинически проявляющийся лейкоцитурией, гематурией, задержкой мочеиспускания.

Вследствие поражения артерий центральной нервной системы вирусом *Varicella Zoster* возникают VZV-васкулопатии – проявляющиеся в виде ишемических инсультов, рассеяного склероза [254].

В научной литературе описаны случаи развития постветряночных васкулитов, в том числе гигантоклеточного артериита, энцефалитов и менингоэнцефалитов [249, 264, 268, 295].

Серьезную опасность ветряная оспа может представлять для беременных женщин и для плода. В этом случае у почти 2% новорожденных развивается синдром врожденной ветряной оспы [183, 252].

При этом около 30% детей погибают в первые несколько месяцев жизни [141]. А также могут отмечаться пороки развития сердечно-сосудистой системы, легочной системы, печени и других органов [221].

При инфицировании VZV между 13-й и 20-й неделями беременности риск врожденной ветряной оспы составляет 2% [71].

Если женщина заболевает ветряной оспой в последнем триместре беременности риски инфицирования новорожденного, развития летальных исходов у матери и ребенка значительно выше [243, 304].

Немаловажно, что если рождает больная ветряной оспой, то в родах может заразиться и новорожденный ребенок [44, 250].

При этом у новорожденных отмечается тяжелое течение ветряной оспы за счет возможности развития у них генерализованных форм с поражением висцеральных органов и центральной нервной системы [220].

Наиболее опасной является неонатальная ветряная оспа, которая развивается при заболевании беременной в интервале за 5 дней до и 2-х дней после родов [192].

Риск летального исхода у новорожденных с ветряной оспой в этом случае достигает 30%, так как ребенок не успевает получить материнские антитела [259].

При инфицировании новорожденного заболевание может протекать более легко за счет трансплацентарной передачи специфических антител от матери [207, 220].

Если будущая мама ранее переболела этой инфекцией, то ветряная оспа при беременности в этом случае не представляет серьезной угрозы, так как антитела, имеющиеся у мамы в крови, передадутся плоду. Установлено, что на 1000 родов приходится от 1 до 5 случаев заражения ветряной оспой новорожденных [203].

С учетом вышеизложенного, представляется целесообразным всем ранее не болевшим и невакцинированным детям и взрослым, находящимся в регулярном контакте с новорождённым больным ветрянкой, экстренная вакцинация [213, 263].

А также всем женщинам, планирующим беременность, ранее не болевшим и не вакцинированным, целесообразно проводить специфическую профилактику методом вакцинации против ветряной оспы, не позднее, чем за 1 месяц и более до планируемой беременности [236, 256, 306].

Осложнения при этом заболевании у взрослых больных и беременных женщин определяют существенный социально-экономический ущерб, наносимый ветряной оспой.

Несомненно, представляется важным дальнейшее изучение патогенетических механизмов развития ветряной оспы, определение всех ведущих факторов, оказывающих влияние на тяжесть течения заболевания и развитие осложнений.

Диагностика ветряной оспы основана на типичной клинической картине, лабораторных данных: ПЦР-диагностика, серологическая диагностика (реакция связывания комплемента и иммуноферментный анализ) [52, 154, 239, 287, 301, 309, 323].

В настоящее время в литературе встречаются противоречивые рекомендации по лечению больных ветряной оспой.

Этиотропное лечение ветряной оспы синтетическими аналогами ациклических пуриновых нуклеозидов, согласно стандартам специализированной медицинской помощи и клиническим рекомендациям, проводится, преимущественно, пациентам со средней и тяжелой степенью тяжести заболевания [88, 130, 167].

Большинство авторов считают целесообразным и эффективным использование противовирусных препаратов (прежде всего ацикловира), реже иммуномодуляторов [58, 88, 95, 142, 168, 246, 247] и метаболических иммунокорректоров [155].

М.В. Махнев (2019) в своей работе высказывает другое мнение: он не рекомендует стандартные схемы этиотропной терапии для лечения ветряной оспы у пациентов молодого возраста с неотягощенным преморбидным фоном [123].

1.2. Маркеры эндогенной интоксикации

Одним из звеньев патогенеза многих инфекционных заболеваний, в том числе и ветряной оспы, определяющих их течение и исходы, является развитие синдрома эндогенной интоксикации (СЭИ) [41, 81, 121, 108, 294].

Синдром эндогенной интоксикации является ведущим в генезе различных патологических состояний. Зачастую именно от накопления токсических веществ при нарушении их выведения зависит тяжесть течения заболевания, а также его исход [1, 9, 51, 217].

В процессе метаболизма и распада биологических молекул образуются различные вещества, называемые эндотоксинами. Эти эндотоксины обладают токсическим потенциалом, вызывают дисфункцию различных органов и систем – способствуют развитию сердечной, почечной, печеночной недостаточности, участвуют в возникновении синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (вследствие увеличения агрегации тромбоцитов и формирования гиперкоагуляции), дистресс-синдрома легкого, что приводит к гибели организма [159, 174, 179, 206, 226].

Развитие синдрома эндогенной интоксикации сопровождается угнетением функций многих органов и систем, участвующих в обезвреживании и дальнейшем выведении из организма продуктов обмена веществ, что образует так называемый «порочный круг» [37, 159].

К условно специфическим методам диагностики, позволяющим оценить эндогенную интоксикацию, является оценка уровня веществ низкой и средней молекулярной массы (ВН и СММ) и олигопептидов (ОП) по методу М.Я. Малаховой [41, 118, 286].

В настоящее время ведутся работы по поиску эффективных способов коррекции эндогенной интоксикации при различных патологических состояниях, чему посвящены многочисленные исследования [19, 27, 31, 33].

Основу эндогенной интоксикации составляет системная гипоксия. При эндотоксикозе отмечается усиление процессов катаболизма, и как следствие нарушаются адаптивные реакции организма [218].

Ведущее значение в патогенезе многих заболеваний отводится свободным радикалам. Многие физиологические и патологические процессы в организме происходят при участии активных форм кислорода (АФК) [17, 92, 171, 257].

Переокисление липидов биологических мембран играет важную роль в метаболизме клеток различной функциональной значимости. При развитии патологических процессов в результате суперактивации окислительно-восстановительных реакций свободные радикалы могут образовываться в неадекватно большом количестве.

Как известно, свободнорадикальное окисление является не только одним из ведущих патогенетических механизмов многих патологических состояний, но и важнейшим процессом, обеспечивающим нормальную жизнедеятельность организма [22, 223].

Радикалы кислорода в физиологических условиях в малых концентрациях являются нормальными компонентами клеточного метаболизма и обуславливают процессы в организме, характеризующиеся незначительной ин-

тенсивность, что обеспечивает нормальное функционирование организма. Активные формы кислорода продуцируются фагоцитирующими клетками. Они взаимодействуют с белками клеточных мембран и влияют на метаболические пути в клетке, выполняют сигнальную функцию, участвуют в биосинтезе, стимулируют защиту от патогенов и опухолевых клеток, участвуют в обеспечении клетки энергией, а также обладают иммуномодулирующим действием. Свободные радикалы ответственны за активацию процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), необходимые для обновления фосфолипидов клеточных мембран [38, 148].

Активные формы кислорода влияют на продукцию провоспалительных цитокинов, участвуя тем самым в функционировании иммунной системы [160, 289, 290, 307].

За счет своей неустойчивости, токсичности и реакционной активности, активные формы кислорода, способны легко вступать в биохимические реакции с веществами различной химической природы и разрывать любые углеводородные связи [143, 150, 210].

В патогенезе развития инфекционного процесса происходит активизация процессов перекисного окисления липидов биологических мембран (ПОЛ), при этом часто происходит нарушение баланса про – и антиоксидантных систем организма. Активация процессов свободнорадикального окисления описана при ишемии, гипоксиях, стрессовых ситуациях, эндокринопатиях, опухолевом процессе, различных бактериальных инфекциях и интоксикациях [97, 139, 269].

Важно отметить, что в норме липопероксидация является физиологическим процессом. Так, процессы ПОЛ, обладающие низкой функциональной активностью, обеспечивают поддержание структурного гомеостаза, участвуют в процессах фагоцитоза и лизиса различных микроорганизмов, в процессе восстановления структуры клеточных мембран [22].

При изменении кислородного баланса клетки (гипоксии) наблюдается нарушение нормального окислительного метаболизма клетки, вследствие чего

наблюдается увеличение содержания радикалов кислорода. Избыточная продукция активных форм кислорода приводит к тому, что кислород вступает в реакцию с мембранными липидами клетки, постепенно приводя к ее повреждению – происходит неконтролируемая активация процессов перекисного окисления липидов, способствующая развитию воспалительного процесса и проявляющаяся высокой токсичностью для организма [13, 99, 251, 273, 278, 312].

Кроме того, рост образования активных форм кислорода и как следствие активация процессов перекисного окисления липидов в клетках резко возрастают при воздействии на организм различных стрессорных факторов, в том числе бактериальных и вирусных патогенов [24, 136, 321, 328].

Продукты ПОЛ токсичны и способны нарушать естественные процессы метаболизма. Накапливаясь в мембранах клетки, продукты ПОЛ нарушают их структуру и приводят к изменению их функциональной активности. Они вызывают повреждение гиалуроновой кислоты, протеогликанов, коллагена, иммуноглобулинов, эндотелия и базальной мембраны сосудов [7, 79, 176, 225, 326].

К числу продуктов ПОЛ относятся кетоны, альдегиды, низкомолекулярные карбоновые кислоты, перекиси ненасыщенных липидов [14].

Образующиеся и накапливающиеся в процессе ПОЛ продукты ответственны за повреждение клеток и тканей. Они разделяются на первичные, вторичные и конечные продукты ПОЛ. Накопление всех этих веществ в крови приводит к развитию синдрома эндогенной интоксикации [38, 100, 175].

Участие процессов перекисного окисления липидов в патогенезе многих инфекционных заболеваний хорошо изучено и описано в литературе [32, 55, 92, 276].

Содержание первичных (диеновых конъюгатов), вторичных (малонового диальдегида) и конечных продуктов (основания шиффа) определяют в качестве показателей, оценивающих состояние процессов прооксидантной составляющей ПОЛ [5].

Малоновый диальдегид (МДА) является ведущим маркером активации прооксидантной системы ПОЛ. МДА ($C_3H_4O_2$) представляет собой низкомолекулярное органическое соединение с трёхчленной углеродной цепью и двумя альдегидными группами на концах, альдегид малоновой кислоты с ММ 72,07. МДА, образуясь путем метаболизма различных полиненасыщенных жирных кислот, является чрезмерно активным веществом, способствует разрушению клеточных мембран и может формировать различные нерастворимые конгломераты с компонентами клетки, тем самым неся в себе мутагенный потенциал. При взаимодействии МДА с аминокетонами фосфолипидов образуются конечные продукты ПОЛ – основания Шиффа, способные приводить к артерио – и пневмосклерозу, а также к нарушениям клубочковой фильтрации почек [224, 265].

Активность прооксидантной системы находится под контролем антиоксидантных веществ. Таких как церулоплазмин, каталаза, супероксиддисмутаза и др. Неконтролируемая активация свободно-радикальных процессов рядом авторов рассматривается в качестве одного из ведущих патогенетических факторов структурно-функциональных повреждений органов и тканей при ряде заболеваний [66, 75, 132].

Важную роль в поддержании баланса прооксидантно-антиоксидантной системы играет ведущий плазменный антиоксидант – белок острой фазы церулоплазмин (ЦП). Его антиоксидантная активность проявляется в способности предотвращать окисление липидсодержащих биоструктур [56, 60, 83].

Итак, ключевая роль в противодействии процессам перекисного окисления липидов принадлежит многокомпонентной системе антиоксидантной защиты, направленной на сохранение поддержания гомеостаза в организме. Компоненты антиоксидантной защиты представляют собой высокомолекулярные и низкомолекулярные соединения, способные реализовывать свои функции как на клеточном уровне, так и во внеклеточном пространстве. Многочисленные компоненты антиоксидантной защиты способны проявлять

специфическую и неспецифическую антиоксидантную активность в тканях, либо предотвращать дальнейшее образование свободных радикалов. Недостаточная активность даже одного из звеньев антиоксидантной системы может привести к запуску неконтролируемого каскада ПОЛ [78, 126].

При нарушении баланса прооксидантной и антиоксидантной систем развивается окислительный стресс [16, 148, 274, 291].

Окислительный стресс характеризуется свободнорадикальным повреждением активными формами кислорода мембран клеток, генома ядра и митохондрий, белков крови, способствующем дальнейшему повреждению эндотелия сосудов и гистогематических барьеров [105, 235, 260].

При окислительном стрессе наблюдается гиперпродукция и высвобождение протеинов острой фазы (ЦП, фибриногена, гаптоглобина и др.), накопление в крови веществ низкой и средней молекулярной массы (ВН и СММ) [157].

Итак, одним из ведущих патогенетических звеньев формирования интоксикационного синдрома является неконтролируемое усиление процессов перекисного окисления липидов и низкая антиоксидантная реактивность, проявляющаяся депрессией антиоксидантной защиты [112, 241].

В настоящее время в доступной литературе сведения о содержании показателей оксидантной и антиоксидантной активности у взрослых больных ветряной оспой отсутствуют. В связи с этим очевидно, что необходимо дальнейшее углубленное изучение этого вопроса, в том числе для совершенствования лечения.

Важную роль в патогенезе развития инфекционного процесса играют различные иммунные процессы, в том числе система цитокинов [188].

Гвозденко Т.А. с соав. (2012) в своей работе показали взаимосвязь активизации процессов ПОЛ со снижением выраженности иммунного ответа в ходе развития хронического воспаления [42].

В ходе изучения взаимосвязи иммунологических нарушений и процессов липопероксидации Полозова Э.И. с соав. (2019) в качестве единичного патогенети-

ческого фактора активации увеличения выработки провоспалительных цитокинов и перекисного окисления липидов называет системную гипоксию [162].

На связь синдрома эндогенной интоксикации с изменениями иммунных показателей обратили внимание О.В. Лысенко с соавт. (2018) [115].

Известна способность ряда эндотоксинов воздействовать на гуморальный и клеточный иммунитет, путем стимуляции синтеза и секреции биологически активных молекул, под действием которых происходит активация лимфоцитов, секреция эндотелиальными клетками таких цитокинов, как ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6.

Изменения в системе перекисное окисление липидов-антиоксидантная защита могут привести к сбою иммунного реагирования [93].

Активные формы кислорода влияют на продукцию провоспалительных цитокинов, активацию макрофагов и нейтрофилов, ответственных за анти-микробный иммунитет [313].

Причем, интенсивность изменений иммунных показателей коррелирует со степенью выраженности интоксикационного синдрома. Волощук Л.В. с соавт. в своей работе проводил оценку корреляционных связей интоксикационного синдрома при гриппе с цитокиновым статусом пациентов. Было установлено, что выраженность интоксикационного синдрома зависит от уровня цитокинов. Так, высокие концентрации ФНО- α , ИЛ-10, ИЛ-1Ra и снижение ИФН γ в сыворотке крови наблюдались при выраженной интоксикации [34].

Цитокины играют важную роль в развитии интоксикационного синдрома при многих вирусных инфекциях. Некоторыми авторами рассматривалась роль цитокинов в качестве медиаторов воспаления, имеющих клиническое и прогностическое значение при инфекционных процессах [87, 166, 172, 187, 244].

Цитокины – это белковые молекулы, секретируемые лимфоцитами, макрофагами, гранулоцитами и другими клетками, осуществляющие связь между иммунными клетками. Различают провоспалительные и противовос-

палительные цитокины. Роль цитокинов, участвующих в регуляции функций организма, трудно переоценить [54, 180, 194].

В зависимости от характера воздействия на воспалительный процесс цитокины подразделяются на провоспалительные, участвующие в инициации воспалительной реакции, и противовоспалительные – подавляющие воспалительную реакцию [62].

Известно, что про- и противовоспалительные цитокины контролируют продукцию друг друга: ранние моноцитарные ФНО- α аутокринно стимулируют выработку ИЛ-10, который снижает продукцию провоспалительных цитокинов, в том числе собственную. Соотношение уровней про- и противовоспалительных цитокинов наиболее полно отражает направленность иммунной реакции и активность воспаления. Это может быть использовано в качестве критерия определения степени тяжести воспаления при различных патологиях [70].

В период разгара большинства заболеваний, как вирусной, так и бактериальной этиологии, наблюдается увеличение титра провоспалительных и рост содержания противовоспалительных цитокинов, более выраженный при тяжелых формах этих заболеваний [195, 314, 316].

Смирновым И.Е. с соавт. (2014) при изучении цитокинового статуса была выявлена активация иммунокомпетентных клеток, отражающаяся в более высоких уровнях таких провоспалительных цитокинов как ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8 в сыворотке крови детей с острой бактериальной инфекцией в сравнении с группой здоровых [194].

При инфекциях вирусной природы характерно повышение уровня ФНО- α при низких показателях ИЛ-10 [98, 194].

Исследователи считают целесообразным изучение цитокинового профиля и сывороточного уровня провоспалительных цитокинов у больных для оценки и прогноза инфекционных осложнений патологического процесса при бактериальных и вирусных инфекциях [194].

Фактор некроза опухолей- α (ФНО- α) – является ключевым многофункциональным цитокином системного действия, играющим доминирующую роль в развитии местных и общих патологических процессов. Данный цитокин расценивают как основной провоспалительный медиатор, ответственный за активацию иммунной системы при инфекционных процессах. ФНО- α принимает участие в процессе дифференцировки, воспаления, контроля пролиферации различных клеток, а также их апоптоза [35, 82, 270].

Продукцию ФНО- α , индуцирующего воспалительный ответ, осуществляют компоненты врожденного иммунитета, такие как активированные макрофаги, моноциты, нейтрофилы, активированные эндотелиальные и эпителиальные клетки, кардиомиоциты, гладкомышечные клетки сосудов [248, 270, 272, 277, 297, 317].

Данный цитокин ответственен за презентацию антигена в регионарных лимфатических узлах, формирование антигенспецифичных Т-лимфоцитов и миграцию их в места повреждения тканей и инфицирования. Тем самым ФНО- α обуславливает участие структур как врожденного, так и приобретенного иммунитета [205, 270, 322].

Под воздействием ФНО- α происходит стимуляция окислительного стресса. Было установлено, что ФНО- α является сильным индуктором синтеза оксида азота и тем самым способствует синтезу активных форм кислорода и стимуляции апоптоза [46, 65, 205, 285].

ИЛ-10 является одним из ключевых регуляторных цитокинов воспалительного процесса [185].

Он подавляет пролиферацию Т-киллеров и стимулирует активность В-лимфоцитов, индуцируя гуморальное звено иммунитета, что и приводит к логическому завершению процессов воспаления. Этот цитокин является ингибитором клеточного иммунитета, ограничивает чрезмерный иммунный ответ, предотвращает дифференцировку моноцитов в тканевые макрофаги и апоптоз, подавляет синтез провоспалительных цитокинов Т-клетками, усиливает дифференцировку В-клеток в плазматические клетки, продуцирующие

IgM. Он способствует завершению воспалительного процесса и формированию иммунитета [258, 279, 296, 303, 319].

Избыток ИЛ-10 приводит к ослабеванию противоинфекционной защиты и так же может быть ответственен за развитие хронических инфекций [186].

С учетом того, что важными патогенетическими факторами, участвующими в развитии синдрома интоксикации и определяющими клиническую картину заболевания, его прогноз и исход, служат цитокиновая, прооксидантная и антиоксидантная системы, изучение этих процессов при ветряной оспе у взрослых больных является крайне важным и актуальным.

Образующиеся в процессе развития окислительного стресса многочисленные продукты ПОЛ подлежат элиминации из кровотока для предотвращения их повреждающего действия на сосудистую стенку. В этой связи представляет большой интерес плазменный фибронектин (ПФН), обладающий детоксикационной функцией.

Плазменный фибронектин представляет собой димерный гликопротеид, с молекулярной массой 500 кД, обладающей опсонической функцией и защитной активностью [23, 116, 308, 315].

ПФН синтезируется эндотелиальными клетками, а также гепатоцитами. Данный гликопротеид принимает участие в патологических процессах во всех органах и тканях, по которым рассредоточена система мононуклеарных фагоцитов, где элиминируются и обезвреживаются эндо- и экзогенные патологические микрочастицы, в том числе микроорганизмы. ПФН способен выполнять роль хемотаксического агента, подготавливая поврежденную ткань к фагоцитозу для макрофагов [305].

ПФН обеспечивает нормальное функционирование ретикулоэндотелиальной системы, являясь одним из продуктов его иммунофизиологической деятельности [216].

Кроме того, ПФН стимулирует фагоцитарную активность при воспалительной реакции, прикрепляя макрофаги к инородным веществам и коллагену. Тем самым участвует в очищении крови от продуктов распада белков [85, 315].

В настоящее время достаточно глубоко изучено клиническое значение фибронектина и используется для диагностики при шоке, сепсисе, ДВС синдроме и других заболеваниях [73, 111, 215].

1.3. Значение маркеров эндогенной интоксикации в патогенезе различных патологических состояний организма

Ведущее значение в клинике многих инфекционных заболеваний имеет интоксикационный синдром. Выраженность синдрома эндогенной интоксикации выступает критерием тяжести заболевания, определяя их течение и исход. Проблеме изучения эндогенной интоксикации при различных патологических состояниях посвящено большое количество работ [45, 200, 104].

Так, Нагоев Б.С. и Камбачокова З.А. (2011) отмечают, что изменение уровня ВН и СММ у больных герпесом, зависит от периода и степени тяжести [133].

Бородина Ж.И. с соавт. (2017) изучала значение ВН и СММ в качестве маркеров эндогенной интоксикации в патогенезе геморрагической лихорадки с почечным синдромом, а также определила корреляцию их уровня с периодом и степенью тяжести заболевания [20].

Маржоховой М.Ю. с соавт. (2016) установлено, что высота повышения уровня содержания маркеров эндогенной интоксикации (ВН и СММ и олигопептидов), а также их распределение между биологическими средами организма зависит от периода заболевания [121].

Педдер В.В с соавт. (2012) относил синдром эндогенной интоксикации к числу наиболее распространенных синдромов в практике клинической онкологии [153].

В патологическом процессе, развивающемся при заболеваниях инфекционной и неинфекционной природы, участвуют все функциональные системы организма, что влечет за собой выраженные изменения между про- и антиоксидантными системами. Как известно, любое инфекционное заболевание сопровождается гипоксией и снижением активности естественных систем антиоксидантной защиты, что приводит к образованию большого количества активных форм кислорода и активации процессов ПОЛ. При нарастании количества активных форм кислорода и активации процессов ПОЛ отмечаются выраженные изменения в антиоксидантной системе – развивается окислительный стресс. Нарастание количества активных форм кислорода наблюдается при респираторных вирусных инфекциях, гепатитах, ВИЧ, заболеваниях почек и т.д. [148, 267, 274].

Активные формы кислорода и продукты ПОЛ оказывают прямое повреждающее действие, а также могут служить причиной вторичного повреждения тканей.

В первую очередь для нас представляют интерес работы посвященные процессам свободнорадикального окисления при инфекционных заболеваниях.

В своей работе Колесникова Л.И. с соавт. (2016) выявила наличие более выраженного дисбаланса между про- и антиоксидантными факторами у пациентов, у которых наблюдается сочетание таких инфекционных патологий как гепатит В и (или) С и ВИЧ-инфекции [94].

Наличие изменений в системе ПОЛ-АОЗ наблюдалось также при острой и хронической формах гепатита, проявляющееся в накоплении продуктов липопероксидации на фоне снижения активности системы антиоксидантной защиты [93].

В работе Мизиева И.А. с соавт. (2020) состояние системы прооксидантной защиты у больных с абдоминальным сепсисом оценивали по содержанию в сыворотке крови малонового диальдегида. В результате исследования была обнаружена зависимость уровня МДА от тяжести патологического процесса – более значимое возрастание уровня изучаемого показателя отме-

чалось при наличии у больных осложнений и сопутствующей патологии. При изучении антиоксидантной системы было обнаружено снижение содержания церулоплазмينا, также зависящее от наличия осложненных форм и сопутствующей патологии. Одновременно больным проводили иммунологическое обследование, в ходе которого была выявлена повышенная продукция как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов [127].

Состояние антиоксидантной системы в работе Логвиной Л.Л. с соавт. (2020) у пациентов с рецидивирующим генитальным герпесом оценивали по уровню церулоплазмينا. В ходе данного исследования была отмечена низкая активность антиоксидантной защиты, проявляющаяся в снижении показателей ЦП [114].

Большинство вирусных инфекций, в том числе и ветряная оспа, как известно, сопровождается значительными сдвигами в иммунной системе.

Существуют разноречивые данные о цитокиновых взаимодействиях при инфекционных заболеваниях.

Имеются многочисленные работы, характеризующие роль цитокинов в развитии инфекционных заболеваний, ревматических и аутоиммунных процессах [84, 190, 229, 325, 275, 327].

С.В. Кныш с соавт. (2019) у пациентов с постгерпетической невралгией наблюдал дефицит ФНО- α и ИЛ-10 на фоне высокого уровня ИЛ-17 [89].

Ряд авторов отмечают, что при ветряной оспе наблюдается отсутствие выработки цитокинов Th-2 типа, стимулирующих преимущественно гуморальное звено иммунитета (ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13), тогда так отмечается преимущественная продукция цитокинов Th1-типа, отвечающих за развитие клеточного иммунного ответа (ИЛ-2, ИНФ- γ , ФНО- α) [25, 230].

Наследникова И.О. с соавт. (2007) изучала особенности иммунного ответа у больных с персистентными вирусными инфекциями. Было выявлено, что длительной персистенции вируса простого герпеса способствовала недостаточная противовирусная активность клеточного звена иммунитета. Секреция ФНО- α мононуклеарами у пациентов с хронической герпетической ин-

фекцией не отличалась от показателей здоровых доноров. Продукция ИЛ-10, относящегося к профилю Th2, у таких больных также практически не изменялась в сравнении со здоровыми [135].

По данным Чурбаковой О.В. (2012), в ходе исследования про- и противовоспалительных цитокинов наблюдается повышенное содержание ФНО- α в сыворотке крови, говорящее об активном процессе хронизации вирусного гепатита В у детей. Вместе с тем, отмечается активация защитных сил организма, проявляющаяся в повышенном уровне ИЛ-10 [227.]

Исследование Шарифуллина Л.Д. с соавт. (2017) цитокинового профиля больных с боррелиозной инфекцией выявило повышение уровня ИЛ-10 (при эритемной и безэритемной форме) и ФНО- α (при безэритемной форме) [229].

Железникова Г.Ф. с соавт. (2015) в своей работе подтвердила представление о цитокинах, как о факторах прогноза течения и исхода инфекционных заболеваний. Как отмечают авторы, гладкое неосложненное течение ветряной оспы у детей обеспечивается значительным подъемом уровня некоторых цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-8, ИФН α , ИФН γ и ИЛ-10) относительно нормы, тогда как у больных с тяжелым течением и риском развития неврологических осложнений отмечалась редукция цитокинового ответа, проявляющаяся сохранением нормальных значений данных цитокинов [67].

Связь тяжелой формы вирусной инфекции, осложненной энцефалитом, с ранней редукцией системного ответа провоспалительных цитокинов установлена также при инфекции, вызванной вирусом клещевого энцефалита [6].

В других исследованиях, посвященных оценке ответа цитокинов адаптивного иммунитета у больных с поражением нервной системы при ветряной оспе, выявлено значительное усиление системной продукции ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИФН- γ и ИЛ-10 [230, 318].

Как отмечает Симбирцев А.С. с соавт. (2015) более низкие концентрации цитокинов обеспечивают правильное формирование местного воспаления, тогда как их повышенные значения вызывают развитие системной воспалительной реакции, а патологически высокие концентрации приводят к со-

стоянию септического шока и гибели организма. Чем выше отмечались уровни провоспалительных (ФНО- α) и противовоспалительных (ИЛ-10) цитокинов у больных с сепсисом, тем выше была смертность больных [188].

В работе Ефремова Л.С. с соавт. (2021) было показано, что более высокие сывороточные концентрации ФНО- α коррелируют с худшим прогнозом заболевания, в сравнении с больными, у которых повышение уровня данного провоспалительного цитокина менее существенно. В связи с чем, авторами предложено использовать данный цитокин в качестве биомаркера неблагоприятного течения сердечно-сосудистых заболеваний [65].

Несмотря на большое число публикаций, касающихся вопросов иммунопатогенеза ветряной оспы, до сих пор практически не анализировалась динамика содержания ФНО- α - и ИЛ-10 у взрослых больных ветряной оспы. Для прогнозирования характера течения заболевания необходимо дальнейшее изучение иммунного ответа, а именно иммуноцитокиновых взаимодействий.

Представляет интерес изучение плазменного фибронектина, в качестве фактора, принимающего участие в развитии синдрома эндогенной интоксикации.

Лянг О.В. с соавт. (2018) в своей работе изучал уровень ПФН в качестве биомаркера, способного прогнозировать исход заболевания. Обнаруженные повышенные концентрации ПФН в остром периоде расценивались автором в качестве маркера высоких концентраций в крови продуктов перекисного окисления липидов. В дальнейшем обнаруживалось снижение уровня ПФН вследствие снижения синтетической функции на фоне повреждающего действия высоких концентраций продуктов ПОЛ [116].

При изучении динамики плазменного фибронектина при внутрибольничных пневмониях у детей Тахирова Р.Н. с соавт. (2015) в своей работе выявила низкие уровни ПФН в остром периоде заболевания. Причем, наиболее выраженные изменения отмечались при осложненном течении болезни [202].

В настоящее время в литературе нет исчерпывающих сведений о накоплении ВН и СММ и ОП и их распределении в биологических жидко-

стях организма, а также накоплении недоокисленных продуктов ПОЛ, состояния антиоксидантной защиты, цитокинового статуса и уровня плазменного фибронектина при ветряной оспе у взрослых. Тем более, исследование данных вопросов является крайне актуальным.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клинико-лабораторная характеристика больных

Под наблюдением находились 125 взрослых пациентов с диагнозом «ветряная оспа». Из них 78 (62,4%) мужчин и 47 (37,6%) женщин. 10 пациенток были беременны на момент обследования. 76 человек получали стационарное лечение в ГУЗ ЦПБ со СПИД и ИЗ г. Нальчика (за 2017–2020 гг.), а 49 пациентов - военнослужащих срочной службы находились на лечении в медицинской роте войсковой части п.п. 66431 г. Цхинвал.

Критерии включения в исследование:

- возраст пациентов до 18 лет исключительно;
- предоставление пациентом подписанного добровольного информированного согласия на участие в исследовании и лечении;
- пациенты, комплаентные к лечению и наблюдению.

Критерии невключения в исследование:

- отказ пациентов от участия в исследовании;
- возраст больных до 18 лет;
- стадия декомпенсации тяжелой соматической патологии у пациентов.

Средний возраст обследованных больных составил 25 ($\pm 0,4$) лет (от 18 до 49 лет). Среди пациентов преобладали мужчины преимущественно в возрасте 18–25 лет (56,8%) (табл. 1, рис. 1), что связано, по-видимому, с наличием в обследованной группе солдат срочной службы и совпадает с данными других исследований [233].

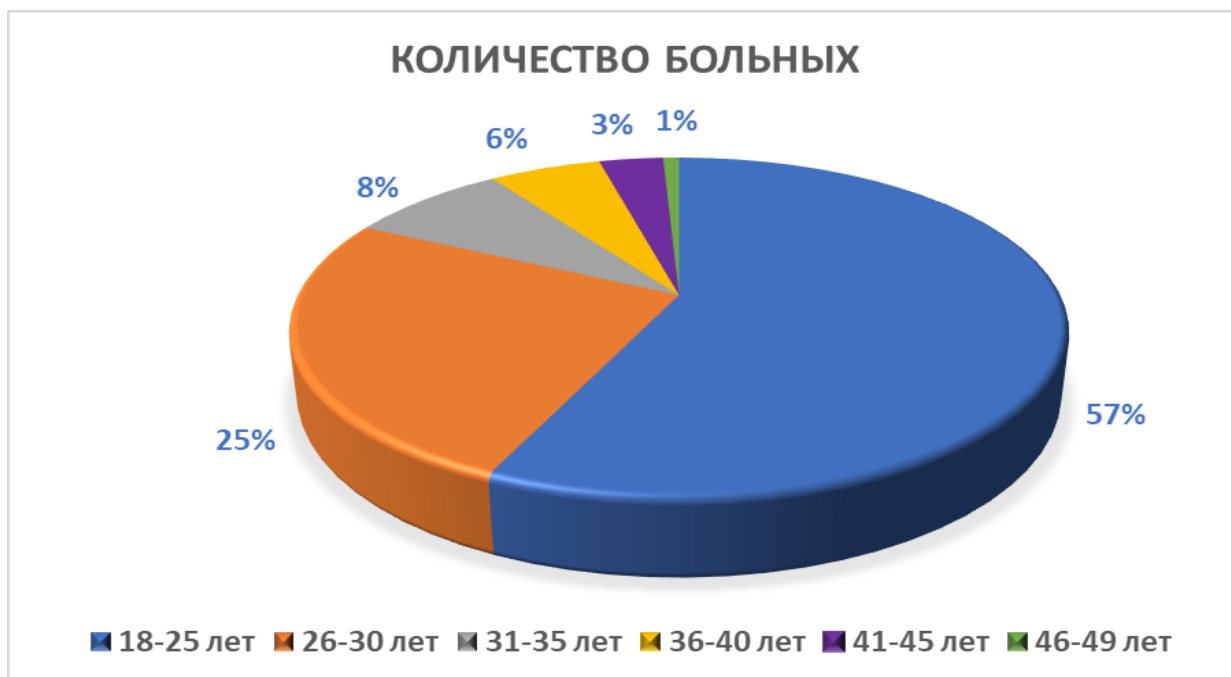


Рисунок 1. Возрастной состав больных ветряной оспой

Таблица 1. Распределение пациентов с ветряной оспой по полу и возрасту

Возрастная группа	Женщины (%)	Мужчины (%)	Всего больных (%)
18–25 лет	17 (13,6%)	54 (43,2%)	71 (56,8%)
26–30 лет	21 (16,8%)	11 (8,8%)	32 (25,6%)
31–35 лет	4 (3,2%)	6 (4,8%)	10 (8%)
36–40 лет	4 (3,2%)	3 (2,4%)	7 (5,6%)
41–45 лет	1 (0,8%)	3 (2,4%)	4 (3,2%)
46–49 лет	–	1 (0,8%)	1 (0,8%)
Итого	47 (37,6%)	78 (62,4%)	125 (100%)

Определялась зимне-весенняя сезонность ветряной оспы. Большинство госпитализаций больных приходилось на февраль (24 человека – 19,2%) (рис. 2), что совпадает с данными других авторов [124].

Несколько меньше болели в январе (23 человека – 18,4%). В последующем отмечалось некоторое снижение заболеваемости с марта (13 человек – 10,4%). Наименьшая заболеваемость регистрировалась в летне-осенний период, что совпадает с данными других авторов [43, 50].

Подобное внутригодовое распределение заболеваемости (сезонные эпидемические подъемы) в значительной степени определяется длительным пребыванием людей в закрытых помещениях в условиях скученности в зимне-осенний период, что способствует активизации аэрозольного механизма передачи.

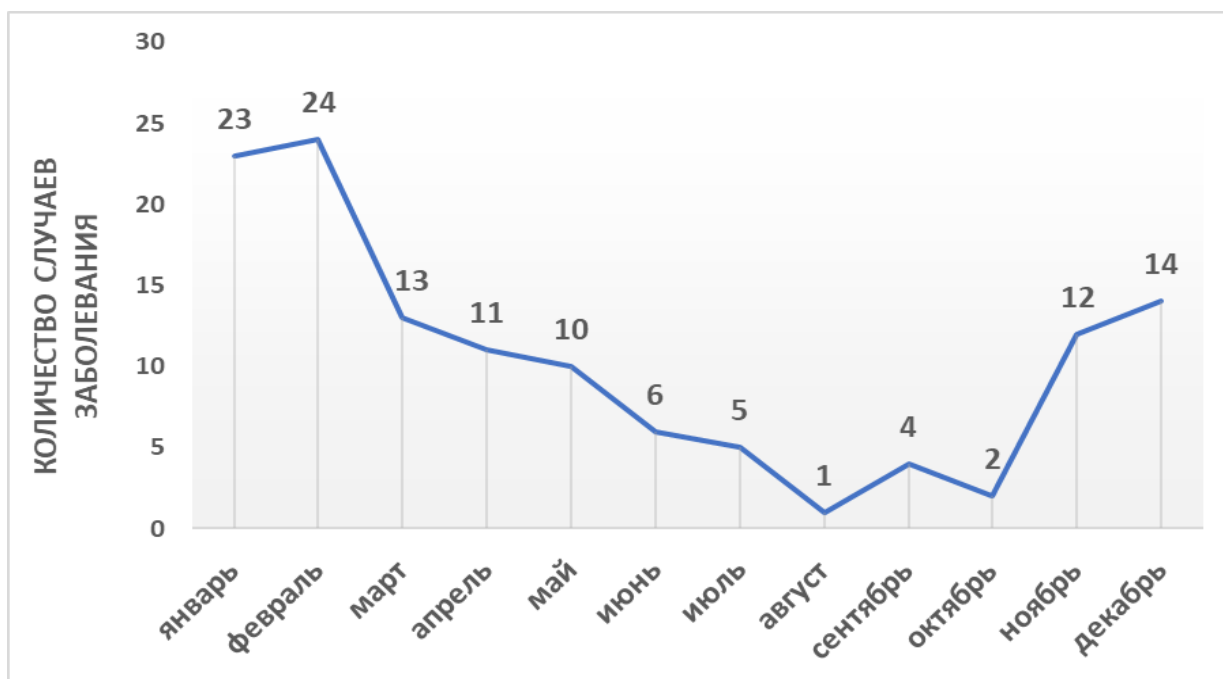


Рисунок 2. Распределение больных ветряной оспой в зависимости от месяца поступления

Средняя продолжительность пребывания больных в стационаре составила 10 дней ($\pm 0,3$). Максимальная продолжительность пребывания в стационаре составила 18 дней. По семейным обстоятельствам 10 пациентов отказались от дальнейшего лечения на 5–6 день нахождения в стационаре и были выписаны для дальнейшего лечения амбулаторно.

Для верификации диагноза были применены клинические (анализировались клинические проявления острого периода заболевания) и эпидемиологические методы диагностики.

Большинство больных (92%) было госпитализировано в периоде высыпаний на 2-4 день от начала заболевания.

Большинство больных поступили в стационар на третьи сутки- 49 человек (39,2%), остальные больные от 1-х до 6-ти суток от начала заболева-

ния. (рис. 3). У тяжелых больных нередко отмечалась поздняя госпитализация.



Рисунок 3. Количество больных, госпитализированных по дням от начала заболевания

Среди 18 пациентов, госпитализированных с легким течением ветряной оспы, 8 являлись солдатами срочной службы, одна беременная женщина, остальные – иностранные студенты. Все они были госпитализированы по эпидемиологическим показаниям.

Ни один из наблюдаемых нами пациентов не вакцинирован против ветряной оспы.

102 человека (81,6%) назвали причиной заболевания контакт с больными ветряной оспой. Из них 38 человек (30,4%) контактировали с больными детьми. Контакт на рабочем месте наблюдался у 6 пациентов (4,8%). Контакт солдат в казармах был обнаружен у 49 пациентов (39,2%), контакт в общежитиях – у 9 пациентов (7,2%) (рис. 4).



Рисунок 4. Вероятные причины заболевания ветряной оспой

23 больных (18,4%) не могли назвать вероятную причину заболевания (наблюдалось отсутствие прямого контакта). Интересно, что 3 (2,4%) больных в детстве болели ветряной оспой в легкой форме.

58 больных (46,4%) были госпитализированы как по клиническим, так и по эпидемическим показаниям. Среди них 49 (39,2%) человек являлись солдатами срочной службы из очагов ветряной оспы в казармах.

Из обследуемых 22 пациента (17,6%) имели сопутствующие заболевания: патология мочевыделительной системы - у 8 пациентов, патология желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы – у 6 пациентов, патология опорно-двигательного аппарата - у 2 пациентов, патология ЛОР – органов – у 3 пациентов, патология эндокринной системы - у 1 пациента, патология дыхательной системы - у 2 пациентов (табл. 2, рис. 5).

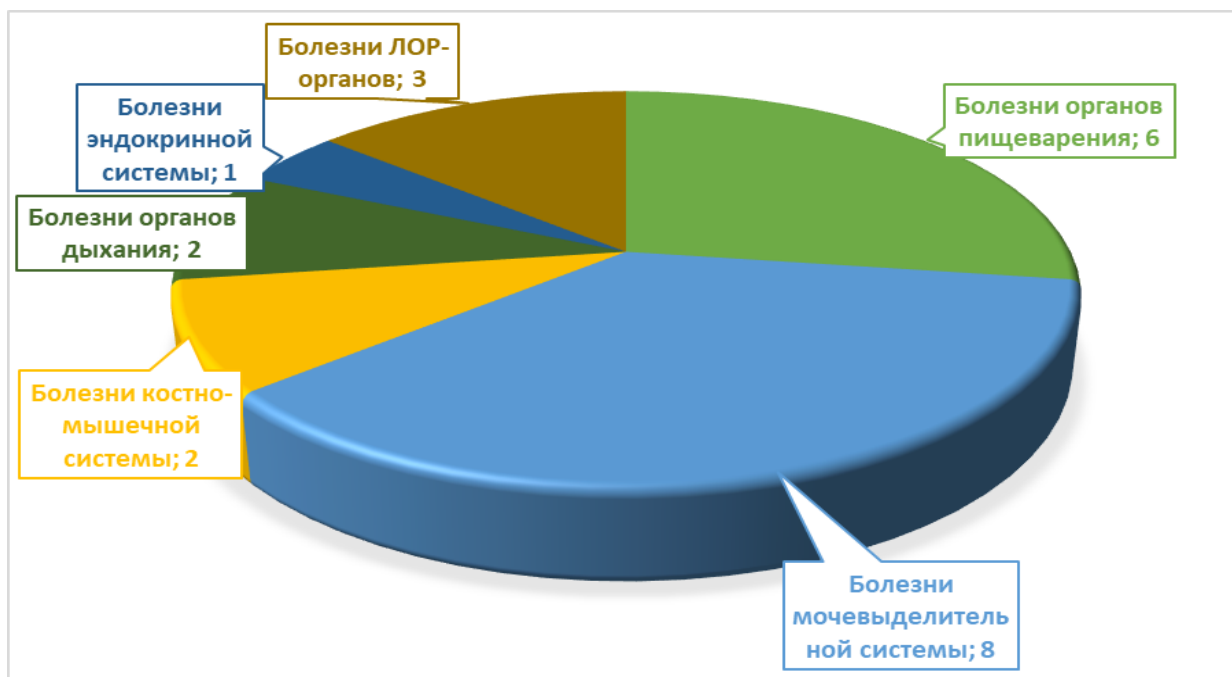


Рисунок 5. Распределение больных ветряной оспой в зависимости от наличия сопутствующих заболеваний

Таблица 2. Разнообразие отягощенного преморбидного фона у больных ветряной оспой

Сопутствующие заболевания	Количество больных	%
Язвенный колит	2	1,6
Хронический некалькулезный холецистит	3	2,4
Хронический панкреатит	1	0,8
Мочекаменная болезнь	3	2,4
Хронический цистит	2	1,6
Хронический пиелонефрит, обострение	3	2,4
Хронический синусит	3	2,4
Ревматоидный артрит	2	1,6
Бронхиальная астма	1	0,8
Хроническая пневмония, обострение	1	0,8
Сахарный диабет	1	0,8

Распределение больных по степени тяжести и возрасту представлено в таблице 3.

Таблица 3. Распределение обследованных больных ветряной оспой в зависимости от степени тяжести и возраста

Группа больных	Возраст		
	18–30 лет	31–40 лет	41–50 лет
Легкое течение (18 больных)	18 больных (100%)	–	–
Среднетяжелое течение (86 больных)	72 больных (83,7%)	11 больных (12,7%)	3 больных (3,4%)
Тяжелое течение (21 больных)	13 больных (61,9%)	6 больных (28,5%)	2 больных (9,5%)
Итого (125 больных)	103 больных (82,4%)	17 больных (13,6%)	5 больных (4%)

Больные с тяжелым течением заболевания имели следующие осложнения: серозным менингитом, бронхитом, отитом, блефароконъюнктивитом, пиодермией и др.

Больные с тяжелым течением провели в стационаре большее количество койко-дней, а с легким- меньшее (рис.6).

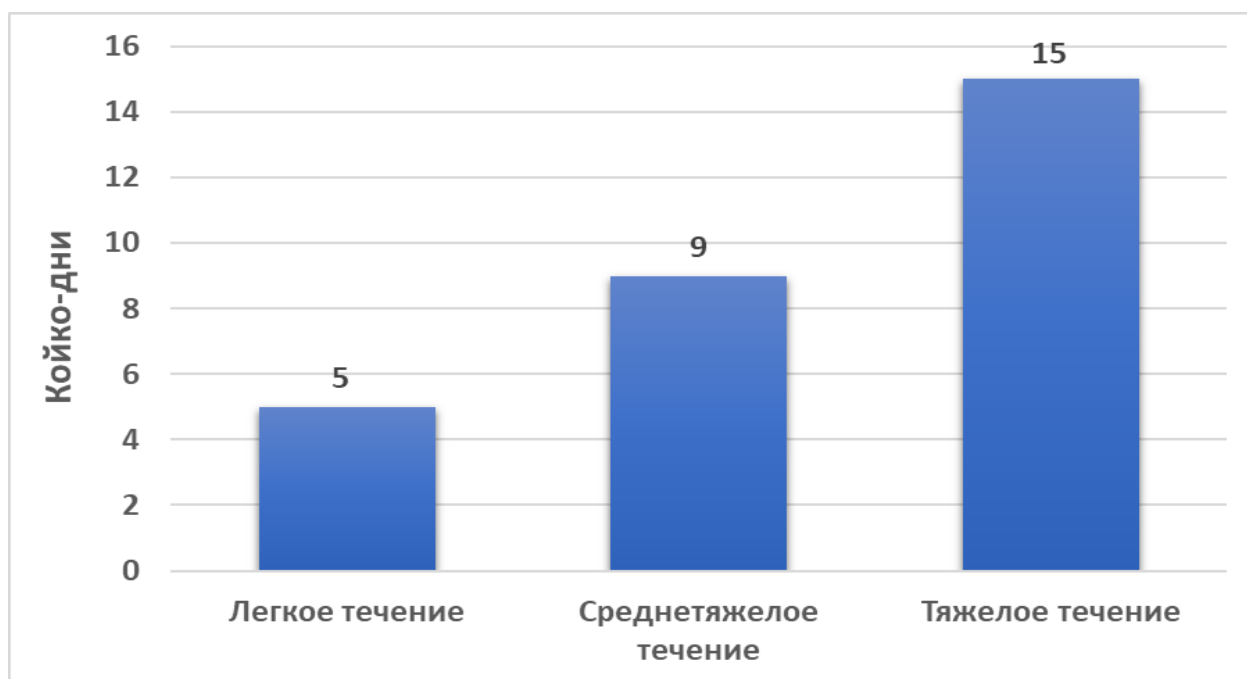


Рисунок 6. Среднее количество койко/дней в зависимости от степени тяжести

Описанию клиники ветряной оспы посвящено много исследований [283, 299].

У наблюдаемых нами пациентов имелась полиморфная сыпь на разных стадиях развития (пятно-папула-везикула-корка), сопровождающаяся кожным зудом.

Кожный патологический процесс первоначально был представлен единичными пятнисто-папулезными элементами и характеризовался вовлеченностью кожи лица, волосистой части головы, туловища, конечностей. Далее единичные элементы начали приобретать распространенный множественный характер, появились везикулы с бесцветным содержимым. С течением времени (с 4-5-го дня заболевания) наблюдалось обратное развитие сыпи с подсыханием элементов и образованием корочек. Корочки исчезали на 10-12-й день заболевания.

У большинства больных сыпь была обильной, у половины из них отмечалась быстрая пустулизация (45,6%), что совпадает с данными других авторов [147]. У 15 пациентов (12%), вследствие инфицирования вторичной бактериальной флорой элементов, развилась пиодермия, которая потребовала назначения антибактериальной терапии.

У большинства больных отмечалось наличие синдрома интоксикации: недомогание, головная боль, озноб, общая слабость, снижение аппетита, повышение температуры тела.

У 84 больных (67,2%) отмечалось лихорадка на протяжении 2–5 дней, у 39 больных (31,2%) – 6–7 дней. У трети больных имелась фебрильная температура, у половины – субфебрилитет. Как правило с прекращением появления высыпаний температура нормализовывалась.

При легком течении заболевания период высыпаний составлял до 6 дней, при среднетяжелом – до 6-7 дней, при тяжелом – до 10 дней (рис. 7).

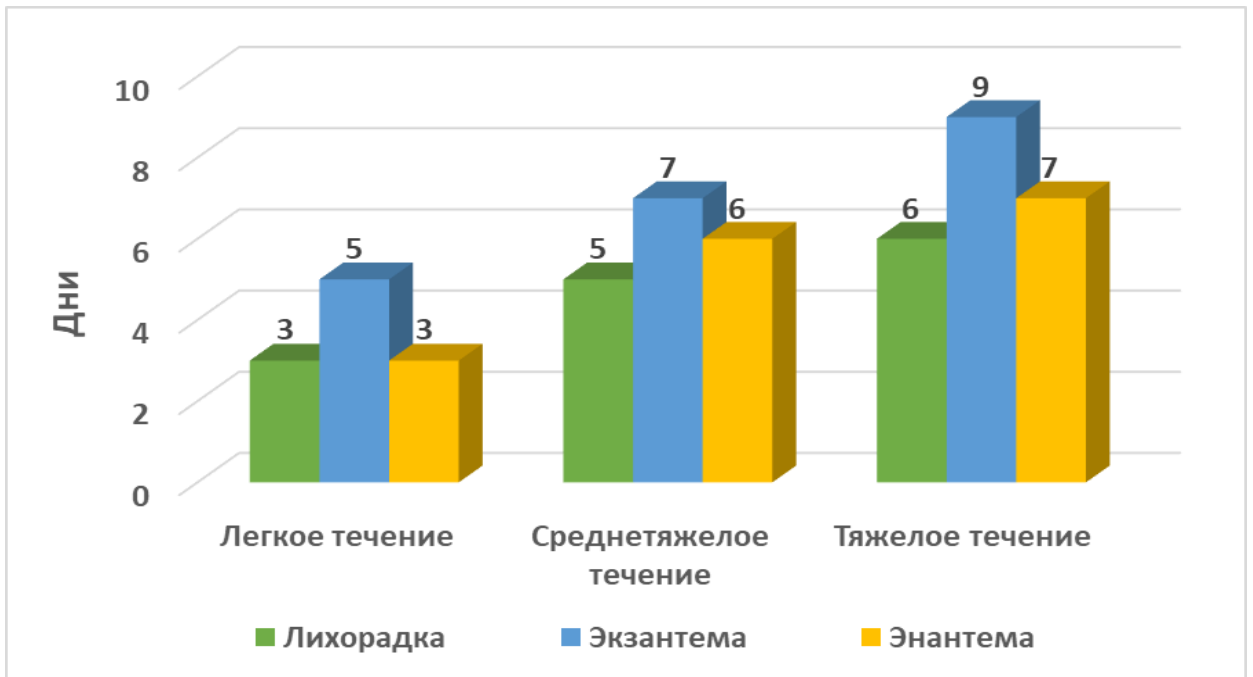


Рисунок 7. Средняя продолжительность основных симптомов ветряной оспы у взрослых больных в зависимости от степени тяжести

У 41 (32,8%) больного наряду с кожной сыпью выявлялась энантема на слизистой ротовой полости. Субъективно при этом отмечалась боль в горле, болезненность при глотании и жжение. У 7 (5,6%) больных обнаруживались при осмотре афты и зернистость мягкого неба и задней стенки глотки. Гиперемия ротоглотки различной интенсивности наблюдалась у 120 (96%) больных в остром периоде.

Увеличение лимфатических узлов (подчелюстных и шейных) пальпировалось у 26 (20,8%) пациентов. Кроме того, у 16 больных (12,8%) наблюдались такие катаральные явления, как насморк и кашель.

Осложнения развились у 32 пациентов (25,6%). Из числа проанализированных клинических случаев у 5 (4%) больных отмечался блефароконъюнктивит, сопровождающийся слезотечением. Субъективно при этом больные отмечали рези и боли в глазах. У 5 больных (4%) отмечался отит, у 4 (3,2%) – бронхит, у 1 (0,8%) больного – серозный менингит. У 15 больных (12%) отмечались осложнения в виде пиодермии. Среди прочих осложнений

имели место некротическая эпифасциальная флегмона передней брюшной стенки и пневмония (по одному случаю – 0,8%) (рис. 8). У ряда пациентов отмечалось сочетание 2-х и более осложнений.

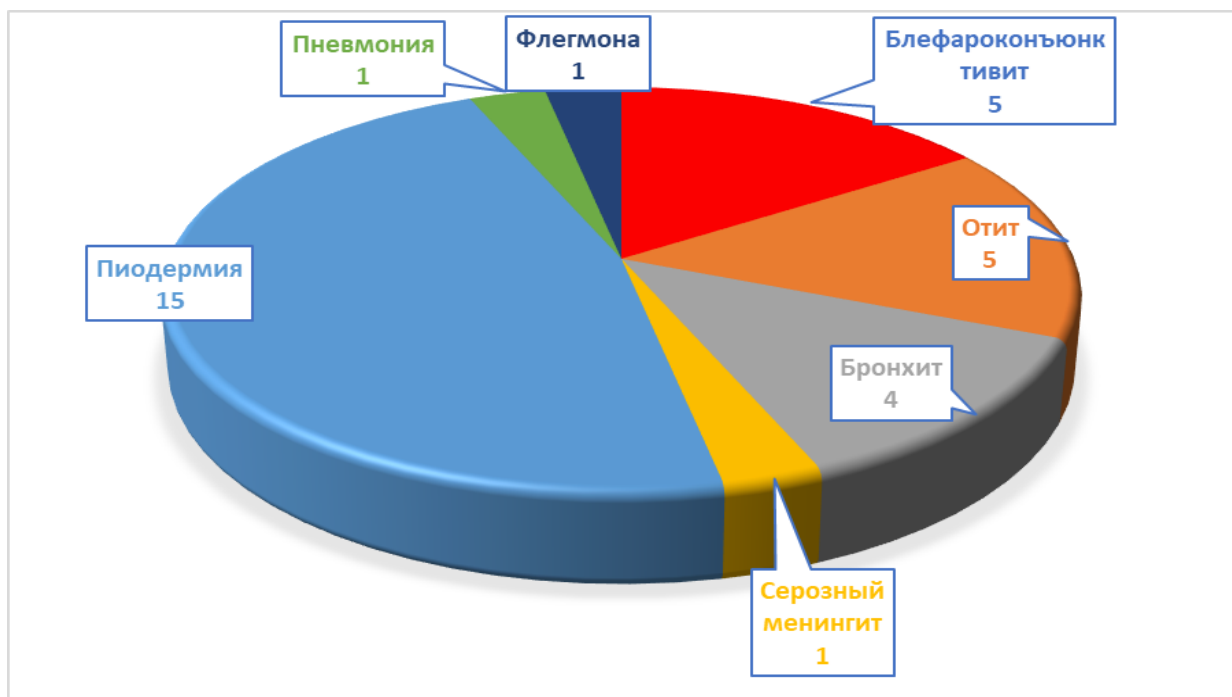


Рисунок 8. Количество осложненных случаев

Среди частых специфических осложнений ветряной оспы по мнению ряда авторов встречаются поражения нервной системы, такие как менингит [72, 137].

В стационаре больные были обследованы. В общем анализе крови у больных выявлялись следующие изменения: из общего числа больных у 78 больных (62,4%) отмечался лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом, у 24 больных (19,2%) – палочкоядерный сдвиг на фоне нормального количества лейкоцитов. Повышение СОЭ отмечалось у 47 больных (37,6%). В общем анализе мочи протеинурия регистрировалась у 18 больных (14,4%), а лейкоцитурия у 15 больных (12%). В биохимическом анализе крови увеличение С-реактивного белка наблюдалось у 29 больных (23,2%), повышение печеночных трансаминаз – у 18 больных (14,4%), повышение глюкозы крови – у 4 больных (3,2%), общего белка – у 9 больных (7,2%).

Диагностика большинства больных проводилась на основании типичной клинической картины, только 14 больным (11,2%) с атипичными проявлениями понадобилось провести ИФА – диагностику с обнаружением антител к *Varicella Zoster* и ПЦР-диагностику с обнаружением ДНК *Varicella Zoster virus*.

Лечение преимущественно носило патогенетический и симптоматический характер. Больным назначалась этиотропная терапия ацикловиром в дозировках 800 мг 5 раз в день *per os* в течение 7–14 дней (преимущественно при среднетяжелых формах), ацикловиром в виде внутривенных инфузий в дозе 5–10 мг/кг массы тела 3 раза в день (при тяжелых формах). Противовирусные препараты для местного применения (офтальмоферон глазные капли) использовались у больных с явлениями блефароконъюнктивита. У беременных использовался виферон в виде ректальных суппозиторий 1000000 МЕ в сутки в течение 7–10 дней. В качестве иммуностимулятора некоторым пациентам был назначен циклоферон в таблетках по 0.15 г. по стандартной схеме. Инфузионная терапия с целью дезинтоксикации проводилась 43 больным (34,4%) раствором Рингера, раствором Реамбирин и 5% раствором глюкозы в объемах 400-800 мл в сутки. В качестве антиоксидантной терапии применялась аскорбиновая кислота для внутривенного введения и аевит для перорального приема. Антигистаминные препараты (хлоропирамин в/м 40 мг в сутки, дифенгидрамина гидрохлорид в/м 10 мг в сутки, цетиризин 10 мг в сутки, мебгидролин 200 мг в сутки) при кожном зуде применялись у 121 больных (96,8%). Чаще всего антибиотики назначались при обильной пустулизации с очагами пиодермии [177].

Назначались такие антибиотики, как флемоклав 1000 мг в сутки, амоксиклав 1500 мг в сутки, азимицин 500 мг в сутки, цефуроксим 1500 мг в сутки, цефотаксим 2 г в сутки и цефтриаксон 2 г в сутки, ципрофлоксацин 200 мг в сутки, пефлоксацин 800 мг в/в кап. в сутки. Длительность антибиотикотерапии зависела от периода лихорадки, обратного развития клинических симптомов и составляла в среднем 5–7 дней.

Для наружной обработки элементов при пиодермии применялась линкомициновая 2% мазь, тетрациклиновая 3% мазь.

Внутривенные иммуноглобулины были назначены при тяжелой осложненной форме ветряной оспы 15 больным (12%) – иммуновенин 1,25–2,5 г (25–50 мл) в/в капельно.

Глюкокортикостероиды (дексаметазон в дозе 4–8 мг в сутки в/в) назначались при тяжелой форме ветряной оспы 12 больным (9,6%).

Симптоматическая терапия включала применение муколитических средств (бромгексина гидрохлорида в дозировке 24 мг в сутки, амброксола гидрохлорида 90 мг в сутки, ацетилцистеина 600 мг в сутки), адреномиметиков (ксилометазолин капли назальные), противодиарейных препаратов (бифидумбактерин), адсорбирующих препаратов (смектит диоктаэдрический). Наружно на высыпания наносился раствор бриллиантового зеленого. Больным с явлениями энантем назначали полоскания раствором фурацилина и ингалипта.

Все больные были выписаны из стационара в удовлетворительном состоянии.

В детском возрасте, как правило, ветрянка не представляет большой угрозы для здоровья, но у взрослых представителей общества, а особенно у беременных женщин, высок риск развития тяжелых форм инфекции. Ветряночная пневмония является частым и тяжелым осложнением у беременных, смертность от которой достигает 14% [96].

Учитывая тот факт, что случаи врожденной ветряной оспы у детей достаточно редки, они представляют определенный интерес для клиницистов, в связи с чем, приводится клинический случай собственного наблюдения ветряной оспы у беременной, заболевшей за 13 дней до родов, с внутриутробным инфицированием плода.

Клиническое наблюдение 1. Больная А., 26 лет, поступила в отделение патологии беременных на вторые сутки от начала заболевания с жалобами на сильные боли внизу живота, першение в горле, субфебрильную температуру.

Диагноз при поступлении: беременность 36 недель, головное предлежание. Угрожающие преждевременные роды. Острая респираторно-вирусная инфекция. Из анамнеза: первая беременность. В I триместре отмечалась угроза прерывания беременности, потребовавшая стационарного лечения, была выписана в удовлетворительном состоянии. Накануне госпитализации у беременной появились жалобы на субфебрилитет, недомогание, респираторные явления, тянущие боли внизу живота.

На второй день пребывания в стационаре у беременной температура тела повысилась до 38,0°, появилась головная боль и первые редкие элементы сыпи розеолезно-везикулярного характера. Подсыпание новых элементов наблюдалось еще в течение 3-х дней, сыпь стала обильной, появился кожный зуд, жалобы на единичный сухой непродуктивный кашель. На слизистой ротовой полости наблюдалась энантема в виде красных пятен. Была проконсультирована инфекционистом, выставлен диагноз «Ветряная оспа, типичная, среднетяжелое течение» с переводом в инфекционное отделение Республиканского многопрофильного медицинского центра. Пациентка ранее ветряной оспой не болела, контакт с инфекционными больными отрицает. Не вакцинирована против ветряной оспы.

При объективном осмотре отмечалась везикулярная сыпь с прозрачным содержимым на волосистой части головы, лице, туловище, нижних конечностях. Слизистые зева чистые, влажные, бледно – розовые, энантема на верхнем небе. Аускультативно в легких дыхание жесткое, хрипов нет. Живот мягкий, вздут. Размеры матки соответствуют сроку беременности.

Диагноз ветряной оспы был подтвержден результатами иммуноферментного анализа крови и методом полимеразной цепной реакции. Молекулярная диагностика методом ПЦР проводилась на 10 день заболевания (биоматериал – кровь): ДНК *Varicella-Zoster virus* обнаружено. Молекулярная диагностика методом ПЦР (биоматериал – слюна): ДНК *Varicella-Zoster virus* обнаружено. Антитела к вирусу *Varicella-Zoster* IgM – 1,2 КП (положительный результат).

В общем анализе крови в разгаре заболевания отмечался умеренный лейкоцитоз (до $9,5 \times 10^9/\text{л}$), палочкоядерный сдвиг влево (23%), повышение СОЭ до 32 мм/час. В общем анализе мочи (на 3-й день) отмечалась протеинурия (белок – 0,132 г/л). При повторном определении общего анализа крови (на 11-й день заболевания) – лейкоциты – $6,2 \times 10^9/\text{л}$, палочкоядерные нейтрофилы – 8%, СОЭ – 40 мм/час. IgM (на 12 день заболевания) – 304,5 мг/дл., IgG (на 12 день заболевания) – 653 мг/дл.

С целью повышения уровня материнских IgG и передачи их плоду в отделении проводилось лечение направленное на пролонгирование беременности (нифедипин сублингвально 20 мг в сутки в течение 10 дней, но-шпа 2,0 мл в/м – 6 дней, суппозитории ректальные с папаверином – 5 дней). Также проводилась дезинтоксикационная терапия (внутривенная инфузия раствора глюкозы 5% 200 мл с витамином С 4,0 мл и раствора Рингера 400 мл в сутки – 3 дня, внутримышечная инъекция кокарбоксилазы 50 мг в сутки – 7 дней), токолитическая терапия (раствор NaCl 200,0 мл + гинипрал 2,0 мл внутривенно капельно – 5 дней), в качестве противовирусного препарата применяли виферон ректальные суппозитории 1 млн. Ед. в сутки в течение 7 дней. Также пациентка получала симптоматическую терапию: верапамил 40 мг в сутки – 5 дней, бромгексин 1 т 3 р/д – 5 дней, магне В6 по 1 таб 3 р/д – 5 дней, супрастин 25 мг в сутки – 6 дней, эссенциале по 2 кап 3 р/д – 7 дней. Новые элементы сыпи отмечались в течение 3 дней с последующим образованием корочек. С 6-го дня заболевания отмечалась нормализация температуры тела (табл. 4). Выписана через 12 дней от начала заболевания с улучшением. Диагноз при выписке – Ветряная оспа средней тяжести, гладкое течение. Беременность 37 недель. Головное предлежание. Угрожающие преждевременные роды.

Таблица 4. Длительность клинической симптоматики у беременной

Симптомы	Длительность симптомов (дни)
Полиморфная сыпь	3
Лихорадка	5
Кожный зуд	4
Кашель	5
Першение в горле	4
Энантема	4
Общая слабость	4
Головная боль	4

Роды на 38 неделе беременности на 13-й день манифеста клиники ветряной оспы. Кожные покровы при первичном осмотре чистые, розового цвета. С учетом высокого риска внутриутробного инфицирования новорожденного был назначен ацикловир в дозировке 10 мг/кг/сут 3р/д в/в через каждые 8 часов с целью профилактики врожденной ветряной оспы.

Тем не менее, сыпь у ребенка появилась на 2-е сутки (единичная ложнополиморфная). Подсыпания отмечались первые 4 дня. Заболевание на всем протяжении протекало при нормотермии. В связи с проведением токолиза введение специфического иммуноглобулина против вируса *Varicella zoster* не применено [245].

Ребенок получал комплексную терапию: помимо этиотропного лечения ацикловиром (30 мг в сутки внутривенно капельно на 10 мл 0,9 % раствора натрия хлорида со скоростью 10 мл/ч в 14⁰⁰, 22⁰⁰ и 6⁰⁰ часов 5 дней), проводилась инфузионная терапия (в/в 168 мл 10 % глюкозы 4 дня, в/в 1 мл 4 % КСL 2 дня, 100 Ед гепарина в/в в 2 дня), симптоматическая терапия (нанесение на высыпания 1 % раствора бриллиантовой зелени, обработка пупка 3 % перекисью с бетадином 1 раз в сутки в течение 5 дней). Диагноз ветряной оспы подтвержден методом ПЦР крови и ИФА.

Выписан на 7-е сутки в удовлетворительном состоянии под наблюдение участкового педиатра с диагнозом «Ветряная оспа, типичная легкая форма, без

осложнений, врожденная. Период новорожденности». Было рекомендовано грудное вскармливание новорожденного с целью дальнейшей передачи защитных IgG – антител, пик образования которых наступает через 3–5 недель после возникновения сыпи.

Данное наблюдение демонстрирует типичное течение среднетяжелой формы ветряной оспы у беременной и внутриутробной ветряной оспы у новорожденного. Легкое течение ветряной оспы у новорожденного было обусловлено поступившими через плаценту специфическими антителами, которые успели выработаться у матери незадолго до родов [26, 36, 250].

Единого мнения о возможности применения ацикловира при беременности нет. Ряд авторов рекомендуют назначение ацикловира беременным, заболевшим ветряной оспой при сроке беременности более 20 недель, в дозе 800 мг 5 раз в сутки. Большинство авторов находят возможным его применение при осложненных формах инфекции [96]. В данном случае, специфическая этиотропная терапия ацикловиром беременной не проводилась, что в конечном итоге не отобразилось на исходе и тяжести течения ветряной оспы у плода.

По разным данным продромальный период у взрослых отмечается в 42%–72% случаев. Отличительной особенностью экзантемы у взрослых больных является ранняя пустулизация у большинства больных (в 10%–52,8%) и частая локализация на волосистой части головы и лице (32,8%–35,5%) [147, 182, 123, 43]. Большинство авторов отмечали превалирование среднетяжелого течения ветряной оспы у взрослых, что совпадает с нашими данными [91].

2.2. Методы исследования

Обследования наблюдавшихся больных проводили в периодах разгара, угасания клинических симптомов, ранней и у части больных в период поздней реконвалесценции. Отбор больных в группы осуществлялся методом сплошного наблюдения по мере их поступления в стационар. Контрольную группу сравнения составили 30 практически здоровых лиц, сопоставимых с опытными по полу и возрасту. Возраст группы контроля составил от 18 до 50 лет. Из которых 18 человек мужчин и 12 человек женщин. Для выполнения поставленных задач (для определения показателей, характеризующих различные аспекты развития эндогенной интоксикации) были использованы апробированные, общепризнанные методы исследования.

Определение содержания ВН и СММ в биологических жидкостях организма проводили по методу М.Я. Малаховой (1995) [118]

Данный метод является наиболее диагностически значимым и удобным для применения в клинической практике. Суть данного метода заключается в осаждении белков из исследуемых материалов (плазмы, эритроцитов и мочи) с помощью трихлоруксусной кислоты с последующим определением оптической плотности депротенинизированного раствора при определенной длине волн. Определение токсичности сред организма, согласно данной методике, не предусматривает учет этиологических и нозологических особенностей организма. Данная методика позволяет произвести оценку более 200 веществ нормального и аномального метаболизма.

Определение содержания ВН и СММ проводили на спектрофотометре СФ-46. Для расчета концентрации исследованных веществ применялся метод Гребеневой О.Л. и соавт. (2006) [49], по следующей формуле: $VH \text{ и } SMM = 1,013 \times (8 \times E_{238} + 16 \times E_{254} + 44 \times E_{266} / 3 + 64 \times E_{282} / 3)$, где E_{238} , E_{254} , E_{266} , E_{282} – величины поглощения образца при соответствующих длинах волн)

Замеры проводились в надосадочной жидкости (в супернатанте), который получали при отделении осадка при добавлении 15 % трихлоруксусной кислоты и центрифугировании.

Определение уровня олигопептидов в биологических жидкостях организма по методу Lowry (1951) [280]

Принцип метода Lowry основан на образовании окрашенных продуктов ароматических аминокислот при проведении реакции с использованием реактива Фолина–Чокальтеу.

Данный метод основан на построении калибровочной кривой и определении концентрации белка в исследуемых образцах (плазме крови, эритроцитах, моче). Определение проводили на СФ-46 при длине волны 740–750 нм. Оценивали, сравнивая результаты с калибровочной кривой.

В ходе работы были использованы готовые наборы реактивов, произведенных фирмой «Синтакон», Санкт-Петербург.

Вычисление коэффициентов интоксикации К1, К2, К3 и оценка стадий эндогенной интоксикации

Для оценки стадий эндогенной интоксикации мы вычисляли у части больных коэффициенты интоксикации К1, К2 и К3 по следующим формулам [119, 120].

$$K1 = \frac{ВН \text{ и } СММ \text{ пл.}}{ВН \text{ и } СММ \text{ эр.}};$$

$$K2 = \frac{ВН \text{ и } СММ \text{ м.}}{ВН \text{ и } СММ \text{ пл.} + ВН \text{ и } СММ \text{ эр.}};$$

$$K3 = \frac{ОП \text{ м.}}{ОП \text{ пл.} + ОП \text{ эр.}}$$

Опираясь на вычисленные коэффициенты, мы выделили 3 стадии эндогенной интоксикации (Малахова М.Я., 2005г.). 1-я стадия - стадия компенсации – характеризуется повышением содержания ВН и СММ и ОП во всех средах организма, при этом К1 близко к норме, К2 и К3 не значительно повышены;

2-я стадия- накопление токсинов, ВН и СММ и ОП значительно выше нормы в плазме крови и моче, а К1, К2 и К3 – повышены;

3-я стадия – стадия декомпенсации, К1 значительно повышен, К2 и К3 – ниже нормы.

Определение уровня малонового диальдегида в сыворотке крови проводили методом Ushiana M. (1978)

Данный метод основывается на способности тиобарбитуровой кислоты (ТБК) реагировать с низкомолекулярными диальдегидами (в первую очередь с МДА-конечным продуктом окислительной деградации липидов). В результате данной реакции образуется розовый хромоген, носящий название «триметиновый комплекс». Содержание МДА контролируют по цветной реакции с тиобарбитуровой кислотой и последующим спектрофотометрическим определением продукта реакции. Тиобарбитуровая кислота представляет собой высокоактивное вещество, органическое гетероциклическое соединение с брутто-формулой $C_4H_4N_2O_2S$, широко применяющееся в качестве реагента для определения МДА. В нормальных условиях существует в виде пластинчатых кристаллов.

Сложности применения данного метода заключаются, главным образом, в его неспецифичности, которая обусловлена способностью ТБК вступать в реакцию и с другими соединениями (некоторые альдегиды, гликозилированные белки, дезоксисахара, сиаловые кислоты) с образованием красного пигмента. Что осложняет определение истинной концентрации МДА. Вычленив составляющую МДА можно с помощью производной спектрофотометрии.

Вместе с тем, данный метод определения уровня оксидативного стресса по МДА является очень чувствительным. Даже очень малый объем образца (меньше 0,1 мл) позволяет достаточно точно выявить концентрацию данного вещества.

Замеры проводились на СФ-46 при длинах волн 535 и 580 нм против n-бутанола. Расчет уровня МДА проводился по формуле:

$$\text{ТБК (мкмоль/л)} = (E_{535} - E_{580}) \times 53,2,$$

где E_{535} и E_{580} – экстинкции проб при 535 и 580 нм; 53,2 – коэффициент пересчета.

Уровень церулоплазмينا в сыворотке крови определяли методом Равина (1956)

Данный метод основывается на окислении р-фенилендиамина при участии церулоплазмينا.

Показания замеряли на СФ-46 при длине волны 530 нм. Далее, умножая полученные значения абсорбации на коэффициент 875, определяли концентрацию ЦП.

Измерение содержания цитокинов (ИЛ-10, ФНО- α) производили при помощи наборов реагентов производства ООО «Протеиновый контур», Санкт-Петербург методом иммуноферментного анализа.

Уровень плазменного фибронектина определялся иммуноферментным методом при помощи набора реагентов производства ЗАО «НВО Иммуно-тех» (Москва, Россия).

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью лицензированных программ IBM SPSS Statistics 21,0 и статистического модуля программы Microsoft Excel 2010. Для корреляционного анализа использовали методы Спирмена и Пирсона. В качестве уровня статистической значимости было принято $P < 0,05$.

ГЛАВА 3. ИЗУЧЕННЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ЗДОРОВЫХ

При определении показателей нормы необходимо учитывать влияние многочисленных факторов, среди которых выделяют физиологические, климатические, географические и др. В связи с чем, нами были определены «собственные» нормальные величины.

Были обследованы 30 здоровых доноров, сопоставимые с опытной группой по полу и возрасту. В ходе обследования были установлены стандартные физиологические показатели, которые служили исходным критерием при проведении дальнейших клинико-лабораторных исследований.

Были получены следующие результаты: в плазме крови у здоровых ВН и СМН равнялись $9,4 \pm 0,20$ усл. ед., в эритроцитах – $18,8 \pm 0,43$ усл. ед, в моче – $30,3 \pm 0,25$ усл. ед.

В плазме крови ОП составляли $0,32 \pm 0,004$ г/л, в эритроцитах – $0,65 \pm 0,004$ г/л, в моче – $3,7 \pm 0,07$ г/л.

При подсчете коэффициентов интоксикации у 30 здоровых лиц были получены следующие значения: $K_1 = 0,49 \pm 0,02$ усл. ед.; $K_2 = 1,3 \pm 0,2$ усл. ед.; $K_3 = 4,5 \pm 0,2$ усл. ед.

В плазме крови МДА составлял $1,7 \pm 0,10$ мкмоль/л, ЦП – $404 \pm 4,7$ мг/л.

В плазме крови ПФН равнялся $328 \pm 3,8$ мкг/мл. ФНО- α составлял $19 \pm 1,1$ пкг/мл, ИЛ-10 – $13,1 \pm 1,08$ пкг/мл.

Исходя из поставленных задач, был определен алгоритм исследования (рис. 9).

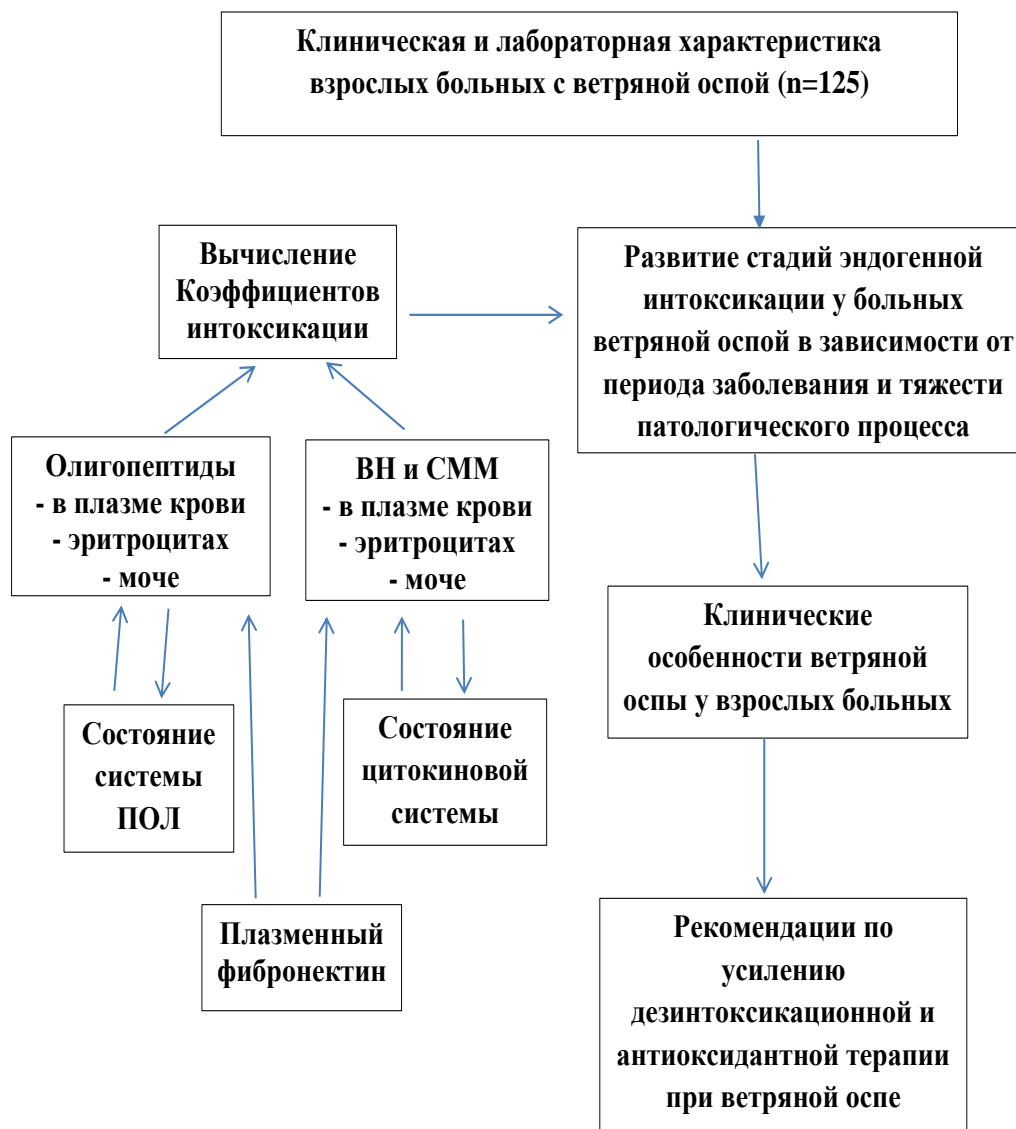


Рисунок 9. Дизайн исследования

ГЛАВА 4. ВЕТРЯНАЯ ОСПА У ВЗРОСЛЫХ: ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ СИНДРОМА ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

4.1. Маркеры интоксикации

Является общепризнанным, что уровень веществ низкой и средней молекулярной массы, а также олигопептидов характеризует накопление токсических веществ в организме больных и развитие синдрома эндогенной интоксикации, количественно характеризует ее выраженность [118, 170].

К избыточному накоплению токсинов и развитию синдрома эндогенной интоксикации приводит нарушение функции органов (печень, почки, легкие и др.), которые непосредственно участвуют в элиминации эндогенных токсинов [30, 106, 152].

4.1.1. Вещества низкой и средней молекулярной массы в плазме крови, эритроцитах и моче у взрослых больных ветряной оспой

Для характеристики степени интоксикации было обследовано 125 взрослых пациентов ветряной оспой в возрасте от 18 до 49 лет, лечившихся в медицинской роте войсковой части п.п. 66431 г. Цхинвал и в инфекционном отделении ГУЗ ЦПБ со СПИД и ИЗ г. Нальчика.

Из обследованных больных у 18 пациентов (14,4%) заболевание протекало в легкой форме, у 86 пациентов (68,8%) в среднетяжелой и у 21 человека (16,8%) наблюдалось тяжелое течение ветряной оспы.

Тяжелое течение заболевания было связано с сопутствующей патологией и развившимися осложнениями. У 32 больных (25,6%) регистрировались такие осложнения, как пиодермия, серозный менингит, бронхит, пневмония, воспаление среднего уха, блефароконъюнктивит, некротическая эпифасциальная флегмона передней брюшной стенки. Среди сопутствующих заболеваний, наблюдавшихся у 22 больных (17,6%), было по 1-му случаю острой пневмонии, сахарного диабета, бронхиальной астмы, обострения хронического панкреатита. Мочекаменная болезнь, хронический некалькулезный холецистит, хронический синусит, хронический пиелонефрит встречались у

3-х больных; хронический цистит, язвенный колит, ревматоидный артрит- у 2-х пациентов.

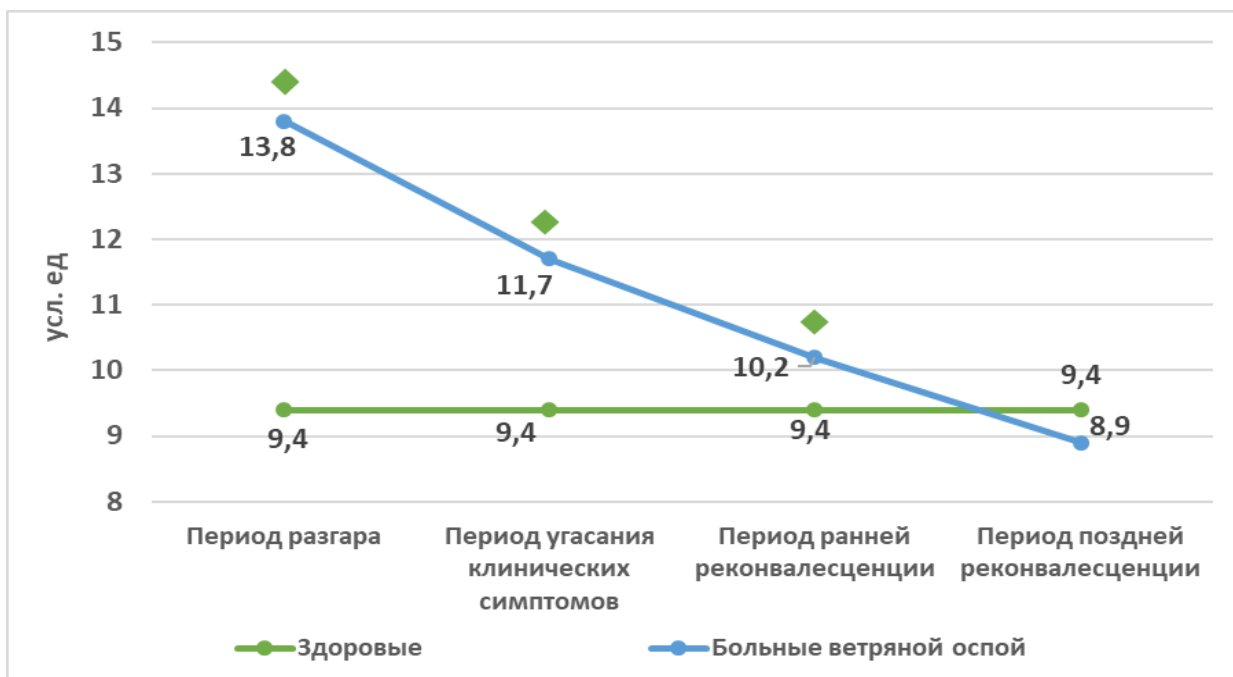
Пациенты были обследованы в периодах разгара и угасания клинических симптомов, ранней реконвалесценции (при выписке из стационара), и часть больных – в периоде поздней реконвалесценции.

В периоде разгара клинической симптоматики при поступлении больных в стационары значения ВН и СММ в среднем были максимально повышены во всех исследуемых жидкостях организма и достоверно превышали показатели у здоровых. В плазме крови изученный показатель составил $13,8 \pm 0,17$ усл.ед., ($<0,001$), в эритроцитах $24,0 \pm 0,18$ усл.ед., ($<0,001$), в моче $52,4 \pm 0,27$ усл.ед., ($<0,001$).

В результате проводимого лечения происходило улучшение состояния большинства больных и в периоде угасания клинических симптомов содержание веществ низкой и средней молекулярной массы в среднем снижалось. В плазме крови - $11,7 \pm 0,15$ усл.ед., в эритроцитах - $21,6 \pm 0,14$ усл.ед., в моче - $41,4 \pm 0,28$ усл.ед. Однако возвращения к нормальным показателям в этом периоде не происходило ($<0,001$).

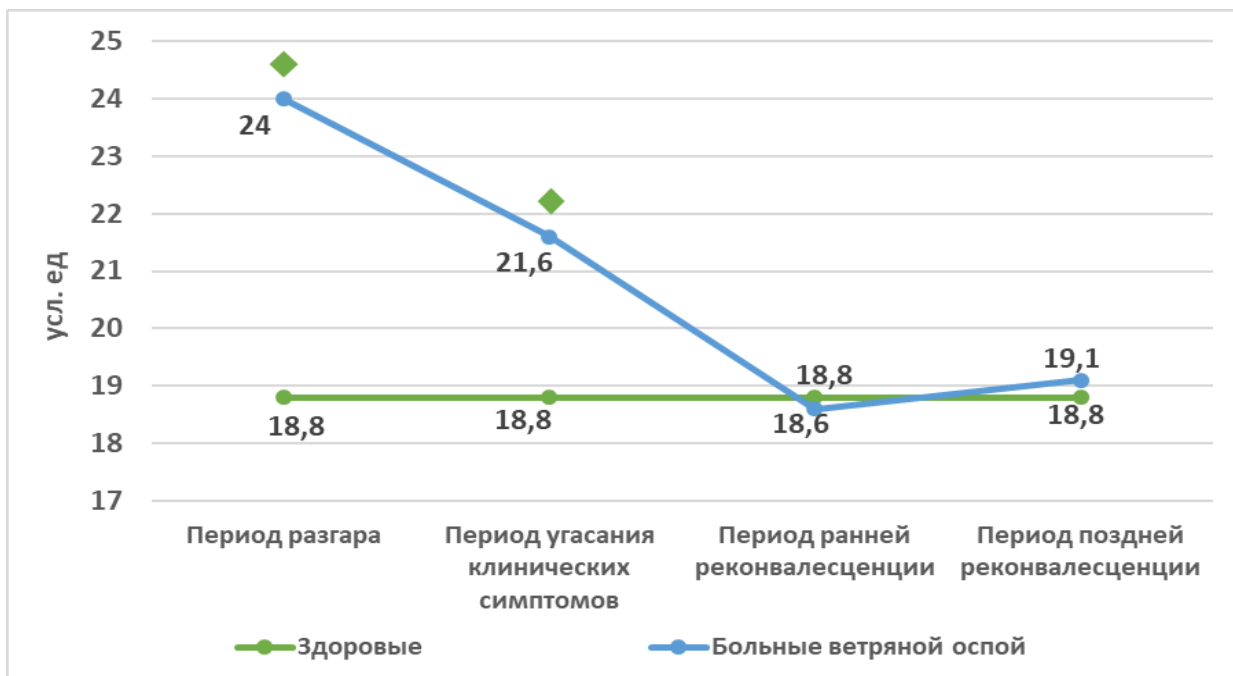
При обследовании больных перед выпиской из стационаров, в периоде ранней реконвалесценции было обнаружено следующее. В эритроцитах и моче содержание ВН и СММ в среднем не отличалось от показателей у здоровых лиц: в эритроцитах $18,6 \pm 0,18$ усл.ед. ($>0,05$), в моче $30,6 \pm 0,18$ усл.ед. ($>0,05$). Однако в плазме крови показатель в среднем оставался достоверно выше, чем у здоровых - $10,2 \pm 0,14$ усл.ед. ($<0,001$).

У больных, которые были обследованы в периоде поздней реконвалесценции изученный показатель в среднем не отличался от нормальных значений. ВН и СММ в плазме крови – $8,9 \pm 0,41$ усл.ед. ($>0,05$), в эритроцитах – $19,1 \pm 0,36$ усл.ед. ($>0,05$), в моче – $30,2 \pm 0,39$ усл.ед. ($>0,05$) (рис. 10, 11, 12).



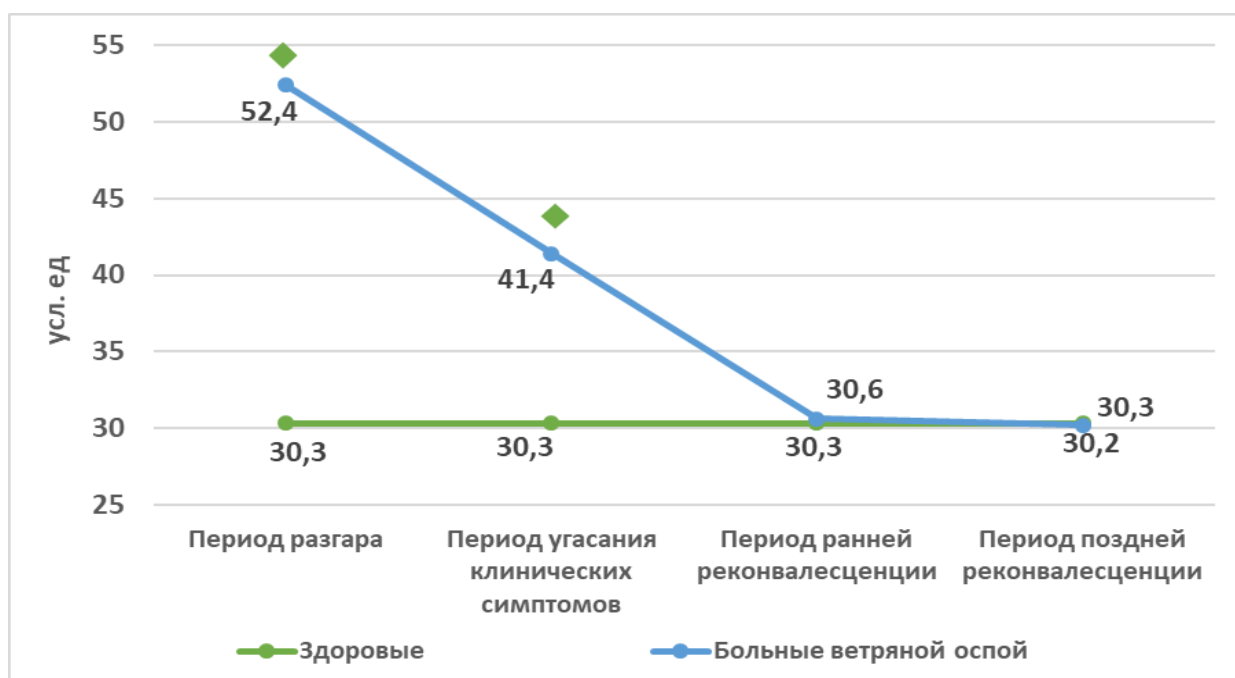
◆ – достоверность различий по отношению к здоровым ($P < 0,001$)

Рисунок 10. Уровень Вн и СММ (усл. ед.) в плазме крови больных ветряной оспой в зависимости от периода заболевания



◆ – достоверность различий по отношению к здоровым ($P < 0,001$)

Рисунок 11. Уровень Вн и СММ (усл. ед.) в эритроцитах больных ветряной оспой в зависимости от периода заболевания



◆ – достоверность различий по отношению к здоровым ($P < 0,001$)

Рисунок 12. Уровень ВН и СММ (арб. ед.) в моче больных ветряной оспой в зависимости от периода заболевания

Анализировалась зависимость уровня ВН и СММ от тяжести течения заболевания. Сравнивали полученные результаты с показателями у здоровых, а также показатели у больных с легким и тяжелым течением с показателями больных со среднетяжелым течением ветряной оспы.

У пациентов с легким течением заболевания в остром периоде при поступлении в стационар в среднем выявлялись достоверно более высокие значения ВН и СММ в исследуемых средах по сравнению со здоровыми ($< 0,001$), но достоверно ниже по сравнению с больными со среднетяжелым течением ветряной оспы ($< 0,001$). В плазме крови - $11,2 \pm 0,39$ арб.ед., в эритроцитах - $22,2 \pm 0,45$ арб.ед. и в моче - $44,1 \pm 0,48$ арб.ед. Было 4 больных, у которых и в остром периоде подъема изучаемых показателей не происходило.

Во втором периоде у больных с легким течением в среднем уровень ВН и СММ в эритроцитах уже приходил к норме и не отличался от показателя у здоровых - $19,1 \pm 0,36$ арб.ед. ($> 0,05$), а в плазме и моче снижался, но не до-

стигал нормальных значений. В плазме крови – $10,7 \pm 0,38$ усл.ед. ($<0,001$), в моче – $32,1 \pm 0,34$ усл.ед. ($<0,001$). При выписке из стационара изученные показатели в плазме крови и моче также не отличались от таковых у здоровых ($>0,05$). В плазме крови – $8,9 \pm 0,52$ усл.ед., в моче – $29,9 \pm 0,52$ усл.ед.

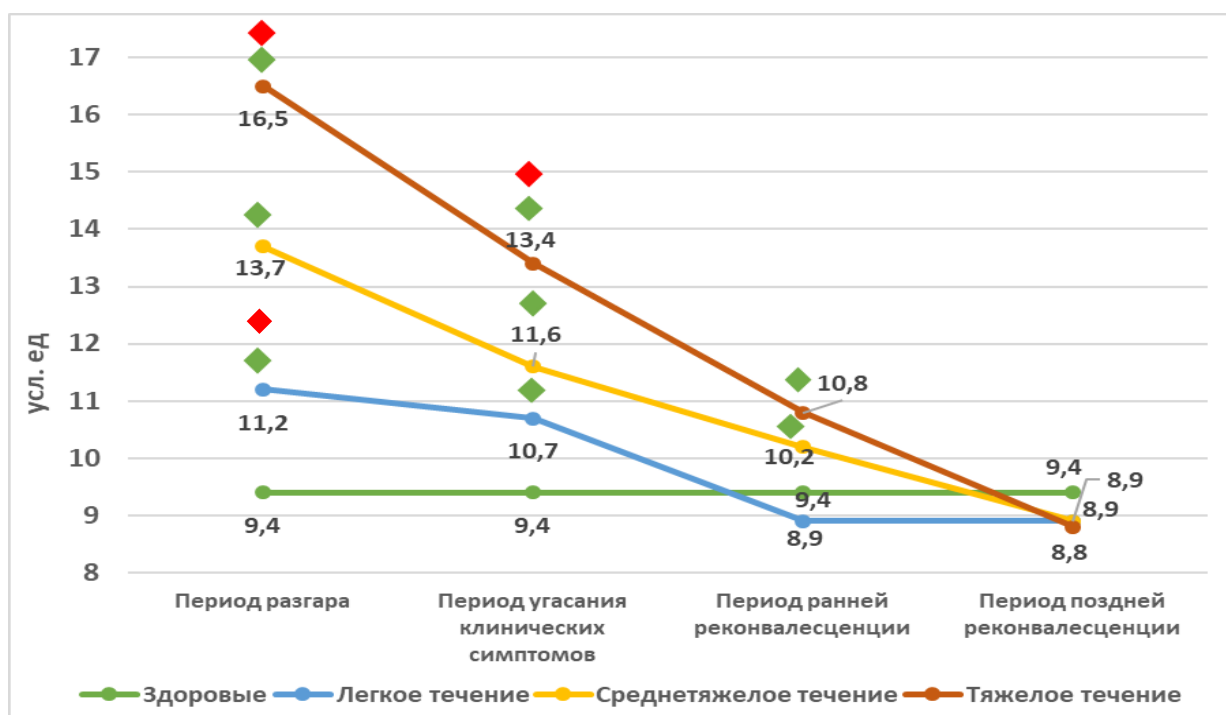
Аналогичная динамика уровня ВН и СММ с максимальным подъемом в периоде разгара отмечалась у больных со среднетяжелым течением ветряной оспы. В периоде разгара уровень ВН и СММ в плазме крови у этой группы больных в среднем был $13,7 \pm 0,15$ усл.ед. ($<0,001$), в эритроцитах – $23,7 \pm 0,18$ усл.ед. ($<0,001$), в моче – $53,1 \pm 0,17$ усл.ед. ($<0,001$). При улучшении самочувствия больных во втором периоде заболевания уровень изучаемого показателя снижался во всех средах, но в среднем оставался достоверно выше, чем у здоровых. В плазме крови – $11,6 \pm 0,15$ усл.ед. ($<0,001$), в эритроцитах – $21,7 \pm 0,13$ усл.ед. ($<0,001$) и в моче – $42,1 \pm 0,14$ усл.ед. ($<0,001$) (рис. 13, 14, 15).

Перед выпиской из стационаров происходила нормализация показателей ВН и СММ в эритроцитах – $18,5 \pm 0,2$ усл.ед. ($>0,05$) и в моче – $30,4 \pm 0,21$ усл.ед. ($>0,05$). А в плазме крови уровень ВН и СММ оставался в среднем достоверно выше нормы $10,2 \pm 0,15$ усл.ед. ($<0,001$) (рис. 13, 14, 15).

У 15 больных со среднетяжелым течением заболевания определяли ВН и СММ через месяц после выписки. Разницы с показателями у здоровых выявлено не было. В плазме крови – $8,9 \pm 0,21$ усл.ед. ($>0,05$), в эритроцитах – $18,8 \pm 0,46$ усл.ед. ($>0,05$) и в моче – $30,6 \pm 0,41$ усл.ед. ($>0,05$).

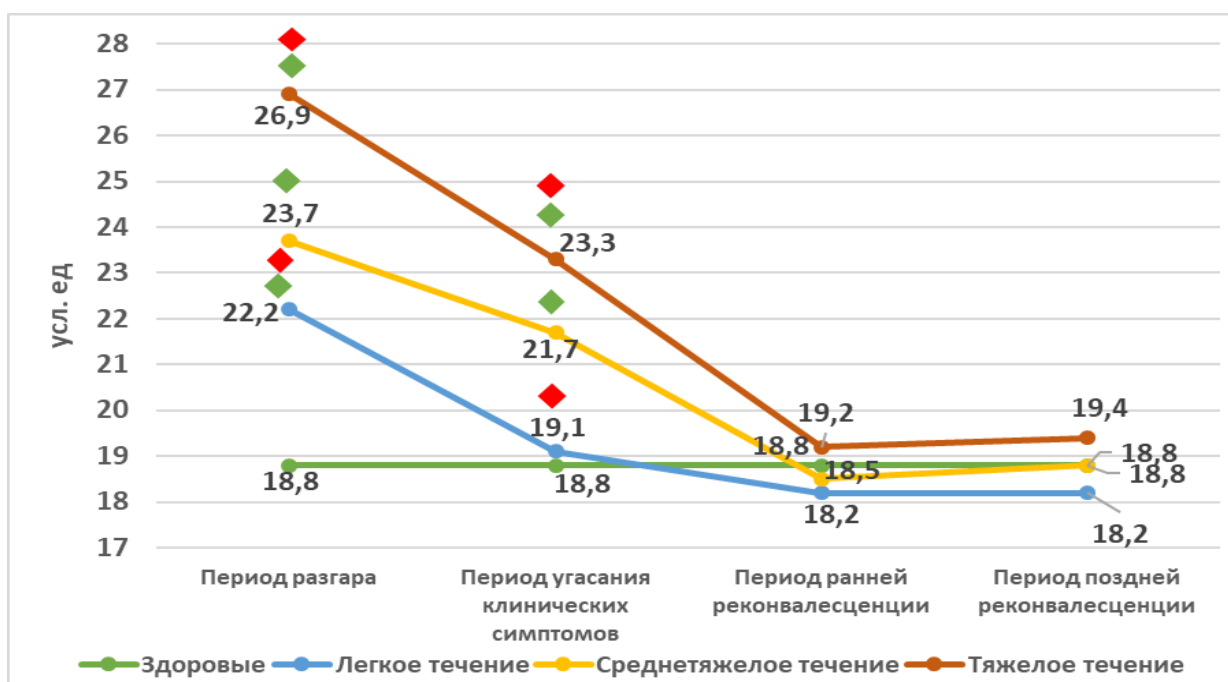
В группе больных с тяжелым течением ветряной оспы (21 человек) мы наблюдали максимальный подъем изучаемого показателя в остром периоде, который в среднем был достоверно выше показателя у здоровых ($<0,001$) и у больных со среднетяжелым течением заболевания ($<0,001$) и составлял в плазме крови – $16,5 \pm 0,41$ усл.ед., в эритроцитах – $26,9 \pm 0,37$ усл.ед. и в моче – $56,4 \pm 0,48$ усл.ед.

При улучшении общего состояния больных и угасании клинических проявлений ветряной оспы значения токсических веществ в среднем снижались, но оставались достоверно выше ($P < 0,001$), чем у здоровых: $13,4 \pm 0,45$ усл.ед. в плазме крови; $23,3 \pm 0,46$ усл.ед. в эритроцитах; $46,3 \pm 0,47$ усл.ед. в моче. При выписке из стационара у больных этой группы изучаемый показатель нормализовался в эритроцитах: $19,2 \pm 0,5$ усл.ед. и не отличался от показателя у здоровых уже в этом периоде ($P > 0,05$). В других средах он снижался, но не достигал нормы ($P < 0,001$): в плазме крови – $10,8 \pm 0,31$ усл.ед. и в моче – $31,7 \pm 0,38$ усл.ед. Возвращение к нормальным значениям в плазме крови ($8,8 \pm 0,59$ усл.ед.) и моче ($29,9 \pm 0,68$ усл.ед.) у больных, переносивших ветряную оспу в тяжелой форме, мы наблюдали только в периоде поздней реконвалесценции.



- ◆ – достоверность различий по отношению к здоровым ($P < 0,001$);
- ◆ – достоверность различий по отношению к среднетяжелому течению ($P < 0,001$)

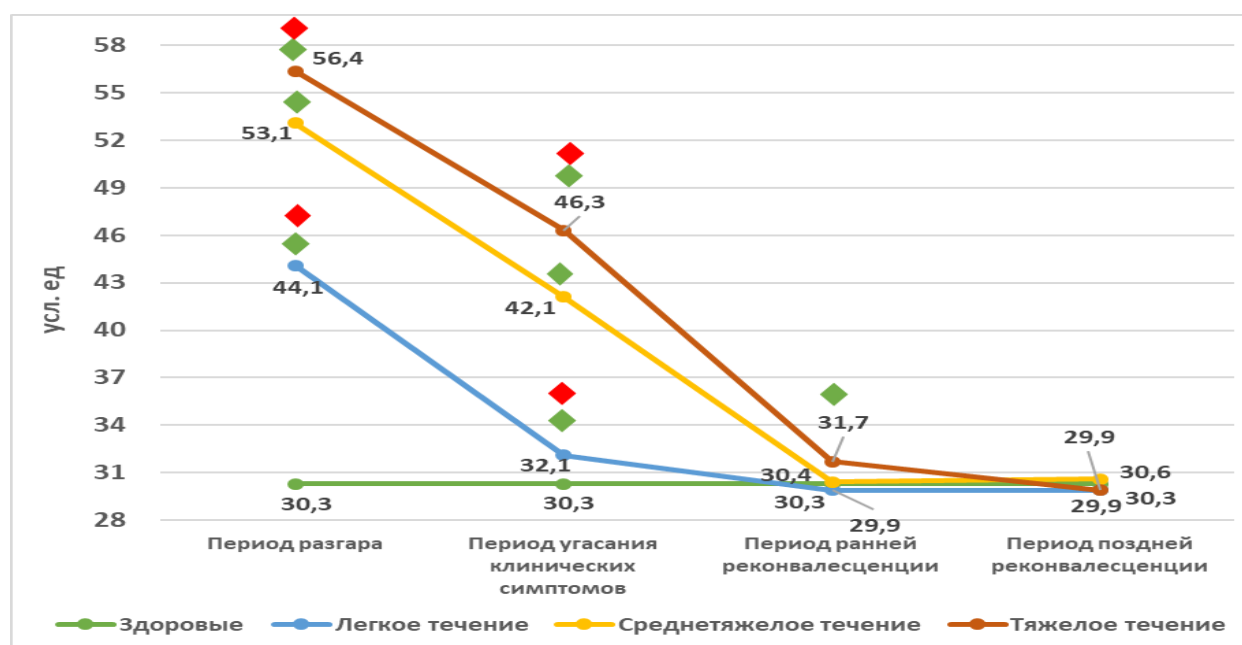
Рисунок 13. Уровень ВН и СММ (усл.ед.) в плазме крови больных ветряной оспой в зависимости от тяжести заболевания



◆ – достоверность различий по отношению к здоровым ($P<0,001$);

◆ – достоверность различий по отношению к среднетяжелому течению ($P<0,001$)

Рисунок 14. Уровень Вн и СММ (усл.ед.) в эритроцитах больных ветряной оспой в зависимости от тяжести заболевания



◆ – достоверность различий по отношению к здоровым ($P<0,001$);

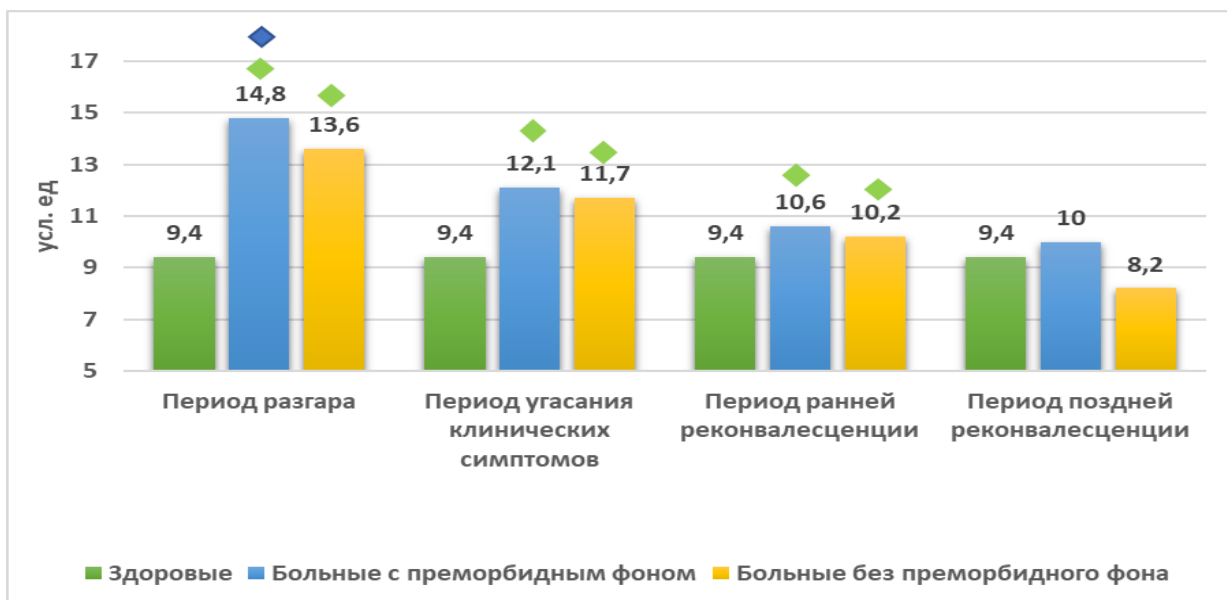
◆ – достоверность различий по отношению к среднетяжелому течению ($P<0,001$)

Рисунок 15. Уровень ВН и СММ (усл. ед.) в моче больных ветряной оспой в зависимости от тяжести заболевания

В ходе изучения зависимости уровня ВН и СММ от наличия сопутствующей патологии были выявлены следующие закономерности. Наиболее высокие значения изученных показателей наблюдались в периоде разгара в группе больных с отягощенным преморбидным фоном во всех средах: в плазме крови - $14,8 \pm 0,23$ усл.ед., в эритроцитах - $25,3 \pm 0,49$ усл.ед., в моче - $54,3 \pm 0,67$ усл.ед. При этом полученные показатели были достоверно выше нормальных и у больных без сопутствующих заболеваний в соответствующем периоде ($<0,001$).

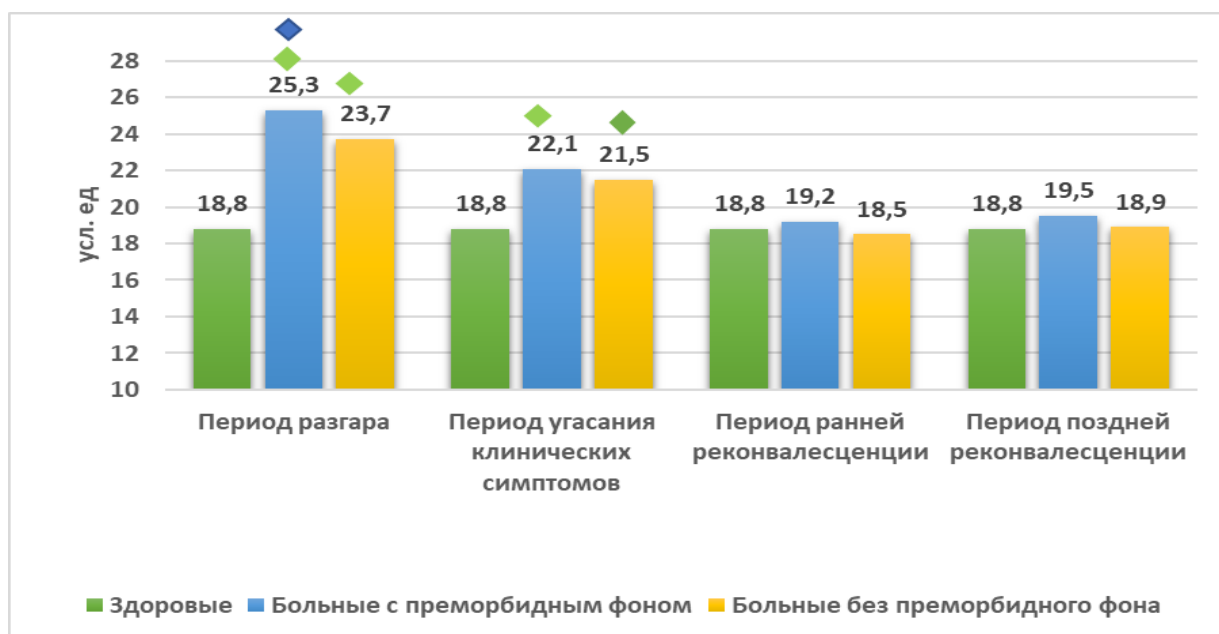
При угасании клинических проявлений заболевания происходило снижение уровня изученных токсических веществ в плазме крови – $12,1 \pm 0,29$ усл. ед., эритроцитах – $22,1 \pm 0,33$ усл.ед. и моче – $41,5 \pm 0,7$ усл.ед. Однако полученные значения не имели достоверных отличий от значений у больных без преморбида в данном периоде ($>0,05$) (рис. 16, 17, 18).

Нормализация изучаемых показателей в эритроцитах ($19,2 \pm 0,46$ усл. ед. в группе больных с сопутствующей патологией; $18,5 \pm 0,19$ усл.ед. в группе больных без преморбидного фона) и моче ($30,9 \pm 0,42$ усл.ед. в группе больных с сопутствующей патологией; $30,6 \pm 0,2$ усл.ед. в группе больных без преморбидного фона) не зависимо от наличия преморбида происходила в периоде ранней реконвалесценции ($>0,05$), а в плазме крови – в периоде поздней реконвалесценции в группе больных с сопутствующей патологией ($10,0 \pm 0,34$ усл.ед.) и в группе больных без преморбидного фона ($8,2 \pm 0,6$ усл.ед.).



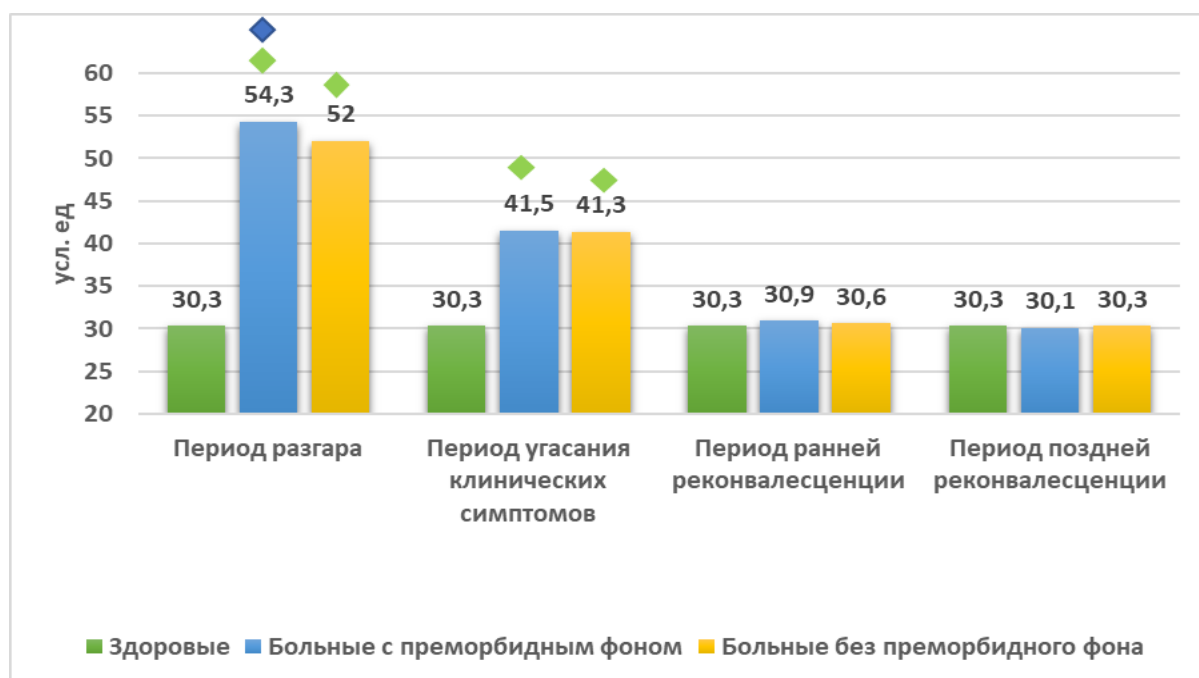
- ◆ – достоверность различий по отношению к здоровым ($P < 0,001$);
- ◆ – достоверность различий по отношению к больным без преморбидного фона ($P < 0,001$)

Рисунок 16. Уровень Вн и СММ в плазме крови больных ветряной оспой в зависимости от наличия сопутствующих заболеваний



- ◆ – достоверность различий по отношению к здоровым ($P < 0,001$);
- ◆ – достоверность различий по отношению к больным без преморбидного фона ($P < 0,001$)

Рисунок 17. Уровень Вн и СММ в эритроцитах больных ветряной оспой в зависимости от наличия сопутствующих заболеваний



- ◆ – достоверность различий по отношению к здоровым ($P < 0,001$);
- ◆ – достоверность различий по отношению к больным без преморбидного фона ($P < 0,001$)

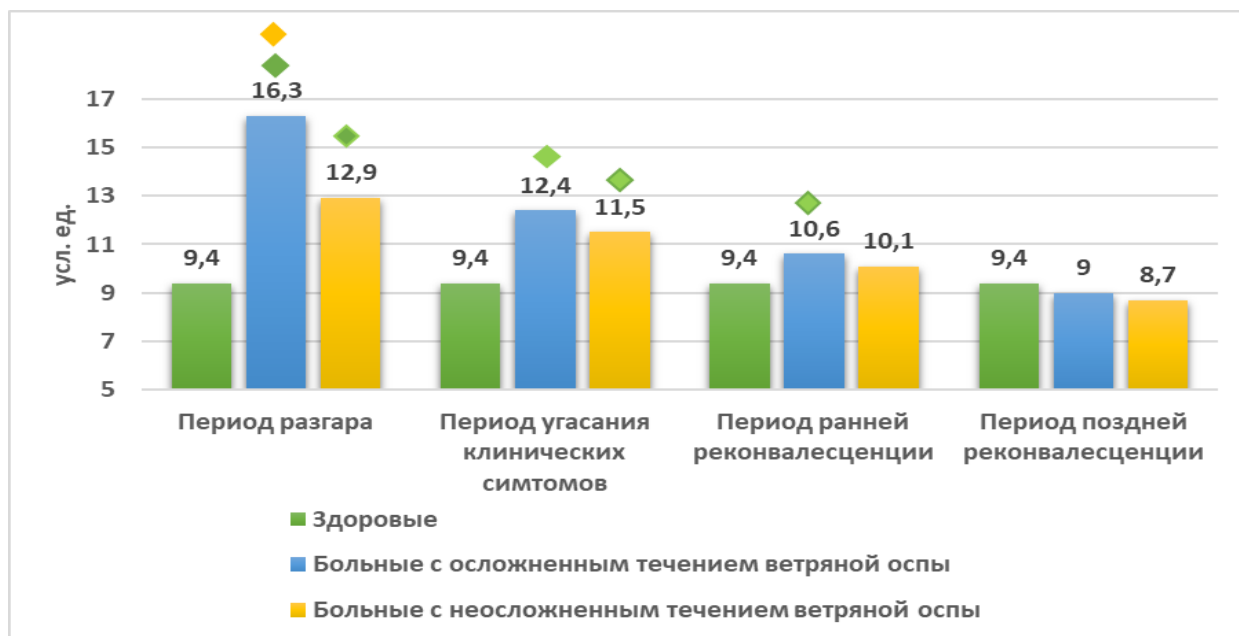
Рисунок 18. Уровень ВН и СММ в моче больных ветряной оспой в зависимости от наличия сопутствующих заболеваний

Изучалась зависимость уровня ВН и СММ от наличия различных осложнений.

При сравнении со здоровыми лицами у пациентов с неосложненным течением заболевания обнаружены достоверно более высокие ($< 0,001$) значения ВН и СММ в плазме крови - $12,9 \pm 0,15$ усл.ед., $23,3 \pm 0,18$ усл.ед. в эритроцитах и $51,2 \pm 0,32$ усл.ед. в моче. Во втором периоде уровень изученных показателей снижался во всех средах с сохранением достоверной разницы по отношению к здоровым: в плазме крови - $11,5 \pm 0,15$ усл.ед., $21,4 \pm 0,16$ усл.ед. в эритроцитах и $40,4 \pm 0,34$ усл.ед. в моче ($< 0,001$). При выписке больных с неосложненным течением возвращение к норме изученных показателей отмечалось в эритроцитах - $18,6 \pm 0,20$ усл.ед. и моче $30,6 \pm 0,2$ усл.ед. ($> 0,05$), а в плазме крови средний ее уровень с достоверностью $P < 0,01$ был выше референсных значений ($10,1 \pm 0,16$ усл.ед.). В плазме крови их нормализация происходила лишь в периоде поздней реконвалесценции ($8,7 \pm 0,85$ усл.ед.).

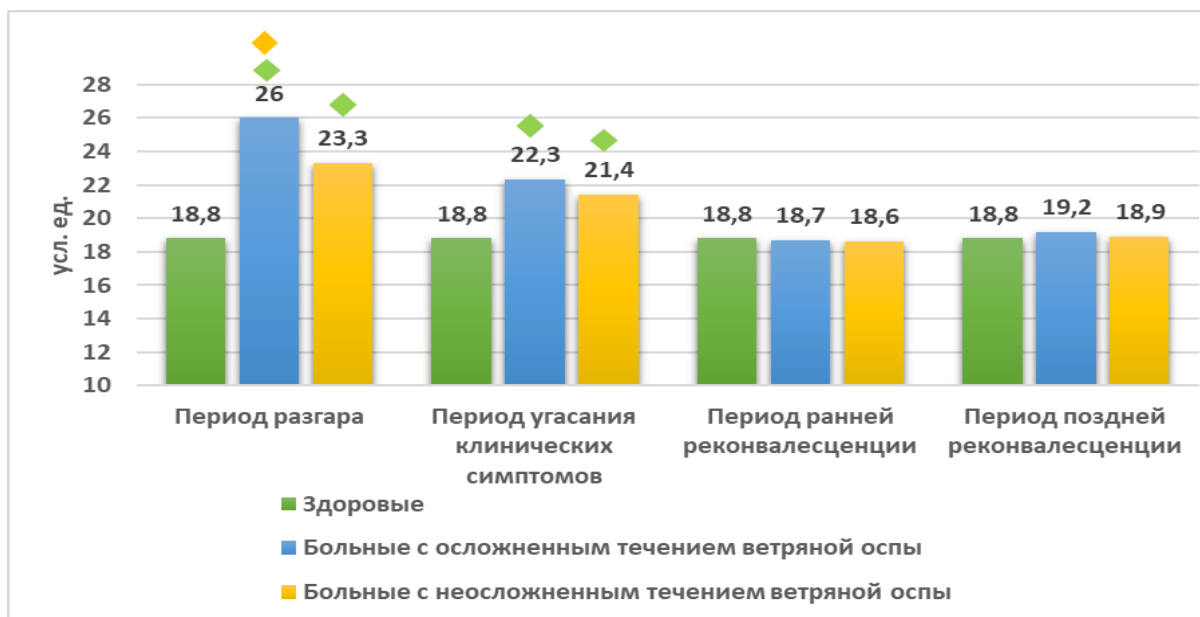
У больных, с осложненной формой ветряной оспы, наблюдались максимально более высокие значения ВН и СММ в остром периоде по сравнению со здоровыми и группой больных без осложнений ($<0,001$) в плазме крови- $16,3\pm 0,26$ усл.ед., в эритроцитах - $26,0\pm 0,33$ усл.ед. и в моче $55,8\pm 0,35$ усл.ед.

В периоде угасания уровень ВН и СММ снижался, не зависимо от наличия осложнений, но их нормализация не наступала ни в одной из сред. В плазме крови и эритроцитах средний уровень исследуемых показателей у больных с осложнениями был выше показателей группы с неосложненным течением с малой степенью достоверности ($<0,05$), а в моче – с высокой достоверностью ($<0,001$). В периоде ранней реконвалесценции у больных не зависимо от наличия осложнений показатели не отличались от таковых у здоровых ($>0,05$) в эритроцитах- $18,7\pm 0,39$ усл.ед. и моче - $30,8\pm 0,38$ усл.ед. При этом в плазме крови уровень изучаемого показателя оставался достоверно ($<0,001$) выше нормы ($10,6\pm 0,23$ усл.ед.) и снижался до нормальных цифр только в периоде поздней реконвалесценции, составляя в среднем $9,0\pm 0,46$ усл.ед. (рис. 19, 20, 21).



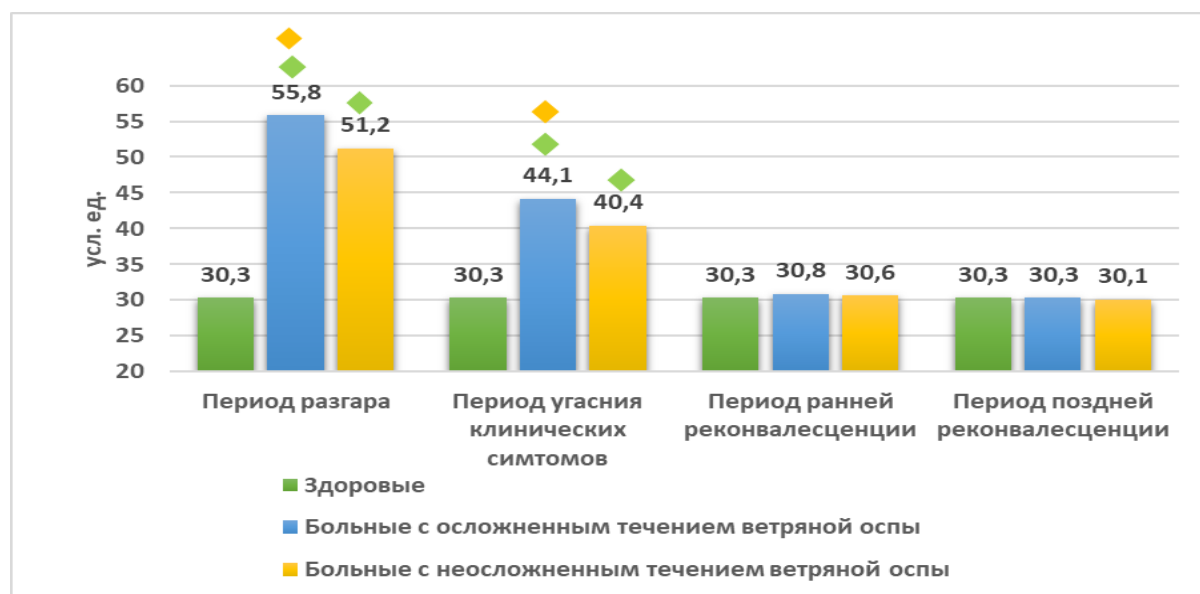
- ◆ – достоверность различий по отношению к здоровым ($P<0,001$);
- ♦ – достоверность различий по отношению к больным с неосложненным течением ветряной оспы ($P<0,001$)

Рисунок 19. Уровень ВН и СММ (усл.ед.) в плазме у больных ветряной оспой в зависимости от наличия осложнений



- ◆ – достоверность различий по отношению к здоровым ($P < 0,001$);
- ◆ – достоверность различий по отношению к больным с неосложненным течением ветряной оспы ($P < 0,001$)

Рисунок 20. Уровень Вн и СММ (усл.ед.) в эритроцитах у больных с ветряной оспой в зависимости от наличия осложнений



- ◆ – достоверность различий по отношению к здоровым ($P < 0,001$);
- ◆ – достоверность различий по отношению к больным с неосложненным течением ветряной оспы ($P < 0,001$)

Рисунок 21. Уровень Вн и СММ (усл.ед.) в моче у больных с ветряной оспой в зависимости от наличия осложнений

4.1.2. Уровень олигопептидов в плазме крови, эритроцитах и моче у взрослых больных ветряной оспой

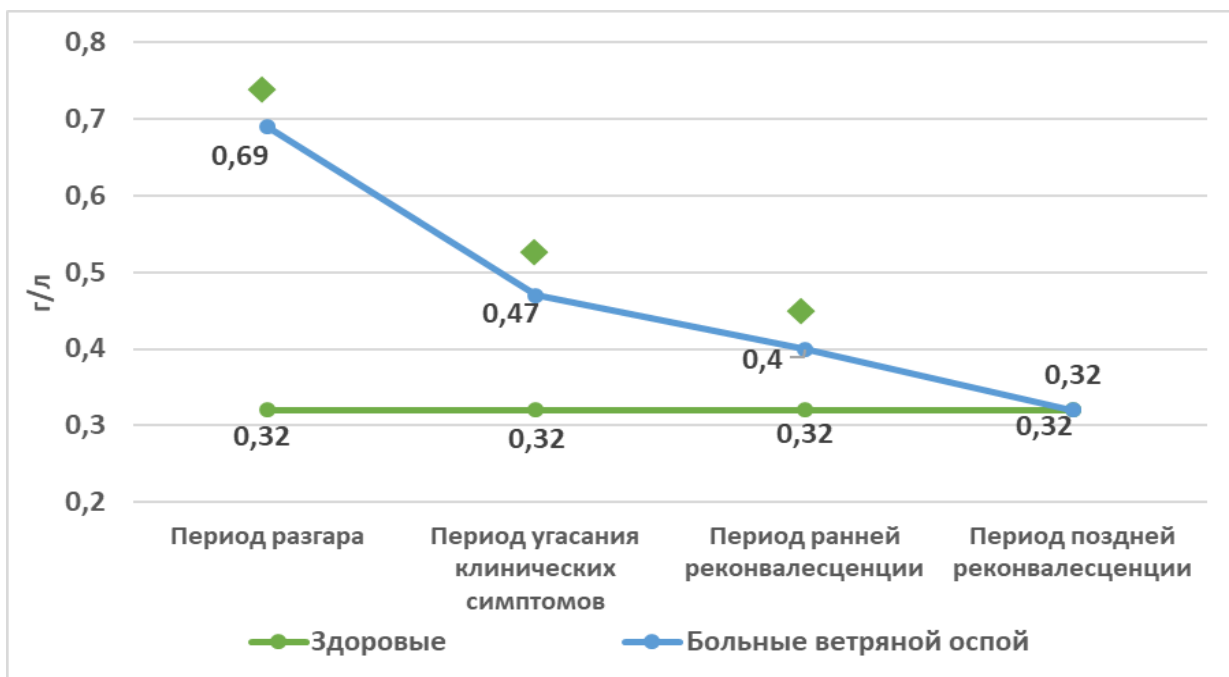
Олигопептиды являются органическими молекулами, состоящими из небольшого числа аминокислотных остатков, соединенных пептидными связями [119].

Молекулярная масса олигопептидов – 10–15 кД. ОП являются белковым компонентом токсических веществ экзогенной и эндогенной природы.

Олигопептиды определялись у 125 больных ветряной оспой в плазме крови, эритроцитах и моче и у 30 здоровых в остром периоде, в периоде угасания клинических симптомов, в периоде ранней реконвалесценции и в периоде поздней реконвалесценции у части больных.

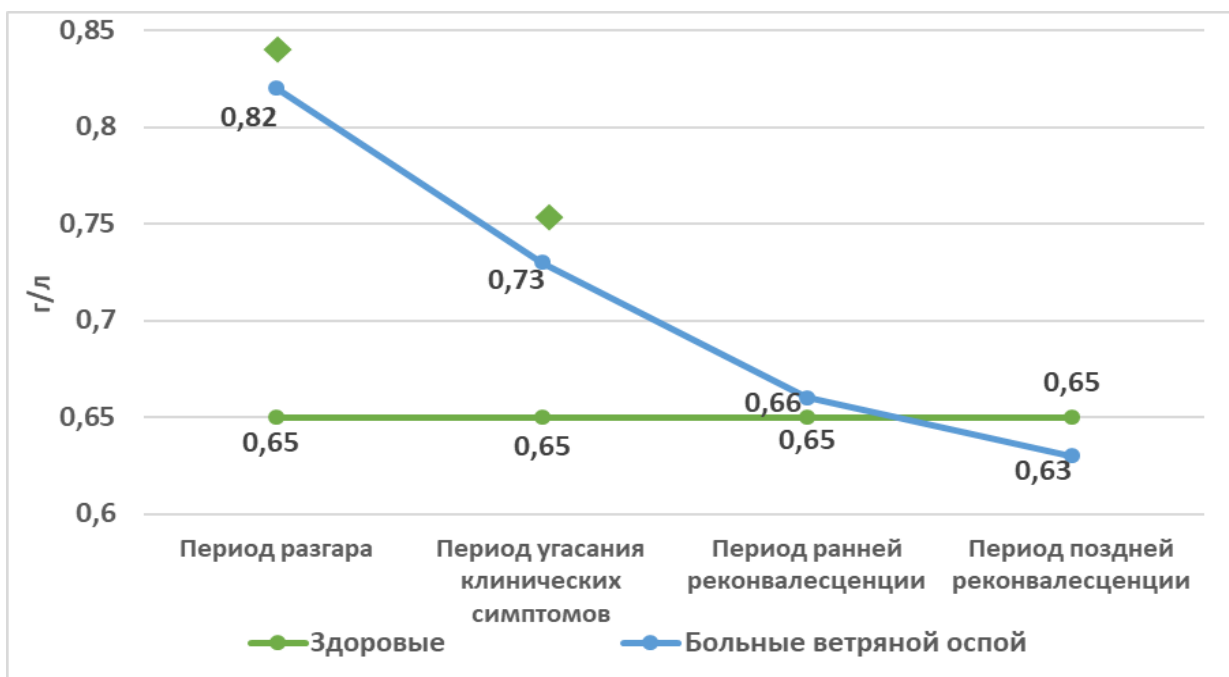
Максимально более высокие значения относительно группы здоровых ($<0,001$) уровня ОП наблюдались у пациентов во всех средах остром периоде. В плазме крови - $0,69 \pm 0,006$ г/л, в эритроцитах - $0,82 \pm 0,004$ г/л, в моче - $6,7 \pm 0,09$ г/л. Во втором периоде уровень изученного показателя к норме не приходил ни в одной из сред ($<0,001$): в плазме крови - $0,47 \pm 0,004$ г/л, в эритроцитах - $0,73 \pm 0,004$ г/л, в моче - $5,7 \pm 0,09$ г/л. (рис. 22, 23, 24).

Нормализация уровня ОП ($>0,05$) раньше всего наблюдалась в периоде ранней реконвалесценции в эритроцитах – $0,66 \pm 0,004$ г/л (рис. 26). В плазме крови ($0,40 \pm 0,003$ г/л) и моче ($4,1 \pm 0,06$ г/л) сохранялась достоверная разница ($<0,001$) с группой здоровых. В этих средах достижение нормальных показателей ($>0,05$) регистрировалось в периоде поздней реконвалесценции ($0,32 \pm 0,004$ г/л в плазме крови; $3,5 \pm 0,10$ г/л в моче).



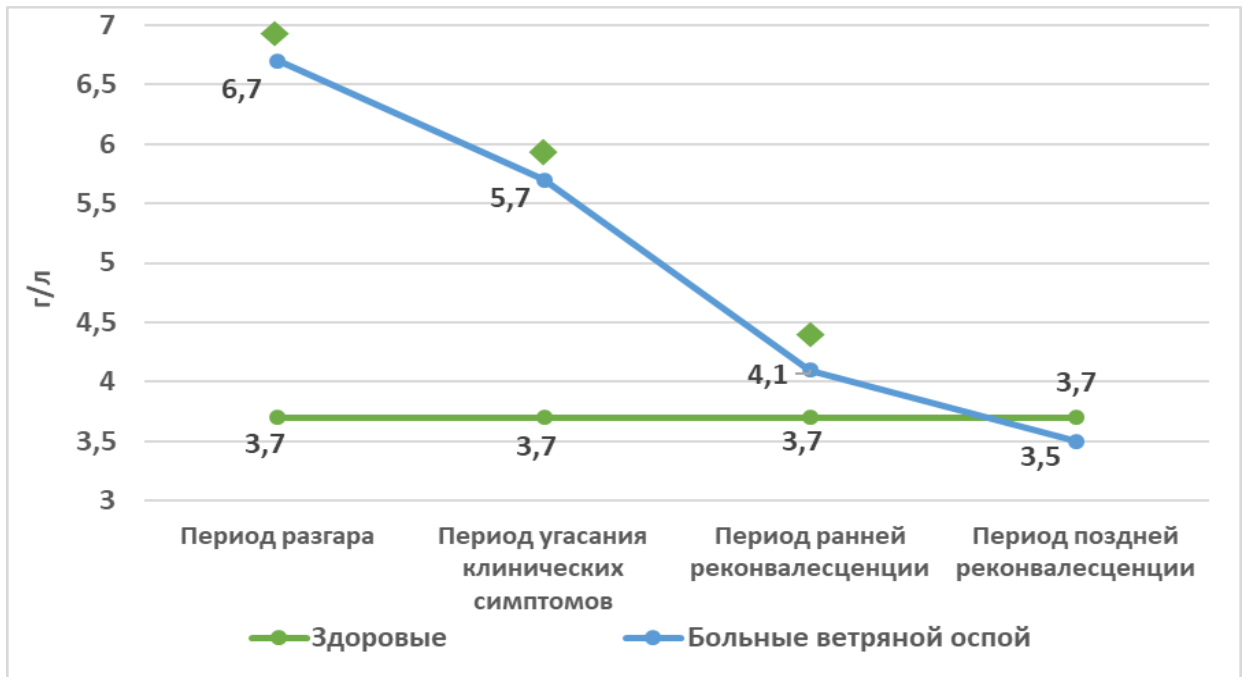
◆ – достоверность различий по отношению к здоровым ($P < 0,001$)

Рисунок 22. Уровень ОП (г/л) в плазме крови больных ветряной оспой в зависимости от периода заболевания



◆ – достоверность различий по отношению к здоровым ($P < 0,001$)

Рисунок 23. Уровень ОП (г/л) в эритроцитах больных ветряной оспой в зависимости от периода заболевания



◆ – достоверность различий по отношению к здоровым ($P < 0,001$)

Рисунок 24. Уровень ОП (г/л) в моче больных ветряной оспой в зависимости от периода заболевания

Рассматривали содержание олигопептидов в биологических средах организма пациентов с ветряной оспой в зависимости от тяжести патологического процесса. Было обследовано 18 больных с легким течением заболевания, 86 – со среднетяжелым и 21 – с тяжелым. Было обнаружено, что в группе больных с легким течением ветряной оспы наблюдался наименьший подъем ОП во всех средах, но достоверно ($< 0,001$) выше, чем у здоровых, однако ниже ($< 0,001$), чем в группе больных со среднетяжелым течением: в плазме крови – $0,49 \pm 0,004$ г/л, в эритроцитах – $0,73 \pm 0,005$ г/л и в моче – $4,5 \pm 0,11$ г/л. В периоде угасания симптомов у этой группы больных в среднем показатель в эритроцитах ($0,66 \pm 0,005$ г/л) и в моче ($3,7 \pm 0,11$ г/л) не отличался от нормы ($> 0,05$), оставаясь выше нормы в плазме крови – $0,35 \pm 0,006$ г/л). В этой среде у больных с легким течением заболевания нормализация изучаемого показателя происходила в периоде ранней реконвалесценции при нормализации общего состояния – $0,31 \pm 0,007$ г/л (рис. 25, 26, 27).

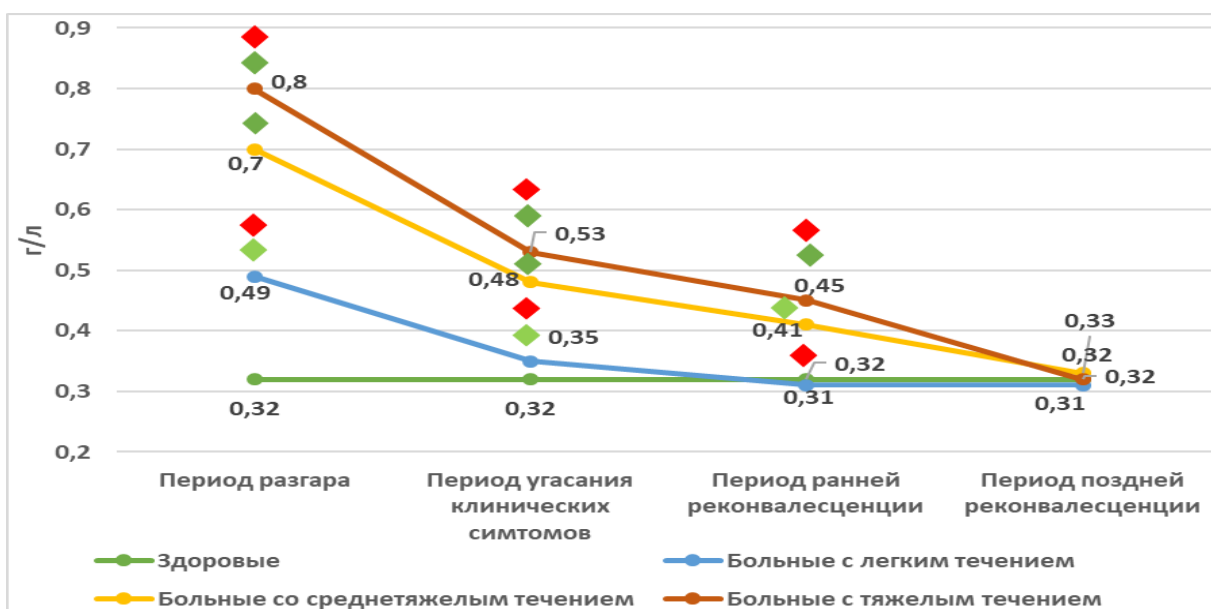
Динамика содержания олигопептидов у больных со среднетяжелым течением была аналогичной и заключалась в максимальном подъеме уровня ОП во всех средах в остром периоде: в плазме крови – $0,7 \pm 0,002$ г/л, в эритроцитах – $0,83 \pm 0,002$ г/л и в моче – $6,8 \pm 0,08$ г/л. Полученные цифры достоверно превышали показатель у здоровых ($<0,001$). В следующем периоде уровень ОП снижался (в плазме крови – $0,48 \pm 0,002$ г/л, в эритроцитах – $0,74 \pm 0,003$ г/л, в моче – $5,9 \pm 0,07$ г/л), но оставался выше показателя у здоровых ($<0,001$).

Возвращение к нормальным показателям у этой группы больных происходило перед выпиской из стационара в эритроцитах ($0,65 \pm 0,04$ г/л) и моче ($3,8 \pm 0,05$ г/л), а в плазме крови – через месяц после перенесенного заболевания ($0,33 \pm 0,007$ г/л).

У больных с тяжелым течением ветряной оспы в остром периоде наблюдалось максимальное повышение токсических субстратов во всех средах, достоверно выше, чем у здоровых и больных со среднетяжелым течением ($<0,001$). В плазме крови – $0,8 \pm 0,004$ г/л, в эритроцитах – $0,89 \pm 0,01$ г/л, в моче – $8,0 \pm 0,13$ г/л.

Во втором периоде эти цифры снижались, но оставались достоверно выше, чем у здоровых и больных со среднетяжелым течением в соответствующем периоде ($<0,001$). В плазме крови – $0,53 \pm 0,005$ г/л, в эритроцитах – $0,79 \pm 0,011$ г/л, в моче – $6,7 \pm 0,12$ г/л.

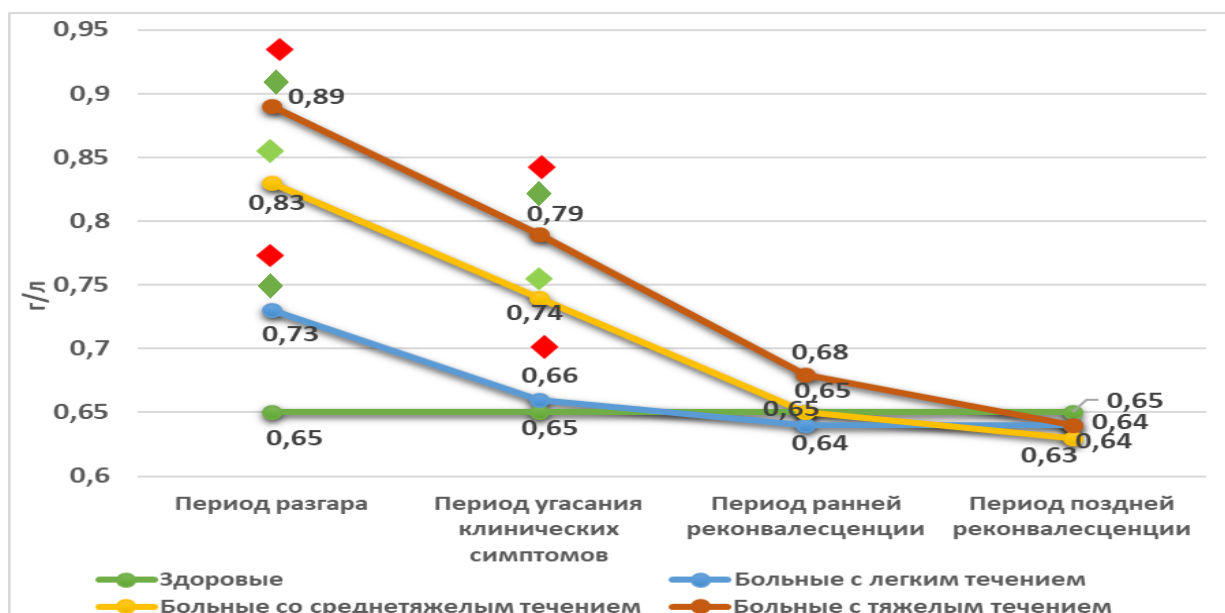
В группе больных с тяжелым течением заболевания уровень ОП быстрее всего к норме ($>0,05$) приходил в эритроцитах – в периоде ранней реконвалесценции ($0,68 \pm 0,015$ г/л). А в плазме крови и моче достоверной разницы с группой здоровых ($>0,05$) не наблюдалось только уже в периоде поздней реконвалесценции ($0,32 \pm 0,005$ г/л и $3,5 \pm 0,14$ г/л соответственно) (рис. 25, 26, 27).



◆ – достоверность различий по отношению к здоровым ($P < 0,001$);

◆ – достоверность различий по отношению к среднетяжелому течению ($P < 0,001$)

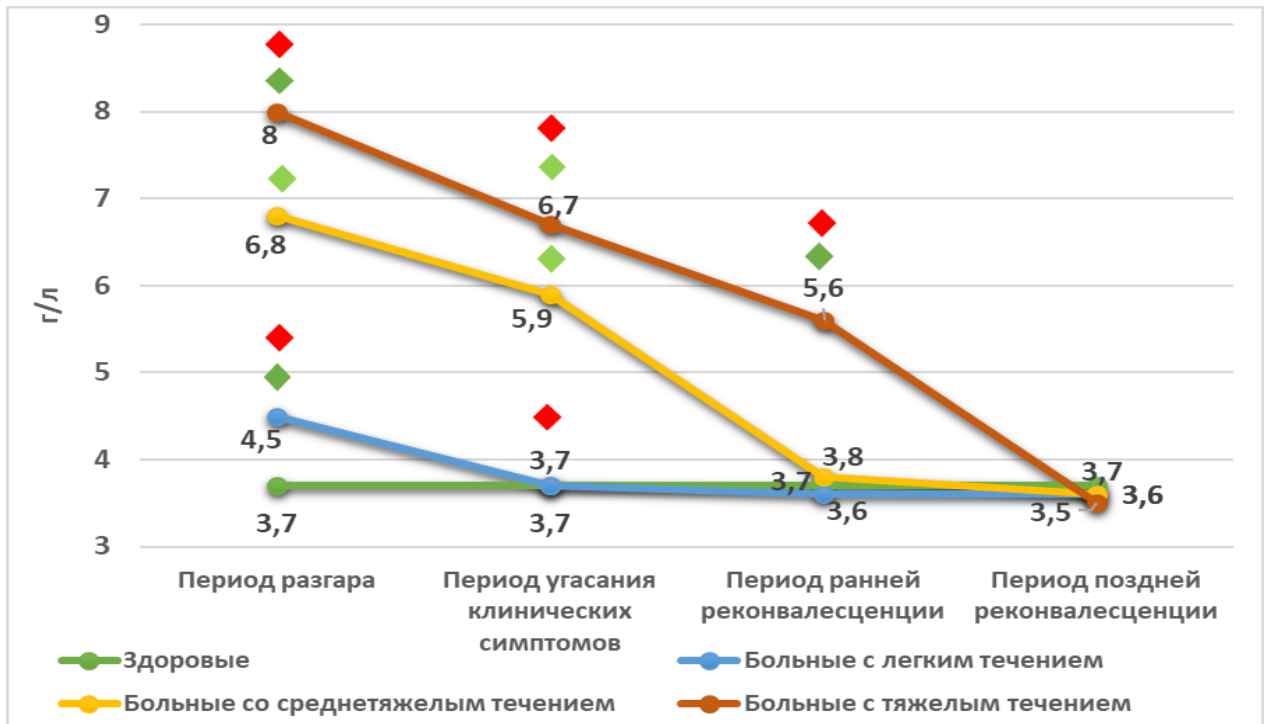
Рисунок 25. Уровень ОП (г/л) в плазме крови больных ветряной оспой в зависимости от тяжести заболевания



◆ – достоверность различий по отношению к здоровым ($P < 0,001$);

◆ – достоверность различий по отношению к среднетяжелому течению ($P < 0,001$)

Рисунок 26. Уровень ОП (г/л) в эритроцитах больных ветряной оспой в зависимости от тяжести заболевания



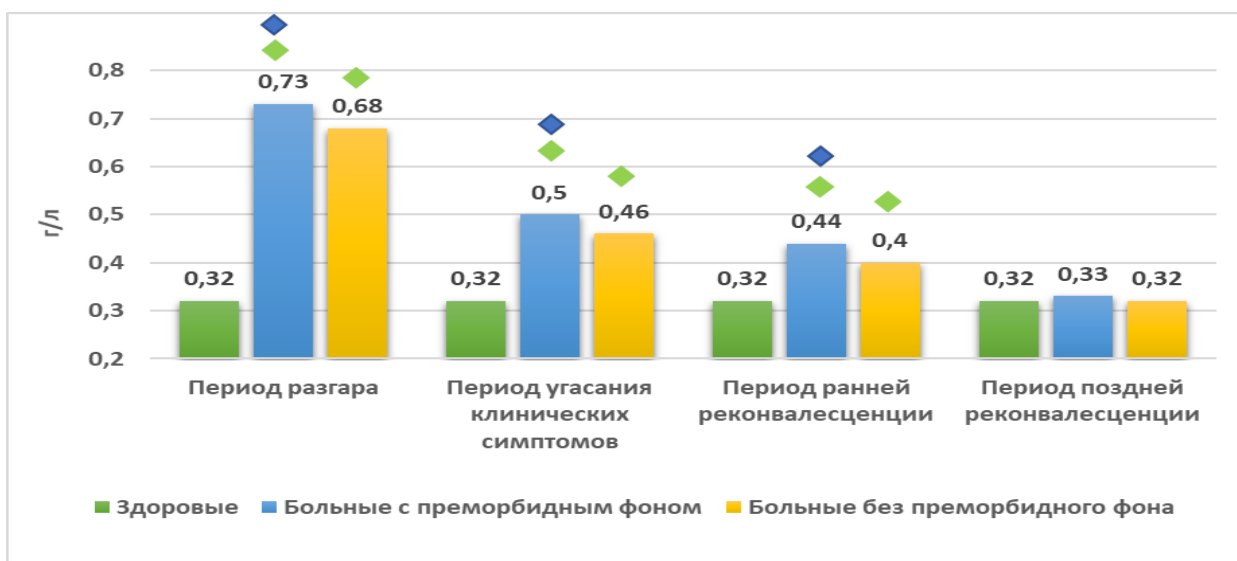
◆ – достоверность различий по отношению к здоровым ($P < 0,001$);

◆ – достоверность различий по отношению к среднетяжелому течению ($P < 0,001$)

Рисунок 27. Уровень ОП (г/л) в моче больных ветряной оспой в зависимости от тяжести заболевания

Изучалась зависимость уровня ОП от наличия отягощенного преморбидного фона у больных. В первых трех периодах заболевания в плазме крови в группе больных с наличием преморбидного фона полученные показатели были достоверно выше, чем у здоровых и в группе больных без преморбидного фона в соответствующих периодах ($< 0,001$) (рис. 28). Нормализация уровня ОП ($> 0,05$) в плазме крови в обеих группах наступала в периоде поздней реконвалесценции ($0,33 \pm 0,005$ г/л у больных с сопутствующей патологией и $0,32 \pm 0,006$ г/л у больных без преморбидного фона) (рис. 28). В первых двух периодах в эритроцитах наиболее значимое повышение изученного показателя регистрировалось в группе больных с преморбидным фоном ($< 0,001$). Нормализация изученного маркера в эритроцитах ($> 0,05$) в обеих группах происходила в периоде ранней реконвалесценции ($0,65 \pm 0,015$ г/л у больных с

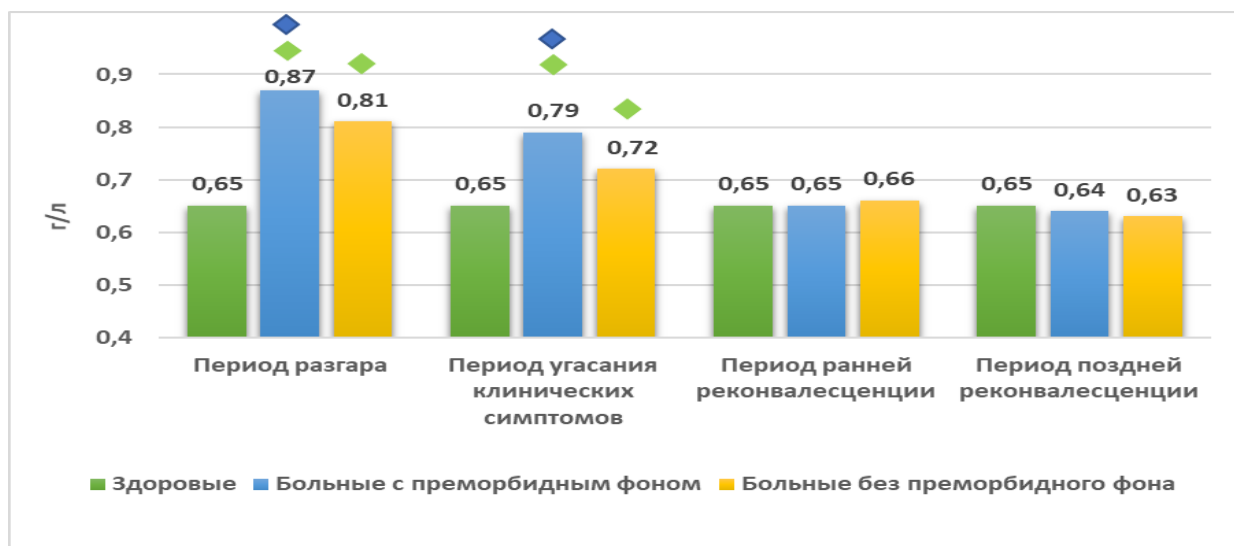
сопутствующей патологией и $0,66 \pm 0,004$ г/л у больных без сопутствующей патологии) (рис. 29).



– достоверность различий по отношению к здоровым ($P < 0,001$);

- ◆ – достоверность различий по отношению к больным без преморбидного фона ($P < 0,001$)

Рисунок 28. Уровень ОП в плазме крови больных ветряной оспой в зависимости от наличия сопутствующих заболеваний

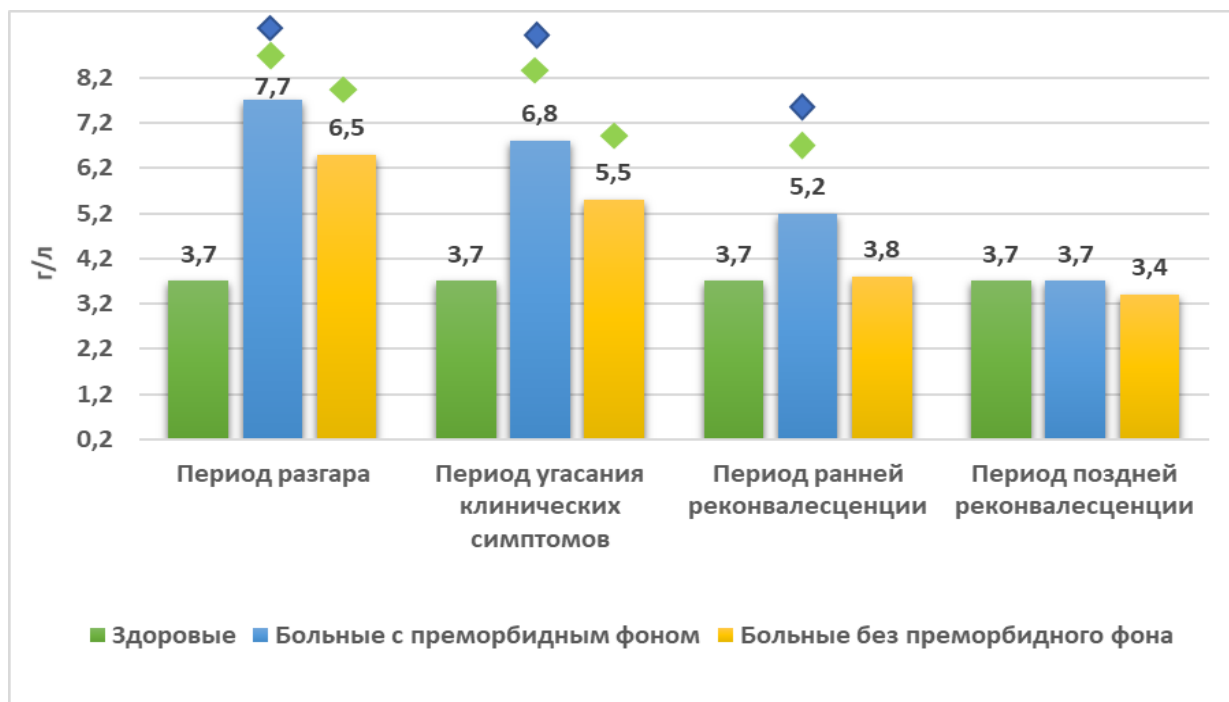


◆ – достоверность различий по отношению к здоровым ($P < 0,001$);

- ◆ – достоверность различий по отношению к больным без преморбидного фона ($P < 0,001$)

Рисунок 29. Уровень ОП в эритроцитах больных ветряной оспой в зависимости от наличия сопутствующих заболеваний

В моче достоверное различие между двумя группами не отмечалось лишь в четвертом периоде ($>0,05$). Нормализация ($>0,05$) уровня ОП в группе больных без отягощенного преморбидного фона наступала в периоде ранней реконвалесценции ($3,8\pm 0,06$ г/л). Тогда как в группе больных с сопутствующей патологией нормализация уровня изученного маркера наступала позднее – в периоде поздней реконвалесценции ($3,7\pm 0,15$ г/л) (рис. 30).



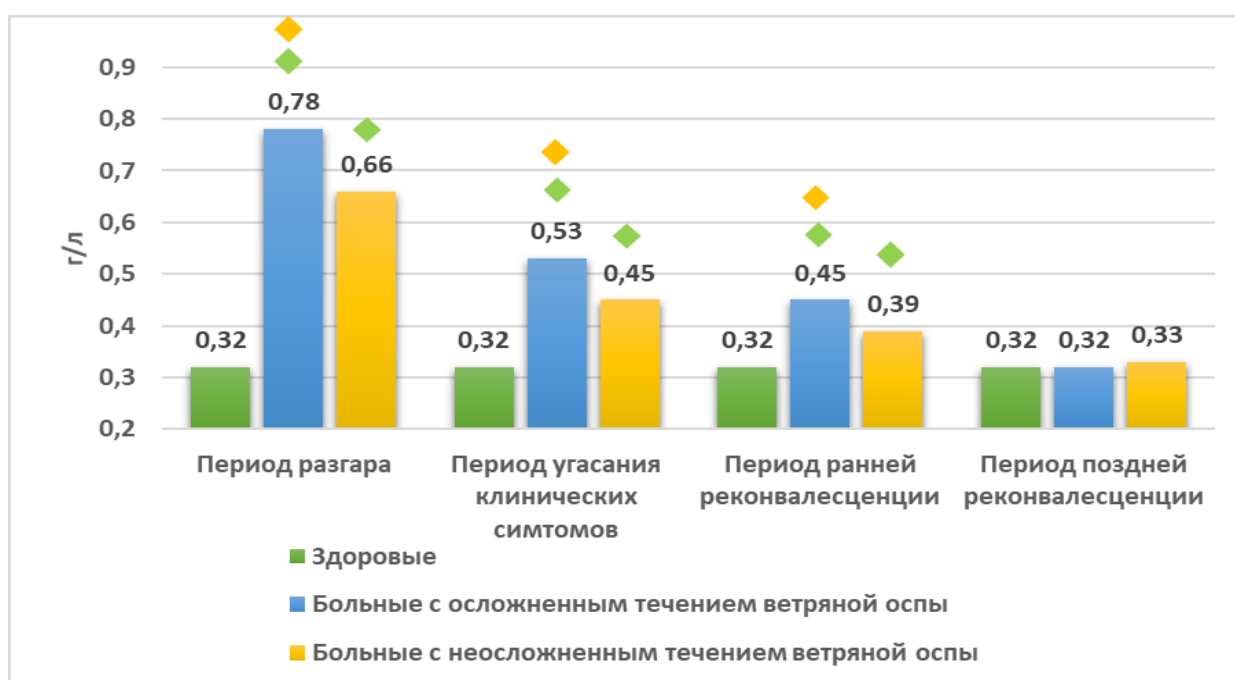
- ◆ – достоверность различий по отношению к здоровым ($P < 0,001$);
- ◆ – достоверность различий по отношению к больным без преморбидного фона ($P < 0,001$)

Рисунок 30. Уровень ОП в моче больных ветряной оспой в зависимости от наличия сопутствующих заболеваний

Проводился сравнительный анализ уровня ОП у больных с наличием осложнений и без осложнений. Максимальны значения уровня ОП регистрировались в группе больных с различными осложнениями в первых трех периодах в плазме крови и моче, а в эритроцитах – в первых двух периодах ($<0,001$).

В группе без осложнений в эритроцитах нормальные значения, не отличные от показателя у здоровых ($>0,05$) изученного маркера отмечались в

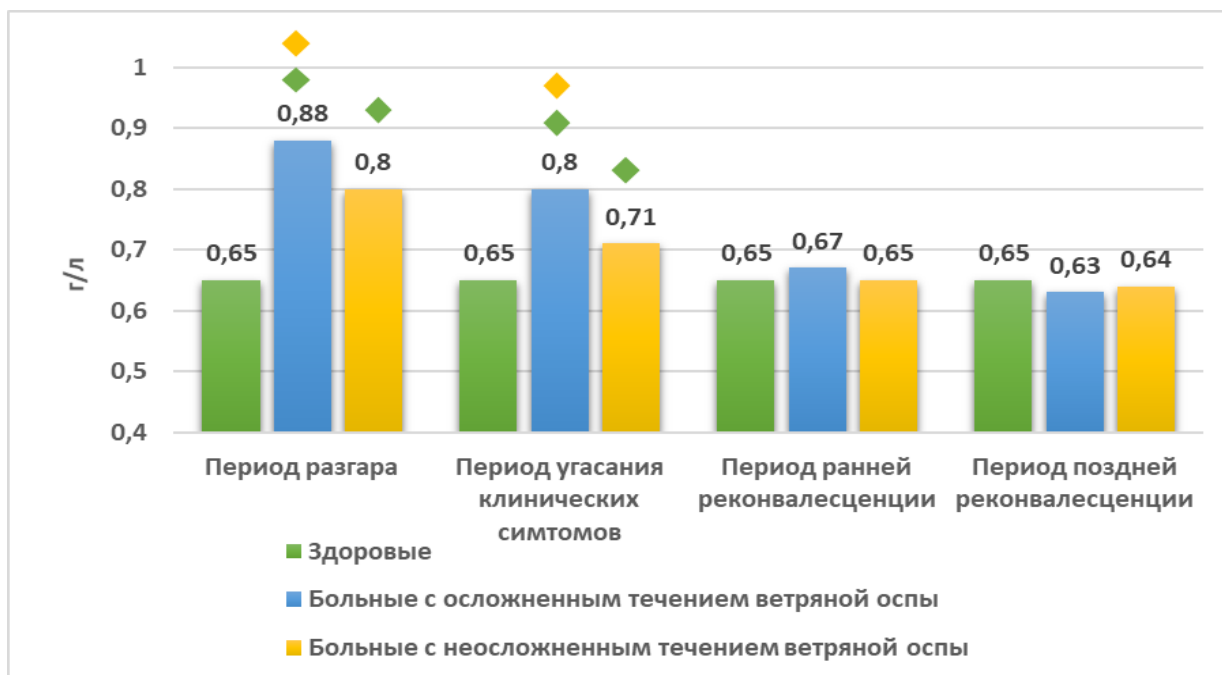
периоде ранней реконвалесценции ($0,65 \pm 0,004$ г/л). В том же периоде происходила нормализация ($>0,05$) уровня ОП в группе с осложненным течением ($0,67 \pm 0,01$ г/л) (рис. 32). В плазме крови в третьем периоде продолжали регистрироваться высокие цифры ($<0,001$) ($0,39 \pm 0,003$ г/л в группе без осложнений; $0,45 \pm 0,003$ г/л в группе с осложнениями) (рис. 31). Нормальные значения изученного маркера в двух группах регистрировались лишь в периоде поздней реконвалесценции ($>0,05$) ($0,33 \pm 0,007$ г/л в группе без осложнений; $0,32 \pm 0,005$ г/л в группе с осложнениями).



◆ – достоверность различий по отношению к здоровым ($P < 0,001$);

◆ – достоверность различий по отношению к больным с неосложненным течением ветряной оспы ($P < 0,001$)

Рисунок 31. Уровень ОП (г/л) в плазме у больных ветряной оспой в зависимости от наличия осложнений

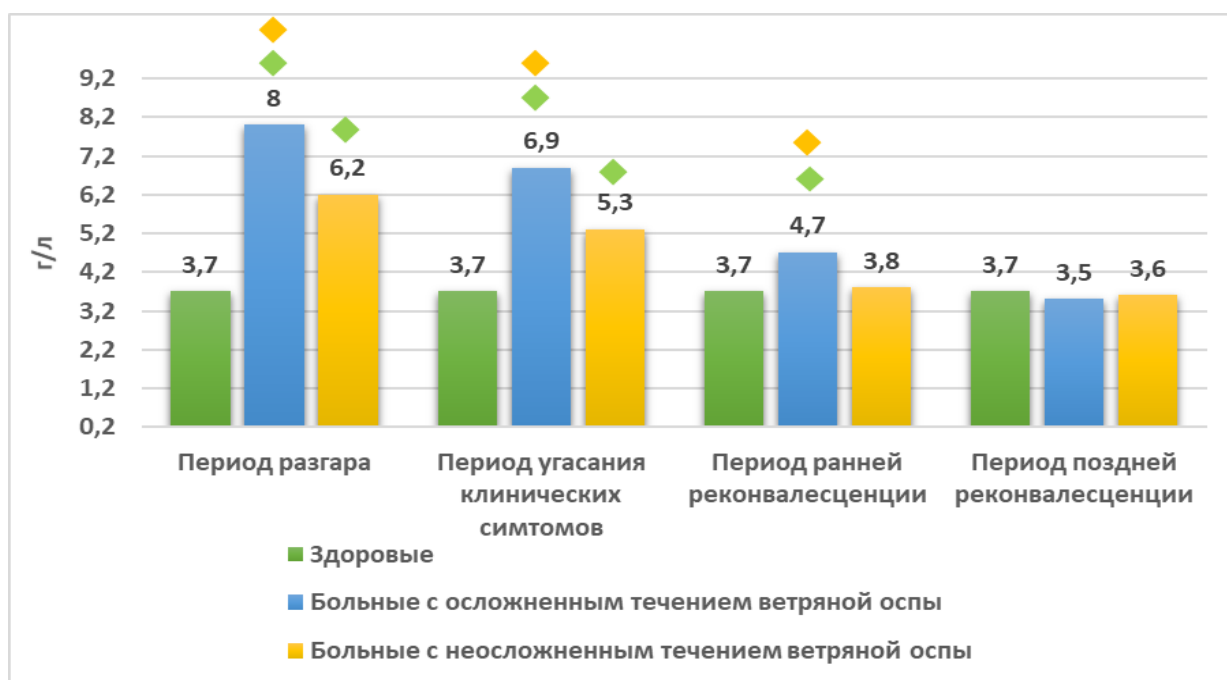


◆ – достоверность различий по отношению к здоровым ($P < 0,001$);

◆ – достоверность различий по отношению к больным с неосложненным течением ветряной оспы ($P < 0,001$)

Рис. 32. Уровень ОП (г/л) в эритроцитах у больных ветряной оспой в зависимости от наличия осложнений

В моче у больных с осложнениями нормализация изученного маркера в периоде ранней реконвалесценции не отмечалась $4,7 \pm 0,21$ г/л ($< 0,001$). У пациентов с неосложненной формой ветряной оспы при выписке из стационара выявлялись нормальные уровни ОП – $3,8 \pm 0,05$ г/л ($> 0,05$) (рис. 33). Нормализация изученного показателя в моче в группе больных с осложненным течением наступала наиболее поздно ($> 0,05$) – в периоде поздней реконвалесценции ($3,5 \pm 0,11$ г/л).



- ◆ – достоверность различий по отношению к здоровым ($P < 0,001$);
- ◆ – достоверность различий по отношению к больным с неосложненным течением ветряной оспы ($P < 0,001$)

Рисунок 33. Уровень ОП (г/л) в моче у больных ветряной оспой в зависимости от наличия осложнений

Далее представлен клинический случай ветряной оспы тяжелого течения с развитием неврологических осложнений.

Клиническое наблюдение 2. Больная Ш. 24 лет, получала стационарное лечение в ГБУЗ «ЦПБ СПИДом и ИЗ» с 01.06.18 г. по 19.06.18 г. с диагнозом: основное заболевание: ветряная оспа, тяжелое течение; осложнения: серозный менингит. Поступила в крайне тяжелом состоянии в сопоре, с жалобами (со слов родственников) на гипертермию до 39,4, тошноту, многократную рвоту (до 3р/д), ложнополоморфную сыпь по всему телу, в том числе на волосистой части головы, общую слабость, светобоязнь.

Из анамнеза известно, что заболела 6 дней назад с озноба и гипертермии до 38°C. Сыпь появилась на второй день (папулы, везикулы). Принимала жаропонижающие с кратковременным эффектом, ацикловир, хлоропирамин, наружно проводила обработку раствором бриллиантовой зелени. Состояние

ухудшилось накануне поступления, когда появилась тошнота и усилилась общая слабость. Из эпидемиологического анамнеза известно, что был контакт с инфекционным больным 20 дней назад.

Объективно: состояние больной крайне тяжелое. Сознание сопор. Положение – вынужденное на кушетке. Правильного телосложения. Пониженного питания. Кожные покровы бледные. Кожные покровы в области волосистой части головы, лица, туловища и конечностей покрыты обильными везикулярными высыпаниями, местами папулезного характера. Зев ярко гиперемирован, задняя стенка глотки рыхлая зернистая с единичными энантемами в количестве 3–4. Миндалины увеличены II ст. Доступные пальпации лимфоузлы – подчелюстные и переднешейные увеличены до 1,5 см, безболезненны, не спаяны. Костно-мышечная система развита умеренно. В легких везикулярное дыхание, ослабленное в нижних отделах. SpO₂ – 98%. ЧДД – 19 в мин. Тоны сердца приглушены. АД 100/60 мм рт. ст. Живот болезненный в лобковой области. Ригидность затылочных мышц. Диагноз при поступлении: Ветряная оспа, тяжелое течение, менингоэнцефалит. Госпитализирована в ОРИТ по тяжести состояния. На 5-й день переведена в инфекционное отделение, где продолжала лечение. За время лечения у пациентки наблюдалась в течении 1 дня фебрильная лихорадка (до 38,2°C), субфебрильная – 2 дня (до 37,6°C). В последующие дни на фоне терапии отмечалась нормотермия. Больная получала следующую терапию: антибиотикотерапия (ципрофлоксацин 100 мл. в/в 2 р/д № 9, цефтриаксон 2,0 гр. в/м № 10, пefлоксацин 400 мг в/в кап. 2 р/д № 4), противовирусная терапия (ацикловир 460 мг на 100 мл физ раствора 3 р/д № 18), антиоксидантная терапия (аскорбиновая кислота 6,0 мл в/в № 5), дезинтоксикационная терапия (раствор глюкозы 5% 200 мл в/в кап. № 14), диуретическая терапия (маннитол 15% 200 мл в/в кап. 1 р/д № 3, лазикс 10 мг в/в струйно 1 р/д № 4), плазмозамещающая терапия (альбумин 10% 100 мл в/в кап. № 4), антимикотическая терапия (флуконазол 150 мг per os № 3), симптоматическая терапия (церукал 2,0 мл в/в 1 р/д № 4, анальгин 2,0 мл. в/м 1 р/д № 5, квамател 40 мг в/в 1 р/д № 2, омепразол 40 мг в сутки per

ос № 16, аевит по 1 капсуле 3 р/д № 7, диазепам 2,0 мл в/в 1 р/д № 1), иммуно-
венин 50 мл 1 р/д в/в кап. № 4, глюкокортикостероиды (дексаметазон в/в 8
мг в сутки № 3, дексаметазон 4 мг в сутки № 3), антигистаминные (дифен-
гидрамин 1,0 мл в/м 1 р/д № 3, хлоропирамина гидрохлорид 1,0 мл в/м № 3) и
жаропонижающие препараты (парацетомол 500 мг per os № 3), антикоагулян-
ты (гепарин 1000 ЕД 4 р/д п/к № 4, гепарин 500 ЕД 4 р/д п/к № 4), холиноми-
метик (прозерин 1,0 мл в/м 1 р/д № 5), системные гемостатики (этамзилат 2,0
мл в/в № 1).

В периферической крови в остром периоде отмечался лейкоцитоз, палоч-
коядерный сдвиг лейкоцитарной формулы влево. В анализе мочи – протеинурия
и лейкоцитурия. При госпитализации повышен сахар до 9,2 ммоль/л. При ис-
следовании спинномозговой жидкости был выявлен лимфоцитарный плеоци-
тоз. При посеве спинномозговой жидкости патогенная микрофлора не выяв-
лена.

Состояние начало улучшаться на фоне проводимого лечения на 5-й день.
Выписана на 19 день лечения.

Данной больной измеряли значения ВН и СММ и ОП в плазме крови,
эритроцитах и моче в различных периодах заболевания, а также в периоде
поздней реконвалесценции (через 3 недели после выписки)

При поступлении в стационар во всех исследованных средах организма у
больной наблюдались максимальные значения изучаемых показателей (табл. 5).
Далее, при проведении адекватного лечения и полного улучшения общего со-
стояния этой больной, уровень почти всех изученных показателей непосред-
ственно снизился, но полной нормализации не было (табл. 5). Перед непосред-
ственной выпиской из стационара полная нормализация изученных нами ве-
ществ наступала в выделенных эритроцитах, а в плазме крови и моче – оконча-
тельно через 3 недели (табл. 5).

У данной больной в периоде разгара выявлялась 3 стадия эндогенной
интоксикации, что требовало усиления дезинтоксикационной терапии.

Таблица 5. Показатели ВН и СММ и ОП в плазме, эритроцитах и моче больной А.

День исследования от госпитализации	Плазма		Эритроциты		Моча	
	ВН и СММ (усл. ед.)	ОП (г/л)	ВН и СММ (усл. ед.)	ОП (г/л)	ВН и СММ (усл. ед.)	ОП (г/л)
1	18,6	0,82	28,1	0,96	60,0	7,9
7	15,6	0,57	23,5	0,78	48,6	6,8
19	12,3	0,48	18,7	0,70	35,2	5,3
39	9,5	0,32	18,6	0,65	29,5	3,6

Клиническое наблюдение 3. Больной К. 44 лет. Получал стационарное лечение в ГБУЗ «ЦПБ СПИДом и ИЗ» с 24.03.19 г. по 03.04.19 г. с диагнозом: основное заболевание: ветряная оспа, тяжелая форма: сопутствующее заболевание: сахарный диабет 2 типа, стадия субкомпенсации; осложнения: хронический пиелонефрит, обострение. Поступил с жалобами на слабость, общее недомогание, разбитость, лихорадку до фебрильных цифр, озноб, ломоту во всем теле, першение в горле, анорексию, головную боль и головокружение, кожный зуд и обильные высыпания в области лица, туловища и конечностей. Анамнез заболевания: заболел остро, 5 дней назад, с озноба и повышения температуры до 38°C. Накануне госпитализации стали отмечать диспепсические явления (тошнота и анорексия). Принимал жаропонижающие с кратковременным эффектом. Отмечает контакт с больным ветряной оспой за 2 недели до появления жалоб. При поступлении состояние больного расценивалось как среднетяжелое. Сознание полностью ясное. А кожные покровы выражено бледные, умеренной влажности. По всему телу отмечались обильные высыпания, преимущественно пятнисто-везикулярного, пустулезного характера. Наблюдалась ярко выраженная гиперемия зева, рыхлость и зернистость задней стенки глотки, единичные элементы сыпи на слизистой, инъекция склер. Увеличены переднешейные и заднешейные лимфоузлы до

1,5 см, безболезненны. Носовое дыхание затруднено. Из полостей носа имелись серозные выделения. Дыхание в легких жесткое, хрипов нет. ЧДД = 20 в 1 мин. При аускультации - глухость тонов сердца, прослушивался систолический шум в точках аускультации. При измерении АД и ЧСС имелись следующие цифры: АД 100/70 мм рт. ст., ЧСС = 86 в 1 мин. Язык влажный, обложен белым налетом. Органы брюшной полости без особенностей. Поколачивание поясничной области болезненное с обеих сторон. Мочеиспускание болезненное. Менингеальных знаков нет.

Подсыпания отмечались в течение 9 дней. В течении двух первых дней стационарного лечения у больного отмечалась фебрильная лихорадка, затем нормотермия. Больному проводилась: противовирусная терапия (валацикло-вир), дезинтоксикационная терапия (р-р реамбирин), антибиотикотерапия, спазмолитическая терапия, симптоматическая терапия, антиоксидантная терапия, антигистаминные и жаропонижающие препараты. В периферической крови в остром периоде отмечался лейкоцитоз, палочкоядерный сдвиг лейкоцитарной формулы влево. В анализе мочи – лейкоцитурия, протеинурия. При бактериологическом посеве мочи выявлена бактериурия. В биохимическом анализе крови – С-реактивный белок ++, глюкоза крови – 7,5 ммоль/л.

У пациента определяли содержание токсических компонентов (ВН и СММ и ОП) в биологических жидкостях в различных периодах заболевания.

Максимальные значения этих показателей определялись в периоде разгара. Во втором периоде цифры снижались, но не возвращались к норме (табл. 6). Нормализация уровня ВН и СММ и ОП наблюдалась в периоде ранней реконвалесценции лишь в эритроцитах и моче, а в плазме происходила полностью в периоде поздней реконвалесценции.

Таблица 6. ВН и СММ и ОП у больного К.

День исследования от госпитализации	Плазма		Эритроциты		Моча	
	ВН и СММ (усл. ед.)	ОП (г/л)	ВН и СММ (усл. ед.)	ОП (г/л)	ВН и СММ (усл. ед.)	ОП (г/л)
1	15,5	0,72	25,1	0,79	52,6	6,8
7	12,3	0,50	21,9	0,73	46,3	5,6
11	11,6	0,42	18,9	0,65	30,5	3,8
32	9,7	0,32	19,0	0,65	30,6	3,7

У больного в периоде разгара выявлялась 3 стадия эндогенной интоксикации.

Таким образом, при изучении выраженности синдрома эндогенной интоксикации у больных ветряной оспой наблюдалось непосредственное накопление токсических субстратов (ВН и СММ и ОП) во всех проверенных средах организма, которое имело зависимость от периода и тяжести заболевания, наличия преморбидного фона и осложнений. Отсроченная нормализация непосредственно уровня ВН и СММ и ОП, которую мы наблюдали у пациентов, говорит о сохранении токсических субстратов при выписке из стационара. Эти изменения регистрировались чаще у пациентов с тяжелым течением, наличием преморбидного фона и развившимися осложнениями. При тяжелом течении изученные маркеры были непосредственно выше, чем у пациентов с легким и среднетяжелым течением, без осложнений и сопутствующей патологии.

4.1.3. Вычисление коэффициентов интоксикации К1, К2, К3

Общеизвестно, что выведение токсических субстратов зависит от структурно-функционального состояния таких детоксицирующих органов и систем как почки, печень, кожа, легкие, желудочно-кишечный тракт. В ряде случаев эндогенная интоксикация может носить скрытый характер, но одновременно с этим оказывать существенное воздействие на органы детоксика-

ции. Данное состояние, ввиду его скрытого течения является опасным в отношении возможного развития декомпенсации систем элиминации.

Для своевременной оценки эффективности выведения продуктов обмена естественными системами детоксикации нами высчитывались коэффициенты интоксикации у 45 больных по общеизвестным формулам, позволяющие характеризовать стадии эндогенной интоксикации.

Пациенты обследовались в остром периоде, в периоде угасания клинических симптомов и в периоде ранней реконвалесценции. В контрольную группу сравнения вошли 30 здоровых людей.

Была оценена стадия ЭИ посредством вычисления коэффициентов интоксикации К1, К2 и К3, в результате которой у большинства больных была выявлена вторая стадия эндогенной интоксикации- накопления токсинов.

Выявленные стадии эндогенной интоксикации зависели от тяжести течения и периода заболевания. Проведенные вычисления коэффициентов интоксикации выявили в среднем у больных с легким течением заболевания в периоде разгара 1 стадию эндогенной интоксикации, где К1, К2 и К3 были несколько выше нормы (К1- $0,55 \pm 0,012$, $P < 0,01$; К2- $1,9 \pm 0,04$, $P < 0,01$; К3- $5,2 \pm 0,017$, $P < 0,001$). В этой группе больных нормализация изученных коэффициентов наблюдалась как правило уже в периоде угасания клинических симптомов (К1- $0,53 \pm 0,05$, $P > 0,05$; К2- $1,6 \pm 0,014$, $P > 0,05$; К3- $5,0 \pm 0,05$, $P < 0,05$).

Среднетяжелое течение заболевания в среднем характеризовалось наличием 2 стадии эндогенной интоксикации в остром периоде, при которой К1, К2 и К3 близились к нормальным значениям (К1- $0,46 \pm 0,008$, $P > 0,05$; К2- $1,5 \pm 0,04$, $P > 0,05$; К3- $4,6 \pm 0,09$, $P > 0,05$). Лабораторно при этом определялось высокие цифры ВН и СММ и ОП во всех исследуемых средах. Во вторую стадию наблюдалось повышение изученных коэффициентов интоксикации, что характеризует наличие 1 стадии эндогенной интоксикации (К1- $0,63 \pm 0,006$, $P < 0,001$; К2- $2,0 \pm 0,07$, $P < 0,001$; К3- $5,9 \pm 0,02$, $P < 0,001$). В периоде ранней реконвалесценции изученные коэффициенты интоксикации не имели достоверных различий от показателей в группе контроля (К1- $0,52 \pm 0,007$,

$P > 0,05$; $K_2 - 1,4 \pm 0,06$, $P > 0,05$; $K_3 - 5,0 \pm 0,16$, $P > 0,05$). При этом у большинства больных отмечались нормальные значения ВН и СММ и ОП во всех средах.

При тяжелом течении ветряной оспы в остром периоде в среднем наблюдалась 3 стадия эндогенной интоксикации (рис. 34). Данная стадия характеризовалась недостаточностью органов детоксикации, что проявлялось низкими значениями ВН и СММ в моче ($K_1 - 0,72 \pm 0,02$, $P < 0,001$; $K_2 - 0,7 \pm 0,06$, $P < 0,01$; $K_3 - 3,9 \pm 0,016$, $P < 0,01$).

Больные с выявленной 2 и 3 стадией эндогенной интоксикации нуждались в проведении дезинтоксикационной терапии. Целесообразно таким больным назначение антиоксидантов, способных связывать избыточное количество активных форм кислорода и предотвращать тем самым развитие оксидативного стресса.

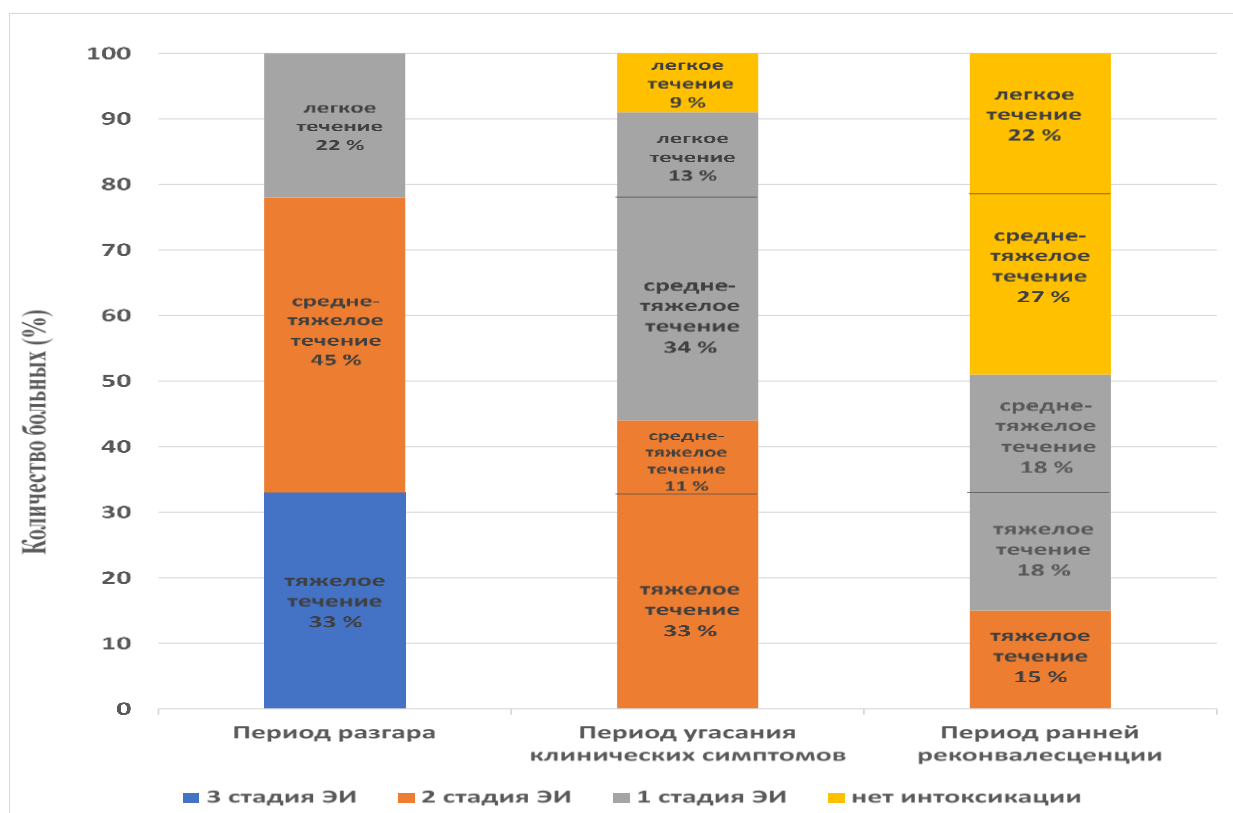


Рисунок 34. Стадии эндогенной интоксикации у больных ветряной оспой в зависимости от периода и степени тяжести

4.2. Показатели состояния системы перекисного окисления липидов биологических мембран у взрослых больных ветряной оспой

В процессах повышения резистентности организма к различным неблагоприятным влияниям тех или иных факторов, ведущее место занимают биохимические механизмы адаптации. Для осуществления нормальной жизнедеятельности человека в организме существуют биорегуляторы – антиоксиданты, способные повышать защитно-приспособительные возможности организма [59].

Усилению процессов ПОЛ соответствует низкая антиоксидантная реактивность. Нарушение равновесия окислительных и антиоксидантных систем определяет развитие большинства патологических процессов [21, 282, 302].

В настоящее время МДА рассматривается как маркер окислительного стресса, а также является маркером накопления токсинов при разнообразных патологических состояниях [196, 214].

4.2.1. Содержание малонового диальдегида в плазме у взрослых больных ветряной оспой

Малоновый диальдегид является стабильным вторичным продуктом ПОЛ и показателем активности прооксидантной системы и окислительного стресса. Повышенное содержание в клетках и тканях МДА является одним из критериев свободнорадикальной патологии.

Концентрация малонового диальдегида в сыворотке крови рассматривается в качестве одного из объективных признаков органной недостаточности у больных [18, 151, 223].

А также МДА может быть использован в качестве показателя эффективности антиоксидантной терапии у больных [149].

Содержание МДА определялось у 44 больных в остром периоде, в периоде угасания клинических симптомов, в периоде ранней реконвалесценции и в периоде поздней реконвалесценции. Из обследованных пациентов у 9 больных (20,4%) заболевание протекало в легкой форме, у 20

больных (45,4%) – в среднетяжелой форме, и у 15 больных (34,0%) – в тяжелой форме. У 17 больных (38,6%) ветряная оспа протекала на фонеотягощенного преморбидного фона. Осложнения отмечались у 18 больных (40,9%).

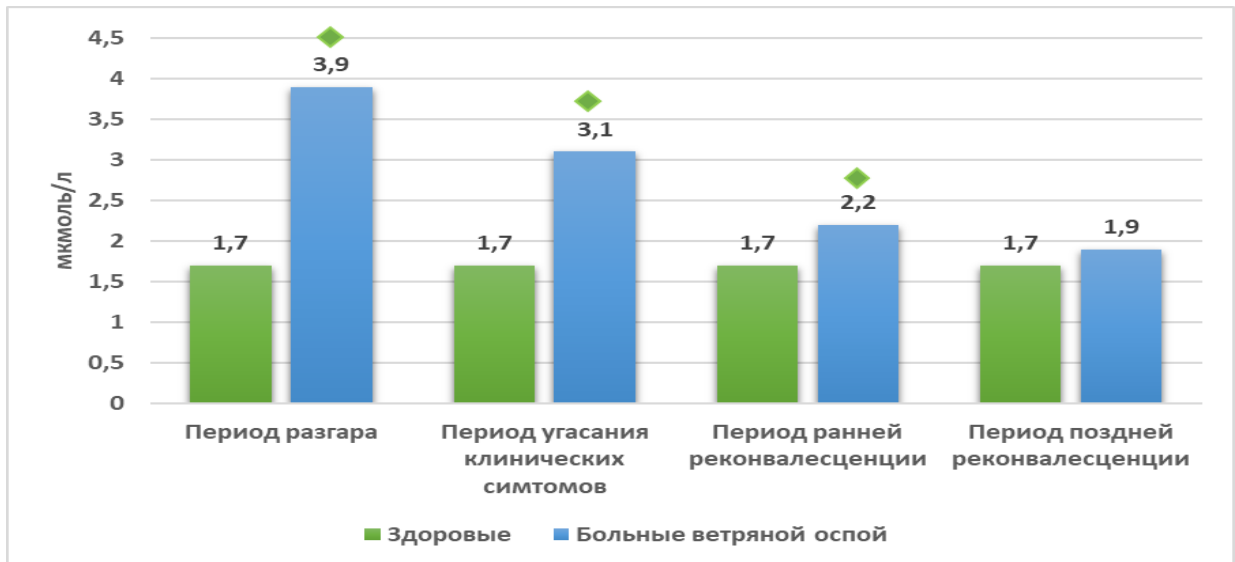
У всех пациентов отмечалось достоверное повышение оксидантной активности крови, по сравнению с контрольной группой.

Высокие значения МДА регистрировались в сыворотке крови при поступлении в стационар в среднем у всех больных, достоверно превышающие показатели у здоровых ($<0,001$) – $3,9\pm 0,15$ мкмоль/л (табл. 7, рис. 35). В периоде угасания клинических симптомов содержание МДА в среднем снижалось – $3,1\pm 0,09$ мкмоль/л, однако возвращения к нормальным показателям в этом периоде не происходило ($<0,001$). Перед выпиской в крови больных изученный показатель в среднем оставался достоверно выше, чем у здоровых – $2,2\pm 0,1$ мкмоль/л ($<0,001$). В периоде поздней реконвалесценции МДА в среднем не отличался от нормальных значений $1,9\pm 0,09$ ($>0,05$).

Таблица 7. Содержание малонового диальдегида в крови у больных ветряной оспой (мкмоль/л)

Исследуемый показатель	Период исследования	n	$X\pm m$	P	P1
МДА (мкмоль/л)	З.	25	$1,7\pm 0,10$	–	–
	I	44	$3,9\pm 0,15$	$<0,001$	–
	II	44	$3,1\pm 0,09$	$<0,001$	$<0,001$
	III	44	$2,2\pm 0,1$	$<0,001$	$<0,001$
	IV	27	$1,9\pm 0,09$	$>0,05$	$<0,05$

Здесь и в следующих таблицах: I – разгар; II – угасание клинических симптомов; III – ранняя реконвалесценция; IV – поздняя реконвалесценция; З – здоровые (контроль); P – достоверность различий по отношению к здоровым; P1 – достоверность различий по отношению к предыдущему периоду; P2 – достоверность различий по отношению к среднетяжелому течению.



◆ – достоверность различий по отношению к здоровым ($P < 0,001$)

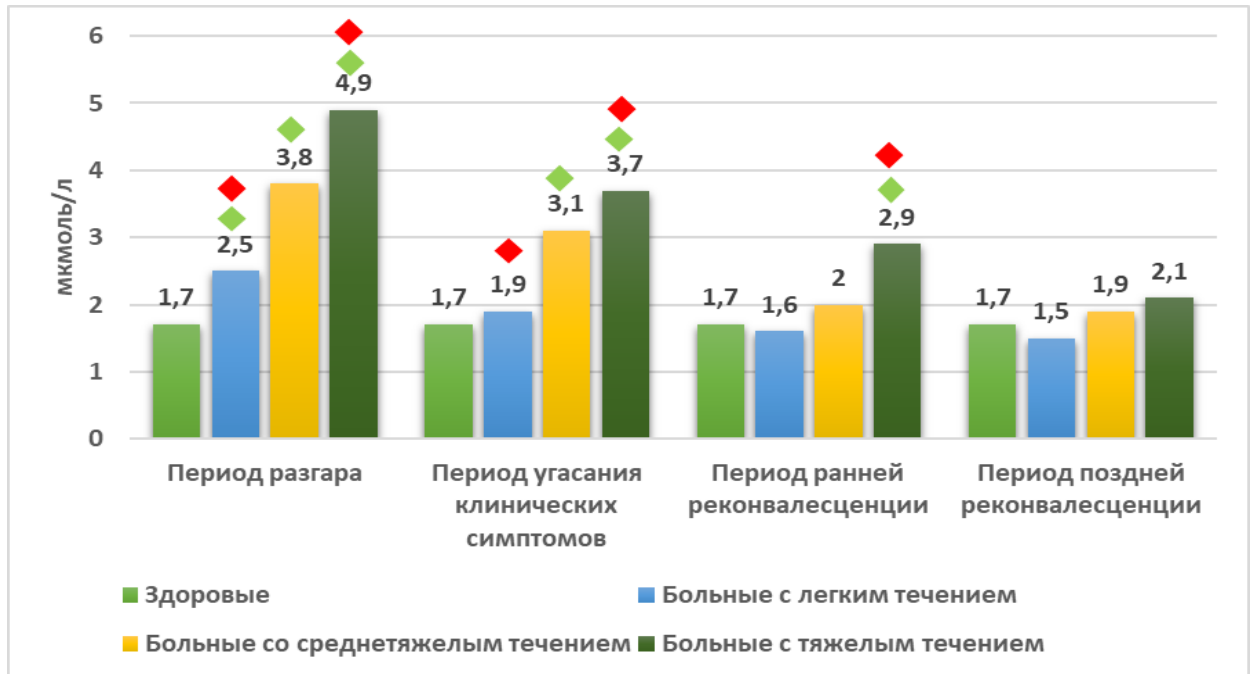
Рисунок 35. Уровень МДА (мкмоль/л) в крови обследованных больных ветряной оспой в зависимости от периода заболевания

Анализировалась зависимость уровня МДА от тяжести течения заболевания. У больных с легким течением в периоде разгара были выявлены достоверно более высокие значения МДА в плазме крови по сравнению со здоровыми ($< 0,001$), но достоверно более низкие по сравнению с больными со среднетяжелым течением ветряной оспы ($< 0,001$) – $2,5 \pm 0,10$ мкмоль/л. Во втором периоде у больных с легким течением в среднем уровень МДА в крови приходил к норме – $1,9 \pm 0,13$ мкмоль/л ($> 0,05$), и был непосредственно ниже цифр у среднетяжелых больных ($< 0,001$).

У большинства больных со среднетяжелой ветряной оспой МДА был максимально повышен в остром периоде – $3,8 \pm 0,13$ мкмоль/л ($< 0,001$). В следующем периоде МДА в крови в среднем продолжал быть выше по сравнению со здоровыми – $3,1 \pm 0,06$ мкмоль/л ($< 0,001$). Возвращение к норме МДА у больных со среднетяжелым течением происходило при выписке – $2,0 \pm 0,13$ мкмоль/л ($> 0,05$).

Максимальные концентрации изученного показателя отмечались у больных с тяжелым течением ветряной оспы в периоде разгара, достоверно более высокие относительно значений здоровых ($< 0,001$) и больных со сред-

нетяжелым течением заболевания ($<0,001$) – $4,9 \pm 0,17$ мкмоль/л. Во втором периоде эти цифры снижались, но оставались достоверно выше, чем у здоровых ($<0,001$) и больных со среднетяжелым течением в соответствующем периоде ($<0,001$) – $3,7 \pm 0,13$ мкмоль/л. В следующем периоде уровень МДА снижался, однако полученные цифры продолжали достоверно превышать показатели у здоровых ($<0,001$) и больных со среднетяжелым течением в аналогичном периоде ($<0,001$) – $2,9 \pm 0,14$ мкмоль/л (рис. 36). У этой группы больных достоверной разницы с группой здоровых не наблюдалось ($>0,05$) в периоде поздней реконвалесценции – $2,1 \pm 0,16$ мкмоль/л.



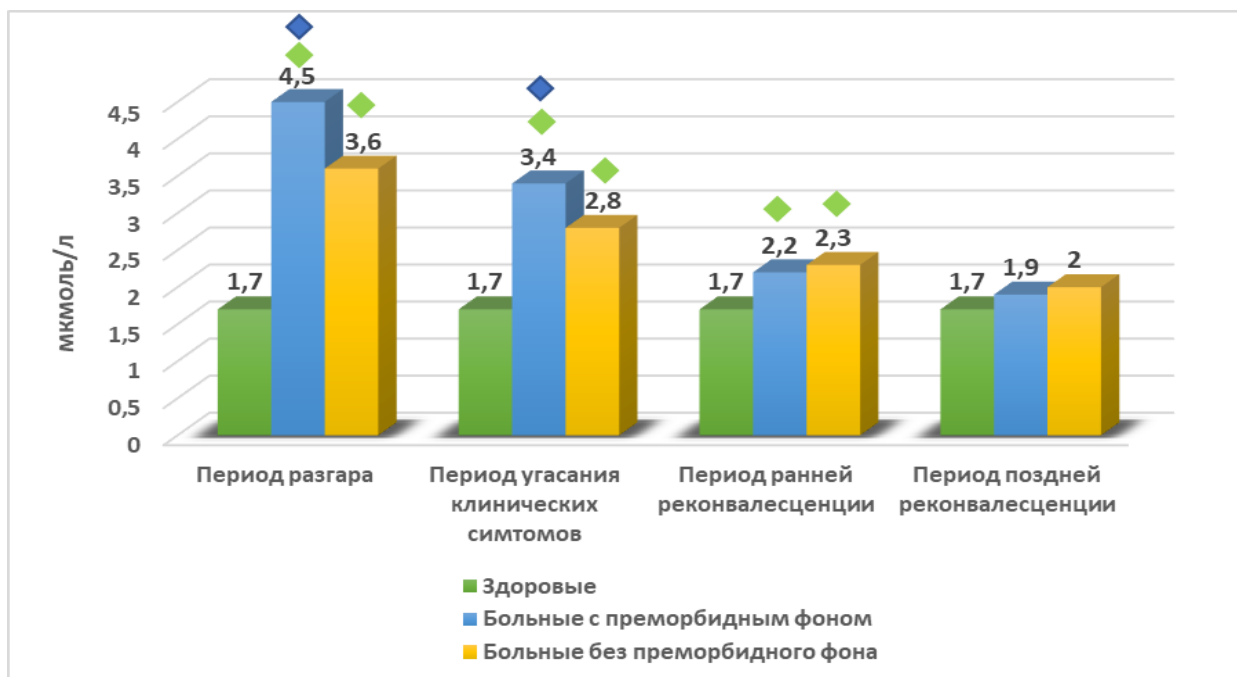
- ◆ – достоверность различий по отношению к здоровым ($P < 0,001$);
- ◆ – достоверность различий по отношению к среднетяжелому течению ($P < 0,001$)

Рисунок 36. Уровень малонового диальдегида в крови больных ветряной оспой в зависимости от тяжести заболевания (мкмоль/л)

Таким образом выявлено, что изменения концентрации МДА в сыворотке крови были более выражены в группах пациентов с тяжелым течением в первых трех периодах.

Наличие преморбидного фона также вызывало повышение значения малонового диальдегида. Непосредственное сравнение показателей в периоде разгара показало увеличение уровня МДА в группе больных с сопутствующей патологией ($4,5 \pm 0,19$ мкмоль/л), достоверно более высокое ($<0,001$) по сравнению с группой больных без преморбидного фона – $3,6 \pm 0,18$ мкмоль/л.

Во втором периоде происходило снижение уровня МДА как в группе больных с преморбидным фоном ($3,4 \pm 0,15$ мкмоль/л), так и в группе больных без сопутствующих заболеваний ($2,8 \pm 0,12$ мкмоль/л), с сохранением достоверного отличия между двумя группами ($<0,001$). Однако нормализация уровня изученного показателя не отмечалась в этом периоде ни в одной из групп ($<0,001$). В периоде ранней реконвалесценции продолжала сохраняться достоверная разница ($<0,001$) с группой здоровых у больных с преморбидным фоном ($2,2 \pm 0,12$ мкмоль/л) и у больных без преморбидного фона ($2,3 \pm 0,16$ мкмоль/л). Статистически достоверного отличия данных между сравниваемыми группами в этом периоде не наблюдалось ($>0,05$). В периоде поздней реконвалесценции наблюдалась нормализация уровня изучаемого показателя ($>0,05$) как в группе больных с сопутствующей патологией – $1,9 \pm 0,14$ мкмоль/л, так и в группе больных без преморбидного фона – $2,0 \pm 0,13$ мкмоль/л (рис. 37).



- ◆ – достоверность различий по отношению к здоровым ($P < 0,001$);
- ◆ – достоверность различий по отношению к больным без преморбидного фона ($P < 0,001$)

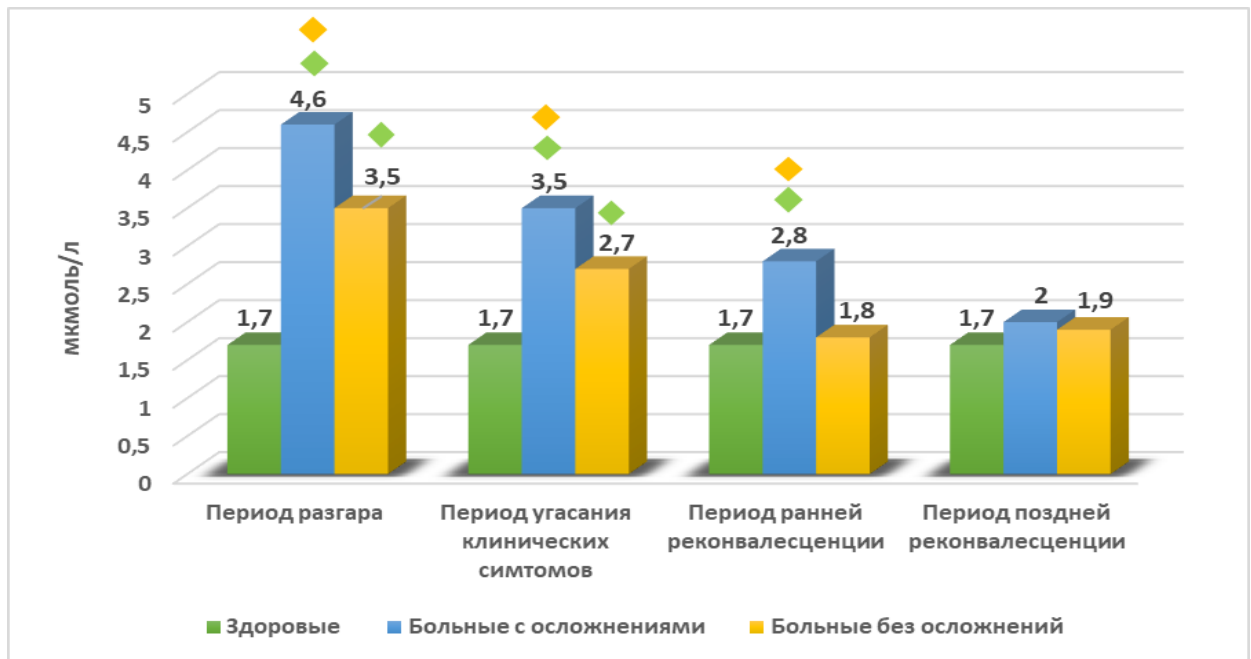
Рисунок 37. Уровень МДА в крови больных ветряной оспой в зависимости от наличия сопутствующих заболеваний (мкмоль/л)

Изучался уровень МДА в зависимости от наличия осложнений. При поступлении в обеих групп отмечалось увеличение уровня МДА по сравнению с группой контроля ($< 0,001$). В группе больных с наличием осложнений отмечалось достоверное повышение содержания изучаемого показателя ($< 0,001$), составлявшее в среднем $4,6 \pm 0,17$ мкмоль/л, по сравнению с группой больных с неосложненным течением – $3,5 \pm 0,18$ мкмоль/л.

В периоде угасания клинических симптомов нормализация уровня МДА не отмечалась ни в одной из групп ($< 0,001$). Наблюдалось снижение изучаемого показателя в группе больных с осложнениями ($3,5 \pm 0,13$ мкмоль/л) и в группе больных с неосложненным течением ($2,7 \pm 0,12$ мкмоль/л), с сохранением достоверного различия показателей ($< 0,001$).

Достоверное различие продолжало наблюдаться между двумя группами и в периоде ранней реконвалесценции ($< 0,001$). В этом периоде происхо-

дила нормализация уровня МДА ($>0,05$) в группе больных с неосложненным течением ($1,8\pm 0,11$ мкмоль/л). У больных с развившимися осложнениями сохранялись высокие цифры ($<0,001$) при сравнении со здоровыми лицами – $2,8\pm 0,14$ мкмоль/л (рис. 38). В периоде поздней реконвалесценции наблюдались нормальные показатели ($>0,05$) в группе больных с осложненным течением ($2,0\pm 0,13$ мкмоль/л).



- ◆ – достоверность различий по отношению к здоровым ($P < 0,001$);
- ◆ – достоверность различий по отношению к больным с неосложненным течением ветряной оспы ($P < 0,001$)

Рисунок 38. Уровень МДА в крови больных ветряной оспой в зависимости от наличия осложнений (мкмоль/л)

4.2.2. Уровень церулоплазмينا в крови у взрослых больных ветряной оспой

Одним из ключевых компонентов антиоксидантной системы плазмы крови является внеклеточный антиоксидант церулоплазмин (ЦП). ЦП играет важную роль в поддержании баланса прооксидантно-антиоксидантной системы за счет понижения активности радикальных окислительных процессов.

ЦП является гликопротеином α_2 -глобулиновой фракции сыворотки крови, медьсодержащей феррооксидазой. Биосинтез ЦП происходит преимущественно в гепатоцитах. Помимо этого, источником его синтеза могут служить лимфоциты, ткани мозга и бронхов, моноклеарные клетки селезенки.

Под воздействием провоспалительных цитокинов синтез ЦП в печени увеличивается на 20–60%. Антиоксидантные свойства ЦП обусловлены его феррооксидазной активностью. Он способствует связыванию окисленных ионов железа с трансферрином, предотвращая тем самым дальнейшее развитие процессов ПОЛ. Помимо антиоксидантной функции ЦП обладает рядом других свойств. Он регулирует уровень биогенных аминов в организме (норадреналина, адреналина, серотонина и др.), увеличивает фагоцитарную активность лейкоцитов, участвует в острофазных реакциях, оказывает радиозащитный эффект [83].

Рядом авторов предлагается использование определения уровня ЦП в плазме крови для прогноза неблагоприятного течения различных патологических реакций [45, 163].

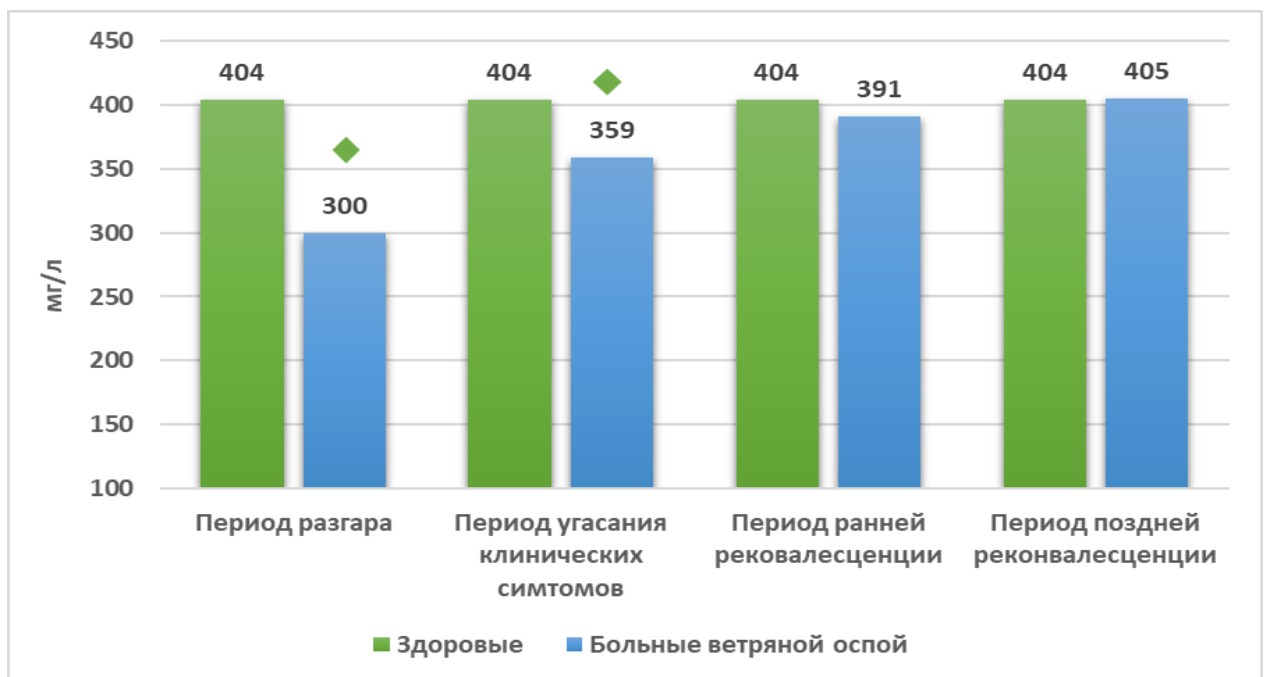
Для определения антиоксидантной активности использовали определение уровня церулоплазмина (ЦП) в плазме крови методом Равина (В.С. Камышников, 2000). Содержание ЦП в плазме крови в качестве показателя антиоксидантной активности изучалось у 44 больных с ветряной оспой в зависимости от степени тяжести. В исследование было включено 9 человек с легким течением, 20 человек – со среднетяжелым течением и 15 человек – с тяжелым течением ветряной оспы. Лабораторное обследование больных выполнено при поступлении, в периоде угасания клинических симптомов, периоде ранней реконвалесценции и у части больных в периоде поздней реконвалесценции. Уровень церулоплазмина изучался в зависимости от наличия отягощенного преморбидного фона (у 17 больных) и осложнений (у 18 больных).

У всех пациентов отмечались низкие значения ЦП в крови ($<0,001$) при поступлении в стационар при сравнении со здоровыми лицами – $300 \pm 4,4$ мг/л (табл. 8).

Таблица 8. Содержание церулоплазмينا в крови у больных ветряной оспой в зависимости от периода заболевания (мг/л)

Исследуемый показатель	Период исследования	n	X±m	P	P1
ЦП (мг/л)	З.	25	404±4,7	–	–
	I	44	300 ±4,4	<0,001	–
	II	44	359 ±5,8	<0,001	<0,001
	III	44	391± 4,4	<0,05	<0,001
	IV	27	405±0,9	>0,05	<0,001

В последующем периоде сохранялись достоверно более низкие значения ЦП (<0,001) относительно показателей здоровых – 359±5,8 мг/л. Малая степень достоверности с группой здоровых (<0,05) отмечалась перед выпиской – 391±4,4 мг/л. Достоверная разница не отмечалась (>0,05) в периоде поздней реконвалесценции – 405±0,9 мг/л (рис. 39).



◆ -достоверность различий по отношению к здоровым (P<0,001)

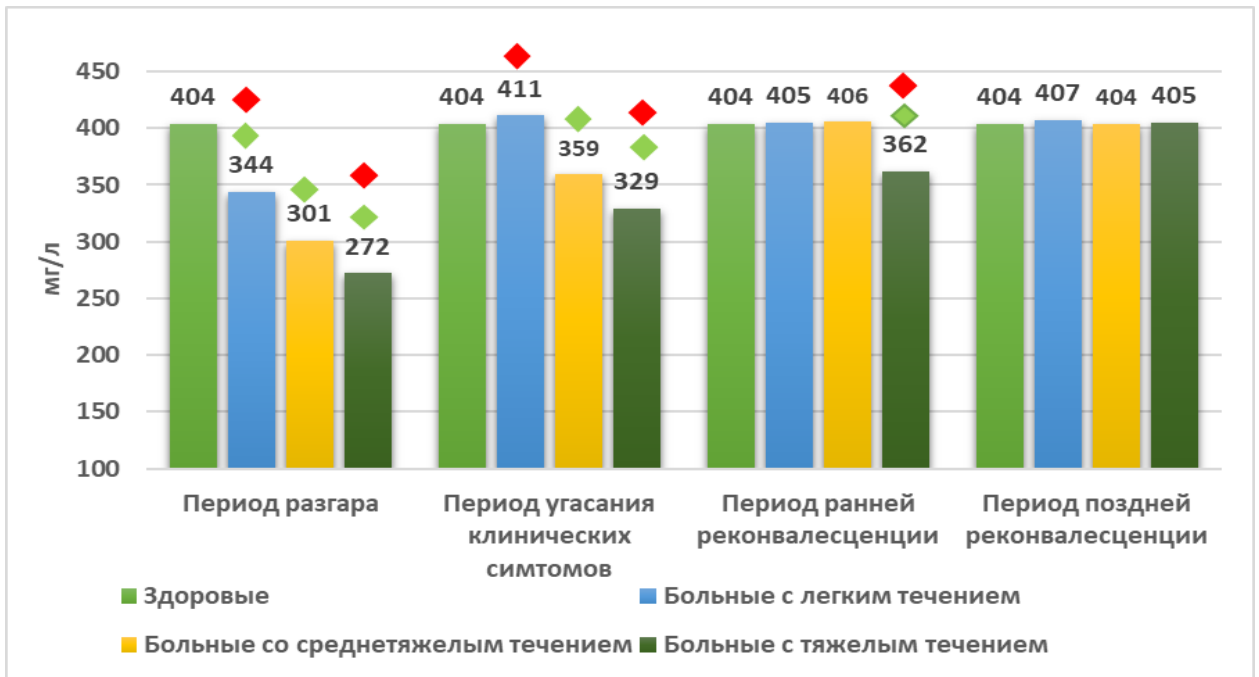
Рисунок 39. Уровень церулоплазмينا (мг/л) в крови обследованных больных в зависимости от периода заболевания

Минимальные значения ЦП обнаруживались у пациентов с тяжелым течением ветряной оспы в периоде разгара, которые в среднем были досто-

верно ниже показателей у здоровых ($<0,001$) и у больных со среднетяжелым течением заболевания ($<0,001$) и составляли $272\pm 6,4$ мг/л. Во втором периоде уровень церулоплазмينا нарастал в данной группе по сравнению с показателями, установленными на раннем сроке инфекционного процесса ($<0,001$), однако продолжал отличаться от показателей здоровых ($<0,001$) и больных, переносивших ветряную оспу в среднетяжелой форме – $329\pm 7,1$ мг/л. У тяжелых больных ветряной оспой значения ЦП оставались достоверно ниже нормы даже перед выпиской ($<0,001$), и с по сравнению со среднетяжелыми ($<0,001$) – $362\pm 7,8$ мг/л (рис. 40). При этом нормальные значения церулоплазмينا ($>0,05$) наблюдалась в периоде поздней реконвалесценции – $405\pm 1,4$ мг/л.

У пациентов с легким течением заболевания в остром периоде при поступлении в стационар в среднем выявлялись достоверно более низкие значения ЦП в крови по сравнению со здоровыми ($<0,001$), но достоверно более высокие по сравнению с больными со среднетяжелым течением ветряной оспы ($<0,001$) – $344\pm 7,8$ мг/л. В этой группе больных происходила наиболее ранняя нормализация изученного показателя ($>0,05$) – уже в периоде угасания клинических симптомов и составляла в среднем $411\pm 6,4$ мг/л.

Максимальное снижение значений ЦП ($<0,001$) при среднетяжелом течении имелось в периоде разгара – $301\pm 5,1$ мг/л. При этом в следующем периоде уровень МДА повышался, но оставался достоверно ниже ($<0,001$), чем у здоровых – $359\pm 6,7$ мг/л. При среднетяжелой форме ветряной оспы уровень ЦП не отличался от контрольных значений ($>0,05$) в периоде ранней реконвалесценции – $406\pm 5,5$ мг/л.

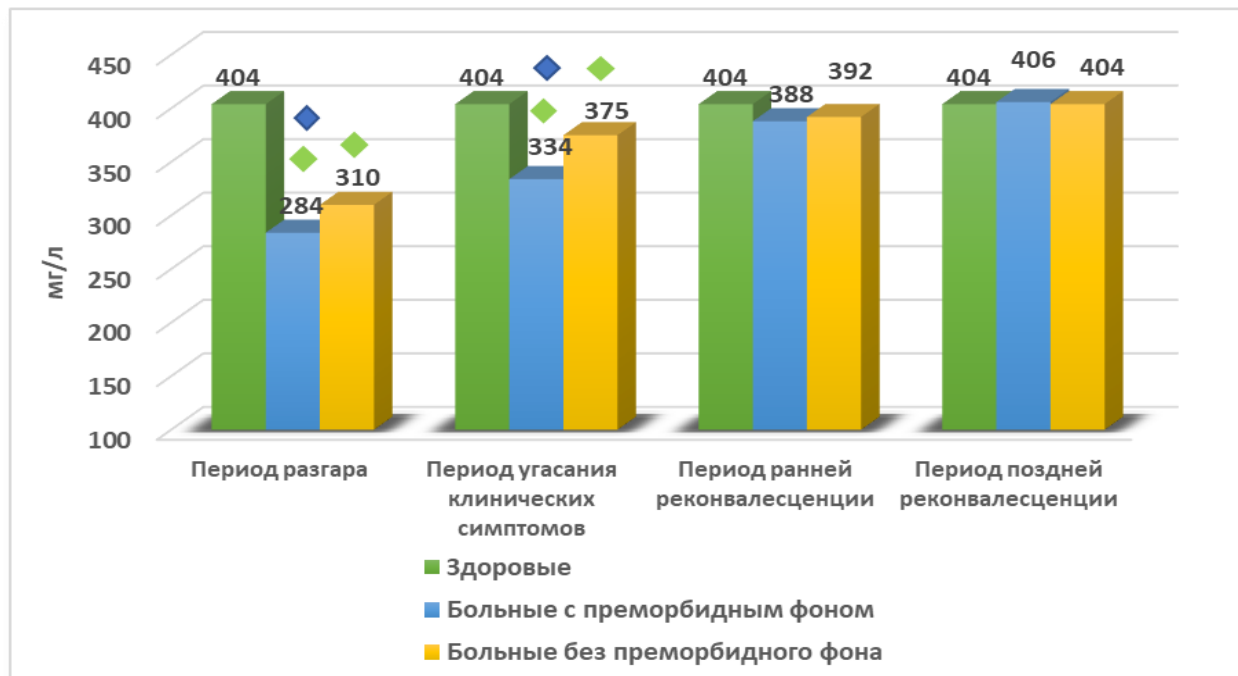


- ◆ – достоверность различий по отношению к здоровым ($P < 0,001$);
- ◆ – достоверность различий по отношению к среднетяжелому течению ($P < 0,001$)

Рисунок 40. Уровень церулоплазмينا (мг/л) в крови обследованных больных ветряной оспой в зависимости от тяжести заболевания

В ходе исследования сравнивались показатели церулоплазмينا у больных с отягощенным преморбидным фоном и без сопутствующих заболеваний. Более низкие значения ЦП обнаруживались у пациентов с наличием преморбидного фона в периоде разгара, достоверно ниже значений в группе здоровых и больных без сопутствующих заболеваний в соответствующем периоде ($< 0,001$) и составляли в среднем $284 \pm 5,8$ мг/л. У больных без сопутствующих заболеваний снижение уровня изученного показателя ($< 0,001$) было также достоверно значимо относительно показателей группы здоровых – $310 \pm 6,4$ мг/л. В периоде угасания клинических симптомов изученный показатель оставался достоверно сниженный в обеих группах при сравнении со здоровыми лицами ($< 0,001$). Более выраженное снижение ($< 0,001$), отмечалось в группе больных с сопутствующей патологией – $334 \pm 7,1$ мг/л, нежели в группе больных с неотягощенным преморбидным фоном – $375 \pm 6,3$ мг/л. Достоверных различий между двумя группами не наблюдалось в периоде ран-

ней реконвалесценции, когда отмечалась нормализация уровня церулоплазмина ($>0,05$) как в группе больных с отягощенным преморбидным фоном – $388\pm 7,0$ мг/л, так и в группе больных с неотягощенным преморбидным фоном – $392\pm 5,8$ мг/л (рис. 41).



◆ – достоверность различий по отношению к здоровым ($P < 0,001$);

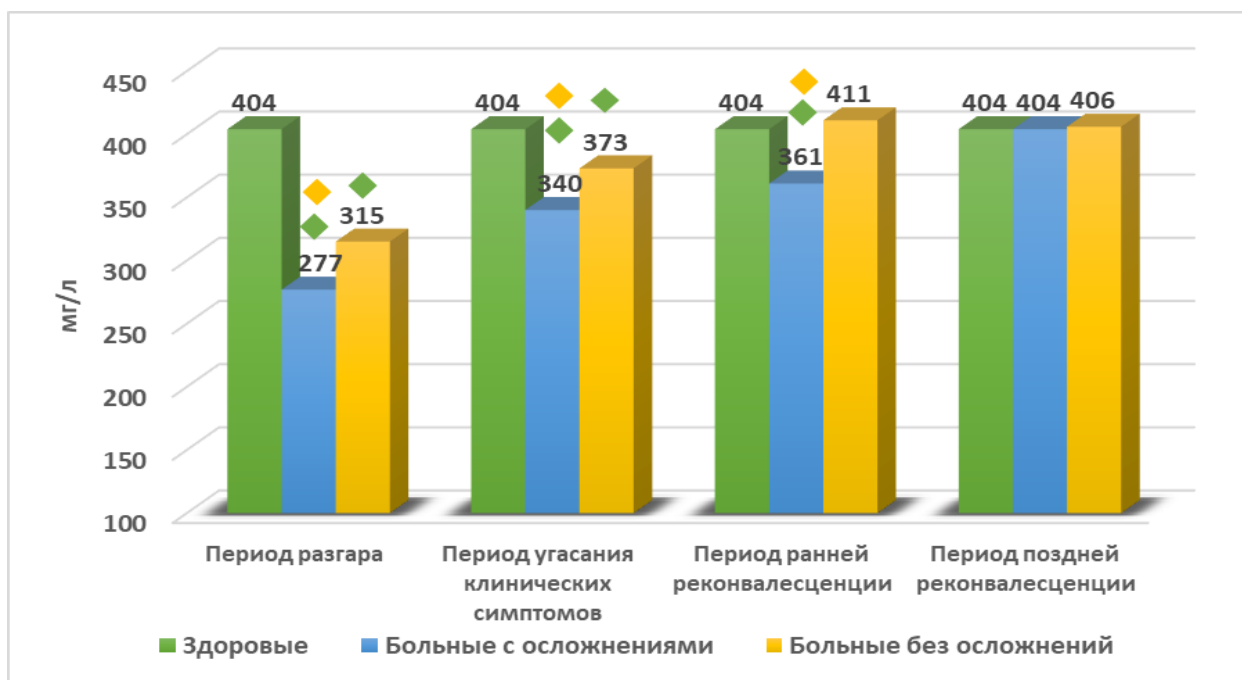
◆ – достоверность различий по отношению к больным без преморбидного фона ($P < 0,001$)

Рисунок 41. Уровень церулоплазмина в крови больных ветряной оспой в зависимости от наличия сопутствующих заболеваний (мг/л)

При изучении церулоплазмина в зависимости от наличия осложнений были выявлены следующие изменения. У больных с осложненным течением в периоде разгара концентрация церулоплазмина в сыворотке крови достоверно была понижена в сравнении с группой здоровых и относительно показателей больных с неосложненным течением ($<0,001$) и составляла $277\pm 6,1$ мг/л. В периоде угасания клинических симптомов концентрации церулоплазмина в сыворотке крови пациентов с осложненным течением оставались достоверно понижены относительно значений здоровых лиц ($<0,001$) и показателей больных с неосложненным течением ($<0,001$) – $340\pm 7,8$ мг/л. В тре-

тем периоде уровень ЦП продолжал повышаться с сохранением достоверной разницы по отношению к здоровым ($<0,001$) и составлял $361 \pm 6,3$ мг/л. У больных с наличием осложнений уровень ЦП не отличался от показателей здоровых ($>0,05$) и больных с неосложненным течением ($>0,05$) лишь в периоде поздней реконвалесценции – $404 \pm 1,1$ мг/л.

У больных, с неосложненной формой ветряной оспы, наблюдались минимальные значения ЦП в остром периоде по сравнению со здоровыми ($<0,001$) – $315 \pm 5,5$ мг/л. В периоде ранней реконвалесценции уровень изучаемого показателя оставался достоверно ($<0,001$) ниже нормы ($373 \pm 7,2$ мг/л). Нормальные значения ЦП ($>0,05$) выявлялись в группе больных без осложнений в периоде ранней реконвалесценции – $411 \pm 3,5$ мг/л. (рис. 42).



- ◆ – достоверность различий по отношению к здоровым ($P < 0,001$);
- ◆ – достоверность различий по отношению к больным с неосложненным течением ветряной оспы ($P < 0,001$)

Рисунок 42. Уровень церулоплазмينا в крови больных ветряной оспой в зависимости от наличия осложнений (мг/л)

Приводится пример динамики уровня показателей про- и антиоксидантной систем у больного со среднетяжелым осложненным течением ветряной оспы.

Клиническое наблюдение 4. Больной Я, 30 лет. Находился на стационарном лечении в ГБУЗ «Центр по борьбе со СПИД и ИЗ» МЗ КБР с 22.05.19 г. по 30.05.19 г. с диагнозом: Основное заболевание: ветряная оспа, тяжелая форма; сопутствующее заболевание: бронхиальная астма, смешанная (атопическая, инфекционно-зависимая), персистирующая среднетяжелая, частично контролируемая, внеприступный период; осложнения: блефароконъюнктивит.

Поступил в среднетяжелом состоянии с жалобами на лихорадку до 38⁰С, першение и дискомфорт в горле, редкий сухой кашель, скудную сыпь в области туловища, общее недомогание. Со слов заболел остро три дня назад, когда появился дискомфорт в горле. Накануне поступления присоединились жалобы на слабость, ломоту в мышцах, высыпания на туловище (до 10–12 элементов), повышение температуры до 38⁰С, снижающееся приемом жаропонижающих препаратов. Отмечает контакт с больной дочерью. При объективном осмотре: кожный патологический процесс представлен ложнопольморфной сыпью (везикулы, папулы, местами экскориированные) на туловище, верхних и нижних конечностях. Отмечается увеличение подчелюстных л/у до 0,5 мм. Зев гиперемирован. В течение первых 4-х дней в стационаре у больного отмечалась фебрильная лихорадка до 39,6⁰С, в последующие дни – нормотермия. Ухудшение состояния больного отмечалось с 24.05.19 г. и было связано с нарастанием температуры, не снижающейся на фоне жаропонижающей терапии, а также с появлением жалоб на головную боль, рези в глазах, тошноту, приступообразный непродуктивный кашель, кожный зуд, увеличением количества новых подсыпаний по всему телу, в том числе на волосистой части головы, появлением энантем зева. Подсыпания отмечались до 28.05.19 г. При обследовании в ОАК при поступлении отмечался умеренный

лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, лимфопения. Пациент получал противовирусную терапию (ацикловир 500 мг. 3 р/д. в/в № 5, затем ацикловир 800 мг 5 р/д № 3, офтальмоферон глазные капли), симптоматическую терапию (жаропонижающие препараты, антигистаминные препараты, маннит 200,0 в/в, магния сульфат 25% – 10 мл в/в, амброксол таб., дексаметазон 8,0 мг в/в), дезинтоксикационную терапию (реамбирин, глюкоза 5%), антиоксидантную терапию (аскорбиновая кислота), антибиотикотерапию (цефтриаксон 2,0 г в/м, левомецетин глазные капли). На фоне терапии состояние больного улучшилось – наблюдалась нормализация температуры, отмечалось прекращение новых высыпаний и частичный регресс старых элементов сыпи.

За время нахождения в стационаре у больного трижды определялись уровни МДА и ЦП. В периоде разгара заболевания у данного больного отмечалось увеличение уровня МДА и снижение уровня ЦП в плазме крови. На фоне проводимого лечения отмечалось постепенное снижение уровня МДА и повышение уровня ЦП в плазме крови (табл. 9).

Таблица 9. Показатели уровня МДА и ЦП в плазме крови больного Я.

День забора крови	Изученные показатели	
	ЦП (мг/л)	МДА (мкмоль/л)
1	275	5,2
6	312	4,2
9	365	3,6
21	403	1,3

Однако завершенность патологического процесса у больного в стационаре не наблюдалась. Отмечалось отсутствие нормализации уровня ЦП и МДА даже перед выпиской, что говорит о недостаточности системы антиоксидантной защиты у данного больного. Нормальные значения изученных показателей у пациентов регистрировались лишь в периоде поздней реконвалесценции.

Был выявлен дисбаланс в системе перекисного окисления липидов, проявляющийся в накоплении продуктов прооксидантной системы на фоне снижения антиоксидантной защиты. Это доказывает обоснованность включения таким больным антиоксидантов в комплексную терапию.

4.3. Цитокиновый профиль у взрослых больных ветряной оспой

Системный ответ цитокинов тесно связан с патогенезом ветряной оспы и отражает особенности иммунной защиты при различном течении инфекции.

Воспалительный процесс, который определяет патогенез ветряной оспы, сопровождается запуском специфического ответа иммунитета - повышением уровня провоспалительных цитокинов.

Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей экспрессии цитокинов в крови больных ветряной оспой.

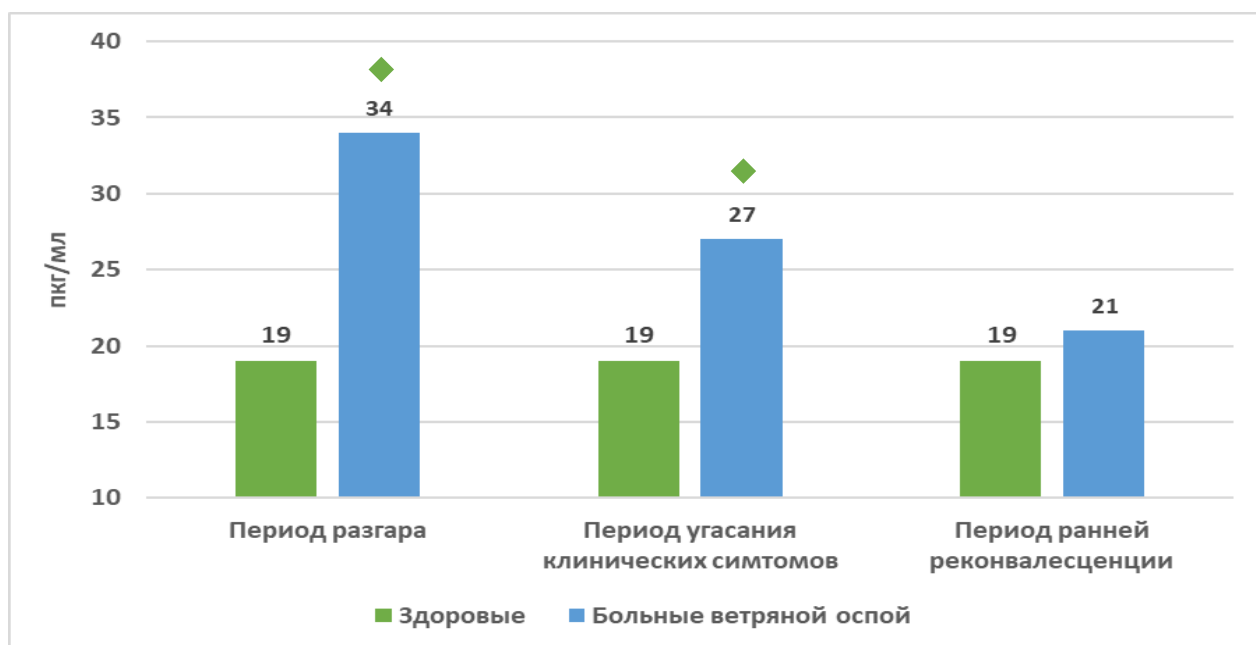
Большинство цитокинов в норме осуществляют свои эффекты локально, за пределы участка воспаления они как правило не распространяются, за счет чего в крови наблюдается их низкий уровень. Согласно данным ряда исследований повышение уровня в сыворотке крови ФНО- α наблюдается зачастую лишь при системных реакциях, например, при сепсисе [2, 131, 201].

В настоящее время мнения о механизмах реализации функции этого цитокина при ветряной оспе разнятся и требуют дальнейшего изучения. Следовательно изучение уровня ФНО- α необходимо при ветряной оспе.

Для полной оценки цитокинового профиля нами было непосредственно изучено содержание ведущих про – и противовоспалительных цитокинов – фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) и интерлейкина-10 (ИЛ-10) у 37 больных. Для оценки связи тяжести течения ветряной оспы с состоянием цитокиновой системы изучали ФНО- α и ИЛ-10 у 7 больных с легким течением, у 20 больных – со среднетяжелым течением, у 10 больных – с тяжелым течением заболевания. Из 44 больных, у которых определялись уровни цитокинов, у 16 пациентов

заболевание протекало на фоне сопутствующих заболеваний, а у 15 больных наблюдалась осложненная форма заболевания.

При анализе полученных данных были установлены максимальные значения ФНО- α относительно показателей в группе контроля ($<0,001$) в периоде разгара ветряной оспы – $34 \pm 1,1$ пкг/мл. В дальнейшем в периоде угасания клинических симптомов снижение изученного цитокина происходило без возвращения к нормальным значениям ($<0,001$) – $27 \pm 1,0$ пкг/мл. Уровень ФНО- α возвращался к нормальным значениям при выписке – $21 \pm 0,7$ пкг/мл ($>0,05$) (рис. 43).



◆ – достоверность различий по отношению к здоровым ($P < 0,001$)

Рисунок 43. Уровень ФНО- α (пкг/мл) в плазме больных ветряной оспой в зависимости от периода заболевания

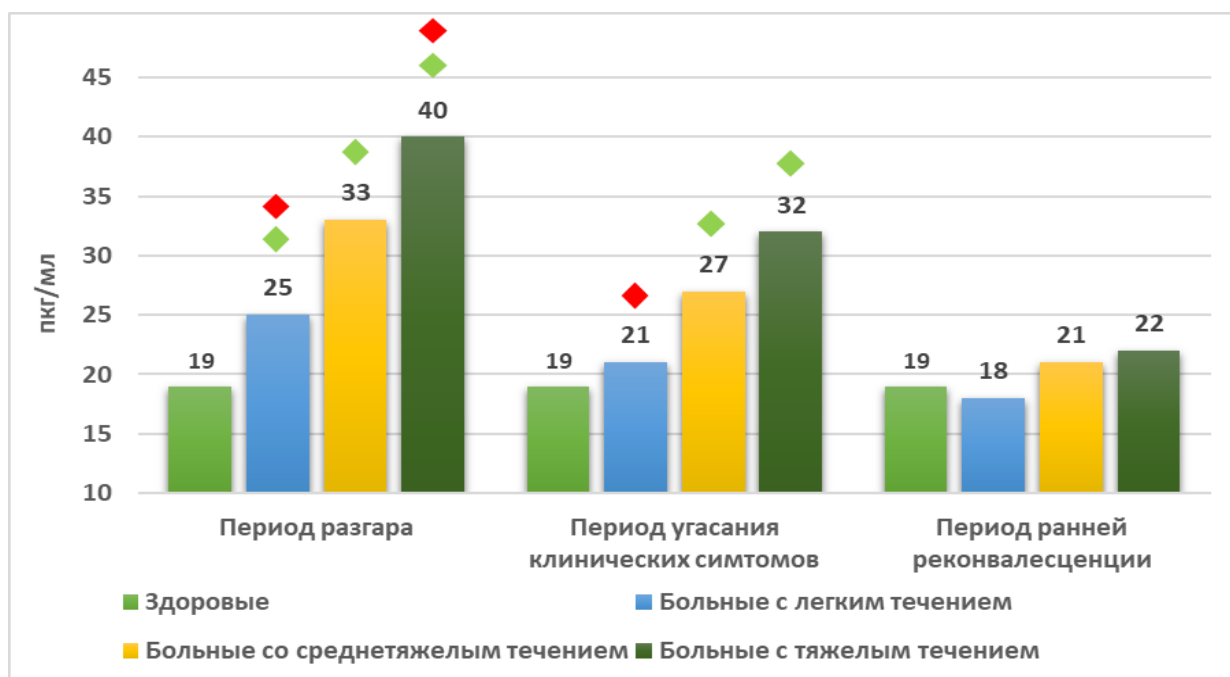
Была изучена динамика ФНО- α в зависимости от степени тяжести, периода заболевания, наличия отягощенного преморбидного фона и осложнений.

Наименее выраженное повышение уровня ФНО- α в сыворотке крови в периоде разгара отмечалось у пациентов с легким течением ветряной оспы ($25 \pm 1,3$ пкг/мл). Полученные значения были достоверно более высокие по

сравнению со здоровыми ($<0,001$), но ниже, чем у среднетяжелых больных ($<0,001$). Нормализация ФНО- α происходила в периоде угасания – ($21\pm 1,0$ пкг/мл), с достоверным различием с больными со среднетяжелым течением ($<0,001$).

В группе больных со среднетяжелым течением ветряной оспы максимальные значения наблюдались в периоде разгара – $33\pm 1,1$ пкг/мл, достоверно более высокие по сравнению со здоровыми ($<0,001$). Во втором периоде значения ФНО- α снижались, с сохранением достоверной разницы ($<0,001$) с группой контроля – $27\pm 1,2$ пкг/мл. Возвращение к норме ($>0,05$) изученного показателя в этой группе происходило в периоде ранней реконвалесценции – $21\pm 1,3$ пкг/мл.

Максимальные значения уровня ФНО- α относительно здоровых ($<0,001$) и больных со среднетяжелым течением ($<0,001$) были обнаружены у пациентов с тяжелым течением ветряной оспы в периоде разгара – $40\pm 1,9$ пкг/мл. В стационарную стадию, параллельно снижению интоксикации, уровень ФНО- α также снижался с сохранением достоверной разницы ($<0,001$) со здоровыми – $32\pm 1,8$ пкг/мл. Разница с показателями больных со среднетяжелым течением в этом периоде была малодостоверной ($<0,05$). Содержание изученного цитокина нормализовалось ($>0,05$) в периоде ранней реконвалесценции – $22\pm 1,1$ пкг/мл (рис. 44).



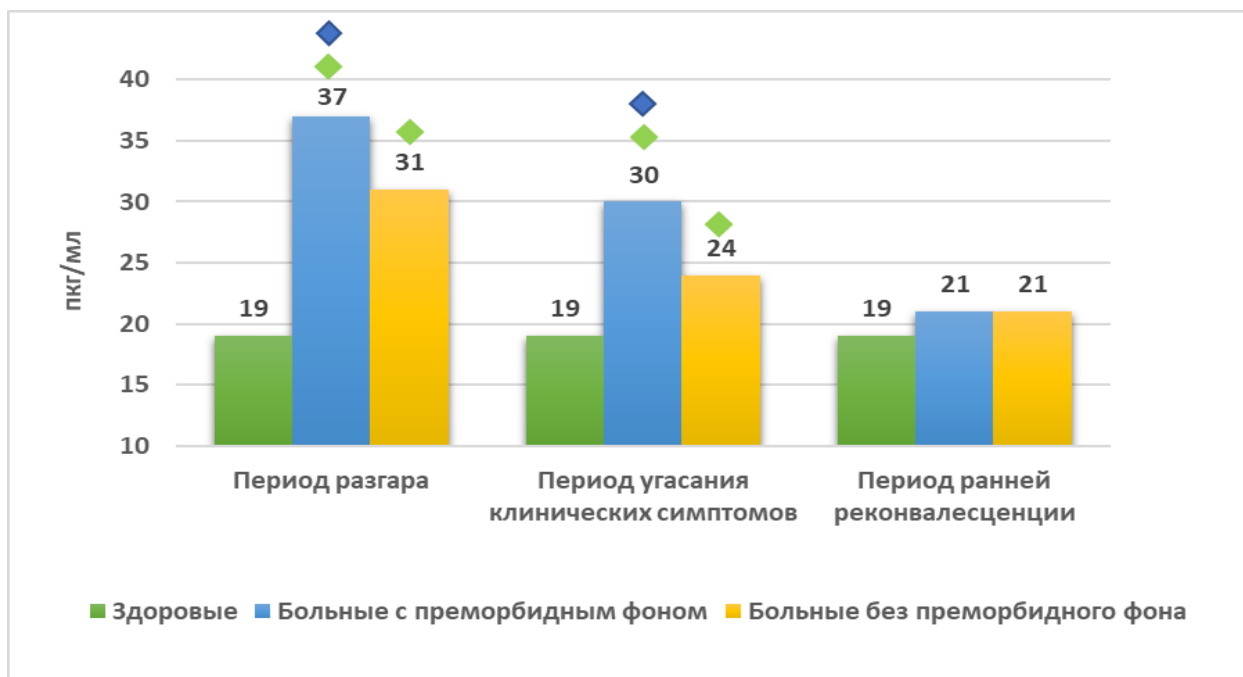
◆ – достоверность различий по отношению к здоровым ($P < 0,001$);

- ◆ – достоверность различий по отношению к среднетяжелому течению
($P < 0,001$)

Рисунок 44. Уровень ФНО- α (пкг/мл) в плазме крови больных ветряной оспой в зависимости от степени тяжести

В ходе изучения зависимости уровня концентрации ФНО- α от наличия отягощенного преморбидного фона были выявлены некоторые особенности. В периоде разгара заболевания отмечались наибольшие показатели уровня изученного провоспалительного цитокина в группе больных с наличием сопутствующей патологии ($37 \pm 1,4$ пкг/мл), с достоверной разницей по сравнению с группой здоровых ($< 0,001$) и группой больных без отягощенного преморбидного фона ($< 0,001$). Во втором периоде значения уровня концентрации ФНО- α по-прежнему были достоверно выше в группе пациентов с сопутствующей патологией ($30 \pm 1,4$ пкг/мл), в сравнении с группой здоровых ($< 0,001$) и пациентов с неотягощенным преморбидным фоном ($< 0,001$). При выписке изученный провоспалительный цитокин продолжал снижаться и стал соответствовать норме ($> 0,05$) в группе больных без преморбидного фона ($21 \pm 1,1$ пкг/мл). Достоверной разницы с группой пациентов без преморбидного фона в этом периоде не было ($> 0,05$) (рис. 45).

Наиболее значимое повышение относительно здоровых ($< 0,001$) изученного показателя в группе больных без преморбидного фона регистрировалось в периоде разгара ($31 \pm 1,4$ пкг/мл). Во втором периоде продолжали регистрироваться высокие цифры относительно здоровых ($< 0,001$) у данных пациентов – $24 \pm 1,1$ пкг/мл. Нормализация ($> 0,05$) уровня ФНО- α в группе больных без отягощенного преморбидного фона наступала в периоде ранней реконвалесценции ($21 \pm 1,0$ пкг/мл).

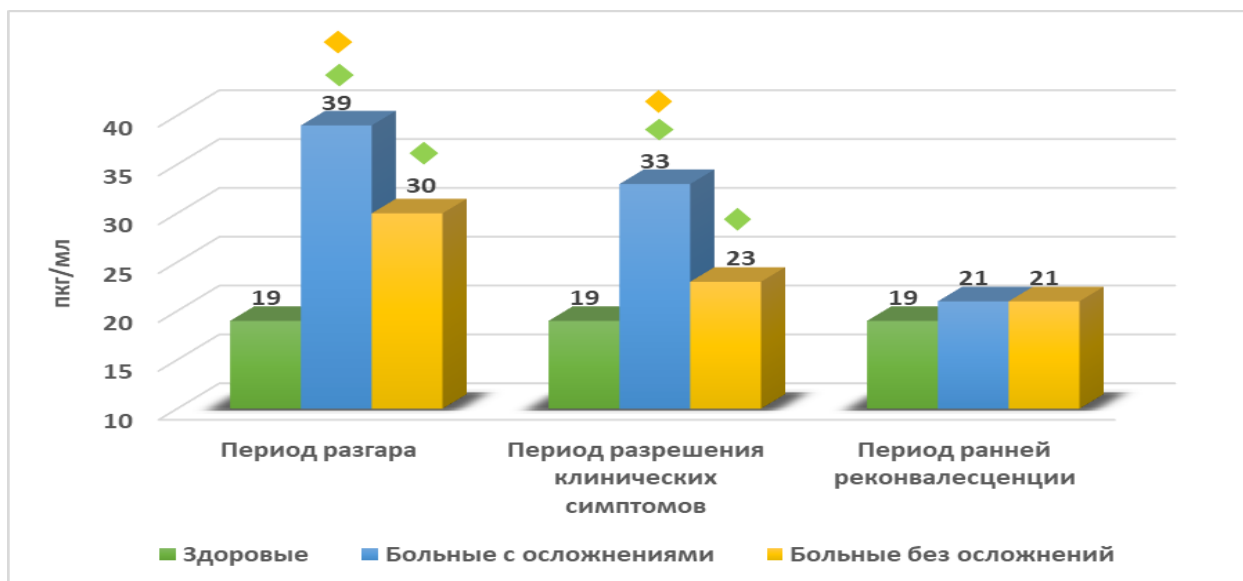


- ◆ – достоверность различий по отношению к здоровым ($P < 0,001$);
- ◆ – достоверность различий по отношению к больным без преморбидного фона ($P < 0,001$)

Рисунок 45. Уровень ФНО- α (пкг/мл) в плазме крови обследованных больных в зависимости от наличия сопутствующих заболеваний

Содержание ФНО- α оценивалось в зависимости от наличия у больных различных осложнений. Максимальная концентрация уровня изученного показателя отмечалась при поступлении в стационар в обеих группах по сравнению со значениями здоровых доноров ($< 0,001$). В группе с осложненным течением ветряной оспы значения ФНО- α были достоверно выше ($< 0,001$), чем в группе с неосложненным течением – $39 \pm 1,3$ пкг/мл. Средние значения изученного цитокина в группе пациентов без осложнений составляли $30 \pm 1,0$ пкг/мл. Во втором периоде на фоне улучшения общего состояния уровень ФНО- α достоверно снизился по сравнению с исходными значениями ($< 0,001$) в группе с осложненным течением заболевания ($33 \pm 1,2$ пкг/мл), однако значения оставались достоверно выше ($< 0,001$), чем в группе здоровых и в группе с неосложненным течением ($23 \pm 0,7$ пкг/мл) (рис. 46).

В периоде ранней реконвалесценции изученный цитокин продолжал снижаться и стал соответствовать норме ($>0,05$) в группе пациентов с неосложненным течением ветряной оспы ($21 \pm 1,1$ пкг/мл). В группе больных с осложненным течением перед выпиской также отмечалась нормализация уровня изученного показателя ($21 \pm 0,8$ пкг/мл), без сохранения достоверной разницы с показателями пациентов с неосложненной формой ветряной оспы ($>0,05$).



◆ – достоверность различий по отношению к здоровым ($P < 0,001$);

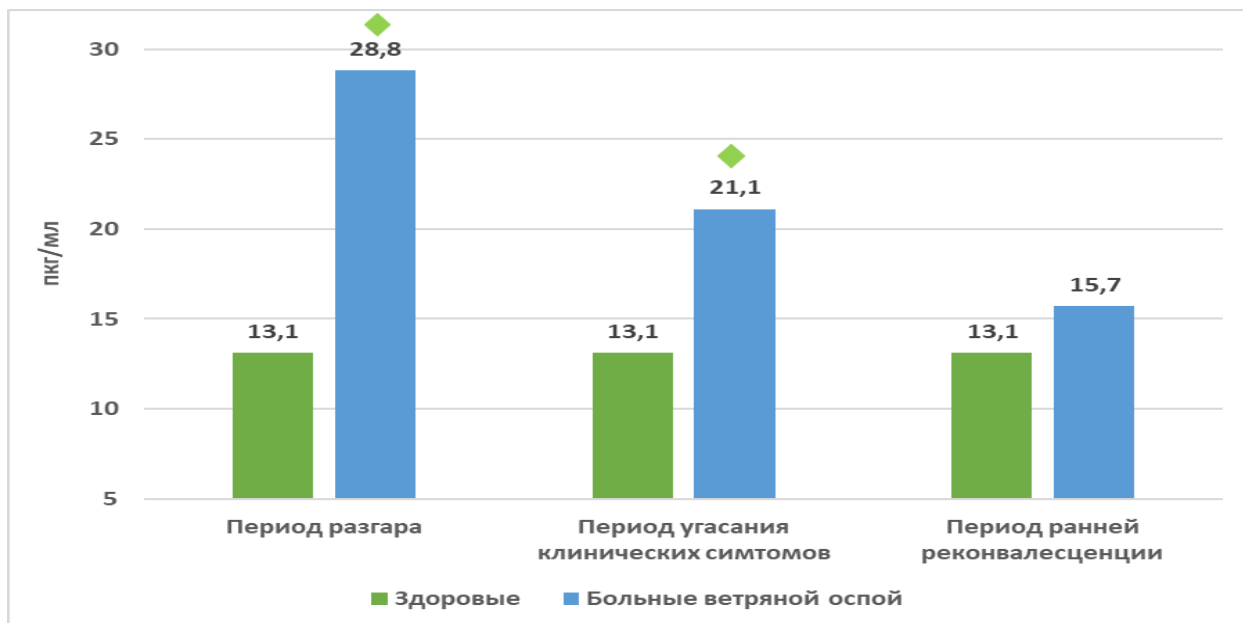
◆ – достоверность различий по отношению к больным с неосложненным течением ветряной оспы ($P < 0,001$)

Рисунок 46. Уровень ФНО- α (пкг/мл) в плазме крови обследованных больных в зависимости от наличия осложнения

О роли ИЛ-10 при ветряной оспе также отсутствуют полные и однозначные данные.

Содержание противовоспалительного цитокина (ИЛ-10) в крови так же определяли в различных стадиях патологического процесса. В периоде разгара уровень ИЛ-10 в крови больных достоверно повышался по сравнению с контрольными значениями ($<0,001$) и составлял в среднем $28,8 \pm 1,2$ пкг/мл. Спад уровня изученного показателя наблюдался во втором периоде заболевания ($21,1 \pm 1,03$ пкг/мл), однако полученные показатели были достоверно

выше значений в группе здоровых ($<0,001$). В периоде ранней реконвалесценции значения уровня ИЛ-10 достигали нормальных ($>0,05$) и составляли в среднем $15,7 \pm 0,81$ пкг/мл (рис. 47).



◆ – достоверность различий по отношению к здоровым ($P < 0,001$)

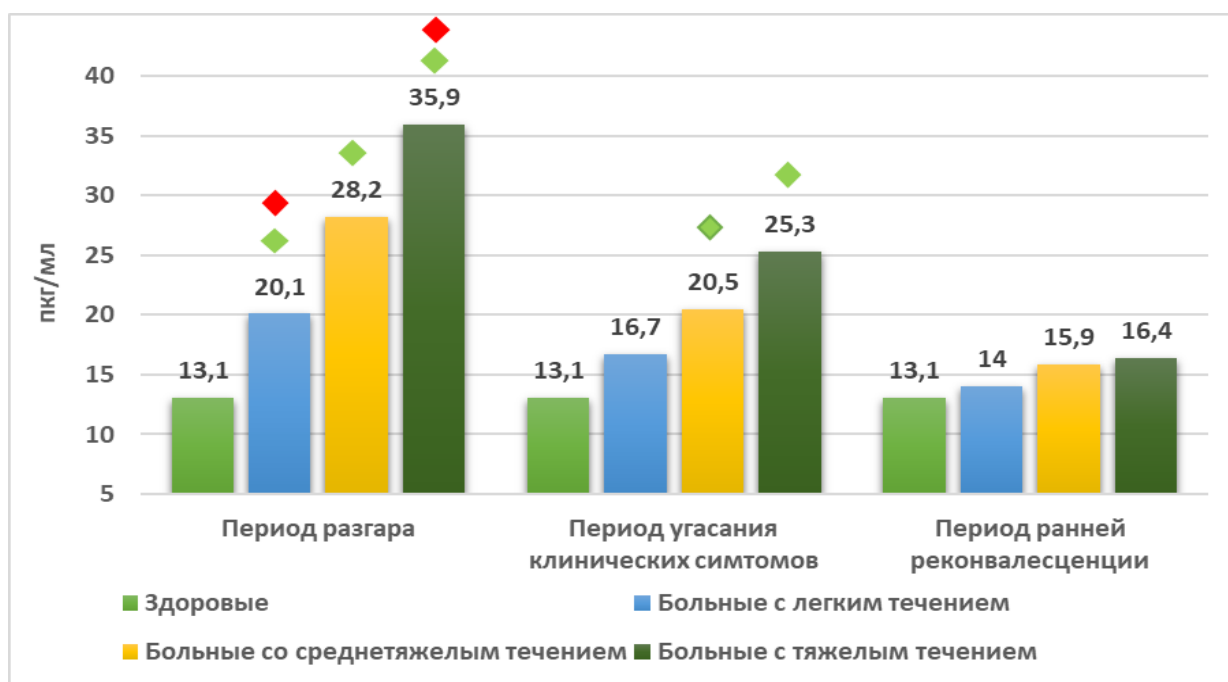
Рисунок 47. Уровень ИЛ-10 (пкг/мл) в плазме крови больных ветряной оспой в зависимости от периода заболевания

Содержание ИЛ-10 анализировалось также в зависимости от тяжести течения ветряной оспы. Менее выраженные изменения уровня ИЛ-10 в периоде разгара относительно больных со среднетяжелым течением ($<0,001$) обнаруживались у больных с легким течением ($20,1 \pm 1,7$ пкг/мл), но достоверно более высокие чем у здоровых ($<0,001$). Во втором периоде уровень изученного цитокина снижался и возвращался к нормальному ($16,7 \pm 1,8$ пкг/мл), без сохранения достоверной разницы с показателями больных со среднетяжелым течением ($>0,05$).

У пациентов со среднетяжелым течением в остром периоде содержание ИЛ-10 в среднем было повышено ($28,2 \pm 1,3$ пкг/мл) относительно показателей здоровых ($<0,001$). В стационарную стадию отмечалось его снижение

($20,5 \pm 1,4$ пкг/мл), с сохранением достоверной разницы с показателями группы контроля ($<0,001$) (рис. 48). Возвращение к норме изученного показателя ($>0,05$) происходило в периоде ранней реконвалесценции ($15,9 \pm 1,3$ пкг/мл).

Максимальные значения ИЛ-10 наблюдались в периоде разгара у больных с тяжелым течением ветряной оспы ($35,9 \pm 1,7$ пкг/мл), достоверно более высокие, чем у здоровых ($<0,001$) и больных со среднетяжелым течением ($<0,001$). Во второй стадии отмечалось снижение уровня изученного показателя ($25,3 \pm 1,9$ пкг/мл), с сохранением достоверности относительно группы со среднетяжелым течением ($<0,001$) и группы здоровых ($<0,001$). Достоверная разница в этой группе больных по отношению к группе со среднетяжелым течением не обнаруживалась ($>0,05$) лишь при выписке, когда происходила нормализация ($>0,05$) изученного показателя – $16,4 \pm 1,3$ пкг/мл.

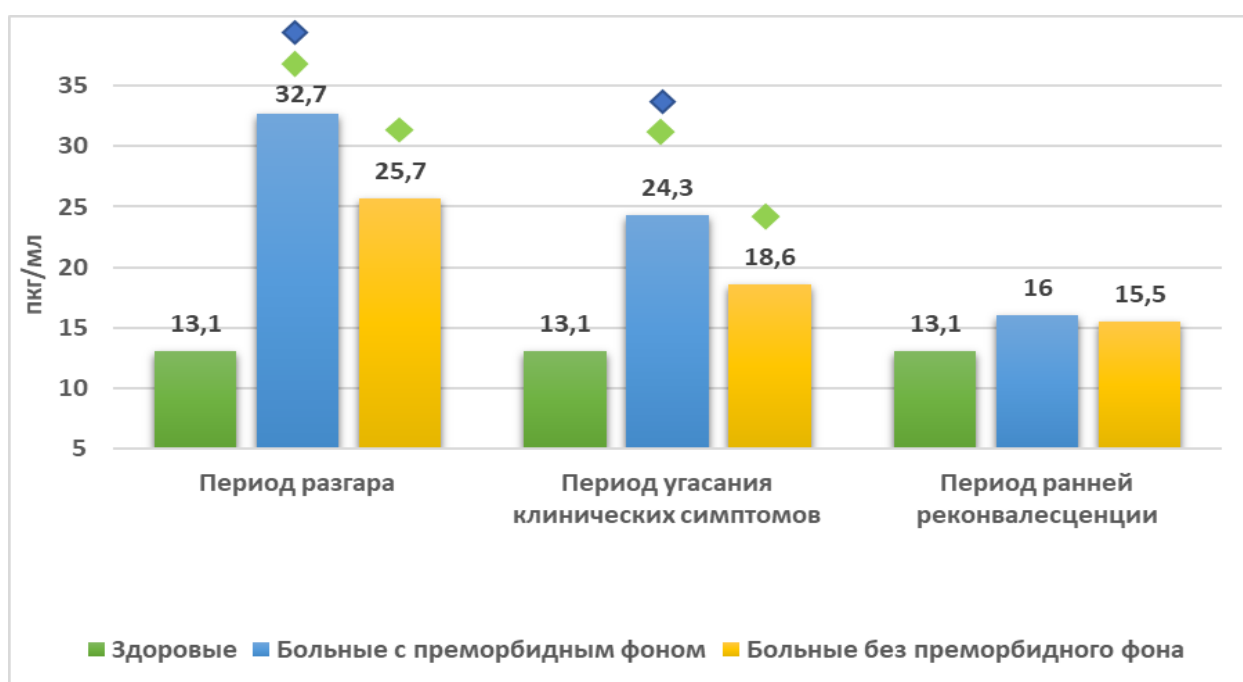


◆ – достоверность различий по отношению к здоровым ($P < 0,001$);

◆ – достоверность различий по отношению к среднетяжелому течению ($P < 0,001$)

Рисунок 48. Уровень ИЛ-10 (пкг/мл) в плазме крови больных ветряной оспой в зависимости от тяжести течения

Оценивалась сывороточная концентрация ИЛ-10 в зависимости от наличия у больных сопутствующей патологии. Максимальные значения относительно здоровых ($<0,001$) и больных без сопутствующей патологии ($<0,001$), обнаруживались у больных с преморбидным фоном в остром периоде – $32,7 \pm 1,18$ пкг/мл. В этом периоде в группе больных без преморбидного фона также отмечалось достоверное повышение ($<0,001$) уровня изученного показателя относительно показателей здоровых ($25,7 \pm 1,87$ пкг/мл). Во втором периоде уровень ИЛ-10 снижался в группе с отягощенным преморбидным фоном по сравнению с предыдущим периодом, но был достоверно выше ($<0,001$) показателей больных без преморбидного фона и здоровых – $24,3 \pm 1,07$ пкг/мл. Изученный показатель в этом периоде был достоверно выше значений здоровых ($<0,001$) у больных без преморбидного фона ($18,6 \pm 1,48$ пкг/мл). Уровень ИЛ-10 в группе с преморбидным фоном в третьем периоде в среднем составил $16,0 \pm 1,08$ пкг/мл, и не имел достоверной разницы с показателями здоровых ($>0,05$) и больных без отягощенного преморбидного фона ($>0,05$). В группе без сопутствующих заболеваний в третьем периоде также отмечалась нормализация ($>0,05$) изученного цитокина – $15,5 \pm 1,20$ пкг/мл (рис. 49).

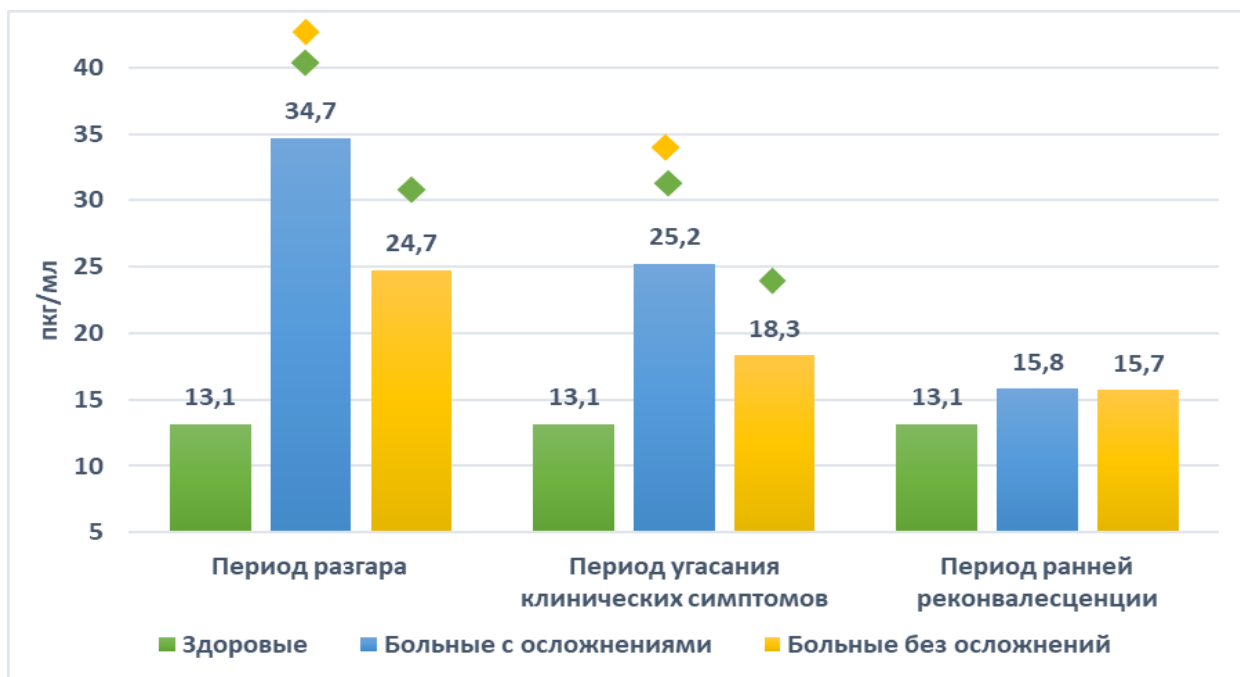


◆ - достоверность различий по отношению к здоровым ($P < 0,001$);

- ◆ - достоверность различий по отношению к больным без преморбидного фона
($P < 0,001$)

Рисунок 49. Уровень ИЛ-10 (пкг/мл) в плазме крови больных ветряной оспой в зависимости от наличия сопутствующих заболеваний

Анализировался уровень ИЛ-10 в зависимости от наличия осложнений. У пациентов в остром периоде отмечалось достоверное повышение уровня изученного показателя по отношению к контролю в обеих группах ($< 0,001$). Показатель уровня ИЛ-10 у больных с развившимися осложнениями был выше ($< 0,001$) показателя больных с неосложненным течением ($34,7 \pm 1,33$ пкг/мл). В группе больных с неосложненным течением в остром периоде значения ИЛ-10 составляли $24,7 \pm 1,48$ пкг/мл. Во втором периоде изученный показатель достоверно снизился ($< 0,001$) по сравнению с предыдущими значениями в группе с осложненным течением ($25,2 \pm 1,65$ пкг/мл), однако оставался достоверно выше по отношению к группе контроля ($< 0,001$) и группе с неосложненным течением ($< 0,001$). Полученные значения в группе больных без осложнений в этом периоде достоверно превышали показатели здоровых ($< 0,001$) и составляли $18,3 \pm 1,18$ пкг/мл. В третьем периоде уровень ИЛ-10 в группе с развившимися осложнениями продолжал достоверно снижаться и стал соответствовать референтным значениям – $15,8 \pm 1,19$ пкг/мл ($> 0,05$). Значения ИЛ-10 перед выпиской нормализовались ($> 0,05$) также у больных с неосложненным течением – $15,7 \pm 1,12$ пкг/мл. Достоверная разница показателей между группами пациентов в этом периоде не отмечалась ($> 0,05$) (рис. 50).



◆ – достоверность различий по отношению к здоровым ($P < 0,001$);

◆ – достоверность различий по отношению к больным с неосложненным течением ветряной оспы ($P < 0,001$)

Рисунок 50. Уровень ИЛ-10 (пкг/мл) в плазме крови больных ветряной оспой в зависимости от наличия осложнений

Клиническое наблюдение 5. Больная А. 29 лет., получала стационарное лечение с 26.06.18 г. по 04.07.18 г. с диагнозом: основной: ветряная оспа, средней тяжести; сопутствующий: внегоспитальная правосторонняя нижнедолевая пневмония, средней тяжести. Пациентка переведена в инфекционное отделение из пульмонологического с жалобами на повышение температуры тела, влажный продуктивный кашель, сыпь на лице и теле, общую слабость, потливость. Из анамнеза известно, что пациентка заболела 12.06.18 г., когда появились жалобы на боль в горле, повышение температуры тела до субфебрильных цифр, влажный кашель. 22.06.18 г. госпитализирована в пульмонологическое отделение ГKB №1 с диагнозом: правосторонняя нижнедолевая пневмония. 25.06.18 г. появились единичные везикулы на теле. 26.06.18 г. после консультации инфекциониста переведена в ГБУЗ «Центр по борьбе со СПИД и ИЗ» МЗ КБР. Отмечает контакт с больным ветряной оспой ребенком около 2-х недель назад. При поступлении: общее состояние сред-

ней тяжести. Слизистая ротоглотки гиперемирована. Отмечается зернистость задней стенки глотки. Миндалины гиперемированы, не увеличены. Л/у не увеличены. Подкожно-жировой слой развит слабо. Кожные покровы бледные, отмечается гипергидроз. Сыпь: везикулярная на туловище, конечностях, лице. Аускультативно в легких дыхание везикулярное, в нижних отделах справа ослабленное дыхание, хрипов нет. ЧДД – 20 в мин.

Новые подсыпания не отмечались с 28.06.18 г. В течение первых двух дней нахождения в инфекционном отделении отмечалась субфебрильная температура. Нормотермия регистрировалась с 28.06.18 г. При обследовании в гемограмме при поступлении: гемоглобин 118 г/л, лейкоциты до $9,0 \times 10^9/\text{л}$, п/я 7 %.

Больная получала противовирусную терапию (ацикловир 800 мг 5 р/д), дезинтоксикационную терапию (р-р реамбирин 200,0 мл в/в кап.), симптоматическую терапию (амброксол 1 т. 3 р/д, хлоропирамин 1,0 в/м, р-р фурацилина для полоскания зева, обработка элементов брилл. зел.), антибиотикотерапию (цефтриаксон в/м 2,0 в сутки).

Исследование такого провоспалительного цитокина, как ФНО- α у пациентки с наличием отягощенного преморбидного фона в виде пневмонии является особо актуальным, в связи с его важной ролью в течении воспалительной реакции, приводящей к лёгочным повреждениям [164].

Как мы видим из данного клинического примера, у больной с ветряной оспой средней тяжести перед выпиской, наряду с улучшением общего состояния, отмечалась нормализация показателей как про-, так и противовоспалительных цитокинов (табл. 10).

Таблица 10. Показатели уровня ФНО- α и ИЛ-10 у больной А.

День забора крови	Изученные показатели	
	ФНО- α (пкг/мл)	ИЛ-10 (пкг/мл)
1	32	28,0
5	24	20,5
9	20	12,7

Таким образом, была установлена связь тяжести течения ветряной оспы с изменением концентрации провоспалительного и противовоспалительного цитокинов. Выявленная в результате настоящего исследования гиперцитокинемия может иметь важное значение в плане прогнозирования исходов ветряной оспы, и может использоваться у больных в качестве дополнительных критериев оценки тяжести заболевания и сроков выздоровления.

4.4. Плазменный фибронектин

Плазменный фибронектин является гликопротеидом, с молекулярной массой 450 кД. Он участвует в элиминации из кровотока различных микрочастиц (иммунных комплексов, липополисахарид и др.), обеспечивая, таким образом восстановление гомеостаза при различных патологических состояниях [23].

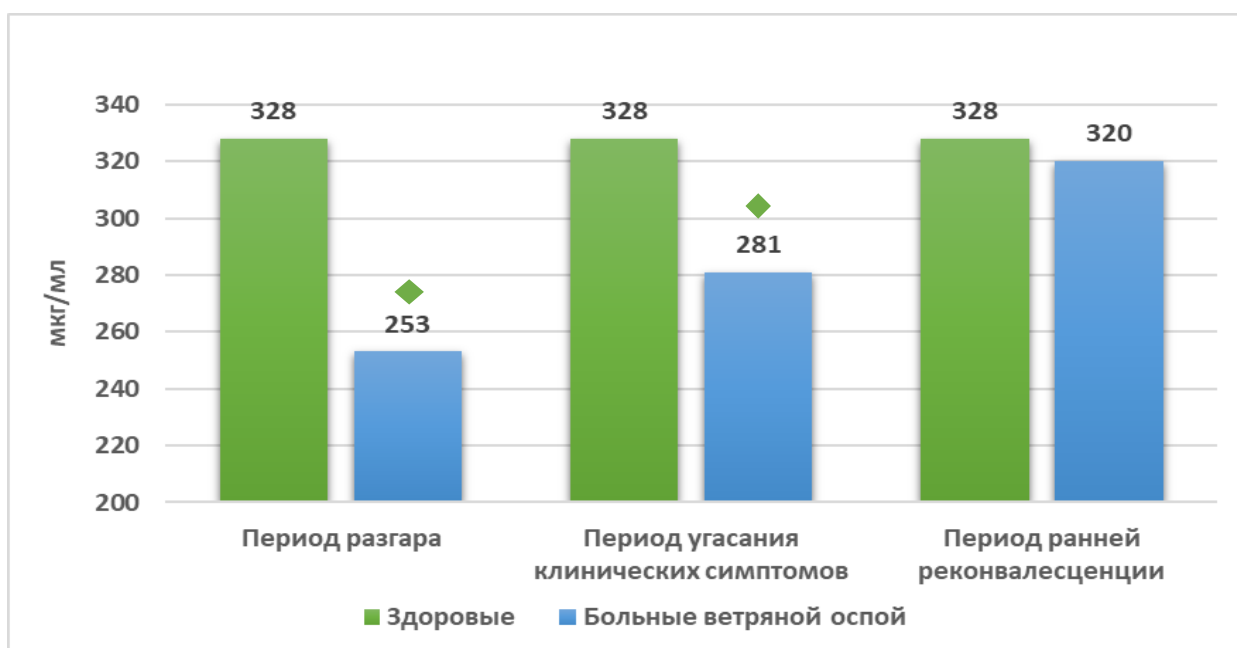
В данной работе была изучена роль ПФН в качестве маркера синдрома эндогенной интоксикации у взрослых больных ветряной оспой.

Был определен уровень плазменного фибронектина у 61 больного ветряной оспой. Из них у 10 пациентов регистрировалась легкая форма заболевания, у 35 отмечалось среднетяжелое течение, у 16 отмечалась тяжелая форма ветряной оспы. Уровень ПФН определяли при поступлении, в периоде угасания клинических симптомов, а также при выписке. Для определения уровня ПФН был применен метод твердофазного иммуноферментного анализа. Группу сравнения составили 30 здоровых донора. Целью нашего исследования являлось определение характера изменений ПФН в зависимости от стадии, тяжести течения ветряной оспы, наличия сопутствующей патологии и осложнений.

В периоде разгара ветряной оспы у всех больных в среднем отмечалась гипофибронектинемия ($253 \pm 6,2$ мкг/мл). При этом полученные значения были достоверно ниже показателей здоровых ($<0,001$) (табл. 11). В дальнейшем наблюдалось повышение уровня фибронектина в плазме крови больных во втором периоде, без возвращения к норме ($281 \pm 5,2$ мкг/мл) с сохранением достоверной разницы с показателями здоровых ($<0,001$). При выписке содержание ПФН возвращалось к норме ($320 \pm 3,3$ мкг/мл) и не имело достоверных различий с показателями в группе здоровых ($>0,05$) (рис. 51).

Таблица 11. Содержание ПФН в плазме крови больных ветряной оспой
(мкг/мл)

Период исследования	n	Xmin- Xmax	X±m	P	P1
З.	30	278–360	328± 3,8	–	–
I	61	142–369	253± 6,2	<0,001	–
II	61	189–359	281 ± 5,2	<0,001	<0,001
III	60	247–368	320 ± 3,3	>0,05	<0,001



◆ – достоверность различий по отношению к здоровым ($P < 0,001$)

Рисунок 51. Уровень ПФН (мкг/мл) в плазме крови больных ветряной оспой в зависимости от периода заболевания

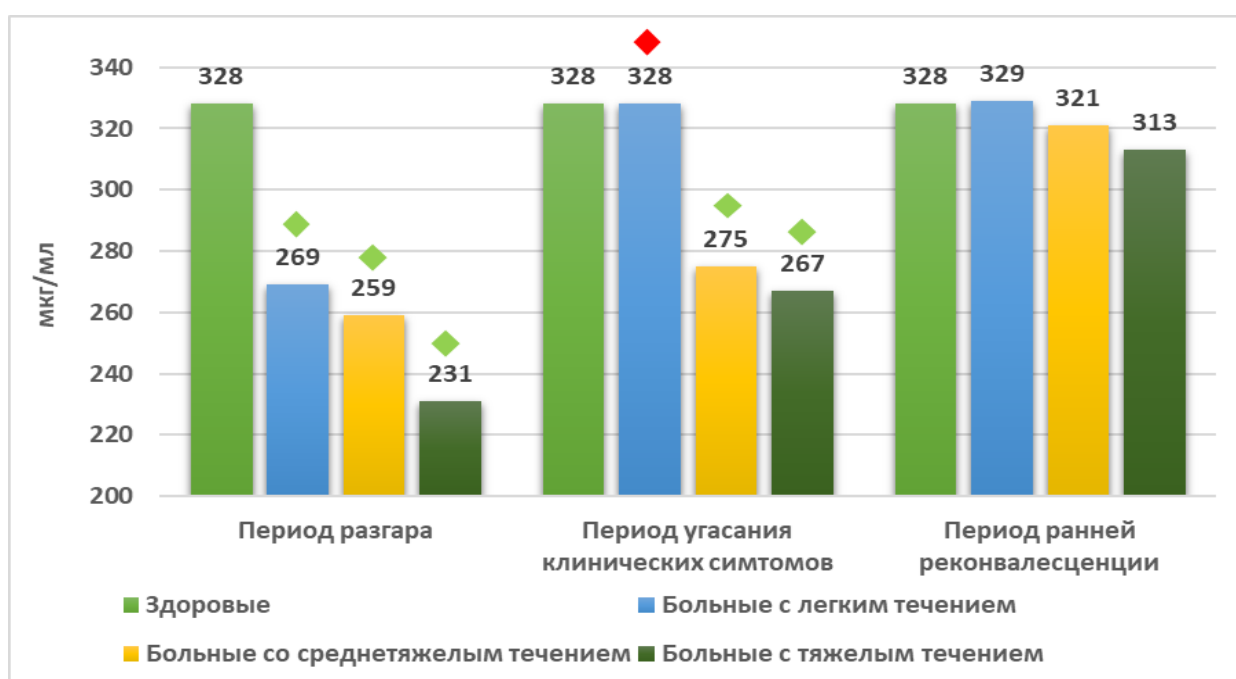
Рассматривалось содержание ПФН у больных ветряной оспой в зависимости от тяжести ветряной оспы.

Наименее выраженная гипофибронектинемия в периоде разгара заболевания отмечалась в группе больных с легким течением заболевания ($269 \pm 8,1$ мкг/мл). Полученные значения в этой группе больных были достоверно ниже показателей здоровых ($< 0,001$) и не имели достоверных отличий от значений у больных со среднетяжелым течением ($> 0,05$). Нормализация изучаемого показателя ($> 0,05$) у больных с легким течением заболевания происходила во втором

периоде – $328 \pm 4,5$ мкг/мл. Полученный показатель в этом периоде был достоверно выше, чем у больных со среднетяжелым течением ($<0,001$).

У больных со среднетяжелым течением максимальный спад изученного показателя также отмечался в остром периоде и составлял в среднем $259 \pm 9,1$ мкг/мл. Полученные значения были достоверно ниже показателей здоровых ($<0,001$). В дальнейшем, на фоне лечения и уменьшения симптомов болезни, отмечалось повышение уровня ПФН – $275 \pm 5,5$ мкг/мл (рис. 52). Однако достоверная разница с показателями у здоровых продолжала выявляться ($<0,001$). В третьем периоде у этой группы больных изученный показатель нормализовался ($321 \pm 3,6$ мкг/мл) и не имел отличий от показателей у здоровых ($>0,05$).

В остром периоде в группе больных с тяжелым течением заболевания регистрировались наиболее низкие значения ПФН, относительно здоровых ($<0,001$) и больных со среднетяжелым течением заболевания ($<0,001$) – $231 \pm 10,9$ мкг/мл. Во втором периоде уровень изученного показателя повышался в среднем у всех больных ($267 \pm 13,1$ мкг/мл), однако продолжал быть достоверно ниже показателей у здоровых ($<0,001$). В группе пациентов с тяжелым течением ветряной оспы уровень ПФН достигал нормы ($>0,05$) в периоде ранней реконвалесценции ($313 \pm 9,6$ мкг/мл).

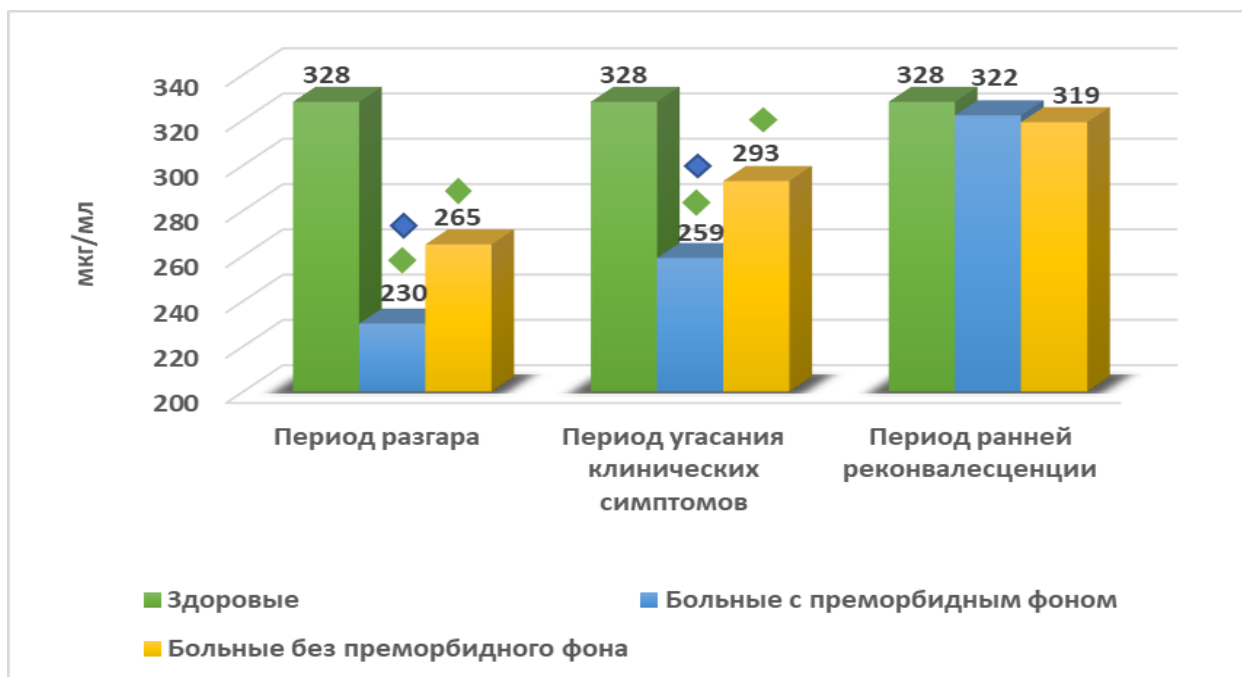


- ◆ – достоверность различий по отношению к здоровым ($P < 0,001$)
- ◆ – достоверность различий по отношению к среднетяжелому течению ($P < 0,001$)

Рисунок 52. Уровень ПФН (мкг/мл) в плазме крови больных ветряной оспой в зависимости от степени тяжести

При изучении динамики уровня ПФН в зависимости от наличия преморбидного фона была обнаружена следующая взаимосвязь. Гипофибронекемия в остром периоде относительно здоровых наблюдалась в обеих группах ($< 0,001$), более выраженная в группе больных с сопутствующими заболеваниями ($< 0,001$) относительно больных без преморбидного фона – $230 \pm 8,7$ мкг/мл. В периоде угасания клинических симптомов продолжали обнаруживаться низкие содержания ПФН по сравнению со здоровыми лицами ($< 0,001$) в группе больных с преморбидным фоном ($259 \pm 9,0$ мкг/мл), более выраженные по сравнению с группой больных без преморбидного фона ($< 0,001$) (рис. 53). Перед выпиской из стационара в периоде ранней реконвалесценции наблюдалось дальнейшее повышение уровня ПФН с возвращением к норме – $322 \pm 5,1$ мкг/мл ($> 0,05$). Достоверных различий между группами с преморбидным фоном и без сопутствующих заболеваний в третьем периоде не наблюдалось ($> 0,05$).

Минимальные значения относительно здоровых ($< 0,001$) у больных без отягощенного преморбидного фона наблюдались в остром периоде – $265 \pm 7,7$ мкг/мл. При улучшении общего состояния больных во втором периоде значения ПФН в среднем повышались, но оставались достоверно ниже ($< 0,001$), чем у здоровых – $293 \pm 5,6$ мкг/мл. При выписке из стационара у больных этой группы уровень ПФН нормализовался ($319 \pm 4,3$ мкг/мл) и не отличался от показателя у здоровых ($> 0,05$).



- ◆ – достоверность различий по отношению к здоровым ($P < 0,001$)
- ◆ – достоверность различий по отношению к больным с неосложненным течением ветряной оспы ($P < 0,001$)

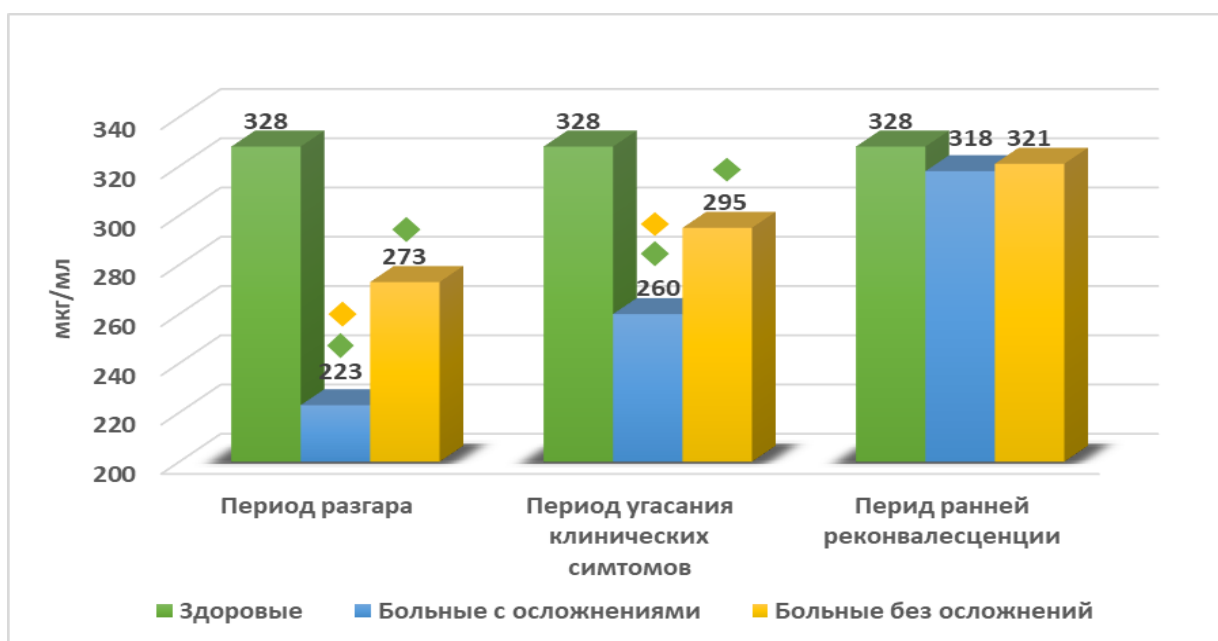
Рисунок 53. Уровень ПФН в плазме крови больных ветряной оспой в зависимости от наличия преморбидного фона (мкг/мл)

Был оценен уровень ПФН у наблюдаемых нами пациентов в зависимости от наличия развившихся осложнений. В обеих группах отмечалось достоверное снижение уровня ПФН по сравнению с показателями здоровых в периоде разгара ($< 0,001$). Более выраженное снижение ($< 0,001$) уровня изученного показателя наблюдалось в группе больных с осложненным течением по сравнению с группой больных с неосложненной формой заболевания ($223 \pm 8,9$ мкг/мл). В группе больных без осложнений изученный показатель в этом периоде в среднем оставлял $273 \pm 6,6$ мкг/мл.

Наращение значений уровня изученного показателя наблюдалось в обеих группах в периоде угасания клинических симптомов. Однако продолжало отмечаться статистически достоверное отличие данных показателей в обеих группах в сравнении со здоровыми ($< 0,001$). Более низкие уровни ПФН ($< 0,001$) в этом периоде отмечались в группе больных с осложненным тече-

нием по сравнению с показателями больных с неосложненным течением ветряной оспы ($260 \pm 8,6$ мкг/мл). У больных с неосложненным течением во втором периоде уровень ПФН в среднем составлял $295 \pm 5,4$ мкг/мл (рис. 54).

В периоде ранней реконвалесценции разница уровней ПФН в крови у больных была недостоверной по отношению к нормальному уровню как в группе больных с осложненным течением ($318 \pm 5,3$ мкг/мл), так и в группе больных с неосложненным течением ($321 \pm 4,2$ мкг/мл).



- ◆ – достоверность различий по отношению к здоровым ($P < 0,001$)
- ◆ – достоверность различий по отношению к больным с неосложненным течением ветряной оспы ($P < 0,001$)

Рисунок 54. Уровень ПФН (мкг/мл) в плазме крови больных ветряной оспой в зависимости от наличия осложнений

Таким образом, нами была обнаружена зависимость уровня ПФН в плазме крови у взрослых пациентов с ветряной оспой от периода, степени тяжести заболевания, наличия преморбидного фона и осложнений. Выявленная гипофибронектинемия отражает степень эндотоксикоза и тяжесть течения патологического процесса. Определение уровня ПФН у больных с ветря-

ной оспой может иметь клинико-диагностическое значение и использоваться для прогностических целей.

Клиническое наблюдение 6. Больной И, 30 лет. Находился на стационарном лечении в ГБУЗ «Центр по борьбе со СПИД и ИЗ» МЗ КБР с 22.05.19 г. по 30.05.19 г. с диагнозом: основное заболевание: ветряная оспа, тяжелое течение; осложнение: пиодермия. У пациента при поступлении отмечались жалобы на общее недомогание, слабость, лихорадку до субфебрильных цифр, обильные высыпания на коже лица, туловища и конечностей, кожный зуд, першение в горле, головную боль.

Из анамнеза известно, что пациент заболел остро 5 дней назад, с повышения температуры тела до фебрильных цифр. На второй день присоединились зудящие высыпания и ломота во всем теле. Эпидемиологический анамнез: возможность контакта с инфекционными больными отрицает. При поступлении: состояние пациента ближе к тяжелому. Сыпь обильная. Кожный патологический процесс представлен папулами, пустулами, единичными везикулами и фликтенами локализованными на лице, туловище, конечностях и волосистой части головы. Слизистая ротоглотки гиперемирована, задняя стенка глотки рыхлая, зернистая с единичными энантемами. Миндалины не гипертрофированы. Л/у: увеличение шейных л/у. Склеры инъецированы. Аускультативно в легких дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧДД 17 в мин. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Пульс 98 в мин. АД 90/60 мм.рт.ст. Язык обложен белым налетом. Стул отсутствует 2 дня. Менингеальных симптомов нет. Новые высыпания отмечались в течение последующих 2-х дней. В стационаре наблюдалась субфебрильная лихорадка в течение 2 дней. При посеве отделяемого из очагов поражения получен *Staphylococcus aureus*. В периферической крови при поступлении отмечался лейкоцитоз, палочко-ядерный сдвиг влево, в биохимическом анализе крови – высокие значения с-реактивного белка. Пациент получал противовирусную терапию (ацикловир 800 мг. 5 р/д. per. os.), антибактериальную терапию (цефтриаксон в/м 2,0 г. в сутки, линкомициновая 2% мазь наружно), дезинтоксикационную терапию

(р-р реамбирина 200,0 мл. в/в, р-р глюкозы 5% - 200 мл. в/в), симптоматическую терапию (хлоропирамин, анальгин, димедрол). На фоне проводимой терапии состояние больного улучшилось: отмечалось прекращение подсыпания и регресс имеющихся кожных элементов, нормализация температуры. За время стационарного лечения у пациента трижды определялся уровень плазменного фибронектина. При поступлении в стационар наблюдались низкие значения ПФН – (229 мкг/мл), с нарастанием во втором периоде – 270 мкг/мл и нормализацией в периоде ранней реконвалесценции – 326 мкг/мл.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ветряная оспа нередко встречается у взрослых пациентов. Значимость ветряной оспы определяется существенным социальным и экономическим ущербом, повсеместным распространением, крайне высокой контагиозностью, а также наличием хронической рецидивирующей формы инфекции – опоясывающего лишая. Основой для активации вируса варицелла зостер с развитием опоясывающего лишая может служить иммуносупрессивный фон.

В результате проведенных наблюдений мы установили, что у взрослых данная инфекция нередко протекает в тяжелой форме и сопровождается осложнениями. Заболевание у них характеризуется наличием длительного продромального периода, выраженным интоксикационным синдромом, длительностью лихорадочного периода с резким подъемом фебрильной температуры, а также высокой вероятностью развития осложнений. Возможно развитие таких осложнений как серозный менингит, бронхит, пневмония, флегмона, пиодермия и др.

На сегодняшний день в доступной нам литературе отсутствуют данные о накоплении в организме больных токсических субстратов, состоянии про – и антиоксидантной систем, плазменного фибронектина, а также об особенностях цитокиновой регуляции иммунной системы при ветряной оспе у взрослых.

Исходя из поставленных нами задач было обследовано 125 пациентов в ГУЗ ЦПБ со СПИД и ИЗ г. Нальчика, и в медицинской роте войсковой части п.п. 66431 г. Цхинвал за период с 2017 по 2020 гг.

Взрослым больным с ветряной оспой был проведен мониторинг показателей маркеров эндогенной интоксикации, оценены стадии эндогенной интоксикации, системы ПОЛ, уровень ПФН, а также иммунологическое обследование, включающее определение ФНО- α и ИЛ-10. Изученные показатели определялись в различных биологических жидкостях организма в динамике заболевания (при поступлении, на фоне терапии, при выписке, и у части больных в периоде поздней реконвалесценции). Полученные результаты исследования подверглись статистической обработке.

В результате изучения динамики уровня ВН и СММ было установлено, что максимальные значения отмечались в периоде разгара в среднем во всех исследованных средах. Непосредственно более поздняя и отсроченная нормализация изученных нами показателей наблюдалась в плазме крови. Уровень ВН и СММ в плазме крови является наиболее информативным и чувствительным показателем.

Выявлена взаимосвязь изученных показателей с тяжестью течения патологического процесса. Максимальные значения ВН и СММ наблюдались при тяжелом, а минимальные – при легком течении ветряной оспы во всех исследованных средах.

Более высокие цифры ВН и СММ обнаруживались у пациентов с отягощенным преморбидным фоном в периоде разгара заболевания во всех средах в сравнении с группой без отягощенного преморбидного фона.

В группе больных с наличием различных осложнений значения ВН и СММ были достоверно выше в плазме и эритроцитах в остром периоде, в сравнении с группой больных без осложнений. А в моче изученный показатель был достоверно выше в первых двух периодах, в сравнении с группой больных, у которых заболевание протекало в неосложненной форме. Нормализация изученных показателей в двух группах наступала в одинаковые сроки.

Содержание олигопептидов в остром периоде максимально непосредственно повышалось по отношению к контролю во всех средах. Имевшаяся более отсроченная нормализация содержания ОП в плазме крови и моче – в периоде поздней реконвалесценции. Исходя из чего, можно сделать вывод, что уровень олигопептидов в плазме крови и моче является более информативным и чувствительным показателем.

Наблюдалась несомненная зависимость изученного уровня ОП от тяжести заболевания. Максимальный подъем уровня олигопептидов имелся при тяжелом, а минимальный – при легком течении ветряной оспы во всех исследованных средах.

При изучении уровня ОП в зависимости от наличия отягощенного преморбидного фона были выявлены следующие значения. Максимальные концентрации олигопептидов определялись у больных, имеющих отягощенный преморбидный фон. У этих же больных отмечалась более поздняя нормализация уровня изученных показателей в моче.

Уровень олигопептидов у больных с развившимися осложнениями в эритроцитах был достоверно выше в первых двух периодах, по сравнению с пациентами без осложнений, а в плазме и моче – в первых трех периодах. Нормализация уровня изученного показателя в моче в группе пациентов с развившимися осложнениями отмечалась в более поздние сроки, нежели у пациентов без осложнений. В плазме и эритроцитах сроки нормализации уровня ОП не отличались в двух группах.

Таким образом, в ходе проведенного исследования нами было определено, что степень накопления токсических веществ (ВН и СММ и ОП) в плазме, эритроцитах и моче взрослых больных ВО зависит от стадии заболевания, степени тяжести, наличия отягощенного преморбидного фона и осложнений.

Помимо степени накопления токсических веществ важным показателем является соотношение содержания ВН и СММ и ОП в различных средах организма, что отражается в подсчете коэффициентов интоксикации. Коэффициенты интоксикации (К1, К2 и К3) позволяют отразить соотношение уровней ВН и СММ и ОП в различных средах организма, что в свою очередь позволяет оценить эффективность детоксикации токсических веществ и необходимость усиления дезинтоксикационных мероприятий. Нами высчитывались коэффициенты интоксикации, позволяющие характеризовать стадии эндогенной интоксикации у 45 больных в периоде разгара заболевания, угасания клинических симптомов, а также в периоде ранней реконвалесценции. В результате вычисления коэффициентов интоксикации у наибольшего количества пациентов была выявлена вторая стадия эндогенной интоксикации – стадия накопления токсинов.

У пациентов с тяжелым течением инфекционного процесса преимущественно отмечалась 3-я стадия эндогенной интоксикации, которая характеризуется недостаточностью органов детоксикации.

Целесообразно больным с выявленной 2 и 3 стадией эндогенной интоксикации усиление дезинтоксикационной терапии и назначение антиоксидантов.

Активным процессом, идущим на поверхности клеточных мембран, является ПОЛ. Это процесс непосредственного переноса кислорода на субстрат с образованием пероксидов, кетонов, альдегидов и других соединений. Реакция эта носит цепной самоиндуцирующий характер и возникает под действием активных форм кислорода. В результате каскада таких реакций вызывается деструкция мембран клеток – происходит повреждение клетки, что является крайне опасным состоянием для организма [181, 242, 288].

Избыточная выработка активных форм кислорода приводит к запуску процессов перекисного окисления липидов, к повреждению мембран эритроцитов и эндотелия сосудов [234].

При ветряной оспе, как и при других патологических состояниях активируются процессы свободнорадикального окисления, воздействующие на все клеточные структуры.

Повреждающий потенциал и патогенетическая роль процессов липидной пероксидации при различных заболеваниях формирует интерес разных исследователей к поиску универсальных методов оценки ПОЛ. Большинство прямых подходов к оценке ПОЛ трудно осуществить практически из-за неустойчивой химической природы первичных продуктов гидроперекисей липидов, в связи с чем их количественное определение затруднено.

С учетом этого, одним из наиболее распространенных методов оценки интенсивности процессов ПОЛ служит исследование уровня МДА, являющимся одним из наиболее характерных продуктов ПОЛ [3, 39].

В результате проведенных нами исследований выявлено, что повышенный уровень малонового диальдегида наблюдался у всех 44-х исследуемых.

Повышение концентрации МДА в сыворотке крови больных было ассоциировано с тяжестью течения ветряной оспы. Так, наибольшие показатели отмечались в группе пациентов с тяжелой формой заболевания, а наименьшие – в группе больных с легким течением ветряной оспы. Нормализация уровня МДА у больных с легким течением наблюдалась в стационарной стадии. В третьем периоде изученный показатель возвращался к норме в группе пациентов со среднетяжелым течением. Тогда как у больных с тяжелым течением болезни уровень МДА оставался достоверно выше даже при выписке.

Анализировался уровень изученного показателя в зависимости от наличия от наличия сопутствующих заболеваний. Значения МДА были достоверно выше в остром периоде и в периоде угасания клинических симптомов в группе пациентов с отягощенным преморбидным фоном, в сравнении с группой больных без сопутствующей патологии. Нормализация изученного показателя в обеих группах наступала после выписки.

В группе больных с развившимися осложнениями уровень изученного показателя был достоверно выше в первых трех периодах заболевания по сравнению с группой больных с неосложненным течением. Нормализация уровня малонового диальдегида у пациентов с развившимися осложнениями наступала в более поздние сроки – лишь в периоде поздней реконвалесценции, тогда как в группе больных с неосложненным течением – в периоде ранней реконвалесценции.

Основную антиоксидантную функцию в плазме крови выполняет церулоплазмин, регулируя тем самым физиологические и биохимические процессы [57, 68, 101, 228, 281]. ЦП является основным белком плазмы крови, обладающим антиадгезивными и антиагрегационными свойствами, способным ингибировать до 50% продуктов ПОЛ-свободных радикалов [63, 231].

При оценке антиоксидантной защиты у всех обследованных нами больных наблюдались сниженные показатели церулоплазмина, более значимые при тяжелом течении заболевания. Повышение уровня изученного показателя наблюда-

лось в стационарную стадию во всех обследованных группах, тогда как нормализация отмечалась при выписке.

Нормализация показателя данного антиоксиданта у больных с тяжелым и среднетяжелым течением отмечалась в более поздние сроки. При легкой форме патологического процесса ЦП возвращался к норме во втором периоде. При среднетяжелой форме изученный показатель не имел достоверных различий по сравнению с контрольной группой при выписке. В группе больных с тяжелым течением заболевания нормализация уровня ЦП не отмечалась даже в третьем периоде.

В группе больных с отягощенным преморбидным фоном отмечались достоверно более низкие показатели ЦП в первых двух периодах заболевания, по сравнению с больными, у которых не отмечались сопутствующие заболевания. Разница в сроках нормализации церулоплазмينا в зависимости от отягощенного преморбидного фона не отмечалась, она наступала в обеих группах в периоде ранней реконвалесценции.

В ходе сравнительного анализа уровня ЦП в зависимости от осложнений более низкие значения выявлялись у пациентов с осложненным течением заболевания в первых трех периодах. Нормализация уровня ЦП в группе с осложненным течением происходила в периоде поздней реконвалесценции, а в группе больных с неосложненным течением – при выписке.

Клиническое течение и исход заболевания во многом зависят от особенностей ответа иммунной системы пациента, развивающихся в ответ на протекающий инфекционный процесс.

Медиаторами межклеточного взаимодействия являются цитокины, роль которых во многом является определяющей в особенностях течения заболевания и ее исходе [4].

Фактор некроза опухолей – альфа является цитокином, выступающим в качестве одного из основных регулирующих белков [76].

Данные литературы, посвященные изучению ИЛ-10 и ФНО- α при ветряной оспе, говорят о наличии противоречивых результатов. Сведения о результа-

тах исследования одновременно двух цитокинов – ИЛ-10 и ФНО- α в крови у больных ветряной оспой отсутствуют. Вместе с тем, определение содержания данных цитокинов у больных ветряной оспой имеет большое значение для понимания механизма возникновения воспаления. Все эти факторы в совокупности определили актуальность исследований, проводимых в этом вопросе.

С целью изучения иммунопатогенеза ветряной оспы у взрослых нами была проанализирована активность провоспалительного (ФНО- α) и противовоспалительного (ИЛ-10) цитокинов. В ответ на проникновение в организм человека вируса ветряной оспы клетки первой линии защиты (моноциты, макрофаги, эндотелиальные клетки и др.) продуцируют ФНО- α .

В ходе обследования было выявлено достоверное повышение ФНО- α в периоде разгара у всех обследованных пациентов. Тяжелое течение заболевания характеризовалось преимущественно максимальными значениями ФНО- α . Нормализация уровня изученного показателя наблюдалась при легком течении в стационарной стадии. Нормализация ФНО- α в периоде ранней реконвалесценции наступала у больных со среднетяжелым течением. У тех больных, у которых ВО протекала в тяжелой форме, нормализация уровня провоспалительного цитокина также наступала в периоде ранней реконвалесценции.

У больных с преморбидным фоном уровень изученного показателя был достоверно выше в первых двух периодах. Нормализация ФНО- α выявлялась при выписке в обеих группах.

У пациентов с развившимися осложнениями содержание изученного провоспалительного цитокина в первых двух периодах достоверно превышало показатели группы здоровых и больных с неосложненным течением. Нормализация изученного провоспалительного цитокина отмечалась при выписке в обеих группах.

В ответ на синтез ФНО- α продуцируется противовоспалительный цитокин (ИЛ-10). ИЛ-10, продуцируемый макрофагами и Т-клетками (Th-2), ингибирует активность самих же макрофагов и тем самым угнетает продук-

цию ФНО- α . Снижение уровня ИЛ-10 приводит к активации воздействия провоспалительного цитокина (ФНО- α) [164].

При дисбалансе продукции ИЛ-10, проявляющимся гиперцитокинемией, наблюдается снижение противоинфекционной защиты и возможным развитием хронизации заболевания.

Была выявлена корреляция концентрации ИЛ-10 в крови с выраженностью клинической симптоматики. Наиболее выраженные изменения изученного показателя наблюдались при тяжелом течении инфекционного процесса, наименее выраженные – при легкой форме. У больных с легким течением ветряной оспы в периоде разгара выявлялись высокие цифры изученного показателя по отношению к здоровым, с последующим снижением и возвращением к нормальным значениям в стационарную стадию. В группе среднетяжелых больных регистрировались нормальные уровни ИЛ-10 при выписке. У пациентов с тяжелым течением заболевания возвращение к нормальному уровню изученного цитокина наблюдалось также при выписке.

В группе с наличием сопутствующих заболеваний и осложнений уровень ИЛ-10 был достоверно выше в сравнении с группами с неотягощенным преморбидным фоном и с группой без осложнений в первых двух периодах. При выписке отмечалось нормальное содержание изученного показателя в обеих группах.

Аналогичная динамика выявлялась в группе с осложненным течением и в группе с неосложненным течением заболевания.

Таким образом, в ходе изучения иммуноцитокиновых нарушений в патогенезе ВО у взрослых было выявлено, что у пациентов во всех группах ранний системный цитокиновый ответ характеризовался стимуляцией синтеза как провоспалительного цитокина (ФНО- α), так и противовоспалительного цитокина (ИЛ-10). Исследования особенностей продукции данных цитокинов выявили более выраженную гиперцитокинемию в группе больных с тяжелым течением ветряной оспы, с наличием отягощенного преморбидного фона и осложнений.

Мы не нашли данных в изученной литературе о функциональных способностях такого важного опсонина как плазменный фибронектин у взрослых больных ветряной оспой. В ходе изучения динамики показателей ПФН был выявлен сниженный уровень ПФН у всех обследованных больных. Однако, при умеренной эндогенной интоксикации у больных концентрация ПФН была значительно выше, чем при выраженной. Наиболее выраженное снижение изученного показателя отмечалось у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением, что отражает степень выраженности эндогенной интоксикации в данных группах больных. Нормализация изученного показателя отмечалась в этих группах в периоде ранней реконвалесценции. В группе больных с легким течением ветряной оспы изученный показатель возвращался к норме в стационарную стадию.

У больных с отягощенным преморбидным фоном гипофибронектинемия была выраженнее в остром периоде и в периоде угасания клинических симптомов. Нормализация уровня изученного показателя наблюдалась при выписке в обеих группах. Аналогичная тенденция отмечалась в группе больных с развившимися осложнениями.

Была показана прямая корреляционная связь между концентрацией данного опсонина в плазме крови, степенью выраженности эндогенной интоксикации и характером течения ветряной оспы. Полученные нами результаты совпадают с данными других авторов [202].

По всей видимости, основной причиной гипофибронектинемии при ВО является его повышенное потребление в качестве опсонина в процессе связывания и элиминации продуктов ПОЛ, циркулирующих иммунных комплексов из кровотока.

Итак, при ветряной оспе у взрослых отмечается накопление токсических веществ (ВН и СММ и ОП) в различных средах организма, усиление активности прооксидантной системы, недостаточная активность антиоксидантной системы, зависящие от периода заболевания, тяжести патологического процесса, наличия преморбидного фона и осложнений. Высокий уровень

этих показателей при тяжелом, осложненном течении этого заболевания делает необходимым усиление таким больным дезинтоксикационной и антиоксидантной терапии.

В результате проведенных исследований был рекомендован алгоритм ведения больных ветряной оспой в зависимости от стадии эндогенной интоксикации (рис. 55).

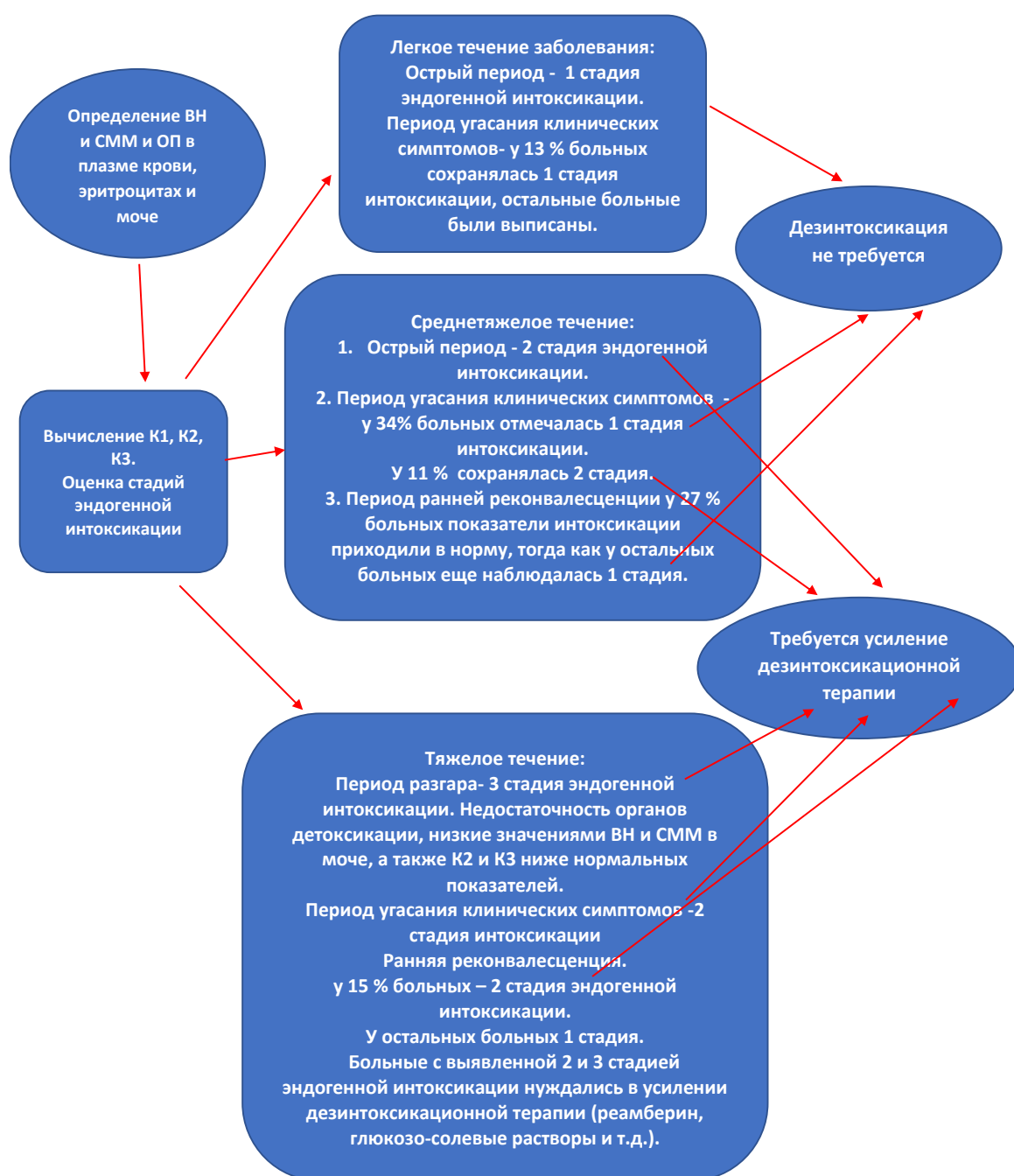


Рисунок 55. Тактика ведения взрослых больных ветряной оспой в зависимости от стадии эндогенной интоксикации

ВЫВОДЫ

1. Заболевание у взрослых протекает в тяжелой форме в 16,8% с развитием осложнений у 25,6% больных, с обильной полиморфной сыпью, сопровождающейся ранней пустулизацией, с длительным продромальным периодом.
2. У взрослых больных ветряной оспой отмечается максимальное накопление токсических субстратов (ВН и СММ и ОП) в различных биологических средах организма с развитием в периоде разгара у больных с легким течением заболевания 1-й стадии эндогенной интоксикации, со среднетяжелым - 2-й стадии и с тяжелым течением - 3-й стадии. В периоде угасания клинических симптомов и ранней реконвалесценции изученные показатели остаются выше нормы в плазме крови у всех больных, и в моче у больных с тяжелым течением. В периоде ранней реконвалесценции у 15% пациентов с тяжелым течением заболевания сохраняется 2 стадия эндогенной интоксикации.
3. У взрослых больных ветряной оспой повышение уровня малонового диальдегида и снижение концентрация церулоплазмина наиболее выражено в периоде разгара заболевания, при тяжелом течении и наличии преморбидного фона и осложнений, что свидетельствует об активизации процессов перекисного окисления и дефиците антиоксидантной защиты. Нормализация определяемых параметров в периоде ранней реконвалесценции отсутствует при тяжелых формах заболевания.
4. У взрослых больных ветряной оспой наблюдается дисбаланс цитокиновой системы с одновременным повышением содержания в плазме крови провоспалительного цитокина (ФНО- α) и противовоспалительного цитокина (ИЛ-10) максимально выраженное в периоде разгара и при тяжелом течении.
5. В плазме крови взрослых больных ветряной оспой снижен уровень плазменного фибронектина с минимальными показателями в периоде разгара при тяжелом течении и наличии преморбидного фона, характеризующее нарушение выведения токсических субстратов из организма.

6. Определение уровня изученных показателей можно использовать в качестве дополнительных критериев для оценки степени тяжести заболевания, маркеров эффективности лечения и полноты выздоровления. Наиболее чувствительными из них оказались ВН и СММ и ОП в плазме крови и моче, а также малоновый диальдегид и церулоплазмин. Отсутствие нормализации изученных показателей в периоде ранней реконвалесценции свидетельствует о незавершенности патологического процесса.

7. Взрослым больным ветряной оспой со 2-й и 3-й стадиями эндогенной интоксикации во всех периодах заболевания необходимо усиление дезинтоксикационной и антиоксидантной терапии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендовано использовать изученные показатели для оценки стадии эндогенной интоксикации и тяжести патологического процесса в различных периодах заболевания, а также полноты выздоровления у взрослых больных ветряной оспой.
2. У взрослых больных ветряной оспой со 2-й и 3-й стадиями эндогенной интоксикации рекомендовано усиливать дезинтоксикационную и антиоксидантную терапию на стационарном этапе (с назначением глюкозо-солевых растворов, раствора реамбирина, аскорбиновой кислоты, аевита).
3. Реконвалесцентам, при незавершенности патологического процесса (сохраняется 2-я стадия эндогенной интоксикации) рекомендовано продолжить наблюдение и лечение в амбулаторных условиях (прием антиоксидантных препаратов).

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Оценить изученные показатели с точки зрения шансов риска развития осложнений и тяжелого течения ветряной оспы у взрослых.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АФК – активные формы кислорода

ВО – ветряная оспа

ВН и СММ – вещества низкой и средней молекулярной массы

ИЛ-1 – интерлейкин-1

ИЛ-1 β – интерлейкин-1бета

ИЛ-2 – интерлейкин-2

ИЛ-4 – интерлейкин-4

ИЛ-6 – интерлейкин-6

ИЛ-8 – интерлейкин-8

ИЛ-10 – интерлейкин-10

ИЛ-13 – интерлейкин-13

ИЛ-17 – интерлейкин-17

ИЛ-1Ra – антагонист рецептора интерлейкина 1

ИФН α – интерферон альфа

ИФН γ – интерферон гамма

МДА – малоновый диальдегид

ОП – олигопептиды

ПОЛ – перекисное окисление липидов

ПФН – плазменный фибронектин

СЭИ – синдром эндогенной интоксикации

УСЛ. ЕД. – условные единицы

ФНО- α – фактор некроза опухолей-альфа

ЦП – церулоплазмин

ЭИ – эндогенная интоксикация

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдурахимов Р.М., Вохидов А. Клинико-лабораторные особенности течения синдрома эндогенной интоксикации у детей раннего возраста с пневмонией // Вестник Авиценны. – 2020. – № 22(3). – С. 403–408 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://doi.org>.
2. Абдурахманов И.У., Жамилова Г.К., Юсупов А.Ф., Умурзаков Ш.Э., Айдаров З.А. Негемодинамические факторы прогрессирования хронической болезни почек: акцент на фактор некроза опухоли альфа // The Scientific Heritage. – 2020. – № 54(2). – С. 34–38.
3. Акименко М.А., Колмакова Т.С., Оксенюк О.С., Калмыкова Ю.А., Смирнова О.Б. Особенности развития эндогенной интоксикации при экспериментальной обструкции мочевыводящих путей // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2019. Т. 23, № 3. – С. 297–307.
4. Акмеева А.С., Жамборова Р.Б., Алоева А.Я., Кахидов А.М., Абдулкадырова И.Д., Алтамирова Д.М., Камбачокова З.А., Тагирова Т.Ш., Эльхам А.Э. Цитокиновый статус у больных рецидивирующей герпетической инфекцией. – 2021. – № 66(5–6). – С. 37–39.
5. Александрова Э. Б. Процессы перекисного окисления липидов и показатели функции антиоксидантной системы организма при СВЧ-воздействии различной интенсивности (обзор) // Вестник новых медицинских технологий. – 2014. – № 1. – С. 157 [Электронное издание].
6. Алексеева Л.А., Железникова Г.Ф., Горелик Е.Ю., Скрипченко, Н.В., Жирков, А.А. Цитокины и нейроспецифические белки при вирусных энцефалитах и судорожном синдроме у детей. I. Вирусные энцефалиты // Инфекция и иммунитет. – 2020. – Т. 10, № 4. – С. 625–638.
7. Андриевская И.А., Ишутина Н.А., Кутепова О.Л. Свободнорадикальное окисление и оксигенация гемоглобина при обострении цитомегаловирусной инфекции во втором триместре беременности // Acta biomedica scientifica. – 2018. – Т. 3, № 4. – С. 9–14.

8. Аракельян Р.С., Курбангалиева А.Р., Аракелянц О.А., Лычагина И.И., Серова А.В., Моница С.И., Ивлицкая А.А., Садаева Т.В., Магомедов А.А., Мухрыгина А.Д., Уткина Е.Д. Эпидемиологические аспекты заболеваемости детей ветряной оспой // *Международный научно-исследовательский журнал*. – 2022. – № 4–2(118). – С. 32–37.
9. Асранкулова Д.Б., Уринова Д. Эндогенная интоксикация и среднемолекулярные пептиды при преэклампсии // *Re-health journal*. – 2021. – № 2 (10). – С. 29–32.
10. Афонина Н.М. Эффективность вакцинопрофилактики ветряной оспы при различной тактике ее проведения // *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. – 2019. – № 9(1). – С. 29–36.
11. Афонина Н.М., Михеева И.В. Современная эпидемиологическая характеристика ветряной оспы в России // *One Health & Risk Management*. – 2020. – № 1. – С. 12–21.
12. Ахмедова М.А., Машарибова Н.И. Клиническая характеристика плазменного фибронектина при пневмониях у детей раннего возраста // *Вестник магистратуры*. – 2016. – № 10–1(61). – С. 41–43.
13. Бадалова З.А., Додхоев Дж.С., Насырджанова Х.Р. Уровень активных форм кислорода у детей до 5 лет, проживающих в зоне повышенного радиационного фона // *Вестник Авиценны*. – 2017. – Т. 19, № 4. – С. 492–496.
14. Бадалова З.А., Додхоев Дж.С., Сабурова А.М. Уровни малонового диальдегида и супероксиддисмутазы у детей из зоны повышенного радиационного фона // *Вестник Авиценны*. – 2019. – Т. 21, № 1. – С. 71–76.
15. Байневский А.А. Ветряная оспа – госпитализации по клиническим и эпидемическим показаниям (случай из практики) // *Научный альманах*. – 2016. – № 10–3 (24). – С. 432–436.
16. Бегляров Р.О. Оценка состояния перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы у детей с нефротической формой гломерулонефрита // *Казанский медицинский журнал*. – 2017. – № 98(3). – С. 370–375.

17. Бегляров Р.О. Уровень показателей прооксидантно-антиоксидантного равновесия у детей с гематурической формой хронического гломерулонефрита // Экспериментальная и клиническая урология. – 2018. – № 2. – С. 130–135.

18. Берёзкин А.С., Говорин Н.В. Окислительный стресс у пациентов с алкогольным делирием // Социальная и клиническая психиатрия. – 2018. – Т. 28, № 4. – С. 26–30.

19. Болотиских В.А., Власов А.П., Васильев В.В. и др. Обоснование нового подхода в коррекции хирургического эндотоксикоза различного происхождения // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 1.

20. Бородина Ж.И., Каменщикова Т.М., Малинин О.В., Манахов К.М. Значение содержания веществ низкой и средней молекулярной массы в патогенезе интоксикации при геморрагической лихорадке с почечным синдромом // Медицинский вестник Башкортостана. – 2017. – Т. 12, № 6(72). – С. 11–15.

21. Братчиков О.И., Дубонос П.А., Тюзиков И.А., Шумакова Е.А. Механизмы окислительного стресса в патогенезе хронического бактериального простатита (обзор литературы) // Андрология и генитальная хирургия. – 2022. – № 23(3). – С. 19–28.

22. Быков И.М., Ивченко Л.Г., Доменюк Д.А. и др. Особенности свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты у детей с сахарным диабетом первого типа // Кубанский научный медицинский вестник. – 2017. – № 24(4). – С. 27–38.

23. Васильев С.А., Горгидзе Л.А., Ефремов Е.Е. и др. Фибронектин: структура, функции, клиническая значимость (обзор) // Атеротромбоз. – 2022. – Т. 12, № 1. – С. 138–158.

24. Вахитов Х.М., Пикуза О.И., Булатов В.П. и др. Мембранные и метаболические механизмы в патогенезе заболеваний органов дыхания у детей: монография. – Казань: МедДок; 2018. – 144 с.

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

26. Ветряная оспа: стандарты эпиднадзора за управляемыми инфекциями. – М.: ВОЗ, 2018.
27. Винник Ю.С., Якимов С.В., Маркелова Н.М. Комбинированная озонотерапия в комплексном лечении распространенного перитонита // Биорадикалы и антиоксиданты. – 2017. – № 4(3). – С. 6–8.
28. Вирусные болезни: учебное пособие / под ред. Н.Д. Ющук. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 640 с.
29. Вишнева Е.А., Костинов М.П., Мазанкова Л.Н., и др. Резолюция форума экспертов Российской Федерации «Ветряная оспа: серьезная инфекционная угроза для РФ, которая может быть предотвращена вакцинацией» 7 декабря 2019 г. // Вопросы современной педиатрии. – 2019. – № 18(6). – С. 491–494.
30. Власов А.П., Волкова М.В., Спирина М.А. и др. Влияние лазеротерапии на выраженность нарушения функции печени и почек при перитонеальном эндотоксикозе // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 5.
31. Власов А.П., Болотских В.А., Власова Т.И. и др. Повышение детоксикационной способности организма при хирургическом эндотоксикозе // Хирургия. – 2019. – № 6. – С. 73–79.
32. Власов А.П., Зайцев П.П., Власов П.А. и др. Новый способ прогнозирования эндогенной интоксикации у больных с перитонитом // Вестник хирургии. – 2017. – Т. 176, № 6. – С. 55–59.
33. Власов А.П., Шейранов Н.С., Власов П.А. и др. Коррекция поражения печени при эндотоксикозе // Здоровье. Медицинская экология. Наука. – 2018. – № 3(75). – С. 103–104.
34. Волощук Л.В., Головачева Е.Г., Мушкатина А.Л. и др. Взаимосвязь цитокинового статуса и выраженности интоксикационного синдрома при гриппе // Инфекция и иммунитет. – 2013. – Т. 3, № 3. – С. 263–268.
35. Воронина Е.В., Лобанова Н.В., Яхин И.Р., Романова Н.А., Серегин Ю.А. Роль фактора некроза опухоли-альфа в иммунопатогенезе заболеваний различной этиологии и его значимость в развитии антицитокиновой

терапии моноклональными антителами // Медицинская иммунология. – 2018. – № 20(6). – С. 797–806.

36. Всемирная организация здравоохранения. – 2018 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.who.int> (дата обращения: 01.11.2022).

37. Вялов С.С. Эндотоксины, аммиак, жировая болезнь и фиброз печени // Доктор.Ру. – 2018. – № 7(151). – С. 18–24.

38. Гаврилова О.А. Особенности процесса перекисного окисления липидов в норме и при некоторых патологических состояниях у детей // Acta Biomedica Scientifica. – 2017. – № 4(2). – С. 15–22.

39. Гаибов А.Д., Неъматзода О., Кобилбеков Б.И., Косимов Ю.М., Али-Заде С.Г. Окислительный стресс и антиоксидантная система при неспецифическом аортоартериите I типа // Вестник Авиценны. – 2022. – № 24(2). – С. 185–192.

40. Галкина Л.А., Целипанова Е.Е. Ветряная оспа: актуальная проблема сегодняшнего дня // Фарматека. – 2017. – № 4(337). – С. 63–66.

41. Галова Е.А., Краснов В.В. Нарушения в системах детоксикации и их роль в фиброгенезе при хроническом вирусном гепатите С у детей // Детские инфекции. – 2021. – № 20(2). – С. 38–43.

42. Гвозденко Т.А., Борщев П.В., Иванов Е.М., Данильчук Д.В., Веремчук Л.В. Состояние иммунитета и системы «Перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» при прогрессировании хронической обструктивной болезни легких // Сибирский научный медицинский журнал. – 2012. Т. 32, № 3. – С. 68–76.

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

44. Голубева М.В., Барычева Л.Ю., Погорелова Л.В. Внутриутробные инфекции, диагностика и лечение: учебное пособие. – Ростов-на-Дону: Феникс, 2012. – 256 с.

45. Горошинская И.А., Нескубина И.В., Сурикова Е.И. и др. Оценка эндогенной интоксикации и показателей свободнорадикального окисления у

больных раком молочной железы и раком Педжета // Известия вузов. Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки. 2018. – № 1(197). – С. 112–123.

46. Гостева Е.В., Васильева Л.В., Осипова О.А. и др. Динамическая оценка влияния фармакотерапии на структурно-функциональные показатели сердца у больных хронической сердечной недостаточностью с промежуточной фракцией выброса с учетом коморбидной патологии // Терапия. – 2021. – № 7(1). – С. 39–46.

47. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения Российской Федерации 2018 году».

48. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения Российской Федерации в 2021 г.».

49. Гребнева О.Л., Ткачук Е.А., Чубейко В.О. Способ подсчета показателя веществ низкой и средней молекулярной массы плазмы крови. – М., 2006. – С. 17.

50. Гузовская Т.С., Чистенко Г.Н. Ветряная оспа: эпидемиологические особенности // Военная медицина. – 2014. – № 1. – С. 115–118.

51. Джугостран В., Антипа В. Мониторинг эндогенной интоксикации у больных туберкулезом легких // Смоленский медицинский альманах. – 2016. – № 4. – С. 30–32.

52. Домонова Э.А. Инфекция, вызываемая вирусом варицелла-зостер // Лабораторная диагностика инфекционных болезней / под ред. В.Г. Акимкина, М.Г. Твороговой. – М.: РИПОЛ классик, 2020. – С. 507–514.

53. Дружинина Т.А., Коваль М.В., Шошин А.А. Особенности эпидемиологии ветряной оспы в Ярославской области // Санитарный врач. – 2017. – № 3.

54. Друцкая М.С., Губернаторова Е.О., Горшкова Е.А. и др. Цитокины, обратная генетика и антицитокиновая терапия // Бюллетень сибирской медицины. – 2019. – № 18(1). – С. 38–48.

55. Дубинец И.Д., Коркмазов М.Ю., Сеницкий А.И., Даньшова Е.И., Скирипичников И.Н., Мокина М.В., Мирзагалиев Д.М. Окислительный стресс на локальном и системном уровне при хронических гнойных средних отитах.

Медицинский совет. – 2021. – № 18. – С. 148–156.

56. Елагина А.А., Ляшев Ю.Д., Артющкова Е.Б. и др. Антиоксидантное действие пептидных препаратов при сахарном диабете // Вестник Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого. – 2020. – № 4(120). – С. 70–74.

57. Елагина А.А., Ляшев Ю.Д., Артющкова Е.Б., и др. Коррекция пептидными препаратами нарушений липидного обмена при сахарном диабете // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2019. – Т. 168, № 11. – С. 556–559.

58. Елкина Т.Н., Пирожкова Н.И., Грибанова О.А., Лиханова М.Г. Клиническая практика ведения ветряной оспы у детей на догоспитальном этапе в городе Новосибирске // Мид. – 2019. – № 1. – С. 20–25.

59. Елманова Н.Г. Особенности антиоксидантной системы у больных с синдромом механической желтухи доброкачественного и злокачественного генезов в динамике // Казанский медицинский журнал. – 2018. – № 99(6). – С. 919–923.

60. Емельянова О.И., Гонтарь И.П., Русанова О.А., Зборовская И.А. Диагностическое значение показателей церулоплазмينا при системной склеродермии // Медицинская иммунология. – 2019. – Т. 21, № 2. – С. 351–358.

61. Епифанцева Н.В. Сравнительная клинико-эпидемиологическая характеристика и цитокиновый профиль вирусных диарей у взрослых // Инфектология. – 2020. – № 12(2). – С. 97–103.

62. Епифанцева Н.В., Емельянова А.Н., Калинина Э.Н., Чупрова Г.А., Пономарева А.А. Уровень провоспалительных и противовоспалительных цитокинов при вирусных диареях у взрослых // Медицинский вестник Башкортостана. – 2019. – Т. 14, № 3(81). – С. 54–55.

63. Ермолаева Е.Н., Кривохижина Л.В., Кантюков С.А. Влияние церулоплазмينا на количество, адгезию, агрегацию и реакцию освобождения тромбоцитов // Сибирский медицинский журнал. – 2014. – Т. 126, № 3. – С. 25–28.

64. Есакова Н.В. Ветряная оспа: современные возможности местной терапии // Вопросы практической педиатрии. – 2018. – № 13(5). – С. 58–61.

65. Ефремова Л.С., Васильева Л.В., Гостева Е.В. Значение тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-1 и фактора некроза опухолей альфа для диагностики прогрессирования хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом // Медицинский альманах. – 2021. – № 4(69). – С. 48–54.

66. Ефремова О.А., Камышникова Л.А., Вейсалов С.Э. и др. Состояние системы оксидативный стресс – антиоксидантная защита у больных с хроническим пиелонефритом // Актуальные проблемы медицины. – 2019. – Т. 42, № 2.– С. 158–166.

67. Железникова Г.Ф., Лобзин Ю.В., Скрипченко Н.В. и др. Клиническое значение сывороточных уровней цитокинов при ветряной оспе у детей // Инфекция и иммунитет. – 2015. – Т. 5, № 1. – С. 79–84.

68. Жигальцова-Кучинская О.А., Силивончик Н.Н., Лихачев С.А. и др. Результаты первичного обследования пациентов с установленной болезнью Вильсона-Коновалова // Гепатология и гастроэнтерология. – 2021. – Т. 5, № 2. – С. 161–167.

69. Закирова А.М., Тамбова Н.А., Самороднова Е.А., Лазарева О.М., Иванова Н.В. Новые реальности ветряной оспы // Медицинский совет. – 2022. – № 16(12). – С. 106–113.

70. Зинина Е.П., Царенко С.В., Логунов Д.Ю. и др. Роль провоспалительных и противовоспалительных цитокинов при бактериальной пневмонии. Обзор литературы // Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. – 2021. – № 1. – С. 77–89.

71. Зрячкин Н.И., Бучкова Т.Н., Чеботарева Г.И. Осложнения ветряной оспы (обзор литературы) // Инфектология. – 2017. – Т. 9, № 3. – С. 117–128.

72. Зыкова О.А., Герсов М.В. Особенности течения ветряной оспы у детей // International scientific review. – 2016. – № 1(11). – С. 114–117.

73. Иванов В.П. Фибронектины: структурно-функциональные связи // Эволюционная биохимия и физиология. – 2017. – № 6. – С. 398–410.

74. Илунина Л.М., Кокорева С.П., Деменкова А.А., Романова О.О. Клинические особенности неврологических осложнений ветряной оспы // Актуальные проблемы инфекционной патологии: материалы Российской научно-практической конференции. – 2017. – № 1 (9). – С. 74 с.

75. Ильдербаев О.З., Кашанский С.В., Чуленбаева Л.Е. и др. Нарушение показателей иммунного статуса и перекисного окисления липидов при радиационном воздействии в эксперименте // Медицина труда и промышленная экология. – 2018. – № 11. – С. 16–21.

76. Ионова Ж.И., Ду Ц., Тарасова М.И., Беркович О.А. Ассоциация BSM1 и ARA1 полиморфизмов гена рецептора витамина D с уровнем витамина D, ФНО – альфа и дислипидемией у больных ишемической болезнью сердца // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, № 7. – С. 4–14.

77. Исаева М.С., Мирзоева М.Т., Абдуллоев С.М., Тагайкулов Э.Х. Инструментальные и морфологические критерии диагностики опоясывающего герпеса // Вестник Авиценны. – 2019. – № 21(2). – С. 247–252.

78. Исмоилов К.И., Сабурова А.М., Шарипова М.М. Антиоксидантная защита и особенности перекисного окисления липидов при бронхиальной астме у детей // Вестник Авиценны. – 2017. – № 1(19). – С. 73–77.

79. Ишутина Н.А., Андриевская И.А. Роль продуктов перекисного окисления липидов в развитии железодефицитной анемии при цитомегаловирусной инфекции у беременных первого триместра // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. Вып. 76. – 2020. – С. 68–73.

80. Каира А.Н., Лавров В.Ф., Свитич О.А. и др. Особенности эпидемиологии ветряной оспы на отдельно взятой территории // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2020. – Т. 19, № 2. – С. 63–69.

81. Камбачокова З.А., Шогенова М.С. Состояние уровня среднемолекулярных пептидов в плазме крови у больных генитальным герпесом // Вест-

ник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. – Т. 12, № 2. – С. 21–24.

82. Карапетян Ш.В., Хачикян Х. М. Патогенетическая роль цитокинов при псориазе // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2018. Т. 21, № 2. – С. 90–93.

83. Каримджанов И.А., Динмухаммадиева Д.Р., Юсупова Г.А., Исканова Г.Х. Концентрация церулоплазмينا у детей с нефротическим синдромом // Life Sciences and Agriculture. – 2021. – № 3–4(7–8). – С. 37–43.

84. Каштальян О.А., Ушакова Л.Ю. Цитокины как универсальная система регуляции // Медицинские новости. – 2017. – № 9. – С. 3–7.

85. Кирсанова Н.М., Ломакин М.В., Солощанский И.И. Общие и частные вопросы гемостаза в реконструктивной хирургии полости рта // Российский стоматологический журнал. – 2018. – № 22(4). – С. 212–216.

86. Клетиков С.С., Тесакова М.В., Кулагин В.Р., Парфенюк В.И. Оценка антиоксидантных свойств 5,10,15,20-тетракис(4-гидрокси-фенил) порфина на основе электрохимических и биологических исследований // Известия вузов. Химия и химическая технология. – 2019. – Т. 62. – Вып. 3. – С. 57–63.

87. Климова О.И., Гончар Н.В., Лобзин Ю.В. и др. Особенности цитокинового баланса при инфекционных геморрагических колитах у детей // Детские инфекции. – 2019. – Т. 18. – № 3. – С. 11–16.

88. Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям больным ветряной оспой. – М., 2015. – 61 с.

89. Кныш С.В., Маркелова Е.В., Невежкина Т.А. Цитокиновый профиль у пациентов с опоясывающим герпесом и постгерпетической невралгией // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 5.

90. Козловская О.В., Катанасова Л.Л., Камка Н.Н. Лечение тяжелых бактериальных осложнений ветряной оспы: на примере клинического случая ребенка 6 лет // Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования. – 2022. – № 3. – С. 16–21.

91. Кокорева С.П., Илунина Л.М., Казарцева Н.В. Клиника и течение ветряной оспы в современных условиях // Лечение и профилактика. – 2016. – № 4 (20). – С. 13–20.

92. Колесникова Л.И., Даренская М.А., Колесников С.И. Свободнорадикальное окисление: взгляд патолога // Бюллетень сибирской медицины. – 2017. – Т. 16, № 4. – С. 16–29.

93. Колесникова Л.И., Даренская М.А., Рашидова М.А. и др. Состояние липоперекисных процессов у женщин репродуктивного возраста, больных острой формой вирусного гепатита // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2016. – Т. 71, № 1. – С. 11–15.

94. Колесникова Л.И., Колесников С.И., Даренская М.А. и др. Оценка про- и антиоксидантного статуса у женщин с ВИЧ и коинфекцией // Терапевтический архив. – 2016. – № 88(11). – С. 17–21.

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

96. Кольцова И.В., Домонова Э.А., Сильвейстрова О.Ю., Кистенева Л.Б. Ветряная оспа и беременность: риски для матери и плода. Пути решения проблемы // Российский вестник перинатологов и педиатров. – 2021. – № 66(3). – С. 87–93.

97. Кондюрова Е.В., Власов А.П., Дерябина Е.В., Адамчик Р.А., Акимов В.В., Полозова Э.И., Ташина Е.А. Метаболические эффекты комбинированной терапии при хроническом пародонтите // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2018. – № 1. – С. 86–93.

98. Копачевская К.А. Динамика содержания неоптерина и некоторых цитокинов в крови детей раннего возраста, больных острыми кишечными инфекциями // Дальневосточный медицинский журнал. – 2016. – № 4. – С. 42–46.

99. Коркмазов А.М., Дубинец И.Д., Ленгина М.А. Возможности топической антиоксидантной защиты оперированных полостей в практической оториноларингологии // Вестник оториноларингологии. – 2017. – № 82(5). – С. 14–15.

100. Королев И.В., Седых А.В., Королев В.А. и др. Влияние субхронической интоксикации тирамом на активность антиоксидантных ферментов и состояние процессов липопероксидации // Экология человека. – 2022. – Т. 29, № 2. – С. 109–118.

101. Костина О.В., Преснякова М.В., Альбицкая Ж.В. Биологическая роль меди в патогенезе расстройств аутистического спектра у детей: обзор литературы // Экология человека. – 2020. – № 4. – С. 42–47.

102. Крамарь Л.В., Бокова З.М., Мыльникова М.М., Торшхоева Л.А. Ветряночный энцефалит у детей: клинико-лабораторные характеристики // Волгоградский научный медицинский журнал. – 2019. – № 1. – С. 42–45.

103. Крутикова М.С., Наумова Н.В., Крутиков С.Н. и др. Эндогенная интоксикация при изменении функционального состояния почек у больных циррозом печени // Таврический медико-биологический вестник. – 2019. – Т. 22, № 1. – С. 59–64.

104. Крутикова М.С., Чолах Б.Г., Федосеева В.М. и др. Протеинурия и эндогенная интоксикация у больных циррозом печени // Таврический медико-биологический вестник. – 2020. – Т. 23, № 3. – С. 61–66.

105. Кудряшева И.А., Ахминеева А.Х., Полунина Е.А. Оксидативный стресс и геном второй фазы детоксикации NAT2 в формировании характера течения хронической обструктивной болезни легких // Астраханский медицинский журнал. – 2017. – Т. 12, № 2. – С. 50–56.

106. Кузнецов П.Л., Борзунов В.М. Синдром эндогенной интоксикации в патогенезе вирусного гепатита // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2013. – № 4. – С. 44–50.

107. Кузьмина М.Н., Климовицкая Е.Г., Ешмоллов С.Н., Ситников И.Г., Елякова Е.В. Клинический случай ветряной оспы, осложнённой менингоэнцефалитом и отёком головного мозга, в сочетании с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у ребёнка 5 лет // Детские инфекции. – 2021. – № 20(2). – С. 64–67.

108. Кучер А.В., Ходус С.В., Приходько О.Б. Анализ показателей эндогенной интоксикации у пациентов с внебольничной пневмонией, ассоцииро-

ванной с COVID-19 // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2022. – Вып. 84. – С. 63–69.

109. Лавров В.Ф., Казанова А.С., Кузин С.Н., Дубоделов Д.В. Ветряная оспа и опоясывающий лишай – особенности заболеваемости и клинических проявлений. Эпидемиология и Инфекционные болезни // Актуальные вопросы. – 2011. – № 3. – С. 54–60.

110. Лавров В.Ф., Свитич О.А., Казанова А.С., Кинкулькина А.Р., Зверев В.В. Varicella zoster-вирусная инфекция: иммунитет, диагностика и моделирование in vivo // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 2019. – № 4. – С. 82–89.

111. Левитан Б.Н., Астахин А.В. Диагностическое и прогностическое значение плазменного фибронектина при хронических диффузных заболеваниях печени // Российский Гастроэнтерологический журнал. – 2012. – № 3. – С. 1–6.

112. Лесник Э.В., Гинда С.С. Циркулирующие иммунные комплексы как биомаркеры эндогенной интоксикации при туберкулезе легких // Инфекция и иммунитет. – 2022. – Т. 12, № 3. – С. 486–494.

113. Лобзин Ю.В. Управляемые и социально значимые инфекции: проблемы и пути решения // Бюллетень медицинской науки. – 2019. – № 3(15). – С. 39–43.

114. Логвина Л.Л., Байрам Д.Н., Камбачокова З.А. Патогенетическая терапия больных рецидивирующим генитальным герпесом // Антибиотики и химиотерапия. – 2020. – Т. 65, № 5–6. – С. 30–34.

115. Лысенко О.В., Коробкова Т.Н., Пинегин А.А., Барашкова Н.В., Можарова Е.С. Влияние Имунофана на некоторые показатели синдрома эндогенной интоксикации и иммунитета у больных раком молочной железы на фоне специального лечения // Главный врач Юга России. – 2018. – № 3(62). – С. 27–30.

116. Лянг О.В., Шачнев Е.Н., Кочетов А.Г., Шамалов Н.А., Стаховская Л.В. Информативность концентрации фибронектина в прогнозе функциональных исходов у больных с ишемическим инсультом при проведении тромболитической терапии // Лабораторная служба. – 2018. – № 7(2). – С. 34–39.

117. Мазанкова Л.Н., Самитова Э.Р., Горбунов С.Г., и др. Клинические варианты осложнений ветряной оспы у детей // Практика педиатра. 2019. – № 3. – С. 13–16.
118. Малахова М.Я. Метод регистрации эндогенной интоксикации: методич. рекомендации. – СПб., 1995. – 33 с.
119. Малахова М.Я. Методы биохимической регистрации эндогенной интоксикации (сообщение второе) // Эфферентная терапия. – 1995. – Т. 1, № 2. – С. 61–64.
120. Маржохова М.Ю., Желихажева Ж.М., Башиева М.А. Характеристика стадий эндогенной интоксикации у больных острой дизентерией Флекснера и сальмонеллезом // Вестник новых медицинских технологий. – 2011. – Т. 18, № 4. – С. 86–88.
121. Маржохова М.Ю., Нагоева М.Х., Маржохова А.Р., Афашагова М.М., Шаова, А.А. Оценка степени интоксикации и прогноз по уровню интегрального индекса интоксикации при некоторых инфекционных заболеваниях // Архив внутренней медицины. – 2016. – № 2 (28). – С. 46–50.
122. Маркелова Е.В., Кныш С.В., Неужкина Т.А. Альфа – герпесвирусы: современный взгляд на структуру // Дальневосточный медицинский журнал. – 2018. – № 4. – С. 5–9.
123. Махнев М.В. Противовирусные и иммуномодулирующие препараты в лечении ветряной оспы у пациентов молодого возраста: их эффективность и показания к применению // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2019. – Т. 8, № 1. – С. 52–60.
124. Махнев М.В., Балашов Е.В., Козовой М.Я., Попов С.Е. Клинико-эпидемиологические аспекты ветряной оспы у военнослужащих Подмосковья за последние 25 лет // Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. – 2017. – № 6(23). – С. 97–105.
125. Меньшикова С.В., Кетова Г.Г., Попилов М.А. Интоксикация. Грани патогенеза: старое и новое. Вариант решения // Главврач Юга России. 2017. – № 2(54). – С. 44–47.

126. Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К., Ланкин В.З. и др. Окислительный стресс. Патологические состояния и заболевания. – Новосибирск: Сибирское университетское издательство, 2017.

127. Мизиев И.А., Акхубеков Р.А., Иванова З.О. Прооксидантная и антиоксидантная система крови и цитокиновый профиль у больных абдоминальным сепсисом // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». – 2020. – Т. 22, № 11. – С. 113–118.

128. Михеева М.А., Михеева И.В. Динамика рейтинга экономического ущерба от инфекционных болезней как критерий эффективности эпидемиологического контроля // Микробиология, эпидемиология и иммунобиология. – 2020. – Т. 97, № 2. – С. 174–181.

129. Молочкова О.В., Ковалев О.Б., Лузан П.Ю. и др. Случай ветряной оспы с множественными бактериальными осложнениями, потребовавшими хирургического лечения // Детские инфекции. – 2022. – № 21(3). – С. 61–64.

130. МР 3.1.0224-20. 3.1. Профилактика инфекционных болезней. Эпидемиологический надзор за инфекцией, вызываемой вирусом *Varicella Zoster*. Методические рекомендации (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 14.12.2020).

131. Муркамилов И.Т., Айтбаев К.А., Фомин В.В. и др. Цитокиновая модель развития сердечнососудистых осложнений при хронической болезни почек // Клиническая нефрология. – 2017. – №. 2. – С. 71–75.

132. Мухамадияров Р.А., Радионов И.А., Разумов А.С., Богданов М.В. Эффективность липосомальных форм антиоксидантов для коррекции окислительного стресса при хроническом панкреатите в эксперименте // Российские нанотехнологии. – 2015. – Т. 10, № 1–2. – С. 111–115.

133. Нагоев Б.С., Камбачокова З.А. Синдром экзогенной интоксикации у больных герпесвирусными инфекциями // Вестник новых медицинских технологий. – 2011. – Т. XVIII, № 1. – С. 207–208.

134. Намазова-Баранова Л.С., Федосеенко М.В., Баранов А.А. Новые горизонты Национального календаря профилактических прививок // Вопросы современной педиатрии. – 2019. – Т. 18, № 1. – С. 22.

135. Наследникова И.О., Рязанцева Н.В., Новицкий В.В. и др. Дисбаланс иммунорегуляторных Th1 – и Th2-цитокинов при персистентных вирусных инфекциях // Медицинская иммунология. – 2007. – Т. 9, № 1. – С. 53–60.

136. Науширванов О.Р., Нигматуллин Р.Х., Кутуев З.З. и др. Свободно-радикальное окисление, иммунологическая реактивность и их взаимосвязи при внебольничной пневмонии // Вестник современной клинической медицины. – 2020. – Т. 13, № 6. – С. 28–32.

137. Неверов В.А., Васильев В.В., Демиденко Т.П. Герпесвирусные инфекции, вызываемые нейротегментальнотропными вирусами (hsv-i, -II и VZV) часть II // Российский семейный врач. – 2017. – Т. 21, № 2. – С. 13–21.

138. Никифоров В.В., Дворников А.С., Шахмарданов М.З. и др. Реактивация вируса varicella zoster при ВИЧ-инфекции. Актуальные вопросы // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2016. – Т. 21, № 6. – С. 300–303.

139. Николаев В.М., Софронова С.И., Румянцев Е.К. и др. Перекисное окисление липидов в дореактивном периоде холодовой травмы // Acta biomedica scientifica. – 2019. – Т. 5, № 2. – С. 7–11.

140. Николаева И.В., Хамитов Р.Ф., Ахметзянова А.И. Ветряночная пневмония у взрослого пациента // Практическая медицина. – 2019. – Т. 17, № 8. – С. 136–138.

141. Николаева С.В., Погорелова О.О., Хлыповка Ю.Н., Горелов А.В. Вакцинопрофилактика ветряной оспы: актуальность проблемы // Медицинский совет. – 2020. – № 10. – С. 28–33.

142. Нобель Д. Лечение ветряной оспы ацикловиром [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.rosmedzdrav.ru> (дата обращения: 16.04.2018).

143. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В. Митохондриальная синтаза оксида азота и ее роль в механизмах адаптации клетки к гипоксии //

Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2016. – Т. 14, №. 2.– С. 38–46.

144. Новикова И.А. Ярец Ю.И., Рубанов Л.Н. Оценка риска отторжения аутодермотрансплантата по содержанию продуктов липопероксидации и церулоплазмينا в плазме крови // Инструкция по применению. – Гомель, 2010. – С. 15.

145. О состоянии санитарно-экономического благополучия населения Российской Федерации в 2021 году: Государственный доклад. – М., 2022. – С. 165.

146. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году: Государственный доклад. Москва: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. – 2020. – 299 с. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.rospotrebnadzor.ru> (дата обращения: 14.09.2022).

147. Одилова Г.М., Рустамова Ш.А., Мамарасулова Н.И., Болтаев К.С. Клинические особенности течения ветряной оспы у взрослых в современных климатических условиях // Вопросы науки и образования. – 2019. – № 28(77). – С. 70–78.

148. Оксенюк О.С., Калмыкова Ю.А., Смирнова О.Б., Пасечник Д.Г. Роль окислительного стресса в развитии хронической болезни почек и способы его оценки // Фундаментальная медицина и биология. – 2016. – № 1. – С. 15–24.

149. Олифирова О.С., Козка А.А. Возможности оптимизации лечения ран различного генеза // Дальневосточный медицинский журнал. – 2018. – № 3. – С. 5–9.

150. Павлюченко И.И., Дыдышко Е.И., Охременко О.С. Сравнительный анализ показателей системы антиоксидантной защиты у пациентов с гипотиреозом и ХОБЛ // Кубанский научный медицинский вестник. – 2017. – №. 5. – С. 59–62.

151. Панарина О.В. Особенности процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у женщин репродуктивного возраста

больных синдромом поликистозных яичников (обзор литературы) // Acta biomedica scientifica. – 2018. – № 3(3). – С. 88–92.

152. Пашина Е.В., Золотавина М.Л. Комплекс биохимических показателей в оценке формирования стадий эндогенной интоксикации в клетке // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 6.

153. Педдер В.В., Набока М.В., Косёнок В.К. и др. О возможности коррекции синдрома эндогенной интоксикации у онкологических больных с применением комплекса физических и физико-химических факторов // Омский научный вестник. – 2012. – №. 1 (108). – С. 120–125.

154. Педченко Е.Г., Григоренко А.Н. Клинический опыт применения наружного спрея у детей с ветряной оспой // Лечащий врач. – 2019. – № 11. – С. 39–41.

155. Переверзев Д.И., Доровских В.А., Симонова Н.В. и др. Эффективность Цитофлавина в коррекции процессов перекисного окисления липидов в плазме крови больных с острым инфарктом миокарда // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2016. – Т. 9, № 5. – С. 42–45.

156. Передельская Е.А., Сафьянова Т.В. Ретроспективный анализ заболеваемости ветряной оспой в Алтайском крае и городе Барнауле за 2001–2019 годы // Санитарный врач. – 2020. – № 9. – С. 21–31.

157. Пестряева Л.А., Мальгина Г.Б., Смирнова Е.Е. и др. Антиоксидантный статус крови у женщин старшего репродуктивного возраста при индуцированной беременности // Проблемы репродукции. – 2020. – № 26(1). – С. 13–17.

158. Петлах В.И., Коновалов А.К., Константинова И.Н., Кистинева А.А. Некротические эпифасциальные флегмоны у детей с ветряной оспой // Лечение и профилактика. – 2020. – № 10(3). – С. 82–6.

159. Петросян Л.Б., Цимбалистов А.В., Лопушанская Т.А., Малахова М.Я. Интоксикационный синдром у стоматологических больных и его верификация // Актуальные проблемы медицины. – 2018. – Т. 41, № 3. – С. 379–392.

160. Пинегин Б.В., Воробьёва Н.В., Пащенко М.В., Черняк Б.В. Роль митохондриальных активных форм кислорода в активации врожденного иммунитета // Иммунология. – 2018. – Т. 39, № 4. – С. 221–229.

161. Пирадов М.А., Максимова М.Ю., Синева Н.А. Болезненная невропатия тройничного нерва, обусловленная опоясывающим герпесом // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2017. – Т. 11, № 1. – С. 62–67.

162. Полозова Э.И., Мосина Л.М., Новикова Л.В., Трохина И.Е., Капкаева, Р.Х. «Взаимосвязь иммунологических нарушений, гипоксии и липопероксидации при эрозивно-язвенных поражениях двенадцатиперстной кишки в условиях коморбидной патологии» // Медицинская иммунология. – 2019. – Т. 21, № 3. – С. 559–566.

163. Полтавская Л.М., Чупахина Г.Н., Мелешенко Т.В. Состояние антиоксидантной системы крови // Вестник Балтийского федерального университета им. И. Канта. Серия: Естественные и медицинские науки. – 2012. – № 7. – С. 28–32.

164. Попов А.Ф., Маркелова Е.В., Комарова И.А., Бениова С.Н. Сравнительная эффективность применения препаратов Риамиловир и Умифеновир в лечении гриппа // Антибиотики и химиотерапия. – 2021. – № 66. – С. 35–39.

165. Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Мельникова А.А., Михеева И.В. Реализация программы иммунизации в Российской Федерации на современном этапе: вызовы, возможности, перспективы // Микробиология, эпидемиология и иммунобиология. – 2018. – № 6. – С. 3–10.

166. Попова О.П., Федорова И.М., Котелева С.И. и др. Клинико-иммунологические особенности сочетанного течения коклюша и хламидийной инфекции у детей // Детские инфекции. – 2018. – № 17(3). – С. 16–21.

167. Приказ Минздрава России от 09.11.2012 № 743н «Об утверждении стандарта Специализированной медицинской помощи детям при ветряной оспе средней степени тяжести».

168. Применение ацикловира для лечения ветряной оспы, схемы лечения, дозировка / под ред. А.Д. Кацамба, Т.М. Лотти [Электронный ресурс]. – Режим доступа: www.primatunc.ru (дата обращения: 16.04.2018).

169. Приходченко Н.Г. Инфекция, вызванная вирусом ветряной оспы: особенности течения, клинические проявления, осложнения и возможности профилактики // Терапевтический архив. – 2021. – № 93(11). – С. 1401–1406.

170. Прокофьева Т.В., Башкина О.А., Полунина О.С. и др. Уровень веществ средней и низкой молекулярной массы и олигопептидов у больных инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни лёгких с одно – и многососудистым поражением коронарных артерий // Вестник современной клинической медицины. Вып. 2. – 2022. – Т. 15. – С. 49–59.

171. Прохорова Т.А., Савушкина О.К., Бокша И.С. и др. Сигнальная роль активных форм кислорода в тромбоцитах // Здоровье и образование в XXI веке. – 2022. – Т. 24, № 1. – С. 57–64.

172. Пузырева Л.В., Сафонов А.Д. Генетический полиморфизм цитокинов: прошлое и будущее // Инфекция и иммунитет. – 2016. – Т. 6, № 2. – С. 103–108.

173. Райкович М.С., Денишаева Э.Р., Орлов Д.В. и др. Ветряная оспа у беременных в Москве в 2009–2019 гг. // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2021. – Т. 10, № 3. – С. 74–82.

174. Рахматулина А.А., Талашова И.А., Лунева С.Н., Очеретина Р.Ю., Свириденко А.С. Некоторые показатели белкового обмена в оценке риска инфекционных осложнений при политравме // Наука молодых – Eruditio Juvenium. – 2018. – Т. 6, № 4. – С. 484–492.

175. Рашидова М.А., Шолохов Л.Ф., Даренская М.А., Колесникова Л.И. Особенности функционального состояния щитовидной железы и процессов ПОЛ–АОЗ у женщин репродуктивного возраста, больных хроническими формами парентеральных вирусных гепатитов // Acta biomedica scientifica. – 2019. – № 4(1). – С. 31–35.

176. Сабурова А.М., Насырджонова Х.Р., Шарипова Х.Ё., Курбанова М.Б. Особенности свободнорадикального окисления и метаболической активности

эндотелия сосудов у больных с хронической обструктивной болезнью лёгких // Вестник Авиценны. – 2019. – Т. 21, № 1. – С. 38–42.

177. Сабурова О.А., Бутина Т.Ю., Рюмин А.М., и др. Иммунологические критерии прогнозирования тяжелых и осложненных форм ветряной оспы // Современные технологии в медицине. – 2020. – Т. 12, № 4. – С. 48–54.

178. Сабурова О.А., Щуклина Т.В., Шкарина М.В. и др. Оценка содержания медиаторов иммунного ответа у больных с опоясывающим герпесом с целью прогнозирования постгерпетической невралгии // Медицинский альманах. – 2016. – № 3(43). – С. 125–129.

179. Салахов Е.К., Власов А.П., Маркин О.В. и др. Эндогенная интоксикация при различных способах хирургических вмешательств у больных с гнойно – воспалительными заболеваниями брюшной полости // Медицинский вестник Башкортостана. – 2019. – Т. 14, № 3(81). – С. 21–26.

180. Самойленко Е.С., Колесникова Н.В., Подсадная А.А., Братова А.В. Цитокиновые маркеры клинических вариантов инфекционного эндокардита // Инфекция и иммунитет. – 2022. – Т. 12, № 2. – С. 271–278.

181. Самороднова Е.А., Файзуллина Р.А., Пикуза О.И., Закирова А.М. Патогенетическое значение мембранных и метаболических нарушений при бронхитах у детей // Доктор.Ру. – 2021. – Т. 20, № 10. – С. 18–24.

182. Сергеев И.В., Липнягова С.В., Бекерт А.И. и др. Современные особенности течения ветряной оспы // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 5 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://science-education.ru> (дата обращения: 02.08.2022).

183. Сергиенко Е.Н. Современный взгляд на ветряную оспу у детей // Медицинские новости. – Минск, 2016. – № 2. – С. 4–8.

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

185. Серебренникова С.Н., Семинский И.Ж., Семенов Н.В., Гузовская Е.В. Интерлейкин-1, интерлейкин-10 в регуляции воспалительного процесса // Сибирский медицинский журнал. – 2012. – Т. 115, № 8. – С. 5–7.

186. Серик С.А., Ченчик Т.А., Сердобинская-Канивец Э.Н., Бондарь Т.Н. Интерлейкин-10 и про-/противовоспалительный цитокиновый баланс при сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2 типа // Украинский терапевтический журнал. – 2012. – № 3–4. – С. 58–62.

187. Симбирцев А.С. Иммунофармакологические аспекты системы цитокин // Бюллетень сибирской медицины. – 2019. – № 18 (1). – С. 84–95.

188. Симбирцев А.С., Тотолян А.А. Цитокины в лабораторной диагностике // Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. – 2015. – №. 2 (11). – С. 82–98.

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

190. Скрипченко Е.Ю., Железникова Г.Ф., Скрипченко Н.В. и др. Оценка влияния этиологического спектра герпесвирусов на системный и локальный иммунный ответ при энцефалитах у детей // Детские инфекции. – 2022. – Т. 21, № 2. – С. 11–15.

191. Скрипченко Е.Ю., Иванова Г.П., Скрипченко Н.В. и др. Современный взгляд на особенности течения ветряной оспы у детей и возможности специфической профилактики // Практическая медицина. – 2021. – Т. 19, № 2. – С. 8–13.

192. Скрипченко Е.Ю., Карев В.Е., Лобзин Ю.В., Пальчик А.Б. Врожденная ветряная оспа: актуальность проблемы и клинический случай // Нейроинфекции у детей. – СПб., 2015. – С. 772–786.

193. Скрипченко Е.Ю., Лобзин Ю.В., Пальчик А.Б. и др. Неврологические осложнения и прогноз их развития при ветряной оспе у детей // Педиатрия. – 2016. – Т. 95, № 2. – С. 14–21.

194. Смирнов И.Е., Митюшин И.Л., Кучеренко А.Г., Бакрадзе М.Дж. Цитокиновый профиль при бактериальной и вирусной инфекции у детей // Российский педиатрический журнал. – 2014. – Т. 17, № 4. – С. 14–19.

195. Смирнова О.В., Манчук В.Т., Поливанова Т.В., Агилова Ю.Н. Особенности цитокиновой регуляции при прогрессировании множественной миеломы // Медицинская иммунология. – 2015. – Т. 17, № 3. – С. 261–268.

196. Смирнова О.В., Цуканов В.В., Каспаров Э.В. и др. Особенности процессов липопероксидации и активности ферментов системы антиоксидантной защиты в скрининговой диагностике раннего рака желудка патологии // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2020. Т. 19, № 4. – С. 87–92.

197. Смирнова С.С., Вяткина Л.Г., Степанова Е.А. Ветряная оспа: эпидемиологические риски в современных условиях и тактики иммунизации // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2021. – № 4. – С. 14–19.

198. Смирнова С.С., Южанина Т.С., Вяткина Л.Г., Голубкова А.А., Алимов А.В. Вспышки инфекционных заболеваний в медицинских организациях. Вопросы эпидемиологической диагностики. Преданалитический этап. // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2019. – Т. 24, № 5–6. – С. 204–212.

199. Смирнова С.С., Южанина Т.С., Степанова Е.А., Степанова Е.А., Рупышева Т.А. Ветряная оспа: риск-ориентированная модель управления эпидемическим процессом // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2020. – № 39. – С. 63–80.

200. Соломаха А.А., Власов А.П., Горбаченко В.И. Амбулаторная диагностика эндогенной интоксикации в хирургии // Амбулаторная хирургия. – 2022. – Т. 19, № 1. – С. 140–145.

201. Супрун Е.Н. Цитокины и аутоантитела к цитокинам (ч. 1) // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2015. – № 4(43). – С. 44–48.

202. Тахирова Р.Н. Плазменный фибронектин при внутрибольничных пневмониях у детей раннего возраста // Молодой ученый. – 2015. – № 10 (90). – С. 465–467.

203. Тимченко В.Н. Инфекционные болезни у детей: учебник для педиатрических факультетов медицинских вузов / под ред. проф. В.Н. Тимченко. – СПб.: Специальная литература, 2012.

204. Годоров И.Т., Господинова М.Д., Волкова Е.Д. Синдром Эйди как осложнение ветряной оспы // Детские инфекции. – 2018. – Т. 17, № 1. – С. 64–66.

205. Тополянская С.В. Фактор некроза опухоли-альфа и возраст-ассоциированная патология // Архивъ внутренней медицины. – 2020. – Т. 10, № 6(56). – С. 414–421.

206. Усаченко Ю.В., Крутиков С.Н., Кацев А.М., Лейченко Т.Н., Наумова Н.В., Крутикова М.С. Маркеры эндогенной интоксикации у больных острой крапивницей и ангиоотекотом // Таврический медико-биологический вестник. – 2016. – Т. 19, № 3. – С. 109–113.

207. Учайкин В.Ф., Шамшева О.В. Инфекционные болезни у детей: учебник – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015.

208. Фазылов В.Х., Дроздова Н.Ф., Валеева И.Х. Клинико-патогенетическое значение метаболических расстройств при инфекционном мононуклеозе // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2020. – Т. 9, № 1. – С. 73–77.

209. Фам Х.Ф., Сидоров А.В., Милованова А.В. и др. Новый подход к диагностике Varicella zoster-вирусной инфекции с использованием ПЦР в режиме реального времени // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2016. – Т. 15, №. 5(90). – С. 52–58.

210. Фархутдинова Л.М. Окислительный стресс. История вопроса // Вестник Академии наук Республики Башкортостан. – 2015. – Т. 20, № 1 (77). – С. 42–49.

211. Федеральные клинические рекомендации. Дерматология 2015. Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. – 5-е изд., перераб. и доп. – М.: Деловой экспресс, 2016. – Т. 1.

212. Федорченко Ю.Л., Рогате Т.Б., Аксенова Н.Л., Коренева Т.А., Козлова М.В. Случай острого миокардита у молодого мужчины с ветряной оспой // Дальневосточный медицинский журнал. – 2019. – № 2. – С. 84–88.

213. Филиппов О.В., Большакова Л.Н., Елагина Т.Н. Региональный календарь профилактических прививок в Москве: история, развитие, перспективы // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2020. – Т. 19, № 4. – С. 63–75.

214. Фролова Ю.В. Малоновый диальдегид как биохимический маркер окислительного стресса при сахарном диабете // Вопросы питания. – 2018. – Т. 87, № 5. – С. 47–51.

215. Халимов Э.В. Плазменный нерасщепленный нативный фибронектин в диагностике системной воспалительной реакции у хирургических больных // Международный журнал медицины и психологии. – 2018. – Т. 1, № 1. – С. 4–8.

216. Халимов Э.В., Михайлов А.Ю., Жуйкова А. А., Давтян М.Б. Метод лабораторной диагностики системной воспалительной реакции // Вестник современной клинической медицины. Вып. 6. – 2019. – Т. 12. – С. 72–76.

217. Хамидов А.К., Расулов С.Р., Мурадов А.М., Некоторые биохимические показатели синдрома эндогенной интоксикации у больных с местнораспространенным и генерализованным раком молочной железы до и после химиотерапии // Вестник академии медицинских наук Таджикистана. – Душанбе, 2016. – № 3. – С. 21–25.

218. Хамидов А.К., Расулов С.Р., Расулова Н.С. Клинические и биохимические показатели эндогенной интоксикации у больных раком молочной железы // Евразийский онкологический журнал: материалы IX Съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии. – Минск, 2016. – Т. 4, № 2. – С. 307.

219. Хамитова К.А., Чепурная А.Н., Никуличева В.И., Сафуанова Г.Ш. Содержание цитокиновых маркеров воспаления у больных при хронической

сердечной недостаточности, обусловленной некоторыми кардиомиопатиями // Acta Biomedica Scientifica. – 2017. – Т. 2, № 3. – С. 48–54.

220. Харченко Г.А. Течение ветряной оспы у взрослых и детей // Детские инфекции. – 2017. – Т. 16, № 1. – С. 56–60.

221. Харченко Г.А., Кимирилова О.Г. Ветряная оспа: клиника, лечение, профилактика. Эпидемиология и инфекционные болезни // Актуальные вопросы. – 2017. – № 2. – С. 72–75.

222. Хмельницкая Н.М., Мелиева З.Ю., Ликова, В.А., Мелиева Ф.Ю. Сравнительная морфологическая характеристика низкодифференцированных серозных и эндометриоидных карцином яичников // Вестник Авиценны. – 2017. – № 2. – С. 194–197.

223. Ходжаева Н.М., Сабурова А.М., Бобоева З.Р. Состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы у детей со скарлатиной // Вестник Авиценны. – 2019. – Т. 21, № 1. – С. 43–47.

224. Цветикова Л.Н. Метаболические факторы формирования патологических состояний, связанных с изменением оксидативного статуса // Журнал анатомии и гистологии. – 2015. – Т. 4, № 2. – С. 14–22.

225. Челомбитько М.А. Роль активных форм кислорода в воспалении // Вестник Московского университета. Серия 16. Биология. – 2018. – № 4. – С. 242–246.

226. Черняев А.А. Активность перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты как маркеров эндогенной интоксикации при метаболическом синдроме // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 1–1.

227. Чурбакова О.В. Оценка эффективности противовирусной терапии хронического вирусного гепатита В у детей по показателям цитокинового профиля // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 12. – С. 397–401.

228. Шапов И.А., Гасанова П.О. Железо, абсорбция, транспорт // Вестник гематологии. – 2016. – Т. 12, № 1. – С. 31–38.

229. Шарифуллина Л.Д., Мурзабаева Р.Т. Значение иммуноцитокинных нарушений в патогенезе иксодовых клещевых боррелиозов // Медицинский вестник Башкортостана. – 2017. – Т. 12, № 1(67). – С. 99–104.

230. Шарова А.А. Клинико-иммунологические особенности тяжелой формы ВО с поражением ЦНС у детей // Системная интеграция в здравоохранении. – 2011. – Т. 11, № 1. – С. 23–33.

231. Эверт Л., Потупчик Т., Максимов Н. и др. Оксидантноантиоксидантный статус у подростков с рецидивирующей головной болью // Врач. – 2018. – Т. 29, № 12. – С. 15–17.

232. Яковлев А.Б. Опоясывающий лишай и ветряная оспа // Эффективная фармакотерапия. – 2021. – Т. 17, № 1. – С. 22–30.

233. Якубович О.А., Ванюшкина А.П. Клинико-эпидемиологическая характеристика ветряной оспы у лиц в возрасте старше 18 лет // Молодежный сборник научных статей «Научные стремления». – 2014. – № 12. – С. 114–119.

234. Яроцкая Н.Н., Гостищев В.К., Косинец В.А., Самсонова И.В. Ультраструктурные и морфофункциональные изменения митохондриального аппарата гепатоцитов при экспериментальном распространенном гнойном перитоните // Новости хирургии. – 2018. – Т. 26, № 1. – С. 5–15.

235. Alkadi H. A review on free radicals and antioxidants // Infect Disord Drug Targets. – 2020. – Vol. 20(1). – P. 16–26.

236. American Academy of Pediatrics. Varicella-Zoster Infections. In: Kimberlin D.W., Brady M.T., Jackson M.A., Long S.S. editors. Red Book: 2018–2021 Report of the Committee on Infectious Diseases. 31th ed. // American Academy of Pediatrics. – 2018. – P. 869–883.

237. Amlie-Lefond C., Gilden D. Varicella, Zoster Virus: A Common Cause of Stroke in Children and Adults // J. Stroke Cerebrovasc Dis. – 2016. – Vol. 25(7). – P. 1561–1569.

238. Aschner C.B., Herold B.C. Alpha herpesvirus Vaccines // Curr Issues Mol Biol. – 2021. – Vol. 41. – P. 469–508.

239. Ayoade F., Kuma, S. Varicella Zoster. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL) // StatPearls Publishing. – 2020 [Electronic resource]. – Access mode: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov> (date of application: 11.10.2022).

240. Baryshe M.A., Chernyavskaya O.P., Saltykova T.S. Experience of the Varicella Vaccine Introduction into Regional Vaccination Calendars of the Russian Federation // *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. – 2019. – Vol. 18 (6). – P. 67–74.

241. Baya B., Achenbach C.J., Kone B. Clinical risk factors associated with multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) in Mali // *Int. J. Infect. Dis.* – 2019. – Vol. 81. – P. 149–155.

242. Bhattacharya S. Reactive oxygen species and cellular defense system. In: Rani V, Yadav U. (eds.). *Free Radicals in Human Health and Disease* // New Delhi: Springer India. – 2015. – P. 17–29.

243. Bialas K.M., Swamy G.K., Permar S.R. Perinatal cytomegalovirus and varicella zoster virus infections: epidemiology, prevention, and treatment // *Perinatol.* – 2015. – Vol. 42(1). – P. 61–75.

244. Biesiada G., Czepiel J., Ptak-Belovska A., Targosz A., Krzysiek Maczka G., Strzalka M., Konturek S.J., Brzozowski T., Mach T. Expression and release of leptin and proinflammatory cytokines in patients with ulcerative colitis and infectious diarrhea // *J. Physiol. Pharmacol.* – 2012. – Vol. 63(5). – P. 471–481.

245. Blumental S., Lepage Ph. Management of varicella in neonates and infants // *BMJ. Paediatr. Open.* – 2019. – Vol. 3(1). – P. 000433.

246. Bortezomib and bilateral herpes zoster / N. di Meo, S. Bergamo, A. Dondas [et al.] // *Acta Dermatovenerol. Alp. Panonica Adriat.* – 2012. – Vol. 21, № 1. – P. 21–22.

247. Butler H. Chickenpox [Electronic resource]. – Access mode: www.whale.to (date of application: 16.04.2018).

248. Chen J., Bundy J.D., Hamm L.L. et al. Inflammation and apparent treatment-resistant hypertension in patients with chronic kidney disease: the results from the CRIC study // *Hypertension*. – 2019. – Vol. 73, № 4. – P. 785–793.

249. Chiang F., Panyaping T., Tedesqui G., Sossa D., Costa Leite C., Castillo M. Varicella zoster CNS vascular complications. A report of four cases and literature review // *Neuroradiol. J.* – 2014. – Vol. 27(3). – P. 327–333.

250. Chicken pox and pregnancy // World Health Organization. – 2014 [Electronic resource]. – Access mode: <http://www.cdc.gov>.

251. Colburn T.D., Ferguson S.K., Holdsworth C.T., Craig J.C., Musch T.I., Poole D.C. Effect of sodium nitrite on local control of contracting skeletal muscle microvascular oxygen pressure in healthy rats // *J. Appl. Physiol.* (1985). – 2017. – Vol. 122(1). – P. 153–160.

252. Denny J.T., Rocke Z.M., Mc Rae V.A., Denny J.E., Fratzola C.H., Ibrar S. et al. Varicella Pneumonia: Case Report and Review of a Potentially Lethal Complication of a Common Disease // *J. Investig Med High Impact Case Rep.* – 2018. – Vol. 6.

253. Depledge D.P., Sadaoka T., Ouwendijk W.J.D. Molecular Aspects of Varicella-Zoster Virus Latency // *Viruses.* – 2018. – Vol. 10(7), № 349.

254. Ellis D.L., Barsell A., Riahi R.R., Stumpf B. Varicella zoster virus encephalitis in a patient with disseminated herpes zoster: report and review of the literature // *Dermatol. Online J.* – 2014. – Vol. 21(3).

255. Elwee M.N., Vijayakrishnan S.N., Rixon F et al. Structure of the herpes simplex virus portal-vertex // *PLoS Biol.* – 2018. – Vol. 16(6). – P. 526–535.

256. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. – 2017 [Electronic resource]. – Access mode: <https://www.cdc.gov>.

257. Feniouk B.A., Skulachev V.P. Cellular and molecular mechanisms of action of mitochondria-targeted antioxidants // *Curr. Aging Sci.* – 2017. – Vol. 10, № 1. – P. 41–48.

258. Fioravanti J. et al. Effector CD8(+) T cell-derived interleukin-10 enhances acute liver immu pathology // *J. Hepatol.* – 2017. – Vol. 67 (3). – P. 543–548.

259. Freer G., Pistello M. Varicella-zoster virus infection: natural history, clinical manifestations, immunity and current and future vaccination strategies // *New Microbiol.* – 2018. – Vol. 41(2). – P. 95–105.

260. García-Sánchez A., Miranda-Díaz A.G., Cardona-Muñoz E.G. The role of oxidative stress in physiopathology and pharmacological treatment with pro – and antioxidant properties in chronic diseases // *Oxid. Med. Cell. Longev.* – 2020. – Vol. 23. – P. 2082145.

261. Gaschler M.M., Stockwell B.R. Lipid peroxidation in cell death // *Biochem Biophys Res Commun.* – 2017. – Vol. 482(3). – P. 419–425.

262. Gershon A.A., Breuer J., Cohen J.I., Cohrs R.J., Gershon M.D., Gildea D. et al. Varicella zoster virus infection // *Nat. Rev. Dis. Prim.* – 2015. – № 1. – P. 150–160.

263. Gershon A.A., Marin M., Seward J.F. Varicella Vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, Edwards KM, editors // *Plotkin's Vaccines*. 7th ed. Elsevier. – 2018. – P. 1145–1180.

264. Gildea D., Nagel M.A. Varicella zoster virus and giant cell arteritis // *Curr. Opin. Infect. Dis.* – 2016. – Vol. 29(3). – P. 275–279.

265. Hamdi H., Othmène Y.B., Ammar O., et al. Oxidative stress, genotoxicity, biochemical and histopathological modifications induced by epoxiconazole in liver and kidney of Wistar rats // *Environ Sci Pollut Res Int.* – 2019. – № 17. – P. 17535–17547.

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

267. Hosakote Y.M., Rayavara K. Respiratory Syncytial Virus Induced Oxidative Stress in Lung Pathogenesis. In: *Oxidative Stress in Lung Diseases* // Singapore: Springer. – 2020. – P. 297–330.

268. Ibrahim W., Elzouki A.N., Husain A., Osman L. Varicella Zoster Aseptic Meningitis: Report of an Atypical Case and Literature Review // *Am. J. Case Rep.* – 2015. – № 16. – P. 594–597.

269. Ivanov A.V., Valuev-Elliston V.T., Tyurina D.A., Ivanova O.N.; Kochetkov S.N., Bartosch B., Isaguliantz M.G. Oxidative stress, a trigger of hepatitis

C and B virus-induced liver carcinoma genesis // *Oncotarget*. – 2017. – № 8. – P. 3895–3932.

270. Kalliolias G.D. TNF biology, pathogenic mechanisms and emerging therapeutic strategies // *Nature reviews. Rheumatology*. – 2016. – Vol. 12(1). – P. 49–62.

271. Kanbayashi Y.N., Matsumoto Y.N. Predicting risk factors for varicella zoster virus infection and postherpetic neuralgia after hematopoietic cell transplantation using ordered logistic regression analysis // *Ann Hematol*. – 2017. – Vol. 96(2). – P. 311–315.

272. Kany S., Vollrath J.T., Relja B. Cytokines in inflammatory disease // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2019. – Vol. 20(23). – P. 6008.

273. Kelley E.E., Paes A.M.A., Yadav H. et al. Interplay between oxidative stress and metabolism in signalling and disease 2016 // *Oxid. Med. Cell. Longev*. – 2017. – P. 7013972.

274. Khomich O.A., Kochetkov S.N., Bartosch B., Ivanov, A.V. Redox biology of respiratory viral infections // *Viruses*. – 2018. – Vol. 10(8). – P. 392.

275. Kim M.S., Kim D.J., Na C.H., Shin B.S. A Study of the Changes of T. Helper 17 Cells and Regulatory T. Cells in Herpes Zoster // *Ann. Dermatol*. – 2017. – Vol. 29(5). – P. 578–585.

276. Kobayashi C.I. Regulation of reactive oxygen species in stem cells and cancer stem cells // *Journal of Cellular Physiology*. – 2012. – Vol. 227. – P. 421–430.

277. Lampropoulou I.T., Stangou M., Sarafidis P. et al. TNF- α pathway and T-cell immunity are activated early during the development of diabetic nephropathy in Type II Diabetes Mellitus // *Clinical Immunology*. – 2020. – P. 108423.

278. Lood C., Blanco L.P., Purmalek M.M., Carmona-Rivera C., De Ravin S.S., Smith C.K. et al. Neutrophil extracellular traps enriched in oxidized mitochondrial DNA are interferogenic and contribute to lupuslike disease // *Nat. Med*. – 2016. – Vol. 22. – P. 146–153.

279. Lopes R., Batista M.Jr, Rosa J. et al. Changes in the production of IL-10 and TNF-alpha in skeletal muscle of rats with heart failure secondary to acute myocardial infarction // *Arq. Bras. Cardiol*. – 2010. – Vol. 94(3). – P. 293–300.

280. Lowry O.N. et al. Protein measurement with the Folin reagent // *J. Biol. Chem.* – 1951. – Vol. 193, № 1. – P. 265–275.
281. Lucena-Valera A., Perez-Palacios D., Muñoz-Hernandez R., Romero-Gómez M., Ampuero J. Wilson's disease: Revisiting an old friend // *World J. Hepatol.* – 2021. – Vol. 13(6). – P. 634–649.
282. Luo J., Mills K., le Cessie S. et al. Ageing, age-related diseases and oxidative stress: what to do next? // *Ageing Res. Rev.* – 2020. – Vol. 57. – P. 100982.
283. Malavige G.N., Jones L., Kamaladasa S.D. et al. Viral load, clinical disease severity and cellular immune responses in primary varicella zoster virus infection in Sri Lanka // *PLoS One.* – 2018. – Vol. 3(11). – P. 3789.
284. March Roselló G.A., Eiros Bouza J.M. Bsocomial respiratory viral infection // *An. Sist. Sanit. Navar.* – 2014. – Vol. 37(2). – P. 265–279.
285. Marzetti E., Calvani R., Cesari M., et al. Mitochondrial dysfunction and sarcopenia of aging: from signaling pathways to clinical trials // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* – 2013. – Vol. 45(10). – P. 2288–2301.
286. Massy Z.A., Liabeuf S. Middle-Molecule Uremic Toxins and Outcomes in Chronic Kidney Disease // *Contrib. Nephrol. Basel, Karger.* – 2017. – Vol. 19. – P. 8–17.
287. Mathew T., Thomas K., Shivde S. et al. Post herpes zoster infection neuromyelitis optica spectrum disorder // *Mult. Scler. Relat Disord.* – 2017. – Vol. 18. – P. 93–94.
288. Mayer D., Armstrong D., Schultz G., Percival S., Malone M., Romanelli M. et al. Cell salvage in acute and chronic wounds: a potential treatment strategy. Experimental data and early clinical results // *J/ Wound Care.* – 2018. – Vol. 27(9). – P. 594–605.
289. Mehta M.M., Weinberg S.E., Chandel N.S. Mitochondrial control of immunity: beyond ATP // *Nat. Rev. Immu.* – 2017. – Vol. 17, № 1. – P. 608–620.
290. Mills E.L., Kelly B., O'Neill L.A. Mitochondria are the powerhouses of immunity // *Nat. Immu.* – 2017. – Vol. 18, № 1. – P. 488–498.

291. Mittal M., Siddiqui M.R., Tran K., Reddy S.P., Malik A.B. Reactive oxygen species in inflammation and tissue injury // *Antioxid. Redox Signal.* – 2014. – № 20. – P. 1126–1167.
292. Moreau D., Besney J., Jacobs A. et al. Varicella zoster virus transmission in youth during incarceration // *Int. J. Prison Health.* – 2016. – Vol. 12(2). – P. 106–114.
293. Murphy M., Berns A.L., Bandyopadhyay U. et al. Varicella in the prison setting: A report of three outbreaks in Rhode Island and a review of the literature // *Vaccine.* – 2018. – Sep 5. – Vol. 36(37). – P. 5651–5656.
294. Musher D.M., Thorner A.R. Community-acquired pneumonia. *N. Engl J. Med.* – 2014. – Vol. 371(17). – P. 1619–1628.
295. Nage M.A. Varicella zoster virus vasculopathy: clinical features and pathogenesis // *J. Neurovirol.* – 2017. – Vol. 20(2). – P. 157–163.
296. Oft M. Immune regulation and cytotoxic T cell activation of IL-10 agonists – Preclinical and clinical // *Seminars in Immunology.* – 2019. – Vol. 44. – P. 1013–1025.
297. Ohara Y., Yabuki A., Nakamura R. et al. Renal infiltration of macrophages in canine and feline chronic kidney disease // *Journal of comparative pathology.* – 2019. – Vol. 170. – C. 53–59.
298. Oliver S.L., Zhou M., Arvin A.M. Varicella-zoster virus: molecular controls of cell fusion-dependent pathogenesis // *Biochem Soc Trans.* – 2020. – Vol. 48(6). – P. 2415–2435.
299. Ong C.Y., Low S.G., Vasawala F.F., et al. Varicella infections in patients with end stage renal disease: a systematic review // *BMC Nephrol.* – 2018. – Vol. 19(1). – P. 185.
300. Park S.Y., Kim J.Y., Kwon J-S., Na Y.J., Kim M-C., Chong Y.P., Lee S-O., Cho i S-H., Kim Y.S., Woo J.H., Kim S-H. Relationships of varicella zoster virus (VZV)-specific cell-mediated immunity and persistence of VZV DNA in saliva and the development of postherpetic neuralgia in patients with herpes zoster // *J. Med. Virol.* – 2019. – P. 1–6.

301. Park S.Y., Kim J.Y., Kim J.A. et al. Diagnostic Usefulness of Varicella-Zoster Virus Real-Time Polymerase Chain Reaction Analysis of DNA in Saliva and Plasma Specimens From Patients With Herpes Zoster // *J Infect Dis.* – 2017. – Vol. 217(1). – P. 51–57.
302. Parra-Ortiz E., Browning K.L., Damgaard L.S.E. et al. Effects of oxidation on the physicochemical properties of polyunsaturated lipid membranes // *J. Colloid Interface Sci.* – 2019. – Vol. 538. – P. 404–419.
303. Peñaloza H.F. Opposing roles of IL-10 in acute bacterial infection // *Cytokine & Growth Factor Reviews.* – 2016. – Vol. 32 – P. 17–30.
304. Petrun B., Williams V., Brice S. Disseminated varicella-zoster virus in an immunocompetent adult // *Dermatol. Online J.* – 2015. – Vol. 21(3).
305. Rodimova S.A., Kuznetsova D.S., Bobrov N.V., Vdovina N.V., Zagaiv V.E., Zagayva E.V. Modern methods for assessing the regenerative potential of the liver after partial hepatectomy (review) // *Sovremennyye tehnologii v medicine* – 2019. – Vol. 11(4). – P. 175–190.
306. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Chickenpox in Pregnancy // *Green-top Guideline.* – 2015. – № 13. – P. 17.
307. Sandhir R., Halder A., Sunkaria A. Mitochondria as a centrally positioned hub in the innate immune response // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2017. – Vol. 1863. – P. 1090–1097.
308. Sandig H., Mc Donald J., Gilmour J., Ar M., Lee T.H., Cousins D.J. Fibronectin is a TH1-specific molecule in human subjects // *J. Allergy Clin Immunol.* – 2009. – Vol. 124(3). – P. 528–535.
309. Sauerbrei, A. Diagnosis, antiviral therapy and prophylaxis of varicella-zoster virus infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2016. – 35(5): pp.723-734.
310. Science M., Mac Gregor D., Richardson S.E. Central nervous system complication of varicella-zoster virus // *J. Pediatr.* – 2014. – Vol. 165, № 4. – P. 779–785.
311. Sen N., Sung P., Panda A., Arvin A.M. Distinctive Roles for Type I and Type II Interferons and Interferon Regulatory Factors in the Host Cell Defense against Varicella-Zoster Virus // *J. Virol.* – 2018. – Vol. 92(21).

312. Shakirov B.M., Tagaev K.R. Our experience of the treatment of local cold injury of the extremity // *Vestnik ekstrennoy meditsiny*. – 2017. – Vol. X(1). – P. 29–32.
313. Sies H. Oxidative eustress and oxidative distress: Introductory remarks // In: *Oxidative Stress*. Academic Press. – 2020.
314. Theocharidou E., Krag A., Bendtsen F., Moller S. Cardiac dysfunction in cirrhosis-does adrenal function play a role? // *Issue Liver ational*. – 2012. – Vol. 32, № 9. – P. 1327–1332.
315. To W.S., Midwood K.S. Plasma and cellular fibronectin: distinct and independent functions during tissue repair // *Fibrogenesis Tissue Repair*. – 2011. – Vol. 4. – P. 21.
316. Torres T., Puig L. Apremilast: A vel Oral Treatment for Psoriasis and Psoriatic Arthritis // *Am. J. Clin. Dermatol*. – 2018. – № 19(1). – P. 23–32.
317. Urschel K., Cicha I. TNF- α in the cardiovascular system: From physiology to therapy // *International Journal of Interferon, Cytokine and Mediator Research*. – 2015. – Vol. 7. – P. 9–25.
318. Varicella-zoster virus infection triggers formation of an interleukin-1 β -processing inflammasome complex / A. Wur, M. Reichelt, C. Ku [et al.] // *J. Biol. Chem*. – 2011. – Vol. 286, № 20. – P. 17921–17933.
319. Verma S.K., Krishnamurthy P., Barefield D. et al. Interleukin-10 treatment attenuates pressure overload-induced hypertrophic remodeling and improves heart function via signal transducers and activators of transcription 3-dependent inhibition of nuclear factor- κ B // *Circulation*. – 2012. – Vol. 126. – P. 418–429.
320. Vinel P.K., Grobovoy S.I., Sinitskii A.I., Kolesnikov O.L. Modification of a spectrophotometric method for assessment of monoamine oxidase activity with 2,4-dinitrophenylhydrazine as a derivatizing reagent // *Anal Biochem*. – 2021. – Vol. 629. – P. 114294.
321. Vitiello G., Serpe L., Blázquez-Castro A. Editorial: the role of reactive oxygen species in chemical and biochemical processes // *Front. Chem*. – 2021. – Vol. 9. – P. 642523.

322. Wallach D. The cybernetics of TNF: Old views and newer ones // *Seminars in Cell and Developmental Biology*. – 2016. – Vol. 50. – P. 105–114.

323. Watanabe M., Ochiai H., Ito M., Negoro M., Suga S., Ihara T. Laboratory Diagnosis of Breakthrough Varicella in Children // *Pediatr Infect Dis J*. – 2017. – Vol. 36(6). – P. 560–563.

324. Widgren K., Giesecke J., Lindquist L., Tegnellv A. The burden of chickenpox disease in Sweden // *BMC Infect Dis*. – 2016. – Vol. 16(1). – P. 666.

325. Winthrop K.L., Baddley J.W., Chen L., Liu L., Grijalva C.G., Delzell E., Beukelman T., Patkarv N.M., Xie F., Saag K.G., Herrinton L.J., Solomon D.H., Lewis J.D., Curtisv J.R. Association between the initiation of anti-tumor necrosis factor therapy and the risk of herpes zoster // *JAMA*. – 2013. – Vol. 309, № 9. – P. 887–895.

326. Yuan T., Cong Y., Meng J., Qian H., Ye W., Sun W.S., Zhao J.N., Bao N.R. Arachidonic acid causes hidden blood loss-like red blood cell damage through oxidative stress reactions // *Surg. Res*. – 2017. – Vol. 211. – P. 14–20.

327. Zhang L., Yuan S., Cheng G., Guo B. Type I IFN promotes IL-10 production from T cells to suppress Th17 cells and Th17-associated autoimmune inflammation // *PLoS One*. – 2011. – Vol. 6(12).

328. Zhou D.R., Eid R., Boucher E. et al. Stress is an agonist for the induction of programmed cell death: a review. *Biochim // Biophys. Acta Mol. Cell Res*. – 2019. – Vol. 1866(4). – P. 699–712.