УДК 616.915-06-097:577.112
DOI: 10.14739/2310-1237.2021.1.215491

# Цитокіновий профіль пацієнтів із коровою інфекцією різного ступеня тяжкості

К. А. Веклич*[1,A,B,C,D], М. М. Попов[1,E,F], Т. І. Лядова[1,E,F], О. В. Мартиненко[1,C], О. Г. Сорокіна[1,A], В. В. Саркіс-Іванова[2,A]

[1]Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна, [2]Харківський національний медичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

**Ключові слова:** кір, цитокіни, інтерферон.

**Патологія. 2021. Т. 18, № 1(51). С. 66-71**

***E-mail:** k.veklich@karazin.ua

**Мета роботи** – визначення характеру цитокінової реакції пацієнтів із кором різного ступеня тяжкості з ускладненнями та без них.

**Матеріали та методи.** У дослідження залучили 65 пацієнтів, які перебували на стаціонарному лікуванні у КЗОЗ КНП ХОР ОКІЛ у 2017–2019 рр. Хворих поділили на 4 групи залежно від тяжкості перебігу захворювання та наявності ускладнень. Усім пацієнтам, яких залучили в дослідження, в день надходження та на 10 день перебування у стаціонарі визначили концентрацію про- і протизапальних цитокінів, інтерферонів альфа та гамма в сироватці крові. Дослідження виконали методом твердофазного імуноферментного аналізу за допомогою наборів реагентів АТ «Вектор-Бест» (РФ) згідно з інструкцією виробника. Статистичне опрацювання даних виконали за допомогою пакета програм IBM SPSS Statistics 22.0.

**Результати.** Дослідження про- і протизапальних цитокінів у динаміці показало зниження їхніх рівнів на 10 день перебування у стаціонарі в пацієнтів, які не мали ускладнень, і підвищення у хворих, в яких захворювання супроводжувалося розвитком пневмонії. Рівні ІНФα та ІНФγ в динаміці підвищились у пацієнтів усіх груп. Вірогідні зміни групи співвідношення про- і протизапальних цитокінів щодо контрольної в динаміці спостерігали тільки в осіб, які мали дисоціативний тип цитокінового реагування. У хворих цієї групи в 1 і 10 день перебування у стаціонарі індекс співвідношення ІЛ-6/ІЛ-10 зрушений у бік суттєвого переважання прозапальних цитокінів.

**Висновки.** Дослідження показує у пацієнтів із кором різних ступенів тяжкості наявність трьох можливих варіантів цитокінового реагування: нормореактивного, дисоціативного, гіпореактивного. Кожний тип притаманний окремій групі пацієнтів і впливав на клінічний перебіг кору та розвиток ускладнень, що асоціюється з динамікою підвищення рівнів про- і протизапальних цитокінів, підвищення рівнів ІНФα та ІНФγ в сироватці крові. Динаміка збільшення цих факторів при тяжкому перебігу захворювання нижча, ніж при середньому ступені. Беручи до уваги результати дослідження, можна припустити, що у процесі формування протиінфекційного імунітету у відповідь на корову інфекцію важливого значення набуває превалювання Th-1 імунної відповіді над Th-2 відповіддю.

**Key words:** measles, cytokines, interferon.

**Pathologia 2021; 18 (1), 66-71**

## Cytokine profile of patients with the measles infection of varying severity

**K. A. Veklych, M. M. Popov, T. I. Liadova, O. V. Martynenko, O. H. Sorokina, V. V. Sarkis-Ivanova**

**Aim:** to determine the nature of the cytokine response in patients with measles infection of varying severity, both with and without complications.

**Materials and methods.** 65 patients who were treated in the Kharkiv regional infectious hospital from 2017 to 2019 were included in the study. All patients were divided into 4 groups depending on the severity of the disease and the presence of complications. All patients included in the study on the day of admission to the hospital and on the 10th day of hospital stay were examined for serum concentrations of pro- and anti-inflammatory cytokines as well as interferons alpha and gamma, which was carried out by solid-phase enzyme immunoassay using kits manufactured by "Vector-best" company (RF) according to the manufacturer's instructions. Statistical processing of the obtained data was carried out using the IBM SPSS Statistics 22.0 software package.

**Results.** The study of the levels of pro- and anti-inflammatory cytokines in dynamics showed a decrease in their levels on the 10th day of hospital stay in patients who did not have complications, and their increase in patients whose illness was accompanied by the development of pneumonia. Levels of INFα and INFγ in dynamics increased in all groups of patients. Significant changes in relation to the control group in the ratio of pro- and anti-inflammatory cytokines in the dynamics were observed only in patients with a dissociative type of cytokine response. In patients of this group on the 1st and 10th days of hospital stay the ratio index of IL-6/IL-10 was shifted towards a significant predominance of proinflammatory cytokines.

**Conclusions.** The study demonstrates the presence of three possible types of cytokine response in patients with measles infection of varying severity: normoreactive, dissociative and hyporeactive. Each type was typical to a specific group of patients and influenced the clinical course of the disease and the development of complications, which is associated with the dynamics of increasing levels of pro- and anti-inflammatory cytokines and increasing levels of INFα and INFγ. The dynamics of increase in levels of these factors in severe disease is lower than in moderate disease. Taking into account the obtained data it can be assumed that in process of anti-infectious immunity formation in response to measles infection the prevalence of the Th-1 immune response over the Th-2 response becomes important.

## Цитокиновый профиль пациентов с коревой инфекцией разной степени тяжести

**Ключевые слова:** корь, цитокины, интерферон.

**Патология. 2021. Т. 18, № 1(51). С. 66-71**

**К. А. Веклич, Н. Н. Попов, Т. И. Лядова, О. Г. Сорокина, А. В. Мартыненко, В. В. Саркис-Иванова**

**Цель работы** – определение характера цитокиновой реакции пациентов с коревой инфекцией различной степени тяжести с осложнениями и без них.

**Материалы и методы.** В исследование включены 65 пациентов, находившихся на стационарном лечении в КУЗО КНП ХОС ОКИБ в 2017–2019 гг. Пациентов распределили на 4 группы в зависимости от тяжести течения заболевания, наличия осложнений. Всем пациентам, включенным в исследование, в день поступления и на 10 день пребывания в стационаре определяли концентрацию про- и противовоспалительных цитокинов, интерферонов альфа и гамма в сыворотке крови. Исследование проведено методом твердофазного иммуноферментного анализа при помощи наборов АО «Вектор-Бест» (РФ) согласно инструкции производителя. Статистическая обработка полученных данных выполнена при помощи пакета программ IBM SPSS Statistics 22.0.

**Результаты.** Исследование уровней про- и противовоспалительных цитокинов в динамке показало снижение их уровней на 10 день пребывания в стационаре у пациентов, не имевших осложнений, и повышение у больных, у которых заболевание сопровождалось развитием пневмонии. Уровни ИНФα и ИНФγ в динамике повысились у пациентов всех групп. Достоверные изменения соотношении про- и противовоспалительных цитокинов в динамике по отношению к контрольной группе наблюдали только у пациентов с диссоциативным типом цитокинового реагирования. У больных этой группы в 1 и 10 день пребывания в стационаре индекс соотношения ИЛ-6/ИЛ-10 смещен в сторону значительного преобладания провоспалительных цитокинов.

**Выводы.** Исследование показало у пациентов с коревой инфекцией различной степени тяжести наличие трех возможных типов цитокинового реагирования: нормореактивного, диссоциативного и гипореактивного. Каждый тип специфичен определенной группе пациентов и влиял на клиническое течение заболевания и развитие осложнений, что ассоциируется с динамикой повышения уровней про- и противовоспалительных цитокинов и прироста уровней ИНФα и ИНФγ. Динамика прироста этих факторов при тяжелом течении заболевания ниже, чем при заболевании средней степени тяжести. Принимая во внимание результаты исследования, можно предположить, что в процессе формирования противоинфекционного иммунитета в ответ на коревую инфекцию важное значение приобретает превалирование Th-1 иммунного ответа над Th-2 ответом.

У період 2017–2019 рр. служба охорони здоров'я України спостерігала спалах кору і серед дитячого, і дорослого населення України загалом та в Харківській області зокрема. Так, у 2017 р. інтенсивний показник захворюваності на кір на 100 тисяч населення становив 7,94, що в 43,3 раза більше, ніж у 2016 р., коли інтенсивний показник становив 0,18 [1]. Швидке поширення кору серед різних верств населення зумовлене високим індексом контагіозності вірусу (90 %), зниженням охоплення імунізацією населення, порушенням імунної відповіді пацієнтів, можливою зміною генетичної структури вірусу [2].

Кір – висококонтагіозне інфекційне захворювання, що спричинене РНК-вмісним вірусом сімейства *Paramyxoviridae* роду *Morbillivirus.* Ці віруси антропонозні, що унеможливлює передачу вірусу від тварин до людей або навпаки [3,4]. Механізм передачі кору – аерогенний, вхідними воротами для вірусу є верхні дихальні шляхи та кон'юнктива. Вірус кору має високий тропізм до лімфоїдної тканини, уражає альвеолярні макрофаги, дендритні клітини, Т- і В-клітини лімфоїдних структур нижніх дихальних шляхів. Вірус також характеризується здатністю до реплікації в ендотеліальних, епітеліальних клітинах. Перебіг кору в імунологічному аспекті характеризується тривалою імуносупресією та підвищенням сприйнятливості до інших інфекційних агентів; це зумовлює розвиток ускладнень, зокрема бактеріальних суперінфекцій: отитів, пневмоній, менінгоенцефалітів тощо [3–7].

Важливу роль у виникненні та розвитку імунної відповіді на інфекцію відіграють про- і протизапальні цитокіни, а також інтерферони альфа (ІНФα) та гамма (ІНФγ), що впливають на клінічний перебіг захворювання та розвиток ускладнень [8–10].

Спектр і рівень цитокінів, що синтезуються в організмі, пов'язані з природою етіологічного фактора, тяжкістю та поширеністю патологічного процесу. Незважаючи на достатню кількість інформації щодо значення цитокінів у клінічному перебігу різних захворювань, роль цитокінів у тяжкості клінічного перебігу кору та їхній вплив на розвиток ускладнень цього захворювання, як-от пневмонії, не досліджені.

## Мета роботи

Визначення характеру цитокінової реакції пацієнтів із кором різного ступеня тяжкості з ускладненнями та без них.

## Матеріали і методи дослідження

Обстежили пацієнтів із кором, які перебували на лікуванні у КЗОЗ КНП ХОР ОКІЛ у 2017–2019 рр. Клінічний діагноз кору встановили на підставі клінічних симптомів захворювання (інтоксикаційний, катаральний синдром, синдром ураження очей, наявність плям Філатова–Копліка, синдром екзантеми з типовою стадійною появою та зникненням висипу), епідеміологічних даних (контакт з особами, в яких діагностовано кір), а також за результатами клінічного дослідження крові. Пацієнти з легким ступенем тяжкості або не зверталися за госпіталізацією, або відмовлялися від госпіталізації у приймальному відділенні лікарні. Розвиток пневмонії підтверджували за допомогою рентгенологічного дослідження органів грудної клітки.

Критерій залучення в дослідження – діагностований кір різного ступеня тяжкості з розвитком ускладнень і без них. Критерії виключення: наявність супутніх

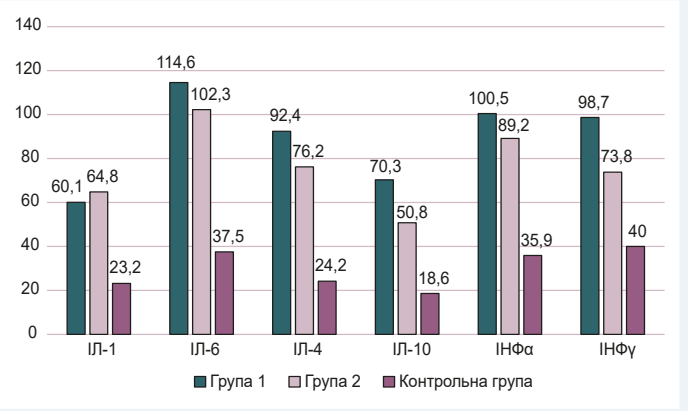


**Рис. 1.** Показники цитокінового профілю в пацієнтів 1 та 2 груп у день надходження у стаціонар.

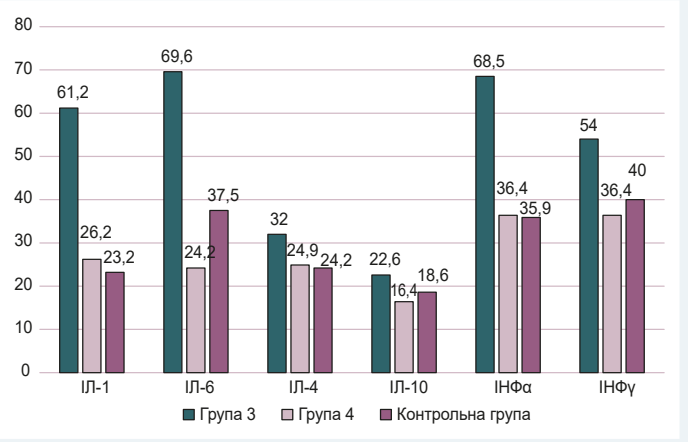


**Рис. 2.** Показники цитокінового профілю в пацієнтів 3 і 4 груп у день надходження у стаціонар.

гострих і хронічних захворювань у стадії загострення, суб- та/або декомпенсації, імуносупресивні й автоімунні захворювання, приймання імуносупресивних препаратів, оперативні втручання за 6 місяців до госпіталізації з приводу кору, пологи за 6 місяців до госпіталізації з приводу кору.

У дослідження залучили 65 хворих, яких поділили на 4 групи: 1 – пацієнти з кором середнього ступеня тяжкості без ускладнень, які перебували на лікуванні в загальному відділенні (n = 20); 2 – пацієнти з кором середнього ступеня тяжкості, які мали ускладнення – позагоспітальну пневмонію, перебували на лікуванні в загальному відділенні (n = 20); 3 – пацієнти з кором тяжкого ступеня, які не мали ускладнень і лікувалися у відділенні реанімації та інтенсивної терапії (n = 16); 4 група – пацієнти з кором тяжкого ступеня, які мали ускладнення – позагоспітальну пневмонію, перебували на лікуванні у відділенні реанімації та інтенсивної терапії (n = 9). 3-поміж пацієнтів – 48 % жінок, 52 % чоловіків, середній вік – 36,16 ± 1,59 року. Хворі зверталися у стаціонар на 5,18 ± 0,15 дня від початку захворювання та 4,29 ± 0,12 дня від появи висипу.

Контрольна група – 20 добровільних донорів, які на час узяття зразків крові не мали клінічних ознак кору, не контактували з хворими на кір і не мали критеріїв виключення, що наведені.

Усім пацієнтам, які залучені в дослідження, в день надходження і на 10 день перебування у стаціонарі визначили концентрацію про- і протизапальних цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-4, ІЛ-10), інтерферонів альфа та гамма в сироватці крові. Дослідження виконали методом твердофазного імуноферментного аналізу за допомогою наборів реагентів АТ «Вектор-Бест» (РФ) згідно з інструкцією виробника.

Статистичне опрацювання даних здійснили за допомогою пакета програм IBM SPSS Statistics 22.0 (Faculty Pack L/N: L-GLBC-99H6WQ). Дані перевірені на нормальність розподілу за критерієм Шапіро–Вілка та наведені як середнє арифметичне (M) ± середня помилка середнього арифметичного (m), коли вони відповідали нормальному закону розподілу. У разі відхилення розподілу від нормального дані наведено як медіана (Me) та міжквартильний інтервал (Q25 %; Q75 %). Під час інтерпретації значущості різниці між незалежними групами використовували U-критерій Манна–Вітні, для залежних груп – критерій Вілкоксона, критичною величиною рівня значущості вважали $p < 0,05$.

## Результати

Досліджуючи рівні про- і протизапальних цитокінів, ІНФα та ІНФγ в сироватці крові в день надходження у стаціонар, встановили підвищення показників у всіх групах пацієнтів порівняно з особами контрольної групи. У пацієнтів 1 групи медіана ІЛ-1 та ІЛ-6 у сироватці крові вища у 2,6 і 3,1 раза відповідно, ІНФα – у 2,8 раза, ІНФγ – у 2,5 раза, ІЛ-4 та ІЛ-10 – у 3,8 та 3,8 раза відповідно; у пацієнтів 2 групи ці показники вищі у 2,8, 2,7, 2,5, 1,8, 3,1 та 2,7 раза відповідно (*рис. 1*). У пацієнтів 3 групи рівень ІЛ-1 підвищився у 2,6 раза, ІЛ-6 – в 1,9 раза, ІНФα – в 1,9 раза, ІНФγ – 1,4 раза, ІЛ-4 – 1,3 раза, ІЛ-10 – 1,2 раза. У пацієнтів 4 групи рівні ІЛ-1, ІНФα та ІЛ-4 підвищились у 1,1, 1,01 та 1,03 раза відповідно; рівні ІЛ-6, ІЛ-10 та ІНФγ у пацієнтів цієї групи були нижчими, ніж в осіб контрольної групи в 1,5, 1,1 та 1,1 раза відповідно *(рис. 2*).

На 10 день перебування у стаціонарі в пацієнтів 1 групи рівень ІЛ-1 зменшився у 2,0 раза, ІЛ-6 – в 1,7 раза, ІЛ-4 – в 1,5 раза, ІЛ-10 – в 1,9 раза; у групі 3 показники знизились в 1,4, 1,0, 1,2 та 1,2 раза відповідно (*табл. 1*). У пацієнтів 2 групи на 10 день перебування у стаціонарі рівень ІЛ-1 збільшився в 1,5 раза, ІЛ-6 – в 1,2 раза, ІЛ-4 – в 1,3 раза, ІЛ-10 – в 1,5 раза. У пацієнтів 4 групи ці показники підвищились в 1,1, 1,1, 1,0, 1,1 раза відповідно (*табл. 1*).

Аналіз динаміки змін рівнів інтерферонів альфа та гамма на 10 день перебування у стаціонарі показав підвищення їхніх рівнів у всіх групах дослідження. Так, у пацієнтів 1 групи рівень ІНФα збільшився у 2,2 раза, а ІНФγ – у 2,8 раза; у хворих 2 групи – в 1,8 та 1,8 раза; в осіб 3 групи – в 1,3 та 1,8 раза; в пацієнтів 4 групи – в 1,1 та 1,2 раза відповідно (*табл. 1*).

Дослідження змін співвідношення про- і протизапальних цитокінів на 1 та 10 день перебування у стаціонарі щодо показників контрольної групи показало вірогідні зрушення в пацієнтів 3 і 4 груп: у 3 групі цей показник менший, ніж у контрольній, а в 4 групі – вищий (*табл. 2*).

**Таблиця 1.** Цитокіновий профіль пацієнтів 1–4 груп на 1 і 10 день перебування у стаціонарі, Me (Q25 %; Q75 %)

| Групи | День перебування у стаціонарі | ІНФα, пг/л | ІНФγ, пг/л | ІЛ-1, пг/мл | ІЛ-6, пг/мл | ІЛ-4, пг/мл | ІЛ-10, пг/мл |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Група 1 (n = 20) | День 1 | 100,5 (92,0; 109,8)* | 98,7 (90,2; 116,2)* | 60,1 (42,1; 101,8)* | 114,6 (76,8; 188,4)* | 92,4 (74,6; 108,7)* | 70,3 (50,2; 81,3)* |
| | День 10 | 222,4 (200,0; 302,9)** | 274,9 (188,8; 416,0)** | 30,8 (25,6; 49,2)** | 67,6 (42,8; 82,8)** | 60,4 (42,8; 86,4)** | 37,5 (22,1; 50,6)** |
| Група 2 (n = 20) | День 1 | 89,2 (86,0; 99,2)*,† | 73,8 (57,5; 82,7)*,† | 64,8 (43,4; 114,4)* | 102,3 (75,1; 171,5)* | 76,2 (48,7; 93,7)*,† | 50,8 (43,2; 59,1)*,† |
| | День 10 | 162,6 (129,8; 214,5)**,‡ | 133,7 (104,3; 205,5)**,‡ | 100,3 (93,1; 147,6)**,‡ | 118,2 (100,1; 196,4)‡ | 97,6 (79,1; 104,2)**,‡ | 77,7 (67,3; 87,0)**,‡ |
| Група 3 (n = 16) | День 1 | 68,5 (62,7; 77,6)* | 54,0 (45,0; 56,9)* | 61,2 (54,2; 84,0)* | 69,6 (44,1; 94,7)* | 32,0 (22,2; 42,3)* | 22,6 (13,5; 27,6) |
| | День 10 | 92,3 (88,0; 100,6)** | 97,6 (88,0; 103,4)** | 42,3 (30,6; 87,3)** | 68,5 (36,6; 87,3) | 25,8 (22,0; 31,8) | 19,4 (14,5; 23,9) |
| Група 4 (n = 9) | День 1 | 36,4 (29,9; 41,7)◊ | 36,4 (30,3; 39,0)◊ | 26,2 (23,1; 29,3)◊ | 24,2 (14,9; 58,2)◊ | 24,9 (14,9; 27,6)◊ | 16,4 (13,9; 25,7)◊ |
| | День 10 | 41,7 (32,3; 49,3)⌂ | 44,5 (42,0; 49,3)⌂ | 29,7 (26,1; 33,2)⌂ | 27,3 (16,7; 62,3)⌂ | 25,1 (24,7; 27,8) | 18,3 (16,6; 27,0) |
| Контрольна група (n = 20) | | 35,9 (31,0; 45,8) | 40,0 (32,0; 49,5) | 23,2 (18,8; 30,4) | 37,5 (33,1; 39,8) | 24,2 (19,9; 27,7) | 18,6 (12,3; 23,3) |

*: p < 0,05 між показниками пацієнтів із груп дослідження і контрольної групи в 1 день перебування у стаціонарі; **: p < 0,05 між показниками на 1 і 10 день перебування у стаціонарі; †: p < 0,05 між показниками пацієнтів 1 і 2 груп у 1 день перебування у стаціонарі; ‡: p < 0,05 між показниками пацієнтів 1 і 2 груп на 10 день перебування у стаціонарі; ◊: p < 0,05 між показниками пацієнтів 3 і 4 груп у 1 день перебування у стаціонарі; ⌂: p < 0,05 між показниками пацієнтів 3 і 4 груп на 10 день перебування у стаціонарі

Аналіз динаміки співвідношення рівнів ІЛ-4 і ІНФγ показав зрушення в бік превалювання ІНФγ над ІЛ-4 на 10 день перебування у стаціонарі в усіх групах пацієнтів (*табл. 3*).

## Обговорення

Вивчення цитокінового профілю хворих на кір виявило три типи цитокінового реагування на інфекційний процес: нормореактивний, дисоціативний, гіпореактивний. Нормореактивний тип цитокінового реагування притаманний пацієнтам 1 і 2 груп, в яких захворювання мало середньої тяжкості перебіг, характеризувався статистично значущим ($p \leq 0,05$) підвищенням рівнів про- і протизапальних цитокінів та інтерферонів порівняно з відповідними показниками контрольної групи. У пацієнтів 3 групи, в яких захворювання мало тяжкий перебіг і не супроводжувалось розвитком ускладнень, виявили дисоціативний тип цитокінового реагування, який характеризувався значущим підвищенням рівнів прозапальних цитокінів і низьким рівнем протизапальних цитокінів та ІНФα, ІНФγ. Пацієнти 4 групи, в яких захворювання мало тяжкий перебіг і супроводжувалося розвитком пневмонії, мали гіпореактивний тип цитокінового реагування, що характеризувався низькими рівнями про- і протизапальних цитокінів, концентрації яких дещо вищі за рівень осіб контрольної групи, та інтерферонів, рівні яких нижчі за показники контрольної групи.

Дослідження про- і протизапальних цитокінів у динаміці показало зниження їхніх рівнів на 10 день перебування у стаціонарі в пацієнтів 1 і 3 груп, у яких захворювання не супроводжувалось розвитком ускладнень з боку респіраторного тракту. У пацієнтів 3 групи, стан яких на початку захворювання оцінено як тяжкий, зниження було вірогідно менш значущим, ніж у пацієнтів 1 групи, які мали середньотяжкий перебіг захворювання. Але рівні досліджуваних про- і протизапальних цитокінів у пацієнтів 1 і 3 груп на 10 день перебування у стаціонарі були вищими, ніж в осіб контрольної групи.

Це збігається з даними, що наведені в дослідженні Diane E. Griffin, де встановлено підвищення рівнів ІЛ-4 та ІЛ-10 у сироватці крові пацієнтів із кором, що зберігається і після зникнення висипу [6]. У пацієнтів 2 і 4 груп, в яких захворювання супроводжувалося розвитком ускладнень (пневмонія), на 10 день перебування у стаціонарі спостерігали підвищення рівнів про- і протизапальних цитокінів порівняно з показниками в день госпіталізації. У пацієнтів 4 групи, перебіг захворювання котрих у день госпіталізації оцінили як тяжкий, динаміка підвищення рівнів про- і протизапальних цитокінів менш виражена порівняно з показниками пацієнтів 2 групи, які мали середньотяжкий перебіг захворювання.

**Таблиця 2.** Співвідношення прозапальних і протизапальних цитокінів 1–4 груп на 1 і 10 день перебування у стаціонарі

| | День перебування у стаціонарі | ІЛ-10 : ІЛ-6, M ± m |
|---|---|---|
| Група 1 (n = 20) | День 1 | 0,74 ± 0,14 |
| | День 10 | 0,72 ± 0,13 |
| Група 2 (n = 20) | День 1 | 0,63 ± 0,11 |
| | День 10 | 0,61 ± 0,06 |
| Група 3 (n = 16) | День 1 | 0,39 ± 0,07* |
| | День 10 | 0,38 ± 0,06* |
| Група 4 (n = 9) | День 1 | 0,89 ± 0,25* |
| | День 10 | 0,94 ± 0,25* |
| Контрольна група (n = 20) | | 0,53 ± 0,05 |

*: p < 0,05 між показниками пацієнтів груп дослідження та контрольної групи.

**Таблиця 3.** Співвідношення інтерлейкіну-4 та інтерферону гамма 1–4 груп на 1 і 10 день перебування у стаціонарі

| | День перебування у стаціонарі | ІНФγ : ІЛ-4, M ± m |
|---|---|---|
| Група 1 (n = 20) | День 1 | 1,20 ± 0,11* |
| | День 10 | 6,34 ± 1,07** |
| Група 2 (n = 20) | День 1 | 1,22 ± 0,15* |
| | День 10 | 1,90 ± 0,26** |
| Група 3 (n = 16) | День 1 | 1,81 ± 0,25 |
| | День 10 | 3,69 ± 0,37** |
| Група 4 (n = 9) | День 1 | 1,93 ± 0,43 |
| | День 10 | 1,87 ± 0,27 |
| Контрольна група (n = 20) | | 1,90 ± 0,21 |

*: p < 0,05 між показниками пацієнтів груп дослідження і контрольної групи в 1 день перебування у стаціонарі; **: p < 0,05 між показниками на 1 і 10 день перебування у стаціонарі.

Відомо, що цитокіни разом із клітинами-продуцентами та клітинами-акцепторами формують мережу, що регулює та контролює взаємодію між великою кількістю клітин лімфомієлоїдного комплексу та клітинами інших систем організму. Так, наприклад, ІЛ-1 є костимулятором Th-клітин, разом з антигеном активує Т-лімфоцити та індукує їхню проліферацію, стимулює вироблення Т-клітинами цитокінів, є кофактором активації та проліферації В-клітин, активує NK-клітини тощо. Інтерлейкін-6 – індуктор дозрівання В-клітин у плазматичні клітини та продукції ними антитіл. Інтерлейкін-10, що є представником протизапальних цитокінів, має супресорну активність щодо Т-клітин, NK-клітин і прозапальних цитокінів (ІЛ-1, ФНП, ІНФγ), а також важливий ендогенний регулятор імунних і запальних процесів у легенях.

Як показали Є. В. Маркелова та співавт., гіперактивація клітин імунної системи у процесі запалення, що супроводжується гіперпродукцією прозапальних цитокінів, призводить до активації каскаду індукованих ними медіаторів запалення: підвищується продукція оксиду азоту, реактивних метаболітів кисню, пероксинітриту [9]. Встановлено також, що гіперактивація системи цитокінів корелює з порушеннями тромборезистентності ендотелію судин, що, ймовірно, зумовлено прокоагулянтною активністю ІЛ-1 та ІЛ-6. Автори показали, що цитокіни залучаються в інфекційно-запальний процес на рівні власне імунних механізмів та ефекторної ланки, запускаючи послідовний ланцюг реакцій: порушення мікроциркуляції, виникнення тканинної гіпоксії, альвеолярного та інтерстеціального набряку, ураження метаболічної функції органів – певною мірою це визначає напрям, тяжкість і результат патологічного процесу [9]. Враховуючи супресорну активність ІЛ-10, індукторну функцію ІЛ-6 щодо В-клітин, продукція яким специфічних імуноглобулінів є важливим етапом противірусного захисту, а також їхню певну роль у тяжкості перебігу захворювання, вирішили дослідити співвідношення цих цитокінів у сироватці периферійної крові пацієнтів із коровою інфекцією різних ступенів тяжкості з ускладненнями та без них.

Дисоціативний тип цитокінового реагування, виявлений у пацієнтів 3 групи, стан яких у день госпіталізації оцінили як важкий, характеризувався превалюванням прозапальних цитокінів. Це підтверджується вірогідними відмінностями від показників контрольної групи осіб за співвідношенням про- і протизапальних цитокінів на 1 і 10 день перебування у стаціонарі, що спостерігали в пацієнтів цієї групи. Індекс співвідношення ІЛ-6/ІЛ-10 у цих пацієнтів зрушений у бік істотного переважання ІЛ-6 над ІЛ-10. У хворих 1, 2, 4 груп, які мали нормореактивний і гіпореактивний тип цитокінового реагування, превалювання прозапальних цитокінів над протизапальними менш істотне.

Аналіз динаміки співвідношення ІЛ-4 і ІНФγ, що продукуються Т-хелперами 2 та 1 типу відповідно, показав: вони є опосередкованими показниками активності відповідних Т-хелперів. У процесі формування протиінфекційного імунітету набуває значущості превалювання Th-1 імунної відповіді над Th-2 відповіддю. Це підтверджується суттєвішим превалюванням рівнів ІНФγ над ІЛ-4 у пацієнтів 1 і 3 груп, які не мали ускладнень, порівняно зі змінами, що реєстрували в пацієнтів 2 і 4 груп, в яких захворювання супроводжувалось розвитком пневмонії. Дані, що одержали, збігаються з результатами дослідження Diane E. Griffin: переважання цитокінів Th-2 після зникнення висипу створює середовище, що сприяє дозріванню В-клітин, а отже розвитку адекватної гуморальної пам'яті, що є необхідною для захисту організму від реінфікування; але поряд із тим пригнічує індукцію Th-1 відповіді, що є необхідною ланкою в боротьбі з можливим приєднанням або активацією вторинної флори [5].

Аналогічні результати отримали K. N. Fantetti et al., які на моделі собак з ураженням мозку, що викликане вірусом кору, довели: відсутність або суттєва нестача ІНФγ призводить до тяжкого ураження нервових стовбурових клітин і незрілих нейронних клітин [10].

Дослідження показало, що розвиток ускладнень і тяжкість перебігу захворювання при коровій інфекції асоціюється з динамікою підвищення рівнів про- і протизапальних цитокінів та динамікою приросту рівнів ІНФα та ІНФγ у сироватці крові. Динаміка збільшення цих факторів у разі тяжкого перебігу захворювання нижча, ніж при середньому ступені тяжкості.

## Висновки

1. За результатами дослідження в пацієнтів із кором розрізняли три типи цитокінового реагування: нормореактивний, дисоціативний, гіпореактивний, – кожен із них характеризується різним характером реакції цитокінової мережі на корову інфекцію та має прямий зв'язок із тяжкістю перебігу захворювання, ризиком розвитку ускладнень.

2. Розвиток ускладнень, як-от пневмонії, у хворих на кір асоціюється з низькою динамікою підвищення ІНФα та ІНФγ в сироватці крові.

3. У результаті дослідження можна припустити, що у процесі формування протиінфекційного імунітету важливого значення набуває превалювання Th-1 імунної відповіді над Th-2 відповіддю.

4. Відкритим залишається питання щодо причин розвитку ускладнень, зокрема позагоспітальної пневмонії, в пацієнтів 2 групи, які мали нормореактивний тип цитокінового реагування. Розв'язання цього питання потребує глибшого дослідження стану імунної системи пацієнтів цієї групи.

**Перспективи подальших досліджень.** Вивчення типу цитокінового реагування кожного конкретного пацієнта з коровою інфекцією може бути корисним для запобігання розвитку тяжкого перебігу захворювання та його ускладнень, а також для вчасного призначення імунокорегувальної терапії.

**Фінансування**

Робота виконана в рамках НДР Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна «Роль імунних, аутоімунних та метаболічних розладів у патогенезі інфекційного процесу, що викликаний бактеріями, вірусами, вірусно-бактеріальними асоціаціями при гострому, затяжному та хронічному перебігу хвороби та оптимізація засобів лікування» (№ держреєстрації 0117U004874)

**Конфлікт інтересів:** відсутній.
**Conflicts of interests:** autors have no conflict of interests to declare.

Надійшла до редакції / Received: 03.10.2020
Після доопрацювання / Revised: 01.03.2021
Прийнято до друку / Accepted: 05.03.2021

**Відомості про авторів:**
Веклич К. А., асистент каф. загальної і клінічної імунології та алергології, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна.
ORCID ID: 0000-0001-9826-3316
Попов М. М., д-р мед. наук, професор каф. загальної і клінічної імунології та алергології, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна.
ORCID ID: 0000-0002-5759-9654
Лядова Т. І., д-р мед. наук, професор, зав. каф. загальної і клінічної імунології та алергології, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна.
ORCID ID: 0000-0002-5892-2599
Мартиненко О. В., д-р фіз.-мат. наук, професор каф. гігієни та соціальної медицини, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна.
ORCID ID: 0000-0002-0609-2220
Сорокіна О. Г., канд. мед. наук, доцент каф. загальної і клінічної імунології та алергології, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна.
ORCID ID: 0000-0001-6646-544X
Саркіс-Іванова В. В., канд. мед. наук, асистент каф. гігієни та екології № 1, Харківський національний медичний університет, Україна.
ORCID ID: 0000-0002-3953-550X

**Information about authors:**
Veklych K. A., Assistant of the Department of General and Clinical Immunology and Allergology, V. N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine.
Popov M. M., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of General and Clinical Immunology and Allergology, V. N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine.
Liadova T. I., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of General and Clinical Immunology and Allergology, V. N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine.
Martynenko O. V., PhD, DSc, Professor of the Department of Hygiene and Social Medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine.
Sorokina O. H., MD, PhD, Associate Professor of the Department of General and Clinical Immunology and Allergology, V. N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine.
Sarkis-Ivanova V. V., MD, PhD, Assistant of the Department of Hygiene and Ecology № 1, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine.

**Сведения об авторах:**
Веклич К. А., ассистент каф. общей и клинической иммунологии и аллергологии, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, Украина.
Попов Н. Н., д-р мед. наук, профессор каф. общей и клинической иммунологии и аллергологии, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, Украина.
Лядова Т. И., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. общей и клинической иммунологии и аллергологии, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, Украина.
Мартыненко А. В., д-р физ.-мат. наук, профессор каф. гигиены и социальной медицины, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, Украина.
Сорокина О. Г., канд. мед. наук, доцент каф. общей и клинической иммунологии и аллергологии, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, Украина.
Саркис-Иванова В. В., канд. мед. наук, ассистент каф. гигиены и экологии № 1, Харьковский национальный медицинский университет, Украина.

## Список літератури

[1] Центр громадського здоров'я МОЗ України. URL : https://phc.org.ua/search/content?keys=%D0%BA%D1%96%D1%80
[2] Measles Virus Host Invasion and Pathogenesis / B. M. Laksono, R. D. de Vries, S. McQuaid et al. *Viruses*. 2016. Vol. 8, Iss. 8. P. 210. https://doi.org/10.3390/v8080210
[3] Naim H. Y. Measles virus: A pathogen, vaccine and a vector. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2015. Vol. 11, Iss. 1. P. 21-26. https://doi.org/10.4161/hv.34298
[4] Корь. Современные представления о возбудителе, клиника, диагностика, профилактика / А. П. Агафонов, Г. М. Игнатьев, С. А. Пьянков, М. В. Лосев. Новосибирск, 2002. 38 с.
[5] Griffin D. E. The Immune Response in Measles: Virus Control, Clearance and Protective Immunity. *Viruses*. 2016. Vol. 8, Iss. 10. P. 282. https://doi.org/10.3390/v8100282
[6] Griffin D. E. Measles virus-induced suppression of immune responses. *Immunological reviews*. 2010. Vol. 236. P. 176-189. https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2010.00925.x
[7] Соловьева А. С. Противовирусный иммунитет. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2015. № 56. С. 113-118.
[8] Studies into the mechanism of measles-associated immune suppression during a measles outbreak in the Netherlands / B. M. Laksono, R. D. de Vries, R. J. Verburgh et al. *Nature communications*. 2018. Vol. 9, Iss. 1. P. 4944. https://doi.org/10.1038/s41467-018-07515-0
[9] Маркелова Е., Костюшко А., Красников В. Патогенетическая роль нарушений в системе цитокинов при инфекционно-воспалительных заболеваниях. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2008. № 3. С. 24-29.
[10] Interferon gamma protects neonatal neural stem/progenitor cells during measles virus infection of the brain / K. N. Fantetti, E. L. Gray, P. Ganesan et al. *Journal of neuroinflammation*. 2016. Vol. 13, Iss. 1. P. 107. https://doi.org/10.1186/s12974-016-0571-1

## References

[1] Ministry of Health of Ukraine. (n.d.). Tsentr hromadskoho zdorovia MOZ Ukrainy [Public Health Center of the Ministry of Health of Ukraine]. https://phc.org.ua/search/content?keys=%D0%BA%D1%96%D1%80
[2] Laksono, B. M., de Vries, R. D., McQuaid, S., Duprex, W. P., & de Swart, R. L. (2016). Measles Virus Host Invasion and Pathogenesis. *Viruses*, *8*(8), 210. https://doi.org/10.3390/v8080210
[3] Naim H. Y. (2015). Measles virus. *Human vaccines & immunotherapeutics*, *11*(1), 21-26. https://doi.org/10.4161/hv.34298
[4] Agafonov, A. P., Ignat'ev, G. M., P'yankov, S. A., & Losev, M. V. (2002). *Kor'. Sovremennye predstavleniya o vozbuditele, klinika, diagnostika, profilaktika* [Measles. Modern ideas about the pathogen, clinic, diagnostics, prevention]. Novosibirsk. [in Russian].
[5] Griffin, D. E. (2016). The Immune Response in Measles: Virus Control, Clearance and Protective Immunity. *Viruses*, *8*(10), 282. https://doi.org/10.3390/v8100282
[6] Griffin, D. E. (2010). Measles virus-induced suppression of immune responses. *Immunological reviews*, *236*, 176-189. https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2010.00925.x
[7] Solovieva, S. A. (2015). Protivovirusnyi immunitet [Antiviral immunity]. *Biulleten fiziologii i patologii dykhaniia*, (56), 113-118. [in Russian].
[8] Laksono, B. M., de Vries, R. D., Verburgh, R. J., Visser, E. G., de Jong, A., Fraaij, P., Ruijs, W., Nieuwenhuijse, D. F., van den Ham, H. J., Koopmans, M., van Zelm, M. C., Osterhaus, A., & de Swart, R. L. (2018). Studies into the mechanism of measles-associated immune suppression during a measles outbreak in the Netherlands. *Nature communications*, *9*(1), 4944. https://doi.org/10.1038/s41467-018-07515-0
[9] Markelova, E., Kostyushko, A., & Krasnikov, V. (2008). Patogeneticheskaya rol' narushenii v sisteme tsitokinov pri infektsionno-vospalitel'nykh zabolevaniyakh [Pathogenetic role of the in cytokine system changes at infectious and inflammatory diseases]. *Pacific Medical Journal*, (3), 24-29. [in Russian].
[10] Fantetti, K. N., Gray, E. L., Ganesan, P., Kulkarni, A., & O'Donnell, L. A. (2016). Interferon gamma protects neonatal neural stem/progenitor cells during measles virus infection of the brain. *Journal of neuroinflammation*, *13*(1), 107. https://doi.org/10.1186/s12974-016-0571-1