

Міністерство охорони здоров'я України  
Запорізький державний медичний університет  
Міністерство охорони здоров'я України  
Запорізький державний медичний університет

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**ОНИЩЕНКО НЕЛЛІ ВАДИМІВНА**

УДК 616.914+616.834-002.152]-07-036

**ДИСЕРТАЦІЯ**  
**КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ОСОБЛИВОСТІ ТА**  
**ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ ВІТРЯНОЇ ВІСПИ ТА**  
**ОПЕРІЗУВАЛЬНОГО ГЕРПЕСУ У ДОРΟΣЛИХ**

222 – Медицина

22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

\_\_\_\_\_ Н.В. Оніщенко

Науковий керівник - **Рябокоть Олена Вячеславівна**, доктор медичних наук,  
професор

Запоріжжя – 2020

## АНОТАЦІЯ

*Онiщенко Н.В.* Клініко-лабораторні особливості та прогнозування перебігу вітряної віспи та оперізувального герпесу у дорослих. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (22 – Охорона здоров'я). – Запорізький державний медичний університет, Запоріжжя, 2020.

Запорізький державний медичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2020.

Запорізький державний медичний університет МОЗ України, 2020.

З метою удосконалення прогнозування перебігу вітряної віспи та оперізувального герпесу у дорослих хворих проведено комплексне обстеження 100 дорослих хворих на інфекції, викликані вірусом *Varicella-Zoster*, серед яких 50 хворих на вітряну віспу та 50 хворих на оперізувальний герпес, які перебували на стаціонарному лікуванні в Комунальній установі «Обласна інфекційна клінічна лікарня» Запорізької обласної ради. Всім хворим проводилися традиційні лабораторні дослідження, необхідні інструментальні дослідження за показаннями. Спеціальні дослідження включали визначення одонуклеотидного поліморфізму генів ІЛ-10 (rs 1800872, rs 1800896) та TLR 2 (rs 5743708) методом полімеразної ланцюгової реакції, кількісного вмісту ІЛ-10 в сироватці крові методом імуноферментного аналізу, які проводилися на базі Навчально-лабораторного центру Запорізького державного медичного університету.

Серед обстежених хворих на вітряну віспу жінок було 16 (32,0 %), чоловіків – 34 (68,0 %), віком від 18 до 49 років, медіана склала 20,0 [20,0; 21,0] років. Середньотяжкий перебіг мали 40 (80,0 %) хворих, 10 (20,0 %) пацієнтів – тяжкий перебіг захворювання. Хворі на вітряну віспу з тяжким перебігом, порівняно з пацієнтами з середньотяжким перебігом, характеризувалися більш старшою віковою категорією ( $p < 0,05$ ), пізнішими

строками госпіталізації ( $p < 0,05$ ), більш вираженим інтоксикаційним синдромом ( $p < 0,05$ ), більш тривалим періодом появи нових елементів висипу ( $p < 0,05$ ), частішою пустулізацією ( $p < 0,05$ ).

Ускладнений перебіг вітряної віспи спостерігався у 33 (66,0 %) хворих. Ускладнення вітряної віспи були представлені гепатитом (13), пневмонією (4), епісклеритом (2), кон'юнктивітом (2), блефарокон'юнктивітом (1), кератокон'юнктивітом (1), енцефалітом (1), токсичною енцефалопатією з синдромом лікворно-динамічних порушень (1), приєднанням вторинної бактеріальної інфекції (8). У хворих з тяжким перебігом вітряної віспи формування ускладнень реєструвалось в 1,74 рази частіше ( $p < 0,05$ ), порівняно з хворими з середньотяжким перебігом захворювання.

Серед госпіталізованих хворих на оперізувальний герпес жінок було 31 (62,0 %), чоловіків – 19 (38,0 %), віком від 27 до 85 років, медіана склала 66,5 [55,0; 77,0] роки. Хворих з середньотяжким перебігом було 35 (70,0 %), з тяжким перебігом – 15 (30,0 %). У 4 (8,0 %) пацієнтів в анамнезі оперізувальний герпес мав рецидивуючий перебіг. У пацієнтів з тяжким перебігом захворювання була виявлена більш пізня госпіталізація ( $p < 0,05$ ), в 1,88 рази частіше був продромальний період напередодні маніфестації оперізувального герпесу ( $p < 0,05$ ), в 1,59 рази частіший розвиток пустулізації ( $p < 0,05$ ), в 3,18 рази частіша реєстрація больового синдрому за ходом уражених нервів ( $p < 0,05$ ), порівняно з хворими з середньотяжким перебігом.

Клінічні форми оперізувального герпесу у дорослих хворих були представлені: локалізованою – у 42 (84,0 %) пацієнтів, зокрема ураженням трійчастого нерву (33) та парвертебральних гангліїв (9); дисемінованою – у 5 (10,0 %) хворих та генералізованою – у 3 (6,0 %) пацієнтів.

При вивченні ускладненого перебігу захворювання, який розвинувся у 37 (74,0 %) хворих, були виявлені офтальмологічні ускладнення (21), вісцеральні (10), серозний менінгіт (6), синдром Рамсея-Ханта (3), отит (2), приєднання вторинної бактеріальної інфекції (10). У хворих з тяжким перебігом оперізувального герпесу ускладнений перебіг реєструвався в 1,59

рази частіше (100 % проти 62,8 %,  $p<0,05$ ), порівняно з пацієнтами з середньотяжким перебігом, насамперед за рахунок розвитку офтальмологічних ( $p<0,05$ ) та вісцеральних ускладнень ( $p<0,05$ ).

Дослідження поліморфізму гену TLR 2 (rs 5743708) показало, що у хворих на вітряну віспу GG-генотип був пов'язаний з середньотяжким перебігом ( $p<0,05$ ), а AG-генотип – з розвитком тяжкого перебігу захворювання ( $p<0,05$ ). У хворих на оперізувальний герпес носійство AA-генотипу асоціювалось з високим ризиком реактивації вірусу та розвитком середньотяжкого перебігу захворювання ( $p<0,05$ ), формуванням офтальмологічних ускладнень ( $p<0,05$ ). Носійство генотипу AG гену TLR 2 (rs 5743708) асоціювалося з розвитком неврологічних ускладнень ( $p<0,05$ ).

При визначенні одонуклеотидного поліморфізму гену ІЛ-10 у хворих на вітряну віспу встановлено значення носійства TT-генотипу гену ІЛ-10 (rs 1800872) в формуванні тяжкого перебігу захворювання ( $p<0,05$ ), розвитку вісцеральних (гепатиту) ускладнень ( $p<0,05$ ). Приєднання вторинної бактеріальної інфекції у хворих на вітряну віспу асоціювалось з носійством TG-генотипу гену ІЛ-10 ( $p<0,05$ ). Дослідження поліморфізму гену ІЛ-10 (rs 1800896) показало роль TT-генотипу в розвитку ускладненого перебігу захворювання ( $p<0,05$ ), зокрема вісцеральних ускладнень ( $p<0,05$ ).

У хворих на оперізувальний герпес вивчення генетичного поліморфізму гену ІЛ-10 (rs 1800872) встановило асоціацію TT-генотипу з клінічною маніфестацією захворювання ( $p<0,05$ ), розвитком тяжкого перебігу ( $p<0,05$ ), формуванням офтальмологічних ( $p<0,05$ ) ускладнень. TG-генотип гену ІЛ-10 (rs 1800872) асоціювався з розвитком середньотяжкого перебігу ( $p<0,05$ ) оперізувального герпесу та частіше виявлявся у хворих з приєднанням вторинної бактеріальної інфекції ( $p<0,05$ ). Дослідження поліморфізму гену ІЛ-10 (rs 1800896) дозволило встановити асоціацію TT-генотипу з розвитком тяжкого ( $p<0,05$ ) ускладненого перебігу захворювання ( $p<0,05$ ), а також визначити значення носійства CC-генотипу в розвитку

дисимінованої форми ( $p < 0,05$ ), локалізованої форми з ураженням паравертебральних гангліїв ( $p < 0,05$ ), а також формуванні рецидивів ( $p < 0,05$ ).

Дослідження значення носійства різних генотипів гену ІЛ-10 (rs 1800872) в активності вироблення відповідного цитокіну у хворих на вітряну віспу встановило, що ТТ-генотип асоціювався з вищим кількісним вмістом ІЛ-10 в сироватці крові протягом всього періоду спостереження, порівняно як з показниками здорових осіб ( $p < 0,05$ ), так й з відповідними параметрами носіїв TG-генотипу ( $p < 0,05$ ). Концентрація ІЛ-10 за умови носійства TG-генотипу ІЛ-10 (rs 1800872) не відрізнялась від показників здорових осіб, як на момент госпіталізації, так й в динаміці захворювання ( $p > 0,05$ ). Встановлені прямі кореляційні зв'язки між поліморфізмом гену ІЛ-10 (rs 1800872) та кількісним рівнем відповідного цитокіну як в розпалі захворювання ( $\tau = 0,54$ ,  $p < 0,01$ ), так й на момент виписки ( $\tau = 0,37$ ,  $p < 0,05$ ).

За умови носійства ТТ-генотипу гену ІЛ-10 (rs 1800896) концентрація цитокіну в сироватці крові хворих на вітряну віспу в розпалі захворювання значно перевищувала показники здорових осіб ( $p < 0,01$ ) й носіїв СС-генотипу ( $p < 0,01$ ), була найвищою у хворих з тяжким перебігом ( $p < 0,05$ ) та залишалася підвищеною на момент виписки ( $p < 0,05$ ), порівняно зі здоровими особами. Змін кількісного вмісту ІЛ-10 у хворих з СС-генотипом на всіх етапах спостереження не виявлено ( $p > 0,05$ ).

Визначення рівня ІЛ-10 у хворих на оперізувальний герпес дозволило встановити, що ТТ-генотип гену ІЛ-10 (rs 1800872) на момент госпіталізації обумовлював найвищі показники цитокіну, порівняно зі здоровими особами ( $p < 0,01$ ) та з носіями TG-генотипу ( $p < 0,05$ ). В динаміці захворювання концентрація цього цитокіну у хворих з ТТ-генотипом знизилась ( $p < 0,05$ ), проте залишалася підвищеною, порівняно зі здоровими особами ( $p < 0,05$ ). За умови носійства TG-генотипу гену ІЛ-10 (rs 1800872) кількісний вміст ІЛ-10 в сироватці крові в динаміці статистично не змінився ( $p > 0,05$ ), й на момент виписки залишався підвищеним ( $p < 0,05$ ).

У хворих на оперізувальний герпес з ТТ-генотипом гену ІЛ-10 (rs 1800896) кількісний рівень ІЛ-10 в сироватці крові в розпалі захворювання значно перевищував відповідні показники здорових осіб (в 12,35 рази,  $p < 0,01$ ) та хворих з СС-генотипом (в 4,9 рази,  $p < 0,05$ ). В динаміці спостерігалось зниження концентрації ІЛ-10, незалежно від носійства різних генотипів гену ІЛ-10 (rs 1800896) ( $p < 0,05$ ), проте у хворих з ТТ-генотипом на момент виписки рівень цитокіну був підвищеним, порівняно зі здоровими особами ( $p < 0,05$ ) та з носіями СС-генотипу ( $p < 0,05$ ).

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше встановлене клінічне прогностичне значення носійства різних комбінацій алельних варіантів генів TLR 2 (rs 5743708) та ІЛ-10 (rs 1800872 та rs 1800896) у дорослих хворих на інфекції, які викликані вірусом *Varicella-Zoster*. У хворих на вітряну віспу АГ -генотип TLR 2 (rs 5743708) асоціюється з ризиком розвитку тяжкого перебігу ( $p < 0,05$ ). Поліморфізм гену ІЛ-10 в локусі rs 1800872 має прогностичне значення щодо формування тяжкого перебігу ( $p < 0,05$ ) з розвитком вісцеральних ускладнень ( $p < 0,05$ ) за наявності ТТ-генотипу, а прогнозування приєднання вторинної бактеріальної мікрофлори за наявності ТГ-генотипу (87,5 % проти 12,5 %,  $p < 0,01$ ).

Вперше доведено, що АА-генотип поліморфізму гену TLR 2 (rs 5743708) асоціюється з високими шансами маніфестації оперізувального герпесу ( $p < 0,05$ ) та розвитком офтальмологічних ускладнень ( $p < 0,01$ ), а АГ-генотип асоціюється з розвитком неврологічних ( $p < 0,01$ ) ускладнень. Генотип ТТ гену ІЛ-10 в локусі rs 1800872 має прогностичне значення щодо маніфестації оперізувального герпесу ( $p < 0,05$ ) з тяжким перебігом ( $p < 0,05$ ), розвитком офтальмологічних ( $p < 0,01$ ) ускладнень, а ТГ-генотип асоціюється з ризиком приєднання вторинної бактеріальної мікрофлори ( $p < 0,05$ ). Генотип ТТ поліморфізму гену ІЛ-10 в локусі rs1800896 має прогностичне значення щодо ризику розвитку тяжкого ( $p < 0,05$ ) ускладненого ( $p < 0,05$ ) перебігу захворювання, а СС-генотип асоціюється з розвитком дисемінованої форми ( $p < 0,01$ ). За умов формування локалізованої форми оперізувального герпесу у

дорослих носіїв СС-генотипу в локусі rs1800896 частіше має місце ураження паравертебральних гангліїв ( $p < 0,05$ ) та рецидивуючий перебіг ( $p < 0,05$ ) захворювання.

Поглиблено уявлення про імунопатогенез інфекцій, які викликані вірусом *Varicella-Zoster* у дорослих. Доведено, що ТТ-генотип поліморфізму гену ІЛ-10 як в локусі rs 1800872, так і в локусі rs 1800896 асоціюється з найвищим вмістом ІЛ-10 в сироватці крові при маніфестації вітряної віспи та оперізувального герпесу у дорослих та ризиком розвитку тяжкого перебігу цих захворювань. При інфекціях, викликаних вірусом *Varicella-Zoster*, розвиток ускладнень, пов'язаних з приєднанням вторинної бактеріальної інфекції, супроводжується або відсутністю ( $p > 0,05$ ) змін вмісту ІЛ-10 в сироватці крові, або незначним його підвищенням ( $p < 0,05$ ), порівняно зі здоровими людьми, та чітко асоціюється з TG-генотипом (80,0 % проти 20,0 %,  $p < 0,05$ ).

Уточнені наукові дані щодо особливостей клінічного перебігу інфекцій, які викликані вірусом *Varicella-Zoster* у дорослих. Показано, що ці інфекції мають переважно середньотяжкий перебіг, проте розвиток тяжкого перебігу цих інфекцій асоціюється з пізнішою госпіталізацією, пустулізацією елементів висипу та частішим розвитком ускладнень. У дорослих хворих на вітряну віспу з тяжким перебігом, на відміну від середньотяжкого, частішим є розвиток ускладнень за рахунок вісцеральних ( $p < 0,05$ ), а у пацієнтів з оперізувальним герпесом тяжкий перебіг асоціюється з болем в проекції уражених дерматомів ( $p < 0,01$ ), генералізацією процесу (20,0 %), розвитком неврологічних ускладнень (60,0 %), частішим формуванням офтальмологічних (66,6 % проти 31,4 %,  $p < 0,05$ ) та вісцеральних (40,0 % проти 11,4 %,  $p < 0,05$ ) ускладнень, лейкопенією (в 2,79 рази,  $p < 0,05$ ).

Практичне значення одержаних результатів. Рекомендовано визначати поліморфізм гену ІЛ-10 в локусі rs 1800872 для виділення хворих з високим ризиком розвитку ускладнень вітряної віспи та за наявності ТТ-генотипу вважати високим ризиком тяжкого перебігу з формуванням вісцеральних

ускладнень, а за наявності TG-генотипу – високим ризик приєднання вторинної бактеріальної мікрофлори.

Обґрунтовано доцільність визначення поліморфізмів генів TLR 2 (rs 5743708), ІЛ-10 (rs 1800872), ІЛ-10 (rs1800896) з метою ранньої діагностики тяжкого перебігу оперізувального герпесу з високим ризиком розвитку неврологічних та офтальмологічних ускладнень.

Запропоновано та впроваджено в практику визначення поліморфізму гену ІЛ-10 (rs1800896) для стратифікації хворих з високим ризиком формування рецидивуючого перебігу оперізувального герпесу за наявності СС-генотипу.

**Ключові слова:** вітряна віспа, оперізувальний герпес, інтерлейкін-10, TLR 2, генетичний поліморфізм.

## SUMMARY

*Onishchenko N.* Clinical and laboratory features and prognosis of the course of chickenpox and herpes zoster in adults. – Manuscript.

The dissertation for a scientific degree of Candidate of Medical Sciences (Ph.D.) on the specialty 222 “Medicine”. Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine, Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2020.

Zaporizhzhya State Medical University, Ministry of Health of Ukraine, 2020.

With purpose to prognosis of chickenpox and herpes zoster in adult patients there were examined 100 adult patients with Varicella-Zoster virus infection, including 50 patients with chickenpox and 50 patients with herpes zoster, who were hospitalized at UC “OICL” ZOR, all patients were conducted traditional laboratory studies, necessary instrumental studies were carried out according to indications. Special studies included determination of the single-nucleotide polymorphism of IL-10 genes (rs 1800872, rs 1800896) and TLR 2 (rs 5743708) by polymerase chain reaction, quantitative content of IL-10 in serum by enzyme-linked immunosorbent assay. Considering the purpose of our study and assigned



tasks, a comprehensive study of adult patients with chickenpox and herpes zoster was performed.

Among the studied patients with chickenpox women were 16 (32,0%), men - 34 (68,0%), aged from 18 to 49 years, median was 20,0 [20,0; 21,0] years. There were 40 (80,0%) patients with moderate course and 10 (20,0%) patients with severe course of the disease. Patients with chickenpox with severe course compared with moderate course were characterized by a higher age category ( $p<0,05$ ), later hospitalization ( $p<0,05$ ), more severity intoxication syndrome ( $p<0,05$ ), longer period of appearance new rash elements ( $p<0,05$ ), more frequent pustulization ( $p<0,05$ ).

The complicated course of chickenpox was observed in 33 (66,0%) patients. Complications of chickenpox were presented by hepatitis (13), pneumonia (4), episcleritis (2), conjunctivitis (2), blepharoconjunctivitis (1), keratoconjunctivitis (1), encephalitis (1), toxic encephalopathy with syndrome cerebrospinal fluid disorders (1), addition of secondary bacterial infection (8). In patients with severe course of chickenpox complications were reported 1,74 times more frequent ( $p<0,05$ ), compared with moderate course.

Among hospitalized patients with herpes zoster there were 31 (62,0%) women and 19 (38,0%) men, between 27 and 85 years of age, with a median of 66,5 [55,0; 77,0] years. There were 35 (70,0%) patients with moderate course, and 15 (30,0%) with severe course of the disease. 4 (8,0%) patients in anamnesis herpes zoster had a recurrent course. In patients with severe course it was found more later hospitalization ( $p<0,05$ ), prodromal period before manifestation of herpes zoster was registered 1,88 times more often ( $p<0,05$ ), 1,59 times more frequent development of pustulization ( $p<0,05$ ), 3,18 times more frequent registration of pain syndrome with localization in projection affected nerves ( $p<0,05$ ), compared with patients with moderate course.

Clinical forms of herpes zoster in adult patients were presented: localized - in 42 (84,0 %) patients, including lesions of the trigeminal nerve (33) and

parvertebral ganglia (9); disseminated - in 5 (10,0 %) patients and generalized - in 3 (6,0%) patients.

In the study of complicated course of the disease, which developed in 37 (74,0%) patients, there were revealed ophthalmic complications (21), visceral (10), serous meningitis (6), Ramsey-Hunt syndrome (3), otitis (2), addition of secondary bacterial infection (10). In patients with severe course of herpes zoster complicated course was recorded 1,59 times more frequently (100% vs. 62,8%,  $p<0,05$ ), compared with patients with moderate course, primarily due to development ophthalmic ( $p<0,05$ ) and visceral complications ( $p<0,05$ ).

Investigation of TLR 2 gene polymorphism (rs 5743708) showed that in patients with chickenpox GG-genotype was associated with moderate course ( $p<0,05$ ), and AG-genotype - with severe courses of the disease ( $p<0,05$ ). In patients with herpes zoster, AA-genotype carriage was associated with a high risk of reactivation virus ( $p<0,05$ ). and development moderate course of the disease ( $p<0,05$ ). AG-genotype carriage of the TLR 2 gene (rs 5743708) was associated with formation of neurological ( $p<0,05$ ) and ophthalmic complications ( $p<0,05$ ).

In determining the single-nucleotide polymorphism of the IL-10 gene in patients with chickenpox, it was established importance TT-genotype of the IL-10 gene (rs 1800872) in formation severe course of the disease ( $p<0,05$ ) and development visceral (hepatitis) complications ( $p<0,05$ ). Addition of secondary bacterial infection in chickenpox was associated with TG-genotype carriage of the IL-10 gene ( $p<0,05$ ). Investigation of the IL-10 gene polymorphism (rs 1800896) showed role of TT-genotype in development complicated course of the disease ( $p<0,05$ ), in particular visceral complications ( $p<0,05$ ).

A study of the genetic polymorphism of IL-10 gene (rs 1800872) in patients with herpes zoster showed that in the presence of TT-genotype clinical manifestation of the disease ( $p<0,05$ ), development severe course ( $p<0,05$ ), and formation of neurological ( $p<0,05$ ) and ophthalmic ( $p<0,05$ ) complications occurred more often. In the presence of TG-genotype of IL-10 gene (rs 1800872), development moderate course ( $p<0,05$ ) of herpes zoster and addition of a

secondary bacterial infection ( $p < 0,05$ ) occurred more often. The study of IL-10 gene polymorphism at another locus (rs 1800896) showed a more frequent presence of TT-genotype in patients with severe ( $p < 0,05$ ) complicated course of the disease ( $p < 0,05$ ), and value of CC-genotype carrier was determined in the development of disseminated form ( $p < 0,05$ ), localized form with defeat of paravertebral ganglia ( $p < 0,05$ ), and formation of relapses ( $p < 0,05$ ).

The study of carrier value different genotypes of the IL-10 gene (rs 1800872) in the activity of producing this cytokine in patients with chickenpox has found that TT-genotype was associated with a higher quantitative content of IL-10 in the serum during whole observation period, compared with healthy individuals ( $p < 0,05$ ), and with corresponding parameters of TG genotype carriers ( $p < 0,05$ ). Concentration cytokine in carrier TG-genotype of the IL-10 (rs 1800872) did not differ from indicators of healthy individuals, both at the time of hospitalization and in dynamics of the disease ( $p > 0,05$ ). Direct correlation between polymorphism of the IL-10 gene (rs 1800872) and quantitative level corresponding cytokine were established at the acute disease ( $\tau = 0,54$ ,  $p < 0,01$ ) and on the discharge from the hospital ( $\tau = 0,37$ ,  $p < 0,05$ ).

In carriage of TT-genotype of the IL-10 gene (rs 1800896) concentration cytokine in the serum patients with chickenpox in the midst of the disease significantly exceeded indicators of healthy individuals ( $p < 0,01$ ) and carriers of CC-genotype ( $p < 0,01$ ), was highest in patients with severe course ( $p < 0,05$ ) and remained elevated at discharge ( $p < 0,05$ ) compared with healthy subjects. Changes in the quantitative content of IL-10 in patients with CC-genotype were not detected at all stages of observation ( $p > 0,05$ ).

Determination of IL-10 level in patients with herpes zoster allowed us to establish that TT-genotype of the IL-10 gene (rs 1800872) at the time of hospitalization resulted the highest cytokine rates, compared with healthy subjects ( $p < 0,001$ ) and carriers of TG genotype ( $p < 0,05$ ). In dynamics of the disease concentration of this cytokine in patients with TT-genotype decreased ( $p < 0,05$ ), but remained increased compared with healthy individuals ( $p < 0,05$ ). Given the

carriage of TG-genotype of the IL-10 gene (rs 1800872), quantitative content of IL-10 in the serum did not change statistically ( $p>0,05$ ) and remained elevated at the time of discharge ( $p<0,05$ ).

In patients with herpes zoster with TT-genotype of the IL-10 gene (rs 1800896) quantitative level of IL-10 in blood serum in acute period of the disease significantly exceeded corresponding indicators of healthy persons (12,35 times,  $p<0,01$ ) and patients with CC-genotype (4,9 times,  $p<0,05$ ). In dynamics there was a decrease concentration of IL-10, regardless of carriage different genotypes of the gene IL-10 (rs 1800896) ( $p<0,05$ ), but in patients with TT-genotype on the discharge level cytokine was increased, compared with healthy persons ( $p<0,05$ ) and with carriers of CC-genotype ( $p<0,05$ ).

Scientific novelty of the obtained research results. For the first time, the clinical prognostic value of the carrier of different combinations allelic variants of TLR 2 (rs 5743708) and IL-10 genes (rs 1800872 and rs 1800896) in adult patients with infection, caused by Varicella-Zoster virus, have been determined. In patients with chickenpox AG-genotype of the TLR 2 (rs 5743708) is associated with a risk of severe course ( $p<0,05$ ). Polymorphism of the IL-10 gene at the rs 1800872 locus have prognostic significance for formation of severe course ( $p<0,05$ ) with development visceral complications ( $p<0,05$ ) in the presence of TT-genotype, and prognostic value of addition secondary bacterial microflora in the presence of TG-genotype (87,5% vs. 12,5%,  $p<0,01$ ).

It was first demonstrated that AA-genotype of the TLR 2 gene polymorphism (rs 5743708) is associated with a high risk of manifesting herpes zoster ( $p<0,05$ ) and ophthalmic complications ( $p<0,01$ ), and AG-genotype is associated with development of neurologic complications ( $p<0,05$ ). TT-genotype of the IL-10 gene at the rs 1800872 locus have prognostic value for manifestation of herpes zoster ( $p<0,05$ ) with severe course ( $p<0,05$ ), development neurological ( $p<0,05$ ) and ophthalmic ( $p<0,05$ ) complications, and TG-genotype is associated with the risk of addition secondary bacterial microflora ( $p<0,05$ ). TT-genotype of the IL-10 gene polymorphism at the rs1800896 locus have prognostic significance

for the risk of severe ( $p < 0,05$ ) complicated ( $p < 0,05$ ) course of the disease, and CC-genotype is associated with development of disseminated form ( $p < 0,01$ ). Under conditions of formation localized form of herpes zoster in adult carriers of CC-genotype at the locus rs1800896, lesions of paravertebral ganglia ( $p < 0,05$ ) and recurrent course ( $p < 0,05$ ) of the disease occur more frequently.

An understanding of the immunopathogenesis of Varicella-Zoster virus infections in adults has been deepened. It is proved that TT-genotype of the IL-10 gene polymorphism both at the rs 1800872 and rs 1800896 locuses is associated with the highest serum IL-10 content in manifestation of chickenpox and herpes zoster in adults and with risk of developing severe course of the disease. In infections, caused by Varicella-Zoster virus, addition of secondary bacterial infection is accompanied by absence ( $p > 0,05$ ) of changes in the content of IL-10 in blood serum, or a slight increase ( $p < 0,05$ ), compared with healthy subjects, and clearly associated with carrier of TG-genotype (80,0% vs. 20,0%,  $p < 0,05$ ).

Specific scientific data on clinical features of Varicella-Zoster virus infection in adults have been clarified. These infections have been shown to have a mainly moderate course, but development of severe course of these infections is associated with later hospitalization, pustulization of rash elements and more frequent development of complications. In adult patients with severe course of chickenpox, unlike moderate course, more often observe development of complications, due to visceral ( $p < 0,05$ ), and in patients with herpes zoster severe course is associated with pain in the projection of affected dermatomes ( $p < 0,01$ ), generalization of infection (20,0%), development of neurological complications (60,0%), more frequent formation of ophthalmic (66,6% vs. 31,4%,  $p < 0,05$ ) and visceral (40,0% versus 11,4%,  $p < 0,05$ ) complications, leukopenia (2,79 times,  $p < 0,05$ ).

The practical value of the results. It is recommended to determine polymorphism of the IL-10 gene at the locus rs 1800872 to isolate patients with a high risk of developing complicated course of chickenpox and in the presence of TT-genotype to consider a high risk of severe course with formation visceral

complications, and in the presence of a TG-genotype – a high risk of addition secondary bacterial microflora.

The feasibility of determining the polymorphisms of TLR 2 (rs 5743708), IL-10 (rs 1800872), IL-10 (rs1800896) genes for the early diagnosis of severe herpes zoster with a high risk of neurological and ophthalmic complications.

It was proposed and put into practice to determine the IL-10 gene polymorphism (rs1800896) for stratification of patients with a high risk of the formation of recurrent herpes zoster in the presence of CC-genotype.

***Key words:*** *chickenpox, herpes zoster, interleukin-10, TLR 2, genetic polymorphism.*

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ НА ТЕМУ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Онищенко Н.В., Рябоконт Е.В., Фирюлина О.М. Клинические особенности течения опоясывающего герпеса на современном этапе. *Клиническая инфектология и паразитология*. 2017. № 6 (3). С.289-294. (Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).
2. Onishchenko N, Riabokon Y, Riabokon E. Clinical-pathogenetical role of toll-like receptor 2 (rs 5743708) and interleukin-10 (rs 1800896) genes polymorphism in the course of herpes zoster in adults. *Georgian Med News*. 2018. №285. P. 81-86. (Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).
3. Onishchenko N.V., Riabokon Yu.Yu., Riabokon O.V. The role of interleukin-10 gene polymorphism (rs 1800872) in the course of herpes zoster in adults. *Pathologia*. 2018. Vol. 15, №3(44). P.325-329. (Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку). <http://doi:10.14739/2310-1237.2018.3.151810>.
4. Onishchenko N. V., Riabokon O. V. Dependence of interleukin-10 quantitative level from genetic polymorphism of toll-like receptors 2 (rs 5743708) in patients with herpes zoster. *Journal of Education, Health and Sport*. 2019. №9(11). P. 66-75. (Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку). <http://doi:10.12775/JEHS.2019.09.11.005>.

5. Оніщенко Н. В., Рябоконт О. В., Камишний О.М. Роль кількісного вмісту інтерлейкіну-10 в сироватці крові в перебігу оперізувального герпесу у дорослих залежно від поліморфізму його гену (rs 1800896). *Інфекційні хвороби*. 2019. №3(97). С.16-23. (Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).
6. Onishchenko N. V., Riabokon Yu. Yu., Abramov A. V. The role of interleukin-10 and its encoding gene polymorphism influence on the course of infections caused by varicella-zoster virus. *Zaporozhye medical journal*. 2020. Vol.22, №1(118). P.66-71. (Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку). <http://doi:10.14739/2310-1237.2018.3.151810>.
7. Оніщенко Н. В. Динаміка клінічних проявів оперізувального герпесу залежно від тяжкості перебігу захворювання. *Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти*: зб. матеріалів всеукр. наук.-практ. конф., м. Суми, 25-26 травн. 2017 р. С., 2017. С.206-208.
8. Оніщенко Н.В., Рябоконт О.В. Взаємозв'язок поліморфізму гена інтерлейкіна-10 (rs 1800872) із розвитком ускладнень оперізувального герпесу у дорослих. *Актуальні інфекційні захворювання. Сучасні аспекти клініки, діагностики, лікування та профілактики*: зб. матеріалів всеукр. наук.-практ. конф. з міжнародн.уч., м. Київ, 29-30 листоп. 2018 р., К., 2018. Том 6 №5. С.98-99. (Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку, стендова доповідь на конференції).
9. Оніщенко Н. В., Рябоконт О. В., Фірюліна О. М. Ускладнення вітряної віспи у дорослих. *Сучасні діагностичні, лікувальні і профілактичні технології у практиці інфекціоніста*: зб. матеріалів всеукр. наук.-



- практ. конф., м. Чернівці, 4-5 жовтн. 2018 р. Ч., 2018. С.70-71. (Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку).
10. Оніщенко Н. В. Клінічна характеристика ускладнень вітряної віспи у дорослих хворих. *Актуальні питання сучасної медицини та фармації. До 50-річчя заснування ЗДМУ: зб. матеріалів всеукр. наук.-практ. конф., м. Запоріжжя, 18-25 квітн. 2018 р. З., 2018. С. 111-112.*
  11. Оніщенко Н. В., Рябоконт О. В., Камишний О. М. Аналіз асоціації поліморфізму гену інтерлейкіна-10 (rs 1800872) зі ступенем тяжкості перебігу оперізувального герпесу у дорослих. *Інфекційні хвороби сучасності: етіологія, епідеміологія, діагностика, лікування, профілактика, біологічна безпека: зб. матеріалів наук.-практ. конф. з міжнародн.уч., м. Київ, 11-12 жовтн. 2018 р. К., 2018. С.124-126. (Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку).*
  12. Оніщенко Н. В. Роль генетичного поліморфізму гену інтерлейкіну-10 (rs 1800872) в перебігу вітряної віспи у дорослих. *Актуальні питання сучасної медицини та фармації 2019: зб. матеріалів всеукр. наук.-практ. конф., м. Запоріжжя, 13-17 травн. 2019 р. З., 2019. С. 87-88.*
  13. Оніщенко Н. В. Генетичний поліморфізм ІЛ-10 rs 1800896 та його вплив на рівень ІЛ-10 в сироватці крові у взаємозв'язку із тяжкістю перебігу оперізувального герпесу у дорослих хворих. *Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти: зб. матеріалів всеукр. наук.-практ. конф., м. Суми, 29-30 травн. 2019 р. С., 2019. С. С. 91-93.*
  14. Оніщенко Н. В., Рябоконт О. В., Камишний О. М. Поліморфізм гена інтерлейкіну-10 як генетичний предиктор ускладненого перебігу вітряної віспи у дорослих. *Всеукраїнська асоціація інфекціоністів: зб.*

матеріалів всеукр. наук.-практ. конф., м. Кропивницький, 3-4 жовтн.. 2019 р. Кр., 2019. С. 115-116. *(Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку, стендова доповідь на конференції).*

15. Спосіб прогнозування тяжкого ускладненого та рецидивуючого перебігу оперізувального герпесу у дорослих / Рябоконт Олена Вячеславівна (UA); Оніщенко Неллі Вадимівна (UA); заявник та патентовласник: Запорізький державний медичний університет (UA) // Промислова власність. – Опубл. 25.07.2019, Бюл. № 14. Патент на корисну модель № 136008 Україна, МПК G01N 33/50 (2006.01). *(Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних та спеціальних показників, статистичний аналіз отриманих даних, формування висновків та підготовка корисної моделі до патентування).*

## ЗМІСТ

Перелік умовних позначень, символів, скорочень	21
Вступ	22
Розділ 1 Сучасні уявлення про вітряну віспу та оперізувальний герпес у дорослих, роль імунологічних й молекулярно-генетичних факторів в перебігу захворювання (огляд літератури)	32
1.1 Сучасні уявлення про перебіг вітряної віспи та оперізувального герпесу у дорослих	32
1.2 Імунопатогенетичні механізми розвитку вітряної віспи та оперізувального герпесу	41
1.3 Поліморфізм генів інтерлейкінів й TLR та його клінічне значення	48
Розділ 2 Матеріали і методи дослідження	57
2.1 Клінічна характеристика обстежених хворих на вітряну віспу та оперізувальний герпес, здорових осіб контрольної групи, включених в дослідження	57
2.2 Спеціальні методи дослідження	65
2.3 Методи статистичної обробки даних	68
Розділ 3 Клініко-лабораторна характеристика дорослих хворих на вітряну віспу та оперізувальний герпес	70
3.1 Клініко-лабораторна характеристика перебігу вітряної віспи у дорослих залежно від тяжкості перебігу та розвитку ускладнень	70
3.2 Клініко-лабораторна характеристика перебігу оперізувального герпесу у дорослих залежно від тяжкості перебігу та розвитку ускладнень	80
Розділ 4 Роль поліморфізму генів ІЛ-10 та TLR-2 (rs5743708) у дорослих хворих на вітряну віспу та оперізувальний герпес	93

4.1 Клініко-лабораторні прояви та частота розвитку ускладнень у хворих на вітряну віспу залежно від поліморфізму гену ІЛ-10 в різних локусах rs 1800872 та rs 1800896	93
4.2 Характеристика перебігу вітряної віспи у дорослих хворих залежно від поліморфізму гену TLR-2 (rs 5743708)	106
4.3 Клініко-лабораторні прояви та частота розвитку ускладнень у хворих на оперізувальний герпес залежно від поліморфізму гену ІЛ-10 в різних локусах rs 1800872 та rs 1800896	110
4.4 Характеристика перебігу оперізувального герпесу у дорослих хворих залежно від поліморфізму гену TLR-2 (rs5743708)	123
Розділ 5 Взаємозв'язки поліморфізму гену ІЛ-10 в різних локусах rs 1800872 та rs 1800896 з кількісним вмістом ІЛ-10 в сироватці крові хворих на вітряну віспу та оперізувальній герпес в динаміці захворювання	131
5.1 Порівняння динаміки вмісту ІЛ-10 в сироватці крові хворих на вітряну віспу залежно від поліморфізму гену ІЛ-10 в локусах rs 1800872 та rs 1800896	131
5.2 Порівняння динаміки вмісту ІЛ-10 в сироватці крові хворих на оперізувальний герпес залежно від поліморфізму гену ІЛ-10 в локусах rs 1800872 та rs 1800896	137
Розділ 6 Аналіз та узагальнення отриманих результатів	150
Висновки	165
Практичні рекомендації	168
Список використаних джерел	169
Додаток А Акти впровадження	195
Додаток Б Список опублікованих автором праць на тему дисертації	203
Додаток В Відомості по апробацію результатів дисертації	207

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ**

АЛТ	– аланін амінотрансфераза
ВООЗ	– Всесвітня організація охорони здоров'я
ДНК	– дезоксирибонуклеїнова кислота
ІЛ	– інтерлейкін
ІФН	– інтерферон
РНК	– рибонуклеїнова кислота
ШЗЕ	– швидкість зсідання еритроцитів
ПЛР	– полімеразна ланцюгова реакція
СІ	– confidence interval
Th1	– Т-хелпери 1-го типу
TLR	– toll-подібні рецептори
OR	– odds ratio

## ВСТУП

**Обґрунтування вибору теми дослідження.** Інфекції, які викликані вірусом *Varicella-Zoster*, за рівнем захворюваності поступаються лише гострим респіраторним вірусним інфекціям та кишковим інфекціям невстановленої етіології [1-2]. Згідно даним ВООЗ щорічно у світі реєструється 80-90 млн хворих на вітряну віспу із летальністю 1 на 60000 хворих [3-4]. В Україні кожен рік реєструється до 150000 випадків вітряної віспи [3, 5]. Захворюваність на оперізувальний герпес в різних країнах світу коливається від 3,4 до 5,0 випадків на 1000 населення, і є найвищим у осіб старше 65 років – до 11,0 на 1000 населення [6-7]. В Україні кожен рік реєструється 12-15 випадків захворювання на 100000 населення [8]. Останніми роками зростає частота рецидивуючого перебігу оперізувального герпесу сягаючи 14 випадків на 1000 населення [6] з показником смертності в світі до 0,465 випадків на 100000 населення [9].

На сьогодні вітряну віспу вже не розглядають як «дитячу» інфекцію [4-5], оскільки за останні роки спостерігається зростання захворюваності серед дорослих [4-5, 10-11]. Ризик виникнення ускладнень при вітряній віспі та летального завершення хвороби у дорослих в 25 разів вищий, ніж у дітей [12-13]. Серед пацієнтів з вітряною віспою старше 20 років розвиток енцефаліту реєструється у 11,6 % пацієнтів, а летальний результат внаслідок цього ускладнення у 27,6 % хворих [14]. У хворих на вітряну віспу старше 40 років ризик розвитку неврологічних ускладнень сягає 24 %, пневмонії – 26 % з летальністю до 10 % [12, 15]. Вважається, що ризик виникнення ускладнень вітряної віспи у дорослих сягає 30 %, а за умов імуносупресивного стану збільшується до 50 % [11, 16]. Проте в інших дослідженнях показано, що до 70% летальних результатів вітряної віспи реєструється за відсутності супутньої патології, яка є характерною для груп високого ризику [17], що потребує подальшого вивчення цієї інфекції у дорослих.

У кожної третьої дорослої людини протягом життя відбувається реактивація вірусу *Varicella-Zoster* [18]. Частота розвитку та тяжкість перебігу оперізувального герпесу знаходиться в прямій залежності від віку пацієнта, що пояснюється зниженням активності клітинного імунітету у старшому віці [19-20]. За даними мета-аналізу, жіноча стать та наявність супутньої патології також є факторами ризику розвитку оперізувального герпесу [21], проте лише близько 3 % пацієнтів госпіталізуються, що призводить до несвоєчасного призначення етіотропного лікування, тяжкого перебігу захворювання та розвитку ускладнень [6, 19, 22]. Останніми роками актуальність оперізувального герпесу зростає, що обумовлено стрімким підвищенням рівня захворюваності серед імунокомпетентних осіб молодого та середнього віку [23-26]. Все частіше реєструється тяжкий перебіг оперізувального герпесу з розвитком ускладнень у імунокомпетентних пацієнтів [27-33], що потребує подальшого вивчення цієї інфекції.

Ключовою ланкою імунопатогенезу захворювань, викликаних вірусом *Varicella-Zoster*, є стан імунологічної реактивності, недостатність якої призводить до зростання вірусного навантаження і як наслідок дисемінації, генералізації інфекції та розвитку ускладнень [26, 34]. На сьогодні при вивченні імунопатогенезу захворювань особлива увага приділяється визначенню поліморфізму одиничних нуклеотидів генів, що кодують активність імунної відповіді [35-36]. Дослідження генетичного поліморфізму генів параметрів вродженого імунітету та цитокінів у взаємозв'язку з поліморфізмом генів, що їх кодують, є важливим в прогнозуванні тяжкості перебігу, розвитку можливих ускладнень, а також надають можливості для індивідуалізації терапії при різних захворюваннях [37-39].

Одне з провідних місць в формуванні імунної відповіді займають Toll-подібні рецептори (TLR) – найважливіші сигнальні рецептори імунної системи, які виконують першу лінію захисту проти інфекційного агента [40] та активують продукцію цитокінів імунокомпетентними клітинами [41-43]. Вважається, що дисфункція в сигнальній системі TLR 2 призводить до

персистенції інфекцій та реактивації захворювання [41, 44]. В дослідженні [40, 42] показано взаємозв'язок активності TLR 2 зі змінами вмісту цитокінів та розвитком певних ускладнень, проте без урахування поліморфізму його гену. Останніми роками з'явилися дослідження щодо ролі поліморфізму гену TLR 2 в перебігу ряду інфекційних хвороб [45-47], проте його значення в перебігу інфекцій, викликаних вірусом *Varicella-Zoster*, залишається нез'ясованим.

Особливу увагу привертає вивчення клініко-патогенетичної ролі генетичного поліморфізму гену інтерлейкіну-10 (ІЛ) в інфектології [48]. ІЛ-10 є протизапальним цитокіном, який здатний пригнічувати ефektorні функції макрофагів, Т-клітин, натуральних кілерів [49], посилювати В-клітинну проліферацію та секрецію імуноглобулінів, відновлювати ендотелій судин [50], має протибольову дію [51]. В літературі представлені результати досліджень кількісного вмісту ІЛ-10 в крові хворих на інфекції, викликані вірусом *Varicella-Zoster*, проте без урахування поліморфізму його гену вони суперечливі. Так, в дослідженнях [26, 52] встановлено, що високий рівень ІЛ-10 в крові хворих на вітряну віспу свідчить про адекватну імунологічну відповідь та середньотяжкий перебіг захворювання [26], тоді як при тяжкому перебігу захворювання недостатня імунологічна реактивність проявляється незмінним рівнем ІЛ-10 [52]. Натомість, згідно інших досліджень [53-55], підвищений рівень ІЛ-10 пригнічує специфічну імунну відповідь при інфікуванні вірусом *Varicella-Zoster*, що обумовлює хронізацію інфекції та розвиток рецидивів. На сьогодні з'являються роботи, які доводять чіткий взаємозв'язок поліморфізму гену ІЛ-10 з активністю продукції цього цитокіну при різних патологічних станах [56-57]. Вивченню генетичного поліморфізму ІЛ-10 при інфікуванні вірусом *Varicella-Zoster* присвячено лише поодинокі роботи [58-59], що потребує подальшого вивчення цього питання.

Таким чином, недостатнє вивчення імунопатогенезу інфекцій, викликаних вірусом *Varicella-Zoster* у імунокомпетентних дорослих осіб,



наявність нечисленних досліджень щодо з'ясування клініко-патогенетичної ролі поліморфізму генів, що кодують імунну відповідь, наявність певних протиріч в поодиноких дослідженнях щодо цього питання й обумовило напрямок нашого дослідження.

**Зв'язок роботи із науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота є фрагментом наукової праці кафедри інфекційних хвороб Запорізького державного медичного університету «Оптимізація ранньої діагностики та лікування хворих на найбільш поширені інфекційні захворювання, що перебігають на тлі коморбідної патології у дорослих та дітей» (Строк виконання: 2017-2021 р.р.) (№ державної реєстрації 0117U006956). У межах зазначеної теми дисертантом особисто проведено підбір, комплексне клініко-лабораторне обстеження, динамічне спостереження та лікування за пацієнтами, хворими на вітряну віспу та оперізувальний герпес.

**Мета дослідження:** удосконалити прогнозування перебігу вітряної віспи та оперізувального герпесу у дорослих хворих на підставі визначення клініко-патогенетичної ролі носійства різних комбінацій алельних варіантів генів ІЛ-10 в локусах rs 1800872 і rs 1800896 та поліморфізму гену TLR2 rs5743708.

**Задачі дослідження:**

1. Проаналізувати клінічний перебіг вітряної віспи у дорослих в сучасних умовах.
2. З'ясувати особливості перебігу та спектр ускладнень оперізувального герпесу у дорослих.
3. Дослідити клініко-прогностичне значення поліморфізму гену TLR-2 (rs 5743708) в перебігу інфекцій, викликаних вірусом Varicella-Zoster у дорослих.
4. Визначити роль поліморфізму гену ІЛ-10 в локусах rs 1800872 і rs 1800896 у взаємозв'язку з динамікою змін вмісту ІЛ-10 в сироватці крові в перебігу вітряної віспи у дорослих.

5. З'ясувати прогностичне значення поліморфізму гену ІЛ-10 в локусі rs 1800872 у взаємозв'язку з динамікою змін цього цитокіну в сироватці крові в перебігу оперізувального герпесу у дорослих.

6. Оцінити прогностичне значення поліморфізму гену ІЛ-10 в локусі rs 1800896 у взаємозв'язку з динамікою змін цього цитокіну в сироватці крові в перебігу оперізувального герпесу у дорослих.

*Об'єкт дослідження:* вітряна віспа та оперізувальний герпес у дорослих хворих.

*Предмет дослідження:* клінічні прояви вітряної віспи та оперізувального герпесу у дорослих, лабораторні показники, поліморфізм генів ІЛ-10 rs 1800872, rs 1800896 та TLR-2 rs5743708, рівень ІЛ-10 в сироватці крові в динаміці захворювання.

*Методи дослідження:* загальноприйняті методи клінічного й лабораторного обстеження хворих на вітряну віспу та оперізувальний герпес, молекулярно-генетичні (метод полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу з визначенням комбінації алельних варіантів генів ІЛ-10 rs 1800872, rs 1800896 та гену TLR-2 rs5743708), імуноферментні (дослідження концентрації інтерлейкіну-10 в сироватці крові), статистичні (обробка отриманих даних).

**Наукова новизна одержаних результатів.** Вперше встановлене клінічне прогностичне значення носійства різних комбінацій алельних варіантів генів TLR 2 (rs 5743708) та ІЛ-10 (rs 1800872 та rs 1800896) у дорослих хворих на інфекції, які викликані вірусом *Varicella-Zoster*. У хворих на вітряну віспу AG -генотип TLR 2 (rs 5743708) асоціюється з ризиком розвитку тяжкого перебігу ( $p < 0,05$ ). Поліморфізм гену ІЛ-10 в локусі rs 1800872 має прогностичне значення щодо формування тяжкого перебігу ( $p < 0,05$ ) з розвитком вісцеральних ускладнень ( $p < 0,05$ ) за наявності TT-генотипу, а прогнозування приєднання вторинної бактеріальної мікрофлори за наявності TG-генотипу (87,5 % проти 12,5 %,  $p < 0,01$ ).

Вперше доведено, що АА-генотип поліморфізму гену TLR 2 (rs 5743708) асоціюється з високими шансами маніфестації оперізувального герпесу ( $p < 0,05$ ) та розвитком офтальмологічних ускладнень ( $p < 0,01$ ), а АG-генотип асоціюється з розвитком неврологічних ( $p < 0,01$ ) ускладнень. Генотип ТТ гену ІЛ-10 в локусі rs 1800872 має прогностичне значення щодо маніфестації оперізувального герпесу ( $p < 0,05$ ) з тяжким перебігом ( $p < 0,05$ ), розвитком офтальмологічних ( $p < 0,01$ ) ускладнень, а TG-генотип асоціюється з ризиком приєднання вторинної бактеріальної мікрофлори ( $p < 0,05$ ). Генотип ТТ поліморфізму гену ІЛ-10 в локусі rs1800896 має прогностичне значення щодо ризику розвитку тяжкого ( $p < 0,05$ ) ускладненого ( $p < 0,05$ ) перебігу захворювання, а СС-генотип асоціюється з розвитком дисемінованої форми ( $p < 0,01$ ). За умов формування локалізованої форми оперізувального герпесу у дорослих носіїв СС-генотипу в локусі rs1800896 частіше має місце ураження паравертебральних гангліїв ( $p < 0,05$ ) та рецидивуючий перебіг ( $p < 0,05$ ) захворювання.

Поглиблено уявлення про імунопатогенез інфекцій, які викликані вірусом *Varicella-Zoster* у дорослих. Доведено, що ТТ-генотип поліморфізму гену ІЛ-10 як в локусі rs 1800872, так і в локусі rs 1800896 асоціюється з найвищим вмістом ІЛ-10 в сироватці крові при маніфестації вітряної віспи та оперізувального герпесу у дорослих та ризиком розвитку тяжкого перебігу цих захворювань. При інфекціях, викликаних вірусом *Varicella-Zoster*, розвиток ускладнень, пов'язаних з приєднанням вторинної бактеріальної інфекції, супроводжується або відсутністю ( $p > 0,05$ ) змін вмісту ІЛ-10 в сироватці крові, або незначним його підвищенням ( $p < 0,05$ ), порівняно зі здоровими людьми, та чітко асоціюється з TG-генотипом (80,0 % проти 20,0 %,  $p < 0,05$ ).

Уточнені наукові дані щодо особливостей клінічного перебігу інфекцій, які викликані вірусом *Varicella-Zoster* у дорослих. Показано, що ці інфекції мають переважно середньотяжкий перебіг, проте розвиток тяжкого перебігу цих інфекцій асоціюється з пізнішою госпіталізацією, пустулізацією

елементів висипу та частішим розвитком ускладнень. У дорослих хворих на вітряну віспу з тяжким перебігом, на відміну від середньотяжкого, частішим є розвиток ускладнень за рахунок вісцеральних ( $p < 0,05$ ), а у пацієнтів з оперізувальним герпесом тяжкий перебіг асоціюється з болем в проекції уражених дерматомів ( $p < 0,01$ ), генералізацією процесу (20,0 %), розвитком неврологічних ускладнень (60,0 %), частішим формуванням офтальмологічних (66,6 % проти 31,4 %,  $p < 0,05$ ) та вісцеральних (40,0 % проти 11,4 %,  $p < 0,05$ ) ускладнень, лейкопенією (в 2,79 рази,  $p < 0,05$ ).

**Практичне значення одержаних результатів.** Рекомендовано визначати поліморфізм гену ІЛ-10 в локусі rs 1800872 для виділення хворих з високим ризиком розвитку ускладнень вітряної віспи та за наявності ТТ-генотипу вважати високим ризиком тяжкого перебігу з формуванням вісцеральних ускладнень, а за наявності ТG-генотипу – високим ризиком приєднання вторинної бактеріальної мікрофлори.

Обґрунтовано доцільність визначення поліморфізмів генів TLR 2 (rs 5743708), ІЛ-10 (rs 1800872), ІЛ-10 (rs1800896) з метою ранньої діагностики тяжкого перебігу оперізувального герпесу з високим ризиком розвитку неврологічних та офтальмологічних ускладнень.

Запропоновано та впроваджено в практику визначення поліморфізму гену ІЛ-10 (rs1800896) для стратифікації хворих з високим ризиком формування рецидивуючого перебігу оперізувального герпесу за наявності СС-генотипу.

Практичні рекомендації, що базуються на основних положеннях дисертації, впроваджені в практику роботи Комунальної установи «Обласна інфекційна клінічна лікарня» Запорізької обласної ради м. Запоріжжя, Обласної клінічної інфекційної лікарні м. Івано-Франківськ, Комунального неприбуткового підприємства «Обласна клінічна інфекційна лікарня» Харківської обласної ради м.Харків, інфекційного відділення Комунального неприбуткового підприємства «Вінницька міська клінічна лікарня №1» м. Вінниця. Результати роботи впроваджені у педагогічний процес та наукову

роботу кафедри інфекційних хвороб Запорізького державного медичного університету, кафедри інфекційних хвороб та епідеміології Івано-Франківського національного медичного університету, кафедри інфекційних хвороб Харківського національного медичного університету, кафедри інфекційних хвороб з курсом епідеміології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

**Особистий внесок автора.** Дисертаційна робота є самостійним завершеним науковим дослідженням. Автором особисто здійснено патентно-інформаційний пошук, аналіз вітчизняної та зарубіжної літератури за темою дисертації, визначено напрям наукового дослідження, проведено підбір тематичних хворих, здійснено повне клінічне обстеження пацієнтів контрольної групи, забезпечено проведення додаткових лабораторних та інструментальних обстежень. Здобувачем сформовано комп'ютерну базу даних, виконано статистичну обробку отриманих результатів, їх аналіз і теоретичне узагальнення. Автором написано всі розділи дисертації, забезпечено їх впровадження, підготовлені та направлені до друку наукові праці, підготовлені виступи на конференціях. Висновки і практичні рекомендації сформульовано разом із науковим керівником. Запозичень ідей та розробок співавторів у публікаціях не було.

Визначення загальноклінічних показників проводилось в лабораторіях КУ «Запорізька обласна інфекційна клінічна лікарня» ЗОР (Головний лікар – Шинкаренко В.Л.); молекулярно-генетичні дослідження – в відділі молекулярно-генетичних досліджень Навчально-лабораторного центру ЗДМУ (завідувач – доктор медичних наук, професор Камишний О.М.), імуноферментні дослідження проводили на базі Навчально-лабораторного центру ЗДМУ (завідувач – доктор медичних наук, професор Абрамов А.В.).

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертаційної роботи і результати дослідження висвітлені на Всеукраїнській науково-практичній конференції, присвяченій 20-річчю кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією СумДУ «Інфекційні хвороби в практиці лікаря-

інтерніста: сучасні аспекти» (м. Суми, 2017 р.); Всеукраїнській науково-практичній конференції інфекціоністів і пленуму ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів» «Сучасні діагностичні, лікувальні і профілактичні технології у практиці інфекціоніста» (м. Чернівці, 2018 р.); Всеукраїнській конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини та фармації. До 50-річчя заснування ЗДМУ» (м. Запоріжжя, 2018 р.); Науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченої щорічним «читанням» пам'яті академіка Л.В. Громашевського та приуроченої до 25-річчя національної академії медичних наук України «Інфекційні хвороби сучасності: етіологія, епідеміологія, діагностика, лікування, профілактика, біологічна безпека» (м. Київ, 2018 р.); Науково-практичній конференції з міжнародною участю молодих вчених та студентів «Актуальні питання сучасної медицини та фармації 2019» (м. Запоріжжя, 2019 р.); Всеукраїнській науково-практичній конференції «Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти» (м. Суми, 2019 р.); Всеукраїнській науково-практичній конференції інфекціоністів і пленуму ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів» (м. Кропивницький, 2019 р.).

Апробація дисертаційної роботи відбулась на фаховому семінарі з апробації дисертаційної роботи Запорізького державного медичного університету 04 березня 2020 року.

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 15 наукових праць, з них 6 статей, серед яких 3 - у фахових наукових виданнях України (2 статті відносяться до міжнародної наукометричної бази «Web of Science»), 1 стаття у науковому виданні зарубіжної країни, яка входить до Європейського Союзу (Польща), 2 статті – у закордонних виданнях (1 стаття надрукована у журналі, який включено до наукометричної бази «Scopus»), 8 - у матеріалах конгресів та наукових конференцій, 1 патент на корисну модель.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертаційна робота викладена державною мовою на 208 сторінках і складається зі вступу, огляду

літератури, матеріалів та методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків та практичних рекомендацій, списку використаних джерел (із них кирилицею – 41, латиницею – 181) та додатків. Роботу ілюстровано 27 таблицями, 17 рисунками.

**РОЗДІЛ 1**  
**СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ВІТРЯНУ ВІСПУ ТА ОПЕРІЗУВАЛЬНИЙ**  
**ГЕРПЕС У ДОРΟΣЛИХ, РОЛЬ ІМУНОЛОГІЧНИХ Й**  
**МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНИХ ФАКТОРІВ В ПЕРЕБІГУ**  
**ЗАХВОРЮВАННЯ**  
**(огляд літератури)**

**1.1 Сучасні уявлення про перебіг вітряної віспи та оперізувального герпесу у дорослих**

Захворювання на вітряну віспу, внаслідок первинного інфікування вірусом *Varicella-Zoster*, та оперізувальний герпес, як результат реактивації латентного вірусу в організмі, є актуальними питаннями сьогодення. Збудником вітряної віспи та оперізувального герпесу є вірус *Varicella-Zoster*, високо видоспецифічний представник  $\alpha$ -Herpesvirinae, ДНК-вмісний. Нестійкий поза людським організмом, при високих температурах, дії ультрафіолетового випромінювання або дезінфектантів вірус *Varicella-Zoster* швидко гине, але може довго зберігатися в умовах низьких температур [2, 60]. Інфекції, які викликані вірусом *Varicella-Zoster*, широко розповсюджені серед населення різних країн, а єдиним природним резервуаром цього вірусу та джерелом інфекції є людина, шляхами передачі є повітряно-краплинний, можливий й трансплацентарний від вагітної жінки до плоду [2, 61].

Вітряна віспа є однією з найбільш розповсюджених захворювань, що пов'язано із загальною сприйнятливістю, легкістю передачі інфекції та відсутністю широкої специфічної профілактики [4-5, 62]. Особливістю вітряної віспи є дуже висока контагіозність, з майже 100 % ймовірністю маніфестації хвороби у контактних осіб, які не мають специфічного імунітету до цієї інфекції [2, 60, 62].



Встановлено, що новонароджені діти, за умови отримання специфічних антитіл проти вірусу Varicella-Zoster від матері, резистентні до вітряної віспи. Вважається, що вроджений імунітет зберігається у дітей протягом декількох місяців, з подальшим зниженням та зникненням [63].

У реконвалесцентів вітряної віспи формується специфічний противірусний імунітет, який триває пожиттєво, проте останнім часом все частіше зустрічаються повторні випадки захворювання на вітряну віспу [64].

Маніфестація вітряної віспи має певні особливості в залежності від кліматичного поясу. Так, за умов помірного кліматичного поясу до 90 % випадків захворювання зустрічається у дітей віком 10-13 років, переважно пізній зимній та ранній весняний періоди року. Серед жителів тропіків статистичні дані свідчать про підвищений рівень захворюваності серед дітей віком 15-18 років та дорослих осіб, без особливостей сезонності, але більш тяжким перебігом захворювання [61]. Згідно іншим дослідженням, середня температура повітря та кількість опадів впливають на рівень захворюваності на вітряну віспу [65].

Традиційні уявлення про вітряну віспу як типову інфекцію дитячого віку з легким перебігом захворювання та повним одужанням викликають сумніви завдяки дослідженням багатьох авторів [2, 4, 14-15, 17]. В Україні вітряна віспа реєструється переважно серед дітей дошкільного та шкільного віку, з максимумом захворюваності від 2 до 10 років у 90 % хворих [67-68]. Проте за останні роки спостерігається зростання захворюваності у дорослих, особливо осіб молодого віку, з найбільш високими показниками серед жителів міст [62, 68-70].

У світі щорічно реєструється близько 4,2 мільйони хворих на вітряну віспу з тяжким ускладненим перебігом, з яких 4200 випадки завершуються летально, що становить 1 на 60000 хворих [1, 5]. Згідно іншим даним, смертність при вітряній віспі у дітей віком від 1 до 14 років становить 1,7 на 100 тис. населення, у дорослих осіб віком 30-49 років – 26 на 100 тис.

населення. Серед кожних 4-9 летальних випадків від вітряної віспи на 100 тис. населення близько 85 % становлять дорослі хворі [2, 71].

Тяжкість перебігу вітряної віспи оцінюється на підставі стійкості та виразності гіпертермічного синдрому, тривалості підсипань (понад 6 діб), наявності рясної висипки з приєднанням вторинної бактеріальної інфекції або геморагічного компоненту, крововиливів, розвитку респіраторного синдрому, неврологічних та інших ускладнень, обумовлених прямою цитопатогеною дією вірусу [72-73].

Факторами ризику тяжкого перебігу вітряної віспи та розвитку ускладнень вважаються наявність хронічних, онкологічних, автоімунних захворювань, імунодефіцитних станів організму, постійне вживання кортикостероїдів, саліцилатів, наявність інфікування вірусом імунодефіциту людини [74-75]. Встановлено, що за наявності онкопатології або імунодефіциту різного генезу ризик розвитку ускладнень при вітряній віспі підвищується до 50 %, а летальний перебіг вітряної віспи сягає близько 7 % [2, 76].

Незважаючи на те, що генералізована форма вітряної віспи раніше реєструвалася переважно в осіб з імунодефіцитними станами, при яких є високий ризик дисемінації вірусу з ураженням внутрішніх органів [67], на сьогодні реєструється все більше тяжких ускладнених випадків вітряної віспи у імунокомпетентних пацієнтів, з розвитком специфічних та неспецифічних ускладнень [4, 12-14].

Провідними ускладненнями вітряної віспи є бронхолегеневі, неврологічні, гематологічні ускладнення, ураження клітин печінки, приєднання вторинної бактеріальної інфекції [12, 15, 77].

При ураженні вірусом вітряної віспи бронхолегеневої системи можуть розвинути бронхіти, пневмонії, емпієми, спонтанні пневмоторакси. Вірус реплікується переважно в бронхоцитах і альвеоцитах, внаслідок чого частина епітеліальних клітин гіпертрофується та формуються гігантські багатоядерні клітини. В легенях виникає вогнищева пневмонія з серозно-макрофагальним

ексудатом, зоною розладів кровообігу по периферії. В центрі таких вогнищ виявляються некрози [16, 69, 78].

Ризик виникнення вітрякової пневмонії у дорослих в 25 разів вищий, ніж у дітей, а показник госпіталізації з даним ускладненням захворювання становить 27 на 10000 випадків [2, 10, 79]. При цьому лише у третини пацієнтів з ускладненою пневмонією вітряною віспою є клінічні прояви респіраторного синдрому, що й обумовлює складність своєчасної діагностики та відповідної корекції терапії [80].

При тяжкому перебігу вітряної віспи некротичні вогнища можуть виникнути у різних органах та тканих. Так, в дослідженні [2, 60] описані вогнища некрозів з геморагічним компонентом в нирках, підшлунковій залозі, селезінці та інших органах.

Ураження клітин печінки зустрічається у 49 % хворих на вітряну віспу та лабораторно характеризується помірним підвищенням аланінамінотрансферази в крові. Активна реплікація вірусу в гепатоцитах у деяких випадках викликає масивне руйнування клітин, з можливим розвитком в подальшому фульмінантної печінкової недостатності [15, 61].

Ураження нервової системи при тяжкому перебігу вітряної віспи представлені переважно енцефалітом та цереблярною атаксією. Інші неврологічні ускладнення включають розвиток серозного менінгіту, менінгоенцефаліту, енцефаломієліту, полінейропатії, васкуліту судин малого та великого калібру, мультифокальної лейкоплакії, синдрому Гієна-Барє [2, 15].

Розвиток церебеліту зустрічається приблизно в 1 на 4000 випадків захворювання на вітряну віспу, переважно в періоді появи нових елементів висипки та клінічно проявляється цефалгією, блюванням, емоціональною лабільністю, дратівливістю, порушенням ходи та мови, позитивними менінгеальними сипмтомами та ністагмом у 25 % пацієнтів [81-83].

Ураження речовини головного мозку з розвитком енцефаліту на сьогодні активно вивчається. Частота розвитку енцефаліту внаслідок вітряної

віспи складає близько 1-2 на 10000 випадків захворювання, з частішою реєстрацією серед новонароджених дітей та дорослих осіб. Показник госпіталізації дорослих хворих на вітряну віспу, ускладнену енцефалітом, сягає 3,3 на 10000 випадків [2, 10, 15, 84].

Раніше вважалося, що розвиток енцефаліту обумовлено лише прямою цитопатичною дією вірусу внаслідок його реплікації у головному мозку, що підтверджувалося лабораторно та патоморфологічно [10, 15]. Дослідження сучасних науковців показали, що вірус викликає мультифокальну васкулопатію або лейкоенцефалопатію [2], внаслідок чого спостерігається ішемія та розвиток характерної клінічної картини – дезорієнтація у просторі і часі, зміни психічного стану, судоми, вогнищеві, зорові порушення, симптоми геміплегії [17]. Іншими проявами вітрянкової васкулопатії є транзиторні ішемічні атаки, ішемічні та геморагічні інсульты, субарахноїдальні крововиливи, аневризми [14].

У хворих на вітряну віспу має місце високий ризик приєднання вторинної бактеріальної інфекції з розвитком стрептодермії, некротичного фасциїту, гангренозного ураження тощо [2, 17]. Незважаючи на те, що розвиток вторинних бактеріальних ускладнень посідає перше місце серед ускладнень дитячого віку, в сучасній літературі все частіше реєструються бактеріальні ускладнення серед дорослих, навіть з летальним результатом захворювання [85].

На сьогодні встановлено чіткий взаємозв'язок між вірусом *Varicella-Zoster* та розвитком демієлінізуючого підтипу синдрому Гієна-Барє, який розвивається у дорослих осіб через 4 тижні після реконвалесценції вітряної віспи [86].

Специфічна профілактика вітряної віспи стала можливою завдяки появі в 1995 році вакцини проти вітряної віспи. З 1998 року ВООЗ, керуючись досвідом США та Японії, рекомендувала планову імунізацію дітей в країнах, де вітряна віспа є значною проблемою охорони здоров'я, економіки та суспільства в цілому [87].

До впровадження вакцини проти вітряної віспи кожен рік реєструвалося близько 4 мільйонів випадків захворювання, зокрема від 4000 до 10000 госпіталізацій та 100 смертельних випадків [88]. Імунізація проти вірусу *Varicella-Zoster* дозволила знизити рівень захворюваності на вітряну віспи та летальності на 98-99 % [87-88].

В Україні показник захворюваності на вітряну віспу досить високий. Проте вакцинація проти вітряної віспи не внесена в календар обов'язкових щеплень, а включена лише в рекомендовані щеплення [89].

У якості прикладу можна привести динаміку захворюваності на вітряну віспу у Запорізькій області за останні десять років 2009-2018 рр. Статистичні дані свідчать про коливання інтенсивного показника захворюваності у межах від 370,2 до 937,0 випадків на 100 тис. населення, з різким підйомом захворюваності до 937,0 випадків на 100 тис. населення у 2013 році та певним зниженням в подальшому до 439,1 випадків на 100 тис. населення у 2018 році [90].

Приблизно третина пацієнтів протягом свого життя хворіє на оперізувальний герпес, що складає близько 1 млн. нових випадків захворювання за рік в США [91]. В Україні частота захворюваності становить приблизно від 12 до 15 випадків на 100 тис. осіб. За останні роки відмічається зростання рівня захворюваності на оперізувальний герпес [6], з ризиком реактивації вірусу *Varicella-Zoster* у невакцинованих осіб, віком до 85 років, близько 50 % [18]. Серед хворих на оперізувальний герпес лише біля 3 % пацієнтів госпіталізуються, що призводить до несвоєчасного призначення етіотропного лікування, більш тяжкого перебігу захворювання та розвитку ускладнень [22]. Причиною летальності 1 % госпіталізованих хворих є діагноз «Оперізувальний герпес» [25].

Відомо, що після реконвалесценції вітряної віспи вірус переходить у латентний стан, персистуючи в місцях накопичення нейронів: черепних чуттєвих нервових гангліях, дорзальних спинномозкових корінцевих гангліях та автономних сенсорних гангліях вздовж усієї нервової осі [91]. В цей

період клітинний імунітет організму контролює рівень розмноження вірусу [92]. Згодом внаслідок зниження Т-клітинного імунітету відбувається реактивація вірусу *Varicella-Zoster* та маніфестація оперізувального герпесу. Тому вважається, що захворювання на оперізувальний герпес зустрічається переважно у осіб похилого віку або ослаблених людей різного віку з наявним імунodefіцитом різного генезу [21, 92].

Факторами ризику розвитку захворювання також є психологічні стреси та фізичні травмування, які можуть брати участь у часі формування та локалізації ураження при розвитку оперізувального герпесу [20]. Емпірично доведено, що різноманітні негативні події, емоційні перенавантаження у житті пацієнтів, як правило, передували реактивації вірусу *Varicella-Zoster* та появі перших елементів висипу [19]. Інші дослідження показали аналогічний вплив в розвитку та частому рецидуванні оперізувального герпесу, проте не підтвердили вплив травмування на розвиток захворювання [93]. Згідно даним мета-аналізу, жіноча стать, етнічна приналежність, обтяжливий сімейний анамнез, а також наявність супутньої патології є факторами ризику розвитку оперізувального герпесу [19, 21, 93].

Клінічно оперізувальний герпес характеризується гострим початком з наявністю субфебрильної або фебрильної температури тіла, вираженого больового синдрому в місцях уражених нервів, появою поліморфної висипки та можливим розвитком різних ускладнень [94-95].

Згідно дослідженням, частота розвитку та тяжкість перебігу оперізувального герпесу знаходиться в прямій залежності від віку пацієнта: зростання захворюваності у старшому віці поєднують зі зниженням активності клітинного імунітету [18, 20-21].

Оперізувальний герпес класифікують за різними показниками. За локалізацією виділяють ураження: тригемінального, колінчатого, шийних, грудних та попереково-крижових гангліїв [94]. Серед клінічних форм спостерігаються: везикулярна, зостер без висипки, оперізувальний герпес слизових оболонок, офтальмогерпес, синдром Рамсея-Ханта, генералізована,

дисемінована форми та атиповий перебіг захворювання (абортивна, пухирна, геморагічна та гангренозна) [19, 95].

Після реактивації вірус *Varicella-Zoster* з гангліїв може мігрувати в центральну нервову систему, інфікувати мозкові артерії та як наслідок викликати ішемічний та геморагічний інсульту [23].

У дорослих внаслідок зостерної васкулопатії протягом наступного року після реконвалесценції ризик розвитку інсульту підвищується на 30 %, за умови перенесення офтальмогерпесу, зокрема ураження трійчастого нерву – в 4,5 разів [29-30].

За результатами сучасних досліджень було встановлено, що у третини хворих з розвитком інсульту внаслідок реактивації вірусу *Varicella-Zoster* та ураженням судин мозку реєструвалась атипова форма оперізувального герпесу без висипки, що обумовлювало складність своєчасної діагностики та призначення специфічного противірусного лікування [96-97].

В сучасній літературі описані випадки розвитку церебеліту у дорослих імунікомпетентних хворих з відсутністю характерної екзантеми в типових для оперізувального герпесу локалізаціях [98-101].

Герпетичне ураження очей, офтальмогерпес, характеризується ураженням роговиці, склери, райдужки, сітківки та клінічно проявляється кератитом, епісклеритом, іридоциклітом, кератокон'юнктивітом. При залученні у процес очного нерву та розвитку неврити можлива повна втрата зору внаслідок атрофії нерву [19, 102]. Останнім часом все частіше реєструються випадки гострого некрозу сітківки з відслоюкою сітківки та стійким прогресуючим зниженням зору [103]. Наявність зорових ускладнень зареєстрована у 50 % випадків серед пацієнтів, що не отримували специфічну противірусну терапію [30, 102-104].

Неврологічні ускладнення представлені менінгітом, енцефалітом, зустрічаються асоційоване ураження білої речовини головного мозку та черепно-мозкових нервів з розвитком енцефаліту з паралічем окоорухового нерву [18, 32-33, 105]. Багато робіт присвячено вивченню синдрому Рамсея-

Ханта, що останнім часом набув широкого розповсюдження серед хворих на оперізувальний герпес [28-29]. Гангліоніт колінчатого вузла має односторонній характер та клінічно проявляється болем зі сторони ураженого вузла, з іррадіацією у потилицю, шию, обличчя; появою висипки на шкірі зовнішнього слухового проходу, слизової оболонки барабанної перетинки, м'якого та твердого піднебіння, язика; ураженням лицьового нерву з паралічем мимічної мускулатури, вестибулокохлеарного нерву з розвитком запаморочення, шуму у вухах, зниження гостроти слуху [27-28].

За даними досліджень багатьох авторів не менш розповсюдженим ускладненням періоду реконвалесценції оперізувального герпесу є постгерпетична невралгія. Постгерпетична невралгія представляє собою хронічний больовий синдром у проекції уражених нервів, який може зберігатися протягом декількох місяців після регресії висипу, і часто призводить до зниження працездатності та якості життя пацієнтів, розвитку депресії, страху виникнення болю та в деяких випадках інвалідизації. Ризик розвитку постгерпетичної невралгії становить 10-18 % [31-33].

Серед рідких ускладнень оперізувального герпесу у імунокомпетентних осіб реєструються повздожній екстенсивний поперечний мієліт [106], тромбоз глибоких вен [107].

З 2006 року у Сполучених Штатах Америки широкого розповсюдження набула жива атенуйована вакцина проти оперізувального герпесу, яка була рекомендована особам 60 років та більше, а також особам з групи ризику щодо цього захворювання. Головною відмінністю від вакцини проти вітряної віспи була мінімальна концентрація живого атенуйованого вірусу *Varicella Zoster*/штам Ока (19400 проти  $10^3$  бляшко-утворюючих одиниць, відповідно). Незважаючи на зниження захворюваності внаслідок вакцинації серед осіб від 50 до 59 років на 70 %, а постгерпетичної невралгії на 67 %, показник ефективності вакцинації серед осіб старших за 70,5 років становив лише 38 %. У 2016 році вакцинація проти оперізувального герпесу охоплювала лише 33,4 % населення США. У 2017 році була затверджена нова рекомбінантна



вакцина проти оперізувального герпесу, рекомендована імунокомпетентним особам, віком від 50 та більше років. До складу вакцини входять рекомбінантний антиген вірусу *Varicella-Zoster* (глікопротеїн E), який зосереджує імунну відповідь саме проти вірусу, а також систему ад'ювантів, які стимулюють Т-клітинний імунітет до рекомбінантних білків. Дослідження ефективності використання даної вакцини показали, що захворюваність на оперізувальний герпес та розвиток постгерпетичної невралгії серед імунізованих осіб знизилась на 90 % [108-110]. В Україні вакцинація не внесена в календар планової та рекомендованої вакцинопрофілактики [89].

Таким чином, незважаючи на наявність вакцини у світі вітряна віспа та оперізувальний герпес залишаються розповсюдженими захворюваннями серед імунокомпетентних дорослих осіб, які мають тяжкий ускладнений перебіг та летальні випадки завершення.

## **1.2 Імунопатогенетичні механізми розвитку вітряної віспи та оперізувального герпесу**

Імунопатогенетичні механізми розвитку вітряної віспи та оперізувального герпесу мають свої особливості, порівняно з іншими вірусними захворюваннями. Вхідними воротами для вірусу *Varicella-Zoster* слугують слизова оболонка верхніх дихальних шляхів, де вірус розмножується, потім потрапляє в кров, уражуючи епітелій шкіри та слизових оболонок [111]. Варіабельний тропізм вірусу до клітин-мішеней, а саме альвеоцити, бронхіоли, гепатоцити, епітелію- та ендотеліоцити, астроцити, клітини нейроглії, нервові ганглії, периферичні мононуклеари крові обумовлює розвиток тяжких ускладнень. Такий тропізм властивий як для первинного інфікування, маніфестації вітряної віспи, так і для подальшої реактивації інфекції, у вигляді оперізувального герпесу [87, 112].

Вірус *Varicella-Zoster* має набір механізмів протидії захисним реакціям організму та стратегії обходу імунологічного контролю. Важливим у місцевій та системній імунній відповіді є активація фактора транскрипції капа-легкого ланцюга-енхансер активованих В-клітин (NF-κB), який активує експресію прозапальних цитокінів: ІФН $\alpha$ , ІФН $\beta$  та ІФН $\gamma$ , фактору некрозу пухлин альфа (TNF $\alpha$ ), ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-12, а також протизапального ІЛ-10 [2, 52, 112].

Розпізнавання молекулярних структур вірусу та активація факторів транскрипції здійснюється завдяки Toll-подібним рецепторам (TLR). Поверхня клітин TLR 2 та TLR  $\frac{1}{2}$  типу розпізнають частини вірусу, TLR 9 типу в свою чергу розпізнають ДНК вірусу *Varicella-Zoster* рецепторами РНК-полімераза III та циклічною аденозинмонофосфат синтазою [2, 41].

В результаті цих взаємодій активуються ядерний NF-κB, регуляторний фактор інтерферону для індукції синтезу ІФН $\alpha$ , ІФН $\beta$  та прозапальні цитокіни, які в свою чергу пригнічують реплікацію вірусу та зосереджують запальні клітини в інфікованих місцях. Слід зазначити, що вірус в свою чергу має властивість блокувати активацію NF-κB шляхом порушення його міграції в інфіковані клітини [111-112].

Компонентами раннього Т-клітинного імунітету є тучні клітини, гранулоцити, моноцити та макрофаги, дендритні клітини, вроджені лімфоїдні клітини, до яких належать натуральні клітини-кілери та «вроджено-подібні» Т-клітини. При потраплянні вірусу в кров моноцити та макрофаги продукують прозапальні цитокіни, такі як ІЛ-6, ІЛ-8, а також TNF $\alpha$ . У відповідь на інфіковані вірусом *Varicella-Zoster* мононуклеарні клітини периферійної крові плазмацитоїдні дендритні клітини продукують надлишок ІФН $\alpha$  [2, 61, 113].

Однією з перших захисних реакцій організму при потраплянні вірусу в організм є продукція ІФН $\alpha$  епідермальними клітинами. Вірус та продукти його генів подавляють синтез ІФН $\alpha$  в інфікованих клітинах, що полегшує локальну реплікацію вірусу, а також пригнічує продукцію ІФН $\alpha$  плазмоцитоїдними дендритними клітинами [2, 114]. Слід зазначити, що

особлива роль ІФН $\alpha$  у захисті при первинному інфікуванні вірусом *Varicella-Zoster* пов'язана зі здатністю збудника провокувати поляризацію Th 1-го типу при відсутності прозапального цитокіну ІЛ-12 [2, 112].

Інший спосіб порушення імунологічної відповіді є зміна експресії білків головного комплексу гістосумісності I та II класів. Внаслідок порушення транспорту молекул головного комплексу гістосумісності I класу на мембрану клітин відбувається порушення розпізнавання та цитолізу CD8<sup>+</sup> Т-лімфоцитами [2, 111, 115].

Відомо, що секреція ІФН $\gamma$  натуральними кілерами та антигенпрезентуючими клітинами здійснюється на ранніх етапах захисних реакцій, а активовані CD8<sup>+</sup> клітини виділяють ІФН- $\gamma$  після антигенної стимуляції на пізніх етапах інфікування [87, 112]. Блокування дії ІФН- $\gamma$  призводить до зниження сенсibiliзації Т-лімфоцитів до білків вірусу *Varicella-Zoster*, гальмування вироблення специфічних антитіл та цитокинів в місцях реплікації вірусу, що дає час до вироблення та накопичення вірусу у достатній кількості в інфікованих клітинах [2, 111].

Інфікування вірусом *Varicella-Zoster* клітин ендотелію судин шкіри призводить до зниження синтезу молекул адгезії, недостатньої міграції лейкоцитів, Т-лімфоцитів з подальшою затримкою розвитку запальної реакції [2, 116]. Тобто, на ранніх етапах інфікування вірус *Varicella-Zoster* не розпізнається імунною системою, що призводить до активної реплікації вірусу з подальшим прогресуванням захворювання [112-113].

Інфікуванню вірусом *Varicella-Zoster* підлягають не тільки сенсорні ганглії, а і клітини центральної нервової системи. При потраплянні вірусу у мозок вроджена імунна відповідь здійснюється за допомогою резидентних клітин центральної нервової системи (мікроглія, астроцити, нейрони). Для захисту центральної нервової системи необхідна рання продукція ІФН I и II типів, котрі провокують синтез противірусних протеїнів у нейронах та астроцитах [2, 61, 87].

Запуск вродженої імунної відповіді у центральній нервовій системі відбувається через TLR, що знаходяться на поверхні резидентних клітин, а саме TLR3 на астроцитах. Так, під впливом ІФН $\gamma$  астроцити, активовані через TLR3, продукують ІЛ-6, що свідчить про зв'язок цих двох цитокінів у локальній імунній відповіді. Крім ІЛ-6, астроцити продукують TNF $\alpha$  та інші хемокіни, ІФН $\beta$ , ІЛ-8, контролюючих міграцію імунних клітин із периферії в центральну нервову систему [36, 52, 117]. Клітини нейроглії також продукують ІЛ-10, що підвищує життєздатність клітин мозку [117-118].

Згідно дослідженням авторів, ураження речовини головного мозку, з розвитком енцефаліту, обумовлено реплікацією вірусу, що підтверджувалося виділенням ДНК вірусу у лікворі та біоптатах клітин мозку [105, 120-122]. Проте, деякі автори вважають, що ураження центральної нервової системи відбувається завдяки клітинно-опосередкованими механізмами [123]. Виявлення антитіл до вірусу Varicella-Zoster IgG при ураженні судин головного мозку різного калібру та відсутність ДНК вірусу у лікворі, на думку дослідників, може свідчити про енцефаліт, як прояв васкулопатії [123-124].

Розрізняють ранню і пізню Varicella-Zoster вірусну васкулопатію залежно від морфологічних змін у стінках судин на різних строках захворювання. Дослідження показали, що на ранніх етапах захворювання вірус реплікується в адвентиції, при наявності значної кількості нейтрофілів, а при пізній – в серединній оболонці, за їх відсутності [2, 123]. Внаслідок локального впливу нейтрофілів на вірус виробляються активні форми кисню, індукується апоптоз клітин гладкої мускулатури судин, секретується еластаза, що призводить до ослаблення судинної стінки [84, 123-124]. В дослідженнях [125-126] показано, що ішемічний, геморагічний інсульт, аневризми судин з подальшим їх розривом є проявом артеріопатії відповідних судин.

Клінічні спостереження ще 90-х років показали, що характер перебігу вітряної віспи залежить від імунологічної реактивності раннього Т-

клітинного імунітету, а не від продукції антитіл [116]. В подальшому, багаторазово було підтверджено домінуючу роль клітинного імунітету Th 1-го типу у контролі за дисемінацією *Varicella-Zoster* вірусної інфекції [111-112, 127]. Недостатність клітинного імунітету призводить до генералізації інфекції з ураженням альвеоцитів, клітин центральної нервової системи, гепатоцитів тощо [87, 114].

Незважаючи на те, що тяжкий перебіг вітряної віспи асоціюється з дефіцитом саме клітин натуральних кілерів, останні дослідження ідентифікували тривало живучі НК-клітини з імунологічною пам'яттю, які сприяють резистентності до розвитку оперізувального герпесу [111].

Встановлено, що тяжкий перебіг вітряної віспи у дорослих пов'язано з редукованою Т-клітинною відповіддю проти вірусу *Varicella-Zoster* та високим вірусним навантаженням в організмі людини [26, 52, 61].

Важливим фактором розвитку та перебігу захворювання також є метаболічні порушення в лімфоцитах. Оцінка характеру та інтенсивності метаболічних процесів в лімфоцитах хворих на вітряну віспу за допомогою визначення зміни активності внутрішньоклітинних ферментів показала, що у період розпалу захворювання виявлено значне зниження енергетичної активності функціонування клітини, що призводить до інтенсивного надходження метаболітів для забезпечення циклу трикарбонових кислот субстратами з амінокислотного обміну, забезпечуючи підвищений транспорт амінокислот у лімфоцити [128-129].

Після перенесення первинної інфекції вірус *Varicella-Zoster* проникає у закінчення чутливих нервів шкіри, мігрує по цим нервам до дорсальних корінцевих та краніальних чутливих гангліїв, де і відбувається довічна персистенція вірусу. Тобто, латентно інфіковані нейрони містять геномну ДНК вірусу [92, 112]. При реактивації вірус розмножується і розповсюджується у межах ураженого ганглія, інфікуючи найближчі нейрони з розвитком запальної реакції та некрозу. В подальшому вірус

аксонально транспортується до шкіри, викликаючи дерматологічні ураження [91-92, 117].

Рівень реплікації вірусу змінюється в залежності від імунного статусу організму. Довічний перебіг *Varicella-Zoster* вірусної інфекції супроводжується хвилеподібними змінами стану противірусного імунітету. Тобто, при зниженні набутого імунітету відбувається реактивація латентного вірусу, з подальшим підвищенням специфічного противірусного імунітету [64, 130].

Проте відомо, що специфічні антитіла проти вірусу *Varicella-Zoster*, які захищають проти первинної екзогенної інфекції, вітряної віспи, не відіграють ролі у резистентності до розвитку оперізувального герпесу [2, 111, 115, 117]. Ключовою ланкою реактивації латентного вірусу *Varicella-Zoster* та маніфестації оперізувального герпесу залишається Т-клітинний імунітет, недостатність якого й обумовлює розвиток та тяжкість перебігу захворювання [26, 112, 127].

Зважаючи на те, що цитокіни приймають участь в першій лінії захисту у відповідь на потрапляння вірусу в організм, вивчення ролі цитокінів та стану їх імунорегуляторних механізмів в імунопатогенезі вітряної віспи та оперізувального герпесу звернуло на себе особливу увагу.

Цитокіни представляють собою розчинні міжклітинні молекули пептидного складу, з регуляторними та ефекторними властивостями. Клітинна відповідь на антигенний подразник забезпечується цитотоксичним механізмом, тобто загибеллю інфікованих вірусом клітин та клітин імунної системи. Індукція синтезу прозапальних цитокінів призводить до запальної реакції місцевого рівня та всього організму [131-132]. При зміні клітинної імунної відповіді на гуморальну продукція протизапальних цитокінів забезпечує імуносупресивну дію [133]. Порушення балансу вироблення про- та протизапальних цитокінів може призводити до тяжкого перебігу захворювання, з генералізацією процесу та розвитком різних ускладнень [131-133].

На сьогодні є актуальним вивчення значення цитокинового статусу в імунопатогенезі інфекційних захворювань. Встановлено, що у хворих на сальмонельоз підвищена продукція ІЛ-10 впливає на зниження кліренсу сальмонели з організму та підвищення ризику летального перебігу захворювання [134]. При вивченні впливу активності вироблення ІЛ-10 при вірусних інфекціях було досліджено, що у хворих на грип А висока концентрація ІЛ-10 в сироватці крові асоціювалася з приєднанням вторинної бактеріальної інфекції [135]. Дослідження рівня ІЛ-10 при інфікуванні вірусом Ебштейн-Барр та вірус папіломи людини показало значне підвищення концентрації цитокіну в крові хворих [136-137].

Більшість робіт, присвячених вивченню цитокинового статусу організму при захворюванні на вітряну віспу, проводились серед дітей [52, 61, 138]. Серед дорослого населення такі дослідження нечисленні [26, 34]. Дослідження цитокинового статусу у хворих на вітряну віспу показали, що при середньотяжкому перебігу захворювання збільшення рівня в крові ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-8, ІFN $\alpha$ , ІFN $\gamma$  и ІЛ-10 в сироватці крові в 3-9 разів, порівняно з референтними значеннями, характеризує адекватну імунну відповідь на потрапляння вірусу, що забезпечує своєчасну реконвалесценцію без розвитку ускладнень. На відміну від середньотяжких форм, при тяжких формах відзначається недостатня імунологічна реактивність організму, що характеризується незмінним рівнем ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-10, ІЛ-4 та значним зменшенням вмісту TNF $\alpha$  в сироватці крові [52].

Згідно даним досліджень деяких авторів звертає на себе увагу роль ІЛ-6, як раннього маркера діагностики розвитку ускладнень. Зниження рівня концентрації ІЛ-6 у сироватці крові обумовлює приєднання вторинної бактеріальної інфекції з розвитком рясної пустулізації та стрептодермії, ураження клітин печінки з розвитком гепатиту [26, 139-140].

В дослідженні [119, 141] встановлено, що зниження рівня секреції прозапальних цитокінів може асоціюватися з розвитком мієлопатії при інфікуванні вірусом *Varicella-Zoster*. Вивчення балансу прозапальних

цитокінів при реактивації вірусу *Varicella-Zoster* показало, що у хворих на оперізувальний герпес визначалось підвищення вмісту ІЛ-4, ІЛ-12, ІЛ-17, ІЛ-23, а також ІЛ-21, порівняно зі здоровими людьми контрольної групи [34].

В сучасній літературі представлені роботи, в яких проведено дослідження вмісту ІЛ-10 в крові хворих на оперізувальний герпес, проте ці дані мають певні протиріччя [53-54, 59]. Так, при дослідженні зміни рівня протизапального цитокіну в крові хворих на оперізувальний герпес були отримані дані щодо підвищення концентрації ІЛ-10 при реактивації вірусу *Varicella-Zoster* [54, 59]. Згідно іншим даним, надлишкова продукція ІЛ-10 призводить до хронізації інфекції [53].

Таким чином, ключове місце в імунопатогенезі вітряної віспи та оперізувального герпесу належить клітинному імунітету, а саме цитокінам та стану їх імунологічної реактивності. Дослідження клінічного значення цитокінів в перебігу різних захворювань є актуальним на сьогодні, проте в перебігу інфекцій, викликаних *Varicella-Zoster* у дорослих потребує поглибленого вивчення.

### **1.3 Поліморфізм генів інтерлейкінів й TLR та його клінічне значення**

Однією з властивостей імунологічної системи організму є варіабельна стійкість до різних інфекційних та неінфекційних захворювань. Кожна людина є власником індивідуального набору нуклеотидних пар, що визначає реактивність вродженого й набутого імунітетів та обумовлює резистентність або схильність до різноманітних патологічних станів [41-42, 143-144].

Останнім часом широкого розповсюдження набув аналіз генів імунологічної відповіді в різних популяціях людей, а саме цитокінів та TLR. Завдяки молекулярно-генетичним дослідженням, концепції каналізації Кондрата Уоддингтона та деканалізації Грега Гібсона, моделі «спадкової схильності» та «економних генотипів» знайшли наукове підтвердження [145-



146]. Виявлені деякі концептуальні теорії еволюційних факторів в розвитку патологій людини, в залежності від географічного розміщення, етнічного (расового) відношення, що обумовлює схильність або резистентність до певних захворювань [147-148].

Розвиток молекулярної генетики в сучасних умовах надав можливість виділення та вивчення генетичних маркерів у пацієнтів з різними захворюваннями, зокрема ролі цитокінів та TLR, на різних рівнях імунологічної відповіді [149-151].

На сьогодні актуальним є вивчення ролі активності генів цитокінів та TLR в перебігу захворювань та розвитку ускладнень. Завдяки дослідженням багатьох науковців було встановлено, що активність вироблення цитокінів залежить від поліморфізму генів, що їх кодують [35-36, 150, 152]. Для молекулярної діагностики захворювань найбільш важливою зміною структури генів є поліморфізм одиничних нуклеотидів (англ. single-nucleotide polymorphism), який обумовлює особливості розвитку захисних реакцій та стан імунологічної реактивності організму. Визначення поліморфізму генів цитокінів та TLR є важливим в прогнозуванні виникнення захворювання, тяжкості його перебігу, а також для індивідуалізації терапії [36, 38, 153-155].

TLR - це глікопротеїни клітинної поверхні, які перші розпізнають молекулярні "патерни" та експресуються в клітинах мієлоїдної лінії. Відомо, що TLR є ключовими факторами природженого імунітету, активація яких опосередковано впливає на адаптивний імунітет шляхом стимуляції секреції цитокінів, хемокінів та інших медіаторів з активованих лейкоцитів. Дисфункція в сигнальній системі TLR впливає на активність вироблення ранньої імунологічної відповіді та визначає перебіг захворювання, можливість персистенції та реактивації інфекції [36, 40-41, 156].

Особливістю TLR2 є взаємодія з великою кількістю молекул, що забезпечує різноманіття розпізнання бактеріальних, вірусних молекул, грибів та паразитів. Експресія TLR2 зареєстрована в імунних, ендотеліальних та епітеліальних клітинах, що забезпечує широкий спектр функцій [41, 43-44]. В

залежності від стимуляції TLR2/1 чи TLR2/6 сигнального каскаду, активуються прозапальні або протизапальні цитокіни [40, 41, 156]. Численні роботи науковців підтверджують, що TLR2 мають як прозапальні, так і протизапальні функції. Участь TLR2 типу в дії на макрофаги, дендритні клітини опосередковує продукцію ІЛ-10, який є одним із найсильніших протизапальних цитокінів [43, 157]. Було доведено, що в результаті такої стимуляції пригнічується імунна система, що в подальшому має серйозні наслідки в перебігу захворювання, розвитку ускладнень та періоді реконвалесценції [158-159].

Багато сучасних наукових досліджень направлені на визначення ролі однонуклеотидного поліморфізму генів TLR в патогенезі імунної відповіді організму при різних захворюваннях. Так, за результатами дослідження поліморфізму генів TLR була встановлена роль носійства домінантної моделі TLR1 (rs5743551), домінантної моделі TLR1 (rs5743611), а також рецесивної моделі TLR6 (rs5743810) в розвитку атеросклеротичних захворювань. Водночас, рецесивна модель TLR4 (rs1927911), значно корелювала з ризиком розвитку інсульту головного мозку [160].

При вивченні генетичних предикторів ревматичних захворювань була встановлена асоціація поліморфізму генів TLR2 (rs5743708) та TLR9 (rs187084 та rs5743836) з розвитком псоріатичного артриту та анкілозуючого спондиліту [161].

Іншими науковцями була доведена кореляція генотипів ins/del та del/del гену TLR2 (від -196 до -174 ins/del) та TT-генотипу гену TLR3 (1377 C> T) з підвищеним ризиком розвитку раку ший, носоглотки та гортані [162].

У хворих на цервіцит, викликаний *Trichomonas vaginalis* та *Chlamydia Trachomatis*, була встановлена асоціація розвитку захворювання з носійством CC-генотипу гену TLR4 (rs11536889) та TC-генотипу гену TLR9 (rs187084). Водночас було виявлено, що гаплотип GTA гену TLR4 корелював зі зменшеним ризиком розвитку цервіциту [163].

Останнім часом з'явилися дослідження, які присвячені вивченню ролі однонуклеотидного поліморфізму генів TLR в імунопатогенезі інфекційних захворювань. Так, за результатами аналізу генетичного поліморфізму TLR1 встановлено, що генотипи G743A та T1805G, а також генотипи S150G та V220M гену TLR1 чітко корелюють з підвищеною схильністю до розвитку туберкульозу [164].

Дослідження значення даних рецепторів в імунопатогенезі малярії показали, що алель 248N гену TLR1 (N248S) асоціюється з підвищенням паразитемії під час еритроцитарної шизогонії [165]. Згідно даним інших науковців, генотип 72021A/G гену TLR1 викликає посилення паразитемії під час фебрильного періоду малярії, натомість алель G гену TLR1 викликає зменшення кількості плазмодіїв, стимулюючи резистентність хазяїна [166].

Аналіз поліморфізму гену TLR2 (Arg753Gln) в перебігу гострого бруцельозу показав, що гомозиготний генотип Arg/Arg обумовлював резистентність, водночас генотип Arg/Gln визначав підвищений ризик розвитку захворювання [167].

Представлені й наукові дослідження, які присвячені вивченню поліморфізму генів TLR у хворих на вірусні гепатити. Встановлено, що алель C гену TLR4 (rs1153688) асоціюється з високим рівнем фіброзу печінки у хворих на хронічний гепатит C [168]. Іншими дослідниками було виявлено, що генетичний поліморфізм гену TLR7 також можна використовувати у прогнозуванні прогресування фіброзу печінки у хворих на хронічний гепатит C з наявністю інфікування вірусом імунодефіциту людини [169]. Встановлено, що поліморфізм Asp299Gly гену TLR4 можна використовувати як прогностичний маркер ефективності противірусної терапії [170].

Досліджена роль генетичного поліморфізму гену TLR2 (Arg677Trp) в розвитку цитомегаловірусної інфекції у дорослих [46]. Інші наукові роботи свідчать про алель 753Q гену TLR 2 типу як фактор ризику розвитку цитомегаловірусної інфекції у хворих з трансплантацією печінки [45]. Визначення впливу поліморфізму гену TLR4 (+3725 G / C) в перебігу

позагоспітальної пневмонії серед хворих з безсимптомною персистенцією цитомегаловірусної інфекції показало, що носійство генотипів G/G та G/C гену TLR4 обумовлює доброякісніший перебіг пневмонії [171]. За результатами вивчення аспектів імунопатогенезу маніфестації герпесвірусних інфекцій у дітей в залежності від наявності інфікування вірусом імунодефіциту людини серед дітей було з'ясовано, що наявність алелі 1635A гену TLR9 обумовлює підвищений ризик зараження цитомегаловірусною інфекцією у дітей, інфікованих вірусом імунодефіциту людини [172].

Значення генетичного поліморфізму TLR в перебігу інфекцій, викликаних вірусом *Varicella-Zoster*, на сьогодні вивчено недостатньо та представлено нечисленними науковими роботами. Завдяки дослідженням [26] встановлено зв'язок між активністю TLR 2 та якістю імунної відповіді при інфікуванні вірусом *Varicella-Zoster*. Автори вважають, що збудник здатний активувати синтез прозапальних інтерлейкінів (ІЛ-6, ІЛ-8, TNF $\alpha$ ) за допомогою TLR 2, рівень вироблення яких обумовлює активність запального процесу та можливий розвиток гепатиту, бронхіту, пневмонії, енцефаліту, тромбоцитопенії [157]. Відомі сучасні дослідження, які направлені на вивчення значення нового варіанту TLR3, який пов'язаний з порушеною активаційною здатністю в фібробластах, в рецидивуючому перебігу офтальмогерпесу [173].

Продукція цитокінів вродженого та набутого імунітету є важливою ланкою імунного захисту [111, 113]. Прозапальні цитокіни забезпечують індукцію запалення місцевого та системного рівнів, протизапальні – приймають участь в обмеженні запального процесу та регулюють тяжкість уражень [117]. Дисбаланс виділення цитокінів призводить до розвитку патологічних станів та впливає на тяжкість перебігу захворювань [57, 113].

Важливу роль в підтриманні балансу цитокінів відіграє ІЛ-10, який завдяки протизапальним властивостям пригнічує продукцію всіх прозапальних цитокінів, інтерферону, фактору некрозу пухлин та стимулює

синтез імуноглобуліну Е, що сприяє вироблення гуморального імунітету організму [48-50].

Також з'явилися дослідження, які присвячені вивченню молекулярно-генетичних предикторів розвитку ряду захворювань легеневої системи. Зокрема, встановлена асоціація носійства поліморфних алелів гену фактору некрозу пухлин з розвитком пневмонії, хронічного обструктивного захворювання легень, ідіопатичного фіброзу легень [174].

Вивчення імунопатологічних аспектів артеріальної гіпертензії високого ризику показало зв'язок поліморфізму генів С-реактивного білку та лімфотоксину альфа з розвитком каротидного атеросклерозу, підвищення пульсового тиску, ригідності аорти у цих хворих [175]. За даними окремих дослідників було встановлено, що алель А та АА-генотип гену ІЛ-10 (rs3021094) асоціюються з резистентністю до інсуліну та підвищеним ризиком розвитку цукрового діабету [56].

Багато наукових робіт присвячені визначенню генетичного поліморфізму інтерлейкінів з метою пошуку предикторів розвитку онкологічних захворювань. Так, авторами [176] встановлена кореляція між поліморфізмом гену ІЛ-2 (-330А>С) та стійкістю до розвитку злоякісних новоутворень. Завдяки дослідженням інших науковців була виявлена асоціація TG- та GG-генотипів ІЛ-16 (rs11556218) з активною продукцією цитокіну та високим ризиком розвитку остеосаркоми [151]. Згідно іншим дослідженням, генотип -592 (С/А) гену ІЛ-10 асоціюється з розвитком В-клітинної неходжкінської лімфоми, а також злоякісними новоутвореннями шлунку [57].

Встановлена захисна роль мутантних алелей G та A гену ІЛ-10 -1082 A/G в розвитку агресивних пухлин центральної нервової системи, зокрема гліоми [177]. Згідно дослідженням інших науковців, генетичний поліморфізм гену ІЛ-10 -592С> А, 819 С> Т має вплив на розвиток урологічних злоякісних пухлин, зокрема пухлин сечового міхура [178].

У пацієнтів з розвитком церебрального паралічу було встановлено, що генотип ТТ гену ІЛ-10 (rs3024490) асоціюється з підвищеною схильністю до маніфестації даного захворювання [179].

Про роль поліморфізму гену ІЛ-10 в перебігу хронічного періодонтиту свідчать інші дослідження, за результатами яких встановлено, що поліморфізм гену ІЛ10 -597 АА пов'язаний з підвищеною схильністю до розвитку даного захворювання [180].

Не менш актуальним є вивчення ролі однонуклеотидного поліморфізму цитокінів в перебігу інфекційних захворювань.

Досліджено значення поліморфізму (С-589Т) гену ІЛ-4 в маніфестації гострого бруцельозу, зокрема генотип С/Т обумовлював підвищений ризик розвитку, а генотип С/С резистентність до захворювання [181]. Згідно результатам інших досліджень, критеріями підвищеної сприйнятливості до бруцельозу є ТА-генотип гену ІFN- $\gamma$  (+874), GG-генотип гену TNF- $\alpha$  (-308), GG-генотип гену TNF- $\beta$  (+252), АА-генотип гену ІЛ-12 (+1188), GG-генотип гену ІЛ-15 (-367) та ТТ-генотип гену ІЛ-18 (-656) [182].

Визначення генетичного поліморфізму ІЛ-10 при хронічному гепатиті С дозволило авторам оцінити ефективність противірусної терапії та спрогнозувати можливий розвиток фіброзу та цирозу печінки [183]. Водночас, іншими науковцями виявлено, що генотипи TG і GG гену ІFNЛ4 асоціюються з вищими шансами досягнення стійкої вірусологічної відповіді при противірусному лікуванні хронічного гепатиту С [184]. За результатами інших досліджень була виявлена кореляція алелі G гену ІЛ-10-1082 А/G з ризиком хронізації персистенції вірусу гепатиту В в організмі та хронізації інфекції [185].

При грипі А/Н1N1, визначення носійства певних алелей ІЛ-10 дозволило виявити схильність до розвитку пневмонії та спрогнозувати тяжкий перебіг захворювання [186]. Інші науковці доводять вплив генотипів GG та АА гену ІЛ-17 (rs2275913), а також гену ІЛ-1 $\beta$  (rs16944) в формуванні

тяжкого перебігу грипу A/H1N1 та B, та спростовують зв'язок поліморфізму гену ІЛ-10 (rs1800872) з ризиком розвитку захворювання [143].

На сьогодні здійснена спроба з'ясувати роль поліморфізму гену ІЛ-10 в резистентності до інфекцій, викликаних вірусом *Varicella-Zoster*. Проте, особливість генетичного поліморфізму інтерлейкінів при вітряній віспі та оперізувальному герпесі висвітлена лише в одиничних дослідженнях. Так, в дослідженні [58] встановлена особлива роль гаплотипу АТА ІЛ-10, наявність якого призводить до недостатньої продукції ІЛ-10 та обумовлює реактивацію вірусу *Varicella-Zoster*. Згідно іншим дослідженням, не менш важливим є виявлення у генетичній структурі ІЛ-10 гаплотипу GСС, алелі 1082, який також є маркером підвищеного ризику розвитку оперізувального герпесу [59].

Значення генетичного поліморфізму інтерлейкінів та TLR в імунопатогенезі тяжкого перебігу та розвитку ускладнень у імунокомпетентних при інфікуванні вірусом *Varicella-Zoster* вивчено недостатньо, наявністю певних протиріч, що й обумовило напрямок нашого дослідження.

Таким чином, значення генетичного поліморфізму інтерлейкінів та TLR в імунопатогенезі тяжкого перебігу та розвитку ускладнень у імунокомпетентних при інфікуванні вірусом *Varicella-Zoster* вивчено недостатньо, з наявністю певних протиріч, що й обумовило напрямок нашого дослідження.

## **Резюме**

Інфекційні захворювання, викликані вірусом *Varicella-Zoster*, є досить розповсюдженими, з наявністю різних клінічних форм, розвитком тяжкого ускладненого перебігу та можливим рецидуванням захворювання при реактивації ендогенного вірусу. Важлива роль у контролі за дисимінацією та генералізацією вірусу *Varicella-Zoster* належить клітинному імунітету Th1-типу, зокрема цитокінам та їх імунорегуляторному стану. Продукція

цитокінів вродженого та набутого імунітету є важливою ланкою імунного захисту проти вірусу *Varicella-Zoster*. Важлива роль в імунопатогенезі вітряної віспи та оперізувального герпесу належить цитокінам та їх концентрації в крові пацієнтів. Сучасні дослідження багатьох науковців довели залежність реактивності імунної системи та якості імунної відповіді від одонуклеотидного поліморфізму генів, які кодують цитокіни. Дослідження генів цитокінів та їх концентрації в крові є важливим в прогнозуванні тяжкості перебігу захворювання, розвитку можливих ускладнень, а також для індивідуалізації терапії. Проте вивченню генетичного поліморфізму інтерлейкінів та їх кількісного вмісту при інфікуванні вірусом *Varicella-Zoster* присвячено поодинокі роботи, з наявністю певних протиріч, а імунопатогенез тяжкого перебігу та розвитку ускладнень у імунокомпетентних осіб вивчено недостатньо, що й обумовлює необхідність поглибленого вивчення цього питання.



## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### **2.1 Клінічна характеристика обстежених хворих на вітряну віспу та оперізувальний герпес, здорових осіб контрольної групи, включених в дослідження**

В дослідження включено 100 дорослих хворих на інфекції, викликані вірусом *Varicella-Zoster*, серед яких 50 хворих на вітряну віспу та 50 хворих на оперізувальний герпес. Усі пацієнти проходили стаціонарне лікування на базі Комунальної установи «Запорізька обласна інфекційна клінічна лікарня» Запорізької обласної ради (КУ «ОІКЛ» ЗОР) (головний лікар – Шинкаренко В.Л.) у лікувально-діагностичному відділенні №1. Всі хворі з захворюваннями, викликаними вірусом *Varicella-Zoster*, включені в дослідження за випадковою ознакою та інформованою письмовою згодою.

Дослідження проспективне, когортне.

Критеріями включення хворих на вітряну віспу та оперізувальний герпес в дослідження були наступні:

- ✓ вік старше 18 років;
- ✓ відсутність інфікування вірусом імунодефіциту людини;
- ✓ наявність інформованої згоди пацієнта на включення в дослідження.

Критерії виключення пацієнтів на вітряну віспу та оперізувальний герпес з дослідження включали:

- ✓ вік менше 18 років;
- ✓ наявність інфікування вірусом імунодефіциту людини;
- ✓ наявність тяжкої соматичної патології в стадії декомпенсації;
- ✓ наявність автоімунних, онкологічних захворювань, імунодефіцитних станів різного генезу, психічних захворювань,

лікування глюкокортикостероїдами, цитостатиками, радіо- та хіміотерапія;

- ✓ вагітність;
- ✓ відсутність інформованої згоди пацієнта на включення в дослідження.

Діагнози вітряна віспа та оперізувальний герпес були встановлені на підставі клінічних та клініко-епідеміологічних даних, які включали збір анамнезу хвороби, епідеміологічного анамнезу; об'єктивний статус, а саме наявність інтоксикаційного, астеновегетативного, больового синдромів, появу характерної поліморфної висипки (папули, везикули, пустули) та парестезій в проекції уражених нервів.

Для встановлення діагнозу «Вітряна віспа» враховувалися наявність прямого контакту з хворими на вітряну віспу, наявність поліморфної висипки (папули, везикули, пустули) на волосяній частині голови, тулубі, кінцівках, яка супроводжувалась свербіжем та посиленням інтоксикаційного синдрому в періоді появи нових елементів висипу.

При встановленні діагнозу «Оперізувальний герпес» брали до уваги факт перенесеної вітряної віспи в анамнезі життя, наявність характерної поліморфної висипки (папули, везикули, пустули, шкірочки), з локалізацією в проекції уражених дерматомів за ходом нервів, яка супроводжувалась больовим синдромом та парестезіями, наявність захворювання на оперізувальний герпес в анамнезі. Локалізована форма оперізувального герпесу діагностувалася при наявності ураження у межах одного дерматому, дисемінована форма – при первинному ураженні у межах одного дерматому, з поступовою дисемінацією вірусу та ураженням інших нервових гангліїв шкіри.

Тяжкість перебігу захворювань, викликаних вірусом *Varicella-Zoster*, оцінювалася на підставі виразності симптомів інтоксикації, рясності висипу, тривалості періоду підсипань, наявності пустулізації та розвитку ускладнень.

Контрольну групу склали 40 здорових осіб, мешканців України. З урахуванням вікової різниці хворих на вітряну віспу та пацієнтів з оперізувальним герпесом нами було сформовано дві контрольні групи здорових осіб таким чином, що статева структура та вік осіб контрольних груп статистично не відрізнялись від аналогічних показників обстежених пацієнтів як з вітряною віспою, так і з оперізувальним герпесом відповідно ( $p > 0,05$ ):

- 20 здорових осіб склали контрольну групу для оцінки змін лабораторних показників у хворих на вітряну віспу. В цій групі чоловіків було 12 (60,0 %), жінок – 8 (40,0 %), віком від 21 до 24 років, в середньому вік складав 22,0 [21,0; 22,0] роки.
- 20 здорових осіб склали контрольну групу для оцінки змін лабораторних показників у хворих на оперізувальний герпес. В цю групу увійшло 6 (30,0 %) чоловіків та 14 (70,0 %) жінок, вік яких коливався в межах від 35 до 87 років, складав 64,5 [52,5; 73,5] роки.

Критеріями включення до контрольної групи здорових людей були наступні: відсутність хронічної патології з тяжким перебігом або у стадії декомпенсації, наявність інфікування вірусом імунодефіциту людини, автоімунної або онкопатології з наявністю імуносупресивного стану організму, спадкових та психічних захворювань, відсутність оперізувального герпесу в анамнезі життя. Введення здорових осіб контрольної групи в дослідження було за інформованою письмовою згодою.

Враховуючи тему та мету нашої роботи всі хворі на вітряну віспу були поділені на групи залежно від:

- поліморфізму гену ІЛ-10 в локусі rs 1800872:
  - хворі-носії ТТ-генотипу (n=37);
  - хворі-носії ТG-генотипу (n=13).
- поліморфізму гену ІЛ-10 в локусі rs 1800896:
  - хворі-носії ТТ-генотипу (n=42);
  - хворі-носії ТG-генотипу (n=8).

- тяжкості перебігу захворювання:
  - середньотяжкий перебіг (n=40);
  - тяжкий перебіг (n=10)
- розвитку та спектру ускладнень.
 

Хворі на оперізувальний герпес були поділені на групи залежно від:
- поліморфізму гену ІЛ-10 в локусі rs 1800872:
  - хворі-носії ТТ-генотипу (n=30);
  - хворі-носії ТG-генотипу (n=20).
- поліморфізму гену ІЛ-10 в локусі rs 1800896:
  - хворі-носії ТТ-генотипу (n=35);
  - хворі-носії ТG-генотипу (n=15).
- поліморфізму гену TLR2 в локусі rs 5743708:
  - хворі-носії АА/АG-генотипів (n=8);
  - хворі-носії GГ-генотипу (n=42).
- тяжкості перебігу захворювання:
  - середньотяжкий перебіг (n=35);
  - тяжкий перебіг (n=15)
- розвитку та спектру ускладнень.

Серед госпіталізованих хворих на вітряну віспу чоловіків було 34 (68,0 %), жінок – 16 (32,0 %). Вік хворих коливався від 18 до 49 років, в середньому вік складав 20,0 [20,0; 21,0] років. Вікова структура хворих на вітряну віспу була така: хворих юного (18-24 роки) віку було 33 (66,0 %), молодого (25-44 роки) віку – 16 (32,0 %) пацієнтів, середнього (45-60 роки) віку – 1 (2,0 %) хворий.

Середньотяжкий перебіг захворювання реєструвався у 40 (80,0 %) пацієнтів, тяжкий – у 10 (20,0 %) хворих. У більшості (33 – 66,0 %) хворих встановлено формування ускладненого перебігу вітряної віспи. Спектр ускладнень вітряної віспи серед госпіталізованих хворих був представлений ураженням вісцеральних органів у 17 (34,0 %) пацієнтів, зокрема гепатитом

(13 – 26,0 %) та пневмонією (4 – 8,0 %). Офтальмологічні ускладнення розвинулись у 6 (12,0 %) пацієнтів та були представлені епісклеритом (2), кон'юнктивітом (2), блефарокон'юнктивітом (1), кератокон'юнктивітом (1) (рис. 2.1).

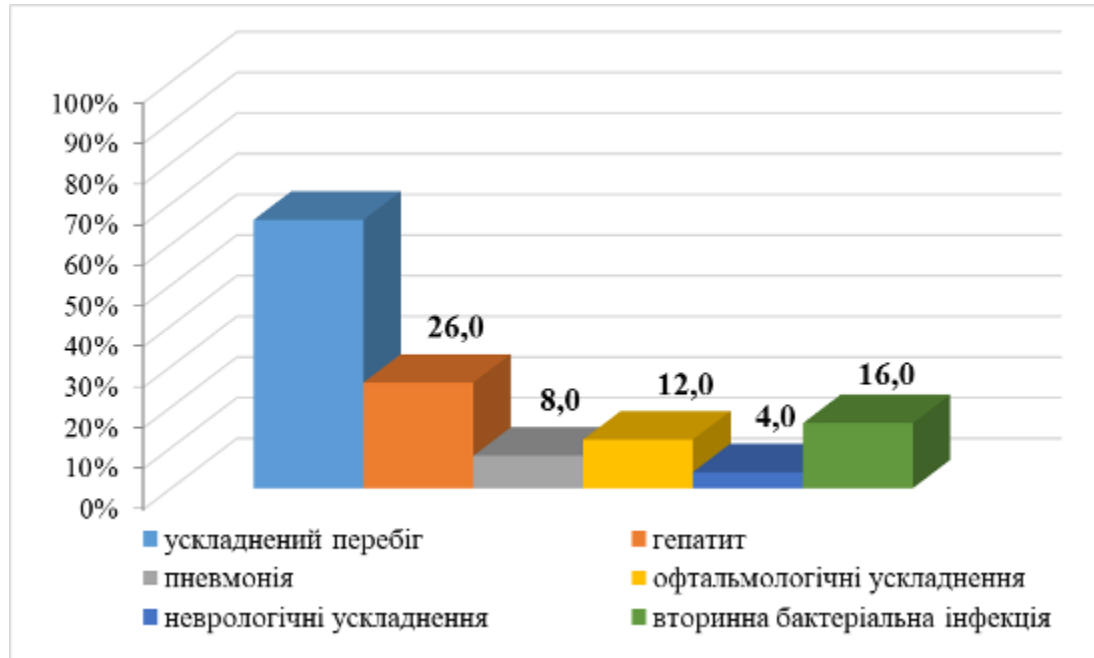


Рисунок 2.1 – Ускладнений перебіг вітряної віспи у дорослих хворих (%).

Ураження нервової системи у двох (4,0 %) хворих характеризувалось розвитком енцефаліту та токсичної енцефалопатії з синдромом лікворно-динамічних порушень. У 8 (16,0 %) хворих реєструвалось приєднання вторинної бактеріальної інфекції. Дані щодо характеристики клінічного перебігу та розвитку ускладнень вітряної віспи у дорослих хворих наведені на рисунку 2.1.

Аналіз статевого складу пацієнтів показав, що серед хворих на оперізувальний герпес чоловіків було 19 (38,0 %), жінок – 31 (62,0 %). Вік хворих коливався від 27 до 85 років, відповідно медіана віку склала 66,5 [55,0; 77,0] роки.

Серед хворих на оперізувальний герпес 8 (16,0 %) пацієнтів були молодого віку, 6 (12,0 %) хворих – середнього, більшість (20 – 40,0 %) були

представлені особами похилого віку, 16 (32,0 %) пацієнтів були старечого віку (76-90 років).

Оперізувальний герпес характеризувався розвитком середньотяжкого перебігу захворювання у 35 (70,0 %) хворих, тяжкого – у 15 (30,0 %) пацієнти.

У більшості (42 – 84,0 %) хворих на оперізувальний герпес реєструвалась локалізована форма захворювання з ураженням у межах одного дерматому, у 5 (10,0 %) пацієнтів спостерігалось поширення вірусу *Varicella-Zoster* й на інші дерматоми з розвитком дисимінованої форми, генералізована форма розвинулась у 3 (6,0 %) хворих (рис.2.2).



Рисунок 2.2 – Характеристика клінічних форм оперізувального герпесу.

Ускладнений перебіг оперізувального герпесу у дорослих реєструвався у 37 (74,0 %) хворих та характеризувався розвитком ускладнень, обумовлених прямою цитопатичною дією вірусу *Varicella-Zoster* та приєднанням вторинної бактеріальної інфекції. Офтальмологічні ускладнення розвинулись у 21 (42,0 %) хворого та були представлені гострим

блефарокон'юнктивітом (16 – 32,0 %), реактивним набряком повік (12 – 24,0 %), кератоувеїтом (3 – 6,0 %), підгострим кон'юнктивітом (1 – 2,0 %), герпетичним іридоциклітом (1 – 2,0 %), субкон'юнктивальним крововиливом (1 – 2,0 %) (рис.2.3).



Рисунок 2.3 – Характеристика ускладненого перебігу оперізувального герпесу у дорослих хворих (%).

Формування неврологічних ускладнень у 7 (14,0 %) хворих характеризувалось розвитком серозного менінгіту (6 – 12,0 %), синдрому Рамсея-Ханта (3 – 6,0 %). Ураження клітин печінки з розвитком гепатиту та приєднання вторинної бактеріальної інфекції реєструвалось з однаковою частотою, у 10 (20,0 %) хворих, відповідно (рис. 2.3).

На базі клінічної лабораторії КУ «ОІКЛ» ЗОР всім пацієнтам проводилися традиційні лабораторні обстеження: загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі; біохімічний аналіз крові з визначенням печінкових проб, креатиніну, сечовини та глюкози крові. У пацієнтів з тяжким перебігом захворювань, викликаних вірусом *Varicella-Zoster*, додатково проводили дослідження параметрів ревмокомплексу, коагулограми та протейнограми.

Всі хворі на інфекції, викликані вірусом *Varicella-Zoster*, при наявності цитолітичного синдрому були обстежені на маркери вірусних гепатитів (HBsAg, anti-HCV IgM, anti-HAV) та мали негативний результат. Зазначені маркери визначали в серологічній лабораторії КУ «ОІКЛ» ЗОР.

При наявності у хворих скарг на нудоту, повторне блювання без полегшення, виражену цефалгію, запаморочення, дезорієнтацію у часі чи просторі, об'єктивно при обстеженні позитивні менінгеальні знаки (ригідність м'язів потилиці, симптоми Керніга), наявність ністагму, зниження конвергенції та фотореакції, невиконання координаційних проб з підозрою на залучення у процес нервової системи проводилась з діагностичною метою люмбальна пункція. За результатами люмбальної пункції було встановлено розвиток таких ускладнень, як менінгіт та токсична енцефалопатія з синдромом лікворно-динамічних порушень. Для оцінки адекватності терапії та санації ліквору проводили повторну люмбальну пункцію з наступною корекцією терапії. При наявності вогнищевої симптоматики з відсутністю змін у спинномозковій рідині, враховуючи строки захворювання, було проведено магнітно-резонансну томографію та діагностовано енцефаліт, як ускладнення вітряної віспи у хворої в періоді реконвалесценції. Всім хворим після проведення люмбальної пункції спинномозкова рідина була обстежена на наявність ДНК вірусу простого герпесу 1-го та 2-го типів, вірусу Епштейн-Бар, цитомегаловірусу методом ПЛР та отриманий негативний результат. Зазначені молекулярно-генетичні дослідження проведені в лабораторії КУ «ОІКЛ» ЗОР.

У хворих за наявності сухого чи вологого кашлю з відходженням мокротиння, задишки, аускультативно жорсткого дихання, з послабленням провідності повітря в нижніх відділах легень та наявністю сухих чи вологих хрипів було проведено оглядову рентгенографію органів грудної клітини з діагностикою бронхіту чи негоспітальної пневмонії.

Всім пацієнтам, включеним в дослідження, за наявності письмової згоди, було проведено обстеження на виявлення в крові антитіл до вірусу



імунодефіциту людини методом імуноферментного аналізу та отриманий негативний результат дослідження. Зазначене дослідження проведено в лабораторії Комунальна установа «Запорізький обласний центр з профілактики та боротьби зі СНІДом» Запорізької обласної ради (головний лікар – Петровська О.Д.).

Серед хворих на вітряну віспу більшість (43 – 86,0 %) пацієнтів та всі хворі на оперізувальний герпес отримали специфічну противірусну терапію ацикловіром або валацикловіром, за наявності показань призначалися антибактеріальні препарати широкого спектру дії, дезінтоксикаційна терапія, очні краплі з протимікробною дією, симптоматичні засоби.

## **2.2 Спеціальні методи дослідження**

Всі спеціальні дослідження були проведені на базі Навчально-лабораторного центру Запорізького державного медичного університету (завідувач – доктор медичних наук, професор Абрамов А.В.).

Молекулярно-генетичне визначення генетичного поліморфізму ІЛ-10 та TLR 2 типу було проведено всім хворим на вітряну віспу та оперізувальний герпес, а також особам контрольної групи. Поліморфізм гену ІЛ-10, локусів rs 1800872, rs 1800896 та гену TLR 2 типу rs 5743708 визначали на ампліфікаторі CFX96™ («Bio-Rad Laboratories, Inc.», США) методом полімеразної ланцюгової реакції у режимі реального часу з використанням наборів NP-512-100 (РФ). Визначення генетичного поліморфізму гену ІЛ-10 та гену TLR 2 типу здійснювали наступним чином. У хворих проводили забір 2,0 мл периферійної крові натщесерце з ліктьової вени одноразовою голкою (діаметр 0.8-1.1 мм) в спеціалізовану вакуумну систему типу "Vacuett®" с антикоагулянтом (6 % ЕДТА в співвідношенні 1:20). Для виділення ДНК пробірки розморожували при кімнатній температурі, кров перемішували до однорідності. У суху пробірку Епендорф вносили 0,5 мл розмороженої крові та додавали 0,5 мл реактиву «ДНК-

ЭКСПРЕСС-КРОВЬ-ПЛЮС». Вміст пробірки ретельно перемішували на вортексі і центрифугували 2 хв. при 2000 об/хв. Потім проби поміщали в сухоповітряний термостат і прогрівали 15 хв. при температурі 99 °С. Після цього проби центрифугували в високошвидкісній центрифугі при кімнатній температурі. Отриманий супернатант (надосадова рідина) відбирали у сухі чисті пробірки типу Епендорф місткістю 0,5 мл і використовували як досліджуваний зразок ДНК. Усі маніпуляції проводили з дотриманням правил асептики. Для роботи з ДНК використовували тільки одноразові стерильні пластикові матеріали. Використаний пластиковий посуд (пробірки, накінечники) знезаражували в спеціальному контейнері, який містив дезінфікуючий розчин. Молекулярно-генетичне дослідження проводилось методом полімеразної ланцюгової реакції у режимі реального часу згідно інструкції виробника. Генотип визначався на ампліфікаторі CFX96TM Real-Time PCR Detection Systems використовуючи набори NP-512-100. Після закінчення реакції ампліфікації проводили облік одержаних результатів в режимі реального часу згідно рекомендацій фірми-виробника приладу.

Визначення кількісного вмісту ІЛ-10 в сироватці крові хворих на інфекції, викликані вірусом *Varicella-Zoster*, та здорових осіб проводили імуноферментним методом з використанням високочутливого ELISA BMS213HS людини ІЛ-10 (Invitrogen, Австрія) та імуноферментного аналізатора Sirio-S повної сили (Seac, Італія).

Дослідження кількісного рівня ІЛ-10 проводили за допомогою методики імуноферментного аналізу. Спочатку промивали мікролункові смужки 2 рази з використанням 400 мкл миючого буферу на кожен смужку з ретельною аспірацією вмісту мікролунки між промиваннями. Тримали миючий буфер в лунках протягом 10-15 секунд до аспірації. Після останнього етапу промивання опорожнили лунки та методом постукування по мікропланшетним смужкам на адсорбуючу поверхню видалили надлишок миючого буферу. Наступним етапом було приготування стандартизованого розбавлення на планшеті з мікролунками. В усі стандартні лунки додавалось

100 мкл розчинник-зразка в двох екземплярах. Піпетували 100 мкл приготованого стандарту в двох екземплярах в лунки А1 та А2. Змішали вміст лунок А1 та А2 шляхом повторної аспірації й викиду (концентрація стандарту 1,  $S_1=25,00$  пг/мл) та перенесли 100 мкл у лунки В1 і В2, відповідно. Продовжували дану процедуру 5 разів, створюючи 2 ряди стандартних розведень людського ІЛ-10 в діапазоні від 25,00 до 0,39 пг/мл. Видалили 100 мкл вмісту з останніх використаних мікролунок (G1, G2). Додали 100 мкл зразка в двох екземплярах в порожні лунки, 50 мкл рідини для розбавлення в лунки для зразків, 50 мкл кожного зразка в двох екземплярах в лунки для зразків та 50 мкл біотин-кон'югату в усі мікролунки. Накрили плівкою та інкубували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Додали 100 мкл розведеного Стрептавидин-HRP в усі лунки з наступною інкубацією при кімнатній температурі протягом 1 години.

Наступним етапом було приготування розчинів для ампліфікації 1 та 2 типу, з інкубуванням при кімнатній температурі спочатку 15 хвилин, потім 30 хвилин. Надалі піпеткою додали в усі лунки 100 мкл розчину субстрату з наступним інкубуванням при температурі від 18 до 25 °C протягом 10-20 хвилин з уникненням прямої дії сонячного випромінювання. Індивідуально для кожного аналізу було проведено визначення ідеального часу для розвитку кольору на планшетних платівках. Розвиток кольору контролювався за допомогою розрахункового приладу ELISA при 620 нм. Реакція субстрату була зупинена при досягненні стандарту 0,9-0,95 OD. Швидко піпетуючи 100 мкл стоп-розчину в кожен лунку, одразу оцінювали результати. Розраховували поглинання кожної мікролунки на спектрофотометрі, використовуючи 450 нм у якості основної довжини хвилі. Останнім етапом було визначення оптичної щільності зразків та стандартів, та оформлення результатів дослідження.

В залежності від поліморфізму гену ІЛ-10 rs 1800872 серед хворих на вітряну віспу було сформовано 2 групи: 37 (74,0 %) пацієнтів з ТТ-генотипом та 13 (26,0 %) хворих з ТG-генотипом, GG-генотип не виявлявся.

Дослідження генетичного поліморфізму гену ІЛ-10, локусу rs 1800896, показало, що у 42 (84,0 %) хворих реєструвався ТТ-генотип, у 8 (16,0 %) пацієнтів – СС-генотип.

Хворі на оперізувальний герпес, залежно від однонуклеотидного поліморфізму гену ІЛ-10 rs 1800872, були розподілені наступним чином: 30 (60,0 %) хворих з ТТ-генотипом та 20 (40,0 %) пацієнтів з ТG-генотипом, GG-генотип не виявлявся. За результатами дослідження генетичного поліморфізму ІЛ-10, локусу rs 1800896, було сформовано 2 групи: 35 (70,0 %) хворих з ТТ-генотипом та 15 (30,0 %) пацієнтів з СС-генотипом гену ІЛ-10, ТC-генотип був відсутній. В залежності від поліморфізму гену TLR 2 (rs 5743708) всі хворі на оперізувальний герпес були розподілені таким 6 (12,0 %) пацієнтів з АА-генотипом та 44 (88,0 %) з носійством (АG+GG)-генотипів гену TLR 2 типу.

За результатами аналізу генетичного поліморфізму ІЛ-10 (rs 1800872) серед здорових осіб встановлено, що ТТ-генотип реєструвався у 14 (35,0 %) осіб, у 26 (65,0 %) осіб виявлявся ТG-генотип гену ІЛ-10. GG-генотип гену ІЛ-10 (rs 1800872) був відсутній. Генетичний поліморфізм гену ІЛ-10 (rs 1800896) в осіб контрольної групи був представлений носійством ТТ-генотипу у 32 особи, СС-генотипом – у 8 осіб, ТC-генотип гену rs 1800896 не виявлено. В залежності від поліморфізму гену TLR 2 типу (rs 5743708) усі особи контрольної групи були розподілені на 2 групи: 6 (15,0 %) осіб з носійством АG-генотипу та 34 (85,0 %) особи з носійством GG-генотипу гену TLR-2. АА-генотип гену Toll-подібних рецепторів 2 типу у здорових осіб був відсутній.

### **2.3 Методи статистичної обробки даних досліджень**

Статистичну обробку даних здійснювали з використанням сформованої бази даних пацієнтів в програмі «STATISTICA for Windows 13» (StatSoftInc., №JPZ804I382130ARCN10-J).

Вибір методів статистичної обробки даних ґрунтувався на нормальності розподілу показників у вибірці. Нормальність розподілу оцінювали за допомогою тесту Shapiro-Wilk, як найбільш точного та універсального методу оцінки розподілу даних. Відмінність розподілу досліджуваної ознаки від нормального закону розподілу обумовило використання непараметричних методів статистичної обробки отриманих даних. Для аналізу розподілення різних генотипів генів ІЛ-10 (rs 1800872, rs 1800896) та TLR 2 типу (rs 5743708) між досліджуваними групами було використано статистичний метод  $\chi^2$ . Для підтвердження ролі поліморфізму генів ІЛ-10 (rs 1800872 та rs 1800896) та гену TLR 2 (rs 5743708) в перебігу захворювань, викликаних вірусом Varicella-Zoster, у дорослих хворих нами була використана адитивна модель успадкування, яка передбачає, що значення гетерозигот лежить між значеннями пенетрантності обох гомозигот. При наявності у досліджуваних виборках змінних, які містять менше 5 осіб, для дослідження ролі генетичного поліморфізму в перебігу захворювань використовувався точний критерій Фішера,  $p < 0,05$ . Для оцінки вірогідності формування рецидивуючого перебігу оперізувального герпесу в залежності від поліморфізму гену ІЛ-10 (rs 1800896) було використано бінарну логістичну регресію. Відношення шансів (OR) розраховували за формулою:  $OR = ad/bc$ , де  $a$  – частота певної алелі у досліджуваній групі,  $b$  – частота певної алелі у групі порівняння,  $c$  і  $d$  – сумарна частота інших алелей в групі дослідження та порівняння відповідно. Межі 95 % довірчого інтервалу (CI) для OR розраховували за допомогою методу Woolf. Результати кількісних даних були представлені у вигляді медіани та міжквартильних розмахів –  $Me [25\%;75\%]$ . Для оцінки достовірності відмінностей між кількісними ознаками в незалежних групах використовувався критерій Мана-Уїтні, в залежних групах – критерій Вілкоксона. Зв'язок між досліджуваними параметрами кількісного рівня та генотипу ІЛ-10 визначався за допомогою методу рангової кореляції Кендала Тау  $\tau$ . Достовірно значущими вважали відмінності при  $p < 0,05$ .

### РОЗДІЛ 3

## КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДОРΟΣЛИХ ХВОРИХ НА ВІТРЯНУ ВІСПУ ТА ОПЕРІЗУВАЛЬНИЙ ГЕРПЕС

### 3.1 Клініко-лабораторна характеристика перебігу вітряної віспи у дорослих залежно від тяжкості перебігу та розвитку ускладнень

В результаті аналізу клінічного перебігу вітряної віспи у дорослих нами було виявлено, що 43 (86,0 %) пацієнти вказали на прямий контакт з хворими на вітряну віспу. Серед госпіталізованих переважали хворі з організованих колективів – 22 (44,0 %) пацієнти, а саме військовослужбовці – 17 (34,0 %) та мешканці гуртожитку – 5 (10,0 %). Кожен десятий (5 - 10 %) хворий перебував у сімейному осередку.

Дослідження тяжкості перебігу вітряної віспи у дорослих показало, що серед хворих переважав середньотяжкий перебіг захворювання (40 – 80,0 % хворих), тяжкий перебіг реєструвався у кожного п'ятого (10 – 20,0 %) пацієнта (рис. 3.1).



Рисунок 3.1 - Тяжкість перебігу вітряної віспи у дорослих хворих (%)

Вік хворих коливався від 23 до 49 років, в середньому складав 23,0 [21,0; 28,0] роки. Серед хворих на вітряну віспу більшість (33 – 66,0 %) була представлена особами юного (18-24 роки) віку, третина (16 – 32,0 %) хворих були особами молодого (25-44 роки) віку, 1 (2,0 %) хворий – середнього (44-60 роки) віку.

За результатами дослідження тяжкості перебігу вітряної віспи у дорослих залежно від вікової структури хворих виявлено, що серед хворих з середньотяжким перебігом захворювання більшість (31 – 77,5 %) пацієнтів були юного (18-24 роки) віку, кожен п'ятий (8 – 20,0 %) – особою молодого (25-44 роки) віку та один (1 – 2,5 %) хворий середнього (49-ти років) віку (табл.3.2). Хворі на вітряну віспу з тяжким перебігом захворювання були представлені переважно (8 – 80,0 %) особами молодого (25-44 роки) віку, у кожного п'ятого (2 – 20,0 %) пацієнта реєструвався юний (18-24 роки) вік.

Слід зазначити, що у хворих на вітряну віспу з тяжким перебігом в 4 рази частіше реєструвався молодий вік (25-44 роки), порівняно з хворими з середньотяжким перебігом захворювання (80,0 % проти 20,0 % хворих, відповідно) ( $p=0,004$ ). Водночас серед пацієнтів з середньотяжким перебігом вітряної віспи в 3,87 рази частіше зустрічався юний (18-24 роки) вік, порівняно з віковою структурою хворих з тяжким перебігом захворювання (77,5 % проти 20,0 % хворих, відповідно) ( $p=0,005$ ).

Аналіз вікової структури пацієнтів, залежно від тяжкості перебігу вітряної віспи у дорослих показав, що медіана віку хворих з тяжким перебігом захворювання була в 1,33 рази вища, порівняно з віком хворих з середньотяжким перебігом вітряної віспи та складала в середньому 30,0 [26,0; 35,0] років проти 22,5 [21,0;25,0] років, відповідно ( $p=0,01$ ).

Термін госпіталізації хворих від початку захворювання коливався від 1-ої до 8-ої доби від початку вітряної віспи, в середньому на 3,0 [2,0;5,0] день захворювання. Проте порівнюючи строки госпіталізації залежно від тяжкості перебігу вітряної віспи слід зазначити, що хворі з тяжким перебігом були госпіталізовані пізніше, на 1-8-й дні захворювання, в середньому на 5,0

[4,0;5,0] день, проти 1-6-й дні госпіталізації хворих з середньотяжким перебігом, в середньому на 3,0 [1,5; 5,0] день ( $p=0,04$ ).

При дослідженні особливостей маніфестації та клінічного перебігу вітряної віспи було встановлено, що у кожного другого (25 – 50,0 %) хворого появі поліморфної висипки передував продромальний період, який тривав від 1 до 4 днів, в середньому 2,0 [1,0; 2,0] дні. Аналіз реєстрації та тривалості продромального періоду вітряної віспи, залежно від тяжкості перебігу захворювання показав, що продромальний період був як у половини хворих із середньотяжким (у 20 – 50,0 % пацієнтів, тривалістю від 1 до 4 діб, в середньому 2,0 [1,0; 2,0] дні), так й у кожного другого пацієнта з тяжким перебігом захворювання (у 5 – 50,0 % хворих, тривалістю від 1 до 3 діб, в середньому 1,0 [1,0; 2,0] дні). Слід зазначити, що наявність та тривалість продромального періоду не впливала на тяжкість перебігу вітряної віспи ( $p>0,05$ ).

Продромальний період у хворих на вітряну віспу характеризувався розвитком інтоксикаційного, астеновегетативного та катарального синдромів. Інтоксикаційний синдром проявлявся підвищенням температури тіла до субфебрильних цифр у третини (12 – 30,0 %) хворих із середньотяжким та у кожного десятого (1 – 10,0 %) пацієнта із тяжким перебігом вітряної віспи. Гіпертермія до фебрильних цифр реєструвалась у кожного п'ятого (8 - 20,0 %) хворого із середньотяжким, а також у 4 (40,0 %) пацієнтів з тяжким перебігом захворювання. Слід зазначити, що фебрилітет в продромальному періоді реєструвався в 2 рази частіше у хворих з тяжким перебігом вітряної віспи, проте встановлена лише тенденція до частішої реєстрації фебрильної температури у хворих з тяжким перебігом захворювання, достовірно значущої різниці не виявлено ( $p=0,33$ ).

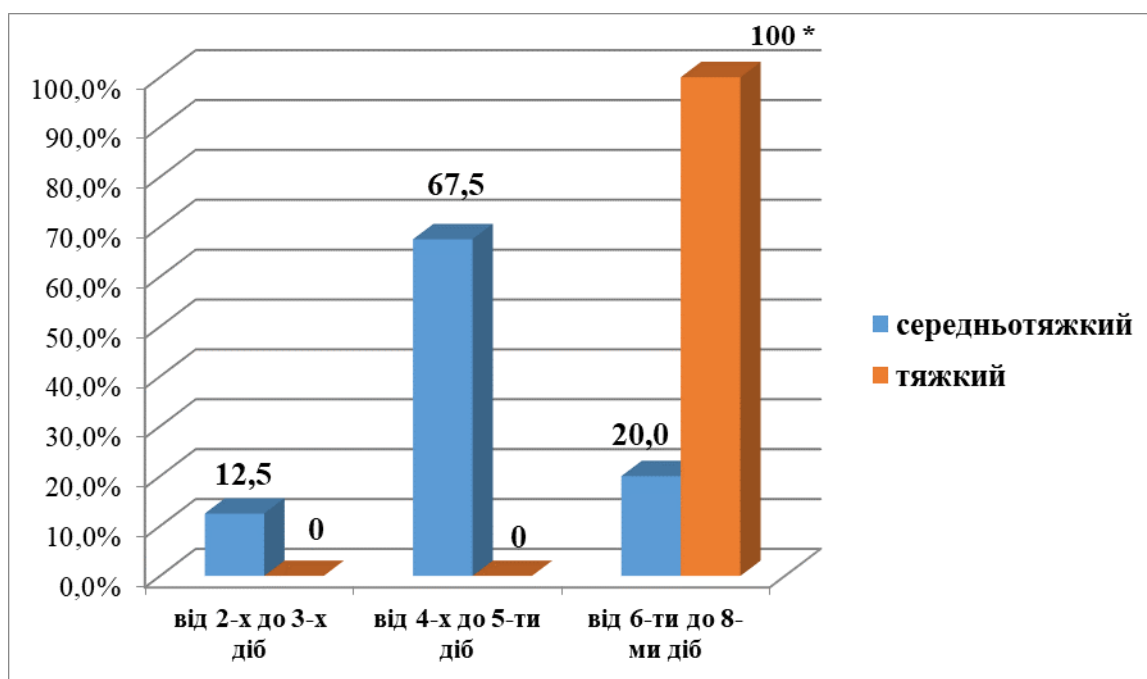
Астеновегетативний синдром в продромальному періоді реєструвався у половини (25 – 50,0 %) хворих, незалежно від тяжкості перебігу захворювання, та проявлявся слабкістю, квалістю, швидкою втомлюваністю, ломотою у тілі, сонливістю та нездужанням. У 2 (20,0 %) хворих з тяжким та



й у 4 (10,0 %) хворих з середньотяжким перебігом вітряної віспи в продромальному періоді захворювання реєструвався катаральний синдром, який проявлявся нежиттю, кашлем, перхотинням у горлі.

Період розпалу вітряної віспи у дорослих характеризувався появою характерної поліморфної висипки (макули, папули, везикули з прозорим вмістом) на шкірі обличчя, волосяній частині голови, тулуба, кінцівок та посиленням інтоксикаційного й астеновегетативного синдромів. Тривалість підсипань становила від 2 до 8 діб, та в середньому складала 5,0 [4,0; 6,0] дні.

При дослідженні тривалості періоду підсипань в залежності від тяжкості перебігу вітряної віспи нами були виявлені певні статистично значущі відмінності ( $p < 0,05$ ).



Примітка. \* - різниця статистично значуща, порівняно з середньотяжким перебігом вітряної віспи ( $p < 0,05$ ).

Рисунок 3.2 – Характеристика тривалості періоду підсипань, залежно від тяжкості перебігу вітряної віспи у дорослих (%).

Так, при середньотяжкому перебігу захворювання у 5 (12,5 %) хворих період появи нового висипу становив від 2 до 3 діб, більше ніж у половини (27 – 67,5 %) пацієнтів – від 4 до 5 діб, у кожного п'ятого (8 – 20,0 %)

хворого – 6 діб. Водночас, у всіх (10 – 100 %) хворих з тяжким перебігом вітряної віспи тривалість підсипань становила від 6 до 8 діб (рис.3.2). Аналіз залежності тривалості підсипань від тяжкості перебігу вітряної віспи показав, що у хворих з тяжким перебігом цей період був довший, порівняно з відповідними показниками хворих з середньотяжким перебігом захворювання, та становив 4,5 [4,0; 5,0] дні проти 6,5 [6,0; 6,0] дні, відповідно, ( $p=0,00001$ ) (рис.3.2).

Період появи висипу та нових підсипань у всіх (50 – 100 %) хворих супроводжувались підвищенням температури тіла до субфебрильних (у 9 – 18,0 % пацієнтів) та фебрильних цифр (у 41 – 82,0 % хворих). Встановлено, що підвищення температури тіла до субфебрильних ( $37,3-37,9^{\circ}\text{C}$ ) цифр реєструвалось виключно при середньотяжкому перебігу захворювання – у 9 (22,5 %) хворих. Натомість, фебрилітет, з підвищенням температури тіла до рівня  $38,0^{\circ}-39,7^{\circ}\text{C}$  реєструвався як у більшості хворих з середньотяжким (у 31 – 77,5 %), так й з тяжким перебігом вітряної віспи (у 8 – 80,0 % пацієнтів). Слід зазначити, що у 2 (20,0 %) хворих з тяжким перебігом захворювання гіпертермія досягала цифр  $40,1^{\circ}-40,2^{\circ}\text{C}$ . Встановлено, що підвищення температури тіла до фебрильних цифр в 1,29 рази частіше реєструвалось у хворих з тяжким перебігом, порівняно з хворими з середньотяжким перебігом вітряної віспи (у 10 – 100 % проти 31 – 77,5 % хворих, відповідно), проте статистично значущих відмінностей не виявлено ( $p=0,28$ ).

В результаті дослідження рівня підвищення температури тіла залежно від тяжкості перебігу вітряної віспи нами було встановлено, що у хворих з тяжким перебігом рівень гіпертермії був в 1,01 рази вищий, порівняно з середньотяжким перебігом захворювання, та складав відповідно  $39,1^{\circ}$  [ $38,0; 39,5$ ] $^{\circ}\text{C}$  проти  $38,6^{\circ}$  [ $38,0; 39,0$ ] $^{\circ}\text{C}$  ( $p=0,04$ ).

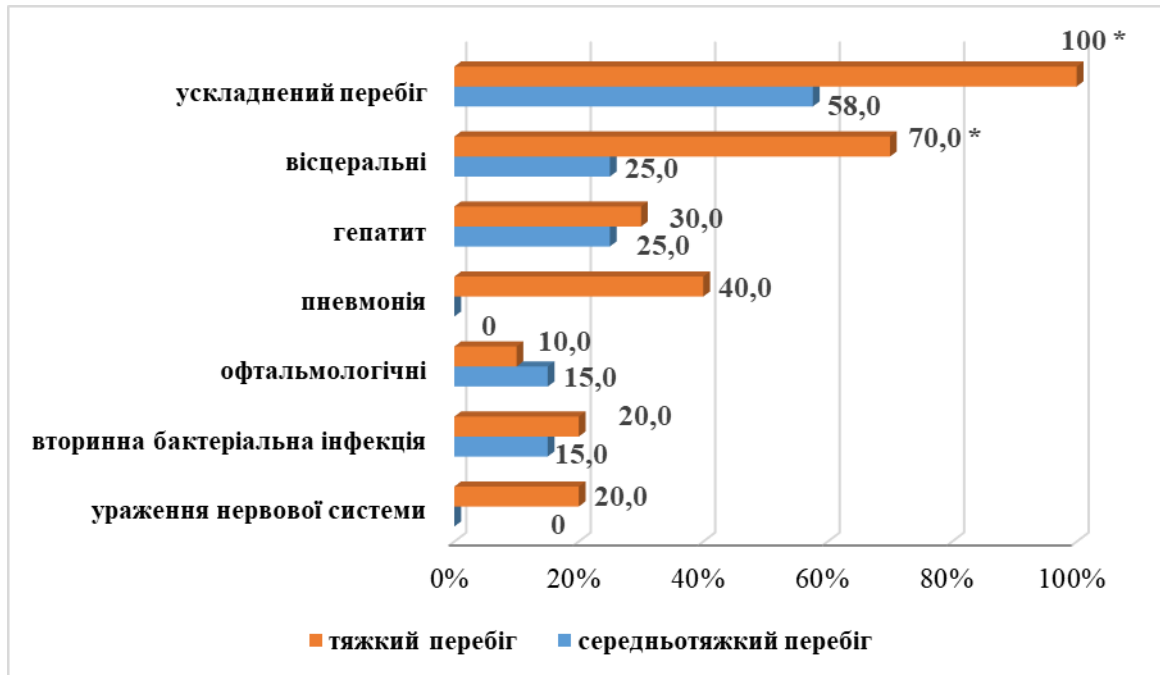
У більшості (40 – 80,0 %) хворих екзантема поєднувалась з появою енантеми, зокрема у всіх (10 – 100 %) пацієнтів з тяжким та більше ніж у половини (25 – 62,5 %) хворих з середньотяжким перебігом вітряної віспи.

Пустулізація висипу реєструвалась більше ніж у половини (21 – 52,5 %) хворих з середньотяжким перебігом вітряної віспи та характеризувалась появою одиничних та помірної кількості пустул з мутним вмістом. У всіх (10 – 100 %) пацієнтів з тяжким перебігом захворювання виявлялось рясне розповсюдження великої кількості пустул з вираженим перифокальним запаленням на шкірі голови, тулуба, кінцівок, з переходом на слизові оболонки, яка й сприяла більш вираженому інтоксикаційному синдрому. Слід зазначити, що розвиток пустулізації в 1,9 рази частіше реєструвався при тяжкому перебігу вітряної віспи, порівняно з середньотяжким перебігом захворювання ( $p=0,02$ ).

Ускладнення вітряної віспи реєструвалось у більшості (33 – 66,0 %) хворих, та характеризувались ураженням вісцеральних органів (17), зокрема розвиток гепатиту (13 – 26,0 %), пневмонії (4 – 8,0 %); розвитком офтальмологічних ускладнень (7 – 14,0 %), а саме епісклериту (2 – 4,0 %), кон'юнктивіту (2 – 4,0 %), блефариту (1 – 2,0 %), блефарокон'юнктивіту (1 – 2,0 %), кератокон'юнктивіту (1 – 2,0 %); ураженням нервової системи (2 – 4,0 %), приєднанням вторинної бактеріальної інфекції (8 – 16,0 %).

Аналіз частоти формування ускладнень залежно від тяжкості перебігу вітряної віспи показав, що у хворих з тяжким перебігом в 1,74 рази частіше реєструвався ускладнений перебіг, порівняно з відповідними показниками при середньотяжкому перебігу захворювання (у 10 – 100 % проти 23 – 57,6 % хворих, відповідно,  $p=0,04$ ) (рис.3.3).

На наступному етапі нашого дослідження нами було проаналізовано спектр ускладнень, що розвинулись у дорослих хворих на вітряну віспу, залежно від тяжкості перебігу захворювання. Встановлено, що розвиток ускладнень, пов'язаних з ураженням вісцеральних органів залежав від тяжкості перебігу вітряної віспи ( $p<0,05$ ). Так, вісцеральні ускладнення реєструвались у більшості (7 – 70,0 %) хворих з тяжким проти чверті (10 – 25,0 %) пацієнтів з середньотяжким перебігом захворювання ( $p=0,03$ ) (рис.3.3).



Примітка. \* - різниця достовірна, порівняно з середньотяжким перебігом захворювання ( $p < 0,05$ ).

Рисунок 3.3 – Спектр ускладнень вітряної віспи у дорослих хворих, в залежності від тяжкості перебігу захворювання (%).

Слід зазначити, що ураження клітин печінки з розвитком гепатиту виявлялось майже з однаковою частотою як у хворих з середньотяжким (10 – 25,0 %), так й у пацієнтів (3 – 30,0 %) з тяжким перебігом вітряної віспи ( $p > 0,05$ ). Водночас, розвиток пневмонії реєструвався виключно у хворих з тяжким перебігом захворювання (у 4 – 40,0 % хворих проти відсутності даного ускладнення при середньотяжкому перебігу). В результаті нашого дослідження виявлена лише тенденція до частішого ураження легень та розвитку пневмонії при тяжкому перебігу вітряної віспи, статистично значущих відмінностей не виявлено ( $p = 0,05$ ) (рис.3.3).

Ураження слизової оболонки очей реєструвалось у кожного десятого (1 – 10,0 %) хворого з тяжким та у 6 (15,0 %) пацієнтів з середньотяжким перебігом вітряної віспи. Приєднання вторинної бактеріальної інфекції також реєструвалось майже з однаковою частотою, у кожного п'ятого (2 – 20,0 %)

хворого з тяжким та у 6 (15,0 %) пацієнтів з середньотяжким перебігом вітряної віспи. Слід зазначити, що формування ускладнень офтальмологічного характеру та пов'язаних з приєднанням вторинної бактеріальної інфекції не залежало від тяжкості перебігу захворювання ( $p=0,82$  та  $p=0,81$ , відповідно) (рис.3.3).

Залучення в патологічний процес нервової системи з розвитком енцефаліту та токсичної енцефалопатії з синдромом лікворно-динамічних порушень спостерігалось у 2 (20,0 %) осіб з тяжким перебігом вітряної віспи (рис.3.3).

Дослідження частоти супутньої соматичної патології показав її наявність у 8 (16,0 %) дорослих хворих на вітряну віспу. Супутня соматична патологія була представлена цереброастенічним синдромом (2), вегетосудинною дистонією (1), синдромом невралгії трійчастого нерву (1), ішемічною хворобою серця (1), ожирінням (1), синдромом грушоподібного м'язу (1), люмбалгією (1), хронічним гастритом (1) та панкреатитом (1), анофтальмією (1). У 2 хворих (4,0 %) реєструвалось одночасно декілька соматичних захворювань.

За результатами аналізу отриманих даних нами була встановлена тенденція до впливу супутньої соматичної патології на тяжкість перебігу вітряної віспи у дорослих хворих, статистично значущих відмінностей не виявлено, у 4 (40,0 %) хворих з тяжким перебігом проти кожного десятого (4 – 10,0 %) пацієнта з середньотяжким перебігом захворювання ( $p=0,14$ ). Слід зазначити, що супутня патологія виявлялась виключно у хворих з ускладненим перебігом вітряної віспи (у 8 - 24,2 % хворих проти відсутності у пацієнтів з неускладненим перебігом захворювання), проте достовірно значущої різниці не виявлено ( $p=0,34$ ).

Аналіз гемограми хворих на вітряну віспу показав, що при госпіталізації у більшості (39 – 78,0 %) пацієнтів виявлявся нормоцитоз, лейкопенія та лейкоцитоз зустрічалися майже з однаковою частотою – у 6 (12,0 %) та у кожного десятого (5 – 10,0 %), відповідно.

При дослідженні змін показників гемограми, в залежності від тяжкості перебігу захворювання було виявлено, що у хворих з тяжким перебігом вітряної віспи лейкопенія реєструвалась у кожного п'ятого (2 – 20,0 %) пацієнта, в межах від  $1,6 \cdot 10^{12}/\text{л}$  до  $3,4 \cdot 10^9/\text{л}$ , порівняно з кожним десятим (4 – 10,0 %) хворим з середньотяжким перебігом захворювання, в межах від  $2,2 \cdot 10^9/\text{л}$  до  $3,9 \cdot 10^{12}/\text{л}$  ( $p=0,64$ ). Встановлено, що у більшості хворих, незалежно від тяжкості перебігу вітряної віспи, реєструвався нормоцитоз (у 6 – 60,0 % хворих з тяжким та у 33 – 82,5 % пацієнтів з середньотяжким перебігом захворювання,  $p=0,28$ ). Водночас, аналіз частоти виявлення підвищеної кількості лейкоцитів в периферійній крові хворих на вітряну віспу, в залежності від тяжкості перебігу захворювання, показав, що у хворих з тяжким перебігом лейкоцитоз реєструвався в 2,67 рази частіше, порівняно з хворими з середньотяжким перебігом (у 2 – 20,0 % пацієнтів, у межах від  $9,2 \cdot 10^9/\text{л}$  до  $13,5 \cdot 10^9/\text{л}$ , проти 3 – 7,5 % хворих, у межах від  $9,6 \cdot 10^9/\text{л}$  до  $11,2 \cdot 10^9/\text{л}$ , відповідно), проте статистично значущих відмінностей не виявлено ( $p=0,55$ ). Збільшення швидкості зсідання крові не залежало від тяжкості перебігу захворювання та реєструвалося у 2 (20,0%) хворих з тяжким та у 5 (12,0 %) хворих з середньотяжким перебігом вітряної віспи ( $p=0,73$ ).

Аналіз лейкоформули показав, що у хворих з тяжким перебігом вітряної віспи паличкоядерний нейтрофіліоз, у межах від 14 до 35 %, в середньому 16,0 [4,0; 22,0], та анеозинофілія реєструвалися з однаковою частотою, у 6 – 60,0 % пацієнтів, відповідно. У хворих з середньотяжким перебігом захворювання паличкоядерний нейтрофіліоз виявлявся у більшості (25 – 62,5 %) пацієнтів, у межах від 8 до 17 %, в середньому 8,0 [4,5; 10,5]. Водночас, відсутність еозинофілів реєструвалась більше ніж у половини (23 – 57,5 %) хворих з середньотяжким перебігом вітряної віспи. Слід зазначити, що розвиток паличкоядерного нейтрофіліозу та анеозинофілії в периферійній крові дорослих хворих на вітряну віспу не залежали від тяжкості перебігу захворювання ( $p>0,05$ ).

При дослідженні показників гемограми, залежно від тяжкості перебігу вітряної віспи у дорослих хворих, нами була встановлена тенденція до дещо вищих показників еритроцитів у хворих з середньотяжким перебігом вітряної віспи, порівняно з відповідними показниками пацієнтів з тяжким перебігом захворювання (4,60 [4,35;4,95] проти 4,35 [4,30; 4,50],  $p=0,09$ ).

Аналіз лейкоформули показав, у хворих з тяжким перебігом захворювання показники паличко ядерних нейтрофілів були в 2 рази вищими, порівняно з середньотяжким перебігом вітряної віспи (16,0 [4,0; 22,0] проти 8,0 [4,5;10,5], відповідно), проте статистично значущих відмінностей не виявлено ( $p=0,14$ ). Проте, встановлено, що у пацієнтів з середньотяжким перебігом вітряної віспи рівень моноцитів був в 1,5 рази вищим, порівняно з відповідними показниками хворих з тяжким перебігом захворювання (9,0 [6,0; 11,0] проти 6,0 [5,0;8,0], відповідно,  $p=0,03$ ).

Для підтвердження залежності змін параметрів гемограми від тяжкості перебігу вітряної віспи у дорослих хворих нами був використаний статистичний метод рангової кореляції  $\tau$ . За результатами проведеного аналізу була встановлена зворотна кореляція між показниками еритроцитів ( $\tau=-0,21$ ,  $p=0,03$ ) та моноцитів ( $\tau=-0,28$ ,  $p=0,004$ ). Дослідження кореляційних зв'язків між показниками лейкоцитів та паличкоядерних нейтрофілів статистично значущих відмінностей не показало ( $p>0,05$ ), проте встановлена тенденція до прямої кореляції відповідних параметрів з тяжкістю перебігу вітряної віспи у дорослих хворих ( $\tau=0,15$ ,  $p=0,11$  та  $\tau=0,18$ ,  $p=0,06$ , відповідно).

Більшість (43 – 86,0 %) хворих на вітряну віспу отримали специфічну терапію (ацикловір, валацикловір), тривалістю від 5 до 21 днів, в середньому 5,0 [5,0; 5,0]. Слід зазначити, що тривалість противірусної терапії у хворих з тяжким перебігом вітряної віспи була в 1,4 рази довша, порівняно зі строками прийому відповідних препаратів хворими з середньотяжким перебігом захворювання (7,0 [7,0; 8,0] проти 5,0 [5,0; 5,0], відповідно,  $p=0,000002$ ). Встановлено, що всі (10 – 100 %) хворі з тяжким перебігом

вітряної віспи отримали специфічну етіотропну терапію, з них 1 (10,0 %) пацієнт з переходом від ін'єкційних до пероральних форм препаратів. Антибактеріальна терапія була призначена майже половині (19 – 47,5 %) із середньотяжким та всім (10 – 100 %) пацієнтам з тяжким перебігом вітряної віспи, відповідно. Усі хворі отримали десенсибілізуючу та симптоматичну терапію.

Таким чином, вітряна віспа характеризувалася середньотяжким перебігом у більшості (80,0 %) хворих. Ускладнення реєструвалися у 66,0 % пацієнтів та представлені ураженням вісцеральних органів у 34,0 % хворих, приєднанням вторинної бактеріальної мікрофлори у 16,0 % хворих, розвитком офтальмологічних та неврологічних ускладнень у 12,0% та 4,0 % пацієнтів, відповідно.

### **3.2 Клініко-лабораторна характеристика перебігу оперізувального герпесу у дорослих залежно від тяжкості перебігу та розвитку ускладнень**

За результатами проведених досліджень встановлено, що всі хворі пов'язували захворювання на оперізувальний герпес з переохолодженням напередодні. У більшості пацієнтів (46 – 92,0 %) оперізувальний герпес виник вперше. Проте 4 (8,0 %) хворих вказували на наявність захворювання в анамнезі життя при цьому у двох пацієнтів з рецидивуючим перебігом захворювання попереднє загострення, госпіталізація та стаціонарне лікування оперізувального герпесу були 2-3 місяці назад.

Аналіз тяжкості перебігу оперізувального герпесу показав, що середньотяжкий перебіг захворювання зареєстровано у більшості (35 – 70,0 %) хворих, тяжкий перебіг – у третини (15 – 30,0 %) пацієнтів (рис. 3.4).



Хворі на вітряну віспу, %

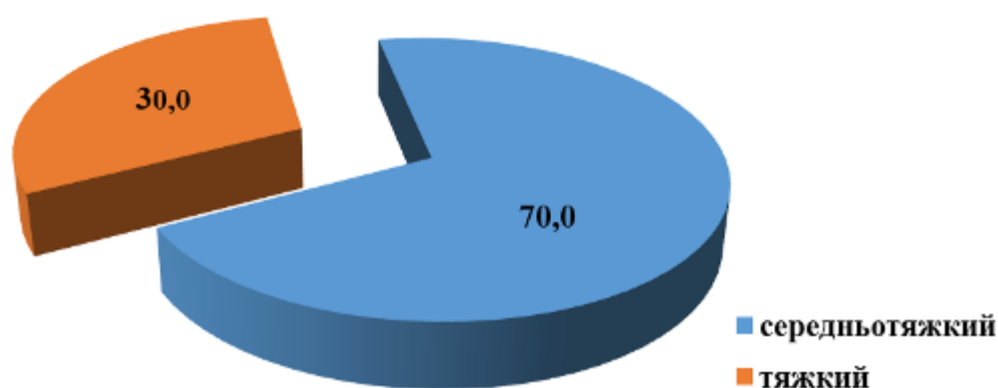


Рисунок 3.4 – Тяжкість перебігу оперізувального герпесу у дорослих (%).

Термін госпіталізації хворих від початку захворювання коливався від 2-ої до 15-ої доби від маніфестації оперізувального герпесу, в середньому склав 5,0 [4,0;7,0] день захворювання. Проте порівнюючи строки госпіталізації залежно від тяжкості перебігу оперізувального герпесу слід зазначити, що хворі з тяжким перебігом були госпіталізовані пізніше, на 3-15-й дні захворювання, в середньому на 7,0 [5,0;8,0] день, проти 2-12 днів госпіталізації хворих з середньотяжким перебігом, в середньому на 5,0 [4,0; 6,0] день ( $p=0,023$ ).

Вік хворих на оперізувальний герпес коливався від 27 до 85 років та в середньому складав 66,5 [55,0; 77,0] роки. Вікова структура була представлена переважно похилим та старечим віком – 17 (34,0 %) та 18 (36,0 %) особи, відповідно. Хворі молодого та середнього віку зустрічалися майже з однаковою частотою, у 8 (16,0 %) та 7 (14,0 %) особи, відповідно.

Аналіз тяжкості перебігу оперізувального герпесу залежно від вікової категорії показав, що серед 35 хворих з середньотяжким перебігом захворювання кожен третій був особою похилого та старечого віку (13 – 37,1 % та 12 – 34,3 %, відповідно), молодого віку (6 – 17,2 %), кожен десятий – середнього віку (4 – 11,4 %). Майже половину (7 – 46,7 %) хворих з тяжким перебігом оперізувального герпесу склали особи похилого віку, майже

третину (4 – 26,7 %) хворих – старечого віку, пацієнти молодого та середнього віку зустрічалися з однаковою частотою, 2 (13,3 %) особи, відповідно. Слід зазначити, що вікова структура хворих на оперізувальний герпес достовірно не відрізнялася у хворих з тяжким та середньотяжким перебігом захворювання ( $p>0,05$ ).

Порівняльний аналіз тяжкості оперізувального герпесу залежно від віку хворих показав, що медіана цього показника статистично не відрізнялася у пацієнтів з середньотяжким та тяжким перебігом захворювання та склала відповідно 66,0 [55,0; 77,0] років проти 67,0 [50,0; 76,0] років ( $p=0,56$ ).

Проведений аналіз клінічних проявів показав, що більш ніж половина (27 – 54,0 %) хворих вказували на наявність продромального періоду при маніфестації оперізувального герпесу, тривалістю від 1 до 5 діб, в середньому 2,0 [1,0; 4,0] дні. Серед 35 пацієнтів з середньотяжким перебігом продромальний період був у 15 (42,8 %) хворих тривалістю від 1 до 5 діб, в середньому склав 2,0 [1,0; 4,0] дні. У хворих з тяжким перебігом захворювання продромальний період реєструвався у 12 (80,0 %) пацієнтів, тривалістю від 1 до 5 діб, в середньому 2,0 [1,0; 3,5] дні. Слід зазначити, що наявність продромального періоду в 1,88 разів частіше реєструвалася у хворих з тяжким перебігом оперізувального герпесу, порівняно з хворими середньотяжким перебігом захворювання ( $p=0,04$ ). Тривалість продромального періоду оперізувального герпесу не впливала на тяжкість перебігу захворювання ( $p=0,60$ ) та на формування ускладнень ( $p=0,62$ ).

Продромальний період у хворих на оперізувальний герпес характеризувався розвитком інтоксикаційного, больового та астеновегетативного синдромів. Інтоксикаційний синдром проявлявся підвищенням температури тіла до субфебрильного рівня у всіх (15 – 100 %) хворих з тяжким, та у кожного п'ятого (7 – 20,0 %) з середньотяжким перебігом захворювання ( $p=0,000001$ ). У всіх хворих з наявним продромальним періодом незалежно від тяжкості перебігу оперізувального герпесу маніфестації захворювання передували астеновегетативний синдром

у вигляді слабкості, нездужання, ломоти у тілі, а також больовий синдром наростаючого характеру в проекції уражених нервів в місцях появи майбутньої висипки.

Період висипу тривав від 2 до 12 діб, в середньому складав 5,0 [4,0; 6,0] днів, та характеризувався появою характерної поліморфної висипки (папули, везикули, пустули, мокнучі шкірочки) в проекції уражених дерматомів. Поява висипу супроводжувалася підсиленням проявів інтоксикаційного, больового та астеновегетативного синдромів. Тривалість підсипань при середньотяжкому перебігу оперізувального герпесу більше ніж у половини (23 – 65,7 %) хворих становила від 2 до 5 діб, майже у третини (10 - 28,6 %) – від 6 до 10 діб та у 2 (5,7 %) пацієнтів – від 11 до 12 діб. Майже у всіх (13 – 86,7 %) хворих з тяжким перебігом захворювання період висипу тривав від 2 до 5 діб, у 2 (13,3 %) пацієнтів – 6 діб. Слід зазначити, що тривалість появи нових елементів висипу не залежала від тяжкості перебігу захворювання, та склала від 2 до 12 діб, в середньому 5,0 [3,0; 6,0] дні при середньотяжкому перебігу оперізувального герпесу проти 2-6 діб, середньому 5,0 [4,0; 5,0] дні при тяжкому перебігу ( $p=0,44$ ).

Поява висипу та період нових підсипань у більшості (35 – 70,0 %) хворих на оперізувальний герпес супроводжувалися підвищенням температури тіла до субфебрильних та фебрильних цифр. При середньотяжкому перебігу захворювання підвищення температури тіла спостерігалось у 24 (68,6 %) хворих, переважно до фебрильних (38-40°C) цифр – у 13 (37,2 %) пацієнта.

Гіпертермія до субфебрильного (37,1-37,8°C) рівня та нормотермія серед хворих з середньотяжким перебігом оперізуваного герпесу зустрічалися з однаковою частотою, у третини (11 – 31,4 %) хворих, відповідно. При тяжкому перебігу захворювання у половини (8 – 53,3 %) хворих реєструвалося підвищення температури тіла до 38,1-39,2°C, у кожного п'ятого (3 – 20,0 %) – до 37,2-37,8°C, у кожного четвертого (4 – 26,7 %) спостерігалась норма термія. Статистично значущих розбіжностей

підвищення температури тіла залежно від тяжкості перебігу оперізувального герпесу не виявлено ( $p > 0,05$ ), була лише тенденція до підвищення температури тіла до фебрильного рівня у хворих з тяжким перебігом – у кожного другого хворого (53,3 %) проти кожного третього (37,2 %) з середньотяжким перебігом захворювання ( $p = 0,29$ ).

Період висипу характеризувався у більшості (22 – 62, 9 %) хворих з середньотяжким та у всіх (15 – 100 %) хворих з тяжким перебігом оперізувального герпесу на 2-3-й дні захворювання розвитком пустулізації, яка статистично значуще частіше відзначалася за умов тяжкого перебігу захворювання ( $p = 0,04$ ).

В період висипу больовий синдром у всіх хворих (50 – 100 %) був наростаючого характеру, з іррадіацією за ходом уражених нервів та тимчасовим зменшенням інтенсивності болю після прийому нестероїдних протизапальних препаратів. Слід зазначити, що біль в проекції уражених дерматомів реєструвалася у кожного третього (11 – 31,4 %) з середньотяжким та у всіх (15 – 100 %) хворих з тяжким перебігом оперізувального герпесу ( $p = 0,0001$ ).

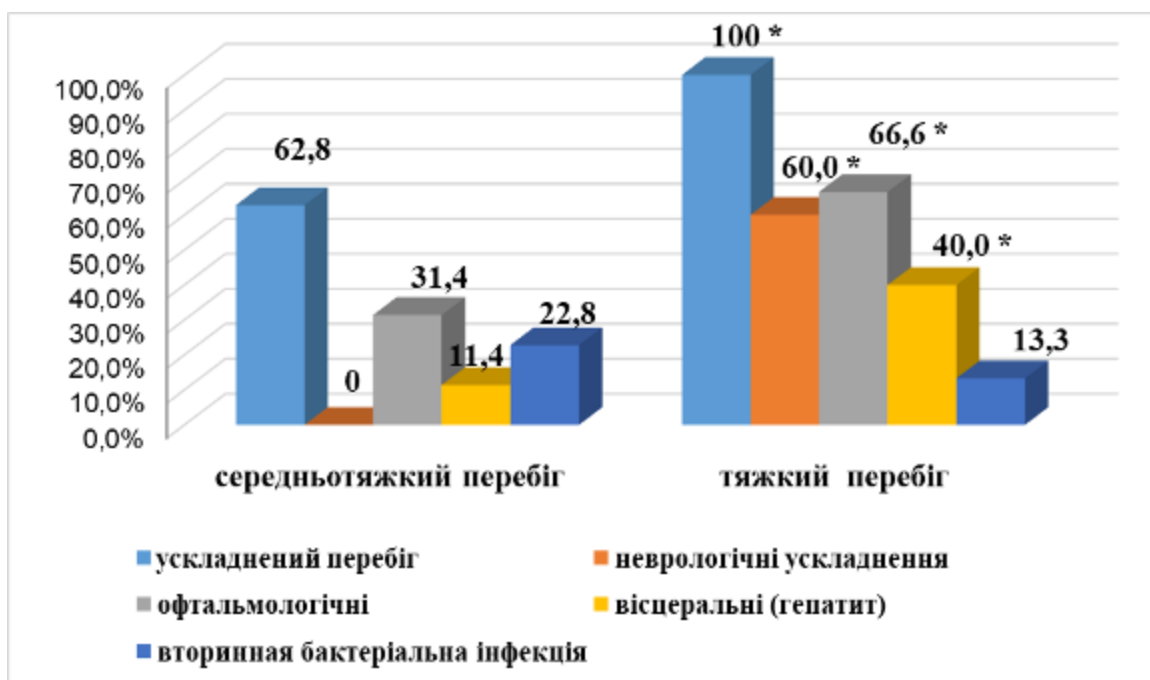
У госпіталізованих пацієнтів були зареєстровані такі форми оперізувального герпесу: локалізована з ураженням шкіри голови, шиї, тулуба, верхніх та нижніх кінцівок – у 42 (84,0 %) хворих, дисемінована – у 5 (10,0 %), та генералізована форми захворювання – у 3 (6,0 %) хворих.

Проведений порівняльний аналіз частоти розвитку цих клінічних форм у хворих на оперізувальний герпес залежно від тяжкості захворювання показав, що при середньотяжкому перебігу захворювання у більшості реєструвалася гангліошкірна форма захворювання з ураженням шкіри голови та шиї – у 22 (62,8 %) хворих, з ураженням шкіри тулуба, верхніх та нижніх кінцівок – у 8 (22,8 %) хворих. У 5 (14,3 %) хворих на оперізувальний герпес розвинулась дисемінована форма захворювання, з первинним ураженням шкіри голови та в подальшому появою специфічного висипу шкіри тулуба та кінцівок. Серед хворих з тяжким перебігом оперізувального герпесу

реєструвалася переважно локалізована форма з ураженням шкіри голови та шиї – у 11 (73,3 %), шкіри тулуба – у 1 (6,7 %) хворих. Генералізована форма спостерігалась у 3 (20,0 %) хворих з тяжким перебігом захворювання та характеризувалась ураженням не лише шкірних нервових гангліїв, а й вісцеральних.

Розвиток локалізованої форми оперізувального герпесу реєструвався з однаковою частотою незалежно від тяжкості перебігу захворювання - у 30 – 85,6 % хворих з середньотяжким та у 12 – 80,0 % хворих з тяжким перебігом, відповідно ( $p>0,05$ ). Встановлена тенденція до частішого ураження шкіри тулуба та кінцівок у хворих з середньотяжким перебігом, порівняно з хворими з тяжким перебігом оперізувального герпесу (22,8 % проти 6,7 %, відповідно), проте статистично значущої різниці не виявлено ( $p=0,18$ ). Слід зазначити, що розвиток дисемінованої форми захворювання супроводжувався виключно середньотяжким, а генералізованої форми – виключно тяжким перебігом оперізувального герпесу.

Аналіз розвитку ускладнень у дорослих хворих на оперізувальний герпес показав їх формування у більшості пацієнтів (37 – 74,0 %). Спектр ускладнень був такий: ураження центральної нервової системи (6 – 12,0 %), вестибулокохлеарного ганглію з розвитком синдрому Рамсея-Ханта (3 – 6,0 %), закінчень зорового нерву з ураженням очей (21 – 42,0 %), отит (2 – 4,0 %), ураженням вісцеральних органів з розвитком гепатиту (10 – 20,0 %), приєднання вторинної бактеріальної інфекції (10 – 20,0 %). При порівнянні частоти розвитку ускладнень залежно від тяжкості захворювання в цілому було встановлено, що у хворих з тяжким перебігом оперізувального герпесу ускладнення розвивалися частіше, порівняно з хворими з середньотяжким перебігом (100 % проти 62,8 %, відповідно,  $p=0,04$ ) (рис. 3.5).



Примітка. \* - різниця достовірна, порівняно з середньотяжким перебігом ( $p < 0,05$ ).

Рисунок 3.5 – Спектр ускладнень оперізувального герпесу у дорослих, в залежності від тяжкості перебігу захворювання (%).

Ускладнення офтальмологічного характеру при середньотяжкому перебігу оперізувального герпесу розвинулися у 31,4 % (11 із 35) хворих, зокрема у кожного третього (11 – 31,4 %) – гострий блефарокон'юнктивіт, у кожного п'ятого (8 – 22,8 %) – реактивний набряк повік. У більшості (10 – 66,6 %) пацієнтів з тяжким перебігом на 2-3-й дні захворювання в період появи нових елементів висипу мало місце ураження зорового нерву розвитком блефарокон'юнктивіту (5 – 33,3 %), реактивного набряку повік (4 – 26,7 %), кератоувеїту (3 – 20,0 %), підгострого кон'юнктивіту (1 – 6,7 %), герпетичного іридоцикліту (1 – 6,7 %). У 1 хворої внаслідок ураження зорового нерву на 5-й день захворювання розвинувся субкон'юнктивальний крововилив. Слід зазначити, що офтальмологічні ускладнення в 2,1 рази частіше реєструвалися у хворих з тяжким перебігом оперізувального герпесу, порівняно з розвитком даних ускладнень у хворих з середньотяжким перебігом (66,6 % проти 31,4 %,  $p=0,02$ ).

У 2 (13,3 %) пацієнтів з тяжким перебігом оперізувального герпесу на 4-5-й дні захворювання реєструвався розвиток гострого середнього отиту, який характеризувався появою болю у вушній раковині «стріляючого» характеру, погіршенням слуху, з незначними виділеннями серозного характеру.

Вторинна суперінфекція елементів висипу з розвитком вторинної бактеріальної інфекції реєструвалась у 8 (22,8 %) хворих з середньотяжким та у 2 (13,3 %) хворих з тяжким перебігом оперізувального герпесу. Слід зазначити, що частота розвитку ускладнень, пов'язаних з приєднанням вторинної бактеріальної мікрофлори, не залежала від тяжкості перебігу оперізувального герпесу ( $p > 0,05$ ).

Неврологічні ускладнення реєструвалися виключно у хворих з тяжким перебігом захворювання. Так, у кожного п'ятого (3 – 20,0 %) хворого з тяжким перебігом оперізувального герпесу спостерігався розвиток синдрому Рамсея-Ханта, який характеризувався одностороннім ураженням колінчатого вузла, сьомої пари черепно-мозкових нервів та появою в перші дні захворювання висипки на шкірі зовнішнього слухового проходу, появою болю у вусі, відчуття «пострілів», шуму. В подальшому спостерігалось зниження слуху, ураження слизової оболонки барабанної перетинки, м'якого та твердого піднебіння, язика, приєднання запаморочення, нудоти, блювання. Слід зазначити, що у 2 пацієнтів внаслідок ураження лицьового нерву розвинувся односторонній параліч мимічної мускулатури, який характеризувався асиметрією обличчя, згладженістю носо-губного трикутника, онімінням ураженої половини.

Ураження центральної нервової системи з розвитком серозного менінгіту реєструвалось майже у половини (6 – 40,0 %) пацієнтів з тяжким перебігом оперізувального герпесу. На 3-6-й дні захворювання у хворих з'являлись скарги на цефалгію наростаючого характеру, не зменшуючись при прийомі анальгетиків, нестероїдних протизапальних препаратів,

запаморочення, нудоту, блювання, дезорієнтацію у просторі та часі, заторможеність.

Вісцеральні ускладнення були представлені ураженням клітин печінки з розвитком гепатиту та характеризувались появою неприємного присмаку у роті, зниження апетиту, відчуттям тяжкості у правому підребер'ї в проекції локалізації печінки, підвищенням аланін амінотрансферази, тимолової проби. Формування гепатиту при тяжкому перебігу (6 – 40,0 % хворих) реєструвалось в 3,5 рази частіше ( $p=0,02$ ), порівняно з хворими з середньотяжким перебігом оперізувального герпесу (4 – 11,4 % хворих).

Дисемінована форма розвинулася у 5 (10,0 %) хворих, характеризувалась виключно тяжким перебігом захворювання, супроводжувалась появою перших елементів висипу на шкірі обличчя (1) та тулубу (4), з поступовим відсівом папул, везикул, пустул по всьому шкіряному покриву. Серед пацієнтів з дисемінованою формою оперізувального герпесу у 3 хворих реєструвався розвиток ускладнень, а саме гепатиту (2), гострого блефарокон'юнктивіту (1), реактивного набряку повік (1), вторинної бактеріальної інфекції (1).

Генералізована форма оперізувального герпесу розвинулась у 3 (6,0 %) хворих та характеризувалась виключно тяжким перебігом захворювання, з ураженням нервової системи та розвитком серозного менінгіту (3), синдрому Рамсея-Ханта (1), ураженням слизових оболонок очей, вух, ротоглотки та розвитком підгострого кон'юнктивіту (1), середнього катарального отиту (1), стоматиту (1), приєднанням вторинної бактеріальної інфекції (2).

Аналіз частоти супутньої соматичної патології показав її наявність у більшості хворих на оперізувальний герпес (36 – 72,0 %). Супутня соматична патологія була представлена ішемічною хворобою серця (24 – 48,0 %), гіпертонічною хворобою різного ступеня (22 – 44,0 %), цукровим діабетом першого та другого типу (4 – 8,0 %), дисциркуляторною енцефалопатією змішаного генезу (13 – 26,0 %), аденомою простати (2 – 4,0 %) та хронічним простатитом (1 – 2,0 %), хронічними захворюваннями очей, а саме



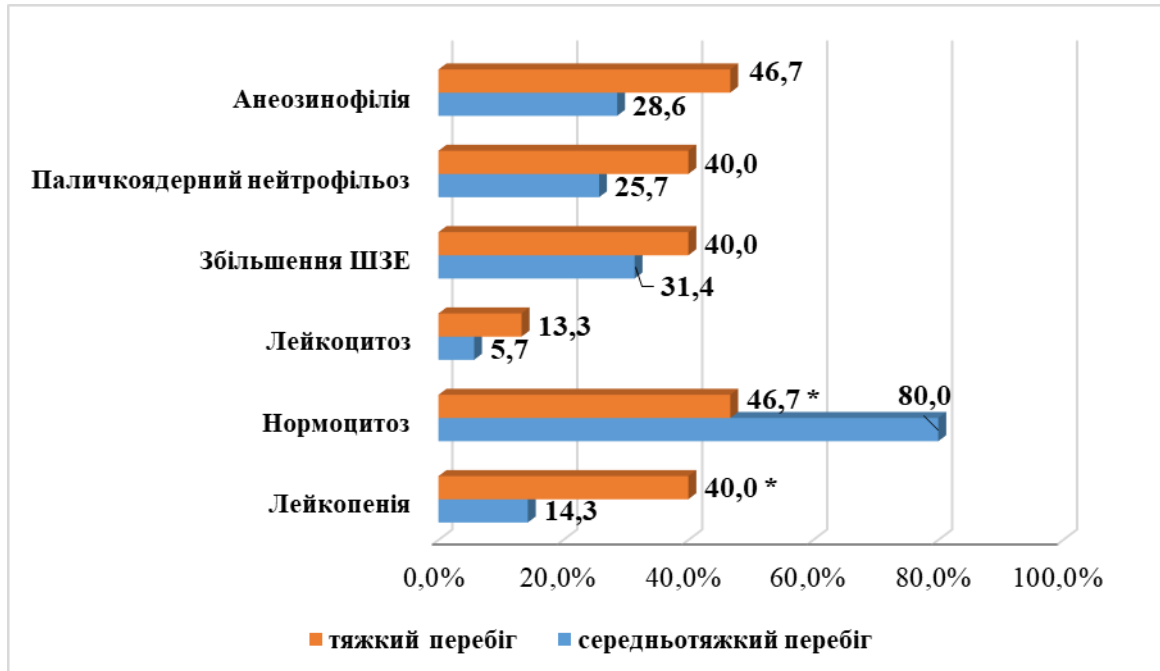
катарактою (2 – 4,0 %), глаукомою (3 – 6,0 %), амаврозом (1 – 2,0 %); захворюваннями щитовидної залози: вузловим зобом (1 – 2,0 %), гіпопаратиреозом (1 – 2,0 %), гіпотиреозом (1 – 2,0 %); захворюваннями нирок, зокрема хронічним пієлонефритом (3 – 6,0 %), сечокам'яною хворобою (4 – 8,0 %); гепатобіліарної системи: хронічним холецистопанкреатитом (10 – 20,0 %), жовчокам'яною хворобою (2 – 4,0 %); захворюваннями легень, а саме бронхіальною астмою (3 – 6,0 %), хронічним обструктивним захворюванням легень з наявністю обструкції та легеневої недостатності (1 – 2,0 %); хворобою Паркінсона (2 – 4,0 %) та анемією (1 – 2,0 %). У переважній більшості хворих (30 – 60,0 %) реєструвалось одночасно декілька соматичних захворювань.

При цьому наявність супутньої патології не впливала на тяжкість перебігу оперізувального герпесу у дорослих ( $p > 0,05$ ), а саме супутня соматична патологія була виявлена у 26 (74,3 %) хворих з середньотяжким та у 10 (66,7 %) пацієнтів з тяжким перебігом.

Аналіз гемограми хворих на оперізувальний герпес показав, що при госпіталізації у більшості (35 – 70,0 %) пацієнтів виявлявся нормоцитоз, у кожного п'ятого (11 – 22,0 %) – лейкопенія, у 4 (8,0 %) спостерігалось підвищення кількості лейкоцитів в крові.

При дослідженні змін показників гемограми, в залежності від тяжкості перебігу захворювання було виявлено, що у хворих з тяжким перебігом оперізувального герпесу в 2,79 рази частіше ( $p = 0,04$ ) реєструвалась лейкопенія, в межах від  $2,4 \cdot 10^{12}/л$  до  $3,8 \cdot 10^{12}/л$ , порівняно з хворими з середньотяжким перебігом, в межах від  $2,2 \cdot 10^{12}/л$  до  $3,9 \cdot 10^{12}/л$ , (у 6 – 40,0 % проти 5 – 14,3 % хворих, відповідно) та в 1,7 рази рідше ( $p = 0,02$ ) виявлявся нормоцитоз (у 7 – 46,7 % хворих з тяжким проти 28 – 80,0 % хворих з середньотяжким перебігом захворювання) (рис.3.6). Розвиток лейкоцитозу в периферійній крові реєструвався у 13,3 % хворих з тяжким перебігом, у межах від  $10,2 \cdot 10^{12}/л$  до  $12,4 \cdot 10^{12}/л$ , проти 5,7 % хворих з середньотяжким перебігом, в межах від  $11 \cdot 10^{12}/л$  до  $12 \cdot 10^{12}/л$ , та статистично не залежав від

тяжкості перебігу оперізувального герпесу ( $p=0,67$ ). Збільшення швидкості зсідання крові не залежало від тяжкості перебігу захворювання та реєструвалося у 6 (40,0%) хворих з тяжким та у 11 (31,4 %) хворих з середньотяжким перебігом оперізувального герпесу ( $p=0,64$ ) (рис.3.6).



Примітка. \* - різниця достовірна, порівняно з відповідними параметрами хворих з середньотяжким перебігом оперізувального герпесу ( $p<0,05$ ).

Рисунок 3.6 – Частота реєстрації змін показників гемограми хворих на оперізувальний герпес залежно від тяжкості перебігу (%).

Аналіз лейкоформули показав, що у кожного третього (15 – 30,0 %) хворого в крові відзначався паличкоядерний нейтрофіліоз, у межах від 7 до 14 %, в середньому 8,0 [8,0;11,0]. Так, у хворих з тяжким перебігом захворювання в 1,56 рази частіше реєструвалося збільшення паличкоядерних нейтрофілів, у межах 8,0 [8,0;8,0], порівняно з показниками хворих з середньотяжким перебігом оперізувального герпесу, у межах 8,0 [8,0; 11,0], (у 6 - 40,0 % хворих проти 9 – 25,7 % хворих, відповідно). Слід зазначити, що розвиток нейтрофіліозу зі зсувом лейкоцитарної формули вліво не залежав від тяжкості перебігу захворювання ( $p=0,43$ ). Відсутність еозинофілів реєструвалась у третини (17 – 34, 0%) хворих на оперізувальний герпес,

зокрема майже у кожного другого (7 – 46,7 %) хворого з тяжким та майже у кожного третього (10 – 28,6 %) пацієнта з середньотяжким перебігом захворювання. Розвиток анеозинофілії в периферійній крові хворих на оперізувальний герпес не залежав від тяжкості перебігу захворювання ( $p=0,32$ ) (рис.3.6).

При дослідженні кількісних показників гемограми, залежно від тяжкості перебігу оперізувального герпесу у дорослих хворих, достовірно значущої різниці не виявлено ( $p>0,05$ ).

Всі (50 – 100 %) хворі на оперізувальний герпес отримали специфічну терапію (ацикловір, валацикловір), тривалістю від 7 до 20 днів, в середньому 7,0 [7,0; 10,0]. Серед 15 хворих з тяжким перебігом майже кожний другий (7 – 46,7 %) отримав протівірусну терапію з переходом від ін'єкційних до пероральних форм препаратів. Антибактеріальна терапія була призначена 10 (28,6 %) та 15 (100 %) пацієнтам із середньотяжким та тяжким перебігом, відповідно. Усі хворі отримали знеболювальну, традиційну патогенетичну та симптоматичну терапію.

Таким чином, оперізувальний герпес у дорослих хворих характеризувався середньотяжким перебігом у 70,0 % хворих, розвитком різних клінічних форм, а саме локалізованої форми у 84,0 % хворих, дисемінованої – у 10,0 % пацієнтів, генералізованої – у 6,0 %: хворих. Ускладнений перебіг реєструвався у 74,0 % та представлений розвитком неврологічних, офтальмологічних, вісцеральних (гепатит) ускладнень, приєднанням вторинної бактеріальної мікрофлори.

### **Резюме**

Вітряна віспа у дорослих переважно мала середньотяжкий перебіг (80,0 %) з розвитком ускладнень більш ніж у половини хворих (66,0 %). Тяжкий перебіг, на відміну від середньотяжкого, частіше реєструвався у молодих осіб, ніж у юних (80,0 % проти 20,0 %,  $p<0,05$ ) та асоціювався з пізнішою госпіталізацією ( $p=0,04$ ), більш вираженою лихоманкою ( $p=0,04$ ),

тривалішим періодом висипу ( $p=0,0001$ ) з пустулізацією елементів (в 1,9 рази,  $p=0,02$ ), частішим розвитком ускладнень (110 % проти 57,6 %,  $p=0,04$ ) насамперед за рахунок вісцеральних ( $p=0,03$ ).

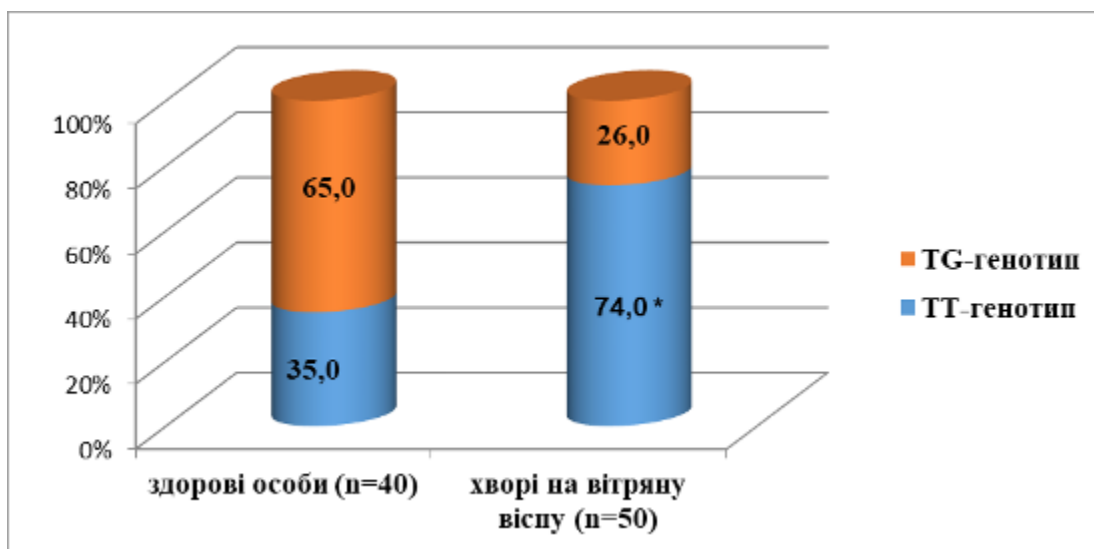
Оперізувальний герпес у дорослих мав переважно середньотяжкий перебіг (70,0 %) з розвитком рецидивів у 8,0 % пацієнтів. Тяжкий перебіг, на відміну від середньотяжкого, асоціювався з пізнішою госпіталізацією ( $p=0,023$ ), частішою появою продрому (в 1,88 разів,  $p=0,04$ ), характеризувався пустулізацією елементів висипу (100 % проти 62,9 %,  $p=0,04$ ), болем в проекції уражених дерматомів (100 % проти 31,4 %,  $p=0,0001$ ), генералізацією процесу (20,0 %), розвитком неврологічних ускладнень (60,0 %), частішим формуванням офтальмологічних (66,6 % проти 31,4 %,  $p=0,02$ ) та вісцеральних (40,0 % проти 11,4 %,  $p=0,02$ ) ускладнень, лейкопенією (в 2,79 рази,  $p=0,04$ ).

Матеріали даного розділу висвітлені в наукових працях та доповідях [187-190].

**РОЗДІЛ 4**  
**РОЛЬ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНІВ ІЛ-10 ТА TLR-2 (RS5743708)**  
**У ДОРΟΣЛИХ ХВОРИХ НА ВІТРЯНУ ВІСПУ ТА**  
**ОПЕРІЗУВАЛЬНІЙ ГЕРПЕС**

**4.1 Клініко-лабораторні прояви та частота розвитку ускладнень у хворих на вітряну віспу залежно від поліморфізму гену ІЛ-10 в різних локусах rs 1800872 та rs 1800896**

За результатами дослідження впливу генетичного поліморфізму ІЛ-10 rs 1800872 в розвитку вітряної віспи було виявлено, що генотип ТТ гену ІЛ-10 (rs 1800872) реєструвався достовірно частіше у госпіталізованих хворих на вітряну віспу, порівняно зі здоровими особами. Так, генотип ТТ виявлявся у 37 (74,0 %) хворих на вітряну віспу проти 14 (35,0 %) здорових осіб ( $\chi^2 = 13,76$ ,  $p = 0,0002$ ) (рис.4.1).



Примітка. \* – різниця достовірна, порівняно зі здоровими людьми ( $p < 0,05$ ).

Рисунок 4.1 – Частота реєстрації поліморфізму гену ІЛ-10 (rs 1800872) у дорослих хворих на вітряну віспу та здорових осіб (%).

Встановлена в нашому дослідженні статистично значущо вища (в 2,1 рази частіше, порівняно зі здоровими особами) частота реєстрації генотипу ТТ гену ІЛ-10 (rs 1800872) дозволяє стверджувати про підвищену сприйнятливність до інфікування вірусом *Varicella-Zoster* з подальшою клінічною маніфестацією захворювання, що потребує госпіталізації (рис. 4.1).

Аналіз ролі поліморфізму гену ІЛ-10 (rs 1800872) в формуванні різного ступеня тяжкості перебігу вітряної віспи показав, що у хворих з середньотяжким перебігом вітряної віспи ТТ-генотип виявлявся в 1,93 рази частіше, порівняно зі здоровими особами, у 27 (67,5 %) хворих проти 14 (35,0 %) здорових осіб, відповідно ( $p=0,004$ ). Водночас, носійство ТТ-генотипу гену ІЛ-10 (rs 1800872) обумовлювало в 2,86 рази частіше формування тяжкого перебігу вітряної віспи, порівняно зі здоровими особами ( $p=0,0002$ ) (табл.4.1).

Таблиця 4.1 – Порівняння частоти реєстрації поліморфізму гену ІЛ-10 (rs 1800872) у хворих на вітряну віспу залежно від тяжкості перебігу захворювання, абс (%)

Показник	Здорові люди (n=40)	Хворі на вітряну віспу (n=50)	
		Середньотяжкий перебіг (n=40)	Тяжкий перебіг (n=10)
Генотип ТТ	14 (35,0 %)	27 (67,5 %) *	10 (100 %) **
Генотип TG	26 (65,0 %)	13 (32,5 %)	0 (0 %)

Примітка. \* – різниця достовірна, порівняно зі здоровими особами,  $p<0,05$ ; \*\* – порівняно з хворими з середньотяжким перебігом вітряної віспи ( $p=0,04$ ).

При дослідженні генетичного поліморфізму гену ІЛ-10 (rs 1800872) серед хворих на вітряну віспу нами було встановлено, що у всіх (10 – 100 %) хворих з тяжким перебігом виявлявся ТТ-генотип гену ІЛ-10 (rs 1800872) та

реєструвався в 1,48 рази частіше, порівняно з хворими з середньотяжким перебігом (у 27 – 67,5 % хворих) захворювання ( $p=0,04$ ) (табл.4.1).

Для вивчення ролі однонуклеотидного поліморфізму гену ІЛ-10 в тяжкості перебігу захворювання, формування ускладнень та розвитку певного спектру ускладнень вітряної віспи у дорослих хворих нами був використаний статистичний точний критерій Фішера (F), де  $p<0,05$ . За допомогою точного критерій Фішера (F) нами було підтверджено зв'язок генотипу ТТ гену ІЛ-10 (rs 1800872) з ризиком розвитку тяжкого перебігу вітряної віспи у дорослих ( $p=0,04$ ) (табл. 4.2).

Таблиця 4.2 –Залежність перебігу вітряної віспи та розвитку різних ускладнень від поліморфізму гену ІЛ-10 (rs 1800872), абс (%)

Показник	ТТ	TG	p (F)
Тяжкість перебігу:			
➤ тяжкий (n = 10)	10 (100 %)	0 (0 %)	p=0,04
➤ середньотяжкий (n = 40)	27 (67,5 %)	13 (32,5 %)	
Розвиток ускладнень:			
➤ ускладнений (n=33)	25 (75,7 %)	8 (24,3 %)	p=0,47
➤ неускладнений (n=17)	12 (70,6 %)	5 (29,4 %)	
Вісцеральні (гепатит, пневмонія, бронхіт, катаральний отит) (n=17)	17 (100 %)	0 (0 %)	p=0,002
Гепатит (n=13)	13 (100 %)	0 (0 %)	p=0,01
Пневмонія (n=4)	4 (100 %)	0 (0 %)	p=0,28
Офтальмологічні (n=6)	5 (83,3 %)	1 (16,7 %)	p=0,50
Вторинна бактеріальна інфекція (n=8)	1 (12,5 %)	7 (87,5 %)	p=0,0001

Аналіз частоти розвитку ускладнень у хворих на вітряну віспу за наявності різних генотипів гену ІЛ-10 (rs 1800872) статистично значущих відмінностей не виявив ( $p>0,05$ ). Так, у більшості хворих з ускладненим та

неускладненим перебігом реєструвався TT-генотип (у 25 – 75,7 % та 12 – 70,6 % хворих, відповідно), TG-генотип гену ІЛ-10 (rs 1800872) виявлений у чверті (8 – 24,3 %) хворих з ускладненим та у третини (5 – 29,4 %) хворих з неускладненим перебігом вітряної віспи, відповідно ( $p=0,47$ ) (табл. 4.2).

Проте встановлено, що поліморфізм гену ІЛ-10 (rs 1800872) мав вплив на розвиток окремих ускладнень вітряної віспи у дорослих ( $p<0,05$ ). Так, TT-генотип гену ІЛ-10 (rs 1800872) виявлявся у всіх (17 – 100 %) хворих з розвитком вісцеральних ускладнень ( $p=0,002$ ), які були представлені токсичним гепатитом (13 – 26,0 %) та позагоспітальної пневмонією (4 – 8,0 %) (табл. 4.2). Дослідження спектру вісцеральних ускладнень показало, що носійство TT-генотипу гену ІЛ-10 (rs 1800872) має статистично значущий вплив лише на формування гепатиту ( $p=0,01$ ) (табл. 4.2).

При визначенні впливу поліморфізму гену ІЛ-10 (rs 1800872) в формуванні офтальмологічних та неврологічних ускладнень вітряної віспи у дорослих статистично значущих відмінностей не виявлено ( $p>0,05$ ). Проте, слід зазначити, що у всіх (2 – 100 %) хворих з ураженням нервової системи, яке характеризувалося розвитком енцефаліту (1) та токсичною енцефалопатією з синдромом лікворно-динамічних порушень, реєструвався TT-генотип гену ІЛ-10 (rs 1800872) ( $p>0,05$ ). Офтальмологічні ускладнення були представлені кон'юнктивітом (3), кератокон'юнктивітом (1), блефарокон'юнктивітом (1), блефаритом (1), розвиток яких також не залежав від генетичного поліморфізму гену ІЛ-10 (rs 1800872) ( $p>0,05$ ) (табл. 4.2).

У більшості (7 – 87,5 %) хворих з формуванням ускладнень, пов'язаних з приєднанням вторинної бактеріальної мікрофлори, реєструвався TG-генотип гену ІЛ-10 (rs 1800872) та асоціювався з розвитком стрептодермії ( $p=0,0001$ ) (табл. 4.2).

При дослідженні частоти реєстрації змін показників периферійної крові хворих на вітряну віспу, залежно від однонуклеотидного поліморфізму гену ІЛ-10 (rs 1800872) статистично значущих відмінностей не виявлено ( $p>0,05$ ). Так, аналіз параметрів гемограми показав, що лейкопенія реєструвалася у 5



(13,5 %) хворих з ТТ-генотипом, в межах від  $1,6 \cdot 10^9/\text{л}$  до  $3,5 \cdot 10^9/\text{л}$ , та у 1 (7,7 %) хворого з ТG-генотипом гену ІЛ-10 (rs 1800872), рівень якої складав  $3,5 \cdot 10^9/\text{л}$  ( $p=0,76$ ). У більшості хворих на вітряну віспу виявлявся нормоцитоз, зокрема у хворих з носійством ТG-генотипу гену ІЛ-10 (rs 1800872) в 1,27 рази частіше реєструвався незмінний рівень лейкоцитів в периферійній крові, порівняно з хворими з ТТ-генотипом (у 27 - 72,9 % проти 12 - 92,3 % хворих, відповідно). Проте слід зазначити, що була встановлена лише тенденція до частішої реєстрації нормоцитозу в крові хворих з носійством ТG-генотипу гену ІЛ-10 (rs 1800872), статистично значущої різниці не виявлено ( $p=0,31$ ).

В результаті дослідження впливу генетичного поліморфізму гену ІЛ-10 (rs 1800872) на формування лейкоцитозу та підвищення швидкості зсідання крові була виявлена тенденція до підвищення кількості лейкоцитів, в межах від  $9,2 \cdot 10^9/\text{л}$  до  $13,5 \cdot 10^9/\text{л}$ , та швидкості зсідання еритроцитів тільки у носіїв ТТ-генотипу, порівняно з хворими з ТG-генотипом (у 5 – 13,5 % хворих проти 0%, відповідно,  $p=0,47$ ; та у 7 – 18,9 % хворих проти 0%, відповідно,  $p=0,31$ ).

При аналізі лейкоформули встановлено, що поліморфізм гену ІЛ-10 (rs 1800872) не впливав на розвиток паличкоядерного нейтрофільозу та анеозинофілії в периферійній крові хворих на вітряну віспу. Так, паличкоядерний нейтрофільоз виявлявся майже з однаковою частотою у більшості хворих з ТТ- та ТG-генотипами, у 23 (62,2 %) та у 8 (61,5 %) хворих, відповідно ( $p=0,98$ ). Анеозинофілію зафіксовано більше ніж у половини (21 – 56,6 %) хворих з ТТ-генотипом та у більшості (8 – 61,5 %) пацієнтів з носійством ТG-генотипу ( $p=0,81$ ).

При порівнянні показників гемограми залежно від поліморфізму гену ІЛ-10 rs 1800872 у хворих на вітряну віспу виявлено, що у пацієнтів з носійством ТТ-генотипу рівень лейкоцитів був в 1,4 рази вище, порівняно з

хворими з TG-генотипом ( $p=0,04$ ). Дослідження інших параметрів гемограми статистично значущих відмінностей не встановило (табл.4.3).

Таблиця 4.3 – Порівняльна характеристика параметрів загального аналізу крові залежно від поліморфізму гену ІЛ-10 (rs 1800872) у дорослих хворих на вітряну віспу, Me [Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>]

Показник, одиниці вимірювання	Хворі на вітряну віспу (n=50)		p
	ТТ (n=37)	TG (n=13)	
1	2	3	4
Еритроцити, $10^{12}/л$	4,5 [4,3; 4,8]	4,8 [4,5; 5,0]	0,27
Гемоглобін, г/л	149,0 [137,0; 158,0]	158,0 [145,0; 168,0]	0,19
Лейкоцити, $10^9/л$	5,6 [4,0; 7,2]	4,0 [4,0; 5,0]	0,04
ШЗЕ, мм/год	7,0 [4,0; 15,0]	5,0 [3,0; 10,0]	0,19
Еозинофіли, %	0,0 [0,0; 1,0]	0,0 [0,0; 1,0]	0,63
Паличкодерні, %	8 [4,0; 15,0]	8,0 [5,0; 9,0]	0,36
Сегментоядерні, %	45,0 [40,0; 56,0]	49,0 [45,0; 55,0]	0,32
Лімфоцити, %	34,0 [21,0; 42,0]	36,0 [27,0; 38,0]	0,92

За допомогою методу рангової кореляції нами була встановлена зворотна кореляція між генетичним поліморфізмом гену ІЛ-10 та кількісним рівнем лейкоцитів в периферійній крові хворих на вітряну віспу ( $\tau=-0,24$ ,  $p=0,01$ ).

Аналіз біохімічних показників крові хворих на вітряну віспу показав, що у носіїв ТТ-генотипу активність аланінамінотрансферази в крові була вище (в 1,28 рази,  $p=0,03$ ), порівняно з носіями TG-генотипу гену ІЛ-10 (rs 1800872). Дослідження інших параметрів статистично значущих відмінностей не показало (табл.4.4).

Таблиця 4.4 – Порівняльна характеристика параметрів біохімічного аналізу крові залежно від поліморфізму гену ІЛ-10 (rs 1800872) у дорослих хворих на вітряну віспу, Me [Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>]

Показник, одиниці вимірювання	Хворі на вітряну віспу (n=50)		p
	1	2	
Загальний білірубін, мкмоль/л	11,8 [10,7; 12,6]	11,6 [10,0; 14,25]	0,87
АЛТ, ммоль/л	0,68 [0,55; 1,45] *	0,53 [0,29; 0,8]	0,03
Тимолова проба, S-H	3,0 [1,9; 4,1]	2,25 [1,7; 2,8]	0,18
Креатинін, мкмоль/л	100,1 [89,1; 121,0]	105,0 [99,0; 117,0]	0,54
Сечовина, ммоль/л	4,5 [3,7; 5,6]	5,0 [4,4; 5,8]	0,17
Глюкоза крові, ммоль/л	4,25 [3,9; 4,8]	4,7 [3,3; 5,25]	0,81

За результатами застосування методу рангової кореляції нами були встановлені кореляційні зв'язки між однонуклеотидним поліморфізмом гену ІЛ-10 (rs 1800872) та біохімічними показниками крові дорослих хворих на вітряну віспу ( $p < 0,05$ ). Так, у хворих на вітряну віспу визначався зворотній кореляційний зв'язок між поліморфізмом гену ІЛ-10 (rs 1800872) та активністю аланінамінотрансферази в крові ( $\tau = -0,26$ ,  $p = 0,01$ ). Встановлена асоціація ТТ-генотипу ІЛ-10 (rs 1800872) з розвитком гепатиту у хворих на вітряну віспу ( $\chi^2 = 6,17$ ,  $p = 0,01$ ) підтверджується також змінами в біохімічних аналізах крові, а саме вищим рівнем АЛТ ( $\tau = -0,26$ ,  $p = 0,01$ ).

Наступним етапом нашої роботи було дослідження генетичного поліморфізму гену ІЛ-10, локусу rs 1800896, у дорослих хворих на вітряну віспу та впливу різних його генотипів на перебіг захворювання.

В результаті дослідження було встановлено, що поліморфізм гену ІЛ-10 rs 1800896 не впливав на маніфестацію та тяжкість перебігу вітряної віспи у дорослих хворих ( $p>0,05$ ). Так, ТТ-генотип було виявлено у 42 (84,0 %) хворих на вітряну віспу та 32 (80,0 %) здорових осіб, а генотип СС – у 8 (16,0 %) хворих та 8 (20,0 %) здорових осіб, відповідно ( $p>0,05$ ) (табл. 4.5)

Таблиця 4.5. Порівняння частоти реєстрації поліморфізму гену ІЛ-10 (rs 1800896) у дорослих хворих на вітряну віспу та здорових осіб, абс (%)

Показник	Здорові люди (n=40)	Хворі на вітряну віспу (n=50)
Генотип ТТ	32 (80,0 %)	42 (84,0 %)
Генотип СС	8 (20,0 %)	8 (16,0 %)

Аналіз залежності тяжкості перебігу захворювання від генетичного поліморфізму даного локусу гену ІЛ-10 (rs 1800896) статистично достовірних відмінностей не показав ( $p>0,05$ ). Проте слід зазначити, що у всіх 100 % хворих з тяжким перебігом вітряної віспи виявлявся генотип ТТ гену ІЛ-10 (rs 1800896).

Таблиця 4.6 – Залежність розвитку ускладненого перебігу вітряної віспи та спектру ускладнень від поліморфізму гену ІЛ-10 (rs 1800896), абс (%)

Показник	ТТ	СС	P (F)
1	2	3	4
Розвиток ускладнень :			
➤ ускладнений (n=33)	31 (93,9 %)	2 (6,1 %)	P=0,01
➤ неускладнений (n=17)	11 (64,7 %)	6 (35,3 %)	
Вісцеральні (гепатит, пневмонія) (n=17)	17 (100 %)	0 (0 %)	P=0,03
Токсичний гепатит (n=13)	13 (100 %)	0 (0 %)	P=0,07

Продовження таблиці 4.6

1	2	3	4
Пневмонія (n=4)	4 (100 %)	0 (0 %)	P=0,48
Офтальмологічні (n=6)	5 (83,3 %)	1 (16,7 %)	P=0,67
Неврологічні (енцефаліт) (n=2)	2 (100 %)	0 (0 %)	P=0,70
Стрептодермія (n=8)	7 (87,5 %)	1 (12,5 %)	P=0,62

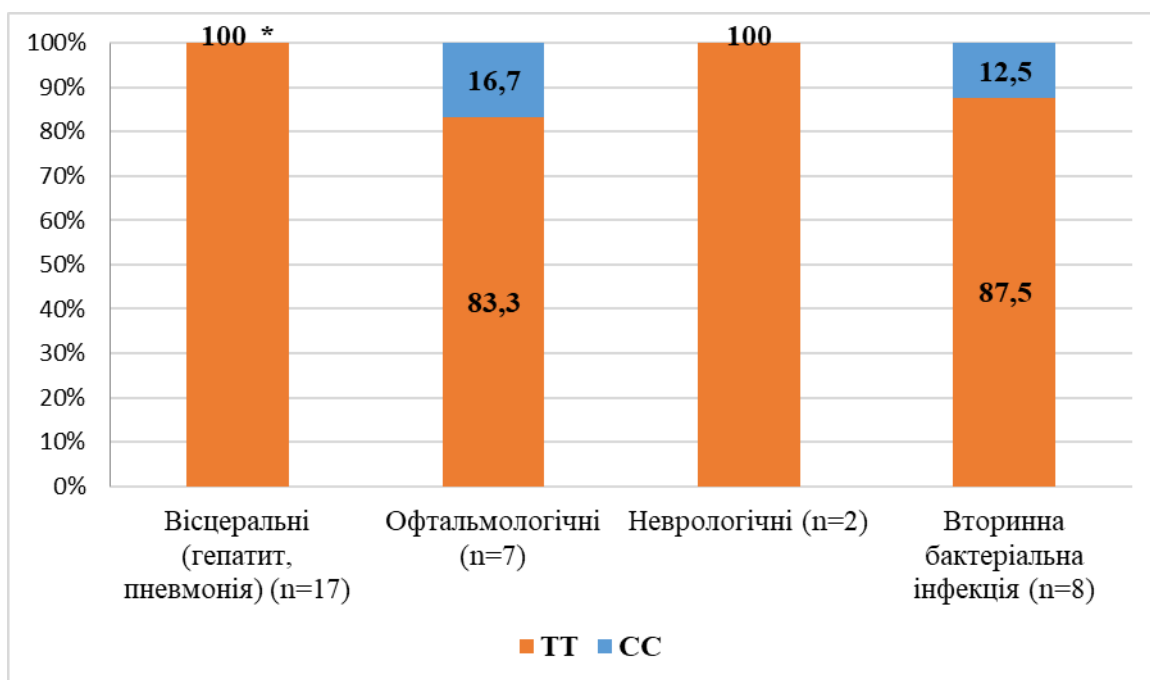
При дослідженні впливу генетичного поліморфізму гену ІЛ-10 на перебіг вітряної віспи у дорослих був виявлений зв'язок між носійством різних генотипів гену ІЛ-10 (rs 1800896) та формуванням ускладнень ( $p < 0,05$ ) (табл. 4.6). Встановлено, що у хворих з ускладненим перебігом вітряної віспи ТТ-генотип виявлявся в 1,45 рази частіше ( $p = 0,01$ ), порівняно з хворими з неускладненим перебігом захворювання (табл. 4.6).

Аналіз ролі поліморфізму гену ІЛ-10 (rs 1800896) в формуванні певних ускладнень вітряної віспи у дорослих хворих встановив, що у всіх хворих з розвитком вісцеральних ускладнень реєструвався виключно ТТ-генотип гену ІЛ-10 (rs 1800896) (у 100 % хворих проти 0,  $p = 0,03$ ) (рис. 4.2).

В результаті дослідження спектру вісцеральних ускладнень, залежно від поліморфізму гену ІЛ-10 (rs 1800896) виявлена лише тенденція до розвитку даних ускладнень у носіїв ТТ-генотипу, а саме гепатиту ( $p = 0,07$ ) та пневмонії ( $p = 0,36$ ) (рис.4.2).

Визначення частоти реєстрації різних генотипів гену ІЛ-10 (rs 1800896) при формуванні інших ускладнень статистично значущих відмінностей не показало ( $p > 0,05$ ) (рис. 4.2). Так, у більшості (5 – 83,3 %) хворих на вітряну віспу з розвитком офтальмологічних ускладнень реєструвався ТТ-генотип гену ІЛ-10 (rs 1800896) ( $p = 0,67$ ) (рис.4.2).

Ураження нервової системи, зокрема розвиток енцефаліту та синдрому лікворно-динамічних порушень, виявлялося виключно у (2 – 100 %) хворих з носійством ТТ-генотипу ( $p = 0,70$ ) (рис.4.2).



Примітка. \* - різниця достовірна, порівняно з хворими без вісцеральних ускладнень ( $p < 0,05$ ).

Рисунок 4.2 – Спектр ускладнень вітряної віспи у дорослих хворих залежно від поліморфізму гену ІЛ-10 (rs 1800896) (%).

Приєднання вторинної бактеріальної інфекції реєструвалось у більшості (7 – 87,5 %) пацієнтів з ТТ-генотипу та у 1 (12,5 %) хворого з СС-генотипом гену ІЛ-10 (rs 1800896) ( $p = 0,62$ ) (рис. 4.2).

На наступному етапі нами було проаналізовано лабораторні дослідження хворих на вітряну віспу, залежно від одонуклеотидного поліморфізму гену ІЛ-10 (rs 1800896) (рис. 4.3). Аналіз параметрів загального аналізу крові хворих на вітряну віспу показав, що частота реєстрації змін гемограми не залежала від поліморфізму гену ІЛ-10 (rs 1800896) ( $p > 0,05$ ). Так, лейкопенія, в межах від  $1,6 \cdot 10^9/\text{л}$  до  $3,5 \cdot 10^9/\text{л}$ , зустрічалася у 6 (14,3 %) хворих з ТТ-генотипом та у 1 (12,5 %) пацієнта з СС-генотипом, в межах  $3,4 \cdot 10^9/\text{л}$  ( $p = 0,42$ ) (рис. 4.3). Нормоцитоз реєструвався у більшості хворих як з носійством ТТ-генотипу, так й з СС-генотипом, у 31 (73,8 %) та у 7 (87,5 %) пацієнти, відповідно ( $p = 0,95$ ). Лейкоцитоз, у межах від  $9,2 \cdot 10^9/\text{л}$  до  $13,5 \cdot 10^9/\text{л}$ , зустрічався у 5 (11,9 %) хворих, виключно носіїв ТТ-генотипу

гену ІЛ-10. Проте встановлена лише тенденція до впливу ТТ-генотипу гену ІЛ-10 (rs 1800896) на підвищення кількісного рівня лейкоцитів в периферійній крові хворих на вітряну віспу, достовірно значущих відмінностей не виявлено ( $p=0,60$ ). Частота підвищення швидкості зсідання еритроцитів також не залежала від одонуклеотидного поліморфізму гену ІЛ-10 (rs 1800896) та реєструвалася майже з однаковою частотою як у хворих з ТТ-генотипом, так й з СС-генотипом, у 6 (14,3 %) та 1 (12,5 %) пацієнти, відповідно ( $p=0,95$ ) (рис. 4.3).

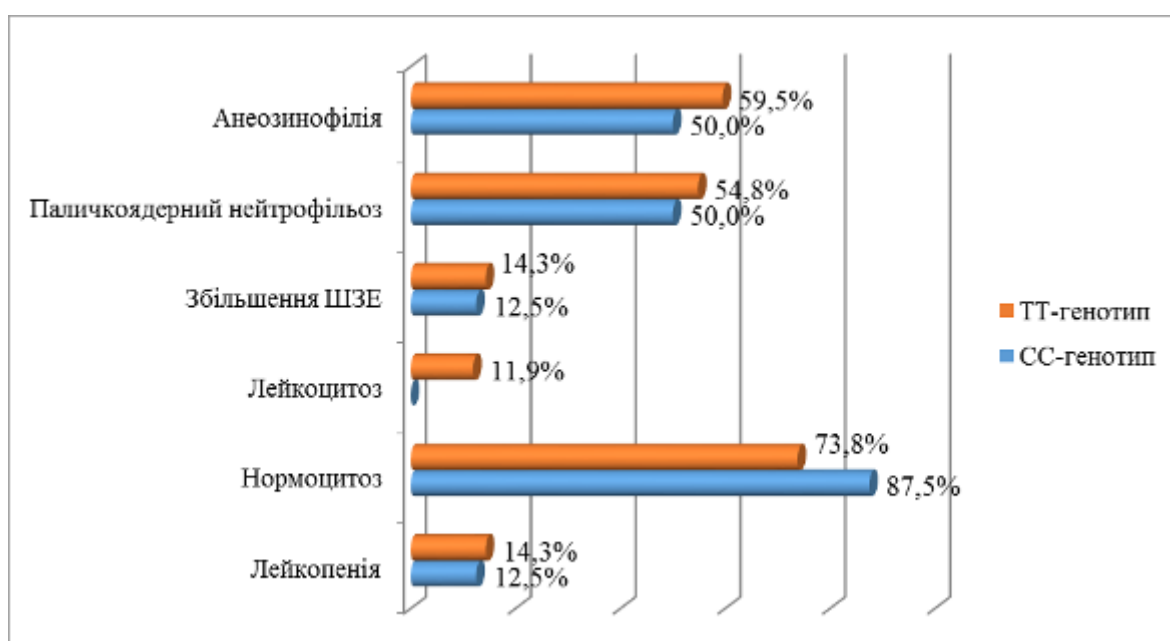


Рисунок 4.3 – Частота реєстрації змін показників загального аналізу крові хворих на вітряну віспу, в залежності від генетичного поліморфізму гену ІЛ-10 (rs 1800896) (%)

В результаті дослідження лейкоцитарної формули хворих на вітряну віспу встановлено, що частота реєстрації змін не залежала від носійства різних генотипів гену ІЛ-10 (rs 1800896) ( $p>0,05$ ). Так, збільшення паличкоядерних нейтрофілів та відсутність еозинофілів в крові виявлялись у більшості (27 – 64,3 % та 25 – 59,5 %, відповідно) хворих з ТТ-генотипом та у кожного другого (у 4 – 50,0 %, відповідно) з СС-генотипом ( $p=1,0$  та  $p=0,84$ , відповідно) (рис. 4.3).

Аналіз впливу генетичного поліморфізму гену ІІ-10 (rs 1800896) на кількісний рівень параметрів гемограми та біохімічних показників крові статистично значущої різниці не показав ( $p > 0,05$ ) (табл. 4.7).

Таблиця 4.7 – Залежність параметрів гемограми та біохімічних показників крові від поліморфізму гену ІІ-10 (rs 1800896) у дорослих хворих на вітряну віспу, Ме [Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>].

Показник	Хворі на вітряну віспу (n=50)		P
	ТТ (n=42)	СС (n=8)	
1	2	3	4
Еритроцити, 10 <sup>12</sup> /л	4,6 [4,3; 4,9]	4,5 [4,2; 4,8]	0,66
Гемоглобін, г/л	149,5 [139,0; 159,0]	147,0 [135,0; 159,0]	0,64
Лейкоцити, 10 <sup>9</sup> /л	5,0 [4,0; 7,1]	4,6 [4,0; 5,5]	0,43
ШЗЕ, мм/год	7,0 [4,0; 13,0]	4,5 [2,5; 7,0]	0,18
Еозинофіли, %	0,0 [0,0; 1,0]	0,5 [0,0; 2,0]	0,61
Паличкодерні, %	8,5 [4,0; 14,0]	7,5 [6,0; 9,5]	0,59
Сегментоядерні, %	45,0 [38,0; 55,0]	54,5 [46,0; 58,5]	0,14
Лімфоцити, %	35,5 [21,0; 42,0]	27,0 [25,5; 37,0]	0,36
Моноцити, %	8,0 [6,0; 11,0]	6,5 [6,0; 9,0]	0,21
Загальний білірубін, мкмоль/л	11,8 [10,0; 13,8]	11,2 [10,0; 11,7]	0,31
АЛТ, ммоль/л	0,68 [0,53; 1,44]	0,58 [0,26; 0,66]	0,09
Тимолова проба, S-Н	2,15 [1,50; 3,50]	2,90 [2,50; 3,50]	0,23



Продовження таблиці 4.7

1	2	3	4
Креатинін, мкмоль/л	100,1 [89,1; 117,0]	114,0 [102,0; 130,0]	0,17
Сечовина, ммоль/л	4,7 [3,7; 5,8]	4,6 [4,0; 5,6]	0,92
Глюкоза крові, ммоль/л	4,0 [3,6; 4,8]	4,2 [3,8; 5,2]	1,0

Так, при аналізі нами було виявлено, що у хворих на вітряну віспу з носійством ТТ-генотипу рівень аланінамінотрансферази був в 1,17 рази вищий, порівняно з хворими з СС-генотипом гену ІЛ-10 (rs 1800896) (табл. 4.7). Проте встановлена лише тенденція до вищих показників аланінамінотрансферази у хворих з ТТ-генотипом гену ІЛ-10, достовірно значущих відмінностей не виявлено ( $p=0,09$ ) (табл. 4.7).

Водночас, при використанні статистичного методу рангової кореляції була виявлена пряма кореляція між генетичним поліморфізмом ІЛ-10, локусом rs 1800896, та рівнем аланінамінотрансфераз в крові хворих на вітряну віспу ( $\tau=0,21$ ,  $p=0,04$ ). Встановлені кореляційні зв'язки дозволяють стверджувати про асоціацію ТТ-генотипу гену ІЛ-10 (rs 1800896) з вищим рівнем АЛТ в периферійній крові хворих на вітряну віспу ( $\tau=0,21$ ,  $p=0,04$ ).

При дослідженні залежності інших показників біохімічного аналізу крові від поліморфізму гену ІЛ-10 (rs 1800896) у хворих на вітряну віспу статистично значущої різниці не встановлено ( $p>0,05$ ) (табл.4.7).

Таким чином, у хворих на вітряну віспу з тяжким перебігом частіше реєструвалось носійство ТТ-генотипу гену ІЛ-10 (rs 1800872) ( $p<0,05$ ), розвиток вісцеральних ускладнень ( $p<0,005$ ), за наявності ТГ-генотипу частіше реєструвалося приєднання вторинної бактеріальної мікрофлори ( $p<0,0005$ ). Генотип ТТ-генотип гену ІЛ-10 (rs 1800896) частіше виявлявся у хворих з розвитком ускладненого перебігу захворювання ( $p<0,05$ ). Носійство ТТ-генотипу гену ІЛ-10 локусу rs 1800872 обумовлювало вищі рівні

лейкоцитів та АЛТ в крові хворих (в 1,74 рази та 1,28 рази, відповідно,  $p < 0,05$ ). Аналіз показників гемограми та біохімічних параметрів крові залежно від поліморфізму ІЛ-10 rs 1800896 статистично значущих відмінностей не встановив ( $p > 0,05$ ).

#### 4.2 Характеристика перебігу вітряної віспи у дорослих хворих залежно від поліморфізму гену TLR-2 (rs 5743708)

Аналіз однонуклеотидного поліморфізму гену TLR 2 (rs 5743708) у дорослих хворих на вітряну віспу показав, що розвиток захворювання не залежав від носійства різних генотипів TLR 2 ( $p > 0,05$ ). Так, у більшості хворих на вітряну віспу (48 – 96,0 %) та здорових осіб (34 – 85,0 %) реєструвався GG-генотип гену TLR 2 (rs 5743708) ( $p > 0,05$ ) (табл.4.8). Генотип AG виявлявся у 2 (4,0 %) хворих на вітряну віспу проти 6 (15,0 %) здорових осіб ( $p > 0,05$ ). Слід зазначити, що AA-генотип гену TLR 2 був відсутній як у хворих на вітряну віспу, так й у здорових осіб (табл.4.8).

Таблиця 4.8 – Частота реєстрації поліморфізму гену TLR2 (rs 5743708) у хворих на вітряну віспу та здорових людей, абс (%)

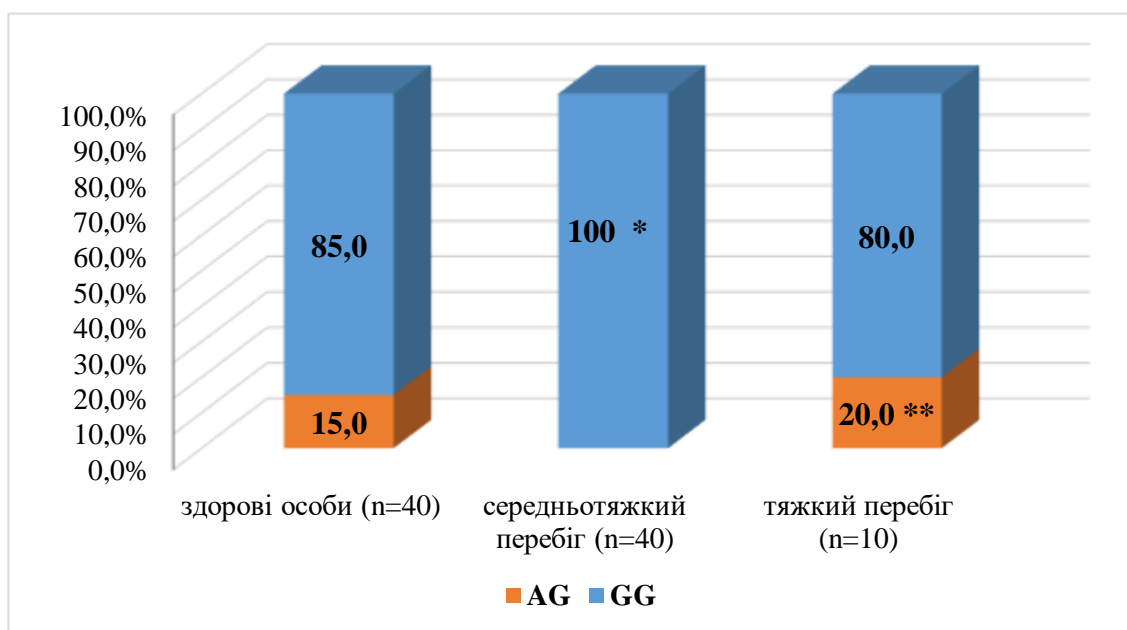
Показник	Здорові люди (n=40)	Хворі на вітряну віспу (n=50)
Генотип AA	0	0
Генотип AG	6 (15,0 %)	2 (4,0 %)
Генотип GG	34 (85,0 %)	48 (96,0 %)

Примітка. Статистично значущої різниці не виявлено,  $p > 0,05$

Дослідження впливу поліморфізму гену TLR2 (rs 5743708) на тяжкість перебігу вітряної віспи показало, що у переважної більшості хворих з середньотяжким перебігом захворювання та здорових осіб реєструвався GG-генотип гену TLR 2, у 40 (100 %) хворих та у 34 (85, 0 %) здорових осіб,

відповідно (рис.4.4). Слід зазначити, що серед хворих на вітряну віспу з середньотяжким перебігом захворювання були відсутні носії AG-генотипу проти 6 (15,0 %) здорових осіб, у яких реєструвався даний генотип (рис. 4.4). За допомогою точного критерію Фішера нами встановлено статистично значущі відмінності при порівнянні генетичного поліморфізму TLR2 (rs 5743708) хворих з середньотяжким перебігом вітряної віспи та здорових осіб ( $p=0,01$ ).

При порівнянні генетичного поліморфізму TLR2 (rs 5743708) у хворих з тяжким перебігом вітряної віспи та здорових осіб статистично значущих відмінностей не виявлено ( $p<0,05$ ). Так, генотип GG реєструвався майже з однаковою частотою як у хворих, так й у здорових осіб, у 8 (80,0 %) пацієнта та у 34 (85,0 %) здорових осіб (рис. 4.4). Водночас, AG-генотип гену TLR 2 (rs 5743708) реєструвався у кожного п'ятого (2 – 20,0 %) пацієнта з тяжким перебігом захворювання та у 6 (15,0 %) здорових осіб ( $p=0,70$ ) (рис.4.4).



Примітка. \* - різниця достовірна, порівняно зі здоровими людьми ( $p<0,05$ ); \*\* - порівняно з хворими з середньотяжким перебігом ( $p<0,05$ ).

Рисунок 4.4 – Частота реєстрації поліморфізму гену TLR2 (rs 5743708) у хворих на вітряну віспу залежно від тяжкості перебігу захворювання, абс (%).

Аналіз тяжкості перебігу вітряної віспи серед дорослих хворих в залежності від однонуклеотидного поліморфізму гену TLR 2 (rs 5743708) показав, що у всіх (40 – 100 %) хворих з середньотяжким та у більшості (8 – 80,0 %) пацієнтів з тяжким перебігом захворювання виявлявся GG-генотип (рис.4.4). Проте, AG-генотип гену TLR2 реєструвався у кожного п'ятого (2 – 20,0 %) хворого з тяжким перебігом вітряної віспи проти відсутності даного генотипу у хворих з середньотяжким перебігом захворювання ( $p=0,03$ ) (рис.4.4).

За допомогою точного критерію Фішера нами був підтверджений вплив AG-генотипу гену TLR 2 (rs 5743708) на формування тяжкого перебігу вітряної віспи у дорослих хворих (табл. 4.9).

Таблиця 4.9 – Розподіл генетичного поліморфізму гену TLR2 (rs 5743708) у дорослих хворих на вітряну віспу залежно від тяжкості перебігу захворювання, абс (%)

Генотипи	Тяжкий перебіг (n = 10)	Середньотяжкий перебіг (n = 40)	P (F)
Генотип A/G	2 (20,0 %)	0 (0 %)	0,03
Генотип G/G	8 (80,0 %)	40 (100 %)	

Наступною частиною нашого дослідження було проаналізувати роль генетичного поліморфізму TLR 2 (rs 5743708) в формуванні ускладнень у дорослих хворих на вітряну віспу. Проведений аналіз показав, що розвиток ускладненого перебігу вітряної віспи не залежав від поліморфізму гену TLR2 (rs 5743708) ( $p>0,05$ ). Так, у більшості хворих, незалежно від розвитку ускладнень, виявлявся GG-генотип гену TLR2 (rs 5743708), у всіх (33 – 100 %) хворих з ускладненим та у більшості (31 – 93,9 %) пацієнтів з неускладненим перебігом вітряної віспи ( $p=0,30$ ).

Аналіз структури ускладнень, що розвинулись у хворих на вітряну віспу, залежно від однонуклеотидного поліморфізму гену TLR 2 (rs 5743708),

також достовірно значущих відмінностей не виявив ( $p>0,05$ ). Встановлено, що у всіх хворих з формуванням вісцеральних ускладнень, а саме гепатиту, пневмонії, бронхіту, катарального отиту реєструвався GG-генотип гену TLR 2 ( $p>0,05$ ).

Дослідження поліморфізму гену TLR 2 (rs 5743708) також показало, що носійство різних генотипів гену TLR 2 типу не мало вплив на розвиток офтальмологічних ускладнень ( $p=0,59$ ) та приєднання вторинної бактеріальної інфекції ( $p=0,53$ ).

Дослідження ролі генетичного поліморфізму гену TLR 2 (rs 5743708) в частоті реєстрації змін показників гемограми у дорослих хворих на вітряну віспу статистично значущих відмінностей не виявило ( $p>0,05$ ). Так, у кожного восьмого (6 – 12,5 %) хворого з GG-генотипом реєструвалось зниження кількості лейкоцитів в крові, в межах від  $1,6 \cdot 10^9/\text{л}$  до  $3,7 \cdot 10^9/\text{л}$ , проти відсутності лейкопенії у хворих-носіїв AG-генотипу гену TLR 2 ( $p=0,79$ ).

Нормоцитоз виявлявся у 1 (50,0 %) хворого з AG-генотипом та у більшості (38 – 79,2 %) пацієнтів з носійством GG-генотипу гену TLR 2 ( $p=0,50$ ). В результаті дослідження підвищення рівня лейкоцитів в периферійній крові хворих на вітряну віспу нами була встановлена тенденція до частішої реєстрації лейкоцитозу в крові хворих-носіїв AG-генотипу гену TLR2 (rs 5743708). Встановлено, що лейкоцитоз реєструвався в 6 разів частіше серед носіїв AG-генотипу гену TLR 2, в межах  $9,2 \cdot 10^9/\text{л}$ , порівняно з носіями GG-генотипу, в межах від  $9,6 \cdot 10^9/\text{л}$  до  $13,5 \cdot 10^9/\text{л}$  (у 1 – 50,0 % проти 4 – 8,3 % хворих, відповідно), проте статистично значущих відмінностей не виявлено ( $p=0,33$ ). Частота реєстрації підвищення швидкості зсідання еритроцитів серед хворих на вітряну віспу також не залежала від носійства різних генотипів гену TLR2 (5743708) та виявлялась у 7 (14,6 %) хворих з GG-генотипом проти відсутності даних змін серед носіїв AG-генотипу гену TLR 2 ( $p=0,75$ ). Аналіз лейкоформули показав, що паличкоядерний нейтрофіліоз та анеозинофілія в периферійній крові хворих на вітряну віспу

реєструвалися у більшості пацієнтів майже з однаковою частотою як у хворих з AG-, так й серед носіїв GG-генотипу гену TLR 2 (rs 5743708) (у 1 – 50,0 % проти 30 – 62,5 % хворих, відповідно,  $p=0,76$  та у 1 – 50,0 % проти 28 – 58,3 % пацієнти, відповідно,  $p=0,82$ ).

Аналіз кількісного рівня параметрів гемограми та біохімічних показників крові хворих на вітряну віспу залежно від наявності різних генотипів поліморфізму гену TLR 2 (rs 5743708) провести не вдалося, через особливості розподілення генотипів гену TLR 2 в сформованих групах порівняння.

Таким чином, поліморфізм гену TLR 2 (rs 5743708) мав вплив на тяжкість перебігу вітряної віспи у дорослих, а саме GG-генотип частіше виявлявся у хворих з середньотяжким перебігом ( $p<0,05$ ), а генотип AG реєструвався виключно у пацієнтів з тяжким перебігом захворювання.

#### **4.3 Клініко-лабораторні прояви та частота розвитку ускладнень у хворих на оперізувальний герпес залежно від поліморфізму гену ІЛ-10 в різних локусах rs 1800872 та rs 1800896**

При з'ясуванні ролі поліморфізму гену ІЛ-10 в локусі rs 1800872 в маніфестації оперізувального герпесу у дорослих було встановлено, що генотип ТТ гену ІЛ-10 (rs 1800872) реєструвався у 30 (60,0 %) хворих на оперізувальний герпес проти 14 (35,0 %) здорових осіб контрольної групи ( $\chi^2=5,56$ ,  $p=0,02$ ).

Таблиця 4.10 – Частота реєстрації поліморфізму гену ІЛ-10 (rs 1800872) у хворих на оперізувальний герпес та здорових осіб, абс (%)

Показник	Здорові люди (n=40)	Хворі на оперізувальний герпес (n=50)
Генотип ТТ	14 (35,0 %)	30 (60,0 %) *
Генотип ТG	26 (65,0 %)	20 (40,0 %)

Примітка. \* - різниця достовірна, порівняно зі здоровими людьми ( $p<0,05$ )

Значення поліморфізму гену ІЛ-10 в реактивації вірусу варіцели зостер та маніфестації оперізувального герпесу підтвердила адитивна модель успадкування (табл. 4.11).

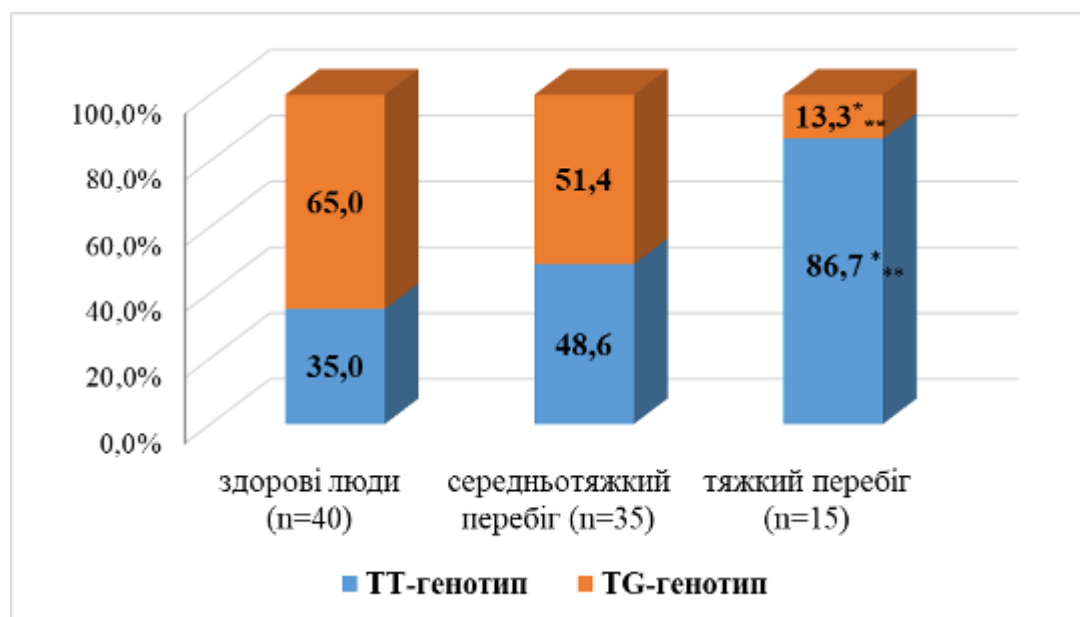
Таблиця 4.11 – Адитивна модель успадкування поліморфізму гену ІЛ-10 (rs 1800872) у дорослих хворих на оперізувальний герпес та здорових осіб

Генотипи	Хворі на оперізувальний герпес (n = 50)	Здорові особи (n = 40)	$\chi^2$	P	OR	
					знач.	95% CI
Генотип Т/Т	0,600	0,350	5,56	0,02	2,79	1,18 – 6,59
Генотип Т/Г	0,400	0,650			0,36	0,15 – 0,85

За допомогою цієї моделі успадкування нами було встановлено, що носійство ТТ-генотипу гену ІЛ-10 (rs 1800872) обумовлює високий ризик розвитку оперізувального герпесу у дорослих хворих (0,600 проти 0,350,  $\chi^2=5,56$ , OR =2,79 95% CI=1,18-6,59) (табл. 4.11). Слід зазначити, що в жодному випадку у дорослих як хворих на оперізувальний герпес, так і здорових осіб не було виявлено GG-генотипу (табл. 4.11).

Аналіз залежності клінічного перебігу та ступеня тяжкості оперізувального герпесу від поліморфізму гену ІЛ-10 (rs 1800872) показав, що ТТ-генотип реєструвався майже у кожного другого (17 – 48,6 %) з середньотяжким перебігом проти третини (14 - 35,0 %) здорових осіб та більшості (13 – 86,7 %) хворих з тяжким перебігом захворювання (рис. 4.5).

Встановлено, що ТТ-генотип гену ІЛ-10 (rs 1800872) у хворих з тяжким перебігом захворювання виявлявся в 2,47 рази частіше, порівняно зі здоровими особами (86,7 % проти 35,0 %, відповідно, p=0,02) та в 3,85 рази частіше, порівняно з хворими з середньотяжким перебігом оперізувального герпесу (p=0,01) (рис. 4.5).



Примітка. \* - різниця достовірна, порівняно зі здоровими людьми ( $p < 0,05$ ); \*\* - порівняно з хворими з середньотяжким перебігом ( $p < 0,05$ ).

Рисунок 4.5 – Частота реєстрації поліморфізму гену ІЛ-10 (rs 1800872) у хворих на оперізувальний герпес залежно від тяжкості перебігу захворювання, абс (%).

Для підтвердження ролі поліморфізму гену ІЛ-10 (rs 1800872) в формуванні різної тяжкості перебігу захворювання було застосовано аддитивну модель успадкування, яка дала змогу підтвердити асоціацію наявності генотипу ТТ гену ІЛ-10 (rs 1800872) з високими шансами розвитку тяжкого перебігу оперізувального герпесу у дорослих (0,867 проти 0,133,  $\chi^2=6,35$ , OR=6,88 95% CI=1,35–35,11) (табл. 4.12).

Таблиця 4.12 – Адитивна модель успадкування поліморфізму гену ІЛ-10 (rs 1800872) у дорослих хворих на оперізувальний герпес залежно від тяжкості перебігу

Генотипи	Тяжкий (n = 15)	Середньотяжкий (n = 35)	$\chi^2$	P	OR	
					знач.	95% CI
Генотип Т/Т	0,867	0,486	6,35	0,04	6,88	1,35 – 35,11
Генотип Т/G	0,133	0,514			0,15	0,03 – 0,74



Для визначення генетичних факторів, які мають статистично значущий вплив на розвиток певних клінічних форм оперізувального герпесу та ускладнень захворювання різного характеру, нами був використаний статистичний точний критерій Фішера. Проведений аналіз щодо визначення ролі поліморфізму гену ІЛ-10 (rs 1800872) в формуванні різних клінічних форм оперізувального герпесу у дорослих не виявив статистично значущих відмінностей ( $p > 0,05$ ). Локалізовані форми або дисеміновані чи генералізовані форми реєструвалися з однаковою частотою у хворих з наявністю різних генотипів ( $p > 0,05$ ). При аналізі різних локалізації уражень при локалізованих формах також не було встановлено статистично значущої різниці ( $p > 0,05$ ) залежно від поліморфізму гену ІЛ-10 (rs 1800872) (табл. 4.13).

Проте встановлено, що поліморфізм гену ІЛ-10 (rs 1800872) мав вплив не лише на тяжкість перебігу оперізувального герпесу у дорослих, а саме ТТ-генотип асоціювався із тяжким перебігом захворювання ( $p = 0,01$ ) (табл. 4.13).

Офтальмологічні ускладнення частіше реєструвались при носійстві ТТ-генотипу ( $p = 0,04$ ), та були представлені герпетичним блефарокон'юнктивітом (16 – 32,0 %), кератоувеїтом (3 – 6,0 %), іридоциклітом (1 – 2,0 %), субкон'юнктивальним крововиливом (1 – 2,0 %) (табл. 4.13).

Дослідження впливу поліморфізму гену ІЛ-10 (rs 1800872) на розвиток ускладнень неврологічного характеру, які були представлені менінгітом (6), синдромом Рамсея-Ханта (3 – 6,0 %) та подальшим формуванням постгерпетичної невралгії (3 – 6,0 %), статистично значущих відмінностей не виявило ( $p = 0,13$ ) (табл. 4.13).

На відміну від ТТ-генотипу, ТG-генотип гену ІЛ-10 (rs 1800872) мав асоціацію з розвитком ускладнень, пов'язаних з приєднанням вторинної бактеріальної мікрофлори ( $p = 0,006$ ).

Таблиця 4.13 – Залежність розвитку різних ускладнень оперізувального герпесу від поліморфізму гену ІЛ-10 (rs 1800872), абс (%)

Показник	генотип TT	генотип TG	p
1	2	3	4
Клінічні форми, зокрема: ➤ локалізована (n=42) ➤ генералізована та дисемінована (n=8)	25 (50,0 %)  5 (10,0 %)	17 (34,0 %)  3 (6,0 %)	p=0,09
Локалізація ураження при локалізованих формах (n=42): ➤ трійчасний нерв (n=33) ➤ параветебральні ганглії(n=9)	20 (47,6 %)  5 (11,9 %)	13 (30,9 %)  4 (9,6 %)	p=0,53
Тяжкий перебіг (n=15)	13 (86,7 %)	2 (13,3 %)	p=0,01
Неврологічні (n=7)	6 (85,7 %)	1 (14,3 %)	p=0,13
Офтальмологічні (n=21)	16 (76,2 %)	5 (23,8 %)	p=0,04
Вторинна бактеріальна інфекція (n=10)	2 (20,0 %)	8 (80,0 %)	p=0,006
Вісцеральні (гепатит) (n=10)	6 (60,0 %)	4 (40,0 %)	p=0,64
Рецидивуючий перебіг (n=4)	2 (50,0 %)	2(50,0 %)	p=0,52

Слід зазначити, що однонуклеотидний поліморфізм гену ІЛ-10 (rs 1800872) не впливав ( $p=0,64$ ) на розвиток вісцеральних ускладнень, а саме гепатиту, а також не мав впливу на формування рецидивуючого перебігу оперізувального герпесу ( $p=0,54$ ) (табл. 4.13).

Аналіз частоти реєстрації змін показників гемограми хворих на оперізувальний герпес, в залежності від генетичного поліморфізму гену ІЛ-10 (rs 1800872) достовірно значущих відмінностей не показав ( $p>0,05$ ) (рис. 4.6).

Так, в результаті дослідження змін показників гемограми була виявлена лише тенденція до частішої реєстрації лейкопенії у хворих з ТТ-генотипом гену ІЛ-10 (rs 1800872), порівняно з хворими носіями ТG-генотипу (у 9 – 30,0 % проти 2 – 10,0 % хворих, відповідно,  $p=0,23$ ) (рис. 4.6).

Нормоцитоз та підвищення кількості лейкоцитів в периферійній крові хворих зустрічалися майже з однаковою частотою як у пацієнтів з ТТ-, так й у пацієнтів з ТG-генотипом, у 18 – 60,0 % та 3 – 10,0 % хворих проти 17 – 85,0 % та 1 – 5,0 % пацієнтів, відповідно ( $p>0,05$ ). Збільшення швидкості зсідання крові не залежало від тяжкості перебігу захворювання та реєструвалося у 11 (36,6 %) хворих з ТТ-генотипом та у 6 (30,0 %) хворих з ТG-генотипом гену ІЛ-10 (rs 1800872) ( $p=0,69$ ) (рис. 4.6).

Аналіз лейкоформули показав, що розвиток паличкоядерного нейтрофільозу зі зсувом лейкоцитарної формули вліво не залежав від однонуклеотидного поліморфізму гену ІЛ-10 (rs 1800872). Так, збільшення паличкоядерних нейтрофілів реєструвалося у кожного третього (10 – 36,6 %) хворого з ТТ-генотипом та у кожного четвертого (5 – 25,0 %) хворого з ТG-генотипом гену ІЛ-10 (rs 1800872) ( $p=0,62$ ). Відсутність еозинофілів реєструвалась у третини хворих з ТТ- та ТG-генотипами, у 11 (36,6 %) та у 6 (30,0 %) хворих, відповідно ( $p=0,69$ ) (рис. 4.6).

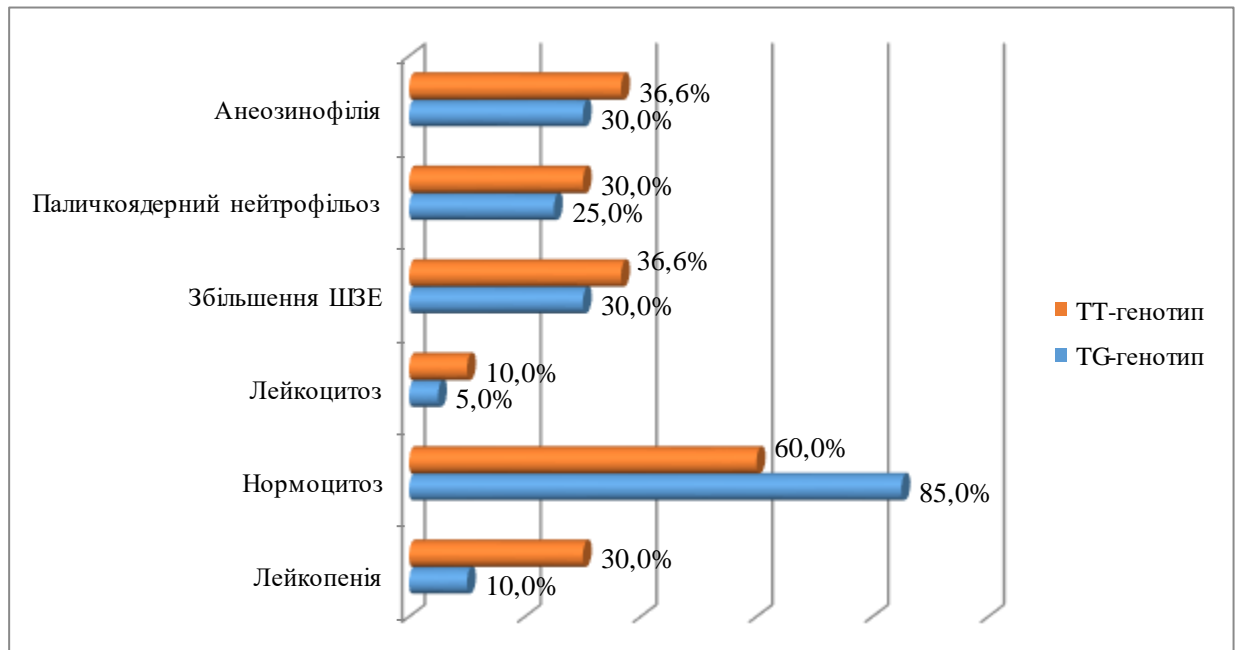


Рисунок 4.6 – Частота реєстрації змін показників гемограми у хворих на оперізувальний герпес, залежно від генетичного поліморфізму гену ІЛ-10 (rs 1800872).

При порівнянні кількісних показників гемограми дорослих хворих на оперізувальний герпес, в залежності від генетичного поліморфізму ІЛ-10 в локусі rs 1800872, достовірно значущих відмінностей у показниках не встановлено ( $p > 0,05$ ).

При порівнянні результатів біохімічних досліджень крові у дорослих хворих на оперізувальний герпес було встановлено, що у носіїв TT-генотипу медіана рівню креатиніну в крові була вищою (в 1,13 рази,  $p = 0,02$ ), порівняно з носіями TG-генотипу гену ІЛ-10 (rs 1800872) (табл. 4.14).

Для з'ясування генетичних зв'язків між однонуклеотидним поліморфізмом гену ІЛ-10 (rs 1800872) та біохімічними показниками крові дорослих хворих на оперізувальний герпес нами був використаний метод рангової кореляції.

Таблиця 4.14 – Залежність біохімічних показників крові від поліморфізму гену ІЛ-10 (rs 1800872) у дорослих хворих на оперізувальний герпес, Me [Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>].

Показник	Хворі на оперізувальний герпес (n=50)		P
	ТТ (n=30)	TG (n=20)	
Загальний білірубін, ммоль/л	15,10 [11,80; 21,40]	14,90 [12,10; 16,30]	P=0,96
АЛТ, ммоль/л	0,33 [0,26; 0,60]	0,41 [0,26; 0,75]	P=0,84
Тимолова проба, S-H	1,90 [1,50; 4,20]	2,40 [1,70; 3,99]	P=0,28
Креатинін, мкмоль/л	127,80 [105,00; 148,00]	112,40 [81,00; 126,00] *	P=0,02
Сечовина, ммоль/л	5,90 [4,90; 8,10]	5,70 [3,80; 8,30]	P=0,47
Глюкоза крові, ммоль/л	5,30 [4,40; 6,00]	5,30 [4,10; 6,20]	P=0,86

Примітка. \* - різниця достовірна, порівняно з показниками відповідно параметра, носія ТТ-генотипу гену ІЛ-10 (rs 1800872).

За результатами застосування цього методу був встановлений прямий кореляційний зв'язок між поліморфізмом гену ІЛ-10 (rs 1800872) та кількісним рівнем креатиніну в крові хворих на оперізувальний герпес ( $\tau=0,28$ ,  $p=0,005$ ), що також підтверджувало асоціацію ТТ-генотипу ІЛ-10 (rs 1800872) з тяжким перебігом оперізувального герпесу у дорослих.

В подальшій частині цього підрозділу нами був проведений аналіз клініко-лабораторних показників щодо з'ясування ролі поліморфізму гену ІЛ-10 в локусі rs 1800896.

Аналіз проведеного порівняння частоти реєстрації різних генотипів гену ІЛ-10 (rs 1800896) у хворих на оперізувальний герпес та здорових осіб, достовірно значущої різниці не показав ( $p>0,05$ ). Так, генотип ТТ був встановлений у 35 (70,0 %) хворих на оперізувальний герпес та 32 (80,0 %) здорових осіб ( $p>0,05$ ), а СС-генотип відповідно у 8 (20,0 %) хворих та 15 (30,0 %) здорових осіб ( $p>0,05$ ). При цьому слід зазначити, що ТС-генотип не був виявлений в жодному випадку як у здорових осіб, так й у дорослих хворих на оперізувальний герпес (табл. 4.15).

Таблиця 4.15 – Частота реєстрації поліморфізму гену ІЛ-10 (rs 1800896) у хворих на оперізувальний герпес та здорових осіб, абс (%)

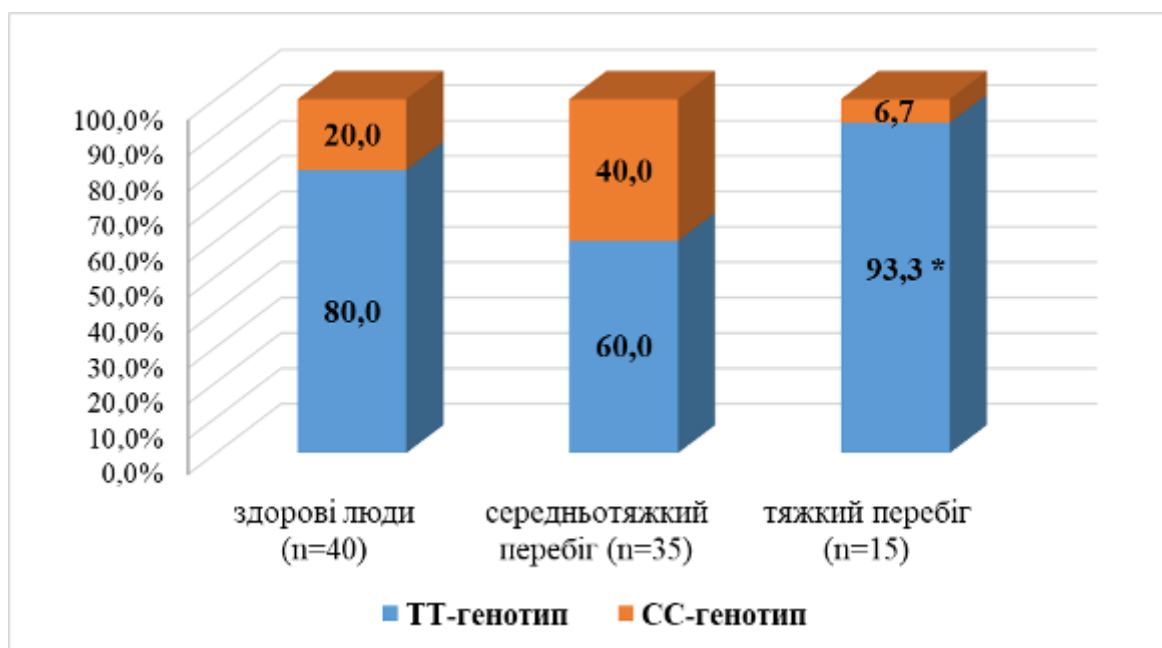
Показник	Здорові люди (n=40)	Хворі на оперізувальний герпес (n=50)
Генотип ТТ	32 (80 %)	35 (70,0 %)
Генотип СС	8 (20 %)	15 (30,0 %)

Примітка. Статистично значущої різниці не встановлено ( $p>0,05$ ).

На наступному етапі було проведено дослідження залежності тяжкості перебігу оперізувального герпесу від однонуклеотидного поліморфізму гену ІЛ-10 за локусом rs 1800896. За результатами дослідження встановлено, що поліморфізм гену ІЛ-10 (rs 1800896) мав вплив на тяжкість перебігу оперізувального герпесу у дорослих (рис. 4.7).

Так, ТТ-генотип реєструвався у більшості (14 – 93,3 %) хворих з тяжким перебігом проти 21 (60,0 %) хворого з середньотяжким перебігом захворювання (рис. 4.7).

Встановлена в 1,6 разів частіша ( $\chi^2 = 5,56$ ,  $p=0,02$ ) реєстрація ТТ-генотипу у хворих з тяжким, порівняно з середньотяжким, перебігом оперізувального герпесу, дозволяє стверджувати про зв'язок ТТ-генотипу гену ІЛ-10 (rs 1800896) з тяжким перебігом оперізувального герпесу (рис. 4.7).



Примітка. \* - різниця достовірна, порівняно з хворими з середньотяжким перебігом ( $p < 0,05$ ).

Рисунок 4.7 – Частота реєстрації поліморфізму гену ІЛ-10 (rs 1800896) у хворих на оперізувальний герпес залежно від тяжкості перебігу захворювання, абс (%).

Адитивна модель успадкування дала змогу підтвердити асоціацію генотипу ТТ гену ІЛ-10 (rs 1800896) з високими шансами розвитку тяжкого перебігу оперізувального герпесу (0,933 проти 0,6,  $\chi^2=5,56$ , OR=9,33, 95% CI=1.10–79.21) (табл. 4.16).

Таблиця 4.16 – Адитивна модель успадкування поліморфізму гену ІЛ-10 (rs 1800896) у дорослих хворих на оперізувальний герпес залежно від тяжкості перебігу

Генотипи	тяжкий (n = 15)	середньотяжкий (n = 35)	$\chi^2$	P	OR	
					знач.	95% CI
Генотип Т/Т	0,933	0,600	5,56	0,02	9,33	1,10 – 79,21
Генотип С/С	0,067	0,400			0,11	0,01 – 0,91

Для наступного аналізу щодо визначення ролі поліморфізму гену ІЛ-10 (rs 1800896) в формуванні ускладнень оперізувального герпесу нами був використаний точний критерій Фішера. Встановлено, що у хворих з ускладненим перебігом захворювання в 1,7 разів частіше виявлявся генотип ТТ та в 2,5 рази рідше генотип СС ( $p=0,04$ ), порівняно з хворими з неускладненим перебігом (табл. 4.17).

Виявлене в нашому дослідженні статистично значуща вища частота реєстрації генотипу ТТ гену ІЛ-10 (rs 1800896) у хворих з тяжким та ускладненим перебігом захворювання, дозволяє стверджувати про асоціацію поліморфізму гену ІЛ-10 з високим ризиком розвитку тяжкого ( $p=0,02$ ) ускладненого ( $p=0,04$ ) перебігу оперізувального герпесу у дорослих.

Проте при дослідженні ролі поліморфізму гену ІЛ-10 (rs 1800896) в формуванні окремих ускладнень оперізувального герпесу у дорослих статистично значущих відмінностей не виявлено ( $p>0,05$ ) (табл. 4.17).

Аналіз залежності клінічних форм оперізувального герпесу у дорослих від поліморфізму гену ІЛ-10 (rs 1800896) показав, що СС-генотип виявлявся у всіх хворих з дисимінованою формою захворювання та реєструвався в 4,2 рази частіше ( $p=0,04$ ), порівняно з хворими локалізованою формою оперізувального герпесу (табл. 4.17).

До того ж, при аналізі різних локалізацій уражень при локалізованих формах встановлено, що у хворих з ураженням паравертебральних гангліїв СС-генотип виявлявся в 3,65 рази частіше ( $p=0,01$ ), порівняно з хворими з ураженням трійчастого нерву (табл. 4.17).

Тобто, виявлений зв'язок поліморфізму гену ІЛ-10 (rs 1800896) з розповсюдженістю та локалізацією ураження оперізувального герпесу дозволяє розглядати СС-генотип як генетично обумовлений фактор ризику розвитку дисимінованої форми захворювання, ураження паравертебральних гангліїв ( $p=0,04$  та  $p=0,01$ , відповідно) (табл. 4.17).



Таблиця 4.17 – Порівняння частоти реєстрації поліморфізму гену ІЛ-10 (rs 1800896) у дорослих хворих на оперізувальний герпес з різним перебігом захворювання, абс (%)

Показник	Хворі на оперізувальний герпес (n=50)		p (F)
	генотип ТТ (n=35)	генотип СС (n=15)	
Ускладнений перебіг (n=37)	29 (78,38 %)	8 (21,62 %)	p=0,04
Неврологічні ускладнення (n=7)	7 (100 %)	0 (0 %)	p=0,06
Офтальмологічні ускладнення (n=21)	18 (75,72 %)	3 (24,28 %)	p=0,04
Вісцеральні (гепатит) ускладнення (n=10)	8 (80 %)	2 (20 %)	p=0,36
Вторинна бактеріальна інфекція (n=10)	6 (60 %)	4 (40 %)	p=0,34
Клінічні форми, зокрема:			
➤ локалізована (n=42)	32 (76,2 %)	10 (23,8 %)	p=0,04
➤ генералізована (n=3)	3 (100 %)	0 (0 %)	
➤ дисемінована (n=5)	0 (0 %)	5 (100 %)	p=0,02
Локалізація ураження при локалізованих формах (n=42):			
➤ трійчасний нерв (n=33)	28 (84,8 %)	5 (15,2 %)	p=0,02
➤ параветебральні ганглії (n=9)	4 (44,5 %)	5 (55,5 %)	

За допомогою бінарної логістичної регресії нами було проведено аналіз частоти реєстрації рецидивів оперізувального герпесу у дорослих залежно від виявленого генотипу гену ІЛ-10 (rs 1800896). Встановлено, що у більшості

(75,0 %) хворих з наявністю рецидивуючого перебігу захворювання виявлявся СС-генотип, порівняно з хворими з первинною маніфестацією захворювання. За допомогою бінарної логістичної регресії нами був підтверджений вплив поліморфізму гену ІЛ-10 (rs 1800896) в формуванні рецидивуючого перебігу захворювання ( $\chi^2=7,93$ , OR=16,87, 95% CI=1,01-280,26,  $p=0,04$ ).

В результаті дослідження структури змін показників периферійної крові хворих на оперізувальний герпес, залежно від генетичного поліморфізму гену ІЛ-10 (rs 1800896) виявлено, що лейкопенія реєструвалася у кожного четвертого (9 – 25,7 %) хворого з ТТ-генотипом та у 2 – 13,3 % пацієнтів з носійством СС-генотипу гену ІЛ-10 ( $p>0,05$ ). Нормоцитоз виявлявся у більшості пацієнтів, незалежно від генетичного поліморфізму гену ІЛ-10 (rs 1800896), у 22 (62,8 %) хворих з ТТ-генотипом та у 13 (86,7 %) хворих з СС-генотипом, відповідно ( $p=0,56$ ). Слід зазначити, що лейкоцитоз в периферійній крові у хворих на оперізувальний герпес реєструвався виключно у пацієнтів-носіїв ТТ-генотипу (у 4 – 11,5 %) проти відсутності підвищення лейкоцитів в крові хворих-носіїв СС-генотипу, проте статистично значущих відмінностей даних показників не виявлено ( $p=0,53$ ). Частота підвищення швидкості зсідання еритроцитів не залежала від носійства певних генотипів гену ІЛ-10 (rs 1800896) ( $p>0,05$ ). Так підвищення ШЗЕ реєструвалось більш ніж у третини (13 – 37,1 %) хворих з ТТ-генотипом та чверті (4 – 25,7 %) пацієнтів-носіїв СС-генотипу гену ІЛ-10 ( $p=0,56$ ).

Аналіз лейкоформули залежно від однонуклеотидного поліморфізму гену ІЛ-10 (rs 1800896) показав, що паличкоядерний нейтрофілоз реєструвався в 2,79 рази частіше у хворих з ТТ-генотипом, порівняно з СС-генотипом гену ІЛ-10 (rs 1800896) (у 13 – 37,1 % та 2 – 13,3 % хворих, відповідно). Слід зазначити, що встановлена лише тенденція до збільшення паличкоядерних нейтрофілів в периферійній крові хворих на оперізувальний герпес носіїв ТТ-генотипу гену ІЛ-10 (rs 1800896) ( $p=0,19$ ). Розвиток анеозинофілії реєструвався у 13 (37,1 %) хворих-носіїв ТТ-генотипу та у 4

(26,7 %) хворих-носіїв СС-генотипу та не залежав від поліморфізму гену ІЛ-10 (rs 1800896) ( $p=0,56$ ).

Дослідження даних гемограми та біохімічних показників крові у хворих на оперізувальний герпес залежно від наявності різних генотипів поліморфізму гену ІЛ-10 (rs 1800896) достовірно значущих відмінностей у показниках не показало ( $p>0,05$ ).

Таким чином, у хворих на оперізувальний герпес ТТ-генотип гену ІЛ-10 (rs 1800872) асоціювався з ризиком розвитку оперізувального герпесу ( $p<0,05$ ), переважно тяжкого ( $p<0,05$ ) перебігу, ТG-генотип – з приєднанням вторинної бактеріальної мікрофлори ( $p<0,05$ ). Генотип ТТ поліморфізму гену ІЛ-10 локусу rs 1800896 виявлявся у хворих з тяжким ( $p<0,05$ ) ускладненим ( $p<0,05$ ) перебігом, генотип СС – у пацієнтів з дисемінованою формою ( $p<0,05$ ) та рецидивуючим перебігом ( $p<0,05$ ).

#### **4.4 Характеристика перебігу оперізувального герпесу у дорослих хворих залежно від поліморфізму гену TLR 2 (rs5743708)**

В результаті проведених досліджень поліморфізму гену TLR2 (rs 5743708) у дорослих хворих на оперізувальний герпес встановлено, що генотип АА асоціювався з маніфестацією клінічних проявів оперізувального герпесу, про що свідчило виявлення цього генотипу у 6 (12,0 %) хворих проти відсутності даного генотипу ( $p<0,05$ ) у здорових людей, які раніше не мали епізодів цього захворювання (табл. 4.18).

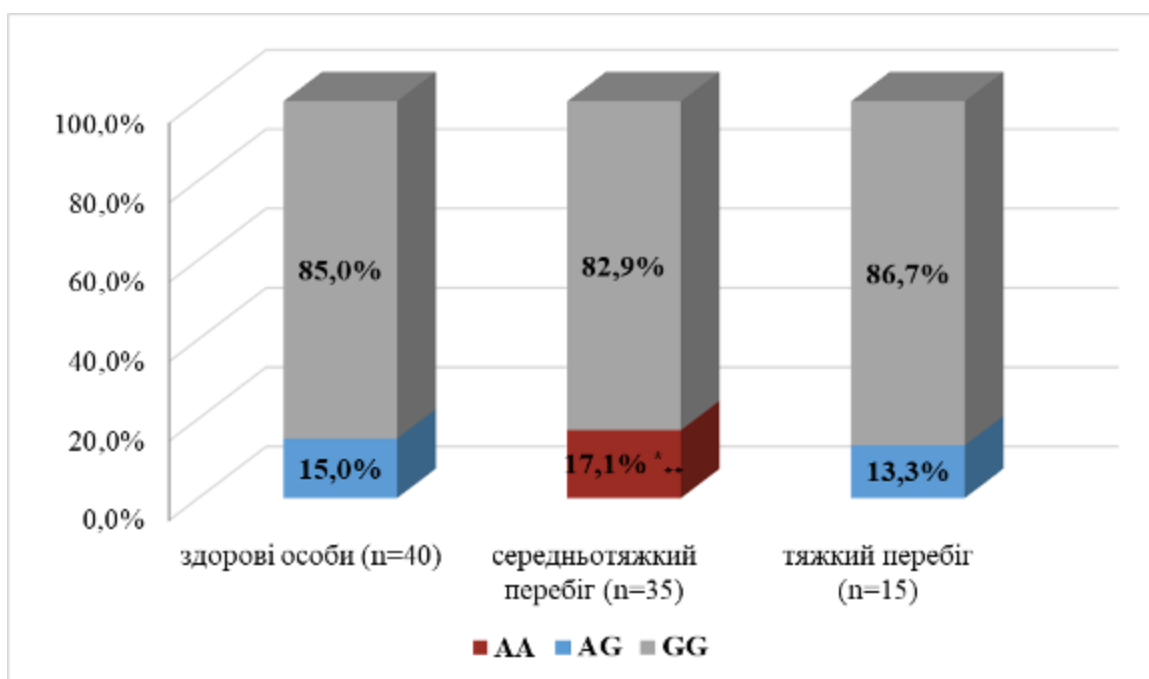
Для підтвердження ролі АА-генотипу TLR2 типу (rs 5743708) в маніфестації клінічних проявів оперізувального герпесу у дорослих нами був застосований точний критерій Фішера, який дав змогу підтвердити асоціацію АА-генотипу TLR2 типу (rs 5743708) з високими шансами реактивації вірусу Varicella-Zoster та маніфестації оперізувального герпесу у дорослих ( $p=0,02$ ).

Таблиця 4.18 – Частота реєстрації поліморфізму гену TLR2 (rs 5743708) у хворих на оперізувальний герпес та здорових людей, абс (%)

Показник	Здорові люди (n=40)	Хворі на оперізувальний герпес (n=50)
Генотип AA	0	6 (12,0 %) *
Генотип AG	6 (15,0 %)	2 (4,0 %)
Генотип GG	34 (85,0 %)	42 (84,0 %)

Примітка. \* - різниця достовірна порівняно зі здоровими людьми ( $p < 0,05$ ).

Аналіз впливу поліморфізму гену TLR2 (rs 5743708) на тяжкість перебігу оперізувального герпесу показав, що у 6 (17,1 %) хворих з середньотяжким перебігом захворювання реєструвався AA-генотип гену TLR2 проти відсутності даного генотипу у здорових осіб ( $p < 0,05$ ) (рис. 4.8).



Примітка. \* - різниця достовірна, порівняно зі здоровими людьми ( $p < 0,05$ ); \*\* - порівняно з хворими з тяжким перебігом ( $p < 0,05$ ).

Рисунок 4.8 – Частота реєстрації поліморфізму гену TLR2 (rs 5743708) у хворих на оперізувальний герпес залежно від тяжкості перебігу захворювання, абс (%).

Генотип GG гену TLR2 реєструвався як у більшості здорових людей (34 – 85,0 %), так й у дорослих хворих як з середньотяжким перебігом оперізувального герпесу (29 – 82,9 %), так й з тяжким перебігом (13 – 86,7 %) захворювання ( $p > 0,05$ ) (рис. 4.8). AG-генотип виявлявся у 6 (15,0 %) здорових осіб та у 2 (13,3 %) хворих з тяжким перебігом оперізувального герпесу проти відсутності цього генотипу у хворих з середньотяжким перебігом захворювання. Слід зазначити, що AA-генотип поліморфізму гену TLR2 (rs 5743708) статистично значуще частіше виявлявся у хворих з середньотяжким перебігом оперізувального герпесу, порівняно як зі здоровими людьми ( $p = 0,003$ ), так й з пацієнтами з тяжким перебігом захворювання ( $p = 0,03$ ) (рис. 4.8).

Для підтвердження впливу генетичного поліморфізму гену TLR 2 на розвиток середньотяжкого перебігу оперізувального герпесу, порівняно зі здоровими особами, усі особи були розподілені на дві групи, залежно від носійства різних генотипів: носії AA-генотипу та носії (AG+GG)-генотипів гену TLR2 (rs 5743708) (табл. 4.19).

Таблиця 4.19 – Залежність формування середньотяжкого перебігу оперізувального герпесу у дорослих хворих від поліморфізму гену TLR2 (rs 5743708), порівняно зі здоровими особами

Генотипи	Середньотяжкий перебіг (n = 35)	Здорові особи (n = 40)	p (F)
Генотип А/А	6 (17,1 %)	0 (0 %)	0,008
Генотипи (А/Г+ Г/Г)	29 (82,9 %)	40 (100 %)	

За результатами використання точного методу Фішера нами було встановлено, що носійство AA-генотипу гену TLR 2 (rs 5743708) асоціювалося з високими шансами реактивації Varicella-Zoster вірусу та

маніфестації оперізувального герпесу із середньотяжким перебігом (17,1 % проти 0 %,  $p=0,008$ ) (табл. 4.19).

На наступному етапі дослідження нами було проаналізовано роль генетичного поліморфізму TLR 2 (rs 5743708) в формуванні певних клінічних форм та ускладнень оперізувального герпесу у дорослих хворих. Проведений аналіз показав, що розвиток ускладнень оперізувального герпесу не залежав від поліморфізму гену TLR2 (rs 5743708) ( $p>0,05$ ).

Так, серед хворих з ускладненим перебігом оперізувального герпесу у 6 (16,2 %) пацієнтів реєструвався AA-генотип гену TLR 2, у 2 (5,4 %) – AG-генотип проти відсутності даних генотипів серед хворих з неускладненим перебігом захворювання.

У більшості хворих, незалежно від розвитку ускладнень, виявлявся GG-генотип гену TLR 2 (rs 5743708), у 29 (78,4 %) хворих з ускладненим та у всіх (13 – 100 %) пацієнтів з неускладненим перебігом оперізувального герпесу ( $p=0,19$ ).

Проте, в результаті аналізу структури ускладнень встановлено, що носійство різних генотипів гену TLR2 (rs 5743708) мало статистично значущий вплив на формування неврологічних ускладнень у хворих на оперізувальний герпес ( $p<0,05$ ). Встановлено, що генотип AG гену TLR 2 реєструвався майже у третини (2 – 28,6 %) госпіталізованих хворих з неврологічними ускладненнями оперізувального герпесу проти відсутності даного генотипу у інших хворих ( $p=0,01$ ).

Аналіз поліморфізму гену TLR 2 (rs 5743708) показав, що носійство AA-генотипу гену TLR2 типу мало вплив на розвиток офтальмологічних ускладнень ( $p<0,05$ ). Так, формування офтальмогерпесу реєструвалось майже у кожного третього (6 – 28,6 %) з носійством AA-генотипу гену TLR 2 ( $p=0,003$ ) (табл. 4.20).

Таблиця 4.20 – Залежність розвитку офтальмологічних ускладнень у дорослих хворих на оперізувальний герпес від поліморфізму гену TLR 2 (rs 5743708), абс (%)

Генотипи	Офтальмологічні ускладнення (n = 21)	Інші хворі (n = 29)	p (F)
Генотип А/А	6 (28,6 %)	0 (0 %)	0,003
Генотипи (А/А+ G/G)	15 (71,4 %)	29 (100 %)	

При дослідженні розвитку інших ускладнень, залежно від поліморфізму гену TLR2 типу (rs 5743708) у хворих на оперізувальних герпес достовірно значущої різниці не виявлено ( $p > 0,05$ ). Так, у хворих з ураженням клітин печінки у більшості (9 – 90,0 %) реєструвався GG-генотип гену TLR 2 (rs 5743708) та лише у 1 (10,0%) пацієнта – AA-генотип гену TLR ( $p = 0,74$ ). Приєднання вторинної бактеріальної інфекції у всіх (10 – 100 %) хворих супроводжувалось носійством GG-генотипу гену TLR2 (rs 5743708), проте статистично значущих відмінностей не виявлено ( $p = 0,31$ ).

Аналіз впливу генетичного поліморфізму гену TLR 2 (rs 5743708) на розвиток локалізованих чи поширених форм оперізувального герпесу у дорослих, а також на локалізацію уражених дерматомів статистично значущих відмінностей не показав ( $p > 0,05$ ). Встановлено, що поліморфізм гену TLR2 не впливав на формування локалізованих або дисемінованих чи генералізованих форм оперізувального герпесу у дорослих ( $p = 0,24$ ). При дослідженні локалізації уражених дерматомів при локалізованих формах достовірно значущої різниці також не виявлено, проте слід зазначити, що у всіх (9 – 100 %) хворих з ураженням паравертебральних гангліїв реєструвався GG-генотип гену TLR 2 (rs 5743708) ( $p = 0,66$ ).

При дослідженні ролі однонуклеотидного поліморфізму гену TLR 2 (rs 5743708) в частоті реєстрації змін показників загального аналізу крові

серед хворих на оперізувальний герпес встановлено, що у більшості (4 – 66,6 %) хворих з AA-генотипом реєструвався нормоцитоз, водночас лейкопенія, у межах  $2,2 \cdot 10^9/\text{л}$ , та лейкоцитоз, у межах  $12 \cdot 10^9/\text{л}$ , зустрічалися з однаковою частотою. При носійстві AG-генотипу гену TLR 2 (rs 5743708) лейкопенія та нормоцитоз реєструвалися також з однаковою частотою, у 1 (50,0 %) хворих, відповідно. Слід зазначити, що підвищення кількості лейкоцитів в периферійній крові серед хворих-носіїв AG-генотипу не виявлялося. Серед хворих з GG-генотипом гену TLR 2 (rs 5743708) у більшості (30 – 71,4 %) реєструвалась незмінна кількість лейкоцитів, у кожного п'ятого (9 – 21,4 %) – лейкопенія, у межах від  $2,4 \cdot 10^9/\text{л}$  до  $3,9 \cdot 10^9/\text{л}$ , лейкоцитоз, у межах від  $11 \cdot 10^9/\text{л}$  до  $12,4 \cdot 10^9/\text{л}$ , виявлявся у 3 (7,1 %) пацієнтів.

Статистичний аналіз відмінностей показників гемограми та біохімічних параметрів крові неможливо було провести через особливості розподілення поліморфізму гену TLR2 (rs 5743708) в сформованих групах.

Таким чином, поліморфізм гену TLR 2 (rs 5743708) мав вплив на реактивацію вірусу Varicella-Zoster та маніфестацію оперізувального герпесу ( $p < 0,05$ ), переважно середньотяжкого перебігу захворювання ( $p < 0,05$ ), а також впливав на розвиток неврологічних ( $p < 0,05$ ) та офтальмологічних ( $p < 0,05$ ) ускладнень.

## Резюме

У дорослих хворих на вітряну віспу носійство GG-генотипу гену TLR 2 (rs 5743708) асоціювалося з розвитком середньотяжкого перебігу ( $p < 0,05$ ), а носійство AG-генотипу з ризиком формування тяжкого перебігу ( $p < 0,05$ ) захворювання.

Визначення поліморфізму гену ІЛ-10 в різних локусах (rs 1800872 та rs 1800896) у дорослих хворих на вітряну віспу та здорових людей дозволило встановити певне їх клінічне значення. TT-генотип гену ІЛ-10 в локусі rs 1800872 асоціювався з тяжким перебігом вітряної віспи у дорослих (100 % проти 67,5 %,  $p = 0,04$ ), розвитком вісцеральних ускладнень ( $p < 0,005$ ),



насамперед гепатиту ( $p=0,01$ ). Генотип TG гену ІЛ-10 в локусі rs 1800872 асоціювався з приєднанням вторинної бактеріальної мікрофлори (87,5 % проти 12,5 %,  $p<0,001$ ). Поліморфізм гену ІЛ-10 в локусі rs 1800896 не впливав на тяжкість перебігу вітряної віспи у дорослих ( $p>0,05$ ), проте TT-генотип в цьому локусі асоціювався з розвитком ускладнень ( $p<0,01$ ), а саме вісцеральних ( $p=0,03$ ).

При з'ясуванні значення поліморфізму гену TLR 2 (rs 5743708) та гену ІЛ-10 в різних локусах (rs 1800872 та rs 1800896) у дорослих хворих на оперізувальний герпес було встановлено наступне. Генотип AA поліморфізму гену TLR 2 (rs 5743708) асоціювався з високими шансами реактивації Varicella-Zoster вірусу та маніфестації оперізувального герпесу із середньотяжким перебігом ( $p<0,05$ ). Генотип AG асоціювався з розвитком ускладнень неврологічного ( $p=0,01$ ) та офтальмологічного ( $p=0,003$ ) характеру.

Генотип TT гену ІЛ-10 в локусі rs 1800872 асоціювався із реактивацією вірусу варіцели зостер та маніфестацією оперізувального герпесу ( $p=0,02$ ) переважно тяжкого перебігу ( $p=0,01$ ) з розвитком ускладнень офтальмологічного ( $p<0,001$ ) характеру. За наявності TG-генотипу частіше захворювання мало середньотяжкий перебіг (51,4 % проти 13,3 %,  $p=0,01$ ), проте цей генотип асоціювався з розвитком ускладнень, пов'язаних з приєднанням вторинної бактеріальної мікрофлори ( $p=0,006$ ).

Генотип TT поліморфізму гену ІЛ-10 в локусі rs 1800896 асоціювався з ризиком розвитку тяжкого ( $p=0,02$ ) ускладненого ( $p=0,04$ ) перебігу оперізувального герпесу, а також розвитку офтальмологічних ускладнень ( $p=0,04$ ). CC-генотип асоціювався з розвитком дисемінованої форми оперізувального герпесу у дорослих ( $p=0,02$ ). За умов формування локалізованої форми у носіїв CC-генотипу частіше було ураження паравертебральних гангліїв ( $p=0,02$ ) та формування рецидивуючого перебігу захворювання ( $p=0,04$ ).

Матеріали даного розділу висвітлені в наукових працях та доповідях [191-197].

## РОЗДІЛ 5

### ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКИ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНУ ІЛ-10 В РІЗНИХ ЛОКУСАХ RS 1800872 ТА RS 1800896 З КІЛЬКІСНИМ ВМІСТОМ ІЛ-10 В СИРОВАТЦІ КРОВІ ХВОРИХ НА ВІТРЯНУ ВІСПУ ТА ОПЕРІЗУВАЛЬНІЙ ГЕРПЕС В ДИНАМІЦІ ЗАХВОРЮВАННЯ

#### 5.1 Порівняння динаміки вмісту ІЛ-10 в сироватці крові хворих на вітряну віспу залежно від поліморфізму гену ІЛ-10 в локусах rs 1800872 та rs 1800896

В результаті дослідження кількісного вмісту ІЛ-10 в сироватці крові дорослих хворих на вітряну віспу, в залежності від носійства різних генотипів даного цитокіну, локусу rs 1800872, нами були встановлені статистично значущі відмінності ( $p < 0,05$ ). Так, наявність ТТ-генотипу гену ІЛ-10 (rs 1800872) у хворих на вітряну віспу супроводжувалась значним підвищенням кількісного вмісту ІЛ-10 в сироватці крові, порівняно зі здоровими особами (в 25,14 рази,  $p < 0,001$ ) та носіями ТГ-генотипу гену ІЛ-10 (rs 1800872) (в 16,37 рази,  $p < 0,001$ ) (табл.5.1).

В динаміці захворювання у носіїв ТТ-генотипу гену ІЛ-10 (rs 1800872) відбувалося значне зниження вмісту ІЛ-10 (в 11,73 рази, 14,08 [2,66;38,76] pg/ml проти 1,20 [0,72;1,88] pg/ml,  $p < 0,001$ ) (табл.5.1). Проте, на момент виписки зі стаціонару хворих з ТТ-генотипом цей параметр залишався вище, порівняно зі здоровими особами (в 2,14 рази, 1,20 [0,72;1,88] pg/ml проти 0,56 [0,37;0,75] pg/ml,  $p < 0,001$ ) та перевищував відповідні показники носіїв ТГ-генотипу (в 1,67 рази, 1,20 [0,72;1,88] pg/ml проти 0,72 [0,52;0,88] pg/ml,  $p = 0,01$ ) (табл.5.1).

Таблиця 5.1 – Динаміка кількісного вмісту ІЛ-10 в сироватці крові дорослих хворих на вітряну віспу залежно від поліморфізму гену ІЛ-10 (rs 1800872), Me [Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>] pg/ml

Період спостереження	Здорові люди (n=40)	Хворі на вітряну віспу (n=50)	
		ТТ-генотип (n=37)	ТG-генотип (n=13)
При госпіталізації	0,56 [0,37;0,75]	14,08 [2,66;38,76] <sup>1</sup>	0,86 [0,57;1,48] <sup>2</sup>
При виписці		1,20 [0,72;1,88] <sup>1,3</sup>	0,72 [0,52;0,88] <sup>2</sup>

Примітка. 1 - різниця достовірна, порівняно зі здоровими людьми (p<0,05); 2 - з хворими з ТТ-генотипом у відповідний термін спостереження (p<0,05); 3 - з хворими з відповідним генотипом при госпіталізації (p<0,05).

Слід зазначити, що у хворих на вітряну віспу носіїв ТG-генотипу протягом всього періоду спостереження вміст ІЛ-10 в сироватці крові мав лише тенденцію до підвищення та статистично не відрізнявся від показників здорових осіб (p>0,05) (табл. 5.1).

При з'ясуванні генетичних зв'язків між поліморфізмом гену ІЛ-10 (rs 1800872) та рівнем даного цитокіну в сироватці крові дорослих хворих на вітряну віспу за допомогою методу рангової кореляції  $\tau$  нами була встановлена пряма кореляція як на момент госпіталізації ( $\tau=0,54$ , p<0,001), так й в динаміці захворювання ( $\tau=0,37$ , p<0,005). Отримані статистично значущі відмінності підтверджують асоціацію ТТ-генотипу гену ІЛ-10 (rs 1800872) з більш високим вмістом даного цитокіну в крові дорослих хворих на вітряну віспу (p<0,05).

Аналіз впливу однонуклеотидного поліморфізму гену ІЛ-10, локусу rs 1800896, на кількісний рівень даного цитокіну в сироватці крові хворих на вітряну віспу показав, що при госпіталізації у носіїв ТТ-генотипу концентрація ІЛ-10 значно перевищувала відповідні показники як здорових осіб (18,54 рази, p<0,001), так й хворих-носіїв СС-генотипу (в 14,42 рази,

$p < 0,001$ ). Слід зазначити, що у хворих з СС-генотипом гену ІЛ-10 (rs 1800896) в дебюті захворювання встановлена лише тенденція до підвищення показників цього цитокіну (в 1,29 рази,  $p = 0,36$ ) (табл.5.2).

Таблиця 5.2 – Динаміка кількісного вмісту ІЛ-10 в сироватці крові дорослих хворих на вітряну віспу залежно від поліморфізму гену ІЛ-10 (rs 1800896), Me [Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>] pg/ml

Період спостереження	Здорові люди (n=40)	Хворі на вітряну віспу (n=50)	
		генотип ТТ (n=42)	генотип СС (n=8)
При госпіталізації	0,56 [0,37;0,75]	10,38 [2,44;38,76] <sup>1</sup>	0,72 [0,42;1,06] <sup>2</sup>
В динаміці		0,98 [0,58;1,36] <sup>1,3</sup>	0,62 [0,34; 1,48]

Примітка. 1 - різниця достовірна, порівняно зі здоровими людьми ( $p < 0,05$ ); 2 - порівняно з хворими з генотипом ТТ ( $p < 0,05$ ); 3 - порівняно з хворими з відповідним генотипом при госпіталізації ( $p < 0,05$ ).

Аналіз кількісного рівня цитокіну в динаміці вітряної віспи показав, що у хворих з ТТ-генотипом гену ІЛ-10 (rs 1800896) відбувалось значне зниження концентрації цитокіну в сироватці крові (в 10,59 рази, 10,38 [2,44;38,76] pg/ml проти 0,98 [0,58;1,36] pg/ml,  $p < 0,001$ ), проте рівень ІЛ-10 залишався підвищеним, порівняно зі здоровими особами (в 1,75 рази, 0,98 [0,58;1,36] pg/ml проти 0,56 [0,37;0,75] pg/ml,  $p = 0,01$ ) (см. табл.5.2). Натомість, у хворих з СС-генотипом гену ІЛ-10 (rs 1800896) виявлено незначне зниження показників рівня цитокіну в динаміці захворювання (в 1,16 рази, 0,72 [0,42;1,06] pg/ml проти 0,62 [0,34; 1,48] pg/ml, відповідно), які статистично значущо не відрізнялись, порівняно з відповідними показниками при госпіталізації ( $p = 0,91$ ) (табл.5.2). На момент виписки зі стаціонару концентрація ІЛ-10 в сироватці крові хворих на вітряну віспу з СС-генотипом не мала достовірно значущих відмінностей порівняно як з показниками цитокіну носіїв ТТ-генотипу гену ІЛ-10 (rs 1800896) (0,62 [0,34; 1,48] pg/ml

проти 0,98 [0,58;1,36] pg/ml, відповідно,  $p=0,35$ ), так й здорових осіб (0,62 [0,34; 1,48] pg/ml проти 0,56 [0,37;0,75] pg/ml, відповідно,  $p=0,73$ ) (табл. 5.2).

Для підтвердження ролі генетичного поліморфізму гену ІЛ-10, локусу rs 1800896, у змінах кількісного рівня цього цитокіну в сироватці крові хворих на вітряну віспу, нами був використаний статистичний метод рангової кореляції. Так, в результаті дослідження була встановлена пряма кореляція поліморфізму гену ІЛ-10 (rs 1800896) з показниками концентрації ІЛ-10 у дорослих хворих на вітряну віспу на момент госпіталізації до стаціонару ( $\tau=0,49$ ,  $p<0,001$ ). В динаміці захворювання кореляційних зв'язків між кількісним рівнем ІЛ-10 та його генетичним поліморфізмом, локусом rs 1800896, не виявлено ( $\tau=0,13$ ,  $p=0,25$ ).

Дослідження змін кількісного рівня ІЛ-10 в сироватці крові залежно від тяжкості перебігу вітряної віспи встановило, що при госпіталізації у хворих з тяжким перебігом захворювання, який асоціюється з ТТ-генотипом гену ІЛ-10 (rs 1800872) ( $\chi^2 = 4,39$ ,  $p=0,04$ ), концентрація ІЛ-10 перевищувала відповідні показники здорових осіб (в 24,14 рази, 14,08 [2,84; 38,76] pg/ml проти 0,56 [0,37;0,75] pg/ml, відповідно  $p<0,001$ ) (табл.5.3).

Слід зазначити, що рівень ІЛ-10 у хворих з тяжким перебігом вітряної віспи в 5,14 рази перевищував відповідні показники при середньотяжкому перебігу захворювання (14,08 [2,84; 38,76] pg/ml проти 2,74 [1,94; 19,08] pg/ml, відповідно). Проте встановлена лише тенденція до підвищеного рівня цитокіну при тяжкому перебігу вітряної віспи у дорослих, достовірно значущих відмінностей не виявлено ( $p=0,27$ ) (табл.5.3).

На тлі лікування в динаміці захворювання спостерігалось значне зменшення кількісного вмісту ІЛ-10 в сироватці крові як при тяжкому (в 8,53 рази, 14,08 [2,84; 38,76] pg/ml проти 1,65 [0,72; 5,94] pg/ml, відповідно,  $p=0,03$ ), так й при середньотяжкому перебігу захворювання (в 2,68 рази, 2,74 [1,94; 19,08] pg/ml проти 1,02 [0,72; 1,36] pg/ml, відповідно,  $p<0,001$ ).

Слід зазначити, що на момент виписки зі стаціонару рівень цитокіну залишався підвищеним, порівняно зі здоровими особами, незалежно від тяжкості перебігу вітряної віспи ( $p < 0,05$ ) (табл. 5.3).

Таблиця 5.3 – Динаміка кількісного вмісту ІЛ-10 в сироватці крові хворих на вітряну віспу залежно від перебігу захворювання, Ме [Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>] pg/ml

Показник	Здорові люди (n=40)	Хворі на вітряну віспу (n=50)	
		при госпіталізації	в динаміці
Тяжкість перебігу:	0,56 [0,37;0,75]		
➤ тяжка (n=10)		14,08 [2,84; 38,76] <sup>1</sup>	1,65 [0,72; 5,94] <sup>1,2</sup>
➤ середньотяжка (n=40)		2,74 [1,94; 19,08] <sup>1</sup>	1,02 [0,72; 1,36] <sup>1,2</sup>
Перебіг захворювання:			
➤ з ускладненнями (n=33)	4,34 [2,28; 17,28] <sup>1</sup>	1,04 [0,72; 1,88] <sup>1,2</sup>	
➤ без ускладнень (n=17)	10,36 [0,86;19,18] <sup>1</sup>	0,98 [0,58; 1,24] <sup>1</sup>	
Ускладнення:			
➤ вісцеральні (гепатит, пневмонія, бронхіт, катаральний отит) (n=17)		2,75 [2,17; 14,71] <sup>1</sup>	1,00 [0,72; 1,76] <sup>1,2</sup>
➤ вторинна бактеріальна інфекція (n=8)		40,56 [2,46; 41,86] <sup>1</sup>	1,36 [0,72; 1,70] <sup>1</sup>

Примітка. 1 - різниця достовірна, порівняно зі здоровими людьми ( $p < 0,05$ ); 2 - порівняно з відповідними показниками при госпіталізації ( $p < 0,05$ ).

При наявності ускладненого перебігу вітряної віспи, розвиток якого асоціюється з ТТ-генотипом гену ІЛ-10, локусу rs 1800896, ( $\chi^2=7,13$ ,  $p=0,008$ ), вміст даного цитокіну в сироватці крові хворих на момент госпіталізації виявився нижчим, порівняно з пацієнтами з неускладненим перебігом захворювання (в 2,39 рази, 4,34 [2,28; 17,28] pg/ml проти 10,36 [0,86;19,18]

pg/ml, відповідно), проте статистично значущих відмінностей не виявлено ( $p=0,84$ ) (табл. 5.3). Встановлено, що у хворих з ускладненим перебігом вітряної віспи в динаміці захворювання спостерігалось зниження цитокіну в сироватці крові (в 4,13 рази, 4,34 [2,28; 17,28] pg/ml проти 1,04 [0,72;1,88] pg/ml,  $p<0,005$ ). Натомість, при неускладненому перебігу реєструвалось зниження концентрації ІЛ-10 в сироватці крові, порівняно з показниками в розпалі захворювання (в 10,57 рази, 10,36 [0,86;19,18] pg/ml проти 0,98 [0,58; 1,24], відповідно), проте достовірно значущої різниці не встановлено ( $p=0,07$ ). Слід зазначити, що як при ускладненому, так й при неускладненому перебігу вітряної віспи у дорослих хворих незалежно від періоду спостереження кількісний вміст ІЛ-10 перевищував відповідні показники, здорових осіб ( $p<0,02-0,002$ ) (табл.5.3).

При формуванні вісцеральних ускладнень, а саме гепатиту, пневмонії, бронхіту, катарального отиту, яке асоціюється з носійством ТТ-генотипу гену ІЛ-10, локусу rs 1800872 ( $\chi^2=9,05$ ,  $p<0,001$ ) та локусу rs 1800896, ( $\chi^2=4,91$ ,  $p=0,03$ ), в дебюті захворювання спостерігався вищий рівень цього цитокіну в периферійній крові хворих на вітряну віспу, порівняно зі здоровими особами (в 4,91 рази, 2,75 [2,17; 14,71] pg/ml проти 0,56 [0,37;0,75] pg/ml, відповідно  $p<0,001$ ), проте статистично не відрізнявся від хворих без розвитку відповідних ускладнень ( $p=0,56$ ). В динаміці захворювання спостерігалось зниження концентрації цитокіну в крові хворих на вітряну віспу з розвитком вісцеральних ускладнень (в 2,75 рази,  $p=0,04$ ), проте рівень залишався підвищеним, порівняно зі здоровими особами (в 1,79 рази,  $p=0,01$ ) (табл.5.3).

Приєднання вторинної бактеріальної інфекції у дорослих хворих на вітряну віспу, яке асоціюється з TG-генотипом гену ІЛ-10 (rs 1800872), в розпалі захворювання характеризується значним підвищенням цього цитокіну в сироватці крові, порівняно зі здоровими особами ( $p<0,005$ ). Проте при порівнянні відповідних показників з рівнем ІЛ-10 у хворих без формування даного ускладнення встановлена лише тенденція до вищого вмісту цитокіну у хворих з приєднанням вторинної бактеріальної інфекції



( $p=0,26$ ). В динаміці захворювання у хворих з приєднанням вторинної бактеріальної інфекції виявлена тенденція до зниження рівня ІЛ-10 в периферійній крові (в 29,82 рази, 40,56 [2,46; 41,86] pg/ml проти 1,36 [0,72;1,70] pg/ml,  $p=0,14$ ). Водночас, на момент виписки кількісний вміст цитокіну залишався підвищеним, порівняно зі здоровими особами (в 2,43 рази, 1,36 [0,72;1,70] pg/ml проти 0,56 [0,37;0,75] pg/ml, відповідно,  $p=0,03$ ) (табл.5.3).

Таким чином, у дорослих хворих на вітряну віспу ТТ-генотип гену ІЛ-10 (rs 1800872) обумовлював найвищі показники вмісту ІЛ-10 в сироватці крові на всіх етапах спостереження, порівняно з показниками здорових осіб ( $p<0,05$ ) та носіїв TG-генотипу ( $p<0,05$ ). Показники концентрації цитокіну хворих-носіїв TG-генотипу не відрізнялися від відповідних параметрів здорових осіб ( $p>0,05$ ). ТТ-генотип іншого локусу ІЛ-10 rs1800896 асоціювався з найвищими показниками цитокіну в сироватці крові хворих на всіх етапах спостереження ( $p<0,05$ ). У хворих з тяжким перебігом вітряної віспи концентрація ІЛ-10 в сироватці крові була найвища ( $p<0,05$ ).

## **5.2 Порівняння динаміки вмісту ІЛ-10 в сироватці крові хворих на оперізувальний герпес залежно від поліморфізму гену ІЛ-10 в локусах rs 1800872 та rs 1800896**

Аналіз впливу генетичного поліморфізму ІЛ-10 в локусі rs 1800872 на кількісний вміст ІЛ-10 в сироватці крові дорослих хворих на оперізувальний герпес нами було встановлено, що на момент госпіталізації у хворих з генотипом ТТ гену ІЛ-10 (rs 1800872) концентрація даного цитокіну в сироватці крові перевищувала відповідно як показники здорових осіб (12,35 рази,  $p=0,000004$ ), так і хворих-носіїв генотипу TG (в 4,81 рази,  $p=0,03$ ) (табл 5.4). В динаміці захворювання спостерігалось зниження рівня цього цитокіну в сироватці крові хворих-носіїв ТТ-генотипу гену ІЛ-10 (rs 1800872) ( $p<0,05$ ). Так, концентрація ІЛ-10 у хворих-носіїв генотипу ТТ знизилася в 8,44 рази

(6,92 [1,34;12,86] pg/ml проти 0,82 [0,66;2,02] pg/ml,  $p<0,001$ ), проте залишалась підвищеною, порівняно зі здоровими особами (0,82 [0,66;2,02] pg/ml проти 0,56 [0,37;0,75] pg/ml,  $p=0,02$ ) (табл.5.4). У хворих з TG-генотипом гену ІЛ-10 (rs 1800872) виявлена лише тенденція до зниження рівня цитокіну (в 1,37 рази, 1,44 [0,80;5,02] pg/ml проти 1,05 [0,52;1,12] pg/ml, відповідно), статистично значущих відмінностей не встановлено ( $p=0,06$ ) (табл.5.4).

Таблиця 5.4 – Динаміка кількісного вмісту ІЛ-10 в сироватці крові дорослих хворих на оперізувальний герпес залежно від поліморфізму гену ІЛ-10 (rs 1800872), Me [Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>] pg/ml

Період спостереження	Здорові люди (n=40)	Хворі на оперізувальний герпес (n=50)	
		генотип TT (n=30)	генотип TG (n=20)
При госпіталізації	0,56 [0,37;0,75]	6,92 [3,10; 10,88] <sup>1</sup>	1,44 [0,80; 5,02] <sup>1,2</sup>
При виписці		0,82 [0,66;2,02] <sup>1,3</sup>	1,05 [0,52; 1,12] <sup>1</sup>

Примітка. 1 - різниця достовірна, порівняно зі здоровими людьми ( $p<0,05$ ); 2 - порівняно з хворими з TT-генотипом ( $p<0,05$ ); 3 - порівняно з хворими з відповідним генотипом при госпіталізації ( $p<0,05$ ).

Слід зазначити, що за наявності TG-генотипу у дорослих хворих на оперізувальний герпес на момент виписки зі стаціонару концентрація ІЛ-10 в сироватці крові залишалася підвищеною, порівняно зі здоровими особами (в 1,88 рази,  $p=0,03$ ), проте достовірно не відрізнялась від показників рівня ІЛ-10 у хворих-носіїв TT-генотипу (1,05 [0,52;1,12] pg/ml проти 0,82 [0,66;2,02] pg/ml,  $p=0,76$ ) (табл. 5.4).

За допомогою методу рангової кореляції нами було підтверджено вплив генетичного поліморфізму гену ІЛ-10 (rs 1800872) на концентрацію даного цитокіну в сироватці крові хворих на оперізувальний герпес при госпіталізації ( $p<0,05$ ). Так, в результаті аналізу отриманих даних у хворих на

оперізувальний герпес на момент госпіталізації була встановлена пряма кореляція однонуклеотидного поліморфізму гену ІЛ-10, локусу rs 1800872, з кількісним рівнем цього цитокіну ( $\tau=0,32$ ,  $p=0,01$ ). Проте слід зазначити, що поліморфізм гену ІЛ-10 (rs 1800872) не впливав на підвищення концентрації цитокіну в динаміці захворювання на тлі лікування, що проводилося ( $\tau=-0,04$ ,  $p=0,69$ ).

В подальшій частині нашого дослідження ми провели аналіз залежності кількісного рівня ІЛ-10 в сироватці крові від генетичного поліморфізму ІЛ-10 локусу rs 1800896. Так, аналіз кількісного вмісту ІЛ-10 в сироватці крові в динаміці оперізувального герпесу залежно від поліморфізму його гену (rs1800896) показав, що при госпіталізації у хворих з генотипом ТТ вміст цього цитокіну виявився найвищим та перевищував цей показник не лише у здорових осіб (в 12,35 рази,  $p<0,001$ ), а й у хворих з генотипом СС (в 4,9 рази,  $p=0,01$ ) (табл 5.5).

Таблиця 5.5 – Динаміка кількісного вмісту ІЛ-10 в сироватці крові дорослих хворих на оперізувальний герпес залежно від поліморфізму гену ІЛ-10 (rs 1800896), Me [Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>] pg/ml

Період спостереження	Здорові люди (n=40)	Хворі на оперізувальний герпес (n=50)	
		генотип ТТ (n=35)	генотип СС (n=15)
При госпіталізації	0,56 [0,37;0,75]	6,92 [1,34;12,86] <sup>1</sup>	1,39 [0,80;2,90] <sup>1,2</sup>
В динаміці		1,12 [0,82;1,02] <sup>1,3</sup>	0,70 [0,38;1,12] <sup>2,3</sup>

Примітка. 1 - різниця достовірна, порівняно зі здоровими людьми ( $p<0,05$ ); 2 - порівняно з хворими з генотипом ТТ ( $p<0,05$ ); 3 - порівняно з хворими з відповідним генотипом при госпіталізації ( $p<0,05$ ).

В динаміці захворювання на тлі лікування, що проводилося, у хворих як з ТТ-генотипом, так й з СС-генотипом відбулося зниження ( $p<0,05$ ) рівня цього цитокіну в сироватці крові. Так, концентрація ІЛ-10 у хворих-носіїв

генотипу ТТ знизилася в 6,18 рази (6,92 [1,34;12,86] pg/ml проти 1,12 [0,82;1,02] pg/ml,  $p < 0,005$ ), у носіїв СС-генотипу рівень цитокіну в 1,99 рази (1,39 [0,8;2,9] pg/ml проти 0,7 [0,38;1,12] pg/ml,  $p = 0,01$ ) (табл.5.5). Слід зазначити, що за наявності ТТ-генотипу у дорослих хворих на оперізувальний герпес навіть на момент виписки хворих зі стаціонару кількісний вміст ІЛ-10 в сироватці крові залишався підвищеними як порівняно зі здоровими особами (в 2 рази,  $p < 0,001$ ), так й з пацієнтами з СС-генотипом (в 1,6 рази,  $p = 0,01$ ) (табл. 5.5).

Для підтвердження впливу генетичних факторів на рівень ІЛ-10 в сироватці крові дорослих хворих на оперізувальний герпес нами був використаний статистичний метод рангової кореляції. В результаті проведеного аналізу було виявлено, що на кількісний вміст ІЛ-10 в сироватці крові впливав поліморфізм гену, що його кодує. Так, на рівень підвищення вмісту ІЛ-10 в крові хворих на оперізувальний герпес впливав однонуклеотидний поліморфізм гену ІЛ-10 (rs 1800896), як при госпіталізації ( $\tau = 0,33$ ,  $p < 0,001$ ), так і в динаміці захворювання ( $\tau = 0,34$ ,  $p < 0,001$ ).

Наступним етапом нашої роботи було проведено аналіз динаміки вмісту ІЛ-10 в сироватці крові при різних варіантах клінічного перебігу, розвиток яких мав залежність від поліморфізму різних локусів гену ІЛ-10 (rs 1800872, rs 1800896), а саме з урахуванням ступеня тяжкості, наявності ускладнень, локалізації уражень при розвитку локалізованої форми, даних щодо рецидивуючого перебігу захворювання.

Встановлено, що при госпіталізації дорослих хворих на оперізувальний герпес рівень підвищення ІЛ-10 в сироватці крові залежав від тяжкості перебігу захворювання, яка асоціювалась з носійством генотипу ТТ гену ІЛ-10 в локусі rs 1800872 ( $\chi^2 = 6,35$ ,  $p = 0,01$ ), так й в локусі rs 1800896 ( $\chi^2 = 5,56$ ,  $p = 0,02$ ) ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 5.6 – Динаміка кількісного вмісту ІЛ-10 в сироватці крові хворих на оперізувальний герпес залежно від перебігу захворювання, Me [Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>] pg/ml

Показник	Здорові люди (n=40)	Хворі на оперізувальний герпес (n=50)	
		при госпіталізації	при виписці
Тяжкість перебігу: ➤ середньотяжка (n=25) ➤ тяжка (n=10)	0,56 [0,37; 0,75]	1,68 [0,9; 6,92] <sup>1</sup>	0,88 [0,54; 1,64] <sup>3</sup>
Перебіг захворювання: ➤ без ускладнень (n=13) ➤ з ускладненнями (n=37)		11,87 [3,1; 20,38] <sup>1,2</sup>	1,14 [0,78; 2,02] <sup>1,3</sup>
Локалізовані форми: ➤ трійчасний нерв (n=33) ➤ параветебральні ганглії (n=9)		1,32 [0,80; 2,08] <sup>1</sup>	0,66 [0,12; 0,78] <sup>3</sup>
Перебіг захворювання: ➤ рецидивуючий перебіг (n=4) ➤ первинна маніфестація (n=46)		5,97 [1,34; 11,87] <sup>1,4</sup>	1,1 [0,52; 2,02] <sup>1,3,4</sup>
		4,01 [1,05; 8,07] <sup>1</sup>	1,41 [0,74; 2,15] <sup>1</sup>
	1,16 [0,85; 1,39] <sup>1</sup>	0,71 [0,49; 0,94] <sup>3</sup>	
	0,9 [0,75; 1,15] <sup>1</sup>	0,81 [0,45; 1,11]	
	3,9 [1,34; 10,7] <sup>1,5</sup>	1,0 [0,66; 2,02] <sup>1,3</sup>	

Примітка. 1 - різниця достовірна, порівняно зі здоровими людьми (p<0,05); 2 - порівняно з середньотяжким перебігом (p<0,05); 3 - порівняно з госпіталізацією хворих відповідної групи (p<0,05); 4 - порівняно з пацієнтами без ускладнень (p<0,05); 5 - порівняно з рецидивуючим перебігом (p<0,05).

Так, у хворих з тяжким перебігом оперізувального герпесу кількісний рівень ІЛ-10 в сироватці крові перевищував цей показник здорових людей (в 21,2 рази,  $p < 0,001$ ) та пацієнтів з середньотяжким перебігом захворювання (в 3 рази,  $p = 0,03$ ) (табл. 5.6).

Протягом лікування цей показник зменшився у пацієнтів як з тяжким, так й середньотяжким перебігом захворювання, проте у пацієнтів з тяжким перебігом оперізувального герпесу залишався вище ( $p < 0,05$ ), ніж у здорових осіб й на момент виписки зі стаціонару (табл. 5.6).

За наявності ускладнень, розвиток яких асоціювався із генотипом ТТ гену ІЛ-10, локусу rs 1800896 ( $\chi^2 = 4,76$ ,  $p = 0,03$ ), вміст цього цитокіну в сироватці крові хворих при госпіталізації виявився вище (в 4,5 рази,  $p < 0,05$ ), ніж у пацієнтів з неускладненим перебігом оперізувального герпесу. У хворих як з ускладненим перебігом, так й за відсутності ускладнень оперізувального герпесу, в динаміці лікування спостерігалось зниження ( $p < 0,05$ ) вмісту ІЛ-10 в сироватці крові, проте на момент виписки зі стаціонару у пацієнтів з ускладненим перебігом захворювання цей показник залишався вище ( $p < 0,05$ ), ніж у здорових осіб (табл. 5.6).

При ураженні трійчастого нерву, яке асоціюється з носійством ТТ-генотипу гену ІЛ-10 (rs 1800896) ( $\chi^2 = 6,36$ ,  $p = 0,01$ ), при госпіталізації спостерігався вищий рівень цього цитокіну в сироватці крові хворих на оперізувальний герпес, порівняно зі здоровими особами (в 7,16 рази,  $p = 0,00004$ ), проте статистично не відрізнявся від хворих з ураженням паравертебральних гангліїв ( $p > 0,05$ ). В динаміці захворювання спостерігалась лише тенденція до зниження концентрації цитокіну в крові хворих з ураженням трійчастого нерву (в 2,84 рази,  $p = 0,05$ ), проте кількісний рівень залишався підвищеним, порівняно зі здоровими особами (в 2,52 рази,  $p < 0,05$ ). Протягом лікування цей показник зменшився у пацієнтів як з тяжким, так й середньотяжким перебігом захворювання, проте у пацієнтів з тяжким перебігом оперізувального герпесу залишався вище ( $p < 0,05$ ), ніж у здорових осіб й на момент виписки зі стаціонару). Натомість, у хворих з ураженням

паравертебральних гангліїв спостерігалось статистично значуще зниження концентрації ІЛ-10 в сироватці крові (в 1,63 рази,  $p=0,01$ ), рівень якого при виписці якого не відрізнявся від відповідних показників здорових осіб ( $p>0,05$ ) (табл.5.6).

Первинна маніфестація оперізувального герпесу у дорослих, яка асоціювалася з ТТ-генотипом гену ІЛ-10 (rs 1800896), характеризувалася вищим (в 4,3 рази,  $p<0,01$ ) вмістом ІЛ-10 в сироватці крові, порівняно з хворими із рецидивом захворювання. При рецидивуючому перебігу, який асоціювався із СС-генотипом гену ІЛ-10 (rs 1800896) ( $\chi^2=4,19$ ,  $p=0,04$ ), в розпал захворювання рівень ІЛ-10 підвищувався, порівно зі здоровими особами, проте на момент виписки зі стаціонару не відрізнявся ( $p>0,05$ ) від показника здорових осіб (табл. 5.6).

Наводимо власне клінічне спостереження. Хворий Я, 27 років (карта стаціонарного хворого № 2110), знаходився на стаціонарному лікуванні в КУ «ОКЛ ЗОР» з 07.04.17 р. по 28.04.17 р. з діагнозом: «Оперізувальний герпес шкіри внутрішньої поверхності вушної раковини, тяжкий перебіг. Ускладнення: Синдром Рамсея-Ханта. Серозний менінгіт. Гепатит».

Хворий був госпіталізований на 8-й день захворювання. З анамнезу: захворів з появи болю в правому вусі, відчуття «прострелів». Самостійно приймав знеболісні препарати, без поліпшення. На 4-й день захворювання підвищилася температура тіла до  $37,4^{\circ}\text{C}$ , посилився біль у правому вусі, з'явилися везикули на шкірі правої вушної раковини, приєдналась біль в проекції лицьового нерву справа, оніміння правої половини обличчя, слъзотеча. Наступного дня, на 5-й день захворювання, звернувся до лікаря, було діагностовано «Оперізувальний герпес шкіри внутрішнього слухового проходу справа. Гострий неврит лицьового нерву справа з легким порушенням мімічних м'язів». Лікувався в умовах денного стаціонару: дексаметазон в/в, ацикловір per os, цефтріаксон, азитроміцин 500 мг per os, L-лізину есцинат, В12 в/м, ацикловір мазь. Проте відмічалось погіршення

загального стану: наростання цефалгії постійного характеру, запаморочення, посилилась слабкість м'язової мускулатури, біль в проекції лицьового нерву справа. На 8-й день захворювання хворий був госпіталізований в КУ «ОІКЛ ЗОР».

При госпіталізації стан хворого тяжкий, обумовлений ендотоксикозом, неврологічною симптоматикою, больовим синдромом. Хворий у свідомості, орієнтований у місці і часі, контактний. Нормотермія. Виражений астено-вегетативний синдром. Обличчя асиметричне за рахунок парезу м'язів справа, очні щілини  $D>S$ , зіниці  $D=S$ , фотореакція на світло жива, правосторонній лагофталм, конвергенція співдружня, грубий горизонтальний ністагм справа. Пастуральний тремор повік та верхніх кінцівок. Язик по центру. Координаційні проби виконує невпевнено. Ригідність потиличних м'язів  $+1,0$  см. В позі Ромберга помірна атаксія. На шкірі внутрішньої поверхні вушної раковини справа мокнучі герпетичні шкірочки. Протягом останніх 3- діб нових елементів висипу не було. Слизова оболонка ротоглотки помірно гіперемійована, на задній стінці ротоглотки одиничні пустули з мутним вмістом, афти. Язик підсушений, обкладений білим нальотом. Периферичні лімфовузли не збільшені. Дихання везикулярне, ЧД=19 за хв,  $SpO_2$  99 %. Тони серця голосні, ритмічні, шуми відсутні. ЧСС=94 за хв, АТ 130/80 мм.рт.ст. Печінка та селезінка не збільшені. Діурез збережений, випорожнення в нормі.

При дослідженні ліквору на момент госпіталізації (07.04.2017 р., 8-а доба захворювання) виявлено помірний лімфоцитарний плеоцитоз (282 клітини в 1 мкл, 98 % лімфоцити), позитивна реакція Панді (2+), незмінні рівні білку (0,264 г/л), глюкози (2,4 ммоль/л) та хлоридів (118 ммоль/л). В гемограмі нормоцитоз ( $7,6 \times 10^9$ /л), тромбоцитопенія ( $129 \times 10^9$ /л), параметри лейкоцитарної формули без змін, ШОЕ – 4 мм/год. В біохімічних показниках виявлялась помірна гіпербілірубінемія (32,5 мкмоль/л) за рахунок непрямого білірубіну (25 мкмоль/л), цитолітичний синдром (АЛАТ 0,86 ммоль/год.л),



незмінні показники креатиніну (96 мкмоль/л) та сечовини (4,7 ммоль/л). Результати досліджень крові на антитіла до ВІЛ та маркери вірусних гепатитів – негативні. Бактеріологічні дослідження ліквору негативні. Бактеріологічні дослідження крові негативні. Результати дослідження ліквору методом ПЛР на виявлення ДНК вірусів Епштейн-Барр, цитомегаловірусу та простого герпесу 1 та 2-го типів – негативні.

Консультація невролога: оперізувальний герпес шкіри правого вуха. Герпетична нейропатія лицьового нерву справа. Гострий вірусний менінгіт. Огляд окуліста: горизонтальний ністагм у крайніх відведеннях з двох сторін. На очному дні диск зорового нерву OU має чіткі границі, артерії звужені, вени розширені, повнокровні. Ангіопатія сітківки OU. ЛОР-лікар: герпетичне ураження шкіри правої вушної раковини.

За результатами проведених досліджень був виставлений клінічний діагноз: «Оперізувальний герпес шкіри внутрішньої поверхні правої вушної раковини, тяжкий перебіг. Синдром Рамсея-Ханта. Серозний менінгіт. Гепатит». Призначено лікування: ацикловір з розрахунку 10 мг/кг маси тіла кожні 8 годин в/в протягом 14 діб з подальшим переходом до пероральних форм ацикловіру у дозуванні 800 мг 5 разів на добу протягом 7 діб; цефтріаксон по 1,0 г 2 рази на добу в/м протягом 6 діб; диклофенак 3,0 мл в/м 2 рази на добу планово протягом 7 днів; нейромідин 1,5 % 1,0 2 рази на добу 2 тижні, нейровітан рег ос 1 т\*3р/добу 16 днів; габапентин 300 мг 2 рази на добу рег ос протягом 10 діб, гепатопротектори, інфузійна терапія протягом 5 діб (25% розчин MgSO<sub>4</sub> 10,0 мл, пентоксифілін 5,0 мл, 0,9 % розчин NaCl, реосорбілакт), пірацетам+тіазотна кислота рег ос, вінпоцетин рег ос та симптоматичні засоби.

Чітка позитивна динаміка з'явилася через 6 діб лікування: регресувала ригідність потиличних м'язів, зменшились пастуральний тремор верхніх кінцівок та повік, зберігалась помірна атаксія в позі Ромберга. З 12-ї доби лікування (19.04.17 р.) зменшилися цефалгія в правій скроневій області,

запаморочення, біль у правому вусі, відчуття «прострелів», «дзвін». Повне регресування больового синдрому, а саме біль у вусі з відчуттями «прострелів», «дзвону» через 14 діб лікування, цефалгія та запаморочення зберігалися довше, з повним регресуванням симптомів на 17-ту добу лікування. Парез лицьового нерву справа, який характеризувався лагофталмом, опущенням правої носо-губної складки, амимією, горизонтальним ністагмом, тремором повік та верхніх кінцівок зберігалися протягом всього періоду захворювання. Лише через 14 діб лікування відзначено помірна позитивна динаміка, а саме дещо зменшилися оніміння, опущення та згладженість носо-губної складки та прояви лагофталму.

На 18-ту добу (25.04.17 р.) противірусного лікування за результатами дослідження ліквору відзначено зменшення плеоцитозу до 16 клітин в 1 мкл, 100 % лімфоцитів та виразності реакції Панді (1+). В печінкових пробах наростання цитолітичного синдрому (АлАТ 1,26 ммоль/год.л). Гепатит мав клінічні прояви у вигляді зниження апетиту, неприємного присмаку у роті, дискомфорту в правому підребер'ї, збільшення розмірів печінки на 1,0 см.

На фоні зазначеної вище терапії протягом трьох тижнів у хворого відбулося покращення загального стану, проте зберігалися помірно виражені ознаки вегетативної дисфункції у вигляді пастурального тремору повік та верхніх кінцівок, цереброастенічного синдрому, що проявлялося горизонтальним установленим ністагмом, легкою атаксією в позі Ромберга, а також зберігалися помірно виражені прояви герпетичної нейропатії справа, слабкості мимічної мускулатури, помірний лагофталм та опущення правої носо-губної складки, що й обумовило перевід хворого до неврологічного відділення.

В таблиці 5.7 наведені результати молекулярно-генетичних та імунологічних досліджень хворого на оперізувальний герпес.

Таблиця 5.7 – Результати молекулярно-генетичних та імунологічних досліджень хворого Я., 27 років, з оперізувальним герпесом.

Поліморфізм генів		
TLR-2 (rs 5743708)	ІЛ-10 (rs 1800872)	ІЛ-10 (rs 1800896)
GG	ТТ	ТТ
Вміст ІЛ-10 в сироватці крові, pg/ml		
здорові люди	при госпіталізації	при виписці
0,56 [0,37;0,75]	12,86	0,78

Як видно з наведеного клінічного прикладу, у імунокомпетентного хворого 27 років первинна маніфестація оперізувального герпесу мала тяжкий перебіг з розвитком ускладнень неврологічного та вісцерального характеру. Тяжкий ускладнений перебіг оперізувального герпесу розвинувся за наявності певних генетичних предикторів, а саме генотипу ТТ гену ІЛ-10(rs 1800872), та супроводжувався високим вмістом ІЛ-10 в сироватці крові протягом всього періоду спостереження.

Таким чином, ТТ-генотип гену ІЛ-10 rs 1800872 обумовлював вищі показники кількісного рівня цитокіну в сироватці крові хворих на оперізувальний герпес, порівня зі здоровими особами ( $p < 0,05$ ) та хворими-носіями TG-генотипу ( $p < 0,05$ ) на всіх етапах спостереження. Концентрація цитокіну при дослідженні іншого локусу ІЛ-10 rs 1800896 була найвищою при носійстві ТТ-генотипу, а також при тяжкому та ускладненому перебігу захворювання.

### Резюме

Зміни кількісного вмісту ІЛ-10 в сироватці крові хворих на інфекції, викликані вірусом Varicella-Zoster, залежать від поліморфізму гену (rs

1800872 та rs 1800896), що його кодує, та асоціюються з певними особливостями перебігу вітряної віспи та оперізувального герпесу.

У хворих на вітряну віспу носіїв ТТ-генотипу гену ІЛ-10 (rs 1800872) в розпал захворювання вміст ІЛ-10 в сироватці крові вище, ніж у носіїв ТГ-генотипу в 16,4 рази ( $p < 0,001$ ). В динаміці захворювання у цих хворих вміст ІЛ-10 знизився (в 11,73 рази,  $p < 0,001$ ), проте й на момент виписки залишався вище, порівняно зі здоровими особами (в 2,14 рази,  $p < 0,001$ ) та перевищував відповідний показник носіїв ТГ-генотипу (в 1,67 рази,  $p = 0,01$ ). У хворих на вітряну віспу носіїв ТГ-генотипу (rs 1800872) протягом всього періоду спостереження вміст ІЛ-10 в сироватці крові не відрізнявся від показників здорових осіб ( $p > 0,05$ ). Рангова кореляція Кендала Тау  $\tau$  показала пряму кореляцію між поліморфізмом гену ІЛ-10 (rs 1800872) та рівнем ІЛ-10 в сироватці крові як на момент госпіталізації ( $\tau = 0,54$ ,  $p < 0,001$ ), так й в динаміці захворювання ( $\tau = 0,37$ ,  $p < 0,005$ ), що підтвердило асоціацію ТТ-генотипу гену ІЛ-10 (rs 1800872) з більш високим вмістом ІЛ-10 у дорослих хворих на вітряну віспу ( $p < 0,05$ ).

Динаміка вмісту ІЛ-10 залежно від поліморфізму гену ІЛ-10 в локусі rs1800896, у дорослих хворих на вітряну віспу характеризувалася тим, що при госпіталізації у носіїв ТТ-генотипу вміст ІЛ-10 перевищував відповідні показники як здорових осіб (18,54 рази,  $p < 0,001$ ), так й хворих-носіїв СС-генотипу (в 14,42 рази,  $p < 0,001$ ). В динаміці у цих хворих вміст ІЛ-10 в сироватці крові знизився (в 10,59 рази,  $p < 0,001$ ), проте навіть при виписці він залишався вище, порівняно зі здоровими особами (в 1,75 рази,  $p = 0,01$ ). У хворих з СС-генотипом гену ІЛ-10 (rs 1800896) не виявлено статистично значущих змін цього параметру ( $p > 0,05$ ). Найвищий вміст ІЛ-10 в сироватці крові був виявлений у хворих з тяжким перебігом захворювання.

Генетичний поліморфізм ІЛ-10 в локусі rs 1800872 впливав на кількісний вміст ІЛ-10 в сироватці крові дорослих хворих на оперізувальний герпес, а саме на момент госпіталізації у хворих з ТТ-генотипом концентрація даного цитокіну в сироватці крові перевищувала відповідно як

показники здорових осіб (12,35 рази,  $p < 0,001$ ), так і хворих-носіїв генотипу TG (в 4,81 рази,  $p = 0,03$ ). В динаміці захворювання спостерігалось зниження рівня ІЛ-10 в сироватці крові хворих-носіїв TT-генотипу гену ІЛ-10 (rs 1800872) ( $p < 0,05$ ), а у хворих з TG-генотипом статистично значущих змін не встановлено ( $p = 0,06$ ).

Кількісний вміст ІЛ-10 в сироватці крові хворих на оперізувальний герпес залежав від поліморфізму його гену в локусі rs1800896. При госпіталізації у хворих з TT-генотипом вміст ІЛ-10 виявився найвищим та перевищував цей показник не лише у здорових осіб (в 12,35 рази,  $p < 0,001$ ), а й у хворих з генотипом CC (в 4,9 рази,  $p = 0,01$ ). В динаміці захворювання у хворих як з TT-генотипом, так й з CC-генотипом відбулося зниження ( $p < 0,05$ ) рівня цього цитокіну в сироватці крові, проте за наявності TT-генотипу у дорослих хворих на оперізувальний герпес навіть на момент виписки хворих зі стаціонару кількісний вміст ІЛ-10 в сироватці крові залишався підвищеними як порівняно зі здоровими особами (в 2 рази,  $p < 0,001$ ), так й з пацієнтами з CC-генотипом (в 1,6 рази,  $p = 0,01$ ). Найвищий вміст ІЛ-10 в сироватці крові спостерігався у хворих з тяжким та ускладненим перебігом захворювання, а також у пацієнтів з первинної маніфестацією оперізувального герпесу.

Матеріали даного розділу висвітлені в наукових працях та доповідях [198-200].

## РОЗДІЛ 6

### АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Інфекційні захворювання, які викликані вірусом *Varicella-Zoster*, є досить розповсюдженими, з наявністю різних клінічних форм, розвитком важкого ускладненого перебігу та можливим рецидуванням захворювання при реактивації ендogenous вірусу. Важлива роль у контролі за дисимінацією та генералізацією вірусу *Varicella-Zoster* належить клітинному імунітету Th1-типу, зокрема цитокінам та їх імунорегуляторному стану. Продукція цитокінів вродженого та набутого імунітету є важливою ланкою імунного захисту проти вірусу *Varicella-Zoster* [201-202]. На сьогодні активно вивчаються регуляторні механізми ІЛ-10, які впливають на якість противірусної імунної відповіді та на хронізацію інфекційних захворювань [48, 203]. З появою молекулярно-генетичних досліджень, які дозволяють з'ясувати поліморфізм генів інтерлейкінів, з'явилася можливість поглиблення уявлень про імунопатогенез вітряної віспи та оперізувального герпесу.

В дослідження було включено 100 дорослих хворих на інфекції, викликані вірусом *Varicella-zoster*, зокрема 50 хворих на вітряну віспу та 50 хворих на оперізувальний герпес, які проходили стаціонарне лікування в КУ «ОІКЛ» ЗОР. Всім хворим проводилася оцінка клінічного перебігу захворювання, показників загальноприйнятих лабораторних досліджень, які виконані на базі клініко-діагностичної та серологічної лабораторій КУ «ОІКЛ» ЗОР (головний лікар – Шинкаренко В.Л.), та показників спеціальних досліджень молекулярно-генетичних та імуноферментних досліджень, які проводились на базі Навчально-лабораторного центру Запорізького державного медичного університету (завідувач – професор Абрамов А.В.).

У результаті проведених нами досліджень було встановлено, що більшість (86,0 %) госпіталізованих пацієнтів з діагнозом «Вітряна віспа»

мали контакт з хворими на інфекції, викликані вірусом *Varicella-zoster*, при чому майже половина (44,0 %) були госпіталізовані з організованих колективів: військовослужбовці (34,0 %), мешканці гуртожитків (10,0 %), сімейні осередки (10,0 %). Результати наших досліджень співпадають з даними літератури [204-206], які свідчать про підвищення захворюваності серед осіб дорослого віку, зокрема серед військовослужбовців, які проживають в казармах та мають тісний контакт.

Серед усіх хворих на вітряну віспу середньотяжкий перебіг реєструвався у більшості (80,0 %) пацієнтів, асоціювався з юним (18-24 роки) віком у переважній (77,5 %) частини хворих та характеризувався ранньою госпіталізацією (на 3,0 [1,5; 5,0] день захворювання), інтоксикаційним синдромом у вигляді підвищення температури тіла до 38,6° [38,0; 39,0]°C, появою характерної поліморфної висипки протягом 4,5 [4,0; 5,0] дні з розвитком пустулізації у більшості (62,5 %) хворих. Тяжкий перебіг вітряної віспи реєструвався у кожного п'ятого (20,0 %) хворого, вікова структура яких була представлена переважно (80,0 %) молодим (25-44 роки) віком та перевищувала вік хворих з середньотяжким перебігом захворювання (30,0 [26,0; 35,0] років проти 22,5 [21,0;25,0] років, відповідно,  $p=0,01$ ). Тяжкий перебіг характеризувався пізнішою госпіталізацією до стаціонару (на 5,0 [4,0;5,0] день захворювання,  $p=0,04$ ), більш вираженим інтоксикаційним синдромом з гіпертермією до 39,1° [38,0; 39,5]°C ( $p=0,04$ ), тривалішим періодом появи нової висипки (6,5 [6,0; 6,0] дні,  $p=0,00001$ ) та пустулізацією у всіх (100 %) хворих, порівняно з хворими з середньотяжким перебігом вітряної віспи ( $p=0,02$ ).

Згідно даним сучасної літератури [62, 207-208] пізня госпіталізація та більш старший вік хворих сприяють розвитку тяжкого перебігу вітряної віспи у дорослих, який характеризується сильнішою інтоксикацією, тривалішим періодом підсипань, розвитком рясної пустулізації та формуванням ускладнень, про що й свідчать результати наших досліджень.

Формування ускладнень вітряної віспи спостерігалось більше ніж у половини (66,0 %) хворих, з переважним ураженням вісцеральних органів (17), а саме печінки та легень з розвитком гепатиту (13) та пневмонії (4), відповідно, розвитком офтальмологічних (7) та неврологічних (2) ускладнень, приєднанням вторинної бактеріальної інфекції (8). За результатами аналізу розвитку ускладнень, в залежності від тяжкості перебігу вітряної віспи було виявлено, у хворих з тяжким перебігом захворювання в 1,74 рази частіше (100,0 % проти 57,6 % хворих з середньотяжким перебігом,  $p=0,04$ ) реєструвався розвиток ускладнень, зокрема за рахунок ураження вісцеральних органів ( $p<0,05$ ).

Отримані нами дані співпадають з даними літератури, які свідчать, що у 15,0 % випадків захворювання на вітряну віспу серед дорослих хворих можливе формування респіраторних ускладнень, зокрема вітрянкової пневмонії, яка має відносно високий ризик розвитку легеневої недостатності [12, 209]. Не менш розповсюдження ураження клітин печінки з розвитком гепатиту [210], розвиток неврологічних [211], гематологічних [212], офтальмологічних [213], ниркових [214] та бактеріальних ускладнень [215].

За результатами гемограми хворих на вітряну віспу було встановлено, що у більшості (78,0 %) реєструвався нормоцитоз, з підвищенням швидкості зсідання еритроцитів у кожного сьомого (14,0 %) хворого, з наявністю паличкоядерного нейтрофіліозу та анеозинофілії у більшості (62,0 % та 58,0 % пацієнтів, відповідно). Показники гемограми не залежали від тяжкості перебігу вітряної віспи у дорослих ( $p>0,05$ ).

Аналіз клінічного перебігу оперізувального герпесу показав, що у більшості (92,0 %) хворих захворювання виникало вперше. Проте майже кожен десятий (8,0 %) пацієнт вказував на наявність рецидивуючого перебігу оперізувального герпесу з останнім загостренням та стаціонарним лікуванням біля 2-3 місяців назад. Результати наших досліджень співпадають з даними літератури, які свідчать про можливість формування рецидивуючого перебігу захворювання від 1 % до 6 % випадків, зі



зростанням ризику до 5-6 % випадків серед осіб більш старшої вікової категорії [8, 43, 216].

У більшості (70,0 %) хворих реєструвався середньотяжкий перебіг оперізувального герпесу, переважно особи похилого (60-75 роки) та старечого (75-90 років) віку (37,1 % та 34,3 % хворих, відповідно). При середньотяжкому перебігу оперізувального герпесу продромальний період виявлявся майже у половини (42,8 %) хворих, тривав в середньому 2,0 [1,0; 4,0] дні, характеризувався інтоксикаційним синдромом у кожного п'ятого (20,0 %), а також астеновегетативним й больовим синдромом у всіх (100 %) хворих. Поява характерної поліморфної висипки при середньотяжкому перебігу тривала від 2 до 12 діб, в середньому складала 5,0 [3,0; 6,0] дні та супроводжувалась підвищенням температури тіла у більшості (68,6 %) хворих, переважно (у 37,2 % хворих) до фебрильних цифр (38-40°C), з наявністю помірного больового синдрому в проекції уражених дерматомів у третини (31,4 %) хворих та розвитком пустулізації більше ніж у половини (62,9 %) пацієнтів.

Тяжкий перебіг захворювання було виявлено у третини (30,0 %) хворих, переважно (46,7 % хворих) похилого та старечого (26,7 % хворих) віку, який асоціювався з пізнішим зверненням до лікаря та госпіталізацією до стаціонару, порівняно з хворими з середньотяжким перебігом оперізувального герпесу (на 7,0 [5,0;8,0] день проти 5,0 [4,0; 6,0] день захворювання, відповідно,  $p=0,023$ ). У хворих з тяжким перебігом оперізувального герпесу продромальний період реєструвався в 1,88 рази частіше (у 80,0 % проти 42,8 % хворих з середньотяжким перебігом, відповідно,  $p=0,04$ ), тривалістю в середньому 2,0 [1,0; 3,5] дні та характеризувався частішими проявами інтоксикаційного синдрому, порівняно з пацієнтами з середньотяжким перебігом оперізувального герпесу (у 100 % проти 20,0 % хворих, відповідно,  $p=0,000001$ ). Період підсипань тривав 2-6 діб, середньому 5,0 [4,0; 5,0] дні та асоціювався з наявністю фебрилітету у більшості (53,3 %) хворих, частішою реєстрацією вираженого больового

синдрому за ходом уражених нервів та пустулізації, порівняно з хворими з середньотяжким перебігом оперізувального герпесу (у 100 % проти 31,4 % хворих, відповідно,  $p=0,0001$  та 100 % проти 62,9 % хворих, відповідно,  $p=0,04$ ).

Наші результати досліджень певною мірою співпадають з даними сучасної літератури, які свідчать, що захворюваність на оперізувальний герпес з кожним роком зростає та становить від 1,2 до 3,4 на 1000 населення за рік серед осіб молодого віку, зі збільшенням показників від 3,9 до 11,8 на 1000 населення за рік серед осіб старших 65 років [7, 9, 19]. Доведено, що оперізувальний герпес реєструється серед осіб різного віку, проте існує закономірність маніфестації захворювання в осіб старшої вікової категорії, що пояснюється зниженням клітинного імунітету організму [18, 21, 94].

Дослідження клінічних форм оперізувального герпесу показало, що у більшості (84,0 %) хворих реєструвалася локалізована форма захворювання з ураженням одного дерматому, у кожного десятого (10,0 %) – дисемінована форма з ураженням декількох дерматомів та розповсюдженням поліморфної висипки по всьому тулубі, генералізована форма у 6,0 % хворих характеризувалась ураженням не лише шкірних нервів, а й вісцеральних гангліїв. Формування певної клінічної форми не залежало від тяжкості перебігу захворювання ( $p>0,05$ ), проте дисемінована форма реєструвалася виключно при середньотяжкому, а генералізована форма – виключно при тяжкому перебігу оперізувального герпесу. Отримані результати певною мірою співпадають з роботами інших науковців, які свідчать про почастішання випадків дисемінованих [24] та генералізованих форм оперізувального герпесу серед дорослих імунокомпетентних осіб [20].

За результатами аналізу розвитку ускладненого перебігу оперізувального герпесу серед дорослих осіб нами було зареєстровано розвиток специфічних та неспецифічних ускладнень у більшості (74,0 %) хворих, при чому при тяжкому перебігу в 1,59 рази частіше, порівняно з середньотяжким перебігом захворювання (у 100 % проти 62,8 % хворих,

відповідно,  $p=0,04$ ). Ускладнення були представлені розвитком офтальмогерпесу (21), гепатиту (10), серозного менінгіту (6), синдрому Рамсея-Ханта (3), отиту (2), приєднанням вторинної бактеріальної інфекції (10). Встановлено, що тяжкий перебіг оперізувального герпесу характеризувався частішим (в 2,1 рази,  $p=0,02$ ) формуванням офтальмологічних ускладнень, порівняно з середньотяжким перебігом захворювання (66,6 % проти 31,4 %, відповідно), неврологічних (60,0 % проти відсутності,  $p<0,05$ ), а також вісцеральних (40,0 % проти 11,4 % хворих, відповідно) ускладнень захворювання (в 2,79 рази частіше,  $p=0,04$ ).

За даними літератури [30, 106], ризик розвитку офтальмологічних ускладнень складає від 30 % до 78 % хворих на оперізувальний герпес, та можуть бути представленими кератитом, кератоувеїтом, блефарокон'юнктивітом, що співпадає з результатами наших досліджень. Офтальмологічні ураження, викликані реактивацією вірусу *Varicella-zoster*, потребують тривалого медичного лікування та у 6 % випадків призводять до втрати зору [30, 102]. Не менш розповсюдженими ускладненнями серед імунокомпетентних осіб є ураження нервової системи з розвитком серозного менінгіту [94, 99, 101], синдрому Рамсея-Ханта [27-28], постгерпетичної невралгії [31-33].

Аналіз тяжкого перебігу оперізувального герпесу з розвитком неврологічних ускладнень показав, що в одного імунокомпетентного хворого молодого віку на тлі догоспітальної терапії глюкокортикостероїдами внутрішньовенно розвинулась генералізація інфекції з ураженням центральної нервової системи та розвитком серозного менінгіту. Отримані дані певної мірою співпадають з результатами досліджень інших науковців, які зазначають про розвиток атипової форми оперізувального герпесу без екзантеми, ускладненої формуванням енцефаліту у імунокомпетентної особи внаслідок використання глюкокортикостероїдів при лікуванні торакоалгії [217].

Показники гемограми у більшості (70,0 %) хворих на оперізувальний герпес характеризувалися нормоцитозом, у кожного п'ятого (22,0 %) хворого – лейкопенією та майже у кожного десятого (8,0 %) – лейкоцитозом. Тяжкий перебіг асоціювався з частішою (в 2,79 рази,  $p=0,04$ ) реєстрацією лейкопенії, порівняно з середньотяжким перебігом оперізувального герпесу (40,0 % проти 14,3 % хворих, відповідно) та в 1,7 рази рідшою ( $p=0,02$ ) реєстрацією нормоцитозу (46,7 % проти 80,0 % хворих, відповідно).

Таким чином, отримані результати нашого дослідження співпадають з численними даними літератури щодо актуальності проблеми захворюваності на вітряну віспу та оперізувальний герпес серед дорослих імунокомпетентних осіб, з розвитком тяжкого ускладненого та генералізованого перебігу захворювання [12, 28, 30, 94, 211-212, 217].

На наступному етапі нашого дослідження нами були встановлено молекулярно-генетичні предиктори тяжкості перебігу, розвитку різних клінічних форм та ускладнень захворювань, викликаних вірусом *Varicella-zoster*. Нами було виявлено, що однонуклеотидний поліморфізм гену ІЛ-10 в різних локусах (rs 1800872 та rs 1800896), а також гену TLR 2 (rs 5743708) мали певне клінічне значення в перебігу вітряної віспи та оперізувального герпесу у імунокомпетентних осіб дорослого віку.

Було встановлено, що ТТ-генотип гену ІЛ-10 (rs 1800872) в 1,48 рази частіше реєструвався при тяжкому перебігу вітряної віспи ( $p=0,04$ ), порівняно з носійством даного генотипу при середньотяжкому перебігу захворювання (100 % проти 67,5 % хворих, відповідно), асоціювався з ураженням вісцеральних органів ( $p=0,002$ ) та розвитком насамперед гепатиту ( $p=0,01$ ). TG-генотип гену ІЛ-10 (rs 1800872) асоціювався з приєднанням вторинної бактеріальної мікрофлори ( $p=0,0001$ ). При дослідженні показників гемограми було виявлено, що ТТ-генотип гену ІЛ-10 (rs 1800872) асоціювався з вищим вмістом лейкоцитів в периферійній крові хворих на вітряну віспу ( $5,6 [4,0; 7,2] \cdot 10^9/\text{л}$  проти  $4,0 [4,0; 5,0] \cdot 10^9/\text{л}$ ,  $p=0,04$ ), а також вищими показниками АЛТ ( $0,68 [0,55; 1,45]$  ммоль/л проти  $0,53 [0,29; 0,8]$

ммоль/л,  $p=0,03$ ) в сироватці крові. За допомогою кореляційного аналізу показників гемограми методом рангової кореляції Кендала Тау нами був встановлений зворотній кореляційний зв'язок між активністю АЛТ ( $\tau=-0,26$ ,  $p=0,01$ ) та генетичним поліморфізмом ІЛ-10 (rs 1800872), що відповідало отриманим нами даним щодо асоціації ТТ-генотипу гену ІЛ-10 відповідного локусу з розвитком гепатиту ( $p=0,01$ ).

За результатами аналізу генетичного поліморфізму гену ІЛ-10 (rs 1800896) нами була виявлена асоціація ТТ-генотипу з розвитком ускладненого перебігу вітряної віспи (93,9 % проти 6,1 % хворих з СС-генотипом,  $p=0,01$ ), зокрема вісцеральних ускладнень (100 % хворих проти 0,  $p=0,03$ ), а також встановлена тенденція до асоціації ТТ-генотипу гену ІЛ-10 (rs 1800896) з розвитком гепатиту ( $p=0,07$ ). Дослідження значення поліморфізму гену ІЛ-10 (rs 1800896) в формуванні офтальмологічних, неврологічних чи бактеріальних ускладнень відмінностей не виявило ( $p>0,05$ ). Нами було встановлено, що показники гемограми та біохімічних параметрів крові хворих на вітряну віспу не залежали від однонуклеотидного поліморфізму гену ІЛ-10 (rs 1800896) ( $p>0,05$ ). Проте, за допомогою статистичного методу кореляції Кендала Тау нами було виявлено прямі кореляційні зв'язки між поліморфізмом гену ІЛ-10 (rs 1800896) та рівнем АЛТ ( $\tau=0,21$ ,  $p=0,04$ ), що дозволило підтвердити асоціацію ТТ-генотипу ІЛ-10 відповідного локусу з формуванням гепатиту та вищим рівнем трансаміназ в периферійній крові хворих на вітряну віспу.

Багато сучасних досліджень присвячені вивченню генетичного поліморфізму генів самого вірусу [62, 218], дослідженню значення кількісного рівня ІЛ-10 в перебігу вітряної віспи у дітей [52, 127] та дорослих [54]. В сучасній літературі наведені поодинокі роботи, що стосуються визначенню ролі цитокінів в формуванні бактеріальних ускладнень при інфікуванні вірусом Varicella-Zoster серед дітей [138], проте без урахування однонуклеотидного поліморфізму цитокінів. Дослідження, направлені на

визначення ролі одонуклеотидного поліморфізму генів цитокінів, зокрема ІЛ-10, у хворих на вітряну віспу в доступній літературі нами не знайдені.

Наступним етапом дослідження було вивчення ролі генетичного поліморфізму ІЛ-10 (rs 1800872, rs 1800896) в перебігу оперізувального герпесу у дорослих хворих. Встановлено, що ТТ-генотип гену ІЛ-10 (rs 1800872) був пов'язаний з підвищеним ризиком розвитку оперізувального герпесу (0,600 проти 0,350,  $\chi^2=5,56$ , OR =2,79 95% CI=1,18-6,59, p=0,02), переважно тяжким перебігом захворювання (0,867 проти 0,133,  $\chi^2=6,35$ , OR=6,88 95% CI=1.35–35.11, p=0,04), а також розвитком офтальмологічних (p=0,04) ускладнень. Водночас, TG-генотип гену ІЛ-10 (rs 1800872) асоціювався з приєднанням вторинної бактеріальної мікрофлори (p=0,006). Дослідження гемограми статистичних відмінностей між показниками носіїв різних генотипів гену ІЛ-10 (rs 1800872) не виявило, проте за допомогою методу рангової кореляції були встановлені зворотні кореляційні зв'язки ( $\tau=-0,20$ , p=0,03) між показниками еозинофілів та поліморфізмом гену ІЛ-10 відповідного локусу. За результатами аналізу біохімічних показників крові було досліджено, що носійство ТТ-генотипу гену ІЛ-10 (rs 1800872) обумовлювало вищий рівень креатиніну, порівняно з відповідними параметрами носіїв TG-генотипу (127,80 [105,00; 148,00] мкмоль/л проти 112,40 [81,00; 126,00] мкмоль/л, відповідно, p=0,02). Встановлена пряма кореляція поліморфізму гену ІЛ-10 (rs 1800872) з рівнем креатиніну ( $\tau=0,28$ , p=0,005), досліджена методом кореляції Кендала Тау дозволила підтвердити роль ТТ-генотипу в формуванні тяжкого перебігу захворювання та більш вираженого інтоксикаційного синдрому.

За результатами дослідження впливу носійства різних генотипів гену ІЛ-10 (rs 1800896) в перебігу оперізувального герпесу нами було виявлено, що поліморфізм гену ІЛ-10 відповідного локусу не впливав (p>0,05) на ризик реактивації вірусу Varicella-Zoster. Проте, ТТ-генотип гену ІЛ-10 (rs 1800896) асоціювався з розвитком тяжкого ( $\chi^2=5,56$ , OR=9,33, 95% CI=1.10–79.21, p=0,02) ускладненого (p=0,04) перебігу оперізувального герпесу у дорослих

хворих. Було встановлено, що носійство СС-генотипу гену ІЛ-10 (rs 1800896) асоціювалося з розвитком дисемінованої форми оперізувального герпесу ( $p=0,02$ ) та рецидивуючим перебігом захворювання ( $p=0,04$ ). При впливу поліморфізму гену ІЛ-10 (rs 1800896) на показники гемограми та біохімічні параметри крові хворих на оперізувальний герпес статистично значущих відмінностей не було виявлено ( $p>0,05$ ).

Результати нашого дослідження підтвердили роль поліморфізму гену ІЛ-10 в клінічному перебігу оперізувального герпесу. В роботах інших дослідників [58] доведено особлива роль гаплотипу АТА ІЛ-10, наявність якого обумовлює реактивацію вірусу. Згідно іншим дослідженням [59] підвищений ризик розвитку оперізувального герпесу асоціюється з носійством гаплотипу GСС, алелі 1082, ІЛ-10. Обговорюється також зв'язок генетичного поліморфізму головного комплексу гістосумісності HLA (Complex 5) з ризиком розвитку оперізувального герпесу [219].

Визначення поліморфізму гену TLR 2 (rs 5743708) у дорослих хворих на вітряну віспу дозволило встановити, що GG-генотип асоціювався з розвитком середньотяжкого перебігу захворювання ( $p=0,01$ ), у той час як носійство AG-генотипу гену TLR 2 (rs 5743708) свідчило про ризик розвитку тяжкого перебігу вітряної віспи (20,0 % проти відсутності відповідного генотипу у хворих з середньотяжким перебігом захворювання,  $p=0,03$ ). Дослідження впливу поліморфізму гену TLR 2 (rs 5743708) на формування ускладнень вітряної віспи у дорослих хворих та на показники гемограми статистично значущих відмінностей не показало ( $p<0,05$ ). Проте, за допомогою методу Кендала Тау нами були виявлені зворотні кореляційні зв'язки однонуклеотидного поліморфізму гену TLR 2 (rs 5743708) з рівнем сегментоядерних нейтрофілів ( $\tau=-0,19$ ,  $p=0,04$ ) та прямі зворотні кореляційні зв'язки з рівнем моноцитів ( $\tau=0,25$ ,  $p=0,009$ ) в периферійній крові хворих.

За результатами аналізу впливу носійства різних генотипів гену TLR 2 (rs 5743708) у хворих на оперізувальний герпес було виявлено, АА-генотип асоціювався з маніфестацією оперізувального герпесу, середньотяжкого

перебігу (17,1 % проти відсутності відповідного генотипу у здорових осіб,  $p=0,008$ ). Водночас, AG-генотип гену TLR 2 (rs 5743708) асоціювався з розвитком неврологічних ( $p=0,01$ ) та офтальмологічних ( $p=0,003$ ) ускладнень у дорослих хворих на оперізувальний герпес. Дослідження залежності показників гемограми від поліморфізму гену TLR 2 (rs 5743708) встановило, що у хворих-носіїв AG-генотипу частіше реєструвався паличкоядерний нейтрофіліоз ( $p=0,0005$ ), порівняно з показниками носіїв AA- та GG-генотип (100 % хворих проти 83,3 % та 19,0 % пацієнти, відповідно). Метод рангової кореляції Кендала Тау дозволив підтвердити асоціацію генетичного поліморфізму гену TLR 2 (rs 5743708) з кількісним рівнем паличкоядерних нейтрофілів в периферійній крові хворих на оперізувальний герпес ( $\tau=-0,34$ ,  $p=0,0005$ ).

Результати наших досліджень також підтвердили роль генетичного поліморфізму TLR в перебігу герпесвірусних інфекцій. Відома певна кількість досліджень щодо ролі поліморфізму 1635A гену TLR 9 1635 в маніфестації цитомегаловірусної інфекції у дітей, інфікованих вірусом імунодефіциту людини [172], значення однонуклеотидного поліморфізму TLR9 2848 G > A в розвитку цитомегаловірусної інфекції у вагітних жінок [220]. Згідно результатами інших наукових робіт, доведено вплив TLR 2 типу в маніфестації герпесвірусних інфекцій, зокрема цитомегаловірусної, вірусу Епштейн-Барр [221], вірусу простого герпесу [47].

Роль однонуклеотидного поліморфізму TLR в імунопатогенезі вітряної віспи та оперізувального герпесу вивчено недостатньо. Встановлено значення TLR 2 в активації синтезу прозапальних цитокінів, недостатня активність яких може призвести до розвитку вісцеральних, неврологічних та гематологічних ускладнень [26, 157]. Встановлено, що активація вродженого імунітету при ураженні центральної нервової системи відбувається за допомогою TLR 3, які внаслідок активації астроцитів стимулюють вироблення прозапального ІЛ-6, фактору некрозу пухлин  $\alpha$ , а також протизапального ІЛ-10, який підвищує життєздатність клітин мозку [2, 52,



127]. Поодинокі дослідження направлені на вивчення здатності TLR 3 порушувати активаційні процеси в фібробластах, що призводить до рецидивуючого перебігу офтальмогерпесу [173]. Дослідження ролі поліморфізму гену TLR 2 в перебігу вітряної віспи та оперізувального герпесу у дорослих в доступній літературі нами не знайдено.

Вище зазначені результати спонукали нас з'ясувати наявність впливу однонуклеотидного поліморфізму гену ІЛ-10 (rs 1800872, rs 1800896) на кількісний рівень цитокіну в сироватці крові в перебігу інфекцій, викликаних вірусом *Varicella-zoster* у дорослих хворих.

Дослідження концентрації ІЛ-10 в сироватці крові в залежності від поліморфізму гену ІЛ-10 (rs 1800872) у хворих на вітряну віспу показало, що ТТ-генотип обумовлював значне підвищення рівня відповідного цитокіну на момент госпіталізації, порівняно зі здоровими особами (в 25,14 рази,  $p < 0,05$ ) та з показниками TG-генотипу гену ІЛ-10 (rs 1800872) (в 16,37 рази,  $p = 0,00007$ ). В динаміці захворювання спостерігалось зниження рівня цитокіну в 11,73 рази ( $p = 0,000099$ ), проте концентрація ІЛ-10 перевищувала показники здорових осіб (в 2,14 рази,  $p = 0,0001$ ) та відповідні параметри хворих з TG-генотипом (в 1,67 рази,  $p = 0,01$ ). Концентрація цитокіну у хворих-носіїв TG-генотипу гену ІЛ-10 (rs 1800872) не відрізнялася від відповідних показників здорових осіб незалежно від періоду спостереження ( $p > 0,05$ ). Статистичний метод кореляцій Кендала Тау дозволив підтвердити взаємозв'язок ТТ-генотипу гену ІЛ-10 (rs 1800872) з вищим вмістом цитокіну як в періоді розпалу вітряної віспи ( $\tau = 0,54$ ,  $p = 0,000002$ ), так й на момент виписки ( $\tau = 0,37$ ,  $p = 0,003$ ) зі стаціонару.

За результатами вивчення змін кількісного рівня ІЛ-10 залежно від поліморфізму гену ІЛ-10 (rs 1800896) було виявлено, в періоді розпалу захворювання концентрація ІЛ-10 в сироватці крові у хворих з генотипом ТТ гену значно перевищувала відповідні показники здорових осіб (в 18,54 рази,  $p = 0,000001$ ) та хворих з СС-генотипом гену ІЛ-10 (rs 1800896) (в 14,42 рази,  $p = 0,0003$ ). На момент виписки хворих-носіїв ТТ-генотипу гену ІЛ-10 вміст

цитокіну значно знизився (в 10,59 рази,  $p=0,00004$ ), порівняно з відповідними показниками при госпіталізації, проте в 1,75 рази перевищував рівень ІЛ-10 здорових осіб ( $p=0,01$ ). Рівень ІЛ-10 в сироватці крові хворих з СС-генотипом гену ІЛ-10 (rs 1800896) не відрізнявся від вмісту цитокіну здорових осіб протягом всього періоду спостереження ( $p>0,05$ ).

Робіт, присвячених вивченню генетичного поліморфізму ІЛ-10 у хворих на вітряну віспу, в доступній літературі нами не знайдено, а дослідження цитокінового статусу організму переважно проводилось серед дітей. Так, у дітей при середньотяжкому перебігу захворювання спостерігалось підвищення рівня ІЛ-1 $\beta$ , помірне підвищення ІЛ-10, зменшення ІЛ-2 при нормальному рівні ІЛ-6, ІЛ-4. При тяжких формах, навпаки, відмічається недостатня імунологічна реактивність організму, що характеризується незмінним рівнем ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-10, ІЛ-4 зі значним зменшенням ІЛ-6 [52]. Деякі науковці зазначають, що більш тяжкий перебіг вітряної віспи у дорослих пов'язаний із відмінностями у роботі імунних систем дорослих та дітей. Так, у складі імунної системи дітей, на відміну від дорослих, переважають фагоцити, які є складовою клітинного імунітету, ключовою ланкою імунологічного захисту організму проти вірусу *Varicella-Zoster* [222].

Визначення концентрації ІЛ-10 в сироватці хворих на оперізувальний герпес, враховуючи поліморфізм гену ІЛ-10 (rs 1800872), дозволило виявити асоціацію ТТ-генотипу з високим вмістом цитокіну в періоді розпалу захворювання, порівняно зі здоровими особами (в 12,35 рази,  $p=0,000004$ ) та носіями ТG-генотипу гену ІЛ-10 (rs 1800872) (в 4,81 рази,  $p=0,03$ ). На момент виписки хворих зі стаціонару показники цитокіну носіїв ТТ-генотипу значно знизились (в 8,44 рази,  $p=0,0006$ ), проте залишалися підвищеними, при порівнянні зі здоровими особами (в 1,46 рази,  $p=0,02$ ). ТG-генотип гену ІЛ-10 (rs 1800872) асоціювався з помірним підвищенням відповідного цитокіну, порівняно зі здоровими особами як на момент госпіталізації (в 2,57 рази,  $p<0,05$ ), так й в динаміці захворювання (в 1,88 рази,  $p=0,03$ ).

Дослідження кількісного вмісту цитокіну, залежно від поліморфізму гену ІЛ-10 (rs 1800896), виявило асоціацію ТТ-генотипу гену ІЛ-10 відповідного локусу з більш високими показниками концентрації цитокіну на момент госпіталізації, порівняно зі здоровими особами (в 12,35 рази,  $p < 0,05$ ) та з носіями СС-генотипу гену ІЛ-10 (в 4,9 рази,  $p = 0,01$ ). В динаміці оперізувального герпесу на тлі отриманої терапії спостерігалось зниження кількісного вмісту ІЛ-10 у хворих з ТТ-генотипом (в 6,18 рази,  $p = 0,002$ ), проте залишався підвищеним, порівняно зі здоровими особами (в 2,0 рази,  $p = 0,0001$ ) та з носіями СС-генотипу гену ІЛ-10 (в 1,6 рази,  $p = 0,01$ ). У хворих з СС-генотипом спостерігалось помірне підвищення (в 2,48 рази,  $p < 0,05$ ) вмісту цитокіну, порівняно зі здоровими особами та зниження рівня ІЛ-10 в динаміці оперізувального герпесу (в 1,99 рази,  $p = 0,01$ ). За допомогою методу рангової кореляції було підтверджено вплив генетичного поліморфізму ІЛ-10 (rs 1800896) як на момент розпалу захворювання ( $\tau = 0,33$ ,  $p = 0,0036$ ), так й на момент виписки зі стаціонару ( $\tau = 0,34$ ,  $p = 0,0034$ ).

Отримані в ході нашого дослідження результати мають певне патогенетичне пояснення, оскільки різке підвищення концентрації протизапального цитокіну в крові впливає на зниження секреції специфічних імуноглобулінів та сприяє більш тяжкому перебігу захворювання [53].

В сучасній літературі представлені роботи, в яких проведено дослідження вмісту ІЛ-10 в крові хворих на оперізувальний герпес, проте ці дані мають певні протиріччя [26, 54]. Так, при з'ясуванні ролі концентрації ІЛ-10 у хворих на оперізувальний герпес залежно від тяжкості перебігу захворювання авторами було виявлено, що у хворих з середньотяжким перебігом реєструвалось збільшення рівня ІЛ-10 в крові, що пояснювалось як адекватна імунологічна відповідь на потрапляння вірусу [54]. Натомість, при тяжких формах захворювання була встановлена недостатня імунологічна реактивність організму, яка характеризувалася незмінним рівнем ІЛ-10 [26]. Проте іншими науковцями було виявлено, що при дії на макрофаги імунних комплексів вироблення ІЛ-10 може різко посилюватися, в результаті дії якого

відбувається зниження специфічного противірусного імунітету, що й призводить до поширення та хронізації інфекції [159]. На нашу думку, певні протиріччя за результатами наведених досліджень обумовлені тим, що при оцінці даних не було враховано поліморфізм гену ІЛ-10. За результатами інших науковців, гаплотип АТА гену ІЛ-10 [58], а також гаплотип GСС, алелі 1082, гену ІЛ-10 [59], які асоціюються з реактивацією вірусу *Varicella-Zoster* та маніфестацією оперізувального герпесу асоціювалися з підвищенням рівня відповідного цитокіну в сироватці крові хворих в дебюті захворювання.

## ВИСНОВКИ

Актуальність вітряної віспи та оперізувального герпесу обумовлено стрімким підвищенням захворюваності серед імунокомпетентних осіб молодого та середнього віку, з розвитком тяжких ускладнень та летальним завершенням хвороби. Недостатнє вивчення імунопатогенезу інфекцій, викликаних вірусом *Varicella-Zoster* у імунокомпетентних дорослих осіб, наявність нечисленних досліджень щодо з'ясування клініко-патогенетичної ролі поліморфізму генів, що кодують імунну відповідь, наявність протиріч в поодиноких дослідженнях щодо цього питання обумовило необхідність поглибленого вивчення даної проблеми для оптимізації діагностики тяжкого ускладненого перебігу та своєчасної корекції терапії.

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення наукового завдання, яке полягає в удосконаленні прогнозування перебігу інфекцій, викликаних вірусом *Varicella-Zoster* у дорослих хворих на підставі визначення клініко-патогенетичної ролі носійства різних комбінацій алельних варіантів генів *IL-10* в локусах *rs 1800872* і *rs 1800896* та поліморфізму гену *TLR-2 rs5743708*.

1. Вітряна віспа у дорослих переважно має середньотяжкий перебіг (80,0 %). Тяжкий перебіг, на відміну від середньотяжкого, частіше реєструється у молодих осіб, ніж у юних (80,0 % проти 20,0 %,  $p < 0,05$ ), асоціюється з пізнішою госпіталізацією ( $p = 0,04$ ), більш вираженою лихоманкою ( $p = 0,04$ ), тривалішим періодом висипу ( $p < 0,001$ ) з пустулізацією елементів (в 1,9 рази,  $p = 0,02$ ), частішим розвитком ускладнень (100 % проти 57,6 %,  $p = 0,04$ ) за рахунок вісцеральних ( $p = 0,03$ ).

2. Оперізувальний герпес у дорослих має переважно середньотяжкий перебіг (70,0 %) з розвитком рецидивів у 8,0 % пацієнтів. Тяжкий перебіг, на відміну від середньотяжкого, асоціюється з пізнішою госпіталізацією ( $p = 0,023$ ), частішою появою продрому (в 1,88 разів,  $p = 0,04$ ),

характеризується пустулізацією елементів висипу (100 % проти 62,9 %,  $p=0,04$ ), болем в проекції уражених дерматомів (100 % проти 31,4 %,  $p=0,0001$ ), генералізацією процесу (20,0 %), розвитком неврологічних ускладнень (60,0 %), частішим формуванням офтальмологічних (66,6 % проти 31,4 %,  $p=0,02$ ) та вісцеральних (40,0 % проти 11,4 %,  $p=0,02$ ) ускладнень, лейкопенією (в 2,79 рази,  $p=0,04$ ).

3. У хворих на вітряну віспу носійство GG-генотипу гену TLR 2 (rs 5743708) асоціюється з ризиком розвитку середньотяжкого перебігу ( $p=0,01$ ), а AG-генотип з ризиком тяжкого перебігу ( $p=0,03$ ) захворювання. Генотип AA поліморфізму гену TLR 2 (rs 5743708) асоціюється з високими шансами реактивації вірусу *Varicella-Zoster* та маніфестацією оперізувального герпесу із середньотяжким перебігом ( $p<0,05$ ) та розвитком офтальмологічних ускладнень ( $p<0,005$ ). Генотип AG асоціюється з розвитком ускладнень неврологічного ( $p<0,05$ ) характеру.

4. У дорослих хворих на вітряну віспу TT-генотип гену ІЛ-10 (rs 1800872) асоціюється з вищим вмістом ІЛ-10 в сироватці крові ( $p<0,05$ ), тяжким перебігом (100 % проти 67,5 %,  $p=0,04$ ), розвитком вісцеральних ускладнень ( $p<0,005$ ), насамперед гепатиту ( $p=0,01$ ). Генотип TG гену ІЛ-10 (rs 1800872) асоціюється з незмінним вмістом ІЛ-10 в сироватці крові ( $p>0,05$ ) та приєднанням вторинної бактеріальної мікрофлори (87,5 % проти 12,5 %,  $p<0,001$ ). Поліморфізм гену ІЛ-10 в локусі rs 1800896 не впливає на тяжкість перебігу вітряної віспи у дорослих ( $p>0,05$ ), проте TT-генотип асоціюється з вищим вмістом ІЛ-10 в сироватці крові ( $p<0,05$ ) та розвитком ускладнень ( $p=0,01$ ), а саме вісцеральних ( $p=0,03$ ).

5. Генотип TT гену ІЛ-10 (rs 1800872) асоціюється із реактивацією вірусу *Varicella-Zoster* та маніфестацією оперізувального герпесу ( $p=0,02$ ) з найвищим вмістом ІЛ-10 в сироватці крові (в 16,4 рази,  $p<0,001$ ), переважно тяжким перебігом ( $\chi^2=6,35$ ,  $p=0,01$ ) з розвитком ускладнень офтальмологічного ( $p=0,04$ ) характеру. За наявності TG-генотипу, на відміну від носіїв TT-генотипу, частіше захворювання має середньотяжкий перебіг

(51,4 % проти 13,3 %,  $p=0,01$ ), проте цей генотип асоціюється з розвитком ускладнень, пов'язаних з приєднанням вторинної бактеріальної мікрофлори ( $p<0,01$ ).

6. Генотип ТТ поліморфізму гену ІЛ-10 (rs 1800896) асоціюється з вищим вмістом ІЛ-10 в сироватці крові при маніфестації оперізувального герпесу (в 4,9 рази,  $p=0,01$ ), ризиком розвитку тяжкого ( $\chi^2=5,56$ ,  $p=0,02$ ) ускладненого ( $p=0,04$ ) перебігу захворювання. СС-генотип асоціюється з розвитком дисимінованої форми оперізувального герпесу у дорослих ( $p=0,02$ ). За умов формування локалізованої форми оперізувального герпесу у носіїв СС-генотипу частіше має місце ураження паравертебральних гангліїв ( $p=0,02$ ) та рецидивуючий перебіг захворювання ( $p=0,04$ ).

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для виділення хворих з високим ризиком розвитку ускладнень вітряної віспи доцільно визначати поліморфізм гену ІЛ-10 в локусі rs 1800872. За наявності ТТ-генотипу вважати високим ризик формування тяжкого перебігу з розвитком вісцеральних ускладнень, а за наявності ТG-генотипу вважати високим ризик приєднання вторинної бактеріальної мікрофлори.

2. З метою ранньої діагностики тяжкого перебігу оперізувального герпесу з високим ризиком розвитку неврологічних та офтальмологічних ускладнень рекомендовано визначати поліморфізм генів TLR 2 (rs 5743708), ІЛ-10 (rs 1800872), ІЛ-10 (rs1800896).

3. Для стратифікації хворих з високим ризиком формування рецидивуючого перебігу оперізувального герпесу рекомендовано визначення поліморфізму гену ІЛ-10 (rs1800896). За наявності СС-генотипу вважати цей ризик високим.



## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Popescu C. P., Ceausu E. Complication of varicella in unvaccinated children from Romania, 2002-2013. *Pediatr. Infect. Dis.* 2016. Vol. 35 (2). P. 211–212.
2. Незгода І. І., Левицька Л. І. Вітряна віспа у дітей (огляд літ.). *Інфекційні хвороби.* 2017. № 1 (87). P. 60–70.
3. Burden of varicella in Latin America and the Caribbean: findings from a systematic literature review / L. H. F. Arlant, M. C. P. Garcia, M. L. Avila Agüero et al. *BMC Public Health.* 2019. Vol. 19. P. 528.
4. Клініко-епідеміологічна характеристика сучасної вітряної віспи / Л. Р. Шостакович-Корецька, Г. О. Ревенко, І. В. Будаєва та ін. *Семейная медицина.* 2017. № 1. С. 145–147.
5. Прокопів О. В., Прикуда Н. М., Задорожний А. М. Сучасний стан захворюваності на вітряну віспу в дітей за матеріалами Львівської. *Клінічна та експерим. патологія.* 2016. Т. 15, № 2 (1). С. 134–137.
6. Epidemiology, treatment and prevention of herpes zoster: A comprehensive review / E. Koshy, L. Mengting, H. Kumar et al. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* 2018. Vol. 84. P. 251–262.
7. Incidence of herpes zoster and associated events including stroke—a population-based cohort study. Sundström K., Weibull C.E., Söderberg-Löfdal K. et al. *BMC Infect Dis.* 2015. Vol. 15 (488). URL :<https://doi.org/10.1186/s12879-015-1170-y>.
8. Kawai K., Yawn B. Risk Factors for Herpes Zoster: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Open Forum Infect. Dis.* 2017. Vol. 4 (1). 313–314.
9. Yawn B. P., Gilden D. The global epidemiology of herpes zoster. *Neurology.* 2013. Vol.81(10).P 928–930.
10. Varicella zoster virus associated morbidity and mortality in Africa: a systematic review protocol / H. S. Hussey, L. H. Abdullahi, J. E. Collins et al. *BMJ. Open.* 2016. Vol. 6 (4). P. e010213.

11. Kennedy P. G. E., Gershon A. A. Clinical features of Varicella-zoster virus infection. *J. Viruses*. 2018. Vol. 10 (11). P. e609.
12. Varicella Pneumonia: Case Report and Review of a Potentially Lethal Complication of a Common Disease / J. T. Denny, Z. M. Rocke, V. A. McRae et al. *J. Investig. Med. High Impact Case Rep.* 2018. URL : <https://doi.org/10.1177/2324709618770230>.
13. Kathuria D. Varicella hepatitis and pneumonia in an immunocompetent adult. *J. Assoc. Physicians India*. 2016. Vol. 64 (1). P. 120.
14. Nakajima Hara M., Morita A., Kamei S. Neurologic Complications of Varicella-Zoster Virus Infection. *Intech. Open*. 2019. URL : <https://doi.org/10.5772/intechopen.83036>.
15. Leung J., Broder K. R., Marin M. Severe varicella in persons vaccinated with varicella vaccine (breakthrough varicella): a systematic literature review. *Expert Rev. Vaccines*. 2018. Vol. 16 (4). P. 391–400.
16. Seroepidemiology of varicella zoster virus infection in Vojvodina, Serbia / S. Medić, V. Petrović, V. Milosević et al. *Epidemiol. Infect.* 2018. Vol. 146 (12). P. 1593–1601.
17. Leung J., Marin M. Update on trends in varicella mortality during the varicella vaccine era-United States, 1990-2016. *Hum. Vaccines Immunother.* 2018. Vol. 14 (10). P. 2460–2463.
18. Yuan Liu. Advances in Epidemiological Studies of Herpes Zoster. *J. Infect. International*. 2015 Vol. 4 (4). P. 116–120.
19. Kawai K., Gebremeskel B. G., Acosta C. Systematic review of incidence and complications of herpes zoster: towards a global perspective. *BMJ Open*. 2014. Vol. 4 (6). P. e004833.
20. Herpes zoster epidemiology, management, and disease and economic burden in Europe: a multidisciplinary perspective / R. W. Johnson, M. J. Alvarez-Pasquin, M. Bijl et al. *Ther. Adv. in Vaccines*. 2015. Vol. 3 (4). P. 109–120.

21. Risk Factors for Herpes Zoster Among Adults / M. Marin, R. Harpaz, J. Zhang et al. *Open Forum Infect. Dis.* 2016. URL : <https://doi.org/10.1093/ofid/ofw119>.
22. Иванова М. Ф., Евтушенко И. С., Макаrchук О. А. Постгерпетическая опоясывающая невралгия и ее лечение амантадином (ПК-МЕРЦ). *Міжнар. неврологіч. журн.* 2012. № 8 (54). С. 77–84.
23. A Young Woman with Ischemic Stroke: Should We Pay More Attention to Varicella Zoster Infection / C. Borbinha, J. P. Marto, S. Calado et al. *Case Rep. Neurol.* 2016. Vol. 8 (2). P. 145–150.
24. Rudinsky D. M., Jordan K. Disseminated herpes zoster causing acute respiratory distress syndrome in an immunocompetent patient. *BMJ Case Rep.* 2017. Pii: bcr-2017-220542. URL : <https://doi.org/10.1136/bcr-2017-220542>.
25. Zoch-Lesniak B., Tolksdorf K., Siedler A. Trends in herpes zoster epidemiology in Germany based on primary care sentinel surveillance data, 2005-2016. *Hum. Vaccines Immunother.* 2018. Vol. 14 (7). P. 1807–1814.
26. Cytokine levels are associated with the severity of varicella infections / M. Hao, X. Wang, J. Du et al. *Infect. Dev. Ctries.* 2015. Vol. 9 (2). P. 190–196.
27. Kim C.-H., Choi H., Shin J. E. Characteristics of hearing loss in patients with herpes zoster oticus. *Medicine.* 2016. Vol. 95 (46). P. e5438.
28. Man with facial nerve palsy and ear pain. Ramsay Hunt syndrome / M. Serinken, C. Eken, O. Dal. et al. *Ann. Emerg. Med.* 2016. Vol. 67 (1). P. 141–148.
29. A case of tri-segmental cranial nerve V herpes zoster / H. S. Cheema, A. M. Diedrich, B. M. Kyne et al. *IDCases.* 2019. Vol. 18. P. e00642.
30. Incidence Rate of Herpes Zoster Ophthalmicus: A Retrospective Cohort Study from 1994 through 2018 / C. L. Kong, R. R. Thompson, T. C. Porco et al. *Ophthalmology.* 2019. Pii: S0161-6420(19)32108-6.
31. Patient and economic burdens of postherpetic neuralgia in China / S. Y. Yu, B. F. Fan, F. Yang et al. *ClinicoEconomics and Outcomes Res.: CEOR.* 2019. Vol. 11. P. 539–550.

32. The Economic Burden and Impact on Quality of Life of Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia in Individuals Aged 50 Years or Older in Italy / S. Matthews, A. De Maria, M. Passamonti et al. *Open Forum Infect. Dis.* 2019. Vol. 6(2). P. ofz007.

33. The humanistic, economic and societal burden of herpes zoster in Europe: a critical review / A. Gater, M. Uhart, R. McCool et al. *BMC Public Health.* 2015. Vol. 15. P. 193.

34. Evaluation of Chosen Cytokine Levels among Patients with Herpes Zoster as Ability to Provide Immune Response / A. Zajkowska, A. Garkowski, R. Świerzbńska et al. *PLoSOne.* 2016. Vol. 11 (3). P. e0150301.

35. Пузырева Л. В., Сафонов А. Д. Генетический полиморфизм цитокинов: прошлое и будущее. *Инфекция и иммунитет.* 2016. № 6 (2). С. 103–108.

36. Single nucleotide polymorphisms of Toll-like receptors and susceptibility to infectious diseases / C. Skevaki, M. Pararas, K. Kostelidou et al. *Clin. Experim. Immunol.* 2015. Vol. 180 (2). P. 165–177.

37. Immune-related gene polymorphisms in pulmonary diseases / D. P. Singh, P. Bagam, M. K. Sahoo et al. *Toxicology.* 2017. Vol. 383. P. 24–39.

38. Association between genetic polymorphisms of interleukins and cerebral infarction risk: a meta-analysis / J. Wang, N. Fan, Y. Deng et al. *Bioscie. Rep.* 2016. Vol. 36 (6). P. e00404.

39. Genetically determined high activities of the TNF-alpha, IL23/IL17, and NFkB pathways were associated with increased risk of ankylosing spondylitis / J. Sode, S. Bank, U. Vogel et al. *BMC Med. Genetics.* 2018. Vol. 19 (1). P. 165.

40. Reviews Toll-like receptors: Significance, ligands, signaling pathways, and functions in mammals / M. K. Vidya, G. Kumar, V. Sejian et al. *J. Int. Rev. Immunol.* 2018. Vol. 37 (1). P. 20–36.

41. Mukherjee S., Huda S., Sinha Babu S. P. Toll-like receptor polymorphism in host immune response to infectious diseases: A review. *Scand. J. Immunol.* 2019. Vol. 90. P. e12771.
42. TLR2 and TLR4 mediated host immune responses in major infectious diseases: a review / Suprabhat Mukherje, Subhajit Karmaka, Santi Prasad et al. *Brazilian J. Infect. Dis.* 2016. Vol. 20 (2). P. 193–204.
43. Kawasaki T., Kawai T. Toll-like receptor signaling pathways. *Front Immunol.* 2014. Vol. 5. P. 461.
44. Ma Y., He B. Recognition of herpes simplex viruses: toll-like receptors and beyond. *J. Mol. Biol.* 2014. Vol. 426 (6). P. 1133–1147.
45. Association of genetic polymorphisms in toll-like receptor 2 (TLR2) and susceptibility to hepatocellular carcinoma / Z. Huo, X. Wang, X. Shu et al. 2017. URL: <https://www.alliedacademies.org/articles/association-of-genetic-polymorphisms-in-tolllike-receptor-2-tlr2-and-susceptibility-to-hepatocellular-carcinoma.htm>.
46. Relationship between toll-like receptor 2 Arg677Trp and Arg753Gln and toll-like receptor 4 Asp299Gly polymorphisms and cytomegalovirus infection / A. Jabłońska, Paradowska E. , Studzińska M. et al. *Int. J. Infect. Dis. : IJID* : official publication of the International Society for Infectious Diseases. 2014. Vol. 25. URL : <http://doi: 10.1016/j.ijid.2014.04.001>.
47. Dual TLR2/9 Recognition of Herpes Simplex Virus Infection Is Required for Recruitment and Activation of Monocytes and NK Cells and Restriction of Viral Dissemination to the Central Nervous System / E. Uyangaa, J. Y. Choi, A. M. Patil et al. *Front. Immunol.* 2018. Vol. 9. P. 905. URL : <http://doi: 10.3389/fimmu.2018.00905>.
48. IL-10: A Multifunctional Cytokine in Viral Infections / J. M. Rojas, M. Avia, V. Martín et al. *J. Immunol. Res.* 2017. Vol. (6104054). P. 1–14.
49. Ng C. T., Oldstone M. B. IL-10: achieving balance during persistent viral infection. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2014. Vol. 380. P. 129–144.

50. Pathologic patterns of interleukin 10 expression-a review / J. Trifunovic, L. Miller, Z. Debeljak et al. *Biochem. Med. Zagreb*, 2015. Vol. 25 (1). P. 36–48.

51. Карпова М. И. Изучение уровня цитокинов у больных мигренью и головной болью напряжения. *Цитокины и воспаление*. 2011. № 10. С. 32–36.

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

53. Beltra J-C., Decaluwe H. Cytokines and persistent viral infections. *J. Cytokine*. 2016. Vol. 82. P. 4–15.

54. Hai-Jun Shi. Correlation of serum inflammatory cytokine and immunoglobulin content with post-herpetic neuralgia in patients with acute herpes zoster. *J. Hainan Med. Univ.* 2017. Vol. 23 (1). P. 97–100.

55. High Constitutive IL-10 Interferes with the Immune Response to Varicella-Zoster Virus (VZV) in Elderly Recipients of Live Attenuated Zoster Vaccine / A. Gershon, D. Brooks, D. Stevenson et al. *J. Infect. Dis.* 2018. URL : [http://doi: 219.10.1093/infdis/jiy660](http://doi:219.10.1093/infdis/jiy660).

56. Novel Interleukin-10 Gene Polymorphism Is Linked to Gestational Diabetes in Taiwanese Population / J. Kang, C. H. Liu, C. N. Lee et al. *Front. Genet.* 2019. Vol. 10. URL : [http://doi: 10.3389/fgene.2019.00089](http://doi:10.3389/fgene.2019.00089).

57. Preliminary analysis of single-nucleotide polymorphisms in IL-10, IL-4, and IL-4R $\alpha$  genes and profile of circulating cytokines in patients with gastric Cancer / D. M. Cárdenas, A. C. Sánchez, D. A. Rosas et al. *BMC Gastroenterol.* 2018. Vol. 18. P. 184. URL : <http://doi:10.1186/s12876-018-0913-9>.

58. Cho J. W., Shin D. H., Lee K. S. Polymorphism of the IL-10 gene is associated with susceptibility to herpes zoster in Korea. *J. Dermatol. Sci.* 2007. Vol. 45 (3). P. 213–215.

59. Haanraa M., Nurmikko T., Hurme M. Polymorphism of the IL-10 gene is associated with susceptibility to herpes zoster. *Scand. J. Infect. Dis.* 2002. Vol. 34 (2). P. 112–114.
60. Дуда О. К., Вега А. Р. Вітряна віспа: актуальні питання і можливості. *Семейная медицина.* 2014. № 3 (53). С. 143–148.
61. Деев В. В. Вітряна віспа у дітей: особливості патогенезу, клініки, лікування : дис. ... канд. мед. наук. К., 2015. 113 с.
62. Структура осложненной VZV инфекции у взрослых и детей и ее взаимосвязь с генотипами вируса ветряной оспы, опоясывающего герпеса / Н. Н. Попов, В. А. Зайцева, Г. И. Лядова, О. В. Волобуева. *Вісник Харківського нац. ун-ту ім. В.Н. Каразіна. Сер : Медицина.* 2012. № 1024, вип. 24. С. 91–98.
63. Bilcke J., van Hoek A. J., Beutels P. Childhood varicella-zoster virus vaccination in Belgium: cost-effective only in the long run or without exogenous boosting? *Human Vaccines Immunother.* 2013. Vol. 9 (4). P. 812–822. URL : <http://doi:10.4161/hv.23334>.
64. Depledge D. P., Sadaoka T., Ouwendijk W. Molecular Aspects of Varicella-Zoster Virus Latency. *Viruses.* 2018. Vol. 10 (7). P. 349. URL : <http://doi:10.3390/v10070349>.
65. Role of meteorological conditions in reported chickenpox cases in Wuhan and Hong Kong, China / B. Chen, A. Sumi, L. Wang et al. *BMC Infect. Dis.* 2017. Vol. 17 (1). P. 538. URL : <http://doi:10.1186/s12879-017-2640-1>.
66. Varicella and herpes zoster vaccines: WHO position paper, June 2014. *Wkly Epidemiol. Rec.* 2014. Vol. 89 (25). P. 265–288. URL : <http://www.who.int/wer/2014/wer8925.pdf?ua=1>.
67. Ветряная оспа у детей: особенности лечения / С. А. Крамарев, О. В. Выговская, В. В. Деев и др. *Здоровье ребенка.* 2014. № 6 (57). С. 33–37.

68. Кузьмина Т. Ю. Тихонова Ю. С., Тихонова Е. П. Особенности течения ветряной оспы у взрослых. *Сиб. мед. обозрение*. 2013. № 2 (80). С. 72–76.

69. Современные особенности течения ветряной оспы / И. В. Сергеева, С. В. Липнягова, А. И. Бекерт и др. *Совр. пробл. науки и образования*. 2015. № 5. URL : <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=22220>.

70. Baljic R. Characteristics of Chickenpox in Children and Adults at a Tertiary Health Center in Sarajevo, Bosnia-Herzegovina. *J. Microbiol. Infect. Dis.* 2012. Vol. 2 (2). P. 64–67. URL : <http://10.5799/ahinjs.02.2012.02.0044>.

71. Романенко Т. А., Лигіна Ю. А. Досвід вакцинопрофілактики вітряної віспи в країнах світу. *Профілактична медицина*. 2013. № 1-2 (20). С. 44–49.

72. Chickenpox and shingles / Massachusetts Department of Public Health guide to surveillance, reporting, and control. Jamaica Plain, USA: Massachusetts Department of Public Health. 2016. URL : <http://www.mass.gov/eohhs/docs/dph/disease-reporting/guide/chickenpox-shingles.pdf>.

73. Communicable Diseases Network Australia. Varicella zoster (shingles), Varicella zoster (shingles), Varicella zoster infection (not elsewhere classified). *Australian national notifiable diseases and case definitions*. Canberra, Australia: Communicable Diseases Network Australia, Australian Government Department of Health. 2018. URL : <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/cdna-casedefinitions.htm>.

74. European Centre for Disease Prevention and Control Varicella vaccination in the European Union. *ECDC Guidance*. 2015. URL : <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Varicella-Guidance-2015.pdf>.



75. The burden of chickenpox disease in Sweden / K. Widgren, J. Giesecke, L. Lindquist et al. *BMC Infect. Dis.* 2016. Vol. 16 (1). P. 666. URL : <http://doi:10.1186/s12879-016-1957-5>.

76. Varicella-zoster virus infections in immunocompromised patients - a single centre 6-years analysis / V. Wiegering, J. Schick, M. Beer et al. *BMC Pediatr.* 2011. Vol. 11. P. 31. URL : <http://doi:10.1186/1471-2431-11-31>.

77. Estimation of the burden of varicella in Europe before the introduction of universal childhood immunization / M. Riera-Montes, K. Bollaerts, U. Heininger et al. *BMC Infect. Dis.* 2017. Vol. 17 (1). P. 353. URL : <http://doi:10.1186/s12879-017-2445-2>.

78. Cunha B. A., Warren-Favorito H., Mickail N. Unusually severe varicella zoster (VZV) virus viral (aseptic) meningitis in an unimmunized, immunocompetent host with chickenpox. *Heart Lung.* 2011. Vol. 40 (4). P. 349–351.

79. Miyokawa R., Aronowitz P. Varicella Pneumonia in an Immunocompetent Adult. *J. General Internal Med.* 2019. Vol. 34 (11). P. 2682–2683. URL : <http://10.1007/s11606-019-05330-x>.

80. Severe varicella-zoster virus pneumonia: a multicenter cohort study / A. Mirouse, P. Vignon, P. Piron et al. *Crit. Care.* 2017. 21. Vol. 137. URL : <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1731-0>.

81. Acute cerebellitis in varicella: a ten year case series and systematic review of the literature / E. Bozzola, M. Bozzola, A. E. Tozzi et al. *Italian J. Pediatr.* 2014. Vol. 40. 57. URL : <http://doi:10.1186/1824-7288-40-57>.

82. Acute cerebellitis in children: an eleven year retrospective multicentric study in Italy / L. Lancella, S. Esposito, M. L. Galli et al. *Italian J. Pediatr.* 2017. Vol. 43 (1). P. 54. URL : <http://doi:10.1186/s13052-017-0370-z>.

83. Acute cerebellitis in paediatric patients: Our experience / J. P. García-Iñiguez, F. J. López-Pisón, P. Madurga Revilla et al. *Neurología.* 2019. Vol. 34 (5). P. 291–299. URL : <https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2018.12.006>.

84. Acute varicella zoster encephalitis without evidence of primary vasculopathy in a case-series of 20 patients / T. De Broucker, A. Mailles, S. Chabrier et al. *Clin. Microbiol. Infec.* 2012. Vol. 18 (8). P. 808–819. URL : <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03705.x>.

85. Varicella gangrenosum in adult: a fatal chickenpox complication / A. Sharma, S. Agarwal, A. Sharma, M. Kumar. *BMJ Case Rep.* 2019. Vol. 12 (4). Pii: e226363. URL : <http://doi: 10.1136/bcr-2018-226363>.

86. Guillain-Barré syndrome following varicella-zoster virus infection / B. Islam, Z. Islam, C. H. GeurtsvanKessel et al. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2018. Vol. 37 (3). P. 511–518. URL : <http://doi: 10.1007/s10096-018-3199-5>.

87. Gershon A. A., Gershon M. D. Pathogenesis and Current Approaches to Control of Varicella-Zoster Virus Infections. *Clin. Microbiol. Rev.* 2013. Vol. 26(4). P. 728–743. URL : <http://doi:10.1128/CMR.00052-13>.

88. A Case of Varicella Complicated with Preseptal Cellulitis / Hatice Dülek, Şule Nurşah Ayata, Narin Akıcı et al. *Haydarpasa Numune Med. J.* 2018. Vol. 58 (3). P. 162–164. URL : <http://10.14744/hnhj.2018.77487>.

89. Наказ МОЗ України від 23.04.2019 № 958 "Про внесення змін до Календаря профілактичних щеплень в Україні" URL : <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-23042019-958-pro-vnesennja-zmin-do-kalendarja-profilaktichnih-sheplen-v-ukraini>.

90. Стан інфекційної захворюваності / Державна установа "Запорізький обласний лабораторний центр Міністерства охорони здоров'я України". URL : <http://www.oblses.zp.ua/index.php?70>.

91. Nussbaum R. Theories on Varicella Zoster Virus Reactivation Based on Shingles Patterns. *Sci. J. Lander Coll. Arts and Sci.* 2014. Vol. 8 (1). URL : <https://touro scholar.touro.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1082& context=sjlcas>.

92. Gupta R., Gupta P., Gupta S. Pathogenesis of Herpes Zoster: A Review. *Pharma Innovat. J.* 2015. Vol. 4 (5). P. 11–13.

93. Family history of zoster and risk of developing herpes zoster / H. F. Tseng, M. Chia, P. Hung et al. *Int. J. Infect. Dis.* 2018. Vol. 66. P. 99–106.

94. Wollina U. Variations in herpes zoster manifestation. *Indian J. Med. Res.* 2018. Vol. 145 (3). P. 294–298. URL : [http://doi:10.4103/ijmr.IJMR\\_1622\\_16](http://doi:10.4103/ijmr.IJMR_1622_16).

95. Schmader K. Herpes Zoster. *Clin. Geriatr. Med.* 2016. Vol. 32 (3). P. 539–553. URL : <http://doi:10.1016/j.cger.2016.02.011>.

96. Nagel M. A., Gilden D. The relationship between herpes zoster and stroke. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2015. Vol. 15 (4). P. 16. URL : <http://doi:10.1007/s11910-015-0534-4>.

97. Gershon A. A. Editorial Commentary: Strokes and Infection With Varicella Zoster Virus. *Clin. Infect. Dis.* 2014. Vol. 58 (1). P. 69–71. URL : <https://doi.org/10.1093/cid/cit663>

98. Matsuyama H., Ohi T. A case of cerebellar ataxia associated with VZV infection. *eNeurol. Sci.* 2018. Vol. 11. P. 9–10. URL : <http://doi:10.1016/j.ensci.2018.04.003>.

99. Lubomski M., Brown L., Markus R. An unusual presentation of varicella zoster virus with acute cerebellitis and SIADH without a rash. *J. Clin. Neurosci.* 2017. Vol. 41. P. 90–91. URL : <http://doi:10.1016/j.jocn.2017.03.007>.

100. An unusual case of varicella-zoster virus cerebellitis and vasculopathy / F. Calabria, F. Zappini, G. Vattermi. et al. *Neurology.* 2014. Vol. 82 (2). P. e14–e15. URL : <http://doi:10.1212/WNL.0000000000000011>.

101. Acute truncal ataxia in a healthy adult with varicella zoster virus cerebellitis: A case report and literature review / C. P. Cross, S. W. English, M. A. Krause et al. *J. Neurol. Sci.* 2019. Vol. 400. P. 186–187.

102. Quan S. C., Skondra D. Case Report: Varicella-zoster Encephalitis with Acute Retinal Necrosis and Oculomotor Nerve Palsy. *Optom. Vis. Sci.* 2019. Vol. 96 (5). P. 367–371. URL : <http://doi:10.1097/OPX.0000000000001370>.

103. Acute retinal necrosis - a case report / E. Kuźmicz, A. Fizia-Orlicz, A. Turno-Kręćicka et al. *Klin. Oczna*. 2015. Vol. 117 (2). P. 96–100.

104. Epidemiology of Herpes Zoster Ophthalmicus: Recurrence and Chronicity / K. D. Tran, M. M. Falcone, D. S. Choi et al. *J. Ophthalmol.* 2016. Vol. 123 (7). P. 1469–1475.

105. Varicella-zoster virus (VZV) DNA in serum of patients with VZV central nervous system infections / A. Grahn, T. Bergstrom, J. Runesson et al. *J. Infectology*. 2016. Vol. 73. P. 254–260.

106. Longitudinal Extensive Transverse Myelitis in an Immunocompetent Older Individual-A Rare Complication of Varicella-Zoster Virus Reactivation. / S. A. Abbas, J. El Helou, M. A. Chalah et al. *Medicina*. Kaunas, 2019. Vol. 55 (5). P. 201.

107. Deep vein thrombosis: a rare signature of herpes zoster / P. K. Maity, N. Chakrabarti, M. Mondal et al. *J. Assoc Physicians India*. 2014. Vol. 62 (1). P. 72–74.

108. Arnold N., Messaoudi I. Herpes zoster and the search for an effective vaccine. *Clin. Experim. Immunol.* 2017. Vol. 187 (1). P. 82–92.

109. Kim K. H. Herpes zoster vaccination. *Korean J. Pain*. 2013. Vol. 26 (3). P. 242–248. URL : <http://doi:10.3344/kjp.2013.26.3.242>.

110. Breadth and Functionality of Varicella-Zoster Virus Glycoprotein-Specific Antibodies Identified after Zostavax Vaccination in Humans / N. L. Sullivan, M. A. Reuter-Monslow, J. Sei et al. *J. Virology*. 2018. Vol. 92 (14). P. e00269–18.

111. Immunobiology of Varicella-Zoster Virus Infection / K. J. Laing, W. Ouwendijk, D. M. Koelle et al. *J. Infect. Dis.* 2018. Vol. 218 (2). P. 68–74.

112. Molecular mechanisms of varicella zoster virus pathogenesis / L. Zerboni, N. Sen, S. Oliver et al. *Nat. Rev. Microbiol.* 2014. Vol. 12. P. 197–210.

113. Buchbinder E. I., McDermott D. F. Interferon, interleukin-2, and other cytokines. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 2014. Vol. 28 (3) P. 571–583.

114. Varicella zoster virus infection / A. A. Gershon, J. Breuer, J. I. Cohen et al. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2015. Vol. 1:15016.

115. Дьяченко П. А. Клинические и молекулярные аспекты инфекций, ассоциированных с вирусом ветряной оспы и опоясывающего герпеса (varicella zoster). *Вісн. СумДУ. Сер. Медицина*. 2012. № 2 (2). С. 18–38.

116. Arvin A. M. Humoral and Cellular Immunity to Varicella-Zoster Virus: An Overview. *J. Infect. Dis.* 2008. Vol. 197. P. 58–60.

117. Sen N., Arvin A. M. Dissecting the molecular mechanisms of the tropism of varicella-zoster virus for human T cells. *J. Virol.* 2016. Vol. 90. P. 3284–3287. URL : <http://doi:10.1128/JVI.03375-14>.

118. Varicella zoster virus-infected cerebrovascular cells produce a proinflammatory environment / Jones D., C. P. Neff, B. E. Palmer et al. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 2017. Vol. 4 (5). P. e382. URL : <http://doi:10.1212/NXI.0000000000000382>.

119. Varicella zoster virus in the nervous system / D. Gilden, M. Nagel, R. Cohrs et al. *F1000Res.* 2015. Vol. 4. URL : <http://doi:10.12688/f1000research.7153.1>.

120. Grahn A., Studahl M. Varicella-zoster virus infections of the central nervous system - prognosis, diagnostics and treatment. *J. Inf. Secur.* 2015. Vol. 71. P. 281–293.

121. Cerebrospinal fluid biomarkers in patients with varicella-zoster virus CNS infections / A. Grahn, L. Hagberg, S. Nilsson et al. *J. Neurol.* 2013. Vol. 260. P. 1813–1821.

122. Varicella zoster virus infections in neurological patients: a clinical study / T. Skripuletz, K. Pars, A. Schulte et al. *BMC Infect. Dis.* 2018. Vol. 18. P. 238.

123. Varicella zoster virus meningitis in a young immunocompetent adult without rash: a misleading clinical presentation / T. Pasedag, K. Weissenborn, U. Wurster et al. *Case Rep. Neurol. Med.* 2014. 2014:686218.

124. Nagel M. A., Gilden D. Developments in Varicella Zoster Virus Vasculopathy. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2016. Vol. 16 (2). P. 12. URL : <http://doi:10.1007/s11910-015-0614-5>.

125. 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.

126. Nagel M. A., Jones D., Wyborny A. Varicella zoster virus vasculopathy: The expanding clinical spectrum and pathogenesis. *J. Neuroimmunol.* 2017. Vol. 308. P. 112–117. URL : <http://doi:10.1016/j.jneuroim.2017.03.014>.

127. Железникова Г. Ф., Скрипченко Н. В., Скрипченко Е. Ю. Вирус ветряной оспы-опоясывающего герпеса и иммунный ответ. *Рос. иммунологич. журн.* 2013. № 7 (16). С. 35–48.

128. Varicella zoster virus productively infects human natural killer cells and manipulates phenotype / T. M. Campbell, B. P. McSharry, M. Steain et al. *PLoS Pathog.* 2018. Vol. 14 (4). P. e1006999. URL : <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006999>.

129. Метаболические процессы в лимфоцитах больных при ветряной оспе / Ю. С. Тихонова, Г. В. Булыгин, Т. Ю. Кузьмина и др. *Журн. инфектологии.* 2012. Vol. 4 (3). С. 42–45. URL : <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2012-4-3-42-45>.

130. Laemmle L., Goldstein R. S., Kinchington P. R. Modeling Varicella Zoster Virus Persistence and Reactivation - Closer to Resolving a Perplexing Persistent State. *Front. Microbiol.* 2019. Vol. 10. P. 1634. URL : <https://doi:10.3389/fmicb.2019.01634>.

131. Stephen R. Holdsworth, Poh-Yi Gan. Cytokines: Names and Numbers You Should Care About. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2015. Vol. 10 (12). P. 2243–2254.

132. Cytokines and Interferons: Types and Functions / V. L. Ferreira, H. L. Borba, A. F. Bonetti et al. Autoantibodies and Cytokines. *IntechOpen*. 2018. URL : <https://doi:10.5772/intechopen.74550>.

133. Cytokines and chemokines: At the crossroads of cell signalling and inflammatory disease / M. D. Turner, B. Nedjai, T. Hurst et al. *Biochim. Biophys. Acta*. 2014. Vol. 1843 (11). P. 2563–2582. URL : <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2014.05.014>.

134. Interleukin-10 production by t and b cells is a key factor to promote systemic Salmonella entericaserovar typhimurium infection in mice / G. A. Salazar, H. F. Peñaloza, C. Pardo-Roa et al. *Front. Immunol.* 2017. Vol. 8. P. 889. URL : <https://doi: 10.3389/fimmu.2017.00889>.

135. Influenza A virus-induced release of interleukin-10 inhibits the anti-microbial activities of invariant natural killer T cells during invasive pneumococcal superinfection / A. Barthelemy, S. Ivanov, J. Fontaine et al. *Mucosal. Immunol.* 2017. Vol. 10. P. 460–469. URL : <https://doi:10.1038/mi.2016.49>.

136. Epstein Barr Virus Interleukin 10 Suppresses Anti-inflammatory Phenotype in Human Monocytes / N. R. Jog, E. F. Chakravarty, J. M. Guthridge et al. *Front. Immunol.* 2018. Vol. 9, 2198. URL : <https://doi:10.3389/fimmu.2018.02198>.

137. The role of interleukin 10 in human papilloma virus infection and progression to cervical carcinoma / F. C. B. Berti, A. P. L. Pereira, G. C. M. Cebinelli et al. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2017. Vol. 34. P. 1–13. URL : <https://doi:10.1016/j.cytogfr.2017.03.002>.

138. Прикуда Н. М., Прокопів О. В. Прогнозування розвитку флегмонозних уражень шкіри та підлеглих м'яких тканин при вітряній віспі у дітей. *Клінічна та експерим. патологія*. 2016. Т. XV, № 5 (56), ч. 2. С. 62–66.

139. Determination and clinical correlation of markers of inflammation in unvaccinated patients with varicella-zoster infection / E. KaradagOncel, A. Kara, M. Celik et al. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2017. Vol. 17 (15). P. 2032–2039.

140. Interleukin-6 and type 1 interferons inhibit varicella zoster virus replication in human neurons / C. N. Como, C. M. Pearce, R. J. et al. *Cohrs. Virol.* 2018. Vol. 522. P. 13–18. URL : <https://doi:10.1016/j.virol.2018.06.013>.

141. Varicella zoster virus differentially alters morphology and suppresses proinflammatory cytokines in primary human spinal cord and hippocampal astrocytes / A. N. Bubak, C. N. Como, A. M. Blackmon et al. *J. Neuroinflam.* 2018. Vol. 15 (1). P. 318. URL : <https://doi:10.1186/s12974-018-1360-9>.

142. Medvedev A. E. Toll-like receptor polymorphisms, inflammatory and infectious diseases, allergies, and cancer. *J. Interferon Cytokine Res.* 2013. Vol. 33. P. 467–484. URL : <https://doi:10.1089/jir.2012.0140>.

143. Association of polymorphisms in inflammatory cytokines encoding genes with severe cases of influenza A/H1N1 and B in an Iranian population / M. Keshavarz, H. Namdari, M. Farahmand et al. *Virol. J.* 2019. Vol. 16. P. 79. URL : <https://doi.org/10.1186/s12985-019-1187-8>.

144. Genetic Polymorphisms in Cytokine Genes in Colombian Patients with Ocular Toxoplasmosis / C. A. Naranjo-Galvis, A. de-la-Torre, L. E. Mantilla-Muriel et al. *Infect. Immun.* 2018. Vol. 86 (4). P. e00597–17. URL : <https://doi:10.1128/IAI.00597-17>.

145. Geiler-Samerotte K., Siegal M. L., Sartori F. Decanalizing Thinking on Genetic Canalization. *Semin. Cell Develop. Biol.* 2018. Vol. 88. P. 54–66. URL : <https://10.1016/j.semcd.2018.05.008>.

146. Spirov A. V., Sabirov M. A., Holloway D. M. Systems Evolutionary Biology of Waddington's Canalization and Genetic Assimilation. *Evolutionary Physiology and Biochemistry - Advances and Perspectives.* 2018. URL : <https://10.5772/intechopen.73662>.

147. Inhibition of Toll-Like Receptor Signaling as a Promising Therapy for Inflammatory Diseases: A Journey from Molecular to Nano Therapeutics / W. Gao, Y. Xiong, Q. Li, H. Yang. *Front. Physiol.* 2017. Vol. 8. P. 508. URL : <http://doi:10.3389/fphys.2017.00508>.



148. Oliveira-Nascimento L., Wetzler L., Massari P. The Role of TLR2 in Infection and Immunity. *Front. Immunol.* 2012. Vol. 3. P. 79. URL : <http://doi:10.3389/fimmu.2012.00079>.

149. Association of interleukin 22 gene polymorphisms and serum IL-22 level with risk of systemic lupus erythematosus in a Chinese population / R. Wang, Y. L. Zeng, H. M. Qin et al. *Clin. Experim. Immunol.* 2018. Vol. 193 (2). P. 143–151.

150. Association between Genetic Polymorphisms in Interleukin Genes and Recurrent Pregnancy Loss - A Systematic Review and Meta-Analysis / M. Zhang, J. Xu, X. Bao et al. *PLoSOne.* 2017. Vol. 12 (1). P. e0169891. URL : <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169891>.

151. Association of interleukin 16 gene polymorphisms and plasma IL16 level with osteosarcoma risk / Yu-Jin Tang, Jun-Li Wang, Ke-Gong Xie et al. *Sci. Rep.* 6. 34607. URL : <https://doi: 10.1038/srep34607>.

152. Chen Y., Hu Y., Song Z. The association between interleukin-6 gene -174G/C single nucleotide polymorphism and sepsis: an updated meta-analysis with trial sequential analysis. *BMC Med. Genet.* 2019. Vol. 20. P. 35. URL : <https://doi.org/10.1186/s12881-019-0766-2>.

153. Genetic influence of cytokine polymorphisms on the clinical outcome of Japanese gastrointestinal cancer patients in palliative care / A. Hishida, Y. Okugawa, Y. Morimoto et al. *Oncol. Lett.* 2019. Vol. 17. P. 623–629.

154. Influence of IL-6, IL-8, and TGF- $\beta$ 1 gene polymorphisms on the risk of human papillomavirus-infection in women from Pernambuco, Brazil / L. Júnior, S. F. de Tavares, M. M. Fernandes. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz.* 2016. Vol. 111 (11). P. 663–669. URL : <https://dx.doi.org/10.1590/0074-02760160051>.

155. Association of interleukin-6 gene polymorphism (rs1800796) with severity and functional status of osteoarthritis in elderly individuals / M. T. P. Fernandes, K. B. P. Fernandes, A. S. Marquez et al. *Cytokine.* 2015. Vol. 75 (2). P. 316–320.

156. TLR2 and TLR4 in Autoimmune Diseases: a Comprehensive Review / Liu Yu, Yin Heng, Zhao Ming, et al. *J. Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2014. Vol. 47 (2). P. 136–147.

157. Wang K. J. VZV activates inflammation cytokines in Human Monocytes and macrophagocytes via TLR2. *J. Virology.* 2015. Vol. 79 (20). P. 12658–12666.

158. T cell-intrinsic TLR2 stimulation promotes IL-10 expression and suppressive activity by CD45Rb<sup>Hi</sup> T cells / J. C. Jun, M. B. Jones, D. M. Oswald et al. *PloS One.* 2017. Vol. 12 (7). P. e0180688.

159. Kugelberg E. Opposing effects of IL-10. *Nat. Rev. Immunol.* 2014. Vol. 14. P. 356–357.

160. Xie X., Shi X., Liu M. The Roles of TLR Gene Polymorphisms in Atherosclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of 35,317 Subjects. *Scand. J. Immunol.* 2017. Vol. 86. P. 50–58. URL : <http://doi:10.1111/sji.12560>.

161. Genetic Polymorphisms of Toll-like receptors 2 and 9 as Susceptibility Factors for the Development of Ankylosing Spondylitis and Psoriatic Arthritis / C. F. Oliveira-Toré, A. G. Moraes, G. F. Martinez et al. *J. Immunol. Res.* 2019. 1492092. URL : <http://doi:10.1155/2019/1492092>.

162. -196 to -174del, rs4696480, rs3804099 polymorphisms of Toll-like receptor 2 gene impact the susceptibility of cancers: evidence from 37053 subjects / S. L. Gao, Y. D. Chen, C. Yue et al. *Biosci. Rep.* 2019. Vol. 39 (12). BSR20191698. URL : <http://doi:10.1042/BSR20191698>.

163. Association of TLR4 and TLR9 gene polymorphisms and haplotypes with cervicitis susceptibility / A. Chauhan, N. Pandey, A. Desai et al. *PloSOne.* 2019. Vol. 14 (7). P. e0220330. URL : <http://doi:10.1371/journal.pone.0220330>.

164. Faridgozar M., Nikoueinejad H. New findings of Toll-like receptors involved in Mycobacterium tuberculosis infection. *Pathogens Global Health.* 2017. Vol. 111 (5). P. 256–264. URL : <http://doi:10.1080/20477724.2017.1351080>.

165. The Toll-like receptor 1 variant S248N influences placental malaria / L. Hamann, G. BeduAddo, T. Eggelte et al. *Infect. Genet. Evol.* 2010. Vol. 10 (6). P. 785–789. URL : <http://10.1016/j.meegid.2010.05.005>.

166. A common TLR1 polymorphism is associated with higher parasitaemia in a Southeast Asian population with Plasmodium falciparum malaria / W. O. Hahn, S. Harju-Baker, L. K. Erdman et al. *Malaria J.* 2016. Vol. 15, 12. URL : <http://doi:10.1186/s12936-015-1071-y>.

167. Huseynov E. M. Peculiarities of TLR-2 (Arg753Gln) and TLR-4 (Asp299Gly) polymorphism prevalence in patients with acute brucellosis with cardiovascular lesions. *J. Education, Health and Sport.* 2018. Vol. 8 (10). P. 513–520.

168. Дослідження поліморфізму rs11536889 +3725G/C гена TLR4 у пацієнтів з автоімунним та хронічним вірусним гепатитом / А. М. Кучеренко, Л. В. Мороз, Т. І. Бевз та ін. *Цитологія і генетика.* 2019. Т. 53, № 4. С. 41–49.

169. TLR7 gene effect on hepatic fibrosis progression rate in HIV-infected patients with chronic hepatitis C / L. M. Syzova, T. I. Koval, L. P. Kotsiubailo et al. *Запоріж. мед. журн.* 2019. № 3. С. 328–333.

170. Вплив поліморфізму ASP299GLY гена TLR4 та GLN11LEU гена TLR7 на ефективність протівірусної терапії хронічного гепатиту С / Г. М. Дубинська, Л. М. Сизова, Т. І. Коваль та ін. *Гепатологія.* 2016. № 2. С. 48–54.

171. Prognostic influence of toll-like receptor 4 gene polymorphism into community-acquired pneumonia course among young patients with cytomegalovirus persistence / L. V. Moroz, K. D. Chichirelo-Konstantynovych, T. V. Konstantynovych et al. *Lung India: official organ of Indian Chest Society.* 2019. Vol. 36 (4). P. 319–323. URL : [http://doi:10.4103/lungindia.lungindia\\_355\\_18](http://doi:10.4103/lungindia.lungindia_355_18).

172. Toll-like receptor 9 polymorphism is associated with increased Epstein-Barr virus and Cytomegalovirus acquisition in HIV-exposed infants / K.

Beima-Sofie, D. Wamalwa, E. Maleche-Obimbo et al. *AIDS*. London, 2018. Vol. 32 (2). P. 267–270. URL : <http://doi:10.1097/QAD.0000000000001680>.

173. Recurrent Herpes Zoster Ophthalmicus in a Patient With a Novel Toll-Like Receptor 3 Variant Linked to Compromised Activation Capacity in Fibroblasts / F. Liang, H. Glans, S. L. Enoksson et al. *J. Infect. Dis.* 2019. URL : <http://doi:10.1093/infdis/jiz229>.

174. Associations between TNF- $\alpha$  polymorphisms and pneumonia: a meta-analysis / L. Li, W. Nie, W. Li et al. *PLoSOne*. 2013. Vol. 8 (4). P. e61039.

175. Arterial Hypertension and Interleukins: Potential Therapeutic Target or Future Diagnostic Marker? / D. M. Tanase, E. M. Gosav, S. Radu et al. *Int. J. Hypertens.* 2019. Vol. 5. P. 1–17. URL : <http://doi:10.1155/2019/3159283>.

176. Association of -330 interleukin-2 gene polymorphism with oral cancer / P. K. Singh, V. Kumar, M. K. Ahmad et al. *Indian J. Med. Res.* 2017. Vol. 146 (6). P. 730–737. URL : [http://doi:10.4103/ijmr.IJMR\\_1949\\_15](http://doi:10.4103/ijmr.IJMR_1949_15).

177. IL-10 and PRKDC polymorphisms are associated with glioma patient survival / M. Hu, J. Du, L. Cui et al. *Oncotarget*. 2016. Vol. 7 (49). P. 80680–80687.

178. Mittal R. D. Gene Variants in Predicting BCG Response to Urinary Bladder Cancer. *Indian J. Clin. Biochem.* 2012. Vol. 27 (1). P. 1–5.

179. Combined Analysis of Interleukin-10 Gene Polymorphisms and Protein Expression in Children With Cerebral Palsy / L. Xia, M. Chen, D. Bi et al. *Front. Neurol.* 2018. Vol. 9. P. 182. URL : <http://doi:10.3389/fneur.2018.00182>.

180. Toker H., Görgün E. P., Korkmaz E. M. Analysis of IL-6, IL-10 and NF-KB Gene Polymorphisms in Aggressive and Chronic Periodontitis. *Central Eur. J. Public Health.* 2017. Vol. 25 (2). P. 157–162. URL : <http://doi:10.21101/cejph.a4656>.

181. Гусейнов Э. М., Мороз Л. В., Андросова О. С. Особенности распространенности полиморфизма (С-589Т) гена IL-4 и его связь с уровнем

IL-4 в сыворотке крови у больных с острым бруцеллезом в Республике Азербайджан. *Georgian Medical News*. 2019. № 3 (288). С. 120–125.

182. Association Between Cytokine Gene Polymorphisms and Human Susceptibility to Brucellosis / F. Kabiri, R. Rajabnia, A. Pournajaf et al. *Arch. Pediatr. Infect. Dis.* 2017. Vol. 5 (3). P. e57274. URL : <http://doi:10.5812/pedinfect.57274>.

183. Haplotype analysis of interleukin-10 gene promoter polymorphisms in chronic hepatitis C infection: a case control study / S. Sepahi, A. Pasdar, M. Ahadi et al. *Viral Immunol.* 2014. Vol. 27 (8). P. 398–403. URL : <http://doi:10.1089/vim.2014.0024>.

184. Поліморфізм гена IFNL4 - новий фармакогенетичний маркер ефективності терапії хронічного вірусного гепатиту С / А. М. Кучеренко, К. Ю. Романчук, В. М. Пампуха та ін. *Гепатологія*. 2015. № 1. С. 21–26.

185. Association Between IL-10 Gene Promoter Polymorphisms (-592 A/C, -819 T/C, -1082 A/G) and Susceptibility to HBV Infection in an Iranian Population / B. Moudi, Z. Heidari, H. Mahmoudzadeh-Sagheb et al. *Hepatitis Monthly*. 2016. Vol. 16 (2). P. e32427.

186. Romanova E. N., Govorin A. V. TNF- $\alpha$ , IL-10, and eNOS gene polymorphisms in patients with influenza A/H1N1 complicated by pneumonia. *Ter. Arkh.* 2013. Vol. 85 (3). P. 58–62.

187. Онищенко Н. В., Рябоконтъ Е. В., Фирюлина О. М. Клинические особенности течения опоясывающего герпеса на современном этапе. *Клиническая инфектология и паразитология*. 2017. № 6 (3). С.289-294.

188. Онiщенко Н. В. Динаміка клінічних проявів оперізувального герпесу залежно від тяжкості перебігу захворювання. *Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти*: зб. матеріалів всеукр. наук.-практ. конф., м. Суми, 25-26 травн. 2017р. С., 2017. С.

189. Онiщенко Н. В., Рябоконтъ О. В., Фірюліна О. М. Ускладнення вітряної віспи у дорослих. *Сучасні діагностичні, лікувальні і профілактичні*

*технології у практиці інфекціоніста: зб. матеріалів всеукр. наук.-практ. конф., м. Чернівці, 4-5 жовтн. 2018 р. Ч., 2018. С.70-71.*

190. Оніщенко Н. В. Клінічна характеристика ускладнень вітряної віспи у дорослих хворих. *Актуальні питання сучасної медицини та фармації. До 50-річчя заснування ЗДМУ: зб. матеріалів всеукр. наук.-практ. конф., м. Запоріжжя, 18-25 квітн. 2018 р. З., 2018. С. 111-112.*

191. Onishchenko N., Riabokon Y., Riabokon E. Clinical-pathogenetical role of toll-like receptor 2 (rs 5743708) and interleukin-10 (rs 1800896) genes polymorphism in the course of herpes zoster in adults. *Georgian Med News*. 2018. №285. P. 81-86.

192. Onishchenko N. V., Riabokon Yu. Yu., Riabokon O. V. The role of interleukin-10 gene polymorphism (rs 1800872) in the course of herpes zoster in adults. *Патологія*. 2018. Vol. 15, №3(44). P.325-329.

193. Onishchenko N. V., Riabokon Yu. Yu., Abramov A. V. The role of interleukin-10 and its encoding gene polymorphism influence on the course of infections caused by varicella-zoster virus. *Запорізький медичний журнал*. 2020. Vol.22, №1(118). P.66-71.

194. Оніщенко Н. В., Рябоконт О. В. Взаємозв'язок поліморфізму гена інтерлейкіна-10 (rs 1800872) із розвитком ускладнень оперізувального герпесу у дорослих. *Актуальна інфектологія*. 2018. Том 6 №5. С.98-99.

195. Оніщенко Н. В., Рябоконт О. В., Камишний О. М. Аналіз асоціації поліморфізму гену інтерлейкіна-10 (rs 1800872) зі ступенем тяжкості перебігу оперізувального герпесу у дорослих. *Інфекційні хвороби сучасності: етіологія, епідеміологія, діагностика, лікування, профілактика, біологічна безпека: зб. матеріалів наук.-практ. конф. з міжнародн.уч., м. Київ, 11-12 жовтн. 2018 р. К., 2018. С.124-126.*

196. Оніщенко Н. В. Роль генетичного поліморфізму гену інтерлейкіну-10 (rs 1800872) в перебігу вітряної віспи у дорослих. *Актуальні питання сучасної медицини та фармації 2019: зб. матеріалів всеукр. наук.-практ. конф., м. Запоріжжя, 13-17 травн. 2019 р. З., 2019. С. 87-88.*

197. Оніщенко Н. В., Рябоконт О. В., Камишний О. М. Поліморфізм гена інтерлейкіну-10 як генетичний предиктор ускладненого перебігу вітряної віспи у дорослих. *Всеукраїнська асоціація інфекціоністів: зб. матеріалів всеукр. наук.-практ. конф., м. Кропивницький, 3-4 жовтн.. 2019 р. Кр., 2019. С. 115-116.*

198. Onishchenko N. V., Riabokon O. V. Dependence of interleukin-10 quantitative level from genetic polymorphism of toll-like receptors 2 (rs 5743708) in patients with herpes zoster. *Journal of Education, Health and Sport. 2019. №9(11). P. 66-75.*

199. Оніщенко Н. В., Рябоконт О. В., Камишний О.М. Роль кількісного вмісту інтерлейкіну-10 в сироватці крові в перебігу оперізувального герпесу у дорослих залежно від поліморфізму його гену (rs 1800896). *Інфекційні хвороби. 2019. №3(97). С.16-23.*

200. Оніщенко Н. В. Генетичний поліморфізм ІЛ-10 rs 1800896 та його вплив на рівень ІЛ-10 в сироватці крові у взаємозв'язку із тяжкістю перебігу оперізувального герпесу у дорослих хворих. *Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти: зб. матеріалів всеукр. наук.-практ. конф., м. Суми, 29-30 травн. 2019 р. С., 2019. С. С. 91-93.*

201. Zerbon L., Arvin A. M. The pathogenesis of varicella-zoster virus neurotropism and infection. *Neurotropic. Viral Infect. 2008. P. 225–250. URL : <http://doi:10.1017/CBO9780511541728.016>.*

202. Breuer J. Molecular Genetic Insights Into Varicella Zoster Virus (VZV), the vOka Vaccine Strain, and the Pathogenesis of Latency and Reactivation. *J. Infect. Dis. 2018. Vol. 218 (2). P. 75–80. URL : <https://doi.org/10.1093/infdis/jiy279>.*

203. Interleukin-10 Directly Inhibits CD8+ T Cell Function by Enhancing N-Glycan Branching to Decrease Antigen Sensitivity / L. K. Smith, G. M. Boukhaled, S. A. Condotta et al. *Immunity. 2018. Vol. 48 (2). P. 299–312.e5.*

204. Сучасні аспекти перебігу та терапії вітряної віспи / Л. Р. Шостакович-Корецька, Г. О. Ревенко, І. В. Будаєва та ін. *Проблеми військової охорони здоров'я*. 2015. № 44 (2). С. 403–408.

205. Клініко-епідеміологічні аспекти перебігу вітряної віспи у військовослужбовців / О. Я. Пришляк, З. Р. Тиліщак, Т. З. Кобрин та ін. *Актуальна інфектологія*. 2018. № 6 (5). С. 285–286.

206. Півник В. М., Трихліб В. І. Сучасні погляди щодо профілактики крапельних інфекцій серед військовослужбовців, як важливої складової механізму підтримання боєздатності військ. *Проблеми військової охорони здоров'я*. 2014. Вип. 42 (2). С. 296–304.

207. Зайцева Л. П. Клініко-епідеміологічні особливості перебігу вітряної віспи у дорослих. *Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти* : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. і пленуму Асоціації інфекціоністів Сумщини, м. Суми, 19-20 черв. 2013 р. Суми, 2013. С. 43–45.

208. Вітряна віспа у дітей / С. О. Крамарьов, В. В. Деєв, О. В. Виговська та ін. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2014. № 1 (2). С. 6–15.

209. Médart L., Liners J., Duquenne J.-B. Varicella Pneumonia. *J. Belgian Soc. Radiol.* 2018. Vol. 102 (1). P. 52.

210. Fulminant Hepatitis and Death Associated with Disseminated Varicella in an Immunocompromised Adult from the Czech Republic Caused by a Wild-Type Clade 4 Varicella-Zoster Virus Strain / S. Plisek, L. Pliskova, V. Bostik et al. *J. Clin. Virol.* 2011. Vol. 50 (1). P. 72–75. URL : <http://doi:10.1016/j.jcv.2010.09.014>.

211. Varicella Zoster Virus Encephalitis in an Immunocompetent Woman / G. R. Yilmaz, T. Guven, A. Demirturk et al. *Int. J. Infect. Dis.* 2014. Vol. 21 (1). P. 451. URL : <http://doi:10.1016/j.ijid.2014.03.1351>.

212. Rapid development of 9 cerebral aneurysms in varicella-zoster virus vasculopathy / A. L. Liberman, M. A. Nagel, M. C. Hurley et al. *Neurology*. 2014. Vol. 82 (23). P. 2139–2141.



213. Optic neuritis in an adult patient with chickenpox / A. R Azevedo, R. Simões, F. Silva et al. *Case Rep. Ophthalmol. Med.* 2012. 2012. 371584. URL : <http://doi:10.1155/2012/371584>.

214. Zaki S. A., Shanbag P., Bhongade S. Acute glomerulonephritis following varicella infection. *Indian J. Nephrol.* 2012. Vol. 22 (1). P. 64. URL : <http://doi:10.4103/0971-4065.83753>.

215. Management of varicella gangrenosa: a life-threatening condition from chickenpox / J. P. Schots, P. Moons, J. H. Stoot et al. *Case Rep. Med.* 2014. 2014. 206152.

216. Dyer J. Recurrent Varicella in an Immunocompetent Adult: A Case Report and Literature Review. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2015. Vol. 72 (5). P. AB141. URL : <http://doi:10.1016/j.jaad.2015.02.580>.

217. Characterization of Virus-specific Immune Response During Varicella Zoster Virus Encephalitis in a Young Adult / N. L. Sullivan, C. S. Eberhardt, A. Wieland et al. *Clin. Infect. Dis.* 2019. Vol. 69 (2). P. 348–351.

218. Increase in the Genetic Polymorphism of Varicella-Zoster Virus after Passaging in in Vitro Cell Culture / H. R. Hwang, S. C. Kim, S. H. Kang et al. *J. Microbiol.* 2019. Vol. 57 (11). P. 1033–1039.

219. Genetic variation in the HLA region is associated with susceptibility to herpes zoster / D. R. Crosslin, D. S. Carrell, A. Burt et al. *Genes Immunity.* 2015. Vol. 16 (1). P. 1–7.

220. Toll-like receptors genes polymorphisms and the occurrence of HCMV infection among pregnant women / W. Wujcicka, E. Paradowska, M. Studzińska et al. *Virol. J.* 2017. Vol. 14, 64 (2017). URL : <https://doi.org/10.1186/s12985-017-0730-8>.

221. Gao A., Shao Y. Investigation for the roles of TLR2, TLR9 and Th17/Treg in the pathogenesis of infectious mononucleosis. *Int. J. Clin. Experim. Med.* 2017. Vol. 10 (10). P. 14946–14953. URL : <https://doi:10.14946-14953>.

222. Simon K., Hollander G., McMichael A. Evolution of the immune system in humans from infancy to old age. *Proc. Biol. Sci.* 2015. Vol. 282 (1821). P. 20143085.

## Додаток А1



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб прогнозування тяжкого ускладненого та рецидивуючого перебігу оперізувального герпесу у дорослих  
( назва пропозиції для впровадження )
2. Запорізький державний медичний університет, м.Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035, Рябокони О.В., Оніщенко Н.В.  
( установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів )
3. Джерело інформації: Патент на корисну модель: № 136008; 25.07.2019, Бюл. № 14; МПК G01N 33/50 (2006.01); «Спосіб прогнозування тяжкого ускладненого та рецидивуючого перебігу оперізувального герпесу у дорослих»  
( назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо )
4. Впроваджено за 2019 р. в КНП «Вінницька міська клінічна лікарня № 1», м. Вінниця  
( назва лікувально-профілактичної установи )
5. Строки впровадження з 15 08 2019 р. по 15 11 2019 р.
6. Загальна кількість спостережень: 67 (шістдесят сім) спостережень
7. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п.3) підвищення ефективності ранньої діагностики оперізувального герпесу та його ускладнень, удосконалення прогнозування певного спектру розвитку можливих ускладнень, тяжкого ускладненого, рецидивуючого перебігу оперізувального герпесу у імунокомпетентних осіб, ризику дисимінації та генералізації інфекції, з подальшою своєчасною індивідуалізацією терапії.
8. Зауваження, додатки: немає

« 17 » листопада 2019 р.

Відповідальний за впровадження:  
Завідуючий інфекційним відділенням  
міської клінічної лікарні № 1 м. Вінниця

Чорний А. М.

## Додаток А2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КНП ХОР «Обласна  
клінічна інфекційна лікарня»

П.В. Нартов

15 листопада 2019 р.



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб прогнозування тяжкого ускладненого та рецидивуючого перебігу оперізувального герпесу у дорослих  
( назва пропозиції для впровадження )
2. Запорізький державний медичний університет, м.Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035, Рябокони О.В., Оніщенко Н.В.  
( установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів )
3. Джерело інформації: Патент на корисну модель: № 136008; 25.07.2019, Бюл. № 14; МПК G01N 33/50 (2006.01); «Спосіб прогнозування тяжкого ускладненого та рецидивуючого перебігу оперізувального герпесу у дорослих»  
( назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо )
4. Впроваджено за 2019 р. в КНП ХОР «Обласна клінічна інфекційна лікарня», м. Харків ( назва лікувально-профілактичної установи )
5. Строки впровадження з 14.08 2019 р. по 14.11 2019 р.
6. Загальна кількість спостережень: 30 (Тричесько)
7. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п.3) підвищення ефективності ранньої діагностики оперізувального герпесу та його ускладнень, удосконалення прогнозування певного спектру розвитку можливих ускладнень, тяжкого ускладненого, рецидивуючого перебігу оперізувального герпесу у імунікомпетентних осіб, ризику дисимінації та генералізації інфекції, з подальшою своєчасною індивідуалізацією терапії.
8. Зауваження, додатки: немає

« 15 » листопада 2019 р.

Відповідальні за впровадження:

Доцент кафедри інфекційних  
хвороб ХНМУ, к.мед.н.

О.С. Бондар

Завідувач кафедри інфекційних  
хвороб ХНМУ, д.мед.н., професор

К.В. Юрко



## Додаток А3

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Головний лікар КУ «Обласна  
інфекційна клінічна лікарня ЗОР»

Шинкаренко В.Л.

(керівник установи, в якій проведено впровадження)

листопада 2019 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб прогнозування тяжкого ускладненого та рецидивуючого перебігу оперізувального герпесу у дорослих  
( назва пропозиції для впровадження )
2. Запорізький державний медичний університет, м.Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035, Рябоконт О.В., Оніщенко Н.В.  
( установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів )
3. Джерело інформації: Патент на корисну модель: № 136008; 25.07.2019, Бюл. № 14; МПК G01N 33/50 (2006.01); «Спосіб прогнозування тяжкого ускладненого та рецидивуючого перебігу оперізувального герпесу у дорослих»  
( назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо )
4. Впроваджено за 2019 р. в КУ «Обласна інфекційна клінічна лікарня» ЗОР  
( назва лікувально-профілактичної установи )
5. Строки впровадження з 05.08.2019 р. по 29.11.2019 р.
6. Загальна кількість спостережень: 9
7. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п.3) підвищення ефективності ранньої діагностики оперізувального герпесу та його ускладнень, удосконалення прогнозування певного спектру розвитку можливих ускладнень, тяжкого ускладненого, рецидивуючого перебігу оперізувального герпесу у імунокомпетентних осіб, ризику дисимінації та генералізації інфекції, з подальшою своєчасною індивідуалізацією терапії.
8. Зауваження, додатки: немає

«29» листопада 2019 р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри інфекційних хвороб Запорізького державного  
медичного університету професор Рябоконт О.В.

(посада, підпис, ПІБ)

## Додаток А4



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар Івано-Франківської  
обласної клінічної інфекційної лікарні

Р.С. Остяк

« 08 » листопада 2019 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб прогнозування тяжкого ускладненого та рецидивуючого перебігу оперізувального герпесу у дорослих

( назва пропозиції для впровадження )

2. Запорізький державний медичний університет, м.Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035, Рябоконт О.В., Оніщенко Н.В.

( установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів )

3. Джерело інформації: Патент на корисну модель: № 136008; 25.07.2019, Бюл. № 14; МПК G01N 33/50 (2006.01); «Спосіб прогнозування тяжкого ускладненого та рецидивуючого перебігу оперізувального герпесу у дорослих»

( назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо )

4. Впроваджено за 2019 р. в Івано-Франківська обласна клінічна інфекційна лікарня (назва лікувально-профілактичної установи)

5. Строки впровадження з 09.08 2019 р. по 04.11 2019 р.

6. Загальна кількість спостережень: 20 / дваричень

7. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п.3) підвищення ефективності ранньої діагностики оперізувального герпесу та його ускладнень, удосконалення прогнозування певного спектру розвитку можливих ускладнень, тяжкого ускладненого, рецидивуючого перебігу оперізувального герпесу у імунокомпетентних осіб, ризику дисимінації та генералізації інфекції, з подальшою своєчасною індивідуалізацією терапії.

8. Зауваження, додатки: немає

« 08 » листопада 2019 р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри інфекційних хвороб  
та епідеміології  
Івано-Франківського національного  
медичного університету  
д.мед.н., професор

О.Я. Пришляк

## Додаток А5

ЗАТВЕРДЖУЮ»  
Перший проректор  
Івано-Франківського національного  
медичного університету  
д., біол. н. проф. Г.М. Брестенюк



2019 р.

**АКТ**  
**впровадження у навчальний процес**

**1. Назва впровадження:** «Спосіб прогнозування тяжкого ускладненого та рецидивуючого перебігу оперізувального герпесу у дорослих».

**2. Ким запропоновано, адреса, виконавці:**  
кафедра інфекційних хвороб Запорізького державного медичного університету (м.Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035) Оніщенко Неллі Вадимівна.

**3. Джерело інформації:** Патент на корисну модель № 136008 Україна, МПК G01N 33/50 (2006.01). Спосіб прогнозування тяжкого ускладненого та рецидивуючого перебігу оперізувального герпесу у дорослих / Рябоконт Олена Вячеславівна (UA); Оніщенко Неллі Вадимівна (UA); заявник та патентовласник: Запорізький державний медичний університет (UA) // Промислова власність. – Опубл. 25.07.2019, Бюл. № 14.

**4. Де впроваджено (назва навчального закладу):**  
в навчальний процес кафедри інфекційних хвороб при викладанні лекційного матеріалу та проведенні практичних занять для студентів 5 курсу медичних факультетів та лікарів інтернів за темою «Інфекції, обумовлені вірусами простого герпесу; вітряна віспа і оперізувальний герпес; цитомегаловірусна інфекція, Епштейна-Барр вірусна інфекція».

**5. Термін впровадження:** 2019-2020 навчальний рік.

**Відповідальний за впровадження:**  
Завідувач кафедри інфекційних хвороб  
та епідеміології  
Івано-Франківського національного  
медичного університету  
д.мед.н., професор

О.Я. Пришляк



## Додаток А6

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної  
роботи Запорізького державного  
медичного університету

проф. В.А. Візір



2019 р.

## АКТ

## впровадження у навчальний процес

**1. Назва впровадження:** «Спосіб прогнозування тяжкого ускладненого та рецидивуючого перебігу оперізувального герпесу у дорослих».

**2. Ким запропоновано, адреса, виконавці:**

кафедра інфекційних хвороб Запорізького державного медичного університету (м.Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035) Оніщенко Неллі Вадимівна.

**3. Джерело інформації:** Патент на корисну модель № 136008 Україна, МПК G01N 33/50 (2006.01). Спосіб прогнозування тяжкого ускладненого та рецидивуючого перебігу оперізувального герпесу у дорослих / Рябоконт Олена Вячеславівна (UA); Оніщенко Неллі Вадимівна (UA); заявник та патентовласник: Запорізький державний медичний університет (UA) // Промислова власність. – Опубл. 25.07.2019, Бюл. № 14.

**4. Де впроваджено (назва навчального закладу):**

в навчальний процес кафедри інфекційних хвороб Запорізького державного медичного університету при викладанні лекційного матеріалу та проведенні практичних занять для студентів 5 курсу медичних факультетів та лікарів інтернів за темою «Інфекції, обумовлені вірусами простого герпесу; вітряна віспа і оперізувальний герпес; цитомегаловірусна інфекція, Епштейна-Барр вірусна інфекція».

**5. Термін впровадження:** 2019-2020 навчальний рік.

**Відповідальний за впровадження:**

Завідувач кафедри інфекційних  
хвороб Запорізького державного  
медичного університету,  
доктор медичних наук, професор

О.В. Рябоконт



## Додаток А7

ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор

Управління роботи

Вінницького національного медичного

університету ім. М.І. Пирогова

проф. О.В. Власенко

2019 р.



АКТ

## впровадження у навчальний процес

**1. Назва впровадження:** «Спосіб прогнозування тяжкого ускладненого та рецидивуючого перебігу оперізувального герпесу у дорослих».

**2. Ким запропоновано, адреса, виконавці:**

кафедра інфекційних хвороб Запорізького державного медичного університету (м.Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035) Оніщенко Неллі Вадимівна.

**3. Джерело інформації:** Патент на корисну модель № 136008 Україна, МПК G01N 33/50 (2006.01). Спосіб прогнозування тяжкого ускладненого та рецидивуючого перебігу оперізувального герпесу у дорослих / Рябоконт Олена Вячеславівна (UA); Оніщенко Неллі Вадимівна (UA); заявник та патентовласник: Запорізький державний медичний університет (UA) // Промислова власність. – Опубл. 25.07.2019, Бюл. № 14.

**4 Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п. 3):** Використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів щодо прогнозування тяжкого ускладненого та рецидивуючого перебігу оперізувального герпесу у дорослих

**5. Термін впровадження:** 01.09.2019 – 01.12.2019 в навчальний процес кафедри інфекційних хвороб з курсом епідеміології ВНМУ ім. М. І. Пирогова

**Відповідальний за впровадження:**

Завідувач кафедри інфекційних хвороб

з курсом епідеміології

Вінницького національного

медичного університету ім. М.І. Пирогова,

доктор медичних наук, професор

Л.В. Мороз

## Додаток А8

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

проректор з наукової роботи  
Харківського національного  
медичного університету  
д. мед. н., проф. В.В. М'ясоєдов



2019 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Найменування пропозиції** (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи та ін.): «Спосіб прогнозування тяжкого ускладненого та рецидивуючого перебігу оперізувального герпесу у дорослих».

**2. Ким і коли запропанований:**

Кафедра інфекційних хвороб Запорізького державного медичного університету (м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035)

Оніщенко Неллі Вадимівна.

**3. Джерела інформації** (методичні рекомендації, інформаційний лист, звіт про НДР, дисертація, монографія, з'їзди, конференції, семінари та ін.):

Патент на корисну модель № 136008 Україна, МПК G01N 33/50 (2006.01). Спосіб прогнозування тяжкого ускладненого та рецидивуючого перебігу оперізувального герпесу у дорослих / Рябоконт Олена Вячеславівна (UA); Оніщенко Неллі Вадимівна (UA); заявник та патентовласник: Запорізький державний медичний університет (UA) // Промислова власність. – Опубл. 25.07.2019, Бюл. № 14.

**4. Де і коли впроваджено**

В лекційний курс і практичні заняття кафедри інфекційних хвороб ХНМУ за темою «Герпесвірусні інфекції. Інфекційний мононуклеоз. Ангіна. Дифтерія.» протокол засідання кафедри № 28 від 18.11.2019.

**5. Результати застосування методу** за період з 19.06.19 по 19.11.19 рр.

Позитивні.

**6. Ефективність впровадження** за критеріями, встановленими в джерелах інформації (п.3) 95,3 %


**7. Зауваження, пропозиції:** не має.

Відповідальні за впровадження:

Доцент кафедри інфекційних  
хвороб ХНМУ, к.мед.н.

 Н.Ф. Меркулова

Завідувач кафедри інфекційних  
хвороб ХНМУ, д.мед.н., професор

 К.В. Юрко

(дата)

**ДОДАТОК Б**  
**СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ НА ТЕМУ**  
**ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Онищенко Н.В., Рябоконт Е.В., Фирюлина О.М. Клинические особенности течения опоясывающего герпеса на современном этапе. *Клиническая инфектология и паразитология*. 2017. № 6 (3). С.289-294. (Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).
2. Onishchenko N, Riabokon Y, Riabokon E. Clinical-pathogenetical role of toll-like receptor 2 (rs 5743708) and interleukin-10 (rs 1800896) genes polymorphism in the course of herpes zoster in adults. *Georgian Med News*. 2018. №285. P. 81-86. (Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).
3. Onishchenko N.V., Riabokon Yu.Yu., Riabokon O.V. The role of interleukin-10 gene polymorphism (rs 1800872) in the course of herpes zoster in adults. *Pathologia*. 2018. Vol. 15, №3(44). P.325-329. (Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку). <http://doi:10.14739/2310-1237.2018.3.151810>.
4. Onishchenko N. V., Riabokon O. V. Dependence of interleukin-10 quantitative level from genetic polymorphism of toll-like receptors 2 (rs 5743708) in patients with herpes zoster. *Journal of Education, Health and Sport*. 2019. №9(11). P. 66-75. (Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку). <http://doi:10.12775/JEHS.2019.09.11.005>.

5. Оніщенко Н. В., Рябокони О. В., Камишний О.М. Роль кількісного вмісту інтерлейкіну-10 в сироватці крові в перебігу оперізувального герпесу у дорослих залежно від поліморфізму його гену (rs 1800896). *Інфекційні хвороби*. 2019. №3(97). С.16-23. (Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).
6. Onishchenko N. V., Riabokon Yu. Yu., Abramov A. V. The role of interleukin-10 and its encoding gene polymorphism influence on the course of infections caused by varicella-zoster virus. *Zaporozhye medical journal*. 2020. Vol.22, №1(118). P.66-71. (Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку). <http://doi:10.14739/2310-1237.2018.3.151810>.
7. Оніщенко Н. В. Динаміка клінічних проявів оперізувального герпесу залежно від тяжкості перебігу захворювання. *Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти*: зб. матеріалів всеукр. наук.-практ. конф., м. Суми, 25-26 травн. 2017 р. С., 2017. С.206-208.
8. Оніщенко Н.В., Рябокони О.В. Взаємозв'язок поліморфізму гена інтерлейкіна-10 (rs 1800872) із розвитком ускладнень оперізувального герпесу у дорослих. *Актуальні інфекційні захворювання. Сучасні аспекти клініки, діагностики, лікування та профілактики*: зб. матеріалів всеукр. наук.-практ. конф. з міжнародн.уч., м. Київ, 29-30 листоп. 2018 р., К., 2018. Том 6 №5. С.98-99. (Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку, стендова доповідь на конференції).
9. Оніщенко Н. В., Рябокони О. В., Фірюліна О. М. Ускладнення вітряної віспи у дорослих. *Сучасні діагностичні, лікувальні і профілактичні технології у практиці інфекціоніста*: зб. матеріалів всеукр. наук.-практ.

- конф., м. Чернівці, 4-5 жовтн. 2018 р. Ч., 2018. С.70-71. (*Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку*).
10. Оніщенко Н. В. Клінічна характеристика ускладнень вітряної віспи у дорослих хворих. *Актуальні питання сучасної медицини та фармації. До 50-річчя заснування ЗДМУ: зб. матеріалів всеукр. наук.-практ. конф., м. Запоріжжя, 18-25 квітн. 2018 р. З., 2018. С. 111-112.*
11. Оніщенко Н. В., Рябокони О. В., Камишний О. М. Аналіз асоціації поліморфізму гену інтерлейкіна-10 (rs 1800872) зі ступенем тяжкості перебігу оперізувального герпесу у дорослих. *Інфекційні хвороби сучасності: етіологія, епідеміологія, діагностика, лікування, профілактика, біологічна безпека: зб. матеріалів наук.-практ. конф. з міжнародн.уч., м. Київ, 11-12 жовтн. 2018 р. К., 2018. С.124-126. (Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку)*.
12. Оніщенко Н. В. Роль генетичного поліморфізму гену інтерлейкіну-10 (rs 1800872) в перебігу вітряної віспи у дорослих. *Актуальні питання сучасної медицини та фармації 2019: зб. матеріалів всеукр. наук.-практ. конф., м. Запоріжжя, 13-17 травн. 2019 р. З., 2019. С. 87-88.*
13. Оніщенко Н. В. Генетичний поліморфізм ІЛ-10 rs 1800896 та його вплив на рівень ІЛ-10 в сироватці крові у взаємозв'язку із тяжкістю перебігу оперізувального герпесу у дорослих хворих. *Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти: зб. матеріалів всеукр. наук.-практ. конф., м. Суми, 29-30 травн. 2019 р. С., 2019. С. С. 91-93.*
14. Оніщенко Н. В., Рябокони О. В., Камишний О. М. Поліморфізм гена інтерлейкіну-10 як генетичний предиктор ускладненого перебігу вітряної віспи у дорослих. *Всеукраїнська асоціація інфекціоністів: зб.*

- матеріалів всеукр. наук.-практ. конф., м. Кропивницький, 3-4 жовтн.. 2019 р. Кр., 2019. С. 115-116. *(Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку, стендова доповідь на конференції).*
15. Спосіб прогнозування тяжкого ускладненого та рецидивуючого перебігу оперізувального герпесу у дорослих / Рябоконт Олена Вячеславівна (UA); Оніщенко Неллі Вадимівна (UA); заявник та патентовласник: Запорізький державний медичний університет (UA) // Промислова власність. – Опубл. 25.07.2019, Бюл. № 14. Патент на корисну модель № 136008 Україна, МПК G01N 33/50 (2006.01). *(Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних та спеціальних показників, статистичний аналіз отриманих даних, формування висновків та підготовка корисної моделі до патентування).*

## ДОДАТОК В

### ВІДОМОСТІ ПО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Всеукраїнська науково-практична конференція, присвяченої 20-річчю кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією СумДУ на тему: «Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти», м. Суми, 25-26 травня 2017 р. (стендова доповідь, публікація тез),

2. Всеукраїнська науково-практична конференція інфекціоністів і пленуму ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів» на тему: «Сучасні діагностичні, лікувальні і профілактичні технології у практиці інфекціоніста», м. Чернівці, 4-5 жовтня 2018 р. (публікація тез),

3. Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з міжнародною участю на тему: «Актуальні питання сучасної медицини та фармації. До 50-річчя заснування ЗДМУ», м. Запоріжжя, 18-25 квітня 2018 р. (усна доповідь, публікація тез),

4. Науково-практична конференція з міжнародною участю, присвяченої щорічним «читанням» пам'яті академіка Л.В. Громашевського та приуроченої до 25-річчя національної академії медичних наук України на тему: «Інфекційні хвороби сучасності: етіологія, епідеміологія, діагностика, лікування, профілактика, біологічна безпека», м. Київ, 11-12 жовтня 2018 р. (стендова доповідь, публікація тез),

5. Науково-практична конференція з міжнародною участю присвячена пам'яті М.М. Городецького, приурочена до 95-річчя від дня його народження на тему: «Актуальні інфекційні захворювання. Сучасні аспекти клініки, діагностики, лікування та профілактики», м. Київ, 29-30 листопада 2018р. (публікація тез),

6. Науково-практична конференція з міжнародною участю молодих вчених та студентів на тему «Актуальні питання сучасної медицини та

фармації 2019», м. Запоріжжя, 13-17 травня 2019 р. (усна доповідь, публікація тез),

7. Всеукраїнська науково-практична конференція на тему: «Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти», м. Суми, 29-30 травня 2019 р. (стендова доповідь, публікація тез),

8. Всеукраїнська науково-практична конференція інфекціоністів і пленуму ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів», м. Кропивницький, 3-4 жовтня 2019 р. (стендова доповідь, публікація тез).