

ЦИТОКИНЫ КАК РЕГУЛЯТОРЫ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКЕ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ

Научная статья

Иванов М.Ф.^{1,*}, Константинов Д.Ю.², Балмасова И.П.³, Улитина А.Ю.⁴¹ ORCID : 0000-0002-2528-0091;² ORCID : 0000-0002-6177-8487;³ ORCID : 0000-0001-8194-2419;⁴ ORCID : 0000-0003-0452-2781;^{1,2,4} Самарский государственный медицинский университет, Самара, Российская Федерация³ Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (timerman_1972[at]mail.ru)

Аннотация

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) – остро протекающая вирусная инфекция, в число природных очагов которой входит Самарская область – территория, где проводилось данное исследование. Заболевание проявляется «цитокиновым штормом», геморрагическим синдромом, гемодинамическими расстройствами и поражением почек с развитием острой почечной недостаточности, в связи с чем актуален вопрос о показаниях и способах антицитокиновой терапии. Это требует детальной характеристики цитокинового статуса больных в соответствии с периодами и тяжестью течения ГЛПС. С этой целью был проанализирован цитокиновый профиль 65 больных ГЛПС, у 12 из которых заболевание имело тяжелое течение. Было установлено наибольшее диагностическое и патогенетическое значение динамики ИЛ-12, ФНО α , ФНО β , ИЛ-6 и ИЛ-10. В результате проведенного анализа отмечено потенциальное значение соотношения цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-10 для совершенствования схемы терапевтического воздействия при ГЛПС.

Ключевые слова: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, периоды заболевания, цитокиновый шторм, цитокиновый статус.

CYTOKINES AS REGULATORS OF SYSTEMIC INFLAMMATION IN HAEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME

Research article

Ivanov M.F.^{1,*}, Konstantinov D.Y.², Balmasova I.P.³, Ulitina A.Y.⁴¹ ORCID : 0000-0002-2528-0091;² ORCID : 0000-0002-6177-8487;³ ORCID : 0000-0001-8194-2419;⁴ ORCID : 0000-0003-0452-2781;^{1,2,4} Samara State Medical University, Samara, Russian Federation³ Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russian Federation

* Corresponding author (timerman_1972[at]mail.ru)

Abstract

Haemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) is an acute viral infection whose natural hotspot includes Samara Oblast, the area where this study was conducted. The disease is manifested by "cytokine storm", haemorrhagic syndrome, haemodynamic disorders and kidney damage with the development of acute renal failure, in this respect the question of indications and methods of anticytokine therapy is relevant. This requires a detailed characterization of the cytokine status of patients according to the periods and severity of the course of HFRS. For this aim, the cytokine profile of 65 patients with HFRS, 12 of whom had a severe course of the disease, was analysed. The greatest diagnostic and pathogenetic significance of IL-12, TNF α , TNF β , IL-6 and IL-10 dynamics was established. As a result of the analysis, the potential value of the ratio of cytokines IL-6 and IL-10 for improving the therapeutic regimen in GLPS was observed.

Keywords: haemorrhagic fever with renal syndrome, periods of illness, cytokine storm, cytokine status.

Введение

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) – острое вирусное природно-очаговое заболевание, проявляющееся геморрагическим синдромом, гемодинамическими расстройствами и поражением почек с развитием острой почечной недостаточности [1]. Возбудитель ГЛПС относится к семейству *Hantaviridae*, роду *Orthohantavirus* [2]. В настоящее время известно более 80 серологически и генетически отличающихся друг от друга типов хантавирусов, из них около 25 обладают патогенностью для человека [1], [3], [4].

В целом в качестве характерных особенностей ГЛПС, придающих ей медико-социальное значение, отмечаются возможность летального исхода, высокая частота резидуальных явлений, длительно сохраняющихся у реконвалесцентов, что значительно удлиняет сроки временной нетрудоспособности и негативно влияет на качество жизни пациентов. Сложность ранней диагностики ГЛПС связана с наличием атипичных, стертых форм заболевания, преобладанием в первые дни болезни общетоксического синдрома без патогномоничных симптомов [5].

Клинически различают следующие периоды болезни:

- инкубационный (от 1 до 5 недель, в среднем 2-3 недели);

- лихорадочный (начальный, общетоксический), продолжающийся в среднем от 3-х до 7-ми дней;
- олигоурический, проявляющийся геморрагическим синдромом и острой почечной недостаточностью с резким снижением суточного количества мочи вплоть до анурии (в среднем 6-12 дней);
- полиурический с резким возрастанием суточного количества мочи (в среднем 6-14 дней);
- период реконвалесценции (ранний – до 2 месяцев и поздний – до 2-3 лет) [6], [7].

Поскольку ГЛПС проявляется системным воспалением, это заболевание сопровождается «цитокиновым штормом» [8]. Такие цитокины как ИФН α , ИЛ-6, ИЛ-1 определяют развитие лихорадки, инфекционно-токсического шока, продукцию белков острой фазы, а ФНО α , ИФН β , ИЛ-6 повышают проницаемость сосудов и нарушают функции эндотелиальных клеток [9]. В зависимости от воздействия на воспалительный процесс цитокины подразделяются на две группы – провоспалительные и противовоспалительные, а величина их соотношения в сыворотке крови пациента свидетельствует об активности и выраженности системного воспаления [10]. Дело в том, что цитокины как продукты клеток иммунной системы могут обладать не только паракринным действием на клетки ближайшего микроокружения или аутокринным действием на клетки-продуценты, но и системным воздействием, высокая выраженность которого как раз и определяет развитие цитокинового шторма [11].

В связи с этим актуальным является уточнение взаимосвязи между отдельными цитокинами в соответствии со стадиями заболевания для дальнейшей разработки на этой основе терапии, корректирующей цитокиновый профиль на каждом этапе инфекционного процесса. Целью исследования служило определение роли цитокинов крови провоспалительного и противовоспалительного действия в каждый период ГЛПС и влияния цитокинового профиля на тяжесть течения заболевания.

Материал и методы исследования

Работа выполнялась в г. Самара, где этиология ГЛПС связана с хантавирусами типа *Puumala*, а основным природным резервуаром является грызун европейская рыжая полевка [12]. Исследование включало иммунологическое наблюдение 65 пациентов с серологически верифицированным диагнозом ГЛПС, находящихся на стационарном лечении в Клиниках ФГБОУ ВО «Самарского государственного медицинского университета» Минздрава России. Контрольная группа включала 15 условно здоровых людей.

Во всех группах исследования число женщин было в 1,5-4 раза больше, чем мужчин, средний возраст составлял у пациентов с ГЛПС $41,9 \pm 12,5$ лет и $38 \pm 13,1$ лет в контрольной группе при колебаниях от 22 до 59 лет. Дизайн исследования был утвержден межвузовским этическим комитетом (протокол № 204 от 11.12.2019 г.). Все пациенты и условно здоровые люди, находящиеся под клиническим наблюдением, в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации были предупреждены об участии в исследовании и подписали информированное добровольное согласие.

Диагноз ГЛПС устанавливался на основе серологических данных путем постановки реакции непрямой иммунофлуоресценции (РНИФ) с парными сыворотками. Сыворотку получали из венозной крови пациента на 5-7-й день от начала заболевания, забор крови осуществлялся дважды с интервалом в 5-7 дней [1].

Среди 65 больных ГЛПС, находящихся под стационарным наблюдением, у 53 человек (81,5%) заболевание имело среднетяжелое течение, а у 12 человек (18,5%) – тяжелое. Тяжесть течения ГЛПС устанавливалась в соответствии с клиническими рекомендациями, утвержденными Минздравом РФ [1].

Определение цитокинов в крови пациентов с ГЛПС проводилось методом иммуноферментного анализа в каждый из периодов заболевания. Исключение составлял только лихорадочный период, в ходе которого наблюдались только 17 пациентов, поскольку остальные больные поступали на стационарное лечение в олигоурический период. Иммуноферментный анализ (ИФА) осуществлялся из проб сыворотки крови с использованием комплекта аппаратуры, включающего планшетный фотометр «OPSYS MR» (ридер) фирмы «THERMOLABSYSTEMS» (Финляндия), планшетный вошер ПП2-428 фирмы «ИММЕДТЕХ» (Россия), принтер «EPSON» (Япония) для раздельного определения цитокинов в соответствии с инструкцией по применению аппаратуры и комплектов соответствующих моноклональных антител производства фирмы «Вектор Бест» (Россия). При этом устанавливалось содержание в крови провоспалительных цитокинов – интерлейкина (ИЛ)-1 β , ИЛ-6, ИЛ-12, факторов некроза опухолей α и β (ФНО α и ФНО β), интерферона γ (ИФН γ), а также противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10) [13].

Статистическая обработка результатов проводилась на основе пакета статистических программ SPSS (версия 23) в соответствии с инструкцией по их применению. В работе использовалась дискриптивная и сравнительная непараметрическая статистика (отсутствовало нормальное распределение данных), корреляционный анализ, определение 95% доверительных интервалов показателей, ROC-анализ.

Результаты исследования

Результаты определения цитокинового профиля больных ГЛПС с разной степенью тяжести заболевания включали сравнение этих данных с группой контроля и представлены в таблице 1, а также на рисунке 1.

Как следует из таблицы и рисунка, цитокиновые профили больных ГЛПС значительно различались в соответствии со стадиями инфекционного процесса. Достоверные отклонения от контроля демонстрировали практически все цитокины, при этом общие тенденции изменения показателей по сравнению с контрольными значениями, как это наглядно показывает рисунок 1, для среднетяжелого и тяжелого течения заболевания полностью совпадают, хотя и регистрируются количественные различия.

Таблица 1 - Показатели цитокинового профиля у больных в динамике ГЛПС разной степени тяжести

Цитокины	Медиана [минимум; максимум]			P ₁ ; P ₂ ; P ₃
	Больные ГЛПС среднетяжелого течения, n = 53	Больные ГЛПС тяжелого течения, n = 12	Здоровые люди (контроль), n = 15	

1	2	3	4	5
Лихорадочный период ГЛПС, n _{тяж} = 7, n _{ср.тяж} = 9				
ИЛ-4 (пг/мл)	1,5 [1,5; 1,6]	1,5 [1,5; 1,6]	2,2 [1,3; 4,2]	0,999; 0,011*; 0,011*
ИЛ-12 (пг/мл)	12,1 [11,7; 13,1]	12 [10,9; 12,1]	9,1 [7,8; 14,4]	0,513; <0,001*; <0,001*
ИФН _γ (пг/мл)	80,3 [72,2; 88,6]	88,6 [79,9; 94,8]	40,8 [27,5; 51,5]	0,376; <0,001*; <0,001*
ИЛ-1β (пг/мл)	2,86 [2,59; 3,04]	2,6 [2,4; 2,9]	3,8 [2,5; 5,2]	0,184; 0,035*; 0,042*
ИЛ-6 (пг/мл)	26,4 [19,9; 26,8]	26,4 [20; 29,6]	6,2 [2,7; 9,2]	0,513; <0,001*; <0,001*
ФНО _α (пг/мл)	2,7 [2,55; 3]	2,9 [2,7; 3]	2 [0,8; 2,8]	0,513; 0,258; 0,198
ФНО _β (пг/мл)	48,5 [38,1; 71,7]	48,5 [40,6; 51,1]	1,4 [0,6; 2,9]	0,487; <0,001*; <0,001*
ИЛ-10 (пг/мл)	29 [24,9; 32,3]	29,6 [14,8; 32,3]	6,8 [3,4; 9,1]	0,827; <0,001*; <0,001*
Олигоурический период ГЛПС, n _{тяж} = 12, n _{ср.тяж} = 53				
ИЛ-4 (пг/мл)	1,55 [1,5; 1,7]	1,6 [1,5; 1,8]	2,2 [1,3; 4,2]	0,834; 0,010*; 0,012*
ИЛ-12 (пг/мл)	14,2 [12,3; 14,3]	12,3 [10,9; 13,7]	9,1 [7,8; 14,4]	0,049*; <0,001*; <0,001*
ИФН _γ (пг/мл)	86,5 [80,2; 88,6]	86,5 [80,3; 101]	40,8 [27,5; 51,5]	0,511; <0,001*; <0,001*
ИЛ-1β (пг/мл)	3,35 [3,22; 3,72]	2,49 [2,07; 3,19]	3,8 [2,5; 5,2]	0,004*; 0,003*; <0,001*
ИЛ-6 (пг/мл)	35,1 [30,4; 39,4]	23,8 [17; 32,3]	6,2 [2,7; 9,2]	0,006*; <0,001*; <0,001*
ФНО _α (пг/мл)	2,94 [2,87; 3,33]	3 [2,74; 3,87]	2 [0,8; 2,8]	0,392; <0,001*; <0,001*
ФНО _β (пг/мл)	56,2 [51; 71,7]	52,3 [48,5; 82,1]	1,4 [0,6; 2,9]	0,556; <0,001*; <0,001*
ИЛ-10 (пг/мл)	15,4 [13,9; 163]	14,3 [11,2; 100,5]	6,8 [3,4; 9,1]	0,432; <0,001*; <0,001*
Полиурический период ГЛПС, n _{тяж} = 12, n _{ср.тяж} = 53				
ИЛ-4 (пг/мл)	1,6 [1,5; 1,7]	1,7 [1,6; 1,8]	2,2 [1,3; 4,2]	0,102; 0,012*; 0,015*
ИЛ-12 (пг/мл)	16,6 [16; 17,8]	12,7 [11,7; 13,5]	9,1 [7,8; 14,4]	0,020*; <0,001*; <0,001*
ИФН _γ (пг/мл)	86,2 [81,7; 88,6]	88,6 [80,3; 90,6]	40,8 [27,5; 51,5]	0,193; <0,001*; <0,001*
ИЛ-1β (пг/мл)	2,68 [2,36; 2,94]	2,86 [2,620; 3,1]	3,8 [2,5; 5,2]	0,433; 0,003*; <0,001*
ИЛ-6 (пг/мл)	28,6 [23,5; 31,7]	26,9 [17,7; 45,1]	6,2 [2,7; 9,2]	0,998; <0,001*; <0,001*
ФНО _α (пг/мл)	3,89 [3,43; 4,51]	3,22 [3; 3,47]	2 [0,8; 2,8]	0,039*; <0,001*; <0,001*
ФНО _β (пг/мл)	69,1 [59,1; 71,9]	54,3 [46,8; 60,1]	1,4 [0,6; 2,9]	0,020*; <0,001*; <0,001*
ИЛ-10 (пг/мл)	31,8 [30,5; 35,1]	33,4 [12,6; 215,9]	6,8 [3,4; 9,1]	0,999; <0,001*; <0,001*

Период реконвалесценции ГЛПС, $n_{\text{тяж}} = 12$, $n_{\text{ср.тяж}} = 53$				
ИЛ-4 (пг/мл)	1,6 [1,4; 1,6]	1,6 [1,6; 1,7]	2,2 [1,3; 4,2]	0,317; 0,012*; 0,012*
ИЛ-12 (пг/мл)	13,3 [12,9; 14,9]	12,7 [11,7; 12,9]	9,1 [7,8; 14,4]	0,077; <0,001*; <0,001*
ИФН γ (пг/мл)	90 [83,5; 130,1]	117,5 [109; 287]	40,8 [27,5; 51,5]	0,275; <0,001*; <0,001*
ИЛ-1 β (пг/мл)	3,22 [2,99; 3,34]	2,8 [2,74; 2,98]	3,8 [2,5; 5,2]	0,053; <0,001*; <0,001*
ИЛ-6 (пг/мл)	20,6 [16,2; 24,5]	23,8 [18,5; 21,9]	6,2 [2,7; 9,2]	0,513; <0,001*; <0,001*
ФНО α (пг/мл)	3,6 [3,45; 3,78]	3,27 [3; 3,47]	2 [0,8; 2,8]	0,127; <0,001*; <0,001*
ФНО β (пг/мл)	53,2 [45,2; 60,1]	52,3 [48,5; 53,6]	1,4 [0,6; 2,9]	0,827; <0,001*; <0,001*
ИЛ-10 (пг/мл)	17,5 [15,4; 18,3]	13 [9,3; 15,2]	6,8 [3,4; 9,1]	0,046*; <0,001*; <0,001*

*Примечание: n – число пациентов в группе, p_1 – вероятность различий в группах больных ГЛПС разной степени тяжести, p_2 – вероятность различий в группах больных среднетяжелого течения ГЛПС и контроля, p_3 – вероятность различий в группах больных тяжелого течения ГЛПС и контроля, * – достоверность различий по критерию Манна-Уитни при $p < 0,05$*

В лихорадочный период наблюдался рост содержания в крови цитокинов, сопряженных с клеточными (цитотоксическими) иммунными реакциями: ИЛ-12, ИФН γ , ФНО α , ФНО β . Кроме того, наиболее значительно возрастал уровень ИЛ-10 – цитокина с иммуносупрессорными и противовоспалительными свойствами. Уровни остальных цитокинов, в том числе провоспалительного действия (ИЛ-1 β , ИЛ-6), достоверно снижались. При этом совсем не выявлялись различия между цитокиновыми профилями больных со среднетяжелым и тяжелым течением ГЛПС.

В олигоурический период характер цитокинового профиля во многом изменился. К основным особенностям этого периода можно отнести примерно 2-кратное снижение уровня в крови ИЛ-10 при достоверном нарастании уровня ИЛ-6, особенно при тяжелом течении ГЛПС.

В полиурический период опять значительно возрос уровень ИЛ-10, содержание ИЛ-6 в крови оставалось на прежнем высоком уровне, а у цитокинов, участвующих в развитии клеточных цитотоксических реакций (ИЛ-12, ФНО α , ФНО β) уровень содержания в крови при тяжелом течении заболевания был достоверно выше, чем при среднетяжелом течении.

Описанные тенденции изменения цитокинового профиля прослеживаются и в период реконвалесценции только с тем отличием, что достоверный характер различий между тяжелым и среднетяжелым течением ГЛПС на уровне цитокинового профиля проявлял только ИЛ-10, уровень которого в первом случае был выше.

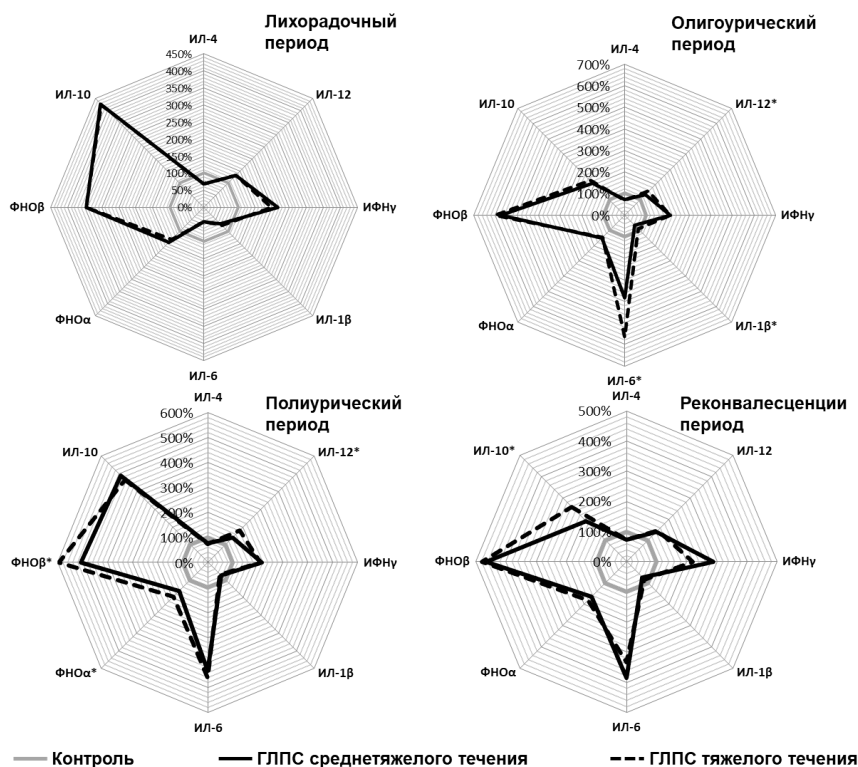


Рисунок 1 - Проценты отклонения от контроля цитокинового профиля крови пациентов с ГЛПС разного течения

Для интерпретации полученных данных между отдельными цитокинами, тестируемыми в процессе исследований, определялись корреляционные связи с использованием коэффициента корреляции Спирмена. Результаты корреляционного анализа по наличию достоверных корреляций ($p < 0,05$) показаны на рисунке 2.

Как следует из рисунка 2, все тестируемые цитокины оказались в той или иной степени связанными между собой с преобладанием прямых корреляционных связей. Наибольшее функционально-регуляторное значение, судя по количеству корреляционных связей, имели ИЛ-12, продуцируемый преимущественно моноцитами, и ФНОβ, продуцируемый преимущественно Т-хелперами 1-го типа.

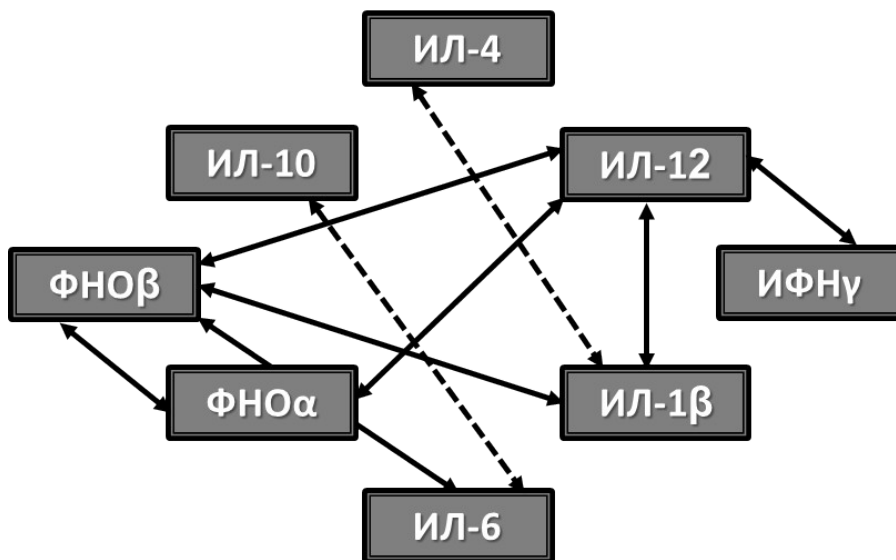


Рисунок 2 - Достоверные корреляционные связи между цитокинами при ГЛПС

Примечание: сплошная линия – положительные корреляции, пунктирная линия – отрицательные корреляции

Оба цитокина принимают активное участие в реакциях цитотоксического повреждения клеток, инфицированных вирусами [11], в связи с чем их ключевая роль в патогенезе ГЛПС вполне оправдана. Отрицательные корреляции отмечены только в 2-х случаях: в корреляционных парах «ИЛ-1β – ИЛ-4» и «ИЛ-6 – ИЛ-10», при этом один с компонентов этих пар является провоспалительным цитокином (ИЛ-1β и ИЛ-6), а второй – противовоспалительным (ИЛ-4 и ИЛ-10).

Обсуждение результатов

Основным итогом исследования цитокинового профиля при ГЛПС послужили данные о ключевой роли цитокинов, способных принимать участие в цитотоксическом повреждении пораженных хантавирусами клеток. К числу этих цитокинов относятся ИЛ-12, ФНО α , ФНО β , в меньшей степени – ИФН γ . Эти данные находят свое подтверждение и в современной научной литературе.

Особое значение в патогенезе ГЛПС придается провоспалительному и проапоптотическому цитокину ФНО α [14], [15], [16]. Этот цитокин вырабатывается как клетками врожденного иммунитета (нейтрофилами, естественными киллерами, дендритными клетками, моноцитами/макрофагами), так и специфическими Т-лимфоцитами (CD8 + ЦТЛ) [11], [17].

ФНО α оказывает при ГЛПС двоякое действие. С одной стороны, он нарушает репликацию хантавирусов, способствуя клеточному апоптозу инфицированных клеток, а с другой стороны, этот же эффект усугубляет поражение эндотелия сосудов при данном заболевании [18], усиливает нетоз нейтрофилов [16]. Некоторые авторы отмечают, что лечебное воздействие рибавирина при ГЛПС снижает неблагоприятные эффекты ФНО α [19].

Отмечено также, что генетический полиморфизм, связанный с высокой продукцией ФНО α , сочетается с более тяжелым течением ГЛПС [20]. В то же время подчеркивается, что при низком уровне ФНО α диссеминация хантавирусов происходит быстрее, поскольку N белок возбудителя конкурирует с этим цитокином, присоединяясь к его рецепторам [21]. В научной литературе подчеркивается также, что характерным для ГЛПС является рост ФНО β [22] – цитокина, который, по нашим данным, может претендовать даже на ключевую роль наряду с ИЛ-12.

Особо следует прокомментировать патогенетическое значение ИЛ-6. Значение этого цитокина при ГЛПС отмечено и в литературе. Так, показана способность ИЛ-6 снижать секрецию ФНО α и, особенно, интерлейкина-1 [23], активировать продукцию печенью белков острой фазы воспаления [4] и стимулировать гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему [24]. Более того, ИЛ-6 может вызывать повышение уровня антидиуретического гормона в крови [25] и влиять таким образом на время наступления олигурического периода ГЛПС, что совпадает и с нашими данными по началу выраженной экспрессии этого цитокина с началом именно олигурического периода.

В последние годы появились сведения о том, что ИЛ-6 может нарушать дифференцировку регуляторных Т-клеток в пользу Т-хелперов-17, определяющих развитие системного воспаления [14]. В связи с этим целесообразно в дальнейшем рассмотреть перспективы использования при ГЛПС тяжелого течения таргетной терапии с использованием анти-ИЛ-6 моноклональных антител.

Отдельного внимания, с нашей точки зрения, заслуживает тот факт, что этот цитокин оказался связан достоверной негативной корреляцией с ИЛ-10. Дело в том, что ИЛ-10 придается особое значение в патогенезе ГЛПС. Этот цитокин секретируется как моноцитами, так и Т-хелперами, и способствует дифференцировке регуляторных Т-клеток (Трег), обладающих иммуносупрессорной активностью и способных секретировать в числе своих цитокинов и ИЛ-10 [11]. Некоторые авторы придают этой особенности иммунного реагирования на хантавирусы как фактору, снижающему воспалительно-деструктивные процессы при ГЛПС [26], в то же время есть точка зрения, что именно рост числа FoxP3+ Т-лимфоцитов (Трег) определяет тяжесть течения хантавирусной инфекции [27]. Полученные нами данные позволяют предположить, что патогенетическое значение ИЛ-10 может меняться в зависимости от стадии ГЛПС – в начале заболевания преобладают защитные свойства этого цитокина в виде снижения клеточной деструкции и воспалительных реакций, в конце заболевания – ИЛ-10 способствует завершению иммунного процесса, раннее наступление которого, например, при тяжелом течении ГЛПС, может провоцировать развитие резидуальных явлений.

Целесообразно отметить, что наблюдаемый характер отклонения цитокинов провоспалительного/противовоспалительного действия при ГЛПС, связанный с возможностью развития при данном заболевании цитокинового шторма, не уникален. Аналогичные отклонения наблюдаются и при других вирусных инфекциях, например, при Covid-19 [28]. Однако степень этих отклонений, связь со стадиями заболевания, участие в ведущих патогенетических механизмах инфекционного процесса различаются, о чем свидетельствуют как данные литературы [29], так и полученные нами результаты.

Заключение

Обобщая полученные результаты можно констатировать, что цитокиновый профиль у больных ГЛПС отражает основные иммунологические механизмы при данном заболевании и зависит от стадии течения инфекционного процесса. Про этом количественные параметры содержания цитокинов в крови больных ГЛПС соответствуют тяжести течения заболевания.

Среди тестированных цитокинов провоспалительного и противовоспалительного действия наибольшее диагностическое и патогенетическое значение имеет динамика ИЛ-12, ФНО α , ФНО β , ИЛ-6 и ИЛ-10. В результате проведенного анализа отмечено потенциальное значение соотношения цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-10 для совершенствования схемы терапевтического воздействия при ГЛПС.

Конфликт интересов

Не указан.

Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

Conflict of Interest

None declared.

Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

Список литературы / References

1. Валишин Д.А. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом у взрослых. Клинические рекомендации / Д.А. Валишин, И.В. Шестакова, Р.Т. Мурзабаева [и др.]. — Некоммерческое партнерство «Национальное научное общество инфекционистов», 2016. — 49 с.
2. Tian H. The Ecological Dynamics of Hantavirus Diseases: From Environmental Variability to Disease Prevention Largely Based on Data from China / H. Tian, N.C. Stenseth // *PLoS Negl Trop Dis*. — 2019. — Vol. 13. — № 2. — DOI: 10.1371/journal.pntd.0006901.
3. de Oliveira R.C. Hantavirus Reservoirs: Current Status with an Emphasis on Data from Brazil / R.C. de Oliveira, A. Guterres, J. Fernandes [et al.] // *Viruses*. — 2014. — Vol. 6. — № 5. — P. 1929-1973. — DOI: 10.3390/v6051929.
4. Guterres A. The Mystery of the Phylogeographic Structural Pattern in Rodent-Borne Hantaviruses / A. Guterres, C.R. de Oliveira, J. Fernandes [et al.] // *Mol Phylogenet Evol*. — 2019. — Vol. 136. — P. 35-43. — DOI: 10.1016/j.ympev.2019.03.020.
5. Никольская М.В. ГЛПС: эпидемиологическая характеристика и динамика лабораторных показателей / М.В. Никольская, В.Л. Мельников, Н.Н. Митрофанова [и др.] // *Материалы XII международной научно-практической конференции «Инновационная наука»*. — М.: МЦНО, 2018. — С. 19-25.
6. Goeijenbier M. Rodent-Borne Hemorrhagic Fevers: Under-Recognized, Widely Spread and Preventable – Epidemiology, Diagnostics and Treatment / M. Goeijenbier, J. Wagenaar, M. Goris [et al.] // *Crit Rev Microbiol*. — 2013. — Vol. 39. — № 1. — P. 26-42. — DOI: 10.3109/1040841X.2012.686481.
7. Avsic-Zupanc T. Hantavirus Infections / T. Avsic-Zupanc, A. Saksida, M. Korva // *Clin Microbiol Infect*. — 2019. — Vol. 21. — P. 6-16. — DOI: 10.1111/1469-0691.12291.
8. Garanina E. Cytokine Storm Combined with Humoral Immune Response Defect in Fatal Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome Case, Tatarstan, Russia / E. Garanina, E. Martynova, Y. Davidyuk [et al.] // *Viruses*. — 2019. — Vol. 11. — № 7. — P. 601. — DOI: 10.3390/v11070601.
9. Connolly-Andersen A.M. Endothelial Activation and Repair during Hantavirus Infection: Association with Disease Outcome / A.M. Connolly-Andersen, T. Thunberg, C. Ahlm [et al.] // *Open Forum Infect Dis*. — 2014. — Vol. 1. — № 1. — DOI: 10.1093/ofid/ofu027.
10. Колесникова Н.В. Роль цитокинов в патогенезе инфекционного эндокардита / Н.В. Колесникова, Е.С. Самойленко // *Иммунология*. — 2020. — Т. 41. — № 3. — С. 262-268.
11. Балмасова И.П. Структурно-функциональная организация иммунной системы / И.П. Балмасова, И.В. Нестерова, Е.С. Малова [и др.]. — М: Практическая медицина, 2019. — 72 с.
12. Алехин Е.К. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом / Е.К. Алехин, Ф.Х. Камиллов, Д.Х. Хунафина [и др.] // *Медицинский вестник Башкортостана*. — 2013. — № 5. — С. 24-31.
13. Трошина Е.Н. Роль цитокинов в процессах адаптивной интеграции иммунных и нейроэндокринных реакций организма / Е.Н.Трошина // *Проблемы эндокринологии*. — 2021. — Т. 67. — № 2. — С. 4-9.
14. Jiang H. Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome: Pathogenesis and Clinical Picture / H. Jiang, H. Du, L.M. Wang [et al.] // *Front Cell Infect Microbiol*. — 2016. — Vol. 6. — DOI: 10.3389/fcimb.2016.00001.
15. Kyriakidis I. Serum TNF- α , sTNFR1, IL-6, IL-8 and IL-10 Levels in Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome / I. Kyriakidis, A. Papa // *Virus Res*. — 2013. — Vol. 175. — № 1. — P. 91-94.
16. Korva M. Characterization of Biomarker Levels in Crimean-Congo Hemorrhagic Fever and Hantavirus Fever with Renal Syndrome / M. Korva, K.R. Rus, M. Pavletic [et al.] // *Viruses*. — 2019. — Vol. 11. — № 8. — P. 686. — DOI: 10.3390/v11080686.
17. Shin O.S. Distinct Innate Immune Responses in Human Macrophages and Endothelial Cells Infected with Shrew-Borne Hantaviruses / O.S. Shin, R. Yanagihara, J.W. Song // *Virology*. — 2012. — Vol. 434. — № 1. — P. 43-49. — DOI: 10.1016/j.virol.2012.08.004.
18. Taylor S.L. Hantaan Virus Nucleocapsid Protein Binds to Importin Alpha Proteins and Inhibits Tumor Necrosis Factor Alpha-Induced Activation of Nuclear Factor Kappa B / S.L. Taylor, N. Frias-Staheli, A. García-Sastre [et al.] // *J Virol*. — 2009. — Vol. 83. — № 3. — P. 1271-1279. — DOI: 10.1128/JVI.00986-08.
19. Khaiboullina S.F. Andes-Virus-Induced Cytokine Storm is Partially Suppressed by Ribavirin / S.F. Khaiboullina, A.A. Rizvanov, V.C. Lombardi [et al.] // *Antivir Ther*. — 2013. — Vol. 18. — № 4. — P. 575-584. — DOI: 10.3851/IMP2524.
20. Tsergouli K. Immune Response in Dobrava-Belgrade Virus Infections / K. Tsergouli, A. Papa // *Arch Virol*. — 2016. — Vol. 161. — № 12. — P. 3413-3420. — DOI: 10.1007/s00705-016-3039-9.
21. Ontiveros S.J. Modulation of Apoptosis and Immune Signaling Pathways by the Hantaan Virus Nucleocapsid Protein / S.J. Ontiveros, Q. Li, C.B. Jonsson // *Virology*. — 2010. — Vol. 401. — № 2. — P. 165-178. — DOI: 10.1016/j.virol.2010.02.018.
22. Васильев С.А. Тромбоцитопении / С.А. Васильев, В.Л. Виноградов, А.В. Мазуров [и др.] // *Акушерство, гинекология и репродукция*. — 2014. — Т. 8. — № 2. — С. 112-125.
23. Rasmuson J. Presence of Activated Airway T Lymphocytes in Human Puumala Hantavirus Disease / J. Rasmuson, J. Pourazar, M. Linderholm [et al.] // *Chest*. — 2011. — Vol. 140. — № 3. — P. 715-722. — DOI: 10.1378/chest.10-2791.
24. Liu Y.X. Key Differentiating Features between Scrub Typhus and Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome in Northern China / Y.X. Liu, D. Feng, Q. Zhang [et al.] // *Am J Trop Med Hyg*. — 2007. — Vol. 76. — № 5. — P. 801-805.
25. Manigold T. Human Hantavirus Infections: Epidemiology, Clinical Features, Pathogenesis and Immunology / T. Manigold, P. Vial // *Swiss Med Wkly*. — 2014. — Vol. 144. — DOI: 10.4414/smww.2014.13937.
26. Koivula T.T. Regulatory T Cell Response Correlates with the Severity of Human Hantavirus Infection / T.T. Koivula, A. Tuulasvaara, L. Hetemäki [et al.] // *J Infect*. — 2014. — Vol. 68. — № 4. — P. 387-394. — DOI: 10.1016/j.jinf.2013.11.007.
27. Korn T. Role of IL-6 in the Commitment of T Cell Subsets / T. Korn, M. Hiltensperger // *Cytokine*. — 2021. — Vol. 146. — DOI: 10.1016/j.cyto.2021.155654.

28. Han H. Profiling Serum Cytokines in COVID-19 Patients Reveals IL-6 and IL-10 are Disease Severity Predictors / H. Han, Q. Ma, C. Li [et al.] // *Emerg Microbes Infect.* — 2020. — Vol. 9. — № 1. — P. 1123-1130. — DOI: 10.1080/22221751.2020.1770129.

29. Diorio C. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children and COVID-19 Are Distinct Presentations of SARS-CoV-2 / C. Diorio, S.E. Henrickson, L.A. Vella [et al.] // *Clin Invest.* — 2020. — Vol. 130. — № 11. — P. 5967-5975. — DOI: 10.1172/JCI140970.

Список литературы на английском языке / References in English

1. Valishin D.A. Gemorragicheskaya lihoradka s pochechnym sindromom u vzroslykh. Klinicheskie rekomendacii [Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome in Adults. Clinical recommendations] / D.A. Valishin, I.V. Shestakova, R.T. Murzabayeva [et al.]. — Nekommercheskoe partnerstvo «Nacional'noe nauchnoe obshchestvo infekcionistov» [Non-Profit Partnership "National Scientific Society of Infectious Diseases"], 2016. — 49 p. [in Russian]

2. Tian H. The Ecological Dynamics of Hantavirus Diseases: From Environmental Variability to Disease Prevention Largely Based on Data from China / H. Tian, N.C. Stenseth // *PLoS Negl Trop Dis.* — 2019. — Vol. 13. — № 2. — DOI: 10.1371/journal.pntd.0006901.

3. de Oliveira R.C. Hantavirus Reservoirs: Current Status with an Emphasis on Data from Brazil / R.C. de Oliveira, A. Guterres, J. Fernandes [et al.] // *Viruses.* — 2014. — Vol. 6. — № 5. — P. 1929-1973. — DOI: 10.3390/v6051929.

4. Guterres A. The Mystery of the Phylogeographic Structural Pattern in Rodent-Borne Hantaviruses / A. Guterres, C.R. de Oliveira, J. Fernandes [et al.] // *Mol Phylogenet Evol.* — 2019. — Vol. 136. — P. 35-43. — DOI: 10.1016/j.ympev.2019.03.020.

5. Nikolskaya M.V. GLPS: epidemiologicheskaya harakteristika i dinamika laboratornykh pokazatelej [HFRS: Epidemiological Characteristics and Dynamics of Laboratory Parameters] / M.V. Nikolskaya, V.L. Melnikov, N.N. Mitrofanova [et al.] // *Materialy XII mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferencii «Innovacionnaya nauka» [Proceedings of the XII International Scientific and Practical Conference "Innovative Science"]*. — Moscow: International center of science and education, 2018. — P. 19-25. [in Russian]

6. Goeijenbier M. Rodent-Borne Hemorrhagic Fevers: Under-Recognized, Widely Spread and Preventable – Epidemiology, Diagnostics and Treatment / M. Goeijenbier, J. Wagenaar, M. Goris [et al.] // *Crit Rev Microbiol.* — 2013. — Vol. 39. — № 1. — P. 26-42. — DOI: 10.3109/1040841X.2012.686481.

7. Avsic-Zupanc T. Hantavirus Infections / T. Avsic-Zupanc, A. Saksida, M. Korva // *Clin Microbiol Infect.* — 2019. — Vol. 21. — P. 6-16. — DOI: 10.1111/1469-0691.12291.

8. Garanina E. Cytokine Storm Combined with Humoral Immune Response Defect in Fatal Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome Case, Tatarstan, Russia / E. Garanina, E. Martynova, Y. Davidyuk [et al.] // *Viruses.* — 2019. — Vol. 11. — № 7. — P. 601. — DOI: 10.3390/v11070601.

9. Connolly-Andersen A.M. Endothelial Activation and Repair during Hantavirus Infection: Association with Disease Outcome / A.M. Connolly-Andersen, T. Thunberg, C. Ahlm [et al.] // *Open Forum Infect Dis.* — 2014. — Vol. 1. — № 1. — DOI: 10.1093/ofid/ofu027.

10. Kolesnikova N.V. Rol' citokinov v patogeneze infekcionnogo endokardita [The Role of Cytokines in the Pathogenesis of Infective Endocarditis] / N.V. Kolesnikova, E.S. Samoilenko // *Immunologia [Immunology]*. — 2020. — Vol. 41. — № 3. — P. 262-268. [in Russian]

11. Balmasova I.P. Strukturno-funkcional'naya organizaciya immunnnoj sistemy [Structural and Functional Organization of the Immune System] / I.P. Balmasova, I.V. Nesterova, E.S. Malova [et al.]. — Moscow: Practical Medicine, 2019. — 72 p. [in Russian]

12. Alekhin E.K. Gemorragicheskaya lihoradka s pochechnym sindromom [Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome] / E.K. Alekhin, F.Kh. Kamilov, D.Kh. Khunafina [et al.] // *Medicinskij vestnik Bashkortostana [Medical Bulletin of Bashkortostan]*. — 2013. — № 5. — P. 24-31. [in Russian]

13. Troshina E.N. Rol' citokinov v processah adaptivnoj integracii immunnyh i nejroendokrinnnyh reakcij organizma [The Role of Cytokines in the Processes of Adaptive Integration of Immune and Neuroendocrine Reactions of the Body] / E.N. Troshina // *Problemy endokrinologii [Problems of Endocrinology]*. — 2021. — Vol. 67. — № 2. — P. 4-9. [in Russian]

14. Jiang H. Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome: Pathogenesis and Clinical Picture / H. Jiang, H. Du, L.M. Wang [et al.] // *Front Cell Infect Microbiol.* — 2016. — Vol. 6. — DOI: 10.3389/fcimb.2016.00001.

15. Kyriakidis I. Serum TNF- α , sTNFR1, IL-6, IL-8 and IL-10 Levels in Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome / I. Kyriakidis, A. Papa // *Virus Res.* — 2013. — Vol. 175. — № 1. — P. 91-94.

16. Korva M. Characterization of Biomarker Levels in Crimean-Congo Hemorrhagic Fever and Hantavirus Fever with Renal Syndrome / M. Korva, K.R. Rus, M. Pavletic [et al.] // *Viruses.* — 2019. — Vol. 11. — № 8. — P. 686. — DOI: 10.3390/v11080686.

17. Shin O.S. Distinct Innate Immune Responses in Human Macrophages and Endothelial Cells Infected with Shrew-Borne Hantaviruses / O.S. Shin, R. Yanagihara, J.W. Song // *Virology.* — 2012. — Vol. 434. — № 1. — P. 43-49. — DOI: 10.1016/j.virol.2012.08.004.

18. Taylor S.L. Hantaan Virus Nucleocapsid Protein Binds to Importin Alpha Proteins and Inhibits Tumor Necrosis Factor Alpha-Induced Activation of Nuclear Factor Kappa B / S.L. Taylor, N. Frias-Staheli, A. García-Sastre [et al.] // *J Virol.* — 2009. — Vol. 83. — № 3. — P. 1271-1279. — DOI: 10.1128/JVI.00986-08.

19. Khaiboullina S.F. Andes-Virus-Induced Cytokine Storm is Partially Suppressed by Ribavirin / S.F. Khaiboullina, A.A. Rizvanov, V.C. Lombardi [et al.] // *Antivir Ther.* — 2013. — Vol. 18. — № 4. — P. 575-584. — DOI: 10.3851/IMP2524.

20. Tsergouli K. Immune Response in Dobrava-Belgrade Virus Infections / K. Tsergouli, A. Papa // *Arch Virol.* — 2016. — Vol. 161. — № 12. — P. 3413-3420. — DOI: 10.1007/s00705-016-3039-9.

21. Ontiveros S.J. Modulation of Apoptosis and Immune Signaling Pathways by the Hantaan Virus Nucleocapsid Protein / S.J. Ontiveros, Q. Li, C.B. Jonsson // *Virology*. — 2010. — Vol. 401. — № 2. — P. 165-178. — DOI: 10.1016/j.virol.2010.02.018.
22. Vasiliev S.A. Trombocitopenii [Thrombocytopenia] / S.A. Vasiliev, V.L. Vinogradov, A.V. Mazurov [et al.] // *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukcija* [Obstetrics, Gynecology and Reproduction]. — 2014. — Vol. 8. — № 2. — P. 112-125. [in Russian]
23. Rasmuson J. Presence of Activated Airway T Lymphocytes in Human Puumala Hantavirus Disease / J. Rasmuson, J. Pourazar, M. Linderholm [et al.] // *Chest*. — 2011. — Vol. 140. — № 3. — P. 715-722. — DOI: 10.1378/chest.10-2791.
24. Liu Y.X. Key Differentiating Features between Scrub Typhus and Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome in Northern China / Y.X. Liu, D. Feng, Q. Zhang [et al.] // *Am J Trop Med Hyg*. — 2007. — Vol. 76. — № 5. — P. 801-805.
25. Manigold T. Human Hantavirus Infections: Epidemiology, Clinical Features, Pathogenesis and Immunology / T. Manigold, P. Vial // *Swiss Med Wkly*. — 2014. — Vol. 144. — DOI: 10.4414/smw.2014.13937.
26. Koivula T.T. Regulatory T Cell Response Correlates with the Severity of Human Hantavirus Infection / T.T. Koivula, A. Tuulasvaara, L. Hetemäki [et al.] // *J Infect*. — 2014. — Vol. 68. — № 4. — P. 387-394. — DOI: 10.1016/j.jinf.2013.11.007.
27. Korn T. Role of IL-6 in the Commitment of T Cell Subsets / T. Korn, M. Hiltensperger // *Cytokine*. — 2021. — Vol. 146. — DOI: 10.1016/j.cyto.2021.155654.
28. Han H. Profiling Serum Cytokines in COVID-19 Patients Reveals IL-6 and IL-10 are Disease Severity Predictors / H. Han, Q. Ma, C. Li [et al.] // *Emerg Microbes Infect*. — 2020. — Vol. 9. — № 1. — P. 1123-1130. — DOI: 10.1080/22221751.2020.1770129.
29. Diorio C. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children and COVID-19 Are Distinct Presentations of SARS-CoV-2 / C. Diorio, S.E. Henrickson, L.A. Vella [et al.] // *Clin Invest*. — 2020. — Vol. 130. — № 11. — P. 5967-5975. — DOI: 10.1172/JCI140970.