

АНОТАЦІЯ

Дорош Д.М. – Клініко-імунологічне значення ІЛ-31 та терапевтична ефективність мелатоніну при герпесвірусних захворюваннях шкіри на тлі ВІЛ-інфекції та методи їх корекції. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – Медицина (Галузь знань – 22 Охорона здоров'я). – Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, Харків, 2023.

Мета дослідження – підвищення ефективності лікування та профілактики рецидивів герпесвірусних інфекцій шкіри у хворих на ВІЛ-інфекцію шляхом корекції імунних порушень та оптимізації тактики ведення з урахуванням виявлених імунологічних відхилень.

Дисертація присвячена вивченню характеру, ступеню та особливостям імунних порушень у хворих на герпесвірусні інфекції шкіри, асоційовані з ВІЛ-інфекцією, підвищенню ефективності лікування та попередженню ускладнень та тяжких наслідків.

Наукова новизна отриманих результатів полягає у комплексному визначенні структури клінічних форм інфекційного процесу при герпесвірусних інфекціях шкіри у ВІЛ-інфікованих осіб серед яких питому вагу займає мікст-інфекція.

Встановлено, що клінічні прояви і перебіг герпесвірусних інфекцій на тлі ВІЛ-інфекції тісно пов'язані зі станом імунної системи. Ступінь вираженості імунодефіциту і системне застосування антиретровірусних препаратів впливають на спектр і частоту дерматологічних проявів герпесвірусних захворювань шкіри і слизових оболонок у ВІЛ-інфікованих. Перебіг та тяжкість клінічних проявів корелює з рівнем CD4+ клітин: при зниженні їх рівня нижче 349 кл/мкл, спостерігається атиповий перебіг герпесвірусної інфекції, а при вмісті менше 200 кл/мкл – генералізація інфекційного процесу ($p < 0,05$).

Підсумком комплексних клінічних, лабораторних, імунологічних та серологічних досліджень стали нові уявлення про участь та роль імунної системи у патогенезі та наслідках герпетичної інфекції, асоційованої з ВІЛ-інфекцією. Вперше при герпесвірусній інфекції шкіри, викликаній вірусом простого герпесу першого типу (ВПГ-1), вірусом простого герпесу другого типу (ВПГ-2), вірусом герпесу третього типу (ВПГ-3), вірусом Епштейн-Барр (ВЕБ), та вірусом герпесу людини восьмого типу (ВГЛ-8) в поєднанні з ВІЛ-інфекцією проведено комплексні імунологічні дослідження, які виявили порушення з боку клітинної та гуморальної ланок імунітету, продукції цитокінів, зокрема інтерлейкіну-31 (ІЛ-31), зниження рівня клітин CD4+.

Вперше розроблена класифікаційна функція рівнів клітин CD4+, яка дозволяє прогнозувати перебіг герпесвірусних інфекцій у хворих на ВІЛ та дає можливість чіткої градації між клінічними стадіями ВІЛ-інфекції ($p < 0,05$). На підставі розробленої класифікаційної функції рівнів CD4+, на відміну від класифікації CDC (стадії ВІЛ-інфекції, згідно з класифікацією, прийнятою Центром по контролю захворювань), де існує розрив за значеннями CD4+ між стадією 3 і 4 (і, отже, невизначеність у класифікації) вдалося усунути невизначеність та розробити алгоритм прогнозування перебігу герпесвірусних інфекцій у хворих з ВІЛ.

Вперше встановлено, що ІЛ-31 приймає участь у патогенезі інфекційних захворювань шкіри, а саме герпесвірусної інфекції шкіри, викликаній ВПГ-1, ВПГ-2, ВГЛ-3, ВЕБ, та вірусом ВГЛ-8: рівні ІЛ-31 в сироватці крові у хворих з герпесвірусною інфекцією шкіри відрізнялися статистично значущою достовірністю порівняно з аналогічними показниками здорових осіб ($p < 0,05$).

Науково обґрунтовано та доведено ефективність мелатоніну у якості препарату для імунокоригуючої терапії у хворих на ВІЛ-інфекцію, що сприяло більш позитивній динаміці змін імунологічних показників, підвищенням функціональної активності клітин імунної системи, зокрема рівнів клітин

CD4+, зменшенням рівнів прозапальних ЦК ($p < 0,05$). Порівняння результатів досліджень імунного статусу та клінічної ефективності терапії у хворих на герпесвірусні захворювання шкіри на тлі ВІЛ-інфекції дозволило визначити характер імунної відповіді та оцінити значення динаміки імунних показників щодо розвитку ремісії опортуністичних захворювань.

Практичне значення отриманих результатів. На підставі отриманих результатів встановлено, що для підвищення ефективності противірусної терапії герпесвірусних захворювань у поєднанні з АРТ у ВІЛ-інфікованих осіб є доцільним використання засобів антиоксидантної та імуномодулюючої дії у складі етіотропної та патогенетичної терапії.

Для корекції імунних порушень у хворих на герпетичну інфекцію, викликану ВПГ-1, ВПГ-2, ВГЛ-3, ВЕБ та ВГЛ-8 у поєднанні з ВІЛ-інфекцією науково обґрунтована та доведена ефективність препарату мелатоніну (3 мг) у таблетованій формі, перорально, на ніч, протягом 3 місяців у якості терапії супроводу. Ефекти узгоджені з дозуванням, тривалістю лікування та базовим імунним статусом.

Рекомендовано класифікаційну функцію рівнів клітин CD4+, що дозволяє прогнозувати перебіг герпесвірусних інфекцій шкіри у хворих на ВІЛ та дає можливість чіткої градації між клінічними стадіями ВІЛ-інфекції:

II клінічна стадія = $0,039 \text{ CD4} - 11,54$;

III клінічна стадія = $0,028 \text{ CD4} - 7,70$;

IV клінічна стадія = $0,003 \text{ CD4} - 1,20$

(λ Вілкінсона=0,02; $F=110$; $p < 0,05$). Таким чином, новий випадок легко класифікувати за означеними формулами.

З метою прогнозування клінічних проявів та зменшення ризиків ускладнень реактивованих форм герпесвірусних інфекцій при диспансерному нагляді за пацієнтами з ВІЛ-інфекцією рекомендовано включення до показників імунологічного моніторингу вмісту інтерлейкіну-31.

Ключові слова: ВІЛ, опортуністичні інфекції, герпесвірусна інфекція, герпесвірусні захворювання шкіри, ВПГ-1, ВПГ-2, ВГЛ-3, ВЕБ, ВГЛ-8,

коінфекція, клінічний перебіг, мелатонін, імунологічні показники, цитокіни, ІЛ-31, імунокорекція.

ABSTRACT

Dorosh D.M. – Clinical and immunological significance of IL-31 and therapeutic efficacy of melatonin in herpesvirus skin diseases against the background of HIV infection and methods of their correction. – Qualifying scientific work on manuscript rights.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in specialty 222 - Medicine (Field of knowledge - 22 Health care). - V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, 2023.

The purpose of the study is to improve the effectiveness of treatment and prevention of recurrences of herpesvirus skin infections in patients with HIV infection by correcting immune disorders and optimizing management tactics taking into account the identified immunological abnormalities.

The dissertation is devoted to the study of the nature, degree and features of immune disorders in patients with herpesvirus skin infections associated with HIV infection, increasing the effectiveness of treatment and preventing complications and serious consequences.

The scientific novelty of the obtained results lies in the comprehensive determination of the structure of the clinical forms of the infectious process in herpesvirus skin infections in HIV-infected persons, among whom the mixed infection occupies a specific weight.

It has been established that the clinical manifestations and course of herpesvirus infections against the background of HIV infection are closely related to the state of the immune system. The severity of immunodeficiency and the systemic use of antiretroviral drugs affect the spectrum and frequency of dermatological manifestations of herpesvirus diseases of the skin and mucous membranes in HIV-infected people. The course and severity of clinical

manifestations correlates with the level of CD4+ cells: when their level drops below 349 kl/μl, an atypical course of herpes virus infection is observed, and when the content is less than 200 kl/μl – generalization of the infectious process (p<0.05).

The result of complex clinical, laboratory, immunological and serological studies was new ideas about the participation and role of the immune system in the pathogenesis and consequences of herpes infection associated with HIV infection. For the first time, complex immunological studies were conducted, in herpesvirus infection of the skin caused by herpes simplex virus type 1 (HSV-1), herpes simplex virus type 2 (HSV-2), herpes virus type 3 (HSV-3), Epstein-Barr virus (EBV), and herpes virus human type 8 (HCV-8) in combination with HIV infection, which revealed disturbances in the cellular and humoral production of cytokines, in particular interleukin-31 (IL-31), a decrease in the level of CD4+ cells.

For the first time, a classification function of CD4+ cell levels was developed, which allows predicting the course of herpes virus infections in HIV patients and enables a clear gradation between clinical stages of HIV infection (p<0.05). On the basis on a developed classification function for CD4+ levels, unlike the CDC classification (stages of HIV infection, according to the classification adopted by the Centers for Disease Control), where there is a gap in CD4+ values between stage 3 and 4 (and therefore uncertainty in the classification) managed to eliminate uncertainty and develop an algorithm for predicting the course of herpesvirus infections in patients with HIV.

It was established for the first time that IL-31 participates in the pathogenesis of infectious skin diseases, namely herpesvirus skin infection caused by HSV-1, HSV-2, VZV-3, EBV, and HHV-8 virus: levels of the IL-31 in blood serum in patients with herpesvirus infection of the skin differed with statistically significant reliability compared to similar indicators of healthy individuals (p<0.05).

The effectiveness of melatonin as a drug for immunocorrective therapy in patients with HIV infection has been scientifically substantiated and proven, which contributed to a more positive dynamic of changes in immunological indicators, an increase in the functional activity of cells of the immune system, in particular the

levels of CD4+ cells, a decrease in the levels of pro-inflammatory CK ($p < 0.05$). Comparison of the results of studies of immune status and clinical effectiveness of therapy in patients with herpesvirus skin diseases against the background of HIV infection made it possible to determine the nature of the immune response and evaluate the significance of the dynamics of immune indicators in relation to the development of remission of opportunistic diseases.

Practical significance of the obtained results. Based on the obtained results, it was established that to increase the effectiveness of antiviral therapy of herpesvirus diseases in combination with ART in HIV-infected persons, it is appropriate to use means of antioxidant and immunomodulatory action as part of etiotropic and pathogenetic therapy.

For the correction of immune disorders in patients with herpes infection caused by HSV-1, HSV-2, VZV-3, EBV and HHV-8 in combination with HIV infection, the scientifically proven and proven effectiveness of melatonin (3 mg) in tablet form, orally, at night, for 3 months as an accompanying therapy. Effects are consistent with dosage, duration of treatment, and baseline immune status.

The classification function of CD4+ cell levels is recommended, which allows predicting the course of herpesvirus skin infections in HIV patients and enables a clear gradation between the clinical stages of HIV infection:

II clinical stage = $0.039 \text{ CD4} - 11.54$;

III clinical stage = $0.028 \text{ CD4} - 7.70$;

IV clinical stage = $0.003 \text{ CD4} - 1.20$

(Wilkinson's $\lambda = 0.02$; $F = 110$; $p < 0.05$). Thus, the new case is easy to classify according to the specified formulas.

In order to predict clinical manifestations and reduce the risks of complications of reactivated forms of herpesvirus infections during dispensary supervision of patients with HIV infection, it is recommended to include interleukin-31 content in the indicators of immunological monitoring.

Key words: HIV, opportunistic infections, herpesvirus infection, herpesvirus skin diseases, HSV-1, HSV-2, VZV-3, EBV, HHV-8, co-infection, clinical course, melatonin, immunological indicators, cytokines, IL-31, immunocorrection .