

АНОТАЦІЯ

Отченаш Н.М. – Клініко-імунологічна характеристика перебігу герпесвірусних інфекцій у хворих на рак грудної залози: оптимізація діагностики та стратегії лікування.

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, 2026.

Мета дослідження – оптимізація діагностики, прогнозування перебігу, розробка терапії супроводу з метою попередження реактивації герпесвірусних інфекцій у хворих на рак грудної залози.

У дисертаційній роботі проаналізовано та оцінено значущість змін імунних показників та частоти реактивації герпесвірусних інфекцій у хворих на рак грудної залози при проведенні неоад'ювантної хіміотерапії.

В ретроспективне дослідження було включено дані 132 жінок ІА та ІІВ стадії (T₁₋₃N₀₋₃M₀ стадії) HER2-негативним РГЗ, що знаходились на лікуванні у 2021-2024 рр. у Комунальному некомерційному підприємстві Харківської обласної ради «Обласний центр онкології». Включення пацієнток до програми обстеження та лікування проводилося після підтвердження діагнозу РГЗ. У пацієнток вивчали дані первинної медичної документації, результати комп'ютерних та магнітно-резонансних томографій, ультразвукових досліджень, дані патогістологічних, імуногістохімічних, серологічних та молекулярно-генетичних досліджень, результати кліко-лабораторних та біохімічних аналізів крові та коагулограми.

Аналіз клінічної та патологічної характеристики хворих, що були включені у дослідження виявив наявність інвазивної протокової карциноми у 112 (84,5%) хворих, інвазивної лобулярної карциноми у 20 (15,5%) пацієнток. Локалізація процесу домінувала у правій молочній залозі – 78 (59,1%), тоді як у лівій залозі пухлина була виявлена у 54 (40,9%) пацієнток.

Слід зазначити, що HR-/HER2- (Triple negative) була виявлена 23 (17,4%) пацієнток. Більшість пацієнток мали ступінь злоякісності G₂ – 78 (59,1%), розмір пухлини T₂ – 86 (65,2%) та ураження лімфатичних вузлів N₁ у 57 (43,2%).

Оцінка основних біохімічних та лабораторних показників у хворих на РГЗ проводилася у динаміці НАХТ (при проведенні кожного курсу терапії). В дослідження були включено наступні показники: рівень гемоглобіну, еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів, нейтрофілів, лімфоцитів, загального білірубину, аланінамінотрансферази, аспаратамінотрансферази, гамма-глутамілтрансферази, загального білка, показники коагулограми, рівень креатиніну, показники коагулограми (протромбіновий час, протромбіновий індекс, міжнародне нормалізоване відношення, тромбіновий час, активований частковий тромбoplastиновий час).

Слід зазначити, що при проведенні НАТХ у хворих на РГЗ у 88 пацієнток (66,7%) відзначалися прояви анемії, при чому легкого ступеню (зі зниженням рівня гемоглобіну до 90 г/л) – у 78 осіб (59,1%); середнього ступеню (від 89–70 г/л) у 7,6% (10 хворих). Дослідження кількості еритроцитів при динамічному спостереженні у хворих на РГЗ виявило їх зниження у 57 хворих (43,2%), прояви нейтропенії легкого ступеню зі зменшенням абсолютної кількості нейтрофілів (1,5–1,0×10⁹/л) були виявлені у 77 пацієнток (58,3%), помірного ступеню (0,99–0,5×10⁹/л) – у 35 пацієнток (26,5%), тромбоцитопенія реєструвалася у 10 хворих (7,6%), тромбоцитоз у 48 хворих (36,4%) та у 74 хворих (56,0%) на РГЗ рівень тромбоцитів залишався у межах нормальних значень.

Ознаки гепатотоксичності при проведенні НАХТ, були асоційовані з підвищенням рівнів печінкових трансаміназ та загального білірубину. Підвищення рівнів АЛТ у хворих на РГЗ при проведенні НАХТ відзначалося у 44 хворих (33,3%), підвищення вмісту АСТ було зареєстровано у 35 хворих (26,5%), тоді як нормальні рівні даного показнику зберігалися у 97 хворих (73,5%). Підвищення рівнів гамма-глутамілтрансферази (ГГТ) було

zareєстровано у 47 осіб (35,6%). Вміст лужної фосфатази (ЛФ) був підвищений лише у 3 пацієнтів (2,3%) досліджуваної групи, тоді як у 97,7% він залишався у межах нормальних значень. У 28 хворих (21,2%) відзначалися явища гіпербілірубінемії. Прояви гіпоальбумінемії були зареєстровані у 26 пацієнток (19,7%), що пов'язано з пригніченням синтезу білків на тлі гепатотоксичності хіміотерапевтичних препаратів. Підвищення вмісту креатиніну було зареєстровано у 4 осіб (3%) досліджуваної групи, що асоціювалось з нефротоксичною дією препаратів.

Дослідження показників коагулограми дозволило виявити прояви синдрому гіперкоагуляції, що виявлялися зниженням протромбінового часу (ПЧ) у 21,2% (28 пацієнток), підвищенням показників протромбінового індексу (ПІ) у 31,8% (42 пацієнток), зниженням активованого часткового тромбoplastинового часу (АЧТЧ) у 27,3% (36 пацієнток).

Клінічні ознаки побічних ефектів включали системні, шлунково-кишкові, дерматологічні та неврологічні симптоми, артро-, міалгію та токсичне ураження ока. Серед системних проявів найчастіше спостерігалася загальна слабкість – у 98 (74,2%) пацієнток. Порушення сну було виявлено у 26 (19,7%) випадках, тоді як лихоманка – у 19 (14,4%) хворих.

Ознаки токсичного ураження шлунково-кишкового тракту були одними з найбільш поширених. Нудота відзначалася у 112 (84,8%) пацієнток, втрата апетиту – у 102 (77,3%), блювання – у 79 (59,8%). Мукозит діагностовано у 66 (50,0%) хворих, ознаки стоматиту виявлено у 58 (43,9%) хворих. Діарея та закрепи спостерігалися з приблизно однаковою частотою – у 44 (33,3%) та 45 (34,1%) випадках відповідно.

Серед проявів токсичного ураження шкіри найчастіше спостерігалася алопеція – у 128 (96,9%) пацієнток. Ураження нігтів було зареєстровано у 58 (43,9%) випадках, шкірна реакція типу «рука–стопа» – у 21 (15,9%), алергічні прояви – у 22 (16,6%), периферичні набряки – у 3 (2,3%) хворих.

Токсичне ураження нервової системи проявлялося розвитком периферичної нейропатії у 31 (23,5%) пацієнтки.

Прояви артралгії та міалгії у даної категорії хворих зустрічалися відносно рідше – у 7 (5,3%) та 9 (6,8%) випадках, відповідно.

Підвищене сльозовиділення як токсичний прояв НАХТ відзначалось серед 11 (8,3%) пацієнток, нечіткість зору – у 14 (10,6%) випадках.

Імунний статус оцінено у 46 хворих на РГЗ віком 32–58 років. Середній вік пацієнток становив $44,8 \pm 12,4$ року. Системну імунну відповідь досліджували за популяційним та субклітинним станом лімфоцитів периферичної крові. Дослідження проводилось у динаміці лікування до початку 1-го курсу (I період), після 6-го курсу (II період) НАХТ. Матеріалом для дослідження використана сироватка хворих на РГЗ. Фенотип лімфоцитів крові визначали за допомогою проточної цитометрії (FACS-Calibur, США) та моноклональних анти тіл (МАТ). Для ідентифікації на клітинах $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD16^+$, $CD20^+$, $CD25^+$, $CD8^+CD28^+$, $CD8^+CD28^-$ використовували відповідні антитіла, помічені FITC.

Відносний вміст показників $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD16^+$, $CD20^+$, $CD8^+CD28^+$, $CD8^+CD28^-$ та їх співвідношення $CD8^+CD28^+/CD8^+CD28^-$, $CD25^+$, Th1 (ИНФ γ^+), Th2 (IL-4 $^+$) та співвідношення Th1/Th2, вміст ЦК, ум.од. до початку проведення НАПХТ не відрізнялися вірогідними змінами, порівняно з показниками контрольної групи ($p > 0,05$). Однак, після завершення курсу лікування у пацієнток групи спостереження визначалися виражені зміни більшості досліджуваних показників імунограми.

Відносний вміст $CD3^+$ -клітин після проведення курсу НАХТ був вірогідно зменшеним і складав $49,2 \pm 4,81$ проти $66,48 \pm 3,8$ % показників контрольної групи та $69,67 \pm 4,51$ % у цієї групи хворих до початку лікування ($p < 0,01$). Дослідження вмісту Т-хелперів $CD4^+$ також встановило їх вірогідне зменшення, порівняно з показниками контрольних значень, та до лікування – $30,1 \pm 4,08$ проти $42,4 \pm 1,39$ та $41,58 \pm 3,07$ % ($p < 0,01$). Аналогічні зміни було встановлено і при дослідженні відносного вмісту $CD8^+$ -клітин – $19,8 \pm 2,42$ % ($p < 0,001$) їх вміст після курсу терапії був статистично нижчим, порівняно з контрольними даними – $29,7 \pm 1,81$ %, та до початку лікування – $24,26 \pm 2,75$ %.

Вміст CD16⁺-клітин після проведення НАХТ також характеризувався вірогідним зниженням – 12,79±0,6 % (p<0,05), порівняно з даними контрольної групи та до початку терапії (p<0,05). Відносний вміст CD20⁺-кл, % у хворих на РГЗ до проведення НАХТ складав 14,82±1,1 кл, % не відрізняючись вірогідністю з показниками контрольної групи (p>0,05). На момент закінчення терапії відносний вміст CD20⁺-кл, % складав 9,17±1,8 кл, %, що було нижче контрольних значень та до початку терапії на 1,5 рази (p<0,05) та 1,6 рази (p<0,01). Показники відносного вмісту CD8⁺CD28⁺-кл, % характеризувалися тенденцією до зменшення при проведенні НАХТ, та не відрізнялися статистичною вірогідністю у групах порівняння та контрольними значеннями. Однак відносний вміст CD8⁺CD28⁻-кл, % у II періоді відрізнявся статистичною вірогідністю між періодами та показниками контрольної групи і складав 8,4±0,5 проти 5,5±0,4 кл, % у I періоді (p<0,001) та 5,3±0,3 кл, % у контрольній групі (p<0,001). Дослідження співвідношення CD8⁺CD28⁺/CD8⁺CD28⁻ не виявило статистичної вірогідності між контрольними значеннями та показниками періодів дослідження (p>0,05).

Відносний вміст CD25⁺-кл, % при динамічному спостереженні характеризувався зменшенням при проведенні НАХТ не відрізняючись статистичною вірогідністю порівняно з показниками контрольної групи (p>0,05), однак між періодами ці показники відрізнялися статистично і складала 17,42±1,2 проти 12,38±1,79 -кл, %, (p<0,05).

Динамічне спостереження відносного вмісту Th1 (ІНФγ⁺), % дозволило встановити відсутність статистичної вірогідності між контрольними значеннями та періодами спостереження (p>0,05). Відносний вміст Th2 (ІЛ-4⁺), % у II періоді відрізнявся статистично між показниками I періоду та контрольними значеннями, що складало 6,5±2,38 проти 11,9±1,12 -кл, %, (p<0,05) та 12,3±1,4 -кл, %, (p<0,05). Співвідношення Th1/Th2 також не мало вірогідних відмінностей між періодами та показниками контрольної групи (p>0,05). Вміст ЦК ум.од. у хворих після проведення курсу НАХТ, мав тенденцію до підвищення, порівняно з показниками контрольних значень та

до початку проведення курсу лікування – $16,73 \pm 2,19$ проти $12,0 \pm 1,5$ та $13,99 \pm 1,82$ ум.од. ($p > 0,05$).

Максимальну ступінь відхилення за критерієм Ст'юдента між показниками I та II періоду виявлено серед показників $CD8^+CD28^-$ ($t=4,53$, $p < 0,001$); вмістом $CD3^+$ ($t=3,1$, $p < 0,01$); вмістом $CD16^+$ ($t=2,98$, $p < 0,01$); вмістом $CD20^+$ ($t=2,68$, $p < 0,01$). Менші показники t-критерію мали рівні інших досліджуваних показників – $CD25^+$ ($t=2,34$, $p < 0,05$); $CD4^+$ ($t=2,25$, $p < 0,05$) та Th2-клітин ($t=2,05$, $p < 0,05$).

Стан гуморального імунітету оцінювався за фагоцитарною можливістю лейкоцитів крові, вмісту секреторного імуноглобуліну (sIgA), основних класів імуноглобулінів (IgA, IgM, IgG) та комплементу у сироватці крові. Дослідження дозволило встановити, що показники гуморального імунітету, зокрема основні класи імуноглобулінів та компоненти системи комплементу зазнають суттєвих змін як внаслідок самого пухлинного процесу, так і під впливом проводимої хіміотерапії.

У дисертаційній роботі проведено моніторинг реактивації герпесвірусів з метою вивчення частоти та клінічного значення реактивації герпесвірусних інфекцій у даної категорії хворих та оцінки їх впливу на перебіг основного захворювання та лікування. Реактивацію герпесвірусів визначали на підставі клінічних проявів (рецидивуючий герпес labialis, genitalis, оперізувальний лишай, лейкоплакія, стоматит, генералізована герпесвірусна інфекція) та лабораторних даних (серологічні маркери (підвищення титрів IgG або поява IgM до HSV-1/2, VZV, CMV, IgG NA, VCA, EA до EBV, HHV-6); наявність реплікативної активності герпесвірусів (виявлення ДНК методом ПЛР) у крові та інших біологічних середовищах (за наявності даних)); записів про призначення противірусної терапії в період проведення неoad'ювантної хіміотерапії.

Для розуміння впливу НАХТ на реактивацію герпесвірусів (ГВ) нами було оцінено ризики реактивації на тлі НАХТ. При проведенні дослідження було виявлено високий рівень статистичної значущості ризиків реактивації

всіх досліджених ВР, що підтверджується зростанням частоти виявлення IgG ($p \leq 0,020$) і ДНК (слина) ($p < 0,001$). Найбільш виражений ефект впливу НАХТ було виявлено при реактивації ВЕБ-інфекції на фоні імуносупресивної терапії (ВЕБ NA IgG ВР на рівні 0,035 (95% ДІ 0,011-0,109; $p < 0,001$; $\chi^2 = 49,001$) та ВЕБ VCA IgG - ВР на рівні 0,040 (95% ДІ 0,015-0,110; $p < 0,001$; $\chi^2 = 51,822$) у даної категорії хворих. Також найнижчі значення ВР на рівні 0,033 та 0,050 вказують на найбільше підвищення ризиків системної реактивації ВЕБ ДНК (кров) (95% ДІ 0,002-0,563; $p < 0,001$; $\chi^2 = 13,241$) та активної реплікації ВЕБ ДНК (слина) – (95% ДІ 0,020-0,125; $p < 0,001$; $\chi^2 = 50,443$). ВР на рівні 0,025 перевищує показники активної реплікації ВПГ-3 ДНК (слина) до початку проведення терапії у 40 разів (95% ДІ 0,001–0,424; $p < 0,001$; $\chi^2 = 16,991$).

До групи високого ризику було віднесено віруси ВПГ-1 та ВПГ-6, що мають високу частоту реактивації латентної інфекції – ВПГ-1 IgG (ВР на рівні 0,141 (95% ДІ 0,065-0,307; $p < 0,001$; $\chi^2 = 26,339$); ВПГ-6 IgG (ВР на рівні 0,288 (95% ДІ 0,135-0,614; $p < 0,001$; $\chi^2 = 10,880$); та виражену реплікативну активність ВПГ-1 ДНК (слина) (ВР на рівні 0,089 (95% ДІ 0,020-0,405; $p < 0,001$; $\chi^2 = 13,906$).

ЦМВ і ВПГ-2 продемонстрували найнижчу частоту реактивації латентної інфекції (ЦМВ IgG-64,1%, ВР на рівні 0,360 (95% ДІ 0,176-0,736; $p = 0,005$; $\chi^2 = 8,008$), ВПГ 2 – 42,2%, ВР на рівні 0,196 (95% ДІ 0,080-0,478; $p < 0,001$; $\chi^2 = 14,196$)) серед усіх ГВ, що рективувались.

Показники ВПГ-2 IgM, ЦМВ IgM, ЦМВ ДНК (кров), ВПГ-3 IgM, ВПГ-6 ДНК (кров) не досягли статистичної значущості ($p > 0,05$).

Наукова новизна отриманих результатів. На підставі проведеного комплексного вивчення клінічних, загально-лабораторних, інструментальних, імунологічних, імуноферментних та молекулярно-генетичних досліджень отримано нові дані, що вказують на імунозалежні механізми реактивації герпесвірусних інфекцій у пацієнтів на рак грудної залози та необхідність корекції терапевтичної тактики для оптимізації ведення таких пацієнтів при проведенні неoad'ювантної хіміотерапії.

Встановлено, що у хворих на рак грудної залози при проведенні неoad'ювантної хіміотерапії спостерігається виражене пригнічення показників клітинної та гуморальної ланки імунітету пов'язане з зниженням кількості Т-цитотоксичних лімфоцитів, натуральних кілерів, зниження функціональної активності загального пулу Т-клітин, зниженням біоцидності фагоцитів та їх метаболічного резерву.

Вперше у хворих на рак грудної залози при проведенні неoad'ювантної хіміотерапії досліджена поширеність та отримані відносні ризики частоти реактивації ВПГ-1, ВПГ-2, ВПГ-3, ВЕБ, СМВ та ВГЛ 6 типу на тлі імунних порушень.

За результатами дослідження встановлено, що найбільш виражений ефект впливу НАХТ виявлено при реактивації ВЕБ-інфекції (ВЕБ NA IgG, ВР на рівні 0,035 (95% ДІ 0,011-0,109; $p < 0,001$; $\chi^2 = 49,001$) та ВЕБ VCA IgG - ВР на рівні 0,040 (95% ДІ 0,015-0,110; $p < 0,001$; $\chi^2 = 51,822$).

До групи високого ризику віднесено ВПГ-1 та ВПГ-6, що мають високу частоту реактивації (ВР на рівні 0,141 (95% ДІ 0,065-0,307; $p < 0,001$; $\chi^2 = 26,339$); ВПГ-6 IgG (ВР на рівні 0,288 (95% ДІ 0,135-0,614; $p < 0,001$; $\chi^2 = 10,880$); та виражену реплікативну активність ВПГ-1 ДНК (слина) (ВР на рівні 0,089 (95% ДІ 0,020-0,405; $p < 0,001$; $\chi^2 = 13,906$).

Вперше за результатами розрахунків ризиків розроблено схему моніторингу щодо реактивації герпесвірусних інфекцій, яка полягає у визначенні груп низького/ помірною/ високого ризику реактивації герпесвірусних інфекцій.

Практичне значення отриманих результатів. Результати дисертаційної роботи можуть бути впроваджені у практику сімейних лікарів, онкологів, хіміотерапевтів, клінічних імунологів, інфекціоністів, дерматологів, отоларингологів і спрямовані на підвищення ефективності хіміотерапії у пацієнтів на рак грудної залози.

Практичне значення отриманих результатів полягає у можливості персоналізації супровідної терапії у хворих на РГЗ. Виявлення пацієнтів групи

високого ризику реактивації герпесвірусів дозволяє своєчасно проводити профілактичні та лікувальні заходи, спрямовані на зниження частоти інфекційних ускладнень.

З метою профілактики реактивації герпесвірусних інфекцій, оптимізації терапії та надання персоналізованої допомоги запропоновано алгоритм ведення пацієнток на рак грудної залози при проведенні неоад'ювантної хіміотерапії з рекомендаціями щодо моніторингу імунологічних, серологічних та молекулярно-генетичних показників.

Ключові слова: рак грудної залози, неоад'ювантна хіміотерапія, герпесвіруси, реактивація, клініка, ускладнення, імунологічні показники, моніторинг.