

АНОТАЦІЯ

Попова А.М. Стан поствакцинального імунітету до дифтерії та правця у взаємозв'язку з загальним імунітетом і характером імунних порушень у осіб з ВЕБ-інфекцією. - 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: Визначити стан поствакцинального імунітету до дифтерії та правця у осіб з ВЕБ-інфекцією у взаємозв'язку зі станом загального імунітету і характером імунних розладів та запропонувати підходи до щеплення цієї групи імунокомпрометованих осіб.

У дисертаційній роботі проведено вивчення стану поствакцинального імунітету до дифтерії і правця у дітей і дорослих у взаємозв'язку зі станом загального імунітету, характеру розладів в імунній системі і окремих її ланках та пошуку шляхів підвищення ефективності вакцинації імунокомпрометованих осіб з ВЕБ-інфекцією.

Матеріали і методи дослідження. Дослідження виконано на клінічних базах кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна, КНП Харківської обласної ради «Обласна дитяча клінічна лікарня» та КНП Харківської обласної ради «Обласна клінічна інфекційна лікарня».

Рівень антитіл до дифтерії та правця було визначено у 83 дітей та 79 дорослих, що перехворіли на інфекційний мононуклеоз (паст-інфекція), і у 27 дітей та 25 дорослих з ХВЕБІ (стадія ремісії). У групи обстежених увійшли діти віком 12 – 15 років ($13,9 \pm 1,1$) та дорослі віком 18 – 24 років ($22,0 \pm 2,0$). Контрольну групу склали 46 клінічно здорових дітей та 41 клінічно здорових дорослих відповідного віку.

Імунологічний стан було вивчено у 45 дорослих, що перехворіли на гострий інфекційний мононуклеоз (ІМ) (паст-інфекція) і у 32 дорослих з хронічною вірусною інфекцією Епштейна-Барр (ХВЕБІ) (стадія ремісії), які мали або не мали захисного рівня антитіл (АТ⁺ або АТ⁻) одночасно до дифтерії і правця. Контрольну групу склали 20 здорових осіб відповідного віку.

Рівні АТ до дифтерії та правця визначали в сироватці крові методом ІФА. Захисний рівень АТ до дифтерії та правця відповідно до рекомендації ВООЗ вважали > 0,1 МО/мл.

Серед показників імунологічного статусу вивчали популяційний і субпопуляційний склад лімфоцитів периферичної крові (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD22⁺, CD16⁺, CD95⁺, CD27⁺) методом проточної лазерної цитометрії на апараті FACS-Calibur (США); рівень у сироватці крові і слині sIgA, mIgA, IgM, IgG та комплементу; фагоцитарну активність лейкоцитів крові (ФІ, ФЧ) і біоцидність (БЦ) фагоцитів, показники НСТ-теста; проліферативну здатність лімфоцитів крові в РБТЛ з ФГА; рівень цитокінів у сироватці крові (ІЛ-15, ІЛ-23, ІЛ-21, ІЛ-10) та потенціал лімфоцитів до продукції ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-10, ІЛ-15, ІЛ-21, ІЛ-23 в культурі клітин *in vitro*; у ротоглотковому секреті – лізоциму та дефензинів. Результати досліджень опрацьовували методом варіаційної та кореляційної статистики з використанням програми «Statistica 10,0 for Windows».

Результати дослідження. Проведені дослідження засвідчили, що у 74,9% дітей, що перехворіли на ІМ в тяжкій формі, і у 54,0% – в середньотяжкій формі, у крові не реєструються захисні рівні АТ до дифтерійного токсину і відповідно – у 66,6% та 48,6% дітей – до правцевого токсину.

У контрольній групі дітей захисного рівня АТ не було: до дифтерії – у 23,8%, до правця – у 13,0%. Мінімальні та низькі рівні АТ до правцевого токсину у дітей, що перехворіли на ІМ в тяжкій формі, спостерігались у 24,9%, у середньотяжкій формі – у 32,4%, до дифтерійного токсину відповідно – у 16,6% та 27,0% дітей. У контрольній групі дітей ці показники були наступні: до дифтерійного токсину – у 23,8%, до правцевого токсину – у 13,0% дітей.

Середні рівні АТ до правцевого токсину у дітей, що перехворіли на ІМ в тяжкій формі, реєструвались у 8,3%, у середньотяжкій формі – у 18,9%, до дифтерійного токсину відповідно у 8,3% та 18,9%. У жодної дитини не реєструвалися АТ до правцевого та дифтерійного токсину у високому титрі (>3.0 МО/мл, та >1.0 МО/мл).

У дітей контрольної групи високі рівні АТ до правцевого токсину спостерігались у 15,2%, до дифтерійного токсину – у 21,7%, а середні рівні відповідно – у 47,7% та 36,9%.

Вивчення стану імунної системи показало, що у осіб, що перехворіли на ІМ, та у хворих на ХВЕБІ, які не мають захисного рівня АТ до дифтерії і правця в ротоглотковому секреті, спостерігається вірогідне зниження sIgA відповідно на 47,5% і 31,0% і тенденція до зниження вмісту лізоциму і дефензинів в порівнянні з контрольною групою осіб. У осіб, що перехворіли на ІМ, та у хворих на ХВЕБІ, які мали захисні рівні АТ до цих інфекцій, вміст лізоциму, дефензинів та sIgA достовірно не відрізнявся від контролю ($p > 0,05$). У популяційному і субпопуляційному складі лімфоцитів периферичної крові осіб, що перехворіли на ІМ, та хворих на ХВЕБІ в обох групах пацієнтів, що мали або не мали АТ до дифтерії та правця, відзначається дисбаланс між основними групами лімфоцитів, які контролюють і регулюють імунореактивність організму. У цих групах осіб спостерігається підвищення вмісту в периферичній крові $CD22^+$, $CD16^+$, $CD8^+$, $CD8^+CD28^-$ - клітин, а у хворих на ХВЕБІ, у порівнянні з особами, що перехворіли на ІМ, реєструється також зниження в обох групах проліферативної активності Т-лімфоцитів, підвищення числа клітин з маркером $CD95^+$, порушення співвідношення $CD8^+CD28^+/CD8^+CD28^-$.

У осіб, що перехворіли на ІМ, та хворих на ХВЕБІ, які не мали захисного рівня АТ до дифтерії і правця, на відміну від осіб, в яких він був, спостерігалися більш суттєве зниження вмісту $CD3^+$, $CD4^+$ - клітин у крові та проліферативної здатності Т-лімфоцитів, дисбаланс між $CD4^+$ і $CD8^+$ -клітинами, підвищений рівень $CD8^+CD28^-$ -клітин, які мають супресивні

властивості, дисбаланс у співвідношенні $CD8^+CD28^+/CD8^+CD28^-$, а також підвищений вміст клітин з маркером $CD95^+$.

У осіб, що перехворіли на ІМ, в обох групах (AT^+ та AT^-) визначався підвищений рівень IgA, IgM, IgG в крові у порівнянні з контролем, більш високий у осіб, що мали захисний рівень АТ до дифтерії та правця. У осіб, хворих на ХВЕБІ, достовірне підвищення IgG відбувалося лише в тих, які мали захисний рівень АТ до інфекцій.

Вивчення фагоцитарної ланки імунітету показало, що у осіб обох груп (AT^+ та AT^-), які перехворіли на ІМ, та хворих на ХВЕБІ спостерігалось зниження поглинальної здатності лейкоцитів крові (ФЧ та ФІ), а у осіб, хворих на ХВЕБІ, окрім того, й біоцидності.

У осіб, що перехворіли на ІМ, та хворих на ХВЕБІ, що не мали захисного рівня АТ до дифтерії та правця (AT^-), усі вивчені показники фагоцитарної активності (ФІ, ФЧ, БЦ, НСТ-інд.) були достовірно нижчими, ніж у осіб, що мали АТ (AT^+) до цих інфекцій у захисній кількості.

У пацієнтів з ВЕБ-інфекцією після клінічного одужання зберігалися розлади в імунній системі, що зачіпали Т-, В- і фагоцитарну ланки імунітету. В більшій мірі зниження імунореактивності реєструвалося у осіб, що не мали захисного рівня АТ (AT^-), у порівнянні з тими, що мали захисні рівні АТ (AT^+).

У осіб, що перехворіли на ІМ, і хворих на ХВЕБІ в обох групах, що мали AT^+ або не мали AT^- до дифтерії та правця, спостерігалось зниження в крові В-клітин пам'яті. У перехворівших на ІМ це зниження, відповідно до груп, було на 14,3% і 25,2%, у хворих на ХВЕБІ – на 27,4% і 40,8%.

Було встановлено, що під впливом ВЕБ-інфекції (ІМ та ХВЕБІ) знижується здатність лімфоцитів продукувати цитокіни ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-15, ІЛ-21 і ІЛ-23, які відіграють провідну роль в регуляції антитілоутворення. У більш вираженому ступені це відбувалось у хворих на ХВЕБІ, у порівнянні з особами після ІМ. У осіб, що не мали захисного рівня АТ (AT^-) після захворювання на ІМ та у хворих на ХВЕБІ зниження здатності продукувати регуляторні цитокіни було значно більш вираженим, ніж у осіб, що мали

захисні кількості АТ (АТ⁺) до дифтерії та правця. У обох групах (АТ⁺ та АТ⁻) спостерігався дисбаланс між стимулювальними (ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-15, ІЛ-21 і ІЛ-23) та супресивними цитокінами (ІЛ-10), які регулюють імунні реакції.

Серед показників загального імунітету в контролюванні специфічного імунітету до дифтерії та правця у осіб з ВЕБ-інфекцією найбільшу вагу мають загальний рівень в крові CD3⁺-клітин, співвідношення Т-хелперів (CD4⁺) і Т-супресорів (CD8⁺ CD28⁻), рівні ІЛ-2, ІЛ-15, ІЛ-21, фагоцитарна активність лейкоцитів крові.

На підставі вивчення основних показників вродженого і адаптивного імунітету доведено, що адаптивний імунітет більш вразливий до ВЕБ-інфекції, ніж вроджений. У осіб, що перехворіли на ІМ, та хворих на ХВЕБІ, які мали (АТ⁺) або не мали (АТ⁻) захисного рівня АТ до дифтерії і правця, рівень лізоциму, а-дефензинів в ротоглотковому секреті, комплементу в сироватці крові, вміст нейтрофілів, моноцитів, ПК-лімфоцитів в крові були в межах контрольної групи, а показники фагоцитарної активності (ФЧ, ФІ) нейтрофілів та моноцитів були дещо нижчими, ніж у здорових осіб. У пацієнтів, що перехворіли на ІМ, та хворих на ХВЕБІ з відсутністю захисного рівня АТ такі показники адаптивного імунітету, як вміст у крові CD3⁺, CD4⁺, В-клітин пам'яті, проліферативна здатність Т-лімфоцитів, потенціал клітин до продукції ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-15, ІЛ-21 і ІЛ-23 були достовірно нижчими, ніж у контролі. Під впливом ВЕБ-інфекції пригнічувалися як кількісні, так і якісні показники адаптивного імунітету.

Враховуючи, що низький рівень або відсутність АТ у захисному титрі до дифтерії та правця у осіб з ВЕБ-інфекцією асоціюється з низьким вмістом у крові Т-лімфоцитів, їх низькою проліферативною активністю, низьким потенціалом до продукції цитокінів ІЛ-2, ІЛ-15, ІЛ-21 і ІЛ-23, які регулюють антитілоутворення і активність клітин «пам'яті», було запропоновано проводити курс імунореабілітації імуносупресованих осіб перед щепленням із застосуванням імунomodуляторів активуючих Т-ланку імунітету

(Тималін, Імодин), що дозволить сформувати напружений імунітет опосередкований АТ класу IgG у осіб з ВЕБ-інфекцією.

Вивчення впливу ВЕБ-інфекції на імунні механізми захисту організму, визначення характеру імунних розладів в окремих ланках імунітету та встановлення типів порушень станів імунних реакцій дозволило запропонувати науково обґрунтовані підходи до ефективності щеплення імунокомпрометованих осіб з ВЕБ-інфекцією.

Наукова новизна. Вперше надана комплексна оцінка стану поствакцинального імунітету до дифтерії та правця у взаємозв'язку із станом загального імунітету у осіб, що перехворіли на ІМ, та з ХВЕБІ. Встановлено, що у дітей та дорослих, що перехворіли на ІМ, та з ХВЕБІ, спостерігається зниження рівня захисних антитіл та підвищення відсотка пацієнтів, які не мають захисного рівня антитіл до цих інфекцій. Вперше встановлено, з якими порушеннями в імунній системі пов'язано зниження рівня поствакцинальних антитіл до дифтерії та правця. Визначені ланки та етапи імунних процесів, що призводять до порушення поствакцинального антитілоутворення.

Встановлено, що зниження рівня захисних антитіл після захворювання на ІМ та у осіб з ХВЕБІ тісно пов'язане з розвитком імунодефіцитного стану, переважно з розладами у Т-ланці імунітету, зниженням функціональної активності Т-хелперів, кількості клітин «пам'яті», порушенням цитокін-залежного Т-клітинного механізму регуляції антитілоутворення.

Виявлено характер реагування імунної системи на ВЕБ-інфекцію. Визначено три його типи: нормореактивна реакція, дисрегуляторна реакція, імунодефіцитна реакція. Виявлено, якими змінами в імунітеті це супроводжується.

Вперше з'ясовано вплив ВЕБ-інфекції на вроджений і адаптивний імунітет. Встановлено, що адаптивний імунітет більш вразливий до дії ВЕБ-інфекції, ніж вроджений.

Встановлені кореляційні зв'язки між показниками загального імунітету, характером імунних порушень в окремих ланках імунної системи та рівнем захисних антитіл у осіб, що перехворіли на ІМ, та з ХВЕБІ.

Вперше визначені прогностичні показники загального імунітету щодо ефективності щеплення імунокомпрометованих осіб з ВЕБ-інфекцією: низький рівень лімфоцитів з маркерами апоптозу у крові, висока експресія коstimулюючої молекули CD28 на Т-хелперах, висока здатність Т-лімфоцитів продукувати регуляторні цитокіни антитілоутворення.

Отримані дані поглибили сучасне знання про вплив ВЕБ-інфекції на імунну систему, окремі ланки імунітету, механізми контролю і регуляції антитілоутворення, взаємозв'язок між загальним і поствакцинальним імунітетом.

Практичне значення отриманих результатів. Отримані дані свідчать, що у дітей та дорослих, які перехворіли на ІМ, та з ХВЕБІ, спостерігається зниження захисних рівнів антитіл до дифтерії та правця або повне їх зникнення, що в свою чергу, вказує на необхідність позачергового щеплення таких пацієнтів.

Встановлено, що у осіб з низьким рівнем захисних антитіл або їх відсутністю спостерігається низька загальна імунореактивність. Таким імунокомпрометованим особам до проведення позачергового щеплення рекомендується курс імунореабілітації, спрямований на відновлення імунореактивності організму з урахуванням прогностичних показників ефективності вакцинації. За проведення вакцинації, з метою досягнення довготривалого та напруженого імунітету, пропонується враховувати показники функціональної активності клітин вродженого та адаптивного імунітету: фагоцитарну активність лейкоцитів крові, бласттрансформуючу здатність Т-лімфоцитів, спроможність Т-лімфоцитів до продукції регуляторних цитокінів антитілоутворення.

Розроблені рекомендації щодо щеплення імунокомпрометованих осіб з ВЕБ-інфекцією.

Отримані дані дозволили сформувавши тактику ведення осіб з ВЕБ-інфекцією та запропонувати науково обґрунтовані підходи до підвищення ефективності їх щеплення. Запропоновано вакцинацію імунокомпрометованих осіб підсилювати імуномодуляторами Т-ланки імунітету - Тималіном, який здатен забезпечити високий рівень поствакцинального імунного захисту.

Ключові слова: ВЕБ-інфекція, поствакцинальний імунітет, загальний імунітет, вірус Епштейна-Барр, інфекційний мононуклеоз, хронічна ВЕБ-інфекція, антитіла до дифтерії, антитіла до правця, імунокорегуюча терапія.