

## АНОТАЦІЯ

**Павлікова К.В. Роль імунних факторів та метаболічних розладів у розвитку та перебігу гострої Епштейна-Барр вірусної інфекції, тактика ведення хворих.** – 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 прогнозування перебігу інфекційного мононуклеозу (ІМ), викликаного вірусом Епштейна-Барр шляхом вивчення особливостей імунних перебудов та метаболічних порушень у пацієнтів різного ступеня тяжкості.

У дисертаційній роботі проведено вивчення особливостей імунологічних перебудов та метаболічних розладів у пацієнтів з інфекційним мононуклеозом, викликаним вірусом Епштейна-Барр із різними варіантами перебігу хвороби, їх прогностичне значення. Науково обґрунтовано та доведено ефективність рибонуклеїнової кислоти у комплексній терапії хворих на інфекційний мононуклеоз, що вірогідно сприяло динаміці клінічних симптомів, показників імунного статусу, цитокінів.

Виконано комплексне клініко-лабораторне обстеження 108 пацієнтів хворих на ІМ, які були розподілені на групи: 1 група – пацієнти з легким перебігом ІМ (n=10 осіб); 2 група – пацієнти із середньо-тяжким перебігом ІМ (n=92); 3 група – пацієнти із тяжким перебігом ІМ (n=8).

До контрольної групи було залучено 20 практично здорових добровольців, схожих за віком і статтю, які не мали критеріїв вилучення. Критеріями включення пацієнтів у дослідження були: встановлений діагноз гострої ВЕБ-інфекції (інфекційного мононуклеозу); етіологічне підтвердження захворювання маркерами реплікативної активності ВЕБ: серологічними та/або молекулярно-генетичними методами

дослідження; наявність клінічних проявів ІМ; вік хворих від 18 до 38 років (середній вік  $22,3 \pm 4,3$ ); добровільна згода пацієнта на участь в дослідженні.

Критеріями неможливості виключення пацієнтів до дослідження були: наявність супутньої хронічної патології серцево-судинної, нервової або сечовидільної систем, цукрового діабету, аутоімунних захворювань; вроджені вади; генетичні захворювання; вік молодше 18, або старше 65 років; наявність ВІЛ-інфекції або СНІДу.

Групи спостереження були рандомізовані та однорідні за віковими показниками та ступенем тяжкості захворювання.

В день надходження до стаціонару та на 10-12-й день перебування у стаціонарі одночасно із загальноприйнятими лабораторними дослідженнями проводили спеціальні дослідження: визначення фенотипів лімфоцитів крові  $CD3^+$ ,  $CD4^+$ ,  $CD8^+$ ,  $CD16^+$ ,  $CD20^+$ ,  $CD25^+$ ,  $CD8^+CD28^+$ ,  $CD8^+CD28^-$ , Т-лімфоцитів ІНФ $\gamma$  (Th1-клітини), ІЛ-4 (Th2-клітини) ТФР $\beta$ 1 (Th3-клітини); визначення рівнів інтерлейкінів (ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-10, ІЛ-15, ІЛ-18, МСР-1), показники перекисного окислення ліпідів – вмісту в сироватці крові дієнових кон'югатів, малонового діальдегіду, загальної окисної активності плазми крові; показники антиоксидантної системи – загальної антиокислювальної активності плазми крові та еритроцитів, активності каталази, супероксиддисмутази, глутатіонпероксидази, глутатіонредуктази еритроцитів, загального глутатіону, окисленого та відновленого глутатіону сироватки крові.

Типовими клінічними проявами у хворих на ІМ, що виявляні у більшості хворих були: підвищення температури тіла, лімфаденопатія (100%). У більшій кількості реєструвалися біль у горлі (95,5%), загальна слабкість (94,5%), гіпертрофія мигдаликів (92,7%). Нальоти на поверхні мигдаликів виявлялися у 99 (90%) пацієнтів, серед яких у вигляді некротичної ангіни – у 6 осіб (5,5%), лакунарної – у 68 хворого (61,8%) і фолікулярної ангіни – у 34 хворих (30,94%).

При об'єктивному дослідженні у 71,5% хворих на ІМ відзначався обкладений язик. Головний біль реєструвався у 92 пацієнтів (83,6%), скарги на болі в горлі визначалися у 105 хворих (95,5%), збільшення розмірів печінки у 93 (84,5%) хворого, спленомегалія – у 76 (69,1%) хворих на ІМ. Пальпаторно відзначалося збільшення розмірів печінки в середньому на  $2,4 \pm 0,4$  см, слід зазначити, що ущільнення її консистенції не спостерігалось. Порухення сну виявлялося у 42 (38,2%) хворих, нудота – у 25 (22,7%) та поліморфна висипка у 19 пацієнтів (17,3%). Характер висипки у хворих на ІМ мав плямистий та плямисто-папульозний характер. Відзначено, що при виписці зі стаціонару у 47,3% (n=52) хворих відзначався астено-вегетативний синдром, а у 29,7% (n=27) пацієнтів, спостерігалось збільшення розмірів печінки до 1 см.

У більшій частини хворих на ІМ показники клінічного аналізу крові при надходженні в стаціонар характеризувалися підвищенням загальної кількості лейкоцитів від 5,6 до  $26,3 \times 10^9$ /л. При середньо-тяжкому і тяжкому перебігу хвороби визначалось підвищення ШОЕ до  $16,5 \pm 4,27$  та  $21,2 \pm 3,88$  мм/год відповідно. Виражене збільшення лімфоцитів в періоді розпалу хвороби виявлено у 101 (91,8%) хворих і лише у 9 (8,2%) пацієнтів лімфоцити не перевищували норми.

Дослідження імунограми у хворих із гладким перебігом ІМ виявило активацію клітинної ланки імунітету, що характеризувалося збільшенням вмісту CD3<sup>+</sup> (p<0,001); CD4<sup>+</sup> (p<0,001); CD8<sup>+</sup> (p<0,001); CD16<sup>+</sup> (p<0,01); CD20<sup>+</sup> (p<0,001); CD8<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup> (p<0,05); CD25<sup>+</sup> (p<0,01); підвищенням вмісту Th1 (p<0,01); збільшенням співвідношення Th1/Th2 (p<0,001), що обумовлено підвищенням відносного вмісту Th1-клітин. Такий характер змін підтверджує, що ефективний захист та елімінація збудника формуються при трансформації Т-хелперної відповіді в бік Th1-клітин.

Затяжний перебіг ІМ з хронізацією при катamnестичному спостереженні характеризувався помірним підвищенням вмісту Т-лімфоцитів: CD3<sup>+</sup> (p<0,05); CD4<sup>+</sup> (p<0,05); CD16<sup>+</sup> (p<0,05); CD20<sup>+</sup> (p<0,05);

підвищенням CD8<sup>+</sup> (p<0,01). При даному варіанті перебігу ІМ відзначалось вірогідне підвищення вмісту Th2 (p<0,01); відношення Th1/Th2 за рахунок підвищення відносного вмісту Th2-клітин.

Отримані дані підтверджують наявність у даної групи хворих дисбалансу в субпопуляціях CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів, що регулюють та контролюють розвиток клітинних реакцій, що може визначати високу частоту формування хронічної персистируючої форми ІМ. Виявлено, що клінічне поліпшення, яке спостерігалось у хворих в періоді реконвалесценції, не супроводжується нормалізацією імунологічних показників, що може визначати високу частоту формування хронічної персистируючої форми ІМ.

Проведене порівняльне та комплексне дослідження вмісту (ІЛ-1β, ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-10, ІЛ-15, ІЛ-18) пацієнтів з різними формами захворювання дозволило уточнити дані щодо характеру та участі складових цитокінової ланки в імунопатогенезі інфекційного мононуклеозу, встановити їх діагностичне значення для прогнозування перебігу та наслідків хвороби.

Результати дослідження MCP-1 дозволили встановити опосередкований механізм залучення у інфекційний процес моноцитів і макрофагів, що асоційований з перебігом хвороби та її наслідками. Прогресуючий характер змін імунних показників при ІМ вказує на формування вторинного клітинного імунного дисбалансу, зміну рівноваги імуnoreгуляторних медіаторів у бік Th2 клітин, що підтверджено наявністю помірних кореляційних залежностей між MCP-1 та CD3<sup>+</sup> (r=+0,53; p<0,05); CD20<sup>+</sup> (r=+0,48; p<0,05); CD25<sup>+</sup> (r=+0,51; p<0,05) та АлАТ (r=+0,46; p<0,05).

У гострий період ІМ у хворих достовірно підвищується показники перекисного окислення ліпідів і знижується активність антиоксидантної системи, про що свідчить підвищення концентрації в крові дієнових кон'югатів, малонового діальдегіду та загальної окисної активності плазми, зниження активності й зниження активності антиокислювальних ферментів еритроцитів каталази, супероксиддисмутази, глутатіонпероксидази, активності глутатіонпероксидази та глутатіонредуктази плазми крові,

зниження в крові концентрації глутатіону. Найбільш виражені порушення процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) та активності антиоксидантної системи виявлені у хворих із середньо-тяжким та тяжким перебігом ІМ. При ІМ розвиток цитолітичного синдрому асоційовано з впливом активних форм кисню та гідроперекису ліпідів.

Для корекції імунних порушень у хворих на ІМ, викликаних ВЕБ обґрунтована доцільність застосування у складі комплексної терапії препарату нуклекс (рибонуклеїнова кислота) (250 мг) по 2 капсули 3 рази на добу протягом 14 днів та валацикловіру (500 мг) у дозі 1000 мг (2 табл.) 3 рази на добу протягом 14 днів.

На підставі оцінки клініко-лабораторних параметрів хворих на ІМ, викликаного вірусом Епштейна-Барр розроблено математичну модель для прогнозування тривалості госпіталізації та оцінки ефективності проведеної терапії, що дозволяє розрахувати та раціоналізувати витрати на лікування та скоротити тривалість періоду стаціонарного лікування при застосуванні імунокорегуючої терапії.

*Наукова новизна отриманих результатів* полягає у комплексному вивченні імунологічних та метаболічних показників, що стало підставою для поглиблення вже існуючих та отримання нових даних про роль імунної системи та метаболічних розладів у розвитку та перебігу інфекційного мононуклеозу, викликаного вірусом Епштейна-Барр.

Надано комплексну характеристику імунних перебудов, рівнів цитокінів та МСР-1, стану перекисного окислення ліпідів і антиоксидантної системи та встановлено їх роль як предикторів перебігу та наслідків інфекційного мононуклеозу, викликаного ВЕБ. Визначено імунні показники, які сприяють переходу ІМ у паст-інфекцію та з якими асоційований затяжний перебіг та хронізація процесу.

Доведено, що у гострому періоді інфекційного мононуклеозу достовірно підвищуються показники перекисного окислення ліпідів і знижується активність антиоксидантної системи. Найбільш виражені

порушення процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) та активності антиоксидантної системи виявлені у хворих із середньо-тяжким та тяжким перебігом ІМ. При ІМ розвиток розвитку цитолітичного синдрому асоційовано з впливом активних форм кисню та гідроперекису ліпідів.

Доведена клінічна ефективність та безпечність терапії рибонуклеїною кислотою у якості терапії супроводу у хворих на інфекційний мононуклеоз, що спричиняє достовірний позитивний вплив на динаміку основних клінічних симптомів та показників імунограми.

На підставі комплексного вивчення клінічних, біохімічних та даних імунограми запропоновано математичну модель прогнозування перебігу інфекційного мононуклеозу, викликаного вірусом Епштейна-Барр на підставі якого отримано Свідоцтво на авторське право на науковий літературний твір «Математичне прогнозування перебігу інфекційного мононуклеозу, викликаного вірусом Епштейна-Барр». Акт на винахід №109336. 11.11.2021.

Дослідження стали підставою щодо теоретичного обґрунтування необхідності поглибленої діагностики хворих на інфекційний мононуклеоз із середньо-тяжким та тяжким ступенем перебігу захворювання.

*Практичне значення отриманих результатів* полягає у тому, що на підставі отриманих результатів визначено особливості клінічних проявів та перебігу інфекційного мононуклеозу, викликаного вірусом Епштейна-Барр залежно від імунного статусу.

Рекомендовано моніторинг показників імунограми, цитокінів, МСР-1 та показників стану перекисного окислення ліпідів та антиоксидантної системи для прогнозування тяжкості інфекційного мононуклеозу, викликаного вірусом Епштейна-Барр.

Для корекції імунних порушень у хворих на ІМ, викликаного ВЕБ, обґрунтована клінічна ефективність та доцільність застосування у складі комплексної терапії препарату нуклекс (рибонуклеїнова кислота) (250 мг) по

2 капсули 3 рази на добу протягом 14 днів та валацикловір (500 мг) у дозі 1000 мг (2 табл.) 3 рази на добу протягом 14 днів.

На підставі отриманих даних рекомендовано математичну модель прогнозування перебігу та тривалості перебування пацієнтів у стаціонарі.

*Ключові слова: вірус Епіштейна-Барр, інфекційний мононуклеоз, клініка, імунологічні показники, цитокіни, МСР-1, перекисне окислення ліпідів, антиоксидантна система, імунокорекція.*