

АНОТАЦІЯ

Веклич К.А. Роль гуморальних факторів імунітету у розвитку, перебігу корової інфекції та виникненні ускладнень. – 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, 2021.

Мета дослідження – визначити характер імунних перебудов у пацієнтів з коровою інфекцією різного ступеня тяжкості, їх прогностичне значення в тяжкості клінічного перебігу корової інфекції та розвитку ускладнень та зв'язок імунних змін з рівнем експресії Toll-like рецепторів 9 типу.

У дисертаційній роботі проведено вивчення особливостей імунологічних перебудов у пацієнтів з коровою інфекцією різного ступеня тяжкості, їх прогностичне значення в тяжкості клінічного перебігу корової інфекції та розвитку ускладнень та зв'язок імунних змін з рівнем експресії Toll-like рецепторів 9 типу.

Виконано комплексне клініко-лабораторне обстеження 108 пацієнтів з коровою інфекцією, які були розподілені на групи: 1 група – пацієнти з гострою коровою інфекцією середнього ступеня тяжкості, що не мали ускладнень та знаходились на лікуванні у загальному відділенні; 2 група – пацієнти з гострою коровою інфекцією середнього ступеня тяжкості, що мали позагоспітальну пневмонію та знаходились на лікуванні у загальному відділенні; 3 група – пацієнти з гострою коровою інфекцією тяжкого ступеня тяжкості, що не мали ускладнень та знаходились на лікуванні у відділенні реанімації та інтенсивної терапії; 4 група – пацієнти з гострою коровою інфекцією тяжкого ступеня тяжкості, що мали позагоспітальну пневмонію та знаходились на лікуванні у відділенні реанімації та інтенсивної терапії.

До контрольної групи було залучено 20 практично здорових добровольців, схожих за віком і статтю, що не мали критеріїв вилучення. Критеріями залучення у дослідження були: наявність клінічних проявів корової інфекції; вік від 18 до 40 років; добровільна згода пацієнта на участь у дослідженні. Критеріями вилучення були: наявність супутніх гострих та хронічних захворювань у стадії загострення та суб- та/або декомпенсації; імуносупресивні та аутоімунні захворювання; прийом імуносупресивних препаратів; проведення оперативних втручань за 6 місяців до госпіталізації з приводу кору; пологи за 6 місяців до госпіталізації з приводу кору.

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

В день надходження до стаціонару та на 10й день перебування у стаціонарі одночасно із загальноприйнятими лабораторними дослідженнями проводили спеціальні дослідження: визначення рівнів інтерлейкінів (ІЛ-1 β , ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-10), інтерферонів альфа та гамма, загальних та вірус-специфічних ІgE, ІgA, ІgM, ІgG з визначенням авідності останніх, аутоантитіл до нативної ДНК (ADNA-2), мікросом печінки та нирок (anti-LKM-1) та антитіл до фосфоліпідів клітинних мембран, активності системи комплемента та його С-3 компонента, малих, середніх та великих циркулюючих імунних комплексів, а також рівнів експресії Toll-like рецепторів 9 типу на імунокомпетентних клітинах периферійної крові.

Типові клінічні прояви захворювання, що спостерігались у 100 % хворих, включали в себе підвищення температури тіла до фебрильних та високих цифр, загальну слабкість, головний біль, лімфаденопатію, розвиток екзантеми. Розвиток енантеми реєструвався у 100 % хворих з 3 та 4 груп, що мали захворювання тяжкого ступеня тяжкості, та у 15 % і 30 % хворих з 1 та 2 груп, відповідно. Біль у горлі був постійним типовим симптомом у пацієнтів 3 та 4 груп і спостерігався у 100 % випадків, у 1 групі цей симптом було виявлено у 70 % пацієнтів (14 осіб), у 2 групі – у 85 % (17 осіб). У 1 пацієнта (11,1 %) з 4 групи реєструвалась субіктеричність склер. Ін'єкція

судин склер та їх гіперемія реєструвалась тільки у пацієнтів з тяжким перебігом захворювання, а саме у 2 пацієнтів (12,5 %) 3 групи та у 5 (55,5 %) осіб 4 групи. Отже, типові клінічні ознаки розпалу корової інфекції, що були виявлені у більшості обстежених хворих, включали в себе прояви інтоксикаційного синдрому, синдрому екзантеми та лімфаденопатії.

При проведенні аналізу даних клінічного аналізу крові встановлено, що захворювання середнього ступеня тяжкості без ускладнень розвивається на фоні лімфоцитозу, зниження абсолютної та відносної кількості нейтрофілів та відносної лейкопенії з тенденцією до нормалізації показників в динаміці. Корова інфекція середнього ступеня тяжкості з пневмонією характеризується незначним лейкоцитозом, підвищенням відносної та абсолютної кількості нейтрофілів на фоні лімфо- та монопенії та підвищенням ШОЕ з тенденцією до нормалізації показників в динаміці. Тяжкий перебіг корової інфекції характеризується вираженим лейкоцитозом, підвищенням абсолютної та відносної кількості нейтрофілів, значним підвищенням ШОЕ, лімфо- та моноцитопенією та має досить слабку динаміку нормалізації показників.

Дослідження лейкоцитарних індексів клітинної реактивності (ЛІКР) демонструє зв'язок тяжкості перебігу корової інфекції та розвитку пневмонії зі показниками клінічного аналізу крові – рівнями лейкоцитів, палочко- та сегментоядерних нейтрофілів, лімфоцитів та моноцитів. Показано, що корова інфекція середнього ступеня тяжкості без ускладнень асоціюється зі статистично значущим зниженням показника ІЗЛ та статистично значущим підвищенням ЛІ на початку захворювання з тенденцією до нормалізації в динаміці. Розвиток середньотяжкого перебігу захворювання з розвитком пневмонії характеризується статистично значущим підвищенням показника ІЗЛ на початку захворювання з тенденцією до нормалізації в динаміці, статистично значущим зниженням показника ЛІ з підвищенням в динаміці вище показників контрольної групи. Захворювання тяжкого ступеня тяжкості без ускладнень спостерігається за умови статистично значущого підвищення показника ІЗЛ на початку захворювання та підвищенням його в динаміці,

статистично значущого зниження показника ІЛ на початку захворювання з тенденцією до зниження. Тяжке захворювання з розвитком ускладнень розвивається на фоні статистично значущого підвищення показника ІЗЛ на початку захворювання та підвищення його в динаміці, статистично значущого зниження ЛП, що має тенденцію до подальшого зниження в динаміці.

Встановлено, що корова інфекція середнього ступеня тяжкості розвивається на фоні підвищення рівня тромбоцитів та їх активності без суттєвих порушень системи коагуляції, що призводить до ранньої та значної активації інших ланок імунної системи, тоді як захворювання тяжкого ступеня тяжкості спостерігається за умови тромбоцитопенії та низької активності тромбоцитів з гіперагрегацією, що може становити загрозу тромбозів.

При проведенні оцінки характеру цитокінової реакції хворих на корову інфекцію було продемонстровано, що тяжкість перебігу корової інфекції і розвиток ускладнень асоціюється з рівнями про- та протизапальних цитокінів, ІНФ α та ІНФ γ в сироватці крові на початку захворювання та динамікою приросту рівнів ІНФ α та ІНФ γ .

При вивченні характеру специфічної гуморальної імунної реакції пацієнтів, залучених у дослідження продемонстровано, що корова інфекція у дорослого населення розвивається на фоні низьких титрів специфічних антитіл і їх низької авідності.

Вивчення характеру змін системи комплемента, рівнів загальних імуноглобулінів та циркулюючих імунних комплексів у пацієнтів, залучених у дослідження, продемонструвало зниження активності комплемента та, зокрема, С3-компонента комплемента та підвищення рівнів загального імуноглобуліну Е та малих, середніх та великих циркулюючих імунних комплексів.

Аналіз аутоімунних реакцій пацієнтів з коровою інфекцією різного ступеня тяжкості продемонстрував, що при розвитку корової інфекції на тлі

активізації загального та специфічного імунітету спостерігається активізація аутоімунних реакцій. У всіх 4х групах пацієнтів рівні аутоантитіл до нативної ДНК (ADNA2), мікросом печінки та нирок (anti-LKM-1) та фосфоліпідів клітинних мембран не виходили за рамки референтних значень. При тяжкому перебігу захворювання з пневмонією пограничні значення аутоантитіл реєструються у значній кількості пацієнтів (66 %).

Під час вивчення особливостей експресії Toll-like рецепторів 9 типу на імунокомпетентних клітинах переферійної крові пацієнтів з коровою інфекцією було встановлено, що при середньотяжкому перебігу корової інфекції спостерігається більш високий рівень експресії TLR9, у порівнянні зі здоровими особами, а при тяжкому перебігу інфекції більш низький рівень експресії зазначених образ-розпізнаючих рецепторів.

Проведення кореляційного аналізу Пірсона, проведеного щодо показників в день надходження пацієнтів до стаціонару, продемонструвало наявність прямого кореляційного зв'язку між рівнем експресії TLR9 та рівнем у сироватці крові інтерферону альфа, інтерферону гамма та прозапальних цитокінів (ІЛ-1 та ІЛ-6). У відношенні протизапальних цитокінів – інтерлейкінів 4 та 10 – встановлено зворотній кореляційний зв'язок.

Проведене математичне моделювання тривалості перебування пацієнтів з коровою інфекцією у стаціонарі демонструє, що вона значною мірою залежить від приросту рівня ІНФа. Визначення рівню показника в день надходження пацієнта у стаціонар дозволить оптимізувати та покращити якість надання медичної допомоги, розрахувати та раціоналізувати витрати на лікування та скоротити тривалість періоду стаціонарного лікування при застосуванні імунокорегуючої терапії.

Наукова новизна отриманих результатів полягає у поглибленні вже існуючих та отриманні нових даних про роль імунної системи у розвитку, перебігу корової інфекції та виникненні ускладнень.

Вперше, на підставі отриманих даних, розроблено алгоритм моніторингу лейкоцитарних індексів клітинної реактивності (ЛКР), рівнів цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-10, ІНФ α , ІНФ γ), вірус-специфічних IgG-антитіл та їх авідності для прогнозування тяжкості перебігу корової інфекції та розвитку ускладнень на підставі якого отримано Свідоцтво на авторське право на «науковий літературний твір «Використання комбінації показників приросту рівнів інтерферонів альфа та гамма, авідності імуноглобулінів класу G та зміни показників індексу зсуву лейкоцитів крові у прогнозуванні тяжкості перебігу корової інфекції» № 102652 від 17.02.2021.

Дослідження стали підставою щодо теоритичного обґрунтування необхідності поглибленої діагностики хворих на корову інфекцію з середньотяжким та тяжким ступенем тяжкості захворювання.

Практичне значення отриманих результатів полягає у тому, що на підставі отриманих результатів розроблено та запропоновано до впровадження в практику охорони здоров'я алгоритм діагностики, який з урахуванням клініко-імунологічних даних на початку захворювання з високою вірогідністю дозволяє прогнозувати тяжкість перебігу корової інфекції.

За умови тяжкого перебігу кору для попередження розвитку аутоімунної патології рекомендовано дослідження рівня аутоантитіл до фосфоліпідів клітинних мембран, IgG до мікросом печінки та нирок (anti-LKM-1) та IgG до нативної ДНК (ADNA-2).

Запропоновано математичне прогнозування тривалості перебування пацієнтів у стаціонарі на підставі характеру їх імунореактивності.

Проведеними дослідженнями доведено, що особи з низьким титром захисних анти-корових IgG-антитіл та низькою їх авідністю складають групу ризику на захворювання коровою інфекцією. Цим особам рекомендовано проведення вакцинації проти кору.

Ключові слова: кір, цитокіни, імуноглобуліни, аутоантитіла, Toll-like рецептори, циркулюючі імунні комплекси, комплемент, кореляційний аналіз, математичне моделювання