

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ И НАУКИ УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ В. Н. КАРАЗІНА

*Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису*

ПОПОВА АЛІСА МИКОЛАЇВНА

УДК 616.98:578.825.13]-097:615.371

ДИСЕРТАЦІЯ
СТАН ПОСТВАКЦИНАЛЬНОГО ІМУНІТЕТУ ДО ДИФТЕРІЇ ТА
ПРАВЦІЯ У ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКУ З ЗАГАЛЬНИМ ІМУНІТЕТОМ І
ХАРАКТЕРОМ ІМУННИХ ПОРУШЕНЬ У ОСІБ З ВЕБ-ІНФЕКЦІЄЮ

Спеціальність 222 – Медицина (галузі знань 22 – охорона здоров'я)

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ А. М. Попова

Науковий керівник:
Лядова Тетяна Іванівна
доктор медичних наук, професор

Харків – 2026

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 моноклеоз (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 реєструвались 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 дефензину 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, дефензину 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 цитокини було значно більш вираженим, ніж у осіб, що мали захисні кількості АТ (AT^+) до дифтерії та правця. У обох групах (AT^+ та AT^-) 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 (AT^+) або не мали (AT^-) 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 цитокинів ІЛ-2, ІЛ-15, ІЛ-21 і ІЛ-23, які регулюють антитілоутворення і активність клітин «пам'яті», було запропоновано

проводити курс імунореабілітації імунікомпрометованих 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 імунікомпрометованих 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 імунідефіцитного 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, імунідефіцитна 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 костимулюючої 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 сформуванати тактику ведення осіб з ВЕБ-інфекцією та запропонувати науково обґрунтовані підходи до підвищення ефективності їх щеплення. Запропоновано вакцинацію імунокомпрометованих осіб підсилувати імуномодуляторами Т-ланки імунітету - Тималіном, який здатен забезпечити високий рівень поствакцинального імуного захисту.

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

SUMMARY

Popova A.M. The state of post-vaccination immunity to diphtheria and tetanus in relation to general immunity and the nature of immune disorders in persons with EBV infection. - Qualification scientific work in the form of a manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the specialty 222 - Medicine (branch of knowledge - 22 Health Care). V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, 2026).

Purpose of the study: To determine the state of post-vaccination immunity to diphtheria and tetanus in persons with EBV infection in relation to the state of general immunity and the nature of immune disorders and to suggest approaches to vaccination of this group of immunocompromised persons.

The dissertation study examined the state of post-vaccination immunity to diphtheria and tetanus in children and adults in relation to the state of general immunity, the nature of disorders in the immune system and its individual links, and the search for ways to increase the effectiveness of vaccination of immunocompromised individuals with EBV infection.

Materials and methods of the study. The study was carried out on the clinical basis of the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology of the V.N. Karazin Kharkiv National University, the KNP of the Kharkiv Regional Council “Regional Children's Clinical Hospital” and the KNP of the Kharkiv Regional Council “Regional Clinical Infectious Hospital”.

The level of antibodies to diphtheria and tetanus was determined in 83 children and 79 adults who had previously had acute infectious mononucleosis (AMI) (past infection), and in 27 children and 25 adults with chronic Epstein-Barr virus infection (CHEBVI) (remission stage). The study group included children aged 12–15 years (13.9 ± 1.1) and adults aged 18–24 years (22.0 ± 2.0). The control group consisted of 46 clinically healthy children and 41 clinically healthy adults of the appropriate age.

The immunological status was studied in 45 adults who had previously had acute infectious mononucleosis (AMI) (past infection) and in 32 adults with chronic Epstein-Barr virus infection (CHEBVI) (remission stage), who had antibodies (AB+) and did not have antibodies (AB-) simultaneously at a protective level to diphtheria and tetanus. The control group consisted of 20 healthy individuals of the appropriate age.

Levels of anti-diphtheria and tetanus antibodies were determined in serum by ELISA. The protective level of anti-diphtheria and tetanus antibodies according to WHO recommendations was considered to be > 0.1 IU/ml.

Among the indicators of immunological status, the population and subpopulation composition of peripheral blood lymphocytes (CD3+, CD4+, CD8+, CD22+, CD16+, CD95+, CD27+) was studied by flow laser cytometry on a FACS-Calibur device (USA); the level of sIgA, mIgA, IgM, IgG and complement in serum and saliva; phagocytic activity of blood leukocytes (FI, PF) and biocidity (BC) of phagocytes, NST test indicators; proliferative ability of blood lymphocytes in RBL with PHA; serum cytokine levels (IL-15, IL-23, IL-21, IL-10) and the potential of lymphocytes to produce IL-2, IL-4, IL-5, IL-10, IL-15, IL-21, IL-23 in in vitro cell culture; lysozyme and defensins in oropharyngeal secretion. The results of the studies were processed by the method of variational and correlational statistics using the program "Statistica 10.0 for Windows".

Research results. The conducted studies showed that in 74.9% of children who had severe AMI, and in 54.0% - in moderate form, there were no protective levels of AT to diphtheria toxin in the blood and, respectively, in 66.6% and 48.6% of children - to tetanus toxin.

In the control group of children, there was no protective level of blood pressure: to diphtheria - in 23.8%, to tetanus - in 13.0%. Minimal and low levels of blood pressure to tetanus toxin in children who had severe AMI were observed in 24.9%, in moderate AMI - in 32.4%, to diphtheria toxin, respectively - in 16.6% and 27.0% of children. In the control group of children, these indicators were as follows: to diphtheria toxin - in 23.8%, to tetanus toxin - in 13.0% of children.

Average levels of blood pressure to tetanus toxin in children who had severe AMI were recorded in 8.3%, in moderate AMI - in 18.9%, to diphtheria toxin, respectively - in 8.3% and 18.9%. No child had high titer antibodies to tetanus and diphtheria toxin (>3.0 IU/ml and >1.0 IU/ml).

In children of the control group, high levels of antibodies to tetanus toxin were observed in 15.2%, to diphtheria toxin - in 21.7%, and average levels, respectively, in 47.7% and 36.9%.

The study of the state of the immune system showed that in people who have had AMI and in patients with CHEBVI, and do not have a protective level of antibodies to diphtheria and tetanus in the oropharyngeal secretion, there is a significant decrease in sIgA by 47.5% and 31.0%, respectively, and a tendency to a decrease in the content of lysozyme and defensins compared to the control group of people. In individuals who have had AMI and patients with CHEBVI and who have protective levels of antibodies to these infections, the content of lysozyme, defensins and sIgA did not significantly differ from the control ($p>0.05$). In the population and subpopulation composition of peripheral blood lymphocytes of individuals who have had AMI and patients with CHEBVI in both groups with and without antibodies to diphtheria and tetanus, an imbalance is noted between the main groups of lymphocytes that control and regulate the body's immunoreactivity. In these groups of individuals, an increase in the content of CD22⁺, CD16⁺, CD8⁺, CD8⁺CD28⁻ cells in the peripheral blood is observed, and in individuals with CHEBVI compared to individuals who have had AMI, a decrease in the proliferative activity of T-lymphocytes, an increase in cells with the CD95⁺ marker, and a violation of the CD8⁺CD28⁺/CD8⁺CD28⁻ ratio are also recorded in both groups.

In individuals who have had AMI and patients with CHEBVI and do not have a protective level of AB to diphtheria and tetanus, in contrast to individuals who have protective AB to these infections, there is a more significant decrease in the content of CD3⁺, CD4⁺ - cells in the blood and the proliferative ability of T-lymphocytes, an imbalance between CD4⁺ and CD8⁺ - cells, an increased level of

CD8⁺CD28⁻ - cells that have suppressive properties, and an imbalance in the ratio of CD8⁺CD28⁺/CD8⁺CD28⁻, an increased content of cells with the CD95⁺ marker.

In individuals who have had AMI in both groups (AB⁺ and AB⁻), an increased level of IgA, IgM, IgG in the blood compared to controls is observed, at a higher level in individuals who have a protective level of AB to diphtheria and tetanus. In patients with CHEVBI, a significant increase occurred only in IgG in individuals with a protective level of AB to infections.

The study of the phagocytic link of immunity showed that in individuals of both groups (AB⁺ and AB⁻) who had suffered from AMI and patients with CHEVBI, a decrease in the absorption capacity of blood leukocytes (PF and FI) was observed, and in patients with CHEVBI, and biocidity.

In individuals who had suffered from AMI and patients with CHEVBI and did not have a protective level of AB to diphtheria and tetanus (AB⁻), all studied indicators of phagocytic activity (FI, FC, BC, NST-ind.) were significantly lower than in individuals with protective AB (AB⁺) to these infections.

In individuals with EBV infection, after clinical recovery, disorders in the immune system persist, affecting the T-, B- and phagocytic components of immunity. A greater decrease in immunoreactivity is recorded in individuals without a protective level of AB (AB⁻) than in individuals with protective AB (AB⁺).

In individuals who have had AMI and patients with CHEBVI, in both groups of individuals with AB⁺ and without AB⁻ to diphtheria and tetanus, a decrease in the blood of “memory” B cells is observed. In individuals with AMI, this decrease was 14.3% and 25.2%, respectively, in patients with CHEBVI - 27.4% and 40.8%.

It was found that under the influence of EBV infection (AMI and CHEBVI) the ability of lymphocytes to produce cytokines IL-2, IL-4, IL-5, IL-15, IL-21 and IL-23, which play a leading role in the regulation of antibody formation, decreases. This occurred to a greater extent in individuals with CHEBVI than in individuals after AMI. In individuals who do not have a protective level of AB (AB⁻) after

AMI and in patients with CHEBVI, the reduction in the potential to produce regulatory cytokines is significantly higher than in individuals who have protective AB (AB+) to diphtheria and tetanus. In both groups (AB+ and AB-), there is an imbalance between stimulatory (IL-2, IL-4, IL-5, IL-15, IL-21 and IL-23) and suppressive cytokines (IL-10), which regulate immune responses.

Among the indicators of general immunity in controlling specific immunity to diphtheria and tetanus in individuals with EBV infection, the most important are the total level of CD3+ cells in the blood, the ratio of T-helpers (CD4+) to T-suppressors (CD8+ CD28-), the level of IL-2, IL-15, IL-21, and the phagocytic activity of blood leukocytes.

Based on the study of the main indicators of innate and adaptive immunity, it has been proven that adaptive immunity is more vulnerable to EBV infection than innate. In individuals who had suffered from AMI and patients with CHEBVI who had (AB+) and did not have (AB-) diphtheria and tetanus, protective AB, the level of lysozyme, α -defenzymes in oropharyngeal secretion, complement in blood serum, the content of neutrophils, monocytes, and PC-lymphocytes in the blood were within the control group of individuals, and the indicators of phagocytic activity (PF, FI) of neutrophils and monocytes were slightly lower than in healthy individuals. In individuals who had suffered from AMI and patients with CHEBVI and did not have a protective level of AT, such indicators of adaptive immunity as the content of CD3+, CD4+, "memory" B-cells in the blood, the proliferative ability of T-lymphocytes, the potential of cells to produce IL-2, IL-4, IL-5, IL-15, IL-21 and IL-23 were significantly lower than in controls. Under the influence of EBV infection, both quantitative and qualitative indicators of adaptive immunity are suppressed.

Considering that the low level or absence of antibodies in the protective titer to diphtheria and tetanus in individuals with EBV infection is associated with a low content of T-lymphocytes in the blood, their low proliferative activity, low potential for the production of cytokines IL-2, IL-15, IL-21 and IL-23 that regulate antibody formation and the activity of "memory" cells, it was proposed to conduct

a course of immunorehabilitation of immunocompromised individuals before vaccination with the use of immunomodulators activating the T-link of immunity (Tymalin, Imodin), which will allow the formation of intense immunity mediated by IgG class antibodies in individuals with EBV infection.

The study of the influence of EBV infection on the immune mechanisms of the body's defense, determining the nature of immune disorders in individual links of immunity and establishing the types of disorders of immune response states allowed us to propose scientifically based approaches to the effectiveness of vaccination of immunocompromised individuals with EBV infection.

Scientific novelty. For the first time, a comprehensive assessment of the state of post-vaccination immunity to diphtheria and tetanus in relation to the state of general immunity in persons who have had AMI and with CHEBVI has been provided. It has been established that children and adults who have had AMI and with CHEBVI have a decrease in the level of protective antibodies and an increase in the percentage of patients who do not have a protective level of antibodies to these infections. It has been established for the first time with which disorders in the immune system the decrease in the level of post-vaccination antibodies to diphtheria and tetanus is associated. The links and stages of immune processes that lead to a violation of post-vaccination antibody formation have been determined.

It has been established that the decrease in the level of protective antibodies after AMI and in individuals with CHEBVI is closely related to the development of an immunodeficiency state, mainly with disorders in the T-link of immunity, a decrease in the functional activity of T-helpers, "memory" cells, and a violation of the cytokine-dependent T-cell mechanism of antibody formation regulation.

The nature of the immune system's response to EBV infection is given. Three types are outlined: normoreactive reaction, dysregulatory reaction, and immunodeficiency reaction. The changes in immunity that this is accompanied by are given.

The effect of EBV infection on innate and adaptive immunity has been elucidated for the first time. It has been established that adaptive immunity is more vulnerable to the action of EBV infection than innate immunity.

Correlations have been established between indicators of general immunity, the nature of immune disorders in individual links of the immune system and the level of protective antibodies in individuals who have had AMI and with CHEBVI.

For the first time, prognostic indicators of general immunity regarding the effectiveness of vaccination of immunocompromised individuals with EBV infection have been determined: low blood levels of lymphocytes with apoptosis markers, high expression of the costimulatory molecule CD28 on T-helpers, high potential of T-lymphocytes to produce regulatory cytokines of antibody formation.

The obtained data deepened the existing knowledge about the impact of EBV infection on the immune system, individual links of immunity, mechanisms of control and regulation of antibody formation, the relationship between general and post-vaccination immunity.

Practical significance of the obtained results. The obtained data indicate that in children and adults who have had AMI and with CHEBVI, there is a decrease in protective levels of antibodies to diphtheria and tetanus or their complete disappearance, which in turn indicates the need for extraordinary vaccination of such patients.

It has been established that individuals with low levels of protective antibodies or their absence have low general immunoreactivity. Such immunocompromised individuals are recommended to undergo an immunorehabilitation course aimed at restoring the body's immunoreactivity, taking into account prognostic indicators of vaccination effectiveness. It is proposed that when carrying out vaccination, in order to achieve long-term and intense immunity, to take into account the indicators of the functional activity of innate and adaptive immunity cells: phagocytic activity of blood leukocytes, blast-transforming ability of T-lymphocytes, the potential of T-lymphocytes to produce regulatory cytokines of antibody formation.

Recommendations for vaccination of immunocompromised individuals with EBV infection have been developed. (Appendix 1)

The obtained data allowed to form the tactics of managing individuals with EBV infection and to propose scientifically based approaches to increasing the effectiveness of their vaccination. It was proposed to strengthen the vaccination of immunocompromised individuals with immunomodulators of T-links of immunity - Tymalin, which is able to provide a high level of post-vaccination immune protection.

Keywords: EBV infection, post-vaccination immunity, general immunity, Epstein-Barr virus, infectious mononucleosis, chronic EBV infection, diphtheria antibodies, tetanus antibodies, immunocorrective therapy.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні результати дисертації:

1. Цитокінпродукуючаактивність лімфцитів крові у взаємозв'язку з напруженістю імунітету до дифтерії та правця у осіб, що перехворіли на ХВЕБІ / Лядова Т.І., Попова А.М., Волобуєва О.В., Козлов А.П., Дорош Д.М. *Східноукраїнський медичний журнал*. 2024. Т.12, № 2. С.415–421. [https://doi.org/10.21272/eumj.2024;12\(2\):415-421](https://doi.org/10.21272/eumj.2024;12(2):415-421). **Scopus** (Особистий внесок здобувача: концепція та дизайн дослідження, збір, аналіз та інтерпретація даних, написання та редагування статті).
2. Лядова Т.І., Попова А.М. Стан поствакцинального імунітету до дифтерії та правця у дорослих, що перехворіли на ВЕБ-інфекцію. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна*. Серія «Медицина». 2023. № 47. С.57–63. <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2023-47-06>. **Scopus** (Особистий внесок здобувача: збір, аналіз та інтерпретація даних, написання статті).
3. Попова А.М., Волобуєва О.В., Белозьоров І.В. Стан системного гуморального імунітету у хворих на вірус Епштейна–Барра (ВЕБ) інфекцію. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна*. Серія «Медицина». 2025. Т.33, №2(53). С. 246–255. <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-53-07>. **Scopus** (Особистий внесок здобувача: збір, аналіз та інтерпретація даних, написання та редагування статті).
4. Лядова Т.І., Попова А.М. Активність продукції цитокінів у осіб, що перехворіли на інфекційний мононуклеоз, у взаємозв'язку зі станом імунітету до дифтерії та правця. *Каразінський імунологічний журнал*. 2024. Т.7, № 1(13). С.63–71. <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2024-13-07>. **Scopus**

(Особистий внесок здобувача: концепція та дизайн дослідження, збір, аналіз та інтерпретація даних, написання та редагування статті).

5. Лядова Т.І., Попова А.М. Взаємозв'язок між характером перебігу захворювання, рівнем антитіл до правця та дифтерії та показниками загального імунітету у дорослих, які перехворіли на інфекційний мононуклеоз. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2023. № 11. С.29–36. <https://doi.org/10.26565/2617-409X-2023-11-04>.

(Особистий внесок здобувача: збір, аналіз та інтерпретація даних, написання статті).

6. Лядова Т.І., Попова А.М. Стан імунної системи та характер імунних порушень у взаємозв'язку з напруженістю імунітету до дифтерії та правця в осіб, які перехворіли на ХВЕБІ. *Інфекційні хвороби*. 2023. № 3. С. 38–42. <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2023.3.14203>.

(Особистий внесок здобувача: концепція та дизайн дослідження, збір, аналіз та інтерпретація даних, написання та редагування статті).

7. Лядова Т.І., Попова А.М. Вміст в периферичній крові В-клітин «пам'яті» у взаємозв'язку з рівнем антитіл до дифтерії та правця у осіб, що перехворіли на ВЕБ-інфекцію. *Імунологія та алергологія: наука і практика*. 2024. № 1. С. 36–41. <https://doi.org/10.37321/immunology.2024.1-05>.

(Особистий внесок здобувача: концепція та дизайн дослідження, збір, аналіз та інтерпретація даних, написання та редагування статті).

8. Стан вродженого та адаптивного імунітету у осіб з ВЕБ-інфекцією / Лядова Т.І., Попова А.М., Волобуєва О.В., Павлікова К.В. *Імунологія та алергологія: наука і практика*. 2025. № 3. С.35–40. <https://doi.org/10.37321/immunology.2025.3-05>

(Особистий внесок здобувача: концепція та дизайн дослідження, збір, аналіз та інтерпретація даних, написання та редагування статті).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

9. Клініко-імунологічна характеристика перебігу хронічного інфекційного мононуклеозу, спричиненого ВЕБ / Лядова Т.І., Попова А.М., Попов М.М., Саніна К.С., Маланчук С.Г., Сорокіна О.Г. *IV Національний форум імунологів, алергологів, мікробіологів та спеціалістів клінічної медицини* : матеріали науково-практичної конференції (19–21 жовтня 2022 р.). Харків, 2022. С. 38–39.
10. Взаємозв'язок характеру перебігу інфекційного мононуклеозу з показниками імунітету / Лядова Т.І., Попов М.М., Попова А.М., Волобуєва О.В. *IV Національний форум імунологів, алергологів, мікробіологів та спеціалістів клінічної медицини* : матеріали науково-практичної конференції (19–21 жовтня 2022 р.). Харків, 2022. С. 37–38.
11. Характер функціонування імунної системи у хворих на гостру і хронічну ВЕБ-інфекцію / Попов М.М., Лядова Т.І., Попова А.М., Волобуєва О.В., Козлов О.П. *IV національний форум імунологів, алергологів, мікробіологів та спеціалістів клінічної медицини* : матеріали науково-практичної конференції (19 – 21 жовтня 2022 р.). Харків, 2022. С. 53–54.
12. Попова А.М. Стан поствакцинального імунітету до дифтерії та правця у дітей, що перехворіли на ВЕБ-інфекцію. *Проблема сьогодення в педіатрії* : матеріали VIII щорічної науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю (23 лютого 2023 р.). Харків, 2023. С.22–23.
13. Попова А.М. Лікування хронічної ВЕБ-інфекції на сучасному етапі. *Актуальні питання сучасної медицини* : матеріали XIX міжнародної наукової конференції студентів молодих вчених та фахівців (15-16 грудня 2022 р.). Харків, 2022. С.186.
14. Лядова Т.І., Попова А.М. Вплив хронічної ВЕБ-інфекції на стан поствакцинального імунітету до дифтерії та правця у дітей. *V національний форум імунологів, алергологів, мікробіологів та*

- спеціалістів клінічної медицини* : матеріали науково-практичної конференції (25 – 26 травня 2023 р.). Харків, 2023. С.64–65.
15. Стан імунітету часто хворіючих дітей під час воєнного стану / Савво А.М., Попова А.М., Лядова Т.І., Волобуєва О.В. *Клінічна імунологія та алергологія в умовах війни: нові вимоги та досягнення* : Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю (6-8 березня 2025 р., м. Харків). *Імунологія та алергологія. Наука і практика. Додаток 1*. 2025. С.12.
16. Попова А.М. Антимікробний імунітет у осіб після захворювання на гострий інфекційний моноклеоз, який викликаний ВЕБ. Матеріали конференції молодих вчених ХНУ імені В.Н. Каразіна (10-11 квітня 2025 р.). Харків 2025. С. 165–166.
17. Лядова Т.І., Попова А.М. Стан Т-системи імунітету у хворих на хронічну ВЕБ-інфекцію. *Сьомий національний форум імунологів, алергологів, мікробіологів та спеціалістів клінічної медицини, присвячений, 180-річчю з дня народження Іллі Мечникова* : матеріали науково-практичної конференції (15 травня 2025 року, Харків). ТОВ «Видавництво «Юстон», 2025. С. 53–54.
18. Характер реагування імунної системи на ВЕБ-інфекцію / Попов М.М., Лядова Т.І., Волобуєва О.В., Попова А.М., Павлікова К.В. *Сьомий національний форум імунологів, алергологів, мікробіологів та спеціалістів клінічної медицини, присвячений, 180-річчю з дня народження Іллі Мечникова* : матеріали науково-практичної конференції (15 травня 2025 року, Харків). ТОВ «Видавництво «Юстон», 2025. С. 72–74.

ЗМІСТ

	Стор.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ	24
ВСТУП	25
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	34
1.1. Етіопатогенез ВЕБ-інфекції, характер перебігу і клінічні прояви, імунні порушення, лікування	34
1.2. Дифтерія. Правець: етіопатогенез, клініка, лікування, профілактика	47
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	52
2.1. Загальна характеристика осіб, що брали участь у дослідженні	52
2.2. Методи дослідження	54
РОЗДІЛ 3. СТАН ПОСТВАКЦИНАЛЬНОГО ІМУНІТЕТУ ДО ДИФТЕРІЇ ТА ПРАВЦЯ У ДІТЕЙ ТА ДОРΟΣЛИХ З ВЕБ-ІНФЕКЦІЄЮ	59
РОЗДІЛ 4. СТАН ІМУННОЇ СИСТЕМИ ТА ХАРАКТЕР ІМУННИХ РОЗЛАДІВ У ОСІБ З ВЕБ-ІНФЕКЦІЄЮ	75
РОЗДІЛ 5. ЦИТОКІНПРОДУКУЮЧА АКТИВНІСТЬ ЛІМФОЦИТІВ КРОВІ ТА СТАН КЛІТИН ПАМ'ЯТІ У ОСІБ З ВЕБ-ІНФЕКЦІЄЮ У ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКУ З НАПРУЖЕНІСТЮ ІМУНІТЕТУ ДО ДИФТЕРІЇ ТА ПРАВЦЯ	94
РОЗДІЛ 6. СПІВВІДНОШЕННЯ ВРОДЖЕНОГО ТА АДАПТИВНОГО ІМУНІТЕТУ У ОСІБ З ВЕБ-ІНФЕКЦІЄЮ	115
РОЗДІЛ 7. РЕКОМЕНДАЦІЇ ДО ЩЕПЛЕННЯ ПРОТИ ДИФТЕРІЇ ТА ПРАВЦЯ ІМУНОКОМПРОМЕТОВАНИХ ОСІБ З ВЕБ-ІНФЕКЦІЄЮ	129
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ ДАНИХ	132

ВИСНОВКИ	137
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	140
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	141
ДОДАТОК А	152
ДОДАТОК Б	157
ДОДАТОК В	159

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ,
СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ**

АГ	- антиген
АПК	- антигенпрезентуючі клітини
АТ	- антитіла
ВЕБ	- вірус Епштейна-Барр
ВЕБІ	- інфекція, викликана вірусом Епштейна-Барр
ІМ	- інфекційний мононуклеоз
ГКС	- глюкокортикостероїди
ІЛ	- інтерлейкін
МКХ-10	- міжнародна класифікація хвороб 10 перегляду
НСТ-тест	- тест з нітросинім тетразолієм
ПДС	- протидифтерійна сироватка
ПК	- природні кілери
РБТЛ	- реакція бласттрансформації лімфоцитів
РПГА	- реакція пасивної гемаглютинації
ФГА	- фітогемаглютинін
ХВЕБІ	- хронічна ВЕБ-інфекція
ЦІК	- циркулюючі імунні комплекси
ЦНС	- центральна нервова система
CD	- кластер диференціювання
HLA	- Human Leucocyte Antigens
Th	- Т-клітини хелпери

ВСТУП

Актуальність теми

ВЕБ-інфекція є однією із найпоширеніших інфекцій у світі. Вірусом Епштейна-Барр інфіковано близько 90 % населення земної кулі [1–9]. Захворювання спостерігається як у дітей, так і у дорослих, і може маніфестувати як у гострій, так і у хронічній формі. Вірус Епштейна-Барр здатний вражати імунокомпетентні клітини, викликати лімфаденопатію, гепато- та спленомегалію, довічно зберігатися в лімфоцитах організму, викликати імунодефіцитний стан [3, 8, 10–13].

Активна проліферація вірусу у лімфоїдних органах здатна призводити до їх структурних змін і зниження активності загального імунітету, зачіпаючи всі ланки імунної системи, викликаючи в них порушення комбінованого характеру, що в свою чергу, спричинює тривалий перебіг захворювання [14].

Серед інфекційних захворювань особливе місце посідають дифтерія і правець, небезпечні як для дітей, так і дорослих, здатні призводити аж до летального кінця. Токсини, що виробляють ці мікроорганізми, можуть вражати серце, нервову систему, нирки. Летальність від цих інфекцій сягає 10-70% [8].

Найефективнішим засобом боротьби з цими та іншими інфекціями є вакцинація. Наказом Міністерства охорони здоров'я «Про порядок проведення профілактичних щеплень в Україні та контроль якості й обігу медичних імунобіологічних препаратів» було затверджено календарний план щеплень від найбільш небезпечних інфекційних хвороб. Цей Календар включає обов'язкові профілактичні щеплення з метою запобігання захворюванням на дифтерію, кашлюк, кір, поліомієліт, правець, туберкульоз, що дозволяє зберігати життя та здоров'я мільйонам дітей та дорослих.

Зважаючи на те, що довгостроковість та напруженість поствакцинального імунітету тісно пов'язані з клітинами імунної системи, а вірус Епштейна-Барр має здатність вражати імунокомпетентні клітини і призводити до імунодепресії, надважливим є визначення ступеню захисту дітей та дорослих, що перехворіли на ВЕБ-інфекцію, від найпоширеніших та небезпечних інфекцій, подібних до дифтерії або правця, та запропонування підходів до підтримки високого рівня загального та специфічного імунітета з метою профілактики розвитку інфекційних захворювань і їх наслідків та запобігання епідеміям.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна: «Вивчення ролі імунних, автоімунних та метаболічних розладів у патогенезі та наслідках інфекційного процесу, що викликаний бактеріями, вірусами, вірусно-бактеріальними асоціаціями при гострому, затяжному та хронічному перебігу хвороби та удосконалення тактики лікування» (№ держреєстрації 0123U105022).

Дисертантом проведено дослідження стану поствакцинального імунітету до дифтерії та правця у пацієнтів, що перехворіли на ІМ, та з ХВЕБІ, у взаємозв'язку зі станом загального імунітету, вмістом цитокінів, клітин пам'яті, імунорегуляторних факторів антитілоутворення, проаналізовано характер імунних розладів, стан вродженого та адаптивного імунітету та запропоновано підходи до щеплення імунокомпрометованих осіб з ВЕБ-інфекцією.

Мета та завдання дослідження

Мета: Визначити стан поствакцинального імунітету до дифтерії та правця у осіб з ВЕБ-інфекцією у взаємозв'язку із станом загального імунітету і характером імунних розладів та запропонувати підходи до щеплення цієї групи імунокомпрометованих осіб.

Завдання дослідження:

1. Визначити вплив ВЕБ-інфекції на стан поствакцинального імунітету до дифтерії і правця та його напруженість у дітей та дорослих, що перехворіли на ІМ, та мають ХВЕБІ.

2. Вивчити стан загального імунітету та характер імунних порушень у осіб, що перехворіли на ІМ, та мають ХВЕБІ, у взаємозв'язку з напруженістю специфічного імунітету до дифтерії, правця та клітинами «пам'яті».

3. Вивчити цитокіновий статус та активність лімфоцитів щодо продукції регуляторних цитокінів антитілоутворення у взаємозв'язку з напруженістю імунітету до дифтерії та правця у осіб з ВЕБ-інфекцією.

4. Встановити показники загального імунітету в контролюванні специфічного імунітету до дифтерії та правця.

5. Вивчити вплив ВЕБ-інфекції на стан вродженого та адаптивного імунітету і визначити їх взаємозв'язок з напруженістю специфічного імунітету до дифтерії та правця.

6. Науково обґрунтувати та запропонувати підходи до щеплення імунокомпрометованих осіб з ВЕБ-інфекцією.

Об'єкт дослідження: гострий інфекційний мононуклеоз (паст-інфекція), хронічна ВЕБ-інфекція.

Предмет дослідження: стан загального та поствакцинального імунітету, характер імунних порушень у осіб з ВЕБ-інфекцією.

Методи дослідження

Загальноклінічні, імунологічні (визначення АТ до дифтерії та правця, рівня цитокінів, фенотипового складу лімфоцитів крові, вивчення фагоцитарної активності лейкоцитів крові), статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів

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 у осіб з ВЕБ-інфекцією 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 пов'язано переважно з розладами в Т-ланці імунітету, зниженням функціональної активності Т-хелперів, клітин «пам'яті», порушенням цитокінзалежного 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 та 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 у крові лімфоцитів з маркерами апоптозу, висока експресія костимулюючої молекули CD28 на Т-хелперах, високий потенціал Т-лімфоцитів у продукції регуляторних цитокінів 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. Пропонується під час проведення вакцинації, з метою досягнення довготривалого та напруженого імунітету, 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.

Основні матеріали й положення дисертаційної роботи впроваджені в навчальний процес, наукову і практичну роботу закладів вищої освіти, наукових установ, приватних, державних та комунальних некомерційних підприємств, підпорядкованих Міністерству охорони здоров'я України, НАМН та МОН України.

1. Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна МОН України (*Акт впровадження від 04.09.2025 р.*)
2. Харківський національний медичний університет МОЗ України (*Акт впровадження від 09.09.2025 р.*)
3. Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України (*Акт впровадження від 22.09.2025 р.*)
4. Івано-Франківський національний медичний університет МОЗ України (*Акт впровадження від 09.09.2025 р.*)
5. Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна МОН України (*Акт впровадження від 25.09.2025 р.*)
6. КНП ХОР «Обласна дитяча клінічна лікарня» (*Акт впровадження від 22.09.2025 р.*)
7. Ужгородський національний університет МОН України (*Акт впровадження від 22.09.2025 р.*)
8. КНП Міська поліклініка №6 ХМР (*Акт впровадження від 11.09.2025 р.*)

9. КНП Міська поліклініка №15 ХМР (*Акт впровадження від 09.09.2025 р.*)

10. Буковинський державний медичний університет МОЗ України (*Акт впровадження від 09.09.2025 р.*)

11. Амбулаторія Орленок (*Акт впровадження від 30.09.2025 р.*)

Особистий внесок здобувача

Дисертація є самостійною науковою роботою здобувача. На основі проведеного інформаційно-патентного пошуку та огляду літератури, автором спільно з науковим керівником розроблено концепцію дисертаційного дослідження, визначено тему, мету, завдання та обрано методи дослідження.

Дисертантом проведено дослідження та вивчення стану поствакцинального імунітету до дифтерії та правця у осіб, що перехворіли на ІМ, та з ХВЕБІ у взаємозв'язку із станом загального імунітету, вмісту цитокінів, клітин пам'яті, імунорегуляторних факторів антитілоутворення, проаналізовано характер імунних розладів, стан вродженого та адаптивного імунітету та запропоновано підходи до щеплення імунокомпрометованих осіб з ВЕБ-інфекцією.

Особисто автором здійснено статистичну обробку результатів дослідження, проаналізовано та узагальнено отримані результати, написані усі розділи дисертації. Основні положення, висновки та практичні рекомендації сформульовано спільно з науковим керівником.

Апробація результатів дисертації

Основні результати досліджень висвітлені та викладені у формі доповідей та тез на форумах і науково-практичних конференціях з міжнародною участю: IV Національний форум імунологів, алергологів, мікробіологів та спеціалістів клінічної медицини (19-21 жовтня Харків, 2022), VIII щорічна науково-практична конференція молодих вчених з

міжнародною участю «Проблеми сьогодення в педіатрії» (23 лютого Харків, 2023), XIX міжнародна наукова конференція студентів, молодих вчених та фахівців «Актуальні питання сучасної медицини» (Харків, 2022), V Національний форум імунологів, алергологів, мікробіологів та спеціалістів клінічної медицини (25-26 травня Харків, 2023), XX Міжнародна наукова конференція студентів, молодих вчених та фахівців «Актуальні питання сучасної медицини», присвячена 30-річчю відродження медичного факультету ХНУ (25-26 травня Харків, 2023), науково-практична конференція «Практика медицини військового часу» (5-6 грудня Харків, 2024), Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Клінічна імунологія та алергологія в умовах війни: нові вимоги та досягнення» (6-8 березня Харків, 2025), конференція молодих вчених ХНУ ім. В.Н. Каразіна (10 квітня Харків, 2025), VII Національний форум імунологів, алергологів, мікробіологів та спеціалістів клінічної медицини (15 травня Харків, Київ, 2025), засіданнях кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету ХНУ імені В.Н. Каразіна (2022 – 2025 рр.).

Публікації

За матеріалами дисертації опубліковано 18 наукових праць, у тому числі 8 наукових статей (з них 4 – у наукових фахових виданнях України, 4 – статті у журналах, включених до наукометричної бази Scopus), 10 тез у матеріалах наукових конференцій та форумів.

Структура та обсяг дисертації

Дисертаційна робота викладена на 167 сторінках і включає анотацію, вступ, огляд літератури, матеріали та методи дослідження, розділи власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів дослідження, висновки і

практичні рекомендації. Дисертація ілюстрована 38 таблицями і 33 рисунками. Бібліографічний список містить 110 джерел кирилицею і латиницею, і займає 11 сторінок.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Етіопатогенез ВЕБ-інфекції, характер перебігу і клінічні прояви, імунні порушення, лікування

ВЕБ-інфекція є однією із найпоширеніших інфекцій у світі. Вірусом Епштейна-Барр інфіковано біля 90-100% дорослого населення земної кулі і близько 50-80% – дитячого [1 – 9, 15].

Тривалий час ВЕБ-інфекцію поєднували з інфекційним мононуклеозом (ІМ), який найчастіше реєструвався у дітей, але на сьогодні він все частіше спостерігається і у дорослих [3, 16]. У розвинених країнах максимум зараження припадає на вік 15-18 років. Більшість маніфестних уражень при ВЕБІ спостерігається у чоловіків. При тому реактивація інфекції може виникати у будь-якому віці [8].

ВЕБ-інфекція здатна призводити до розриву селезінки, індукувати розвиток онкозахворювань, аутоімунних та лімфопроліферативних процесів, викликати імунодефіцитний стан та синдром хронічної втоми [3, 8, 16-18].

Вірус Епштейна-Барр належить до гамма-герпесвірусів людини 4-го типу. ВЕБ вперше був знайдений під час електронно-мікроскопічних досліджень клітин злоякісної лімфоми Беркітта. Антигенна структура вірусу представлена капсидним антигеном (VCA), ядерним антигеном (EBNA), ранніми АГ (дифузним EAD і локальним EAR), мембранними АГ (МА). Час появи і біологічна значущість цих антигенів неоднакові [7, 8]. Геном вірусу представлений двонитковою ДНК, в якій заковано близько 100 поліпептидів [4, 5, 8]. Віріон містить білковий капсид у формі ікосаедра діаметром 180 – 200 нм і суперкапсид – зовнішню ліпопротеїдну оболонку. Білки оболонки сприяють приєднанню вірусу до клітини [3, 7, 8]. Ген ВЕБ-інфекції складається з 172 капсимерів, які кодують більше 85 генів.

На підставі відмінностей вірусних ланцюжків і здатності трансформувати В-лімфоцити виділяють 2 штами ВЕБ: тип 1(А) і тип 2 (В) [19-22].

Штам А є величезно розповсюдженим, тоді як штам В виявляється переважно в центральній Африці й Новій Гвінеї. Можливе зараження одразу двома штамами вірусу.

Джерелом інфекції є хворі, у тому числі зі стертим перебігом захворювання. Вірус виділяється з носоглотки із слизом та слиною. Виділення ВЕБ може тривати близько 18 міс. від початку захворювання. Передається інфекція повітряно-краплинним шляхом. Лікарі Франції назвали інфекцію ВЕБ «хворобою женихів і поцілунків». Діти, зокрема, можуть бути заражені через іграшки, забруднені слиною хворої дитини або вірусоносія. До поширення інфекції може приводити спільне користування здоровими і хворими одним посудом, білизною. Можливі також гемоконтактний і статевий шляхи передачі ВЕБ, а також передача вірусу вертикальним шляхом від матері до плоду.

ВЕБ має тропізм до епітеліальних клітин ротової порожнини, В- і Т-лімфоцитів, нейтрофілів, макрофагів [7, 8, 23]. Вхідними воротами інфекції є дихальні шляхи. Потрапляючи до організму, вірус інфікує клітини епітелію глотки, В-лімфоцити мигдаликів піднебіння, що призводить до генералізації інфекції шляхом їх переміщення до інших лімфоїдних органів [8, 23-24].

Зараження В-лімфоцитів пов'язано з наявністю на них рецепторів CD-21 для ВЕБ [3, 25], які одночасно є рецепторами для С3 комплексу. Вірус, який проникає у клітину-господаря, вбудовує свою ДНК в її геном. ВЕБ, що знаходиться в латентній формі, забезпечує довічне персистування в організмі [2, 3, 8]. Активне розповсюдження інфікованих В-лімфоцитів в організмі приводить до інфільтративних змін у лімфоїдних органах і розвитку відповідної симптоматики, характерної для ВЕБ-інфекції [2, 8]. Під час первинного зараження до процесу залучається близько 20 % циркулюючих у крові В-лімфоцитів. Проникнувши у лімфатичні вузли, печінку, селезінку,

вірус викликає в них гіперпластичні процеси, що супроводжуються проліферацією лімфоїдних клітин і виходом їх у кров. Морфологічно, під час гострого періоду захворювання, при біопсії лімфатичних вузлів реєструють проліферацію ретикулярної і лімфоїдної тканини, що супроводжується появою мононуклеарів великих розмірів та порушенням кровотоку [8, 26]. Подібні зміни також мають місце в мигдаликах і паратонзиллярній тканині. У селезінці відбувається гіперплазія фолікулів, набряк та інфільтрація її капсули мононуклеарами. Мононуклеари з широкою цитоплазмою можуть з'являтися у легенях, нирках, ЦНС. Вірусні частинки містяться і продукуються у В-лімфоцитах. Поліклональна трансформація В-клітин приводить до продукції низькоафінних гетерогенних АТ. Гетерофільні антитіла з'являються протягом одного тижня після розвитку симптомів захворювання і досягають максимуму концентрації між першим і п'ятим тижнем та можуть зберігатися протягом року. У близько 10% хворих на ІМ гетерофільні АТ не з'являються.

У більшості випадків первинне інфікування ВЕБ не приводить до будь-яких клінічних проявів і може діагностуватися лише за наявністю специфічних АТ до збудника. У частини осіб з ослабленою імунною системою перше інфікування здатне приводити до розвитку інфекційного мононуклеозу [11, 27].

Реплікація вірусу у ВЕБ-інфікованих клітинах приводить до реактивації Т-клітин, у результаті чого розростається лімфоїдна тканина. Поліклональна активація В-клітин є провідним фактором у продукції антитіл і вірусних білків. Під час гострої фази інфекційного мононуклеозу від 1 до 100 В-клітин периферичної крові інфіковані ВЕБ, тоді як після одужання тільки 1 на 1 мільйон В-клітин виявляється інфікованою [28].

ВЕБ може перебувати в організмі людини у двох формах: літичній, що проявляється клінічною картиною інфекційного мононуклеозу та латентній, коли вірус існує у вигляді епісоми. При латентній формі експресується лише 10 АГ, залежно від спектру яких розрізняють 3 види латенції [1, 23, 29].

За першого типу латенції експресується ядерний АГ1 (EBNA-1), який асоціюється з реплікацією вірусної ДНК [30], і два види РНК, значення яких залишається невідомим. Такий тип латенції характерний для вірусу клітин лімфоми Беркитта [31].

Другий тип латенції зустрічається при назофарингеальній карциномі і лімфогранулематозі. Додатково до EBNA-1, продукуються латентні мембранні протеїни LMP-1 і LMP-2. LMP-1 має онкогенну активність, запобігаючи апоптозу за рахунок індукції протоонкогена bcl-2. LMP-2 підтримує вірус у латентному стані, запобігаючи його реактивації [32, 33].

За третього типу латенції, додатково до перших двох, синтезуються EBNA-2, 3, 4, 5, 6. Зокрема, EBNA-2 регулює експресію латентних генів. Такий тип латенції характерний для ВЕБ-обумовлених лімфопроліферативних процесів та Т-клітинних лімфом [33-36].

Перехід з латентного до літичного циклу ВЕБ-інфекції забезпечується низкою генів, відповідальних за вірусну реплікацію [37, 38]. Літичний цикл інфекції характеризується продукцією віріонів-нащадків і руйнуванням клітин господаря [32-34].

За даними Казмірчука В.Є., ВЕБ властиві три механізми ухилення від імунного контролю, що забезпечують його тривалу персистенцію в організмі [32]:

- при латентній формі інфекції продукується незначна кількість АГ вірусу.
- під час періоду реконвалесценції експресуються лише EBNA-1 і LMP-2. Гени, асоційовані з EBNA-1, підтримують вірусну ДНК в активному стані у проліферуючих В-лімфоцитах.
- гени, асоційовані з LMP-2, дозволяють вірусу залишатися в латентному стані й обмежувати продукцію АГ, перебувати у клітинах імунної системи в мінімальних кількостях [39, 40].

ВЕБ синтезує білок, ідентичний людському ІЛ-10, який пригнічує активність макрофагів, Т-лімфоцитів і НК-клітин, сприяючи посиленню трансформації і проліферації В-клітин [41, 42].

При хронічній ВЕБ-інфекції на інфікованих клітинах експресується менше молекул, які розпізнаються ЦТЛ, тому повного знищення уражених В-лімфоцитів не відбувається [32, 39, 42].

У крові реконвалесцентів довічно циркулюють Т-клітини пам'яті, які здатні знищувати уражені В-лімфоцити після реактивації. Також довгий період у крові зберігаються віруснейтралізуючі антитіла, які здатні захищати організм від повторної інфекції [28, 37].

В основі хронізації процесу або розвитку ускладнень при ВЕБ-інфекції лежить неефективна реакція імунної системи, яка не запобігає дисемінації вірусу і його повній елімінації. Часто після перенесеного інфекційного мононуклеозу у пацієнтів розвивається вторинний імунодефіцит, що є причиною розвитку бактеріальних ускладнень.

Первинна (гостра) ВЕБ-інфекція може мати безсимптомну форму, коли клінічна симптоматика відсутня, але лабораторно реєструється вірусна активність. У вигляді гострого захворювання ВЕБ-інфекція може проявлятися, як респіраторний синдром та інфекційний мононуклеоз, а також переходити в хронічну форму (хронічна ВЕБ-інфекція) [8, 44-48].

Є окремі повідомлення про розвиток внутрішньоутробної ВЕБ-інфекції [28, 46]. Активна ВЕБ-інфекція під час вагітності здатна викликати ранню загибель плоду, розвиток передчасних пологів або народження дитини з вадами розвитку: вроджена катаракта, крипторхізм, зміна кісток за типом «стебла селери», кардити, енцефаліти, пневмонії, гепатити [47].

За МКХ-10 виділяють такі нозологічні форми, пов'язані з ВЕБ-інфекцією: В 27.0. Гамма-герпесвірусний інфекційний мононуклеоз; Д 82.3. Імунодефіцит унаслідок спадкової дефективної відповіді на ВЕБ (лімфопроліферативна хвороба, пов'язана з Х-хромосомою); С 83.7. Лімфома Беркітта; С 11. Злоякісна назофарингеальна пухлина.

З ВЕБ-інфекцією на цей час пов'язують багато синдромів і хвороб. Науковці асоціюють з ВЕБ хворобу Ходжкіна, деякі неходжкінські лімфоми, синдром хронічної втоми, синдром Стівенса-Джонсона, розсіяний склероз, аутоімунні захворювання, лімфопроліферативні процеси [8, 35, 36, 44, 46, 49-52].

На цей час відокремлюють первинну (гострий інфекційний процес – інфекційний мононуклеоз) і хронічну ВЕБ-інфекцію [8, 10, 12].

Інфекційний мононуклеоз зазвичай починається з продромального періоду у 2-3 дні, який проявляється втомою, млявістю, зниженням апетиту. За розвитку хвороби, під час гострого періоду, температура тіла підвищується до 38-39 °С, з'являються головний біль, закладеність носа, пітливість, неприємні відчуття у горлі під час ковтання. У перші 3-5 днів діагностується гострий тонзиліт, збільшення лімфатичних вузлів, печінки і селезінки. Період гарячки може триматися від 4 днів до 4 тижнів і довше. Лімфаденопатія є найбільш типовим проявом ВЕБ-інфекції. Насамперед, збільшуються шийні лімфовузли. Вони еластичні, рухомі, не спаяні між собою, шкіра над ними не змінена. Також можуть збільшуватися пахвові, бронхо-легеневі, середостінні лімфатичні вузли. Одночасно у хворих розвиваються симптоми гострого тонзиліту і фарингіту. На мигдаликах можуть з'являтися нальоти перламутрово-білого та кремового кольору.

Постійним симптомом ІМ є збільшення печінки і селезінки. Зазвичай збільшення селезінки спостерігається у перші дні хвороби. Нормалізація її розмірів реєструється на 2-3 тижні захворювання. Максимальним є збільшення печінки на 4-10-й день хвороби.

За розвитку ІМ може з'являтися висип плямистого, плямисто-папульозного, уртикарного та геморагічного характеру. Зберігається він недовго і безслідно зникає. Спеціальної терапії не потребує. Деякі автори зазначають, що у хворих на ІМ можуть бути такі патологічні стани шкіри як багатформна еритема, вузлувата еритема, акроціаноз, лихеноїдний парапсоріаз, холодна кропив'янка [53].

У багатьох хворих на ІМ спостерігається висока і широка колонізація мигдаликів різноманітними збудниками: *E.coli*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pyogenes*, що на думку дослідників, повинно враховуватися при виборі медикаментозної терапії [54].

Гузь О.В. (2022) вважає, що клініко-параклінічні особливості перебігу ІМ залежать від мікробної флори із слизової носо- та ротоглотки хворого. При виявленні *S.pyogenes* частіше спостерігаються виражені симптоми інтоксикації, збільшення лімфатичних вузлів, селезінки, печінки та лакунарний тонзиліт [55].

Виділення *S.pyogenes* із слизової оболонки носоглотки на ранніх етапах маніфестації ІМ може бути предиктором не тільки агравації хвороби, а й тривалого збереження певних клінічних проявів [55].

Романюк Л. Б., Клименко Х.П. (2022) наголошують, що у мікробіомі ротоглотки дітей, хворих на ВЕБ-інфекцію, суттєво переважають β -гемолітичні *Streptococcus spp.* Поява *Enterobacter spp.*, *E.coli* та збільшення кількості грибів *Candida* є індикатором зниження рівня колонізаційної резистентності слизової [68]. Автори вважають, що за ВЕБ-інфекції у дітей призначення антибіотиків показано лише у випадку активації бактеріальної флори та після попереднього визначення чутливості найпоширеніших представників цього мікробіому до антибіотиків. Гузь О.В. (2022) наголошує, що однією зі складових лікування ІМ є санація ротоглотки на *S.pyogenes* антибіотиками [55].

За даними багатьох науковців, ІМ має переважно сприятливий перебіг, проте, з'являються поодинокі публікації, в яких описують важкий перебіг, що ускладнюється ураженням серцево-судинної системи, підшлункової залози, печінки, нирок [4, 57-62].

Прогнозування перебігу та наслідків ІМ залежить від окремих вірусних факторів та ступеню ураження імунної системи, генетичної схильності до тих чи інших ВЕБ-асоційованих захворювань, а також від впливу зовнішніх

чинників (стрес, інфекції, операційні втручання, несприятливий вплив навколишнього середовища), які здатні ушкоджувати імунні механізми захисту [63]. Після перенесеного ІМ не завжди спостерігається поновлення імунного балансу, і тривалий час зберігаються зміни в гемограмі [17, 64].

Гострий інфекційний процес може завершуватися клінічним одужанням, розвитком латентної форми і хронічної ВЕБ-інфекції [8, 44, 46, 49].

Клінічне одужання не супроводжується елімінацією збудника з організму людини. В подальшому інфекція набуває латентного перебігу впродовж всього життя. На тлі імуносупресії стає можливою реактивація інфекційного процесу. Реактивована форма герпесвірусної інфекції є наслідком відновленої повноцінної реплікації вірусної ДНК та інтенсивної репродукції після латенції або персистенції віруса, має найрізноманітніші клінічні прояви, від субклінічної вірусемії до тяжких уражень органів та систем: енцефаліт, полірадікулоневрит, гепатит, лімфопроліферативні стани тощо [65, 66].

Хронічна ВЕБ-інфекція може протікати у вигляді активної хронічної форми (АХ ВЕБІ), генералізованої форми, атипової форми, латентної форми, синдрому хронічної втоми [47]. Слід зазначити, що на цей час загальноприйнятої клінічної класифікації ВЕБ-інфекції не існує [8].

Хронічна активна ВЕБ-інфекція характеризується клінічними симптомами, подібними до інфекційного мононуклеозу, протягом 6 місяців та довше, з частими рецидивами.

За генералізованої форми хронічної ВЕБ-інфекції спостерігається ураження нервової системи у вигляді енцефаліту, полінейропатії, менінгіту, а також ураження інших органів у вигляді міокардиту, гломерулонефриту, гепатиту, пневмонії, увеїту [8, 18, 46].

Атипова форма хронічної ВЕБ-інфекції характеризується тривалим субфебрилітетом, астеничним синдромом, емоційною лабільністю, порушенням сну, когнітивними порушеннями, міалгією, артралгією,

лімфоаденопатією, гепатоспленомегалією, дискомфортом у горлі, висипами на шкірі, приєднанням інших герпесвірусних інфекцій, захворювання має хвилеподібний перебіг. Для інфекції характерна тривала й стійка симптоматика від 6 місяців до багатьох років [8, 18, 46].

За латентної або безсимптомної форм у хворого відсутні будь-які клінічні прояви, але має місце лабораторно підтверджена персистенція вірусу [8, 18, 46].

За ВЕБ-інфекції можуть виникати різні види ускладнень. Під час ІМ зустрічаються розрив селезінки, менінгіт, енцефаліт, паралічі, гемолітична анемія, гіпотромбоцитарні кровотечі, фаринготрахеальна обструкція, міокардит, перикардит, увеїт. Хронічна ВЕБ-інфекція ускладнюється у імунокомпрометованих осіб розвитком гострої дихальної недостатності, кровотеч, уражень ЦНС.

ВЕБ є визнаним канцерогеном, який включено до групи 1 за класифікацією канцерогенних агентів Міжнародного агентства по дослідженню рака. Нині доведена причетність ВЕБ до виникнення таких захворювань, як злоякісна лімфома Беркітта, назофарингеальна карцинома, В-клітинна лімфома. Також ВЕБ асоціюють з недиференційованими карциномами тимусу, молочної залози, шийки матки, слинних залоз, легенів, гортані, шлунку [67-71]. ВЕБ здатний бути тригером у розвитку розсіяного склерозу, Х-пов'язаного лімфопроліферативного синдрому, хвороби Альцгеймера [72-74]. Крім того, ВЕБ асоціюється з системним червоним вовчаком, ревматоїдним артритом, хворобою Крона, неспецифічним виразковим колітом, синдромом Шегрена [28, 75-80]. Окрім того, ВЕБ здатний викликати розвиток синдрому хронічної втоми, імунодефіцитні стани [13].

Діагностика ВЕБ-інфекції ґрунтується на анамнестичних, клінічних та лабораторних даних.

У клінічному аналізі крові хворих на ІМ під час перших днів хвороби характерною є лейкоцитопенія, яка далі змінюється на лейкоцитоз із значним

збільшенням одноядерних клітин – лімфоцитів та моноцитів. При тому зменшується відсоток сегментоядерних нейтрофілів. ШОЕ збільшується незначно. Найхарактернішою особливістю захворювання на ІМ є наявність в крові атипових мононуклеарів, які мають велике, асиметрично розташоване в клітині, губчасте ядро. Протоплазма клітин широка, базофільна, містить ніжну азурофільну зернистість. Кількість атипових мононуклеарів може сягати 20% усіх лейкоцитів і більше. Вони з'являються на 2-3 день хвороби і спостерігаються у крові протягом 3-4 тижнів, іноді до 2 місяців і більше. При ураженні печінки помірно підвищується активність АЛАТ та АсАТ, рівень білірубину у крові [24].

За гострого інфекційного процесу у крові з'являються специфічні АТ до збудника EBV: анти-VCA IgM+, анти-VCA IgG+/-, анти-EA IgG+. У крові методом ПЛР реєструється ДНК вірусу (+), у слині - + [81-85].

Титри АТ до раннього АГ підвищуються протягом 3-4 тижнів, а потім швидко знижуються до рівня, що не визначається. IgM до VCA утворюються з появою перших клінічних проявів, досягають максимуму за 2-3 тижні і зникають впродовж 3-4 місяців. Після появи симптомів також підвищується рівень IgG до VCA і набуває високих значень за 2-3 місяці. Ці антитіла зберігаються у крові протягом всього життя. Антитіла до EBNA починають з'являтися в період реконвалесценції і також довічно зберігаються.

За хронічного перебігу ВЕБ-інфекції у крові виявляються АТ: анти-VCA IgM+/-, анти-VCA IgG+/-, анти-EA IgG+/-, анти-EBNA IgG+. ДНК вірусу у крові - +/-, у слині - +.

Перебіг ВЕБ-інфекції характеризується значними змінами в імунному статусі хворих [86]. У період розпалу захворювання на ІМ у периферичній крові пацієнтів на фоні підвищеного вмісту лейкоцитів відбувається достовірне підвищення відносної кількості лімфоцитів порівняно із здоровими особами. У крові хворих спостерігається підвищення кількості CD3⁺-, CD4⁺-, CD8⁺-, CD16⁺-, CD20⁺-лімфоцитів. Також зростає вміст Th1-клітин і має місце тенденція до зниження кількості Th2 клітин та розвиток

дисбалансу у їх співвідношенні Th1/Th2, з боку гуморального імунітету спостерігається зростання рівнів IgA і IgM [87, 88].

У період реконвалесценції у хворих на ІМ спостерігається зниження відносного вмісту лімфоцитів у крові, вмісту Т-клітин з маркерами CD4⁺ і CD8⁺, але їх відсоток перевищує значення здорових осіб. Також у хворих залишаються підвищеними кількість В-лімфоцитів (CD20⁺), клітин CD95⁺ і DR3 у крові [87]. В результаті досліджень було доведено, що за рівного, спокійного перебігу ІМ і трансформації у паст-інфекцію, у хворих спостерігається більш активна реакція клітинного імунітету, ніж гуморального, яка виявлялася підвищенням вмісту в крові Т-клітин з маркерами CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺ і зсувом Th-клітин у бік Th1-клітин. З боку гуморального імунітету спостерігалось значне підвищення рівня IgA і IgM в крові [87].

За трансформації ІМ в хронічну персистуючу форму, реакція імунної системи з боку Т-ланки імунітету була менш активна, ніж при трансформації ІМ в паст-інфекцію. У цієї групи хворих спостерігалось помірне підвищення кількості Т-клітин (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺), НК-клітин (CD16⁺) і переважне підвищення Th2 порівняно з Th1, що забезпечувало зсув відношення Th1/Th2 у бік Th2. У гуморальній ланці імунітету спостерігалось достовірне підвищення IgG [26, 87, 89, 90]. У хворих на ВЕБ-інфекцію збільшувався рівень МСР-1 [91].

Також у дослідженнях було встановлено, що у 60% хворих інфекційний мононуклеоз здатний трансформуватися в паст-інфекцію без хронізації, а у 40% може переходити в хронічну персистуючу форму [87].

При ХВЕБІ встановлено зменшення вмісту Т-лімфоцитів у крові, зменшення проліферативної активності Т-лімфоцитів; збільшення кількості CD8⁺CD28⁺ та CD20⁺-лімфоцитів, підвищення вмісту Th2 та вмісту Th3; зсув Th1/Th2 у бік Th2, що свідчить про пригнічення клітинної ланки імунітету та розладу механізмів контролю за захисними імунними реакціями. З боку

гуморальної ланки імунітету відмічається зростання кількості IgG та ЦІК [92,93].

У хворих порушена здатність фагоцитуючих клітин поглинати чужорідні частинки та їх перетравлювати. У цитокиновій мережі фіксуються розлади та дисбаланс між регуляторними цитокінами, що блокують розвиток повноцінної захисної противірусної імунної реакції. У хворих на ХВЕБІ, на відміну від хворих на ІМ, спостерігається підвищення рівнів аутоантитіл до ДНК, антифосфоліпідних АТ, АТ до мікросом печінки та нирок у крові [14].

У результаті досліджень було доведено, що регуляція імунної відповіді на ВЕБ-інфекцію здійснюється як через цитокинову мережу, так і мікро-RNA [90, 94].

На цей час розроблена математична модель прогнозування перебігу ІМ, викликаного вірусом Епштейна-Барр [95].

До лікування ВЕБ-інфекції є різні підходи. Вважають, що неускладнений ІМ не потребує призначення противірусної терапії, а адекватна противірусна терапія показана тільки в разі тяжких або ускладнених форм, а також імунокомпрометованим пацієнтам. На даний момент часу, основою терапії гострих форм ІМ є симптоматичне лікування [8, 16, 17, 75, 96].

Проте, на думку низки фахівців, це положення заслуговує на критику, оскільки на першу добу хвороби не завжди зрозуміла справжня тяжкість перебігу, а ускладнення ІМ формуються зазвичай тільки наприкінці гострого періоду. Більше того, ряд тяжких, а часом смертельних, ускладнень можуть розвиватися через багато років після первинної інфекції, тому значення адекватної противірусної та імунотропної терапії під час первинної інфекції є обґрунтованим і доцільним [23, 28, 97-99]. Пацієнти з персистуючою ВЕБ-інфекцією повинні проходити терапію у випадку так званої симптоматичної персистенції. Хворим з реактивованими формами рекомендовано противірусне лікування у всіх випадках [32, 47, 66, 96, 99-103].

Сьогодні для лікування ХВЕБІ пропонують ацикличні нуклеозиди – інгібітори вірусної ДНК-полімерази (Ацикловір, Валацикловір, Ганцикловір, Фамцикловір, Фоскарнет, Пенцикловир). На думку О.І. Сміяна, Т.П. Бинда, на цей час немає ефективних засобів пригнічення реплікації вірусу Епштейна-Барр [104]. Ацикловір, як антивірусний препарат, не проявляє за ІМ ефективною дію [8]. При терапії ХВЕБІ із застосуванням ацикловіру кількість інфікованих В-лімфоцитів не змінюється, швидкість інволюції патологічних симптомів захворювання недостовірна, зменшення рівня вірусної реплікації не є тривалим і стабільним. У тяжких випадках ІМ показане застосування короткого курсу ГКС [8]. Деякі автори вважають що валацикловір, ганцикловір та фоскарнет здатні пригнічувати реплікативну активність ВЕБ [8]. Але ці препарати викликають побічні ефекти з боку серцево-судинної, нервової систем, травного тракту, а також зумовлюють нейтропенію, анемію, тромбофлебіт. У лікуванні ХВЕБІ використовуються препарати рекомбінантного ІНФ α і індуктори ІНФ α та ІНФ γ . Лядова Т.І. та інш. рекомендують використовувати Алокін-альфа та Віферон у лікуванні цієї групи хворих [14]. Відомо, що Інозин пранобекс здатен індукувати виробку ІНФ α та ІНФ γ . І.С. Марков, В.Є. Казмірчук повідомляли про високу клінічну ефективність гіперімунного імуноглобуліну при важких формах ВЕБІ [100]. Проте, Голубовська О.А. вважає, що використання специфічних імуноглобулінів у лікуванні переважної більшості хворих на ІМ є недоцільним [66]. За важких форм ВЕБІ пропонується ВВІГ в разовій дозі 3-4 мл/кг на добу (0,15-0,2 г/кг на добу), від 1 до 5 ін'єкцій на курс лікування. Курсова доза не повинна перевищувати 2 г на 1 кг маси тіла [8]. Деякі дослідники в комплексному лікуванні хворих на ВЕБІ рекомендують використання «Протефлазід» та «Флавозід» [47].

З метою імунокорекції в лікуванні хворих на ІМ може бути використаний нуклекс (рибонуклеїнова кислота) в складі комплексної терапії [105]. Препарат здатний стимулювати процеси метаболізму у клітинах, підсилювати біосинтез ендогенних нуклеїнових кислот, протеїнів і

специфічних ферментів, стимулювати репаративні процеси макроергічних сполук, таких, як АТФ. Автори рекомендують призначення нуклексу (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 [105].

На цей час у світі ведуться дослідження з розробки вакцини проти ВЕБ.

Слід зазначити, що до цього часу в світі не розроблені вакцини проти ВЕБ, які могли б контролювати розвиток цієї інфекції і запобігати тяжкому перебігу та розвитку ускладнень.

1.2. Дифтерія. Пращець: етіопатогенез, клініка, лікування, профілактика

Пращець і дифтерія в ХХІ столітті залишаються важливою медичною і соціальною проблемою через повсюдне поширення, тяжкий перебіг захворювань, розвиток ускладнень і високу летальність.

Дифтерія – гостре інфекційне захворювання, яке викликане бактерією *Corynebacterium diphtheria*.

Збудник *Corynebacterium diphtheria* – це грампозитивна паличка, аероб, що не утворює спор і капсул [9]. Основним фактором патогенності збудника є екзотоксин, який має виражену тропність до клітин слизових оболонок, міокарда, нервової системи, нирок. Екзотоксин дифтерії є одним з найсильніших у природі, поступається лише ботулінічному і прашцевому, складається з двох фракцій, А і В. Фракція В забезпечує зв'язування токсину з клітинами і проникнення фракції А в тканини. Фракція А забезпечує цитотоксичний ефект.

За інфікування збудником ротоглотки розвивається місцева запальна реакція. Першими проявами хвороби є набряк і катаральне запалення слизової оболонки мигдаликів. Згодом токсин проникає у клітини слизової оболонки, де утворює вогнище місцевого некрозу. Надалі під дією тромбокінази утворюються характерні фібринові плівки, які покривають слизові покриви. Ці плівки здатні покривати мигдалики, ротоглотку, носову

порожнину, гортань, трахею, бронхи. Продукований бактеріями токсин проникає вглиб тканин і по лімфатичних шляхах потрапляє до лімфатичних вузлів, де викликає токсичний лімфаденіт і набряк прилеглих тканин. Токсин уражує кардіоміоцити, олігодендрогліоцити, лімфоцити, клітини артерій, тромбоцити, гранулоцити, призводить до порушення їх функціонування.

Інфекційний процес може протікати у субклінічній формі (носійство *C. diphtheria*), бути легким, середньої тяжкості і тяжким.

Основним критерієм тяжкості перебігу є ступінь інтоксикації. Згідно з МКХ-10 розрізняють: дифтерію глотки, дифтерію носоглотки, дифтерію гортані, дифтерію шкіри, дифтерію неуточнену та інше [8].

Найчастішими ускладненнями дифтерії є міокардит, ураження нервової системи, нирок. Основними причинами смерті за захворювання на дифтерію є ураження серця, асфіксія за дифтерії дихальних шляхів, ДВЗ – синдром із розвитком ГНН або гострого респіраторного дистрес-синдрому, приєднання вторинної бактеріальної інфекції. Лабораторна діагностика дифтерії передбачає бактеріологічне дослідження, визначення токсигенності штаму, постановку РПГА з парними сироватками з метою визначення специфічних АТ.

Основним засобом лікування хворого на дифтерію є протидифтерійна сироватка (ПДС), яка нейтралізує токсин, що циркулює в крові, і не впливає на токсин, який знаходиться внутрішньоклітинно. Антитоксичну специфічну терапію обов'язково поєднують із антибактеріальними засобами [8]. Також проводять патогенетичну терапію, спрямовану на зменшення інтоксикації, нормалізацію гомеостазу і діяльності серцево-судинної системи.

Профілактика дифтерії містить планову вакцинацію і ревакцинацію населення згідно з Національним календарем щеплень. Використовуються вакцини АКДП, АКДП-М, АД-М, основою яких є адсорбований дифтерійний анатоксин.

Правець – гостра інфекційна хвороба, яку викликає анаеробна бактерія *Clostridium tetani*. Хвороба характеризується ураженням нервової системи та

проявляється періодичними генералізованими клонічними судомою на фоні постійного тонічного напруження скелетних м'язів [8]. Повець може виникнути після будь-яких травм із пошкодженням шкіри та слизових оболонок, забруднених спорами збудника. У світі щорічно хворіють на повець приблизно 4 млн людей та гине майже 1 мільйон [8]. Навіть у випадку застосування найсучасніших методів лікування, у розвинених країнах помирає 30 - 60% госпіталізованих хворих. В Україні за 2015-2020 рр. летальність від правця перевищила 60%. Сприйнятливість до правця висока. Після перенесеного захворювання не формується напружений імунітет внаслідок слабкості антигенного подразника [8].

Хвороба належить до сапронозів. Збудник правця є убіквітарним мікроорганізмом, який поширений у природі [7]. Вхідними воротами для збудника є ушкодження шкіри, рідше – слизової оболонки. Збудник, зазвичай, не виходить за мережі ушкодженої рани шкіри. Продукований мікробом екзотоксин в організмі поширюється через кровоносну та лімфатичну систему і за ходом нервових волокон, досягає спинного і довгастого мозку, ретикулярної формації, де спричинює блокаду вставних нейронів полісинаптичних рефлекторних дуг, усуваючи їхній гальмівний вплив на мотонейрони. Внаслідок паралічу вставних нейронів потік імпульсів стає некерованим, постійним, що призводить до тонічного напруження м'язів. Руйнування токсином холінестерази також посилює проведення нервових імпульсів. Ураження ретикулярної формації послаблює контроль за діяльністю спинного мозку, що робить потік імпульсів більш некоординованим. Все це сприяє виникненню генералізованих клонічних судом у відповідь на будь-яке неспецифічне подразнення ЦНС. Токсин також уражує ядра блокуючого нерву, дихальний та судинно-руховий центр. Судомний синдром спричинює розвиток метаболічного ацидозу, гіпертермії, посилює порушення функцій дихання і кровообігу. До смерті призводять асфіксія, параліч серцевої діяльності або дихання [8].

Клінічно розрізняють: генералізований правець, місцевий правець, головний правець, правець новонароджених. Діагноз правця, як зазвичай, є виключно клініко-епідеміологічним. Специфічну діагностику зазвичай не проводять. Визначення антитоксичних антитіл діагностичного значення не має, свідчить лише про щеплення в анамнезі, оскільки при захворюванні наростання їх титру не відбувається [8].

В залежності від тяжкості перебігу захворювання, летальність варіює від 10% до 70% [8]. Лікування правця є комплексним, містить протисудомну терапію, хірургічну обробку рани, нейтралізацію токсину у крові, антибактеріальну терапію, підтримку серця та дихальної системи, усунення гарячки, ацидозу і зневоднення організму. Для нейтралізації токсину застосовують протиправцеву антисироватку в дозі 100 000 – 200 000 МО.

В Україні для профілактики правця застосовують правцевий анатоксин, який міститься в комплексних вакцинах АКДП, АДП, АДП-М.

Згідно з Календарем щеплень, вакцинація проти дифтерії та правця проводиться дітям віком 2 місяця, 4 місяця, 6 місяців, 18 місяців, 6 років та 16 років і надалі рекомендується до проведення за кожні наступні 10 років. Вважають, що після щеплення у 6 років формується напружений і довгостроковий імунітет, який треба підтримувати наступною вакцинацією кожні 10 років.

Формування напруженого імунітету за вакцинації потребує стабільного функціонування імунної системи, розлади або порушення в будь-якій ланці імунітету здатні приводити до зниження виробки антитіл і відсутності формування клітин пам'яті. Слід зазначити, що основною природною формою імунного захисту від токсинів дифтерії та правця є гуморальний імунітет. Імунна реакція на вакцинацію АДП потребує участі і кооперації трьох категорій клітин: АПК (макрофагів, дендритних клітин), Т-лімфоцитів і В-лімфоцитів. Від функціонального стану цих клітин, здатності їх до кооперації, спроможності вироблення цитокінів, які активують ці клітини і спрямовують клони лімфоцитів у проліферацію і диференціювання, залежить

рівень продукованих антитіл за вакцинації. Роль макрофагів, дендритних клітин полягає у поглинанні АГ, його процесингу та презентації окремих АГ-пептидів в комплексі з молекулами HLA 2-го типу Т-хелперам. За ВЕБ-інфекції, як доведено багатьма дослідженнями, спостерігається зниження функціональної активності клітин макрофагальної ланки імунітету, яка полягає у нездатності якісно перетравлювати поглинений матеріал і презентувати антиген. Також, під впливом ВЕБ знижується бласттрансформуюча здатність Т-лімфоцитів, яка є необхідною передумовою їх перетворення на ефекторні Т-лімфоцити хелпери, здатні продукувати цитокіни, необхідні для проліферації В-клітин і їх трансформації у плазматичні клітини-продуценти антитіл. За ВЕБ-інфекції порушується цитокіновий баланс у крові, значно підвищується рівень прозапальних цитокінів, що, в свою чергу, не сприяє розвитку повноцінної, адекватної імунної реакції на вакцинний антиген. У таких умовах В-клітини перебувають у стані дисрегуляції, що заважає їм продукувати АТ та не сприяє формуванню клітин пам'яті.

Враховуючи накопичені до теперішнього часу дані, можна констатувати, що для отримання напруженого і довгострокового імунітету вакцинація повинна проводитися на фоні стабільного функціонування імунної системи. Ігнорування цього принципу може призвести до слабкої продукції специфічних АТ, навіть нижче захисного рівня, та завадити формуванню клітин пам'яті, які забезпечують ефективну антитілопродукцію у разі можливого подальшого контакту організму з цим патогеном.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Загальна характеристика осіб, що брали участь у дослідженні

Дослідження виконано на клінічних базах кафедри інфекційних хвороб та кафедри 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».

Включення пацієнтів до програми обстеження проводилось за наступними критеріями:

1. Наявність клінічних проявів ВЕБ-інфекції.
2. Етіологічне підтвердження захворювання маркерами реплікативної активності ВЕБ: серологічними та/або молекулярно-генетичними методами дослідження (сироватки крові та ротоглоткового секрету).
3. Добровільна згода пацієнта на участь у дослідженні.

Під час дослідження дотримувалися положень Гельсінської Декларації Всесвітньої Медичної Асоціації, етичного кодексу лікаря України, інформування пацієнта про характер дослідження. Клінічний діагноз у хворих, які увійшли до дослідження, визначався як В 27.0 (МКХ-10).

У пацієнтів, старших за 18 років, верифікація клінічного діагнозу інфекційний мононуклеоз (ІМ) проводилася відповідно до рекомендацій Ж.І. Возіанової і співавт. (2001) [18]. За визначення стану поствакцинального і загального імунітету, до досліджуваних груп були включені діти і дорослі, які перехворіли на гострий інфекційний мононуклеоз (паст-інфекція, клінічні прояви⁻, атипові мононуклеари крові⁻, ПЛР слини і крові⁻, IgG EA^{+/-}, IgG NA⁺, IgG VCA^{+/-}), а також діти і дорослі з ХВЕБІ (стадія ремісії, клінічні прояви⁻, атипові мононуклеари крові⁻, ПЛР слини і крові⁻, IgG EA⁻, IgG VCA⁺, IgG NA^{+/-}).

За визначення стану поствакцинального імунітету діти і дорослі, що перехворіли на ІМ, склали відповідно 83 і 79 осіб і були розподілені на наступні групи (табл.2.1, 2.2).

Діти і дорослі з ХВЕБ-інфекцією склали 27 і 25 осіб відповідно (13 хлопців і 14 дівчат та 12 чоловіків і 13 жінок).

Таблиця 2.1

Діти, що перехворіли на інфекційний мононуклеоз

Стать	Тяжкість перебігу захворювання						Загальна кількість, абс.ч.
	легка форма, абс.ч.	усього, абс.ч.	середньо-тяжка форма, абс.ч.	усього, абс.ч.	тяжка форма, абс.ч.	усього, абс.ч.	
Хлопчики	20	34	18	37	5	12	83
Дівчатка	14		19		7		

Таблиця 2.2

Дорослі, що перехворіли на інфекційний мононуклеоз

Стать	Тяжкість перебігу захворювання						Загальна кількість, абс.ч.
	легка форма, абс.ч.	усього, абс.ч.	середньо-тяжка форма, абс.ч.	усього, абс.ч.	тяжка форма, абс.ч.	усього, абс.ч.	
Чоловіки	16	30	18	38	5	11	79
Жінки	14		20		6		

У групи обстежених увійшли діти віком 12-15 років ($13,9 \pm 1,1$) та дорослі віком 18-24 років ($22,0 \pm 2,0$).

Групу порівняння (контрольну групу) склали 46 клінічно здорових дітей відповідного віку та 41 клінічно здорових дорослих відповідного віку, без ознак гострої та іншої патології, які були обстежені на маркери ВЕБ-інфекції. В анамнезі життя цих пацієнтів були відсутні дані про перенесення ВЕБ-інфекції, у сироватці крові та слині були відсутні ДНК ВЕБ.

До контрольної групи не входили особи з аутоімунною патологією, ендокринними порушеннями, імунними розладами, а тільки особи, в яких гемограми та біохімічні показники крові відповідали лабораторним критеріям норми. Особи контрольної групи були щеплені вакциною АДП відповідно до Календаря вакцинації і мали у крові захисні рівні АТ ($> 0,1 \text{МО/мл}$).

Дослідження імунологічного стану були виконані у 45 дорослих, що перехворіли на інфекційний мононуклеоз (паст-інфекція) (19 осіб, що одночасно не мали захисного рівня АТ до дифтерії і правця, та 26 осіб, що мали одночасно захисні АТ до цих інфекцій), а також 32 дорослих з ХВЕБІ (стадія ремісії) (16 осіб, що не мали захисних рівнів АТ одночасно до дифтерії та правця і 16 осіб, що мали захисні кількості АТ до цих інфекцій).

Контрольну групу склали 20 здорових осіб відповідного віку, які були щеплені проти обох збудників відповідно до Національного календаря вакцинації і мали у крові захисний рівень АТ до дифтерії та правця.

2.2. Методи дослідження

Матеріалом для імунологічного дослідження була кров та сироватка пацієнтів з ВЕБ-інфекцією. Кров забирали у пацієнтів натщесерце з ліктьової вени в стерильну пробірку типу «Епендорф».

Клінічні, біохімічні, інструментальні дослідження проводились у відповідних лабораторіях КНП Харківської обласної ради «Обласна клінічна

інфекційна лікарня» (договори № 1 від 5 січня 2017 р. та № 1 від 2 січня 2024 р.) та КНП Харківської обласної ради «Обласна дитяча клінічна лікарня (договір № 1 від 2 січня 2024 р.).

Титри (рівні) АТ до дифтерії та правця визначали у сироватці периферичної крові методом ІФА за допомогою відповідних тест-систем. Отримані дані виражали у МО/мл. Захисний рівень АТ до дифтерійного та правцевого токсину вважали $> 0,1$ МО/мл. Дослідження проводили у лабораторії «Аналітика» (ліцензія МОЗ України № 554074 від 20.05.2010 р.).

Популяційний та субпопуляційний склад лімфоцитів крові визначали за допомогою проточної лазерної цитометрії на апараті FACS-Calibur (США) з використанням моноклональних АТ: анти-CD3, CD4, CD8, CD22, CD16 (eBioscience, Beckman Coulter, R&D System, США). Усі стадії підготовки проб для лазерної цитофлюорометрії проводили у відповідності до протоколів виробника.

Рівень IgA, IgM, IgG у сироватці крові і sIgA, mIgA, IgG у слині вимірювали методом ІФА згідно з інструкцією. Отримані дані виражали у г/л.

Фагоцитарну активність лейкоцитів крові оцінювали за їх здатністю поглинати бактерії *S.aureus* (штам 209). Для цього змішували 1 мл суспензії клітин у концентрації 10^7 і 1 мл суспензії бактерій у концентрації 10^9 у розчині Хенкса. Суміш інкубували 30 або 60 хв при температурі 37^0 С і постійному помішуванні. Після закінчення процедури на склі готували мазки, які фарбували за Романовським-Гімза. У препаратах підраховували 200 клітин, з них число клітин, які фагоцитували (фагоцитарне число – ФЧ) і число бактерій, які поглиналися однією клітиною (фагоцитарний індекс – ФІ) [106].

Бактерицидну здатність, біоцидність (БЦ) фагоцитів оцінювали за методом S.Nielsen [107]. Після 30 хв інкубації лейкоцитів із *S.aureus* (штам 209) (суміш 1 мл лейкоцитів у концентрації 10^7 і 1 мл суспензії бактерій у концентрації 10^9 в розчині Хенкса) непоглинені бактерії відмивали

центрифугуванням при 1500 об/хв протягом 10 хв. Число поглинених, але живих стафілококів визначали після висіву лізату клітин методом Гольдс у чашки Петрі з м'ясопептонним агаром. Лізис лейкоцитів проводили шляхом додавання 3-кратного об'єму дистильованої води.

Киснезалежну метаболічну активність фагоцитів вивчали в спонтанному і індукованому зимозаном НСТ-тесті відповідно до рекомендацій Е.У. Пастера [106].

Проліферативну активність лімфоцитів крові оцінювали за рівнем спонтанної та ФГА-індукованої бласттрансформації клітин у культурі *in vitro* (РБТЛ). Інтенсивність проліферації клітин оцінювали морфологічно за відсотком формованих бластних форм. Клітини культивували 72 години у повному середовищі RPMI-1640, яке містило 20 % ембріональної телячої сироватки, в атмосфері з 5 % CO₂, ФГА додавали до культурального середовища у дозі 5 мг/мл [108].

Рівень цитокінів ІЛ-15, ІЛ-23, ІЛ-21, ІЛ-10 у сироватці крові пацієнтів вивчали методом ІФА із застосуванням відповідних реагентів, користуючись інструкцією виробника (Ridascreen (Німеччина) та DRG Instruments GmbH (США)).

Спроможність лімфоцитів продукувати цитокіни ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-10, ІЛ-15, ІЛ-21, ІЛ-23 було вивчено у культурі клітин *in vitro*.

ІЛ-2 активує перехід клітин з G1 в S фазу клітинного циклу, запускає проліферацію В-лімфоцитів. ІЛ-4 та ІЛ-5 продукуються Th2- клітинами, є ростовими і диференціальними факторами для В-клітин, активують їх трансформацію у плазматичні клітини. ІЛ-10 виробляється Т-лімфоцитами, належить до багатофункціональних цитокінів. Він здатний пригнічувати активність Т- і В-лімфоцитів, макрофагів, продукцію цими клітинами цитокінів. ІЛ-15 є комітогеном проліферації та диференціювання активованих В-клітин, а також В-клітин пам'яті. ІЛ-23, разом з ІЛ-15 активує Т-клітини пам'яті. ІЛ-21 виробляється переважно активованими CD4⁺ Т-лімфоцитами. В поєднанні з ІЛ-15 активує Т-лімфоцити і клітини пам'яті.

У культурі лімфоцитів *in vitro* була вивчена спонтанна та індукована ФГА продукція цитокінів. Лімфоцити з периферичної крові отримували на градієнті щільності фікол-верографін 1,076-1,078. Клітини у кількості $1,5 \times 10^6$ /мл культивували у повному середовищі RPMI-1640, що містило 20% ембріональної телячої сироватки, при $+37^\circ\text{C}$, в атмосфері з 5% CO_2 . У частину досліджуваних проб вносили ФГА у дозі 5 мг/мл (визначення індукованої продукції цитокінів), інша частина лімфоцитів культивувалася без ФГА (визначення спонтанної продукції цитокінів). За 24 години культивування клітини осаджували при 1,5 тис об/хв протягом 10 хвилин. Отриманий супернатант заморожували і зберігали при -20°C до моменту тестування. Рівень цитокінів у культуральному середовищі вимірювали методом ІФА з використанням тест-систем Ridascreen (Німеччина) та DRG Instruments GmbH (США). Потенціал клітин до продукції цитокінів визначали у відносних величинах, як відношення рівня цитокінів у ФГА-індукованому середовищі до рівня їх спонтанної продукції.

Кількість В-клітин пам'яті ($\text{CD22}^+\text{CD27}^+$) у периферичній крові вимірювали методом проточної цитофлюориметрії за допомогою апарату FACS-Calibur (США) з використанням відповідних моноклональних АТ (eBioscience, Beckman Coulter, R&D System). Усі стадії підготовки проб для лазерної цитофлюориметрії проводили у відповідності з протоколами виробника.

Лізоцим у ротоглотковому секреті, відібраному вранці натщесерце, визначали турбидиметричним методом [109].

Рівень α -дефензинів (HNP – human neutrophils peptidis) визначали у відповідності до інструкції методом ІФА, використовуючи реактиви «Bender Medsystems GmbH», (Австрія).

Активність комплементу визначали за CH50 [110]. Сироватку крові розбавляли фізіологічним розчином 1 : 10 і додавали до пробірок у кількості від 0,05 до 0,5 мл. Рівень проб доводили до 1,5 мл фізіологічним розчином і додавали 1,5 мл гемолітичної суміші (суміш рівних частин 3% розчину

еритроцитів барана і гемолітичної сироватки). Пробірки інкубували за температури $+37^{\circ}\text{C}$ протягом 45 хв, потім охолоджували при температурі $+4^{\circ}\text{C}$ для зупинки реакції і центрифугували при 1500 об/хв протягом 5 хвилин. Після центрифугування вимірювали об'єм сироватки, який викликає лізис 50% сенсibiliзованих еритроцитів (умовну гемолітичну одиницю активності комплекменту – CH50), розраховуючи після того кількість CH50 на 1 мл суцільної сироватки.

Статистичні методи

Результати досліджень опрацьовано методом варіаційної та кореляційної статистики з використанням програми «Statistica 10.0 for Windows». Для кожного варіаційного ряду розраховували середню арифметичну (M), середнє квадратичне відхилення (σ), середню помилку середньої арифметичної (m). Також використовували методи параметричної й непараметричної статистики.

Розрахунки кореляцій виконано за Пірсоном та Кендалом. Оцінка вірогідності різниць середніх величин в групах (p) проводилася за допомогою критерію Стьюдента (t). Відмінності вважалися статистично значущими при $p < 0,05$.

РОЗДІЛ 3

СТАН ПОСТВАКЦИНАЛЬНОГО ІМУНІТЕТУ ДО ДИФТЕРІЇ ТА ПРАВЦЯ У ДІТЕЙ ТА ДОРΟΣЛИХ З ВЕБ-ІНФЕКЦІЄЮ

Підтримка високого рівня специфічного імунітету до найнебезпечніших інфекцій є вельми важливою.

Пасивна імунізація, попередній захист за допомогою вакцинування залишається найефективнішим засобом боротьби з інфекційними хворобами. В Україні розроблений календарний план щеплень від найбільш небезпечних інфекцій. Це дозволяє зберігати життя та здоров'я мільйонам дітей та дорослих. Виходячи з цього, актуальною проблемою медицини, і зокрема імунології, є підтримка загального та специфічного імунітету на адекватному захисному рівні.

З цією метою було обстежено 83 дитини, що перехворіли на ІМ, і 27 дітей з ХВЕБІ, а також 79 дорослих які перехворіли на ІМ, і 25 дорослих з ХВЕБІ.

Проведені дослідження засвідчили, що у 74,9% дітей, які 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 (табл.3.1, 3.2, рис 3.1, 3.2).

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, спостерігалися у 24,9%, у середньотяжкій формі – у 32,4%, до дифтерійного токсину, відповідно – у 16,6% та 27,0% дітей (табл. 3.1, 3.2, рис. 3.1, 3.2). 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 з цієї групи не реєструвалися високі рівні АТ до правцевого та дифтерійного токсину (>3.0 МО/мл, та >1.0 МО/мл).

У дітей контрольної групи високі рівні АТ до правцевого токсину спостерігалися у 15,2%, до дифтерійного токсину – у 21,7%, а середні рівні відповідно – у 47,7% та 36,9% (табл. 3.1, 3.2, рис. 3.1, 3.2).

Таблиця 3.1

Рівень протидифтерійних антитоксинів у дітей, що перехворіли на ІМ, раніше щеплених у відповідності до календаря вакцинації за віком

Групи обстежених		Рівень АТ МО/мл					кількість обстежених, %
		<0,01	0,015-0,099	0,1-0,3	0,31-1,0	>1,0	
ІМ	Л	3	6	8	14	3	34
		8,8%	17,6%	23,5%	41,2%	8,8%	100
	СрТ	9	11	10	7	0	37
		24,3%	29,7%	27,0%	18,9%	0%	100
	Т	4	5	2	1	0	12
		33,3%	41,6%	16,6%	8,3%	0%	100
К		4	7	8	17	10	46
		8,6%	15,2%	17,3%	36,9%	21,7%	100

Примітки:

- 1) над ризикою - кількість дітей з відповідним рівнем АТ; під ризикою – відсоток дітей з відповідним рівнем АТ;
- 2) Л – діти, що перехворіли на ІМ в легкій формі; СрТ – в середньотяжкій формі; Т – в тяжкій формі, К – контрольна група;
- 3) рівень АТ <0,01 – серонегативний; 0,015-0,099 – умовно-захищені; 0,1-0,3 – низький рівень АТ; 0,31-1,0 – середній рівень АТ; >1,0 – високий рівень АТ;
- 4) мінімальний захисний рівень АТ >0,1 МО/мл (ВООЗ).

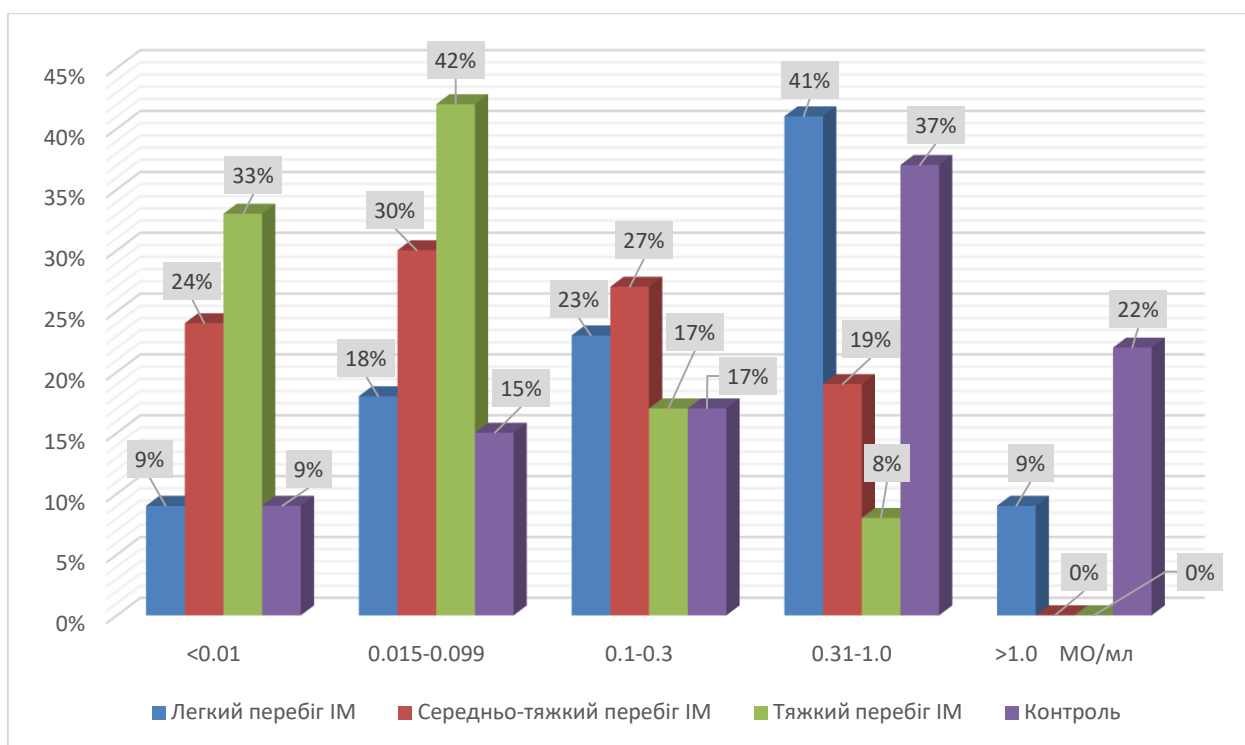


Рис. 3.1. Рівень протидифтерійних антитоксинів у дітей, що перехворіли на ІМ, які були щеплені за календарем вакцинації. По осі ординат – відсоток дітей з відповідним рівнем АТ, по осі абсцис – рівень АТ.

Таблиця 3.2

Рівень протиправцевих антитоксинів у дітей, що перехворіли на ІМ, раніше щеплених у відповідності до календаря вакцинації за віком

Групи обстежених		Рівень АТ МО/мл						кількість обст., %
		<0,10	0,11-0,25	0,26-0,5	0,51-1,0	1,1-3,0	>3,0	
ІМ	Л	5	4	5	10	6	4	34
		14,7%	11,7%	14,7%	29,4%	17,6%	11,7%	100
	СрТ	18	7	5	5	2	0	37
		48,6%	18,9%	13,5%	13,5%	5,4%	0%	100
	Т	8	2	1	1	0	0	12
		66,6%	16,6%	8,3%	8,3%	0%	0%	100
К		6	5	6	12	10	7	46
		13,0%	10,8%	13,0%	26,0%	21,7%	15,2%	100

Примітки:

- над ризикою – кількість дітей з відповідним рівнем АТ; під ризикою – відсоток дітей з відповідним рівнем АТ;

- 2) Л – діти, що перехворіли на ІМ в легкій формі; СрТ – в середньотяжкій формі; Т – в тяжкій формі; К – контрольна група;
- 3) рівень АТ <0,10 – серонегативний; 0,11-0,25 – мінімальний захисний рівень; 0,26-0,5 – низький рівень АТ; 0,51-3,0 – середній рівень АТ; >3,0 – високий рівень АТ.
- 4) мінімальний захисний рівень АТ >0,1 МО/мл (ВООЗ).

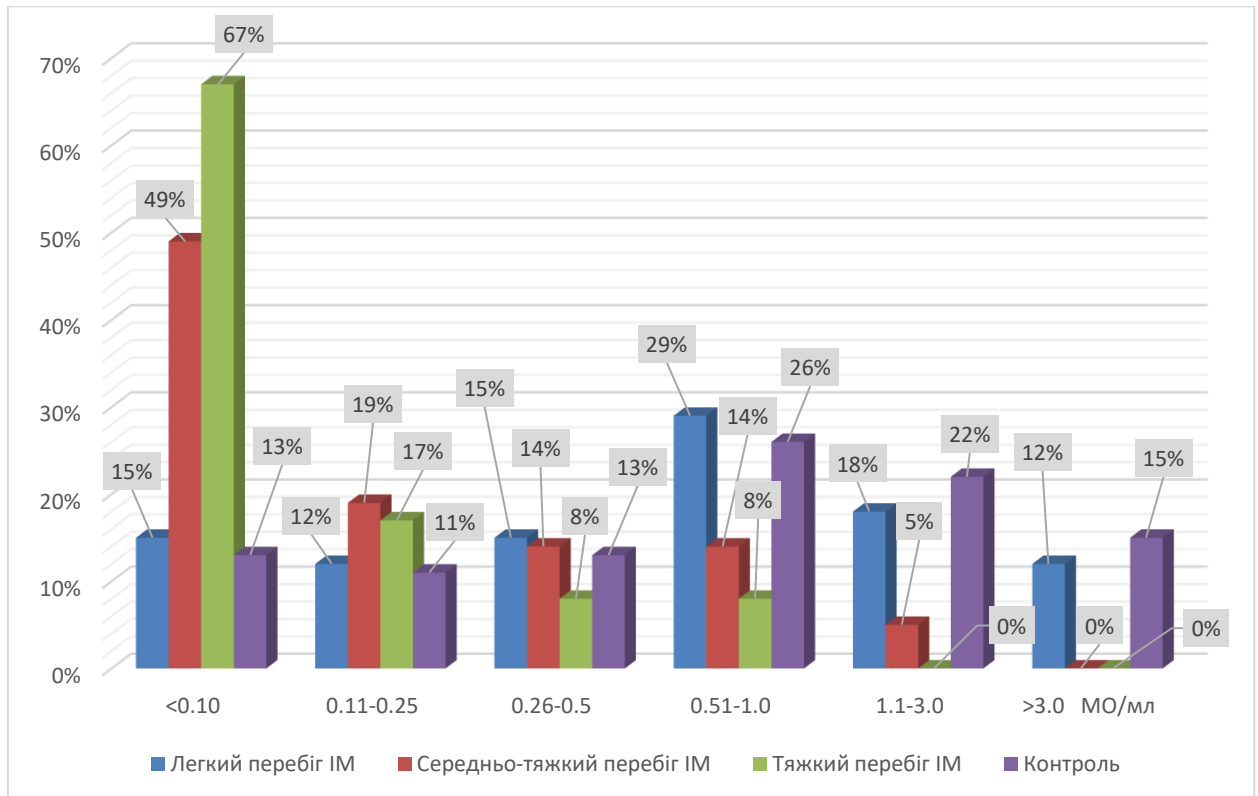


Рис. 3.2. Рівень протиправцевих антитоксинів у дітей, що перехворіли на ІМ, які були щеплені за календарем вакцинації. По осі ординат – відсоток дітей з відповідним рівнем АТ, по осі абсцис – рівень АТ.

У дітей, що перехворіли на ІМ у легкій формі, значних відмінностей у рівнях АТ до дифтерійного та правцевого токсину від рівнів дітей контрольної групи не спостерігалось (табл. 3.1, 3.2, рис. 3.1, 3.2). Так, дітей цієї групи, які не мали захисного рівня АТ до правцевого токсину, було 14,7% (у контрольній групі 13,0%), до дифтерійного токсину – 26,4% (в контрольній групі 23,8%). Середні рівні АТ до правцевого токсину були присутні у 47,0% пацієнтів, до дифтерійного токсину – у 41,1%. У контрольній групі, відповідно – у 47,7% та 36,9% дітей (табл 3.1, 3.2, рис. 3.1,

3.2). Захисні рівні АТ до правцевого токсину мали 85,3% дітей (тобто 29 з 34), що перехворіли на ІМ в легкій формі, до дифтерійного токсину – 73,4% дітей (25 з 34). У контрольній групі дітей ці показники були відповідно 87,0% (40 з 46) та 76,2% (35 з 46).

За обстеження 27 дітей з ХВЕБІ було встановлено, що у 85,1% (у 23 з 27 дітей) не було захисного рівня АТ до дифтерійного токсину і у 74,0% (у 20 з 27 дітей) були відсутні АТ до правцевого токсину (табл. 3.3, 3.4, рис. 3.3, 3.4).

У дітей з ХВЕБІ, що мали захисні рівні АТ до цих інфекцій, їх значення були мінімальними: до правця у 14,8% дітей вони становили 0,11-0,25 МО/мл, у 11,1% – 0,26-0,5 МО/мл; до дифтерії у 11,1% відмічався рівень 0,1-0,3 МО/мл, у 3,7% – 0,31-1,0 МО/мл (табл. 3.3, 3.4, рис. 3.3, 3.4).

Таблиця 3.3

Рівень протидифтерійних анитоксинів у дітей з ХВЕБІ, раніше щеплених за календарем вакцинації

Групи обстежених	Рівень АТ, МО/мл					кількість обстеж., %
	<0,01	0,015-0,099	0,1-0,3	0,31-1,0	>1,0	
ХВЕБІ	11	12	3	1	0	27
	40,7%	44,4%	11,1%	3,7%	0%	100
Контроль	4	7	8	17	10	46
	8,6%	15,2%	17,3%	36,9%	21,7%	100

Примітки:

- 1) над рискою – кількість дітей з відповідним рівнем АТ; під рискою – відсоток дітей з відповідним рівнем АТ;
- 2) рівень АТ <0,01 – серонегативний; 0,015-0,099 – умовно-захищені; 0,1-0,3 – низький рівень АТ; 0,31-1,0 – середній рівень АТ; >1,0 – високий рівень АТ;
- 3) мінімальний захисний рівень АТ >0.1 МО/мл (ВООЗ).

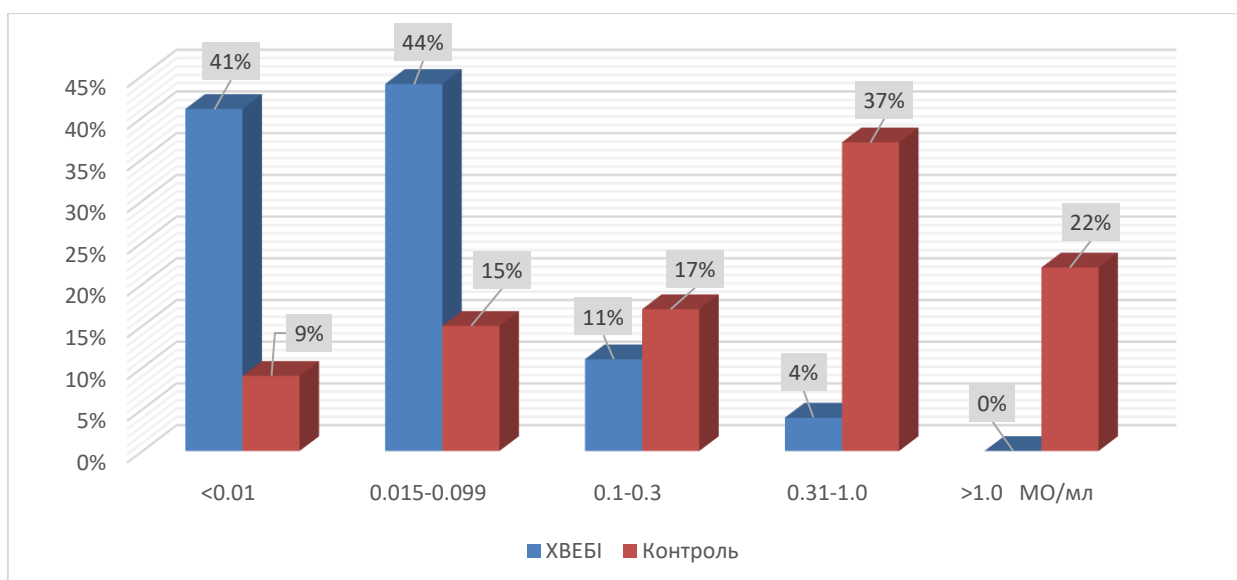


Рис.3.3. Рівень протидифтерійних антитоксинів у дітей з ХВЕБІ. По осі ординат – відсоток дітей з відповідним рівнем АТ, по осі абсцис – рівень АТ.

Таблиця 3.4

Рівень протиправцевих антитоксинів у дітей з ХВЕБІ, раніше щеплених за календарем вакцинації

Групи обстежених	Рівень АТ, МО/мл						кількість обстеж.,%
	<0,10	0,11-0,25	0,26-0,5	0,51-1,0	1,1-3,0	>3,0	
ХВЕБІ	20	4	3	0	0	0	27
	74,0%	14,8%	11,1%	0%	0%	0%	100
К	6	5	6	12	10	7	46
	13,0%	10,8%	13,0%	26,0%	21,7%	15,2%	100

Примітки:

- 1) над ризикою – кількість дітей з відповідним рівнем АТ; під ризикою – відсоток дітей з відповідним рівнем АТ;
- 2) рівень АТ <0,10 – серонегативний; 0,11-0,25 – мінімальний захисний рівень; 0,26-0,5 – низький рівень АТ; 0,51-3,0 – середній рівень АТ; >3,0 – високий рівень АТ.
- 3) мінімальний захисний рівень АТ >0,1 МО/мл (ВООЗ).

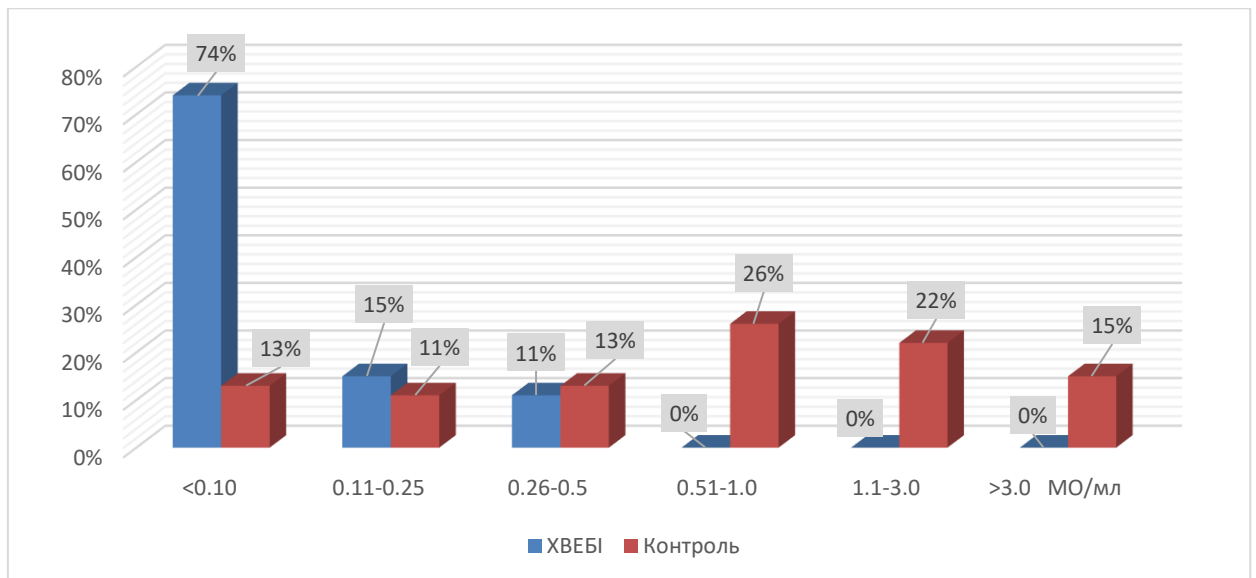


Рис.3.4. Рівень протиправцевих антитоксинів у дітей з ХВЕБІ. По осі ординат – відсоток дітей з відповідним рівнем АТ, по осі абсцис – рівень АТ.

Узагальнюючи отримані результати, можна прийти до висновку, що перебіг ІМ у середньотяжкій та тяжкій формах приводить до значного зниження рівня захисних АТ до правця та дифтерії, а також прогресивного зменшення відсотка дітей, що мають середні та високі рівні АТ, а також до збільшення числа осіб, в яких захисний рівень АТ до досліджуваних інфекцій був відсутнім. Перебіг захворювання в легкій формі не приводив до збільшення кількості пацієнтів, які не мають захисного рівня АТ до правцевого та дифтерійного токсинів. Розвиток хронічної ВЕБ-інфекції у дітей пришвидшує зниження захисного рівня АТ до правцевого та дифтерійного токсинів.

При обстеженні дорослих були отримані наступні дані. У осіб, які перехворіли на ІМ в легкій формі, не спостерігалось зниження рівня АТ до дифтерії та правця нижче захисного рівня ($< 0,1$ МО/мл) (табл. 3.5, рис. 3.5).

Таблиця 3.5

Рівень протидифтерійних антитоксинів у дорослих, що перехворіли на ІМ,
які були щеплені за календарем вакцинації

Групи обстежених		Рівень АТ, МО/мл					кількість обстежених
		<0,01	0,015- 0,099	0,1-0,3	0,31- 1,0	>1,0	
ІМ	Л	3	5	6	13	3	30
		10,0%	16,6%	20,0%	43,3%	10%	
	СрТ	7	10	11	8	2	38
		18,4%	26,3%	28,9%	21,0%	5,2%	
	Т	3	3	4	1	0	11
		27,2%	27,2%	36,3%	9,0%	0%	
К		4	7	6	19	5	41
		9,7%	17,0%	14,6%	46,3%	12,1%	

Примітки:

1) 1) рівень АТ <0,01 – серонегативний; 2) 0,015-0,099 – умовно-захищені; 3) 0,1-0,3 – низький рівень АТ; 4) 0,31-1,0 – середній рівень АТ; 5) >1,0 – високий рівень АТ;

2) над ризикою абсолютна кількість обстежених з відповідним рівнем АТ; під ризикою – відсоток обстежених від загальної кількості осіб;

3) Л – легкий перебіг захворювання; СрТ – середньотяжкий; Т – тяжкий, К – контроль;

4) мінімальний захисний рівень АТ – 0.1 МО/мл (ВООЗ).

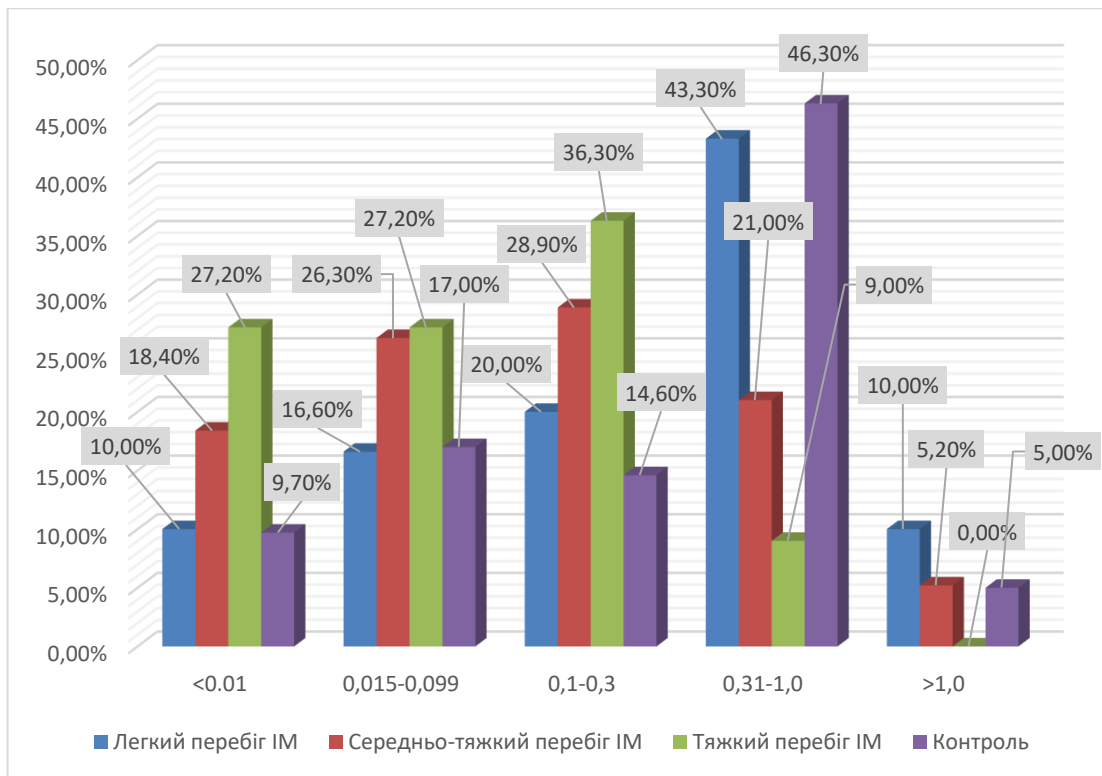


Рис. 3.5. Рівень протидифтерійних анитоксинів у дорослих, що перехворіли на ІМ, які були щеплені за календарем вакцинації. По осі ординат – відсоток осіб з відповідним рівнем АТ, по осі абсцис – рівень АТ.

У осіб, що перехворіли на СрТ форму ІМ, відсутність захисних рівнів АТ до дифтерії виявлено у 44,7% (у 17 з 38 осіб), до правця у 34,2% (у 13 з 38 осіб), серед хворих, які перехворіли на Т форму ІМ, захисних рівнів АТ до дифтерії та правця не мали 54,5% (6 з 11 осіб). Кількість дорослих контрольної групи, у яких був відсутній захисний рівень АТ до правця, становила 12,1% (5 із 41 осіб), до дифтерії – 26,7% (11 із 41 осіб) (табл. 3.5, 3.6, рис. 3.5, 3.6).

Також виражені відмінності між контрольною групою та дорослими, що перехворіли на ІМ в СрТ і Т формах, було відмічено у середніх і високих рівнях АТ до правця та дифтерії. Так, відсоток дорослих що перехворіли в СрТ формі на ІМ і мали середні рівні АТ до правцевого токсину, складав 26,3% (10 з 38 осіб), до дифтерійного токсину – 21,0% (8 з 38 осіб), а у частки дорослих, що перехворіли у Т формі на ІМ, середнього рівня АТ до правця не реєструвалося взагалі, тоді як до дифтерійного токсину його мали 9,0% (1 з

11 осіб). Високі рівні АТ до дифтерійного токсину зустрічалися лише у 5,2% (у 2 з 38 осіб) в тих, що перехворіли на ІМ у СрТ формі, і у жодного дорослого – з тих, що перехворіли на ІМ у Т формі, а також у жодної особи, що перехворіла у СрТ та Т формах – до правцевого токсину (табл. 3.5, 3.6, рис. 3.5, 3.6). У контрольній групі осіб ці показники були наступні: середній рівень АТ до правцевого токсину був 51,1% (у 21 з 41 осіб), високий – у 14,6% (у 6 з 41 осіб), до дифтерійного токсину, відповідно у 46,3% (у 19 з 41 осіб) та 12,1% (у 5 з 41 осіб) (табл. 3.5, 3.6, рис. 3.5, 3.6).

Таблиця 3.6

Рівень протиправцевих антитоксинів у дорослих, що перехворіли на ІМ, які були щеплені за календарем вакцинації

Групи обстежених		Рівень АТ, МО/мл						кількість обстежених
		<0,10	0,11-0,25	0,26-0,5	0,51-1,0	1,1-3,0	>3,0	
ІМ	Л	4	4	5	8	6	3	30
		13,3%	13,3%	16,6%	26,6%	20,0%	10,0%	
	СрТ	13	8	7	6	4	0	38
		34,2%	21,0%	18,4%	15,7%	10,5%	0%	
	Т	6	4	1	0	0	0	11
		54,5%	36,3%	9,0%	0%	0%	0%	
К		5	3	6	10	11	6	41
		12,1%	7,3%	14,6%	24,3%	26,8%	14,6%	

Примітки:

1) 1) рівень АТ <0,10 – серонегативний; 2) 0,11-0,25 – мінімальний рівень АТ; 3) 0,25-0,5 – низький рівень АТ; 4) 0,51-1,0 – середній рівень АТ; 5) > 3,0 - високий рівень АТ;

2) над ризикою абсолютна кількість обстежених з відповідним рівнем АТ; під ризикою – відсоток обстежених від загальної кількості обстежених;

3) Л – легкий перебіг захворювання; СрТ – середньотяжкий; Т – тяжкий, К – контроль;

4) мінімальний захисний рівень АТ – 0.1 МО/мл (ВООЗ).

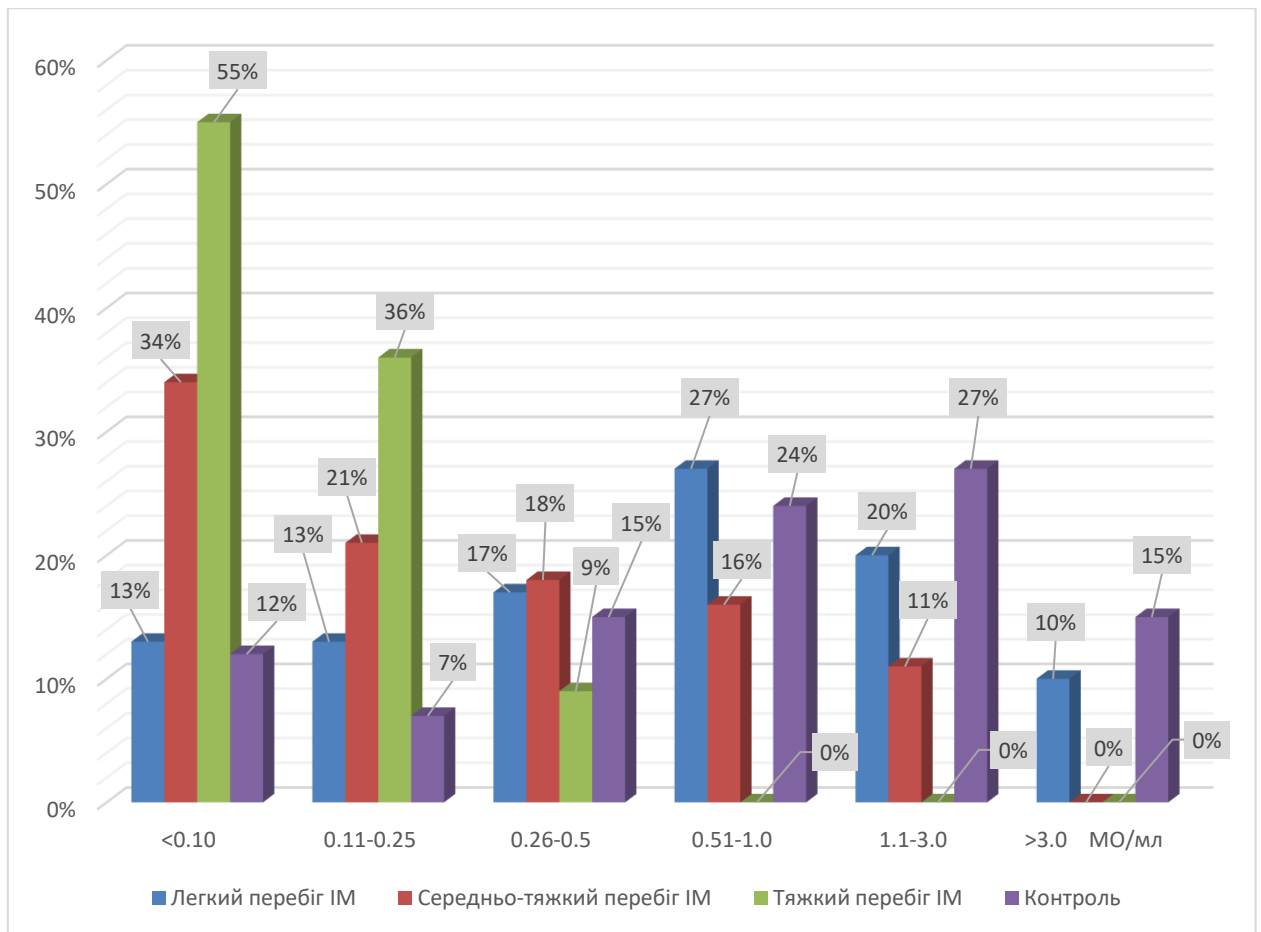


Рис. 3.6. Рівень протиправцевих анитоксинів у дорослих, що перехворіли на ІМ, які були щеплені за календарем вакцинації. По осі ординат – відсоток осіб з відповідним рівнем АТ, по осі абсцис – рівень АТ.

Відсоток дорослих, що перехворіли в Л формі на ІМ, які мали середні та високі рівні АТ до правцевого токсину, складав відповідно 46,6% (у 14 з 30 осіб) та 10,0% (у 3 з 30 осіб), до дифтерійного токсину відповідно – 43,3% (у 13 з 30 осіб) та 10,0% (у 3 з 30 осіб) (табл. 3.5, 3.6, рис. 3.5, 3.6).

У наступній серії досліджень було обстежено 25 осіб з ХВЕБІ. Було встановлено, що захисного рівня АТ до дифтерії не було у 76,0% (у 19 з 25 осіб), до правця – у 64,0% (у 16 з 25 осіб) (табл. 3.7, 3.8, рис. 3.7, 3.8). З 25 обстежених одночасно захисного рівня АТ до дифтерії та правця не було у 16 осіб (64,0%) і був – у 6 осіб (36,0%). У осіб, які перехворіли на ІМ в Л, СрТ та Т формах захисного рівня АТ одночасно до дифтерії та правця не було у 23

осіб із 79 обстежених (29,1%). У осіб з ХВЕБІ, що мали захисні рівні АТ до цих інфекцій, їх значення були мінімальні: до правця – 0,11-0,5 МО/мл (максимальні >3,0 МО/мл), до дифтерії – 0,1-0,3 МО/мл (максимальні >1,0 МО/мл) (табл. 3.7, 3.8, рис 3.7, 3.8).

Таблиця 3.7

Рівень АТ до дифтерії у дорослих з ХВЕБІ

Групи обстежених	Рівень АТ, МО/мл					кількість обстежених
	<0,01	0,015-0,099	0,1-0,3	0,31-1,0	>1,0	
ХВЕБІ	8	11	5	1	0	25
	32,0%	44,0%	20,0%	4,0%	0%	
К	4	7	6	19	5	41
	9,7%	17,0%	14,6%	46,3%	12,1%	

Примітки:

1) 1) Рівень АТ <0,01 – серонегативний; 2) 0,015-0,099 – умовнозахищені; 3) 0,1-0,3 – низький рівень АТ; 4) 0,31-1,0 – середній рівень АТ; 5) >1,0 – високий рівень АТ;

2) над ризикою – абсолютна кількість обстежених з відповідним рівнем АТ; під ризикою – відсоток обстежених від загальної кількості обстежених;

3) мінімальний захисний рівень АТ > 0,1 МО/мл (ВООЗ).

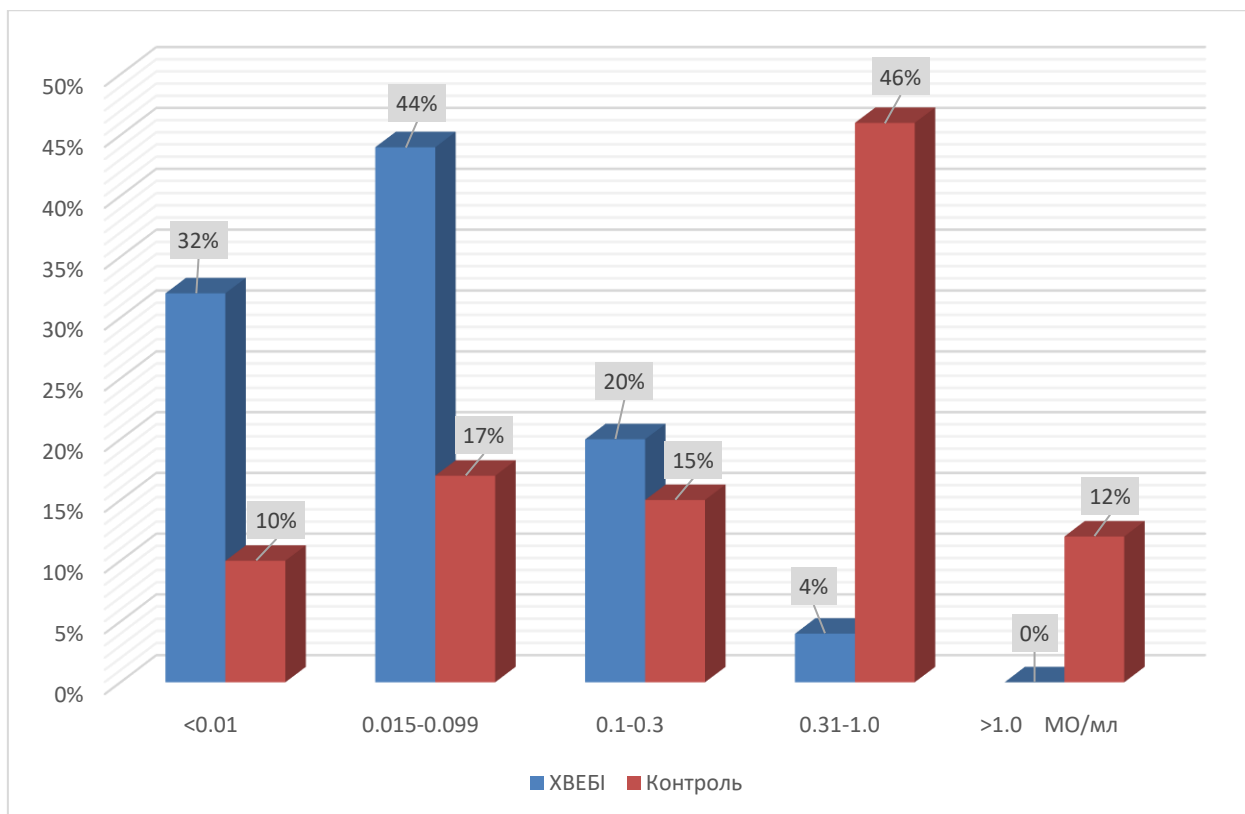


Рис. 3.7. Рівень протидифтерійних антитоксинів у дорослих з ХВЕБІ. По осі ординат – відсоток осіб з відповідним рівнем АТ, по осі абсцис – рівень АТ.

Таблиця 3.8

Рівень АТ до правця у дорослих з ХВЕБІ

Групи обстежених	Рівень АТ, МО/мл						кількість обстежених
	<0,10	0,11-0,25	0,26-0,5	0,51-1,0	1,1-3,0	>3,0	
ХВЕБІ	16	5	3	1	0	0	25
	64,0%	20,0%	18,0	4,0%	0%	0%	
К	5	3	6	10	11	6	41
	12,1%	7,3%	14,6%	24,3%	26,8%	14,6%	

Примітки:

- 1) Рівень АТ <0,10 – серонегативний; 2) 0,11-0,25 – мінімальний рівень АТ; 3) 0,25-0,5 – низький рівень АТ; 4) 0,51-1,0 – середній рівень АТ; 5) > 3,0 – високий рівень АТ;
- 2) над ризикою – абсолютна кількість обстежених з відповідним рівнем АТ; під ризикою – відсоток обстежених від загальної кількості обстежених;
- 3) мінімальний захисний рівень АТ – 0,1 МО/мл (ВООЗ).

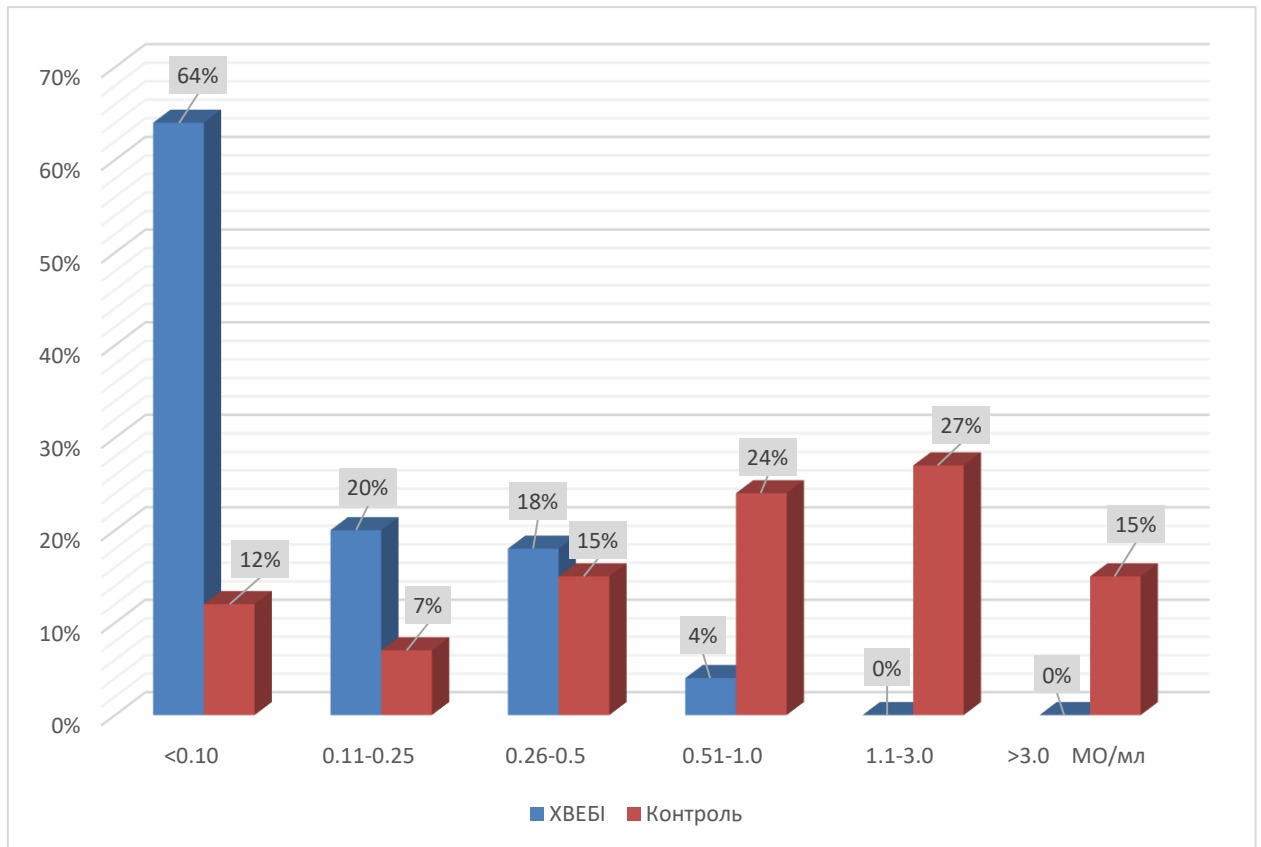


Рис. 3.8. Рівень протиправцевих антитоксинів у дорослих з ХВЕБІ. По осі ординат – відсоток осіб з відповідним рівнем АТ, по осі абсцис – рівень АТ.

У осіб контрольної групи захисний рівень АТ був відсутній до правця у 12,1% (у 5 з 41 обстежених), до дифтерії – у 26,7% (у 11 з 41 обстежених), одночасно – у 12,1% (у 5 з 41 обстежених).

Зниження рівня захисних АТ у осіб з ВЕБ-інфекцією імовірно за все пов'язано із здатністю вірусу уражувати різні категорії імунокомпетентних клітин (макрофаги, Т- і В-лімфоцити, Т-хелпери, Т- і В-клітини пам'яті, дендритні клітини), пригнічувати їх функціональну активність, порушувати їх кооперацію під час розвитку та реалізації імунних реакцій. Відомо, що під впливом ВЕБ-інфекції індукуються Т-клітини супресори і підвищується рівень цитокінів з супресорними властивостями (ІЛ-10) у сироватці крові. Зазначені процеси здатні гальмувати антитілоутворення та приводити до зниження рівня захисних АТ. Відомо, що ВЕБ-інфекція здатна індукувати

імунодефіцитний стан та спричинювати розлади в імунному стані. Отримані нами дані свідчать, що під впливом ВЕБ-інфекції відбувається зниження і специфічного імунітету.

Отримані результати дозволяють зробити наступні висновки:

1) у дорослих, що перехворіли на ІМ, та з ХВЕБ-інфекцією, відбувається зниження рівня протиправцевих та протидифтерійних анитоксинів і спостерігається підвищений відсоток осіб без захисного рівня АТ до цих інфекцій. Відсоток хворих на ХВЕБІ, що не мали захисного рівня АТ, був значно більший, ніж серед осіб, що перехворіли на ІМ. Також у осіб з ХВЕБІ, в яких були захисні рівні АТ, їх значення були нижчі, ніж у осіб, що перехворіли на ІМ. Отримані дані вказують на необхідність моніторингу імунного статусу осіб з ВЕБ-інфекцією, і у випадку низького рівня АТ до дифтерії та правця або їх відсутності, рекомендувати щеплення таким пацієнтам.

Матеріали даного розділу опубліковані у публікаціях:

1. Лядова Т.І., Попова А.М. Взаємозв'язок між характером перебігу захворювання, рівнем антитіл до правця та дифтерії та показниками загального імунітету у дорослих, які перехворіли на інфекційний мононуклеоз. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2023. № 11. С.29–36. <https://doi.org/10.26565/2617-409X-2023-11-04>.
2. Лядова Т.І., Попова А.М. Стан поствакцинального імунітету до дифтерії та правця у дорослих, що перехворіли на ВЕБ-інфекцію. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна*. Серія «Медицина». 2023. № 47. С.57–63. <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2023-47-06>. **Scopus**
3. Попова А.М. Стан поствакцинального імунітету до дифтерії та правця у дітей, що перехворіли на ВЕБ-інфекцію. *Проблема сьогодення в педіатрії* : матеріали VIII щорічної науково-практичної конференції

молодих вчених з міжнародною участю (23 лютого 2023 р.). Харків, 2023. С.22–23.

4. Лядова Т.І., Попова А.М. Вплив хронічної ВЕБ-інфекції на стан поствакцинального імунітету до дифтерії та правця у дітей. *V національний форум імунологів, алергологів, мікробіологів та спеціалістів клінічної медицини* : матеріали науково-практичної конференції (25 – 26 травня 2023 р.). Харків, 2023. С.64–65.

РОЗДІЛ 4

СТАН ІМУННОЇ СИСТЕМИ ТА ХАРАКТЕР ІМУННИХ РОЗЛАДІВ У ОСІБ З ВЕБ-ІНФЕКЦІЄЮ

У цьому розділі було вивчено імунний статус дорослих з ВЕБ-інфекцією. Одним із завдань дослідження було виявлення, аналіз та визначення кореляції відсутності захисного рівня антитіл до дифтерії та правця із загальною імунореактивністю організму, і зокрема – з якими саме змінами імунного статусу це пов'язано.

У першій серії досліджень був вивчений імунний статус 45 дорослих, що перехворіли на ІМ. З цією метою було сформовано 2 групи дорослих: 1 група – 19 осіб, які не мали одночасно захисного рівня антитіл до дифтерії та правця, 2 група – 26 осіб, які мали одночасно захисний рівень антитіл до цих інфекцій.

Важливим питанням є вивчення впливу ВЕБ-інфекції на місцевий імунітет, який є першою ланкою захисту організму від повітряно-крапельних інфекцій і мікробного ураження ротоглотки та дихальних шляхів.

Було встановлено, що у осіб, які перехворіли на ІМ і не мають захисного рівня АТ до дифтерії та правця (1 група), спостерігається достовірне зниження рівня sIgA (на 47,5%), основного фактору місцевого адаптивного імунітету, а також тенденція до зниження лізоциму і дефензинів, факторів вродженого місцевого імунітету. Рівень лізоциму у осіб цієї групи був знижений на 11,2%, дефензинів – на 18,2%, в порівнянні із здоровими особами (табл.4.1, рис.4.1).

У осіб 2-ої групи, які перехворіли на ІМ і мають в крові захисні рівні АТ до ВЕБ, рівні лізоциму, дефензинів та sIgA не демонстрували суттєвих зрушень. Так, рівень лізоциму складав 93,2%, дефензинів – 91,8%, sIgA – 87,6% від значень здорових осіб ($p > 0,05$) (табл.4.1, рис.4.1).

Таблиця 4.1

Стан місцевого імунітету у осіб, що перехворіли на ІМ (M±m)

Показники	Групи обстежених		
	1 група (АТ ⁻) (n=19)	2 група (АТ ⁺) (n=26)	контрольна група (n=20)
Лізоцим, мг/л	40,7±2,5	42,7±2,7	45,8±2,6
Дефензини, пг/мл	62,5±7,3	70,2±8,7	76,4±8,4
sIgA, г/л	0,51±0,06 ^{*,**}	0,85±0,08	0,97±0,07
mIgA, г/л	0,24±0,02	0,29±0,03 [*]	0,22±0,02
IgG, г/л	0,032±0,003	0,038±0,004	0,034±0,002

Примітки: 1 група – особи, які не мали одночасно захисного рівня АТ до дифтерії та правця; 2 група – особи із захисним рівнем АТ до дифтерії та правця; контрольна група – здорові особи;

* - $p < 0,05$ між показниками 1, 2 груп і контрольною групою;

** - $p < 0,05$ між показниками 1 і 2 груп.

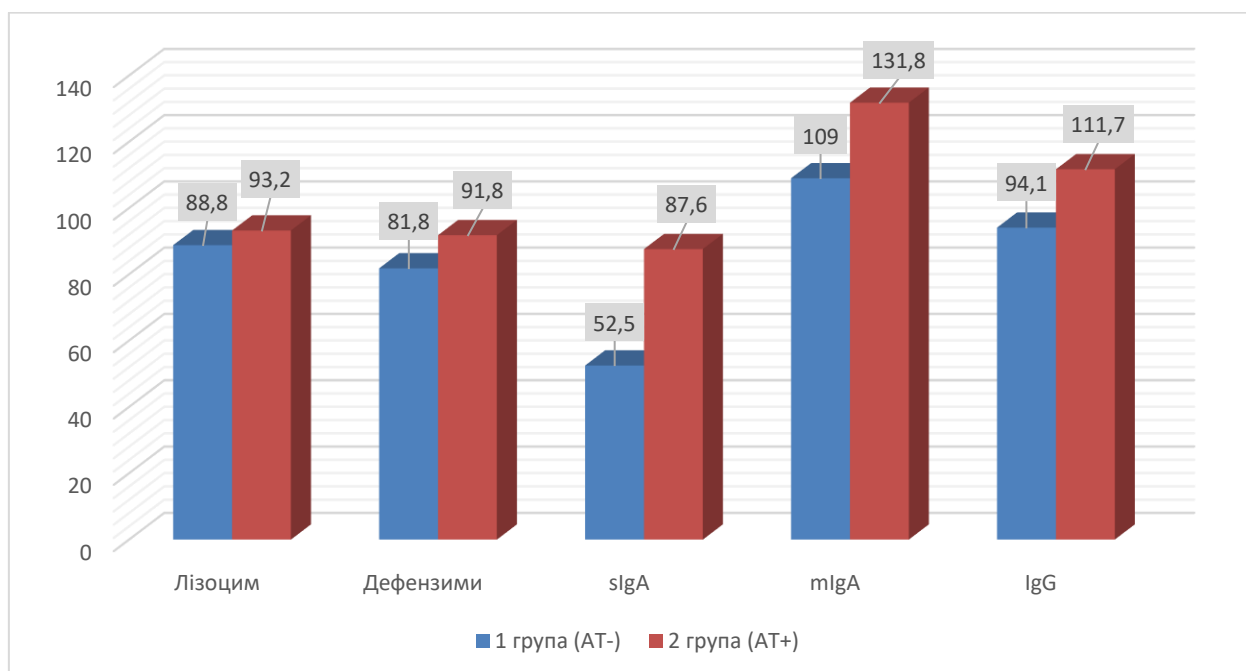


Рис.4.1. Відсоток лізоциму, дефензинів, sIgA, mIgA, IgG у ротоглотковому секреті осіб, що перехворіли на ІМ, з АТ⁻ та АТ⁺ до дифтерії та правця, по відношенню до осіб контрольної групи.

Рівні mIgA і IgG в ротоглотковому секреті у хворих 1-ої і 2-ої груп достовірно не відрізнялися від тих, що мали здорові особи ($p < 0,05$) (табл.4.1, рис.4.1). Так, у осіб 1 групи рівень mIgA складав 109,0%, IgG – 94,1%, у осіб 2 групи відповідно – 131,8% і 111,7% від значень здорових осіб.

Отримані дані свідчать, що у осіб, які перехворіли на ІМ і не мають в крові захисного рівня АТ до дифтерії та правця, відбувається зниження місцевого імунітету, головним чином, за рахунок sIgA, фактору адаптивного імунітету. Слід зазначити, що зниження місцевого імунітету може слугувати підґрунтям до інфікування ЛОР-органів і верхніх дихальних шляхів та суттєво впливати на ефективність щеплення від повітряно-крапельних інфекцій. Також слід пам'ятати, що показники місцевого імунітету є важливими показниками стану загальної імунореактивності організму, які слід завжди враховувати при імунізації як здорових, так і імунокомпрометованих осіб.

За вивчення загальної імунореактивності осіб 1-ої та 2-ої групи було встановлено, що у дорослих 1-ої групи, які не мали захисного рівня АТ до дифтерії та правця, кількість лейкоцитів та лімфоцитів була достовірно нижчою ($p < 0,05$), ніж у дорослих 2-ої групи, які мали захисний рівень АТ до цих інфекцій (табл. 4.1). Також, у осіб 1-ої групи був достовірно нижчий відсоток CD3⁺-клітин (на 22,4%) та CD4⁺-клітин (на 27,0%) у периферичній крові, ніж у дорослих 2-ої групи.

Вміст CD8⁺-, CD16⁺-, CD22⁺-клітин у дорослих 1-ої і 2-ої груп не мали достовірних відмінностей ($p > 0,05$). Функціональна активність Т-клітин, визначена у реакції бласттрансформації (РБТЛ) у дорослих, що не мали захисного рівня АТ, була на 22,9% нижчою, ніж у дорослих із захисним рівнем АТ (табл. 4.2, рис. 4.2).

Встановлено, що під впливом вірусної інфекції на лімфоцитах у більшій кількості експресуються Fas-ліганди (CD95^L) та Fas-рецептори (CD95⁺), що здатні приводити до підвищення апоптичної загибелі лімфоцитів

і зниження їх функціональної активності. Також, у сироватці крові спостерігається підвищення кількості апоптогенного білку bcl-2.

Таблиця 4.2

Популяційний і субпопуляційний склад лімфоцитів периферичної крові осіб, що перехворіли на ІМ

Показники	Групи обстежених		
	1 група (n=19) (АТ ⁻)	2 група (n=26) (АТ ⁺)	контрольна група(n=20)
Лейкоцити, × 10 ⁹ /л	5,8 ± 0,3**	7,3 ± 0,3*	6,5 ± 0,2
Лімфоцити, × 10 ⁹ /л	1,8 ± 0,09***	2,7 ± 0,1*	2,3 ± 0,1
%	31,1 ± 1,6 ***	38,2 ± 1,9	35,9 ± 1,3
CD3 ⁺ -кл, %	54,1 ± 2,7*,**	69,7 ± 2,5	62,9 ± 2,0
CD4 ⁺ -кл, %	34,2 ± 2,0**	46,8 ± 1,8	39,4 ± 1,6
CD8 ⁺ -кл, %	26,0 ± 1,5*	26,9 ± 1,6*	21,7 ± 1,3
CD22 ⁺ -кл, %	21,9 ± 1,1*	22,6 ± 1,3*	19,5 ± 1,0
CD16 ⁺ -кл, %	13,4 ± 0,9*	14,3 ± 0,9*	11,3 ± 0,7
РБТ, сп %	7,6 ± 0,4	8,5 ± 0,4	8,1 ± 0,4
РБТ, інд, ФГА, %	46,7 ± 4,1***	60,5 ± 3,9	63,2 ± 3,7
CD4 ⁺ /CD8 ⁺ - кл	1,31±0,2***	1,73±0,8	1,81±0,08
CD95 ⁺ - кл, %	7,8±0,7***	3,9±0,4	3,5±0,2
Bcl-2 ⁺ - нг/мл	4,9±0,5***	2,5±0,3	2,3±0,2
CD8 ⁺ CD28 ⁺ - кл, %	17,9±1,8	20,8±2,1*	16,5±1,9
CD8 ⁺ CD28 ⁻ - кл, %	8,6±0,8***	4,9±0,5*	4,1±0,2
CD8 ⁺ CD28 ⁺ /CD8 ⁺ CD28 ⁻	2,0±0,2***	4,2±0,4	4,0±0,2

Примітки: 1 група – особи, які не мали одночасно захисного рівня АТ до правцевого та дифтерійного токсинів; 2 група – особи із захисним рівнем АТ до правцевого та дифтерійного токсинів; контрольна група - здорові особи;

* - p<0,05 між показниками 1, 2 груп та контрольною групою;

** - p<0,05 між показниками 1 і 2 груп.

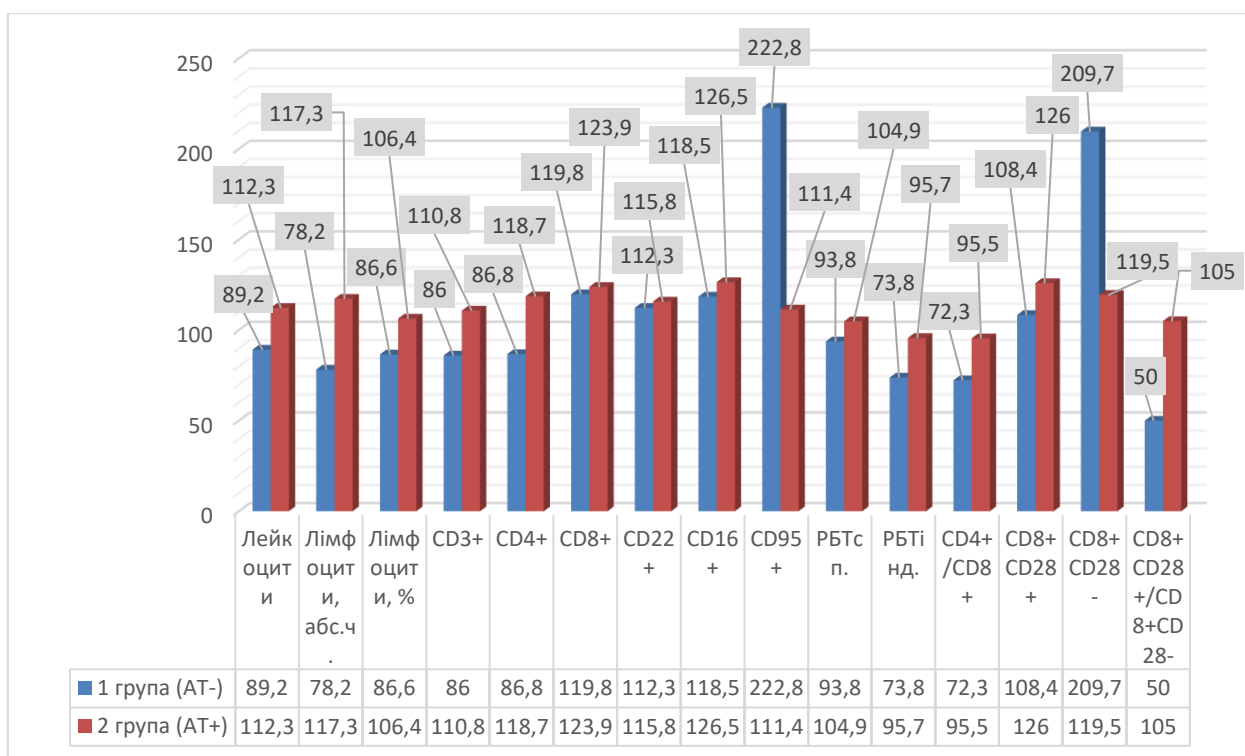


Рис.4.2. Відсоток вмісту різних типів лімфоцитів у периферичній крові осіб, що переохворіли на ІМ з АТ⁻ та АТ⁺ до дифтерії та правця, по відношенню до осіб контрольної групи.

Лімфоцити з маркером CD8⁺CD28⁻ є супресорами і здатні пригнічувати процеси проліферації і активації CD4⁺ Т-клітин і секрецію цитокінів, активуючих імунні процеси та антитілоутворення.

Потрібно зазначити, що у осіб 1-ої групи, які не мали захисного рівня антитіл до дифтерії та правця, вміст CD95⁺-клітин у периферичній крові та bcl-2 у сироватці був у 2,0 разів вищим, а вміст CD8⁺CD28⁻-клітин, яким притаманні супресорні властивості – в 1,7 разів вищим у порівнянні з аналогічними показниками 2-ої групи осіб, які мали захисний рівень відповідних антитіл (табл. 4.2).

Слід зазначити, що молекула CD95⁺, яка являє собою мембранний рецептор Fas/AP0-1 для Fas-ліганда (CD95L або CD178), характеризується як рецептор смерті (death receptor).

При вивченні основних класів імуноглобулінів (IgA, IgM, IgG) в сироватці крові було встановлено, що їх рівень у осіб 1-ої групи був

достовірно нижчий, ніж у осіб 2-ої групи (табл. 4.3, рис.4.3). Так, у осіб 1-ої групи рівень IgA був нижче, ніж у осіб 2 групи, у 1,31 разів, IgM – у 1,28 разів, IgG – у 1,30 разів.

Таблиця 4.3

Концентрація IgA, IgM, IgG у сироватці крові осіб, що перехворіли на ІМ
($M \pm m$)

Показники	Групи обстежених		
	1 група (n=19) (АТ ⁻)	2 група (n=26) (АТ ⁺)	контрольна група (n=20)
IgA, г/л	1,6 ± 0,08 ^{*,**}	2,1 ± 0,1 [*]	1,21 ± 0,08
IgM, г/л	1,4 ± 0,08 ^{*,**}	1,8 ± 0,09 [*]	1,13 ± 0,06
IgG, г/л	11,1 ± 1,1 ^{**}	14,5 ± 1,2 [*]	12,37 ± 0,7

Примітки: 1 група – особи, які не мали одночасно захисного рівня АТ до правцевого та дифтерійного токсинів; 2 група – особи з захисним рівнем АТ до правцевого та дифтерійного токсинів; контрольна група - здорові особи;

* - $p < 0,05$ між показниками 1, 2 груп та контрольною групою;

** - $p < 0,05$ між показниками 1 і 2 груп.

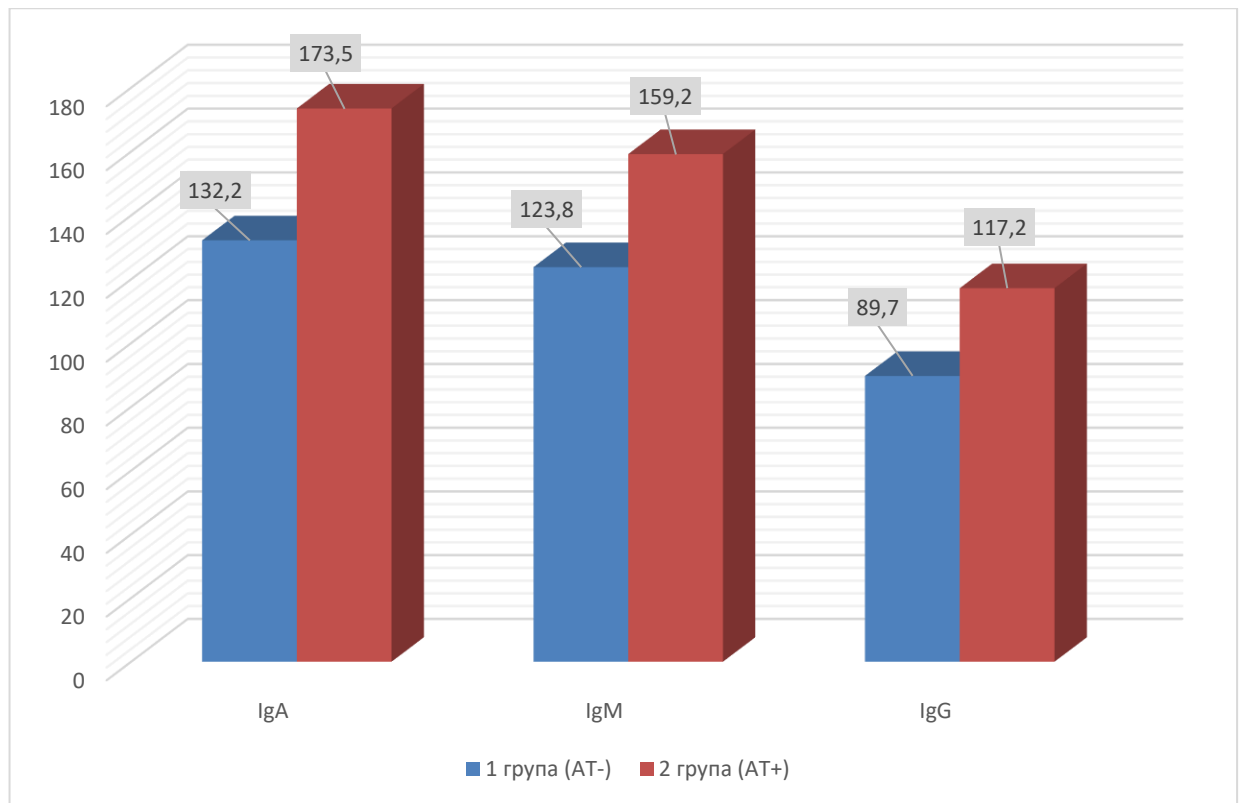


Рис. 4.3. Відсоток IgA, IgM, IgG у сироватці крові осіб, що перехворіли на ІМ з АТ⁻ та АТ⁺ до дифтерії та правця, по відношенню до осіб контрольної групи.

Отримані дані вказують, що у осіб 1-ої групи, у порівнянні з особами 2-ої групи, значно пригнічені імунні процеси, процеси активації і кооперації імунокомпетентних клітин, які необхідні за продукції будь-якого класу імуноглобулінів та специфічних антитіл.

У дорослих 1-ої групи, у порівнянні з дорослими 2-ої групи, також спостерігається зниження показників функціональної активності лейкоцитів крові: ФЧ, ФІ, БЦ. Так, ФЧ було знижено на 16,8%, ФІ – на 18,9%, БЦ – на 37,7%. Низька БЦ лейкоцитів крові, як засвідчують показники НСТ-тестів, пов'язана зі зниженою здатністю клітин продукувати активні форми кисню, які є важливим фактором антимікробного захисту організму (табл. 4.4, рис.4.4) Пригнічення функціональної активності фагоцитарних клітин здатне відобразити їх антигенпрезентуючі функції і розвиток адекватної та повноцінної імунної відповіді.

Таблиця 4.4

Фагоцитарна та біоцидна активність лейкоцитів периферичної крові
дорослих, що перехворіли на ІМ ($M \pm m$)

Показники	Групи обстежених		
	1 група (АТ-) (n=19)	2 група (АТ+) (n=26)	контрольна група (n=20)
Фагоцитарне число (ФЧ), %	51,8 ± 2,9*,**	62,2 ± 3,3*	69,1 ± 2,63
Фагоцитарний індекс (ФІ)	4,3 ± 0,2*,**	5,3 ± 0,3*	6,6 ± 0,31
Число бактерій що вижили після фагоцитозу (БЦ)	6,9 ± 0,4*,**	4,3 ± 0,5	4,1 ± 0,3
НСТ сп.	12,2 ± 0,8	13,9 ± 0,8*	11,3 ± 0,6
НСТ інд.	20,4 ± 2,0*,**	26,8 ± 2,1	29,6 ± 2,1

Примітки: 1 група – дорослі, які не мали одночасно захисного рівня АТ до правцевого та дифтерійного токсинів; 2 група – дорослі із захисним рівнем АТ до правцевого та дифтерійного токсинів; контрольна група - здорові особи;

* - $p < 0,05$ між показниками 1-ої, 2-ої груп та контрольної групи;

** - $p < 0,05$ між показниками 1-ої і 2-ої груп.

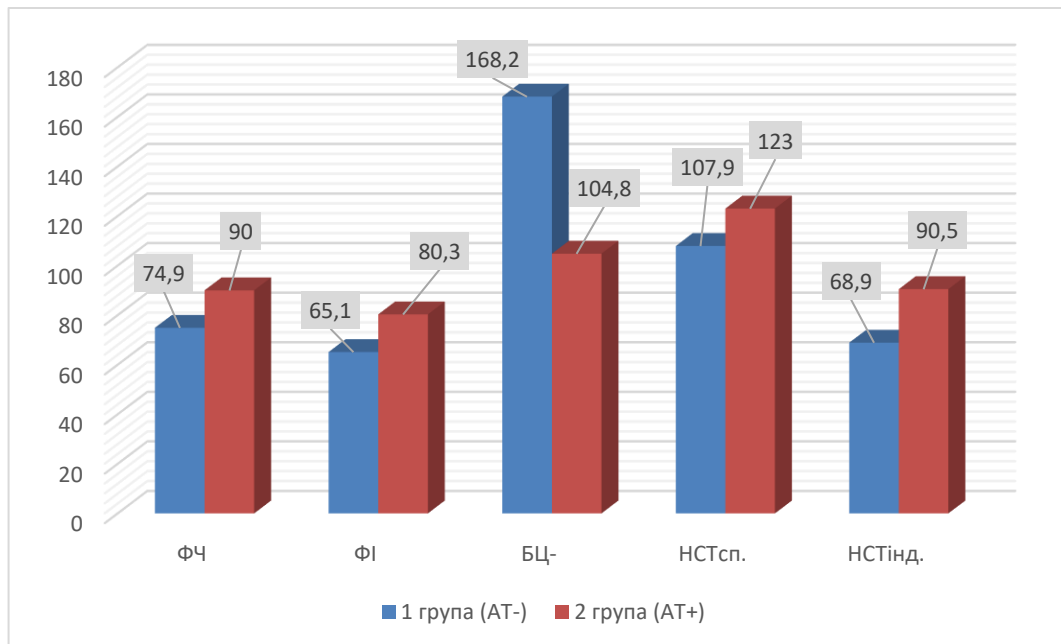


Рис. 4.4. Відсоток показників фагоцитарної активності лейкоцитів крові осіб, що перехворіли на ІМ, з АТ⁻ та АТ⁺ до дифтерії та правця, по відношенню до показників осіб контрольної групи.

У другій серії досліджень було проведено порівняння імунного статусу осіб з ХВЕБІ, у яких немає одночасно захисного рівня АТ і до дифтерії, і до правця і аналогічних хворих, у яких є одночасно захисні АТ до обох цих інфекцій. Було сформовано 2 групи осіб: 16 дорослих без захисного рівня АТ (3 група) і 16 дорослих із захисним титром АТ (4 група).

За вивчення стану місцевого імунітету було встановлено, що у осіб 3-ої групи, як і у осіб 1-ої групи, які перехворіли на ІМ і не мають в крові захисного рівня АТ до дифтерії та правця, спостерігаються достовірно зниження рівня sIgA і тенденція до зниження рівнів лізоциму та дефензинів (табл. 4.5, рис.4.5). Рівень sIgA у осіб 3-ої групи складав 69,0%, лізоциму – 92,5%, дефензинів – 92,2% від значень здорових осіб. У осіб 4-ої групи з ХВЕБІ, що мають захисні АТ до цих інфекцій, рівні лізоциму, дефензинів та sIgA були вищими, ніж у осіб 3-ої групи і достовірно не відрізнялися від значень здорових осіб ($p > 0,05$) (табл.4.5, рис.4.5).

Таблиця 4.5

Стан місцевого імунітету у осіб з ХВЕБІ ($M \pm m$)

Показники	Групи обстежених		
	3 група (n=16) (АТ ⁻)	4 група (n=16) (АТ ⁺)	контрольна група (n=20)
Лізоцим, мг/л	42,4±2,6	43,5±2,7	45,8±2,6
Дефензини, пг/мл	70,5±7,5	72,4±8,7	76,4±8,4
sIgA, г/л	0,67±0,07 ^{*,**}	0,89±0,08	0,97±0,07
mIgA, г/л	0,21±0,02	0,22±0,02	0,22±0,02
IgG, г/л	0,036±0,004	0,040±0,004	0,034±0,002

Примітки: 3 група – особи, які не мали одночасно захисного рівня АТ до дифтерії та правця; 4 група – особи із захисним рівнем АТ до дифтерії та правця; контрольна група – здорові особи;

* - $p < 0,05$ між показниками 3-ої, 4-ої групи і показниками контрольної групи;

** - $p < 0,05$ між показниками 3-ої і 4-ої груп.

Так, у цих осіб рівень лізоциму становив 95,0%, дефензинів – 94,7%, sIgA – 91,7% від показників здорових осіб. Рівні mIgA, IgG у ротоглотковому секреті у осіб 3-ої і 4-ої груп відповідно становили – 95,4% та 105,8% та 100% і 117,6 % від значень здорових осіб. Результати вказують, що у осіб з ХВЕБІ, як і у осіб, що перехворіли на ІМ, відбувається зниження місцевого імунітету, важливого першого бар'єру захисту організму від інфекційних агентів.

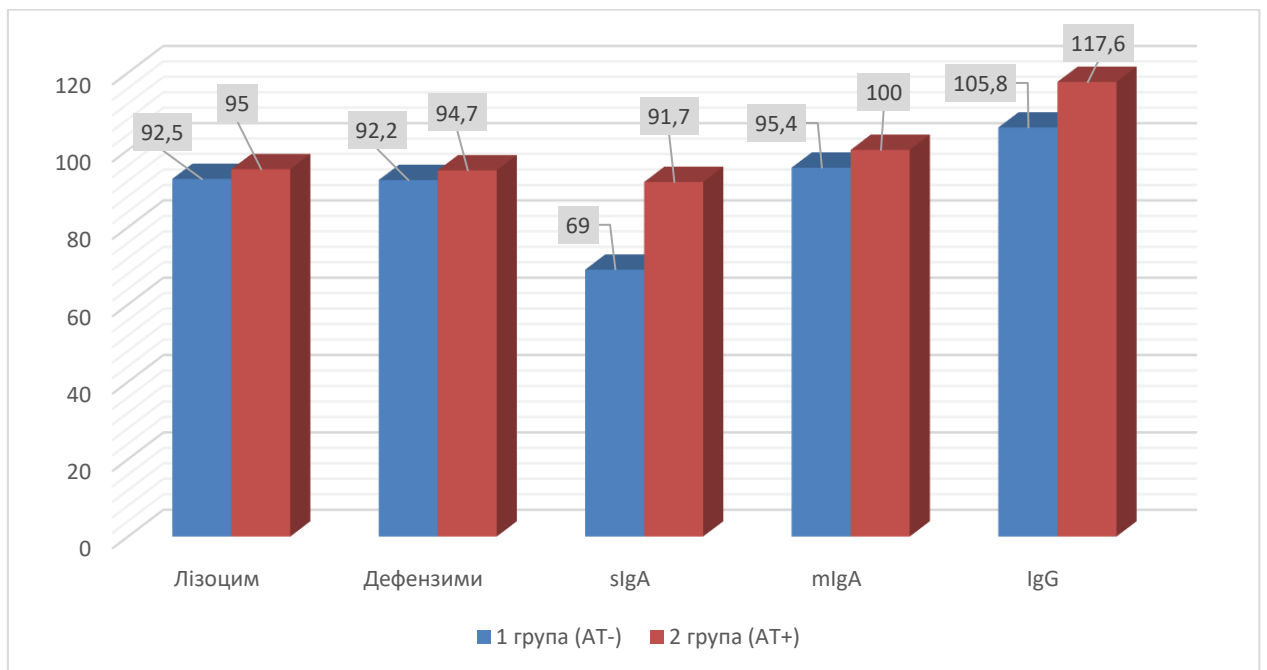


Рис. 4.5. Відсоток лізоциму, дефензинів, sIgA, mIgA, IgG в ротоглотковому секреті осіб з ХВЕБІ з AT⁻ та AT⁺ до дифтерії та правця по відношенню до осіб контрольної групи.

У осіб 3-ої і 4-ої груп з ХВЕБІ після повного клінічного одужання спостерігаються також порушення у загальній імунореактивності організму, які зачіпають всі ланки імунітету. В T-ланці імунітету відбувається достовірне зниження бласттрансформуючої здатності T-лімфоцитів, підвищення вмісту у крові CD8⁺- та CD16⁺- клітин, підвищення частки лімфоцитів, експресуючих молекули апоптозу CD95⁺, bcl-2, порушення співвідношення CD4⁺/CD8⁺-клітин, та CD8⁺CD28⁺/CD8⁺CD28⁻-клітин за

рахунок підвищення серед загального вмісту лімфоцитів клітин з цитотоксичними і супресорними властивостями. У фагоцитарній ланці – вірогідне зниження поглинальної та травної здатності лейкоцитів крові. У осіб 4-ої групи серед основних класів імуноглобулінів реєструється вірогідне підвищення рівня IgG (табл. 4.6 - 4.8, рис.4.6).

Таблиця 4.6

Популяційний та субпопуляційний склад лімфоцитів периферичної крові осіб з ХВЕБІ (M±m)

Показники	Групи обстежених		
	3 група (n=16) (АГ ⁻)	4 група (n=16) (АГ ⁺)	контрольна група (n=20)
Лейкоцити, ×10 ⁹ /л	5,6±0,3*	6,1±0,3	6,5±0,2
Лімфоцити, ×10 ⁹ /л, %	1,6±0,2*** 30,1±1,4***	2,0±0,2 34,6±1,6	2,3±0,1 35,9±1,3
CD3 ⁺ - кл, %	52,7±2,8***	60,1±2,4	62,9±2,0
CD4 ⁺ - кл, %	30,1±2,0***	36,7±2,1	39,4±1,8
CD8 ⁺ - кл, %	26,9±1,6*	26,3±2,4*	21,7±1,3
CD22 ⁺ - кл, %	22,7±1,6*	23,1±1,6*	19,5±1,0
CD16 ⁺ - кл, %	15,4±1,1*	14,3±1,2*	11,3±0,7
РБТЛ сП, %	7,7±0,4	7,6±0,4	8,1±0,4
РБТЛ інд ФГА, %	40,9±4,2***	51,1±3,6*	63,2±3,7
CD4 ⁺ /CD8 ⁺ - кл	1,11±0,06***	1,39±0,07*	1,81±0,08
CD95 ⁺ - кл, %	8,3±0,8***	4,7±0,6*	3,5±0,2
Vcl-2 ⁺ - нг/мл	5,5±0,6***	2,9±0,3*	2,3±0,2
CD8 ⁺ CD28 ⁺ - кл, %	16,6±1,4**	20,1±2,1*	16,5±1,9
CD8 ⁺ CD28 ⁻ - кл, %	9,2±0,8***	6,1±0,5*	4,1±0,2
CD8 ⁺ CD28 ⁺ /CD8 ⁺ CD28 ⁻	1,8±0,1***	3,2±0,3*	4,0±0,2

Примітки: 3 група – особи, які не мали одночасно захисного рівня АТ до правцевого та дифтерійного токсинів; 4 група – особи із захисним рівнем АТ до правцевого та дифтерійного токсинів; контрольна група - здорові особи;

* - $p < 0,05$ між показниками 3-ої та 4-ої груп та контрольною групою;

** - $p < 0,05$ між показниками 3-ої і 4-ої груп.

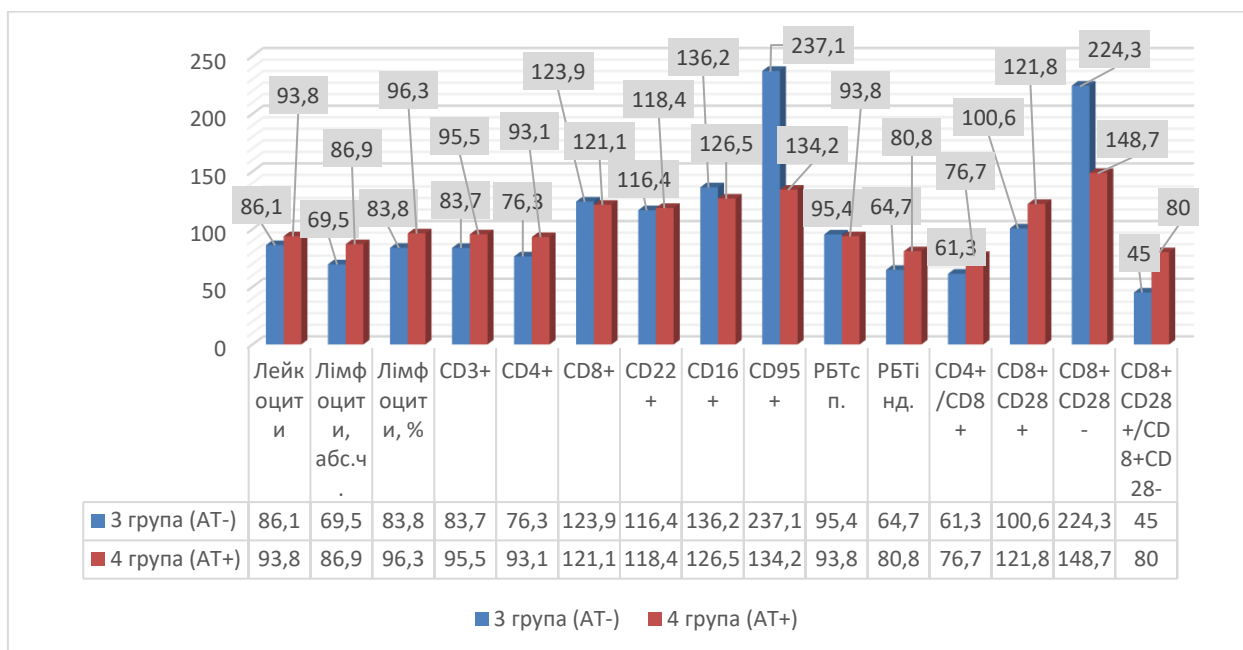


Рис. 4.6. Відсоток вмісту різних типів лімфоцитів у периферичній крові осіб з ХВЕБІ з АТ⁻ та АТ⁺ до дифтерії та правця по відношенню до осіб контрольної групи.

За порівняння імунного статусу осіб 3-ої групи, у яких після захворювання не визначалося захисного рівня АТ до дифтерії та правця, з особами 4-ої групи, які мали захисні рівні АТ до цих інфекцій, було встановлено, що в них в більшій мірі знижено в крові вміст CD3⁺-лімфоцитів (на 12,4%), CD4⁺-лімфоцитів (на 18,0%), а також слабша бласттрансформуюча здатність Т-клітин на ФГА (на 20,0%). У той же час, у осіб 3-ої групи було виявлено підвищення рівня CD95⁺-клітин (у 1,7 разів), bcl-2 (у 1,8 разів) та вміст Т-супресорів (в 1,5 разів) (табл. 4.6). У 3-ій групі обстежених серед загальної популяції Т-клітин (CD3⁺) спостерігалось більш значне підвищення частини Т-лімфоцитів з фенотипом CD8⁺ і зменшення частини Т-лімфоцитів з фенотипом CD4⁺, а також збільшення серед CD8⁺ клітин частки CD8⁺CD28⁻-клітин, які мають супресорні властивості. Так,

відношення $CD4^+/CD8^+$ клітин у 3-ій групі становило $1,11 \pm 0,06$, у 4-ій групі – $1,35 \pm 0,07$ ($p < 0,05$), у контрольній групі – $1,81 \pm 0,8$. Відношення $CD8^+CD28^+/CD8^+CD28^-$ клітин у 3-ій групі дорівнювало $1,8 \pm 0,1$, у 4-ій групі $3,2 \pm 0,3$ ($p < 0,05$), в контрольній групі – $4,0 \pm 0,2$.

За вивчення концентрації основних класів імуноглобулінів у сироватці крові осіб 3-ої групи обстежених достовірних відмінностей від показників осіб 4-ої групи знайдено не було ($p > 0,05$) (табл. 4.7, рис.4.7). В обох групах спостерігалось незначне підвищення вмісту IgG у сироватці порівняно з контрольною групою, відповідно на 12,3% та 21,6%. (табл. 4.7).

У фагоцитарній ланці імунітету відмінності між особами 3-ої і 4-ої групи стосувалися всіх основних показників функціональної активності лейкоцитів крові. Так, ФЧ у осіб 3-ої групи було нижче, ніж у осіб 4-ої групи на 26,0%, ФІ – на 21,6%, БЦ – на 14,3%, НСТ інд – на 26,4% (табл. 4.8, рис.4.8). В той же час, у осіб 4-ої групи ці показники були нижчі, ніж в контрольній групі: ФЧ – на 13,8%, ФІ – на 22,8%, БЦ - на 31,7%.

Таблиця 4.7

Концентрація IgA, IgM, IgG у сироватці крові осіб з ХВЕБІ ($M \pm m$)

Показники	Групи обстежених		
	3 група (АТ ⁻) (n=16)	4 група (АТ ⁺) (n=16)	контрольна група (n=20)
IgA, г/л	$1,19 \pm 0,08$	$1,22 \pm 0,08$	$1,21 \pm 0,08$
IgM, г/л	$1,27 \pm 0,08$	$1,11 \pm 0,07$	$1,13 \pm 0,06$
IgG, г/л	$12,9 \pm 1,1$	$13,83 \pm 1,2^*$	$11,37 \pm 0,7$

Примітки: 3 група – особи, які не мали одночасно захисного рівня АТ до правцевого та дифтерійного токсинів; 4 група – особи із захисним рівнем АТ до правцевого та дифтерійного токсинів; контрольна група - здорові особи;

* - $p < 0,05$ між показниками 3-ої, 4-ої груп та контрольною групою;

** - $p < 0,05$ між показниками 3-ої та 4-ої груп.

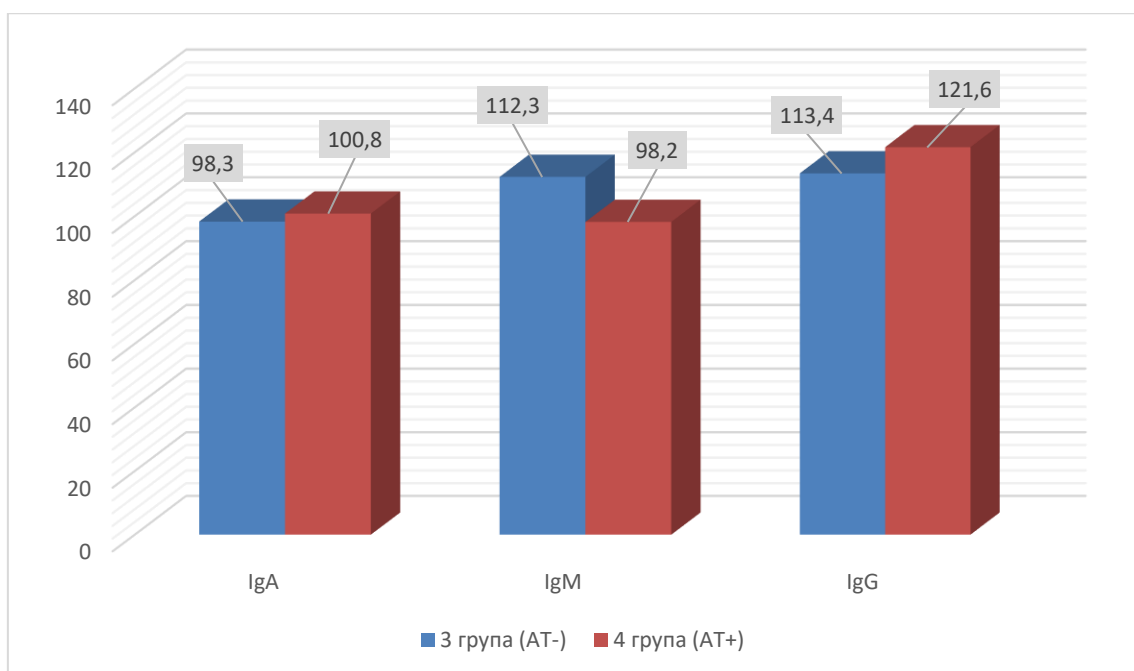


Рис. 4.7. Відсоток вмісту IgA, IgM, IgG у сироватці крові осіб з ХВЕБІ з АТ⁻ та АТ⁺ до дифтерії та правця по відношенню до осіб контрольної групи.

Таблиця 4.8

Фагоцитарна та біоцидна активність лейкоцитів периферичної крові осіб з ХВЕБІ (M±m)

Показники	Групи обстежених		
	3 група (АТ ⁻) (n=16)	4 група (АТ ⁺) (n=16)	контрольна група (n=20)
ФЧ	50,1±2,9*.*.*	59,6±3,1*	69,1±2,6
ФІ	4,0±0,2*.*.*	5,1±0,4*	6,6±0,3
БЦ	7,0±0,4*.*.*	6,0±0,4*	4,1±0,3
НСТ сп.	10,3±0,7	11,7±0,7	11,3±0,6
НСТ інд.	19,3±1,0*.*.*	26,2±1,8	29,6±2,1

Примітки: 3 група – дорослі, які не мали одночасно захисного рівня АТ до правцевого та дифтерійного токсинів; 4 група – дорослі із захисним рівнем АТ до правцевого та дифтерійного токсинів; контрольна група - здорові особи;

* - $p < 0,05$ між показниками 3-ої, 4-ої груп та контрольною групою;

** - $p < 0,05$ між показниками 3-ої і 4-ої груп.

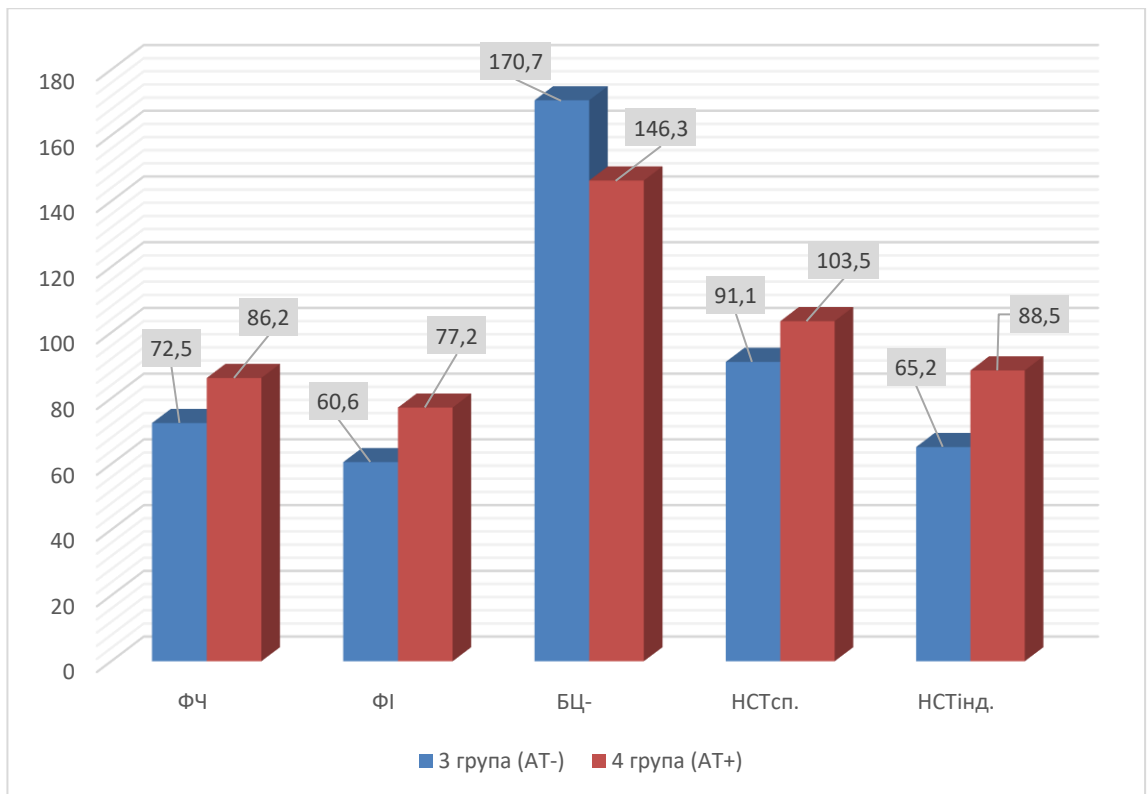


Рис.4.8. Відсоток показників фагоцитарної активності лейкоцитів крові осіб з ХВЕБІ з AT⁻ та AT⁺ до дифтерії та правця по відношенню до аналогічних показників осіб контрольної групи.

Узагальнюючи отримані дані, можна констатувати, що ВЕБ-інфекція справляє пригнічуючий вплив як на загальну імунореактивність організму, так і на специфічний імунітет.

Підтримка на високому рівні специфічних АТ потребує їх постійної продукції. Відомо, що період напіврозпаду IgG становить 21 добу. Тобто, для підтримки антитілоутворення необхідна висока функціональна активність всіх категорій імунокомпетентних клітин: дендритних клітин, макрофагів, Т- і В-лімфоцитів, клітин пам'яті.

Розлад у будь-якій ланці імунної системи або етапі імунного процесу здатний призводити до пригнічення антитілоутворення. Відомо, що єдиними продуцентами АТ є плазматичні клітини, які утворюються під впливом Т-хелперів з В-лімфоцитів. Для трансформації В-лімфоцитів у плазматичну

клітину дуже важливим є прямий контакт між цими клітинами. Процеси антитілоутворення також перебувають під контролем і регуляцією цитокинової мережі. ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-5 здатні активувати В-лімфоцити, ІЛ-15, ІЛ-21, ІЛ-23 регулюють активність Т- і В-клітин пам'яті. Основним продуцентом цих цитокінів є Т-хелпери. Підвищення рівня Т-супресорів здатне пригнічувати процеси антитілоутворення. Тобто, для активізації процесів антитілоутворення дуже важливим є відновлення механізмів контролю і регуляції імунних процесів, що в свою чергу, потребує відновлення імунореактивності організму в цілому. Особи з ВЕБ-інфекцією, які мають розлади в імунній системі, потребують проведення курсу імунореабілітації і, за відсутності захисного рівня АТ до керованих інфекцій – позачергового щеплення.

У осіб з ВЕБ-інфекцією спостерігаються розлади у Т- і В- і фагоцитарній ланках імунітету. Відсутність захисного рівня АТ до дифтерії та правця у осіб з ХВЕБІ асоціюється з дисбалансом серед Т-регуляторних клітин, низьким вмістом у крові Т-хелперів, високим відсотком Т-супересорів, низьким рівнем проліферативної активності Т-лімфоцитів, високим відсотком лімфоцитів, що експресують маркери апоптозу.

У дослідженнях також було встановлено, що у осіб, що перехворіли у СрТ і Т формах на ІМ, та з ХВЕБІ, після клінічного одужання спостерігаються розлади в імунній системі та низька імунореактивність. Скоріше за все, їх низька імунореактивність і виявилася підставою інфікування вірусом Епштейна-Барр та розгортання захворювання у СрТ і Т ступенях. Отримані дані вказують, що особи, що перехворіли на ІМ в СрТ і Т формах, та з ХВЕБІ, в яких спостерігається низький рівень захисних АТ до керованих інфекцій або їх відсутність, потребують особливої уваги і взяття під контроль як імунокомпрометовані особи, яким показане проведення імунореабілітаційних заходів відповідно до характеру і ступеню імунних порушень.

За вивчення ВЕБ-інфекції, у дослідженні було виділено три типи імунного реагування: 1) нормореактивна реакція; 2) дисрегуляторна реакція; 3) імунодефіцитна реакція. Нормореактивна реакція спостерігалася при легкому перебігу гострого ІМ, дисрегуляторна реакція – при середньотяжкій формі захворювання, імунодефіцитна реакція – за тяжкої форми ГІМ. При ХВЕБІ завжди спостерігався імунодефіцитний тип реакції.

Нормореактивна імунна реакція характеризується підвищенням активності всіх ланок імунітету (Т-, В- і фагоцитарної ланки). У співвідношенні Th1/Th2 переважає активація Th1-клітин хелперів. Підвищення відсотка ТЦЛ ($CD8^+$) у крові відбувається за рахунок $CD8^+CD28^+$ -клітин, які експресують високу щільність гранзимів у цитоплазмі. Реакція не супроводжується підвищенням вмісту у крові Th3-клітин, $CD8^+CD28^-$ - клітин, Treg-клітин, а також посиленою експресією на клітинах молекул CD95.

Дисрегуляторна імунна реакція відбувається на фоні порушення балансу між Т-хелперами і Т-супресорами. Баланс між Th1+Th2/Th3-клітинами зміщується в бік підвищення відсотка Th3-клітин.

Баланс Th1/Th2-лімфоцитів порушується за рахунок підвищення рівня Th2-клітин, що спрямовує розвиток імунної реакції за гуморальним типом. Серед $CD8^+$ -лімфоцитів підвищується відсоток $CD8^+CD28^-$ -клітин, які мають супресорну активність і належать до індукцибельних Т-супресорів. У крові підвищується рівень клітин, що експресують молекулу апоптозу CD95. Баланс між Т- і В- лімфоцитами ($CD3^+/CD22^+$) зміщується в бік В-лімфоцитів. Спостерігається зниження проліферативної здатності Т-лімфоцитів, а також фагоцитарної активності лейкоцитів крові (ФЧ, ФІ, БЦ).

Імунодефіцитна імунна реакція характеризується розвитком імунодефіцитного стану. Пригнічення противірусної активності Т-ланки імунітету відбувається за рахунок зниження відсотка загальної кількості $CD3^+$ - та $CD4^+$ - клітин у крові, зниження частки Th1- та Th2-клітин серед $CD4^+$ -лімфоцитів, зростання частки Th3-клітин, Treg-клітин. Серед пулу

CD8⁺-клітин спостерігається зменшення відсотка CD8⁺CD28⁺-клітин і зростання – CD8⁺CD28⁻-клітин. Вдвічі збільшується експресія на лімфоцитах молекули CD95. Проліферативна здатність Т-лімфоцитів падає більше, ніж у 2 рази. Розлади у Т-ланці імунітету супроводжуються зниженням фагоцитарної активності лейкоцитів крові і зниженням антибактеріального імунітету, пригніченням продукції високоафінних антитіл класу IgG.

Визначення характеру реагування імунної системи на інфекцію є важливим чинником у визначенні адекватної імунотерапії і тактики ведення хворих.

Матеріали даного розділу опубліковано у наступних роботах:

1. Лядова Т.І., Попова А.М. Взаємозв'язок між характером перебігу захворювання, рівнем антитіл до правця та дифтерії та показниками загального імунітету у дорослих, які перехворіли на інфекційний мононуклеоз. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2023. № 11. С.29–36. <https://doi.org/10.26565/2617-409X-2023-11-04>.
2. Лядова Т.І., Попова А.М. Стан імунної системи та характер імунних порушень у взаємозв'язку з напруженістю імунітету до дифтерії та правця в осіб, які перехворіли на ХВЕБІ. *Інфекційні хвороби*. 2023. № 3. С. 38–42. <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2023.3.14203>.
3. Белозьоров І.В., Попова А.М., Волобуєва О.В. Стан системного гуморального імунітету у хворих на вірус Епштейна–Барра (ВЕБ) інфекцію. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна*. Серія «Медицина». 2025. Т.33, №2(53). С. 246–255. <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-53-07>. **Scopus**
4. Взаємозв'язок характеру перебігу інфекційного мононуклеозу з показниками імунітету / Лядова Т.І., Попов М.М., Попова А.М., Волобуєва О.В. *IV Національний форум імунологів, алергологів, мікробіологів та спеціалістів клінічної медицини* : матеріали науково-практичної конференції (19–21 жовтня 2022 р.). Харків, 2022. С. 37–38.

5. Характер функціонування імунної системи у хворих на гостру і хронічну ВЕБ-інфекцію / Попов М.М., Лядова Т.І., Попова А.М., Волобуєва О.В., Козлов О.П. *IV національний форум імунологів, алергологів, мікробіологів та спеціалістів клінічної медицини* : матеріали науково-практичної конференції (19 – 21 жовтня 2022 р.). Харків, 2022. С. 53–54.
6. Попова А.М. Антимікробний імунітет у осіб після захворювання на гострий інфекційний мононуклеоз, який викликаний ВЕБ. Матеріали конференції молодих вчених ХНУ імені В.Н. Каразіна (10-11 квітня 2025 р.). Харків 2025. С. 165–166.
7. Лядова Т.І., Попова А.М. Стан Т-системи імунітету у хворих на хронічну ВЕБ-інфекцію. *Сьомий національний форум імунологів, алергологів, мікробіологів та спеціалістів клінічної медицини, присвячений, 180-річчю з дня народження Іллі Мечникова* : матеріали науково-практичної конференції (15 травня 2025 року, Харків). ТОВ «Видавництво «Юстон», 2025. С. 53–54.
8. Попов М.М., Лядова Т.І., Волобуєва О.В., Попова А.М., Павлікова К.В. Характер реагування імунної системи на ВЕБ-інфекцію. *Сьомий національний форум імунологів, алергологів, мікробіологів та спеціалістів клінічної медицини, присвячений, 180-річчю з дня народження Іллі Мечникова* : матеріали науково-практичної конференції (15 травня 2025 року, Харків). ТОВ «Видавництво «Юстон», 2025. С. 72–74.

РОЗДІЛ 5

ЦИТОКІНПРОДУКУЮЧА АКТИВНІСТЬ ЛІМФОЦИТІВ КРОВІ ТА СТАН КЛІТИН ПАМ'ЯТІ У ОСІБ З ВЕБ-ІНФЕКЦІЄЮ У ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКУ З НАПРУЖЕНІСТЮ ІМУНІТЕТУ ДО ДИФТЕРІЇ ТА ПРАВЦЯ

Основним засобом захисту організму від дифтерії та правця є гуморальний імунітет, який реалізується через продукцію антитоксичних специфічних АТ.

В Україні розроблений план щеплення від найнебезпечніших інфекцій. Довгострокова підтримка специфічного імунітету здійснюється особливим пулом В-клітин пам'яті, від активності якого залежить реакція імунної системи на інфекцію за вторинним типом. Функціональна активність В-клітин пам'яті контролюється і регулюється мієлоїдними, лімфоїдними і фолікулярними дендрітними клітинами мікрооточення, Т-лімфоцитами з хелперною та супресорною активністю, а також цитокіновою мережею. Враховуючи це, вважалось важливим вивчити цитокінпродукуючу активність лімфоцитів та стан В-клітин пам'яті у осіб, що перехворіли на ВЕБ-інфекцію.

З цією метою було створено наступні групи:

1 група – особи, які перехворіли на ІМ і не мають захисного рівня АТ до дифтерії та правця;

2 група – особи, що перехворіли на ІМ, які мають захисний рівень АТ до цих інфекцій;

3 група – особи з ХВЕБІ без захисного рівня АТ до дифтерії та правця;

4 група – особи, хворі на ХВЕБІ, які мають захисний рівень АТ до цих інфекцій.

Було встановлено, що у осіб, які перехворіли на ІМ і не мають захисного рівня АТ до дифтерії та правця в крові (1 група), вміст В-клітин пам'яті на 12,8% нижче, ніж у осіб, які перехворіли на ІМ і мають захисний рівень АТ до цих інфекцій (2 група), і на 25,2% нижче, ніж у осіб контрольної

групи. У осіб з ХВЕБІ, які не мають захисного рівня АТ до дифтерії та правця (3 група), вміст у крові В-клітин пам'яті на 18,4% нижче, ніж у осіб з ХВЕБІ, які мають захисний рівень АТ до цих інфекцій (4 група) і на 40,8% нижче, ніж у осіб контрольної групи (табл.5.1, рис.5.1).

Таблиця 5.1

Відсоток В-клітин пам'яті від загальної кількості лімфоцитів периферичної крові осіб з ВЕБ-інфекцією ($M \pm m$)

Вид захворювання	Групи обстежених	
		1 група (АТ-) (n=19)
ІМ (n=45)	15,8±1,6*	18,1±1,9
ХВЕБІ (n=32)	3 (АТ-) (n=16)	4 (АТ+) (n=16)
	12,5±1,3*	15,3±1,6*
Контрольна група (n=20)	21,1±1,9	

Примітка: * - $p < 0,05$ у порівнянні з показниками контрольної групи.

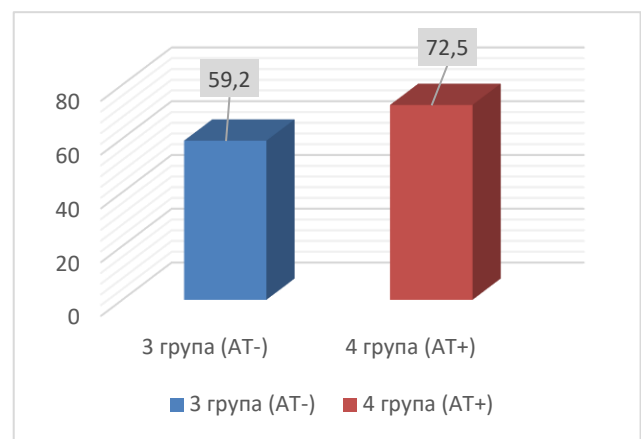
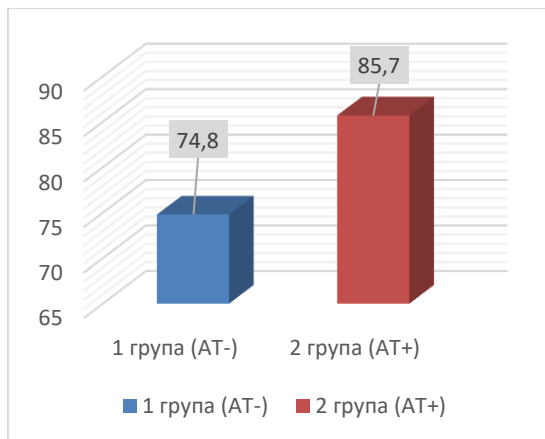


Рис.5.1. Відсоток вмісту В-клітин пам'яті у периферичній крові осіб, що перехворіли на ІМ та з ХВЕБІ з АТ⁻ та АТ⁺ до дифтерії та правця по відношенню до осіб контрольної групи.

Важливим регулятором активності клітин пам'яті є цитокіни. Вони забезпечують взаємодію між різними категоріями клітин, здатні активувати або пригнічувати процеси антитілоутворення. В активації та регуляції синтезу АТ велику роль відіграють ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-10, ІЛ-15, ІЛ-21, ІЛ-23.

ІЛ-2 активує перехід клітин з G1 у S фазу клітинного циклу, запускає В-лімфоцити у проліферацію. ІЛ-4 і ІЛ-5 продукуються Th2-клітинами, є ростовими і диференціюючими факторами для В-клітин, активують їх трансформацію у плазматичні клітини. ІЛ-10 виробляється Т-лімфоцитами, належить до багатофункціональних цитокінів. Він має здатність пригнічувати активність Т- і В-лімфоцитів, макрофагів і продукцію цими клітинами цитокінів. ІЛ-15 є комітогеном проліферації і диференціювання активованих В-клітин і зокрема, В-клітин пам'яті. ІЛ-23, разом з ІЛ-5, активує Т-клітини пам'яті. ІЛ-21 виробляється переважно активованими CD4⁺ Т-лімфоцитами, у поєднанні з ІЛ-15, активує Т-лімфоцити і клітини пам'яті.

Вивчення здатності лімфоцитів продукувати цитокіни, які відіграють провідну роль в антитілоутворенні, засвідчило, що у осіб 1-ої групи, які перехворіли на ІМ і не мають в крові захисного рівня АТ до дифтерії та правця, вона значно нижча ($p < 0,05$), а у осіб 2-ої групи, які мають захисні АТ до цих інфекцій, вірогідно не відрізняється від такої осіб контрольної групи ($p > 0,05$) (табл. 5.2).

Так, для осіб, що перехворіли на ІМ, з відсутністю захисного рівня АТ до дифтерії та правця (1 група), було характерним зниження спонтанної та індукованої здатності лімфоцитів продукувати ІЛ-2 відповідно в 1,8 разів та 2,8 разів, ІЛ-4 – в 1,5 і 1,8 разів, ІЛ-5 – в 1,4 разів та 1,7 разів, ІЛ-15 – в 1,4 та в 2,7 разів, ІЛ-21 – в 1,9 разів і 2,9 разів, ІЛ-23 – в 1,8 разів та 2,3 разів у порівнянні з аналогічними показниками осіб, які мали захисні рівні АТ до цих інфекцій (табл. 5.2).

Проте, спонтанна та індукована продукція ІЛ-10 у осіб 1-ої групи були значно вищими, ніж у осіб 2-ої і контрольної груп. Зокрема, спонтанна продукція ІЛ-10 у осіб 1-ої групи була вищою у 1,9 разів, індукована також в 1,9 разів на протиставу з такою осіб 2-ої групи (табл. 5.3, рис.5.2).

Таблиця 5.2

Рівень цитокінів у культурі лімфоцитів *in vitro* у осіб, що перехворіли на ІМ

Показники, пк/мл	Групи обстежених		
	1 група (АТ-) (n=19)	2 група (АТ+) (n=26)	контрольна група (n=20)
ІЛ-2	<u>49,6±5,0*,**</u>	<u>89,6±9,1</u>	<u>83,4±9,6</u>
	63,4±6,1*,**	176,3±17,3	174,5±18,1
ІЛ-4	<u>31,5±3,2*,**</u>	<u>46,6±4,7</u>	<u>40,5±3,9</u>
	40,6±4,1*,**	77,3±7,6	72,6±7,1
ІЛ-5	<u>30,6±3,1*,**</u>	<u>41,5±4,2</u>	<u>37,7±4,0</u>
	41,9±4,1*,**	66,6±6,3	63,9±6,1
ІЛ-15	<u>17,1±1,7*,**</u>	<u>24,4±2,3</u>	<u>26,3±2,3</u>
	21,6±2,0*,**	54,3±5,1	60,6±5,9
ІЛ-21	<u>16,5±1,5*,**</u>	<u>31,6±3,0</u>	<u>33,5±3,1</u>
	20,9±1,9*,**	60,4±6,3	69,4±6,5
ІЛ-23	<u>21,1±2,0*,**</u>	<u>36,5±3,4</u>	<u>41,5±3,8</u>
	30,6±2,9*,**	70,3±6,9	86,4±8,7
ІЛ-10	<u>141,1±14,0*,**</u>	<u>73,6±7,1</u>	<u>70,6±6,9</u>
	295,4±30,1*,**	151,4±14,9	148,9±14,6

Примітки: Над рискою спонтанна продукція цитокінів, під рискою – ФГА-індукована; * - $p < 0,05$ між показниками осіб 1-ої, 2-ої груп і контрольної групи; ** - $p < 0,05$ між показниками осіб 1-ої та 2-ої груп.

Таблиця 5.3

Потенціал лімфоцитів до продукції цитокінів у осіб, що перехворіли на ІМ

Показники, відн. од.	Групи обстежених		
	1 група (AT ⁻) (n=19)	2 група (AT ⁺) (n=26)	контрольна група (n=20)
ІЛ-2	1,27±0,1*,**	1,96±0,2	2,09±0,2
ІЛ-4	1,28±0,1*,**	1,65±0,1	1,79±0,2
ІЛ-5	1,36±0,1*,**	1,60±0,1	1,69±0,1
ІЛ-15	1,26±0,1*,**	2,25±0,2	2,30±0,2
ІЛ-21	1,26±0,1*,**	1,91±0,2	2,07±0,2
ІЛ-23	1,52±0,1*,**	1,92±0,2	2,08±0,2
ІЛ-10	2,09±0,2*,**	2,05±0,2	2,10±0,2

Примітки: * - $p < 0,05$ між показниками осіб 1-ої, 2-ої груп та контрольної групи;

** - $p < 0,05$ між показниками осіб 1-ої та 2-ої груп.

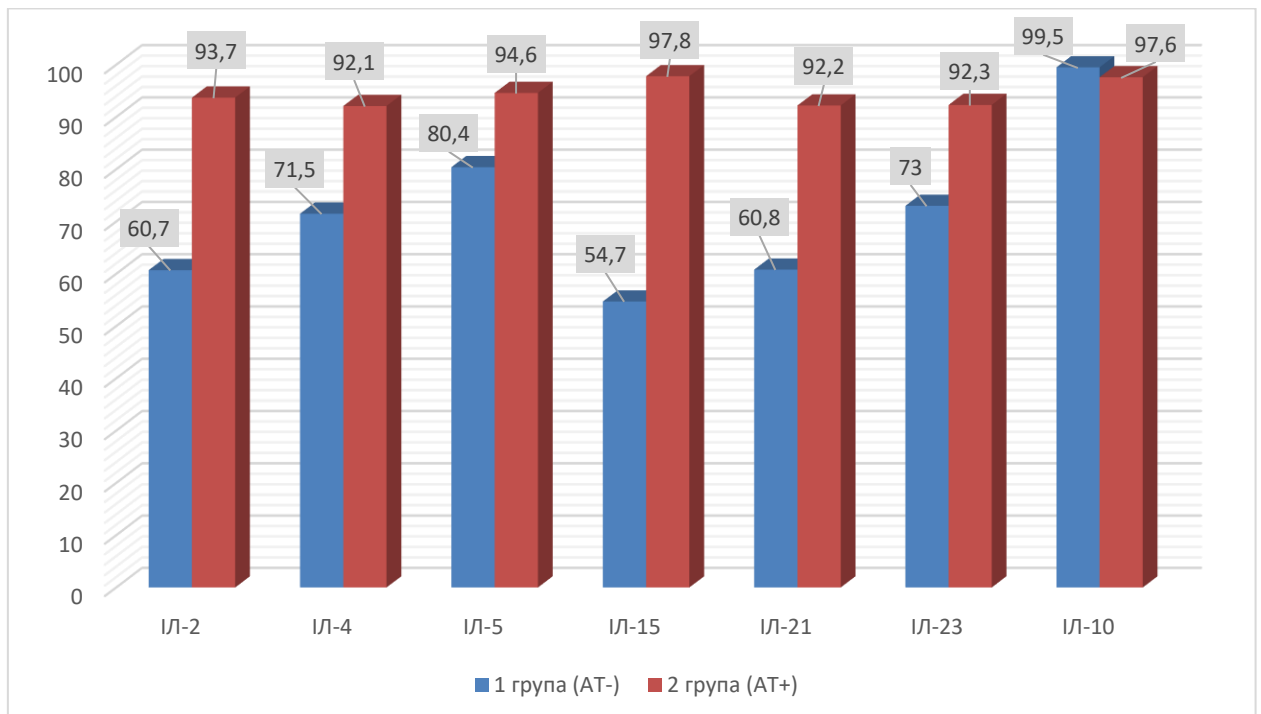


Рис.5.2. Відсоток потенціалу лімфоцитів до продукції цитокінів у осіб, що перехворіли на ІМ з AT⁻ та AT⁺ до дифтерії та правця по відношенню до показників осіб контрольної групи.

Відомо, що спонтанна продукція цитокінів характеризує активність лімфоцитів у поточному стані, а індукована – потенціал, здатність клітин до продукції цитокінів. Отримані дані свідчать, що у осіб, які не мають захисного рівня АТ до дифтерії та правця, знижена як поточна можливість продукувати цитокіни, так і функціональний резерв здатності клітин до їх продукції. Слід зазначити, що через продукцію цитокінів лімфоцити здатні активувати, контролювати та регулювати антитілоутворення і активність Т- та В-клітин пам'яті.

За визначення потенціалу лімфоцитів до продукції регуляторних цитокінів антитілоутворення, було встановлено, що у осіб 1-ої групи він був значно нижчий, ніж у осіб 2-ої групи (табл. 5.3, рис.5.2). Так, потенціал до продукції ІЛ-2 був нижче у 1,54 разів, ІЛ-4 – у 1,28 разів, ІЛ-5 – у 1,17 разів, ІЛ-15 – у 1,78 разів, ІЛ-21 – у 1,51 разів, ІЛ-23 – у 1,26 разів. І навпаки, потенціал лімфоцитів до продукції ІЛ-10 у хворих 1-ої групи був збережений і достовірно не відрізнявся від такого осіб 2-ої групи та контрольної групи.

Слід зазначити, що основними продуцентами цитокінів, підтримуючих і регулюючих антитілоутворення, а також активуючих Т- та В-клітини пам'яті, є Т-лімфоцити хелпери ($CD4^+$). Головним продуцентом ІЛ-10 є Т-лімфоцити супресори ($CD8^+CD28^-$).

У дослідженнях популяційного та субпопуляційного складу лімфоцитів крові було встановлено, що у осіб 1-ої групи був значно нижчий (у 1,36 разів) рівень $CD4^+$ -клітин у крові та у 1,75 разів вищий рівень $CD8^+CD28^-$ - клітин, ніж у осіб 2-ої групи (розділ 4).

За аналізу рівня продукції цитокінів встановлено, що у осіб 1-ої групи був порушений баланс між продукцією цитокінів з активуючою та супресуючою процесу антитілоутворення дією через зниження рівня продукції цитокінів із стимулюючою дією і підвищення рівня продукції ІЛ-10, який має супресорні властивості. У осіб 1-ої групи, які не мають захисних титрів АТ до дифтерії і правця, спостерігалася інверсія у співвідношенні продукції цитокінів ІЛ-2/ІЛ-10 та значне зниження значень співвідношень

продукції ІЛ-4/ІЛ-10, ІЛ-5/ІЛ-10, ІЛ-15/ІЛ-10, ІЛ-21/ІЛ-10, ІЛ-23/ІЛ-10 порівняно з продукцією цитокінів лімфоцитами осіб контрольної групи та осіб 2-ої групи, які мали захисні рівні АТ. Так, значення відношення ІЛ-4/ІЛ-10 у осіб 1-ої групи було нижчим, ніж у осіб 2-ої групи у 3,0 разів, ІЛ-5/ІЛ-10 – у 2,6 разів, ІЛ-15/ІЛ-10 – у 2,7 разів, ІЛ-21/ІЛ-10 – у 3,8 разів, ІЛ-23/ІЛ-10 – у 3,5 разів (табл. 5.4).

Таблиця 5.4

Співвідношення між окремими видами цитокінів, що спонтанно продукуються лімфоцитами осіб, які перехворіли на ІМ

Показники, віднос. од.	Групи обстежених		
	1 група (АТ ⁻) (n=19)	2 група (АТ ⁺) (n=26)	контрольна група (n=20)
ІЛ-2/ІЛ-10	0,35±0,04*,**	1,21±0,1	1,18±0,1
ІЛ-4/ІЛ-10	0,22±0,02*,**	0,66±0,07	0,57±0,06
ІЛ-5/ІЛ-10	0,21±0,02*,**	0,56±0,06	0,53±0,06
ІЛ-15/ІЛ-10	0,12±0,01*,**	0,33±0,04	0,37±0,04
ІЛ-21/ІЛ-10	0,11±0,01*,**	0,42±0,04	0,47±0,05
ІЛ-23/ІЛ-10	0,14±0,01*,**	0,49±0,05	0,58±0,06

Примітки: * - $p < 0,05$ між показниками осіб 1-ої, 2-ої груп і контрольної групи;
** - $p < 0,05$ між показниками осіб 1-ої та 2-ої груп.

Дисбаланс у продукції цитокінів відображається на цитокіновій мережі, що в свою чергу, віддзеркалюється на активності і повноцінності антитілоутворення у осіб, що перехворіли на ІМ.

За вивчення здатності лімфоцитів до продукції цитокінів, регулюючих антитілоутворення у осіб 3-ої та 4-ої груп з ХВЕБІ, були отримані результати, подібні до таких у осіб 1-ої та 2-ої груп, що перехворіли на ІМ (табл.5.5 – табл.5.7, рис.5.3).

Рівень цитокінів в культурі лімфоцитів *in vitro* у осіб з ХВЕБІ

Показники, пк/мл	Групи обстежених		
	3 група (АТ ⁻) (n=16)	4 група (АТ ⁺) (n=16)	контрольна група(n=20)
ІЛ-2	<u>38,8±3,5^{*,*}</u> 47,1±4,6 ^{*,**}	<u>63,4±6,1[*]</u> 105,3±11,3 [*]	<u>83,4±9,6</u> 174,5±18,1
ІЛ-4	<u>30,0±3,1^{*,**}</u> 36,7±3,8 ^{*,**}	<u>38,5±3,9</u> 60,7±6,1	<u>40,5±3,9</u> 72,6±7,1
ІЛ-5	<u>27,6±2,6[*]</u> 35,1±3,3 ^{*,**}	<u>32,8±3,3</u> 50,1±4,9 [*]	<u>37,7±4,0</u> 63,9±6,1
ІЛ-15	<u>15,9±1,6^{*,**}</u> 19,0±2,0 ^{*,**}	<u>21,6±2,2[*]</u> 40,7±3,9 [*]	<u>26,3±2,3</u> 60,6±5,9
ІЛ-21	<u>15,4±1,6^{*,**}</u> 18,4±1,9 ^{*,**}	<u>26,1±2,3[*]</u> 47,3±4,5 [*]	<u>33,5±3,1</u> 69,4±6,5
ІЛ-23	<u>18,9±1,9^{*,**}</u> 25,3±2,3 ^{*,**}	<u>31,1±3,0[*]</u> 57,4±5,6 [*]	<u>41,5±3,8</u> 86,4±8,8
ІЛ-10	<u>186,5±19,1^{*,**}</u> 373,2±36,8 ^{*,**}	<u>88,6±8,7[*]</u> 184,8±17,1 [*]	<u>70,6±6,9</u> 148,9±14,6

Примітки: Над ризкою спонтанна продукція цитокінів, під ризкою – ФГА-індукована; * - $p < 0,05$ між показниками осіб 3-ої, 4-ої групи і контрольною групою; ** - $p < 0,05$ між показниками осіб 3-ої та 4-ої груп.

Проведені дослідження засвідчили, що під впливом ВЕБ-інфекції спостерігається зниження спонтанної і індукованої продукції цитокінів як у осіб 1-ої, так і у осіб 2-ої груп. Так, у осіб 1-ої групи рівень спонтанної і індукованої продукції ІЛ-2 був нижчим відповідно у 2,1 і 3,7 разів, ніж у контрольній групі, ІЛ-4 – в 1,3 і 1,9 разів, ІЛ-5 – в 1,3 і 1,8 разів, ІЛ-15 – в 1,6 і 3,1 разів, ІЛ-21 – у 2,1 і 3,7 разів, ІЛ-23 – у 2,1 і 3,4 разів, а продукція ІЛ-10, навпаки, була підвищеною відповідно у 2,6 та 2,5 разів. У осіб 2-ої групи рівень спонтанної та індукованої продукції ІЛ-2 був нижчим, ніж у осіб

контрольної групи відповідно у 1,3 і 1,6 разів, ІЛ-4 – у 1,0 і 1,2 разів, ІЛ-5 – у 1,1 і 1,3 разів, ІЛ-15 – у 1,3 і 1,5 разів, ІЛ-21 – у 1,3 і 1,4 разів, ІЛ-23 – у 1,3 і 1,5 разів, а продукція ІЛ-10 була підвищеною відповідно у 1,25 і 1,24 разів.

Таблиця 5.6

Здатність лімфоцитів до продукції цитокінів у осіб з ХВЕБІ

Показники, відн. од.	Групи обстежених		
	3 група (АТ ⁻) (n=16)	4 група (АТ ⁺) (n=16)	контрольна група (n=20)
ІЛ-2	1,21±0,1***	1,66±0,2*	2,09±0,2
ІЛ-4	1,22±0,1***	1,57±0,2	1,79±0,2
ІЛ-5	1,27±0,1***	1,52±0,1	1,69±0,1
ІЛ-15	1,19±0,1***	1,88±0,2*	2,30±0,2
ІЛ-21	1,19±0,1***	1,81±0,2	2,07±0,2
ІЛ-23	1,33±0,1***	1,84±0,2	2,08±0,2
ІЛ-10	2,00±0,2	2,08±0,2	2,10±0,2

Примітки: * - $p < 0,05$ між показниками осіб 3-ої, 4-ої груп і контрольної групи;

** - $p < 0,05$ між показниками осіб 3-ої та 4-ої груп.

При порівнянні рівня продукції цитокінів між особами 1-ої групи, які не мали захисного рівня АТ до дифтерії та правця, з особами 2-ої групи, у яких реєструвались захисні рівні АТ до цих інфекцій, було встановлено, що спонтанна і індукована продукція ІЛ-2 у осіб 1-ої групи нижча, ніж у осіб 2-ої групи відповідно у 1,6 і 2,2 разів, ІЛ-4 – у 1,3 і 1,6 разів, ІЛ-5 – у 1,2 і 1,4 разів, ІЛ-15 – у 1,3 і 2,1 разів, ІЛ-21 – у 1,7 і 2,6 разів, ІЛ-23 – у 1,6 і 2,3 разів, а ІЛ-10 – вища відповідно у 2,1 та 2,0 разів.

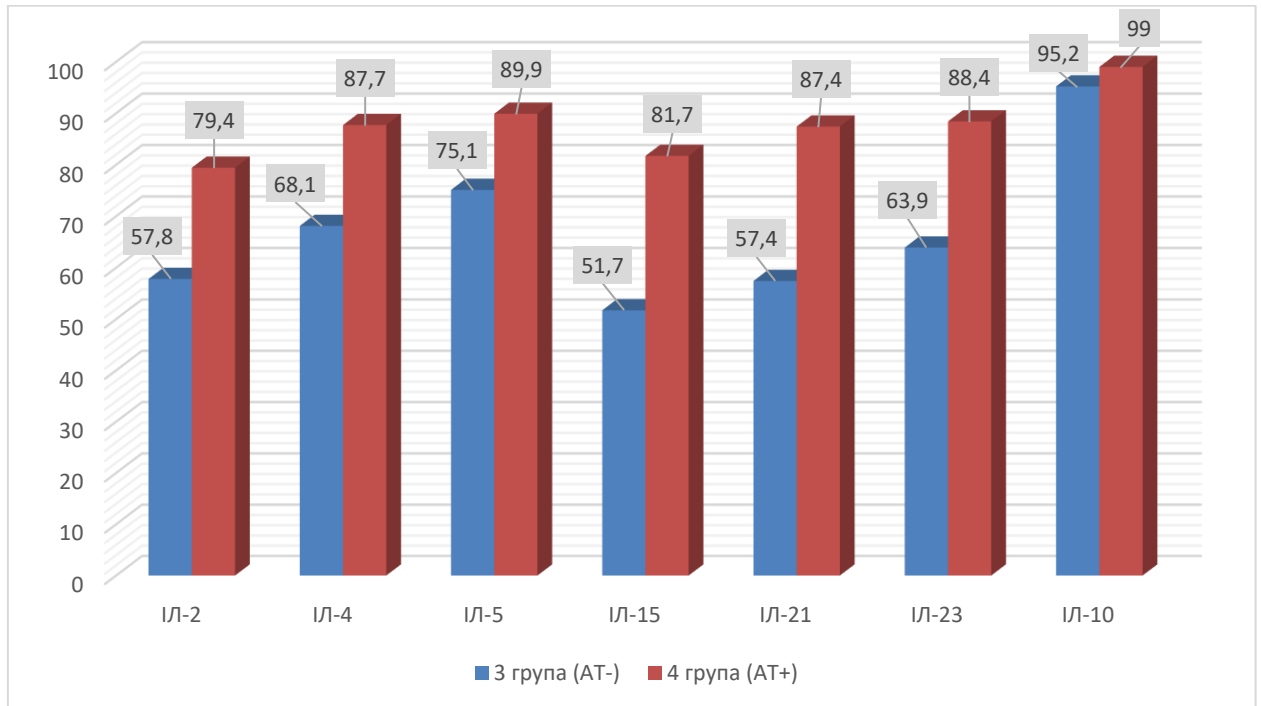


Рис.5.3. Відсоток потенціалу лімфоцитів до продукції цитокінів у осіб з ХВЕБІ з АТ⁻ та АТ⁺ до дифтерії та правця по відношенню до осіб контрольної групи.

За визначення здатності лімфоцитів до продукції цитокінів було встановлено, що у осіб як 1-ої групи, так і 2-ої групи, вона нижча, ніж у осіб контрольної групи. Також було встановлено, що вона достовірно нижче у осіб 1-ої групи у порівнянні з особами 2-ої групи. Так, потенціал до продукції ІЛ-2 був нижчим у 1,4 разів, ІЛ-4 – у 1,3 разів, ІЛ-5 – у 1,2 разів, ІЛ-15 – у 1,6 разів, ІЛ-21 – у 1,5 разів, ІЛ-23 – у 1,4 разів.

За вивчення співвідношення між продукованими цитокінами було встановлено, що воно порушене як в 3-ій групі, так і в 4-ій групі осіб порівняно з контрольною групою. Порівняльний аналіз засвідчує, що цитокіновий баланс у осіб 1-ої групи більш порушений, ніж у осіб 2-ої групи. Так, співвідношення ІЛ-2/ІЛ-10 у осіб 1-ої групи було нижчим у 3,5 разів, ніж у осіб 3-ої групи, ІЛ-4/ІЛ-10 – у 2,7 рази, ІЛ-5/ІЛ-10 – у 2,6 разів, ІЛ-15/ІЛ-10 – у 2,8 разів, ІЛ-21/ІЛ-10 – у 3,5 разів, ІЛ-23/ІЛ-10 – у 3,5 разів.

Співвідношення кількості окремих цитокінів, спонтанно продукованих лімфоцитами осіб з ХВЕБІ

Показники, відн од.	Групи обстежених		
	3 група (AT ⁻) (n=16)	4 група (AT ⁺) (n=16)	Контрольна група (n=20)
ІЛ-2/ІЛ-10	0,20±0,02 ^{*,**}	0,71±0,07 [*]	1,18±0,1
ІЛ-4/ІЛ-10	0,16±0,01 ^{*,**}	0,43±0,05 [*]	0,57±0,06
ІЛ-5/ІЛ-10	0,14±0,01 ^{*,**}	0,37±0,04 [*]	0,53±0,06
ІЛ-15/ІЛ-10	0,085±0,009 ^{*,**}	0,24±0,03 [*]	0,37±0,04
ІЛ-21/ІЛ-10	0,082±0,009 ^{*,**}	0,29±0,03 [*]	0,47±0,05
ІЛ-23/ІЛ-10	0,10±0,01 ^{*,**}	0,35±0,03 [*]	0,58±0,06

Примітки: * - $p < 0,05$ між показниками осіб 3-ої, 4-ої груп та контрольної групи;

** - $p < 0,05$ між показниками осіб 3-ої та 4-ої груп.

Порушення балансу між цитокінами, як і у осіб, що перехворіли на ІМ, відбувалося за рахунок зниження продукції ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-15, ІЛ-21, ІЛ-23, які мають активуючу дію щодо В-лімфоцитів і клітин пам'яті, а також процесів антитілоутворення і підвищення продукції ІЛ-10, який має супресорні властивості.

При порівнянні цитокінового профілю осіб 1-ої групи, які перехворіли на ІМ, з аналогічними показниками осіб 3-ої групи з ХВЕБІ, у яких немає захисного рівня АТ до дифтерії та правця, було встановлено, що лімфоцити у осіб 3-ої групи у достовірно ($p < 0,05$) нижчому ступені продукують ІЛ-2 як у спонтанній, так і в індукованій культурі лімфоцитів, а також у достовірно більшому ступені виробляють ІЛ-10 ($p < 0,05$). Окрім того, у осіб 3-ої групи відмічено значно ($p < 0,05$) нижчі резерви до продукції ІЛ-15, ІЛ-21, ІЛ-23 і в

більшій мірі порушений баланс між кількістю цитокінів, що регулюють процеси антитілоутворення (табл.5.2–5.4).

Аналіз даних продукції цитокінів у осіб 2-ої та 4-ої груп, що перехворіли на ІМ, та з ХВЕБІ і мають захисні рівні АТ до дифтерії та правця, встановив, що лімфоцити осіб 4-ої групи і у спонтанній, і в індукованій культурах клітин продукують цитокіни менш інтенсивно, їх потенціал до продукції цитокінів нижчий, а рівень дисбалансу продукованих цитокінів – вищий (табл.5.5–5.7).

Отримані дані свідчать, що під впливом ВЕБ-інфекції порушуються цитокінзалежні Т-клітинні механізми регуляції антитілоутворення. Під впливом ВЕБ-інфекції знижується здатність лімфоцитів продукувати цитокіни, зменшується потенціал до їх продукції, має місце наявність розвитку дисбалансу між регуляторними цитокінами антитілоутворення. У осіб із ВЕБ-інфекцією, які не мають в крові захисного рівня АТ до дифтерії та правця, здатність лімфоцитів до продукції стимулюючих цитокінів антитілоутворення значно нижча, ніж у осіб, які мають захисний рівень АТ до цих інфекцій.

Відсутність захисного рівня АТ до дифтерії та правця у осіб з ВЕБ-інфекцією асоціюється зі зниженням вмісту В-клітин пам'яті, їх низькою функціональною активністю, низькою здатністю лімфоцитів продукувати регуляторні цитокіни антитілоутворення (ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-5), а також із зменшенням здатності продукувати цитокіни (ІЛ-15, ІЛ-21, ІЛ-23), що регулюють активність клітин пам'яті. Зниження вмісту клітин пам'яті у крові ми розглядаємо, скоріше, як показник їх низької функціональної активності й нездатності брати активну участь в імунних процесах антитілоутворення. За зниження функціональної активності будь-яких клітин, в тому числі і клітин пам'яті, на них зменшується експресія активаційних рецепторів і молекул CD. Зазвичай при таких умовах клітини вступають у стан анергії й не здатні відповідати на активаційні стимули.

Враховуючи, що період напіврозпаду IgG становить 21 добу, підтримка високого рівня захисних АТ до інфекцій потребує постійної їх продукції, що в свою чергу, вимагає високої функціональної активності Т-, В-лімфоцитів та клітин пам'яті.

Отримані нами результати (розділ 3, 4) свідчать, що під впливом ВЕБ-інфекції в імунній системі порушуються механізми контролю і регуляції імунних процесів і антитілоутворення. У периферичній крові знижується відсоток Т-хелперів, підвищується відсоток Т-супресорів, збільшується кількість лімфоцитів з апоптозом, зменшується кількість лімфоцитів, що експресують CD28. Кластер CD28 є коstimулюючою молекулою, при відсутності імпульсу від якого у низки Т-лімфоцитів розвивається стан анергії, який не допускає повноцінної участі Т-лімфоцитів у допомозі В-клітинам у процесах антитілоутворення. Цілком імовірно, що під впливом ВЕБ-інфекції клітини пам'яті стають функціонально неактивними і не здатними брати участь в імунних процесах антитілоутворення.

Оцінка, систематизація і ранжування показників стану імунної системи осіб, що перехворіли на ІМ, та з ХВЕБІ, з АТ⁻ та АТ⁺ згідно з відсотком відхилення від показників осіб контрольної групи, дозволили отримати наступні рейтингові гістограми (рис.5.4-5.7).

Аналіз гістограм та вагове значення окремих показників у визначенні стану імунної системи показало, що у групі осіб, які перехворіли на ІМ, найбільш щільний зв'язок з АТ⁻ до дифтерії та правця серед показників місцевого імунітету має низький рівень sIgA, серед популяційного і субпопуляційного складу лімфоцитів крові – підвищений вміст CD95⁺- та CD8⁺CD28⁻-клітин, низьке співвідношення CD8⁺CD28⁺/CD8⁺CD28⁻-клітин, зменшений рівень інд.РБТЛ, серед показників фагоцитарної активності клітин – БЦ та ФІ, серед цитокінів – ІЛ-15, ІЛ-2, ІЛ-21.

Захисний рівень АТ⁺ до дифтерії та правця у осіб, що перехворіли на ІМ, асоціюється з високим рівнем у крові IgA, IgM, у ротоглотковому секреті – з mIgA, високим вмістом у крові CD16⁺, CD8⁺ та CD8⁺ CD28⁺-клітин.

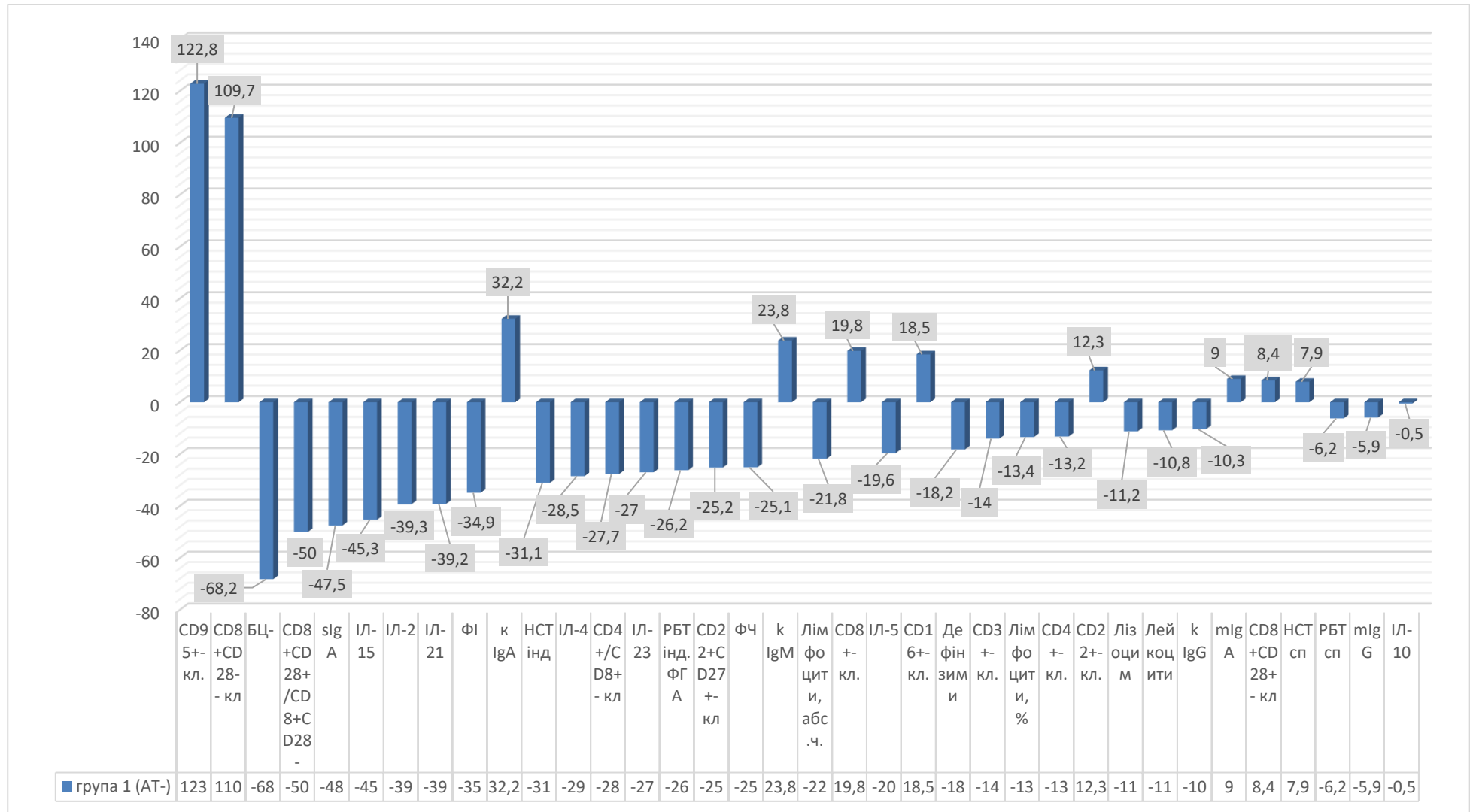


Рис.5.4. Рейтинг показників осіб, що перехворіли на ІМ, з АТ⁻ до дифтерії та правця за відсотком відхилення (підвищення (+) або зниження (-)) від показників осіб контрольної групи.

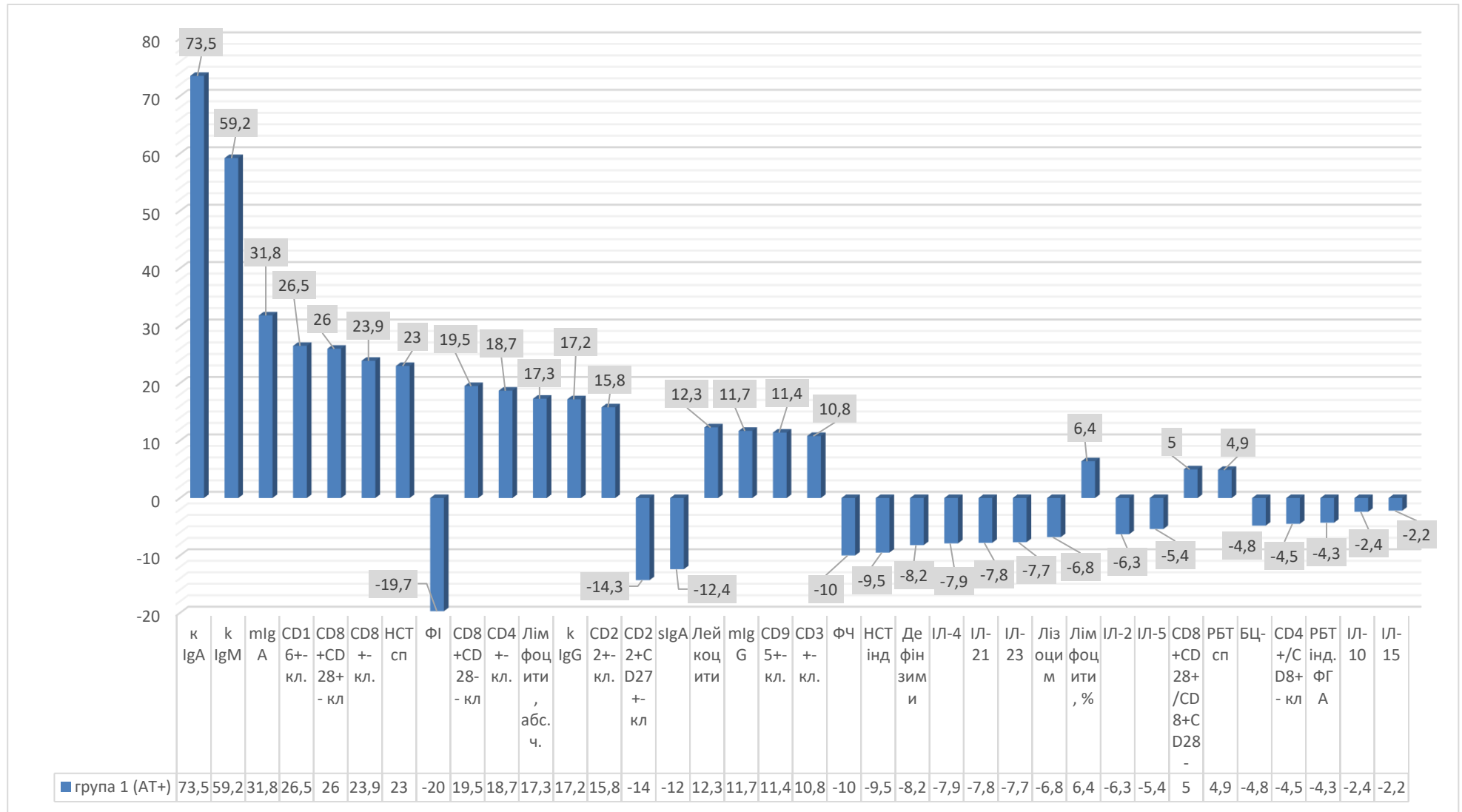


Рис.5.5. Рейтинг показників осіб, що перехворіли на ІМ, з АТ⁺ до дифтерії та правця за відсотком відхилення (підвищення (+) або зниження (-)) від показників осіб контрольної групи.

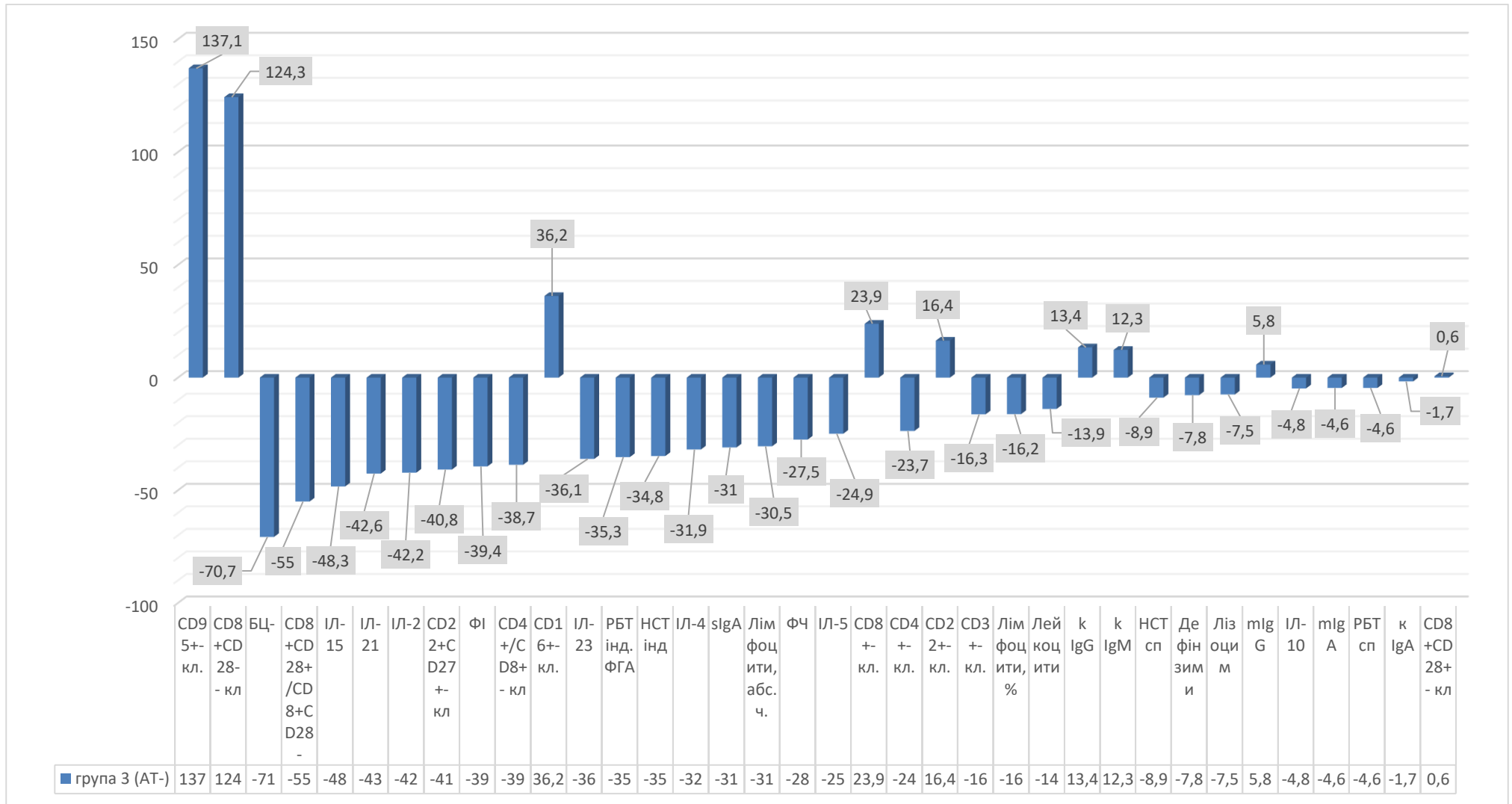


Рис.5.6. Рейтинг показників осіб з ХВЕБІ з АТ⁻ до дифтерії та правця за відсотком відхилення (підвищення (+) або зниження (-)) від показників осіб контрольної групи.

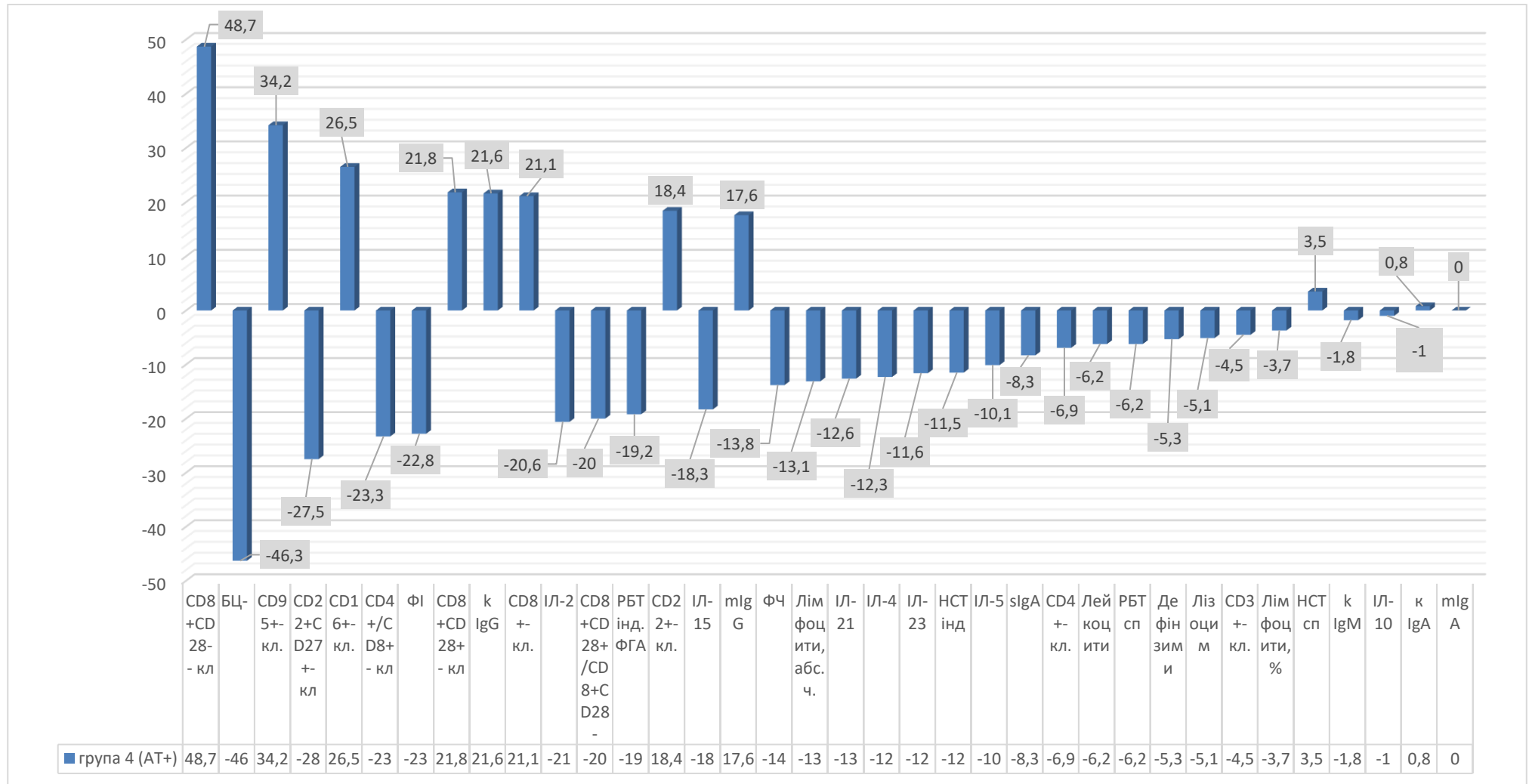


Рис.5.7. Рейтинг показників осіб з ХВЕБІ з АТ⁺ до дифтерії та правця за відсотком відхилення (підвищення (+) або зниження (-)) від показників осіб контрольної групи.

У осіб з ХВЕБІ найбільш щільний зв'язок з АТ⁻ до дифтерії та правця серед показників місцевого імунітету мають: низький рівень sIgA, серед лімфоцитів крові – підвищений вміст CD95⁺-клітин, CD8⁺CD28⁻-клітин, низьке співвідношення CD8⁺CD28⁺/CD8⁺CD28⁻-клітин, низький рівень інд.РБТЛ, низький вміст у крові CD22⁺CD27⁺-клітин, серед показників фагоцитарної активності – БЦ, ФІ, серед рівнів цитокінів – ІЛ-15, ІЛ-21, ІЛ-2. У осіб з ХВЕБІ захисний рівень АТ⁺ до дифтерії та правця асоціюється з високим вмістом у крові CD16⁺, CD8⁺, CD8⁺CD28⁺-клітин, високим рівнем IgG. Також у хворих на ХВЕБІ спостерігається високий рівень у крові CD8⁺CD28⁻-, CD95⁺-клітин та низька біоцидність лейкоцитів. Але ці показники значно вищі, ніж у хворих з АТ⁻ до дифтерії та правця.

Факторний аналіз

Факторний аналіз визначає базові змінні або фактори, які пояснюють закономірності кореляцій у наборі змінних, що спостерігаються. Факторний аналіз часто використовується за редукції даних для визначення небагатьох факторів, які пояснюють більшу частину дисперсії, що спостерігається у значно більшій кількості явних змінних. Факторний аналіз також використовується для висування гіпотез щодо причинно-наслідкових механізмів або відбору змінних для подальшого аналізу. У виконаному аналізі за допомогою IBM SPSS Statistics 30 показано, що на основі методу Головних компонентів (РСА) можна виділити найбільш значущі фактори, що на 100% (табл. 5.8) пояснюють дисперсію даних незалежно для АТ⁻ та АТ⁺. Найбільш значущі фактори, що пояснюють дисперсію АТ⁻ порівняно з контролем, представлені в таблиці 5.9, дисперсію АТ⁺ – в таблиці 5.10. Точкою відсікання другорядних факторів в обох випадках обрано значення 0.9, як ступінь незначної представленості змінної в головних компонентах.

Таблиця 5.8

Факторний аналіз: загальна пояснена дисперсія за допомогою PCA

Component	Initial Eigenvalues			Extraction Sums of Squared Loadings		
	Total	% of Variance	Cumulative %	Total	% of Variance	Cumulative %
1	24.572	66.411	66.411	24.572	66.411	66.411
2	12.428	33.589	100.000	12.428	33.589	100.000

Extraction Method: Principal Component Analysis.

Таблиця 5.9

Найважливіші чинники для АТ⁻

ІЛ-15	1
ІЛ-2	0.997
РБТ, інд	0.996
ІЛ-21	0.993
CD8 ⁺ CD28 ⁺ /CD8 ⁺ CD28 ⁻	0.989
sIgA, г/л	0.982
ІЛ-4	0.98
ІЛ-5	0.98
Фагоцитарне число (ФЧ)	0.942
CD3 ⁺ -кл, %	0.925
Дефензини, пг/мл	0.923

Найважливіші чинники для АТ⁺

IgA, г/л	1
IgM, г/л	0.999
НСТ сп.	0.994
CD8 ⁺ CD28 ⁺ - кл, %	0.991
sIgA, г/л	0.984
РБТ, сп %	0.957
CD16 ⁺ -кл, %	0.931
CD22 ⁺ -кл, %	0.91

Узагальнюючи, можна констатувати, що зниження рівня захисних АТ до дифтерії та правця у осіб з ВЕБ-інфекцією щільно пов'язане переважно з порушеннями у Т- та фагоцитарній ланках імунітету, які потребують ретельної імунореабілітації.

Фагоцитарна ланка імунітету є дуже важливою у розвитку будь-якої імунної реакції гуморального або клітинного типу. З поглинання патогену, його перетравлення і ефективної презентації починається імунний процес. Т-клітини хелпери необхідні як для розвитку В-лімфоцитів у плазматичні клітини, так і в індукції специфічних ТЦЛ. Взаємодія між різними типами клітин є основою ефективної імунної відповіді на інфекцію і формування довгострокового поствакцинального імунітету.

Матеріали даного розділу опубліковані у публікаціях:

1. Цитокінпродукуюча активність лімфоцитів крові у взаємозв'язку з напруженістю імунітету до дифтерії та правця у осіб, що перехворіли на ХВЕБІ / Лядова Т.І., Попова А.М., Волобуєва О.В., Козлов А.П., Дорош Д.М.. *Східноукраїнський медичний журнал*. 2024. Т.12, № 2. С.415-421. [https://doi.org/10.21272/eumj.2024;12\(2\):415-421](https://doi.org/10.21272/eumj.2024;12(2):415-421). Scopus

2. Лядова Т.І., Попова А.М. Вміст в периферичній крові В-клітин «пам'яті» у взаємозв'язку з рівнем антитіл до дифтерії та правця у осіб, що перехворіли на ВЕБ-інфекцію. *Імунологія та алергологія: наука і практика*. 2024. № 1. С. 36–41. <https://doi.org/10.37321/immunology.2024.1-05>.
3. Лядова Т.І., Попова А.М. Активність продукції цитокінів у осіб, що перехворіли на інфекційний мононуклеоз, у взаємозв'язку зі станом імунітету до дифтерії та правця. *Каразінський імунологічний журнал*. 2024. Т.7, № 1(13). С.63–71. <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2024-13-07>. **Scopus**

РОЗДІЛ 6

СПІВВІДНОШЕННЯ ВРОДЖЕНОГО ТА АДАПТИВНОГО ІМУНІТЕТУ У ОСІБ З ВЕБ-ІНФЕКЦІЄЮ

Основою розвитку адаптивного імунітету є вроджений імунітет. Фагоцити (АПК) представляють АГ в імуногенній формі Т-клітинам, що в подальшому індукує розвиток В-клітин у плазматичні клітини-продуценти АТ або розвиток АГ-специфічних Т-кілерів.

З'ясовано, що ВЕБ-інфекція здатна індукувати зниження імунореактивності організму, викликати імунодефіцитний стан, знижувати стан специфічного поствакцинального імунітету.

Стан вродженого імунітету осіб, що перехворіли на ВЕБ-інфекцію, до сьогодні детально не проаналізовано. Вважаємо, що він обов'язково повинен враховуватись у імунокомпрометованих осіб при щепленні.

Зважаючи на вищезазначене, нами було також досліджено стан вродженого імунітету у 19 осіб (1 група), що перехворіли на ІМ, і 16 осіб (3 група) з ХВЕБІ, які не мали захисного рівня АТ до дифтерії та правця, а також 26 осіб (2 група), що перехворіли на ІМ, і 16 осіб (4 група) з ХВЕБІ, в яких був присутній захисний рівень АТ до цих інфекцій.

З цією метою було вивчено активність лізоциму та рівень дефензину в ротоглотковому секреті, рівень комплементу та ізогемаглютининів анти-А і анти-В у сироватці крові.

Лізоцим, дефензини, комплемент є ефекторними молекулами вродженого імунітету, здатними руйнувати мікроби та сприяти полегшенню їх фагоцитозу. Ізогемаглютиніни (α і β) виробляються в організмі протягом всього життя без будь-якої АГ-стимуляції, що є обов'язковим за розвитку адаптивного імунітету.

Було встановлено, що у осіб, що перехворіли на ІМ, та з ХВЕБІ, які мали або не мали захисного рівня АТ до дифтерії та правця, рівень лізоциму,

α -дефензинів та комплементу достовірно не відрізнявся від рівня контрольної групи осіб ($P > 0,05$) (табл. 6.1, рис. 6.1., табл.6.2., рис.6.2).

Таблиця 6.1

Рівень лізоциму, дефензинів у ротоглотковому секреті, комплементу у сироватці крові у осіб, що перехворіли на ІМ ($M \pm m$)

Показники	1 група (AT^-) (n=19)	2 група (AT^+) (n=26)	Контроль (n=20)
Лізоцим, мкг/мл	439,7 \pm 27,3*	431,8 \pm 27,5*	458,6 \pm 26,4
Дефензини, пг/мл	75,9 \pm 8,8*	71,3 \pm 8,7*	76,4 \pm 8,4
Комплемент CH_{50} , од/мл	53,6 \pm 2,4*	52,9 \pm 2,5*	53,8 \pm 2,4

Примітка. * - $p > 0,05$ між усіма вивченими показниками і контрольною групою осіб.

Таблиця 6.2

Рівень лізоциму, дефензинів у ротоглотковому секреті, комплементу у сироватці крові осіб з ХВЕБІ ($M \pm m$)

Показники	3 група (AT^-) (n=16)	4 група (AT^+) (n=16)	Контроль (n=20)
Лізоцим, мкг/мл	432,3 \pm 27,6*	433,6 \pm 27,1*	458,6 \pm 26,4
Дефензини, пг/мл	71,2 \pm 8,8*	74,4 \pm 8,8*	76,4 \pm 8,4
Комплемент CH_{50} , од/мл	50,1 \pm 2,4*	51,6 \pm 2,4*	53,8 \pm 2,4

Примітка. * - $p > 0,05$ між усіма вивченими показниками і контрольною групою осіб.

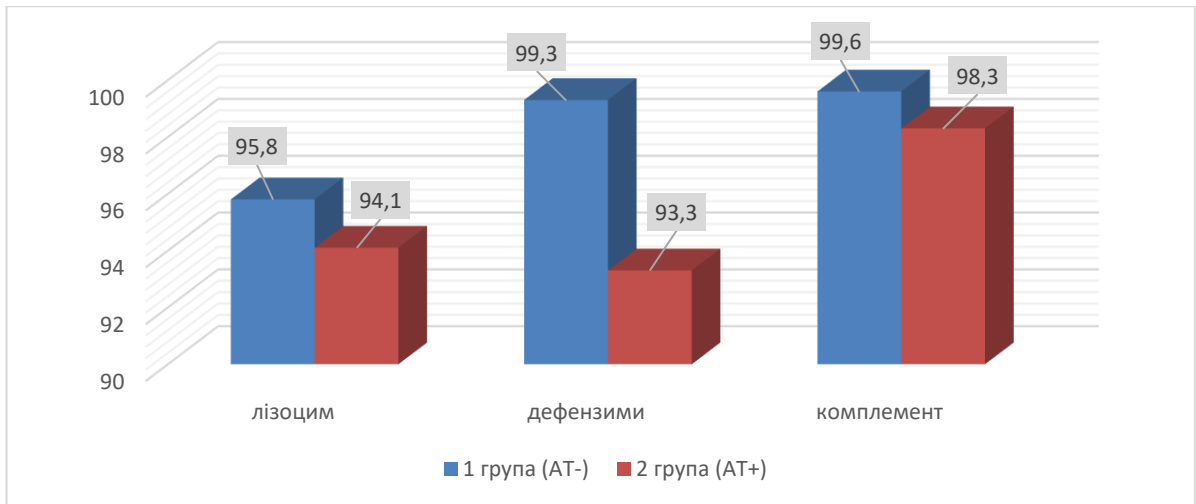


Рис. 6.1. Відсоток лізоциму, дефензинів у ротоглотковому секреті, комплементу у сироватці крові осіб, що перехворіли на ІМ, по відношенню до контрольної групи

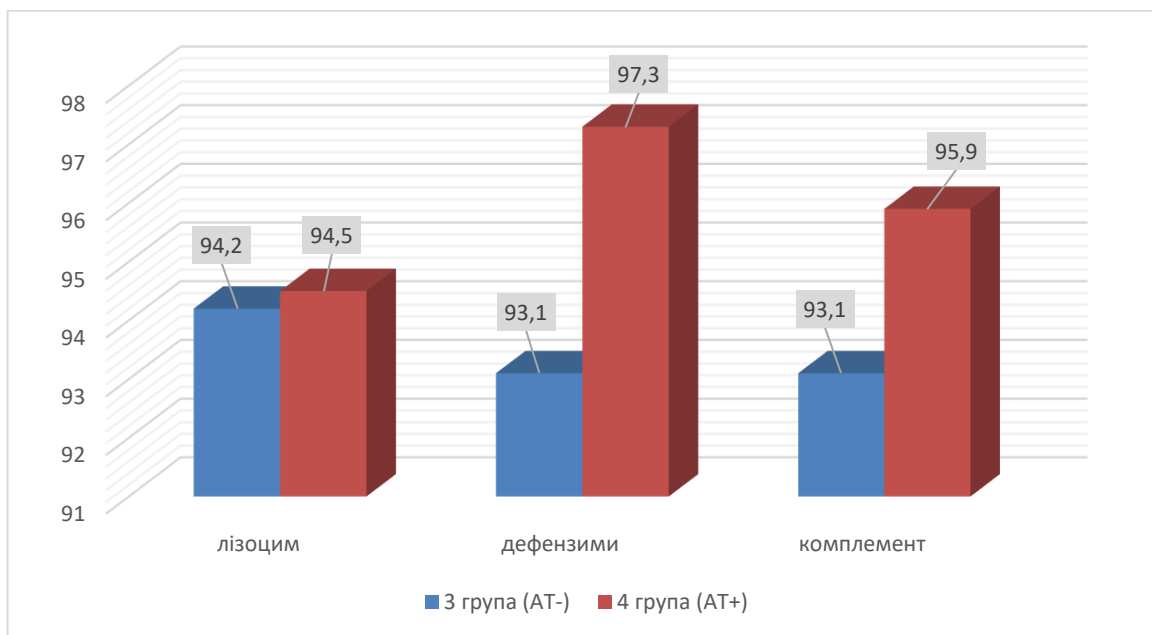


Рис. 6.2. Відсоток лізоциму, дефензинів у ротоглотковому секреті, комплементу у сироватці крові осіб з ХВЕБІ по відношенню до контрольної групи

У всіх осіб, що перехворіли на ІМ, та з ХВЕБІ, в яких не було захисного рівня АТ до дифтерії та правця, а також в тих, у яких він був, не спостерігалось зниження рівня ізогемаглютининів нижче 1:32. Слід

зазначити, що у здорових осіб він становив 1:32. У осіб з вродженими тяжкими імунodefіцитами титр ізогемаглютининів може сягати 1:2 – 1:4.

За вивчення кількісних і якісних показників клітин (нейтрофілів, моноцитів, ПК-клітин) вродженого імунітету були отримані наступні дані.

Кількісний вміст нейтрофілів і моноцитів, як відносний, так і абсолютний, у осіб, що перехворіли на ІМ, та з ХВЕБІ, які не мали (1, 3 групи), і які мали (2, 4 групи) захисні рівні АТ до дифтерії та правця, був в межах такого контрольної групи осіб (табл.6.3, рис.6.3, табл.6.4, рис. 6.4).

Звертає на себе увагу, що у осіб, які перехворіли на ІМ, та з ХВЕБІ, із захисним рівнем АТ до дифтерії та правця та без нього, вміст НК-клітин у крові був достовірно вищим, ніж у осіб контрольної групи (рис.6.3, 6.4).

За вивчення 30-хвилинного фагоцитозу було встановлено, що активність нейтрофілів та моноцитів у осіб, що перехворіли на ІМ, та з ХВЕБІ була достовірно нижчою, ніж у осіб контрольної групи (табл.6.5, рис.6.5; табл.6.6, рис.6.6). Так, показники Φ_{30} і ΦI_{30} нейтрофілів у осіб (1 група), які не мали захисного рівня АТ до дифтерії та правця, складали 76,7% та 76,1% від значень контролю, а у осіб 2-ої групи, які мали захисний рівень АТ, ці показники складали відповідно 88,7% та 85,0%. У моноцитів Φ_{30} і ΦI_{30} в цій реакції у осіб 3-ої групи, що не мали захисного рівня АТ, становили 71,2% і 75,0%, у осіб 4-ої групи, що мали захисні рівні АТ, були відповідно 91,2% і 85,9%. У 60-хвилинній реакції фагоцитозу нейтрофілів та моноцитів показники Φ_{60} і ΦI_{60} у осіб, що перехворіли на ІМ 1-ої групи і 2-ої групи, та з ХВЕБІ 3-ої групи і 4-ої групи, вони наближалися до значень норми (табл.6.5, рис.6.5, табл.6.6, рис.6.6).

Таблиця 6.3

Показники клітинної ланки вродженого імунітету осіб, що перехворіли на ІМ

Показники		1 група(AT ⁻) (n=19)	2 група (AT ⁺) (n=26)	Контроль (n=20)
Нейтрофіли	%	60,0 ± 2,4**	53,1 ± 2,4	57,0 ± 2,5
	×10 ⁹	3,48 ± 0,1*,**	4,34 ± 0,1*	3,70 ± 0,1
Моноцити	%	7,3 ± 0,3*	7,2 ± 0,3*	6,2 ± 0,2
	×10 ⁹	0,42 ± 0,01**	0,52 ± 0,02*	0,40 ± 0,01
ПК (CD16 ⁺)	%	13,4 ± 0,9*	14,3 ± 0,9*	11,3 ± 0,7
	×10 ⁹	0,24 ± 0,01**	0,38 ± 0,02*	0,25 ± 0,01

Примітки: * - p < 0,05 між показниками 1-ої, 2-ої груп та контрольною групою осіб;

** - p < 0,05 між показниками 1-ої і 2-ої груп.

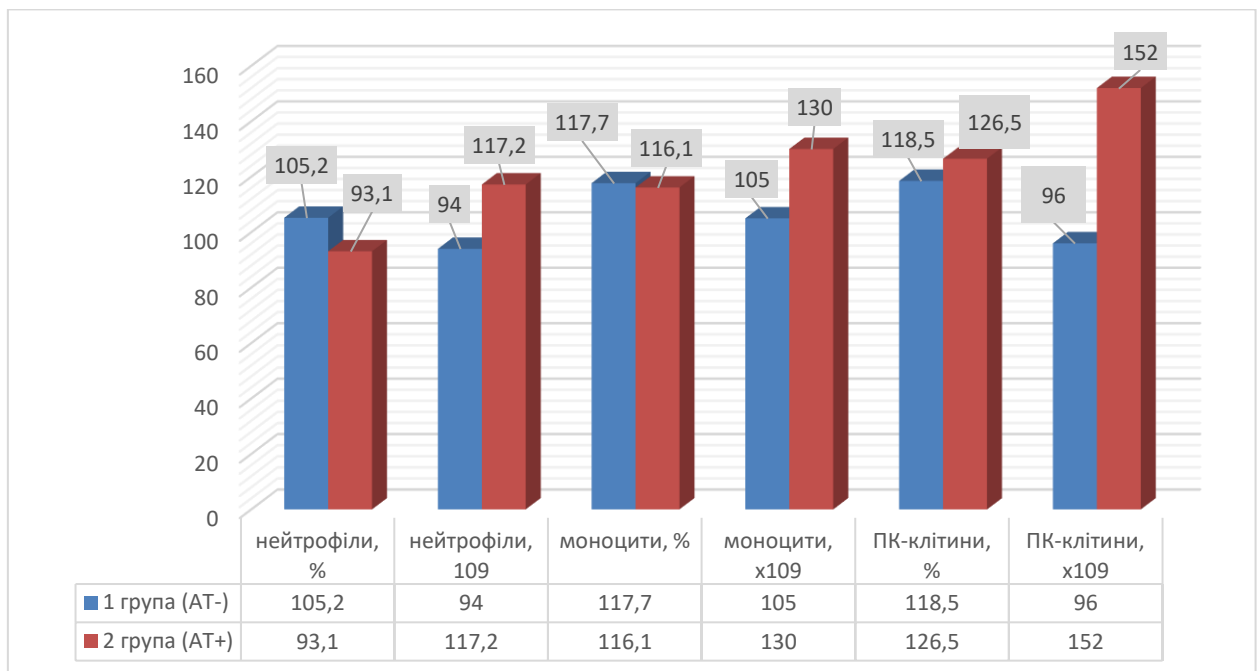


Рис. 6.3. Відсоток нейтрофілів, моноцитів, ПК-клітин у крові осіб, що перехворіли на ІМ, по відношенню до контрольної групи

Таблиця 6.4

Показники клітинної ланки вродженого імунітету осіб з ХВЕБІ

Показники		3 група (AT ⁻) (n=16)	4 група (AT ⁺) (n=16)	Контроль (n=20)
Нейтрофіли	%	61,1 ± 2,6	57,4 ± 2,5	57,0 ± 2,5
	×10 ⁹	3,42 ± 0,1	3,50 ± 0,1	3,70 ± 0,1
Моноцити	%	7,0 ± 0,3*	6,5 ± 0,3	6,2 ± 0,2
	×10 ⁹	0,39 ± 0,01	0,39 ± 0,01	0,40 ± 0,01
ПК (CD16 ⁺)	%	15,4 ± 1,1*	14,3 ± 1,2*	11,3 ± 0,7
	×10 ⁹	0,24 ± 0,01**	0,28 ± 0,01*	0,25 ± 0,01

Примітки: * - $p < 0,05$ між показниками 3-ої, 4-ої груп та контрольної групи осіб;

** - $p < 0,05$ між показниками 3-ої та 4-ої груп.

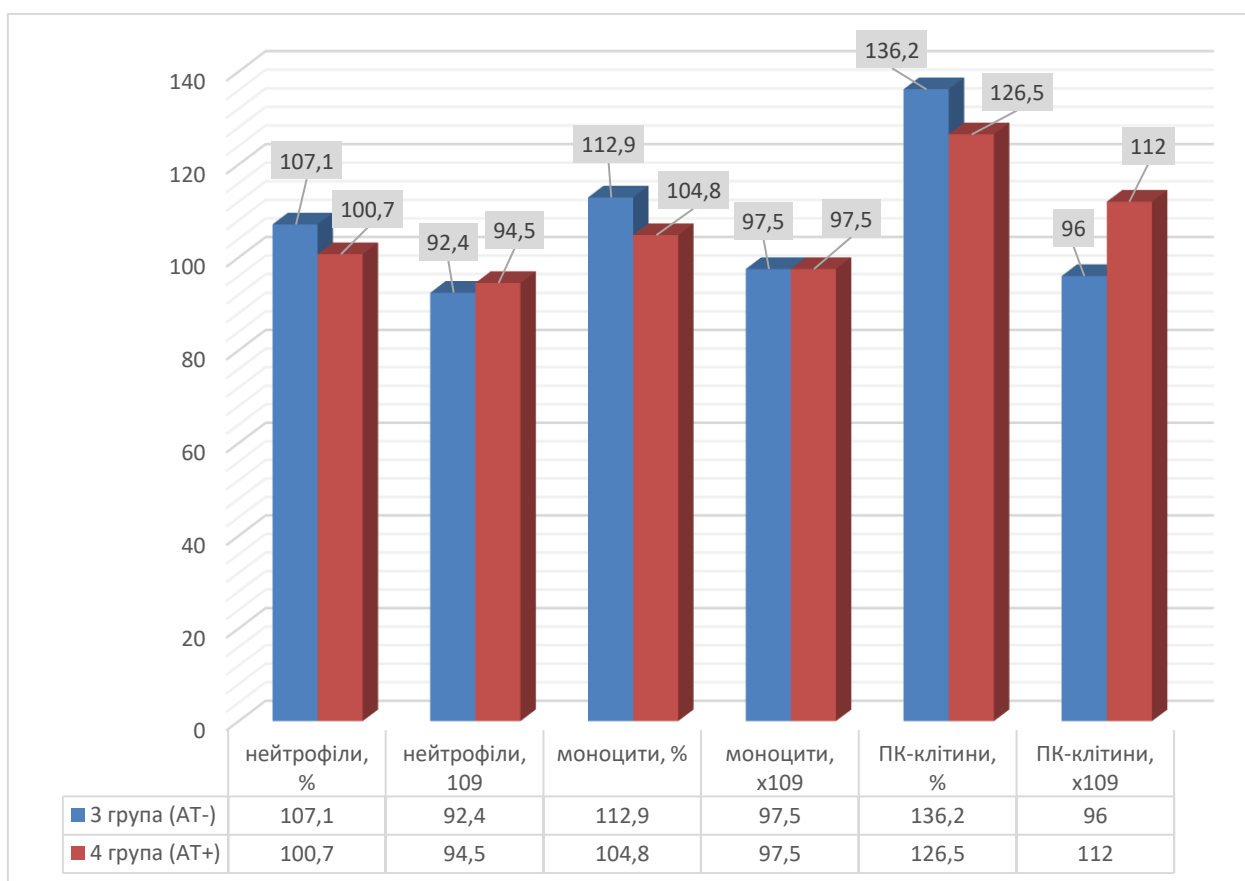


Рис. 6.4. Відсоток нейтрофілів, моноцитів, ПК-клітин у крові осіб з ХВЕБІ по відношенню до контрольної групи.

Таблиця 6.5

Фагоцитарна активність нейтрофілів та моноцитів периферичної крові осіб,
що перехворіли на ІМ

Показники	1 група (АТ-) (n=19)	2 група (АТ+) (n=26)	Контроль (n=20)
Нейтрофіли			
ФЧ ₃₀	54,6 ± 2,4*,**	63,1 ± 3,3*	71,1 ± 2,1
ФІ ₃₀	5,1 ± 0,3*	5,7 ± 0,3*	6,7 ± 0,3
ФЧ ₆₀	75,4 ± 2,7**	83,6 ± 2,6	86,5 ± 2,2
ФІ ₆₀	6,8 ± 0,3	6,9 ± 0,3	7,0 ± 0,3
Моноцити			
ФЧ ₃₀	47,9 ± 2,4*,**	61,3 ± 3,3	67,2 ± 2,3
ФІ ₃₀	4,8 ± 0,3*,**	5,5 ± 0,3*	6,4 ± 0,3
ФЧ ₆₀	79,3 ± 2,9*	84,9 ± 2,9	88,6 ± 2,4
ФІ ₆₀	6,7 ± 0,3	6,8 ± 0,3	6,8 ± 0,3

Примітки: * - $p < 0,05$ між показниками 1-ої, 2-ої груп та контрольної групи осіб;

** - $p < 0,05$ між показниками 1-ої і 2-ої груп.

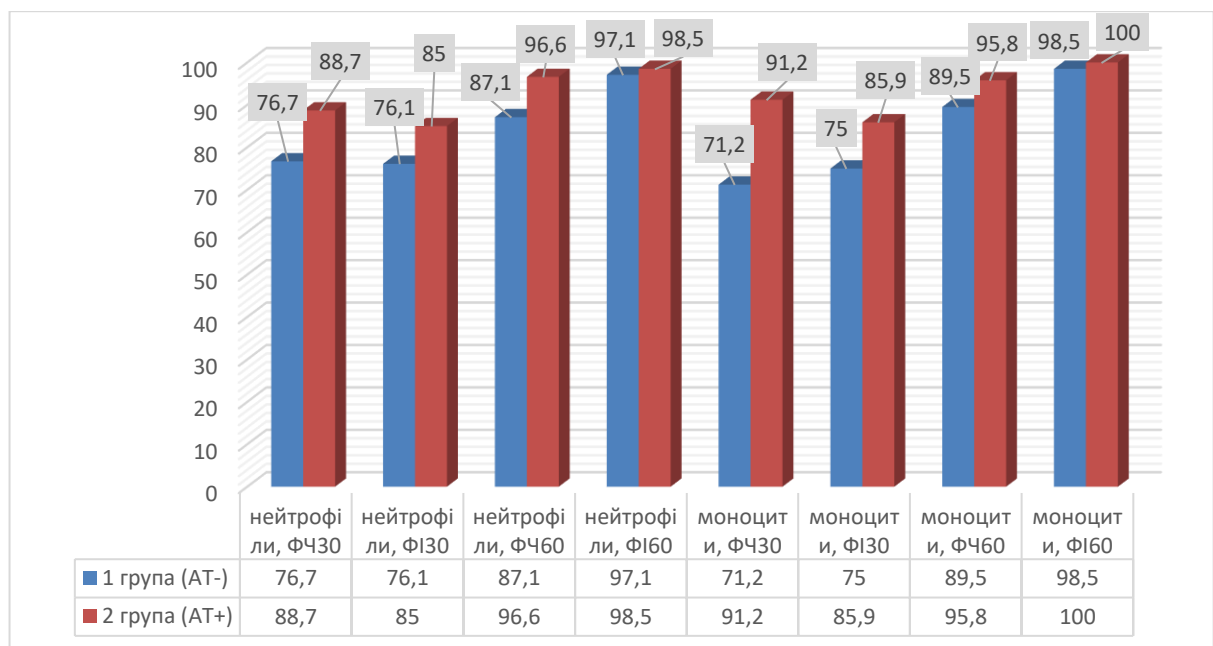


Рис. 6.5. Відсоток ФЧ_{30, 60}, ФІ_{30, 60} нейтрофілів та моноцитів у осіб, що перехворіли на ІМ, по відношенню до контрольної групи

Таблиця 6.6

Фагоцитарна активність нейтрофілів та моноцитів периферичної крові осіб з ХВЕБІ

Показники	3 група (АТ) (n=16)	4 група (АТ+) (n=16)	Контроль (n=20)
Нейтрофіли			
ФЧ ₃₀	54,1 ± 2,9*,**	60,4 ± 3,0*	71,1 ± 2,1
ФІ ₃₀	4,7 ± 0,3*	5,3 ± 0,3*	6,7 ± 0,3
ФЧ ₆₀	72,6 ± 3,1*	80,9 ± 4,0	86,5 ± 2,2
ФІ ₆₀	6,7 ± 0,3	6,8 ± 0,3	7,0 ± 0,3
Моноцити			
ФЧ ₃₀	46,0 ± 2,8*	58,6 ± 2,9*	67,2 ± 2,3
ФІ ₃₀	4,5 ± 0,3	5,1 ± 0,3	6,4 ± 0,3
ФЧ ₆₀	75,7 ± 3,1*	82,8 ± 4,0	88,6 ± 2,4
ФІ ₆₀	6,3 ± 0,3	6,7 ± 0,3	6,8 ± 0,3

Примітки: * - $p < 0,05$ між показниками 3-ої, 4-ої груп та контрольної групи осіб;

** - $p < 0,05$ між показниками 3-ої і 4-ої груп.

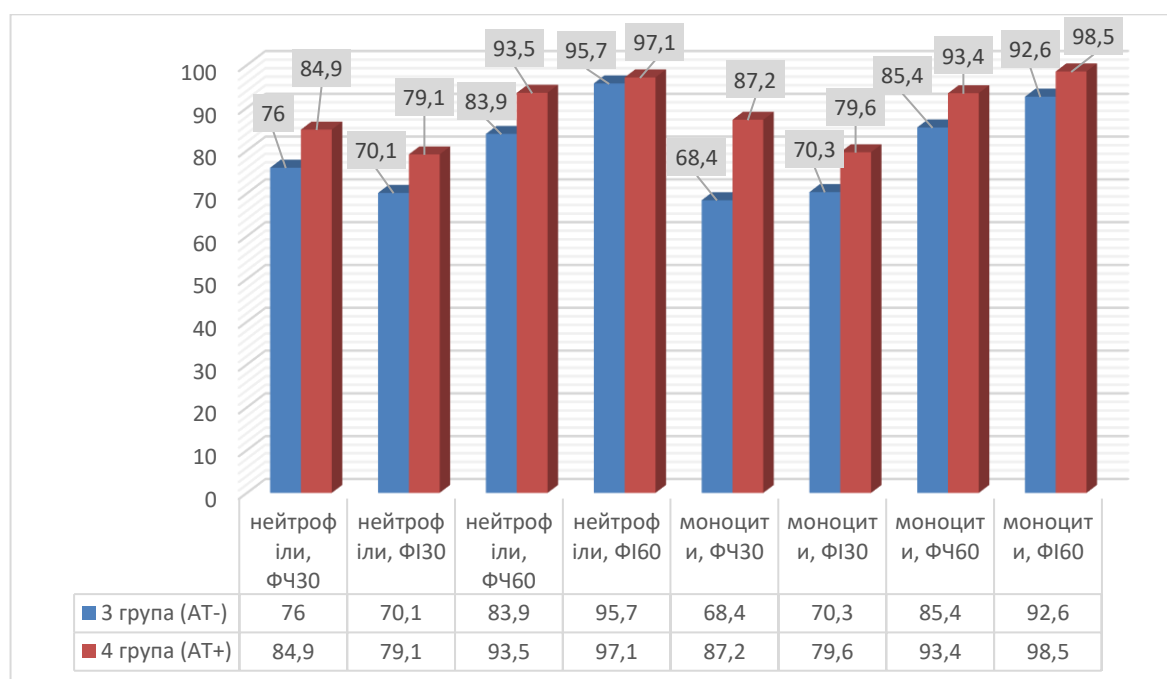


Рис. 6.6. Відсоток ФЧ_{30, 60}, ФІ_{30,60} нейтрофілів та моноцитів у осіб з ХВЕБІ по відношенню до контрольної групи

Так, $\Phi\text{Ч}_{60}$ та ΦI_{60} у нейтрофілів осіб 1-ої групи дорівнювали 87,1% і 97,1%, 2-ої групи – 96,6% і 98,5% від значень осіб контрольної групи, щодо моноцитів ці показники відповідно були: у осіб 1-ої групи – 89,5% і 98,5% і у осіб 2-ої групи – 95,8% і 100% (рис.6.5, 6.6).

$\Phi\text{Ч}_{60}$ та ΦI_{60} у осіб з ХВЕБІ були наступні: у 3-ій групі осіб вони дорівнювали щодо нейтрофілів – 83,9% і 95,7%, щодо моноцитів – 85,4% і 92,6%; у 4-ій групі осіб щодо нейтрофілів – 93,5% і 97,1%, щодо моноцитів – 93,4% і 98,5% (рис.6.5, 6.6).

Узагальнюючи отримані дані, можна констатувати, що у осіб з ВЕБ-інфекцією не спостерігається зниження активності вродженого імунітету. Незначне зниження 30-хвилинного фагоцитозу в 60-хвилинній реакції нівелювалося. Також слід зазначити, що незначне зниження поглинальної активності нейтрофілів та моноцитів спостерігалось на тлі їх високої здатності продукувати лізоцим, дефензини, комплемент.

За вивчення показників адаптивного імунітету у осіб, які перехворіли на ІМ, і з ХВЕБІ, і не мали в крові захисного рівня АТ до дифтерії та правця (1 та 3 групи) спостерігалось зниження вмісту у крові відносної та абсолютної кількості CD3^+ -клітин відповідно у 1-ій групі на 24,0 % і 32,7 %; у 3-ій групі – на 17,3% і 41,7%, CD4^+ -клітин – у 1-ій групі на 13,2% і 32,3%; у 3-ій групі – на 23,7% і 46,7%, В-клітин пам'яті ($\text{CD22}^+\text{CD27}^+$) – у 1-ій групі на 25,2% і 41,7%; у 3-ій групі – на 40,8% і 58,4%, бласттрансформуючої здатності Т-клітин у 1-ій групі – на 26,2%, у 3-ій групі на 35,3% і потенціалу Т-клітин продукувати ІЛ-15 у 1-ій групі на 45,3%, у 3-ій групі – на 48,3%, ІЛ-21 – у 1-ій групі на 39,2%, у 3-ій групі – на 42,6%, ІЛ-23 – у 1-ій групі на 27,0%, у 3-ій групі на 36,1% (табл.6.7, рис.7.7, табл.6.8, рис.6.8, табл.6.9, рис.6.9, табл.6.10, рис.6.10).

У осіб, що перехворіли на ІМ, із захисним рівнем АТ до дифтерії та правця (2 група) зниження вмісту у крові CD3^+ - клітин, CD4^+ - клітин, В-клітин пам'яті, бласттрансформуючої здатності Т-лімфоцитів та потенціалу

клітин продукувати ІЛ-15, ІЛ-21, ІЛ-23 не спостерігалось (табл.6.7, 6.9, рис.6.7, 6.9). Навпаки, їх рівень був дещо вищим від значень норми.

Таблиця 6.7

Показники клітинної ланки адаптивного імунітету осіб, що
перехворіли на ІМ (M±m)

Показники		1 група (АТ-) (n=19)	2 група (АТ+) (n=26)	Контроль (n=20)
CD3 ⁺ - кл.	%	54,1 ± 2,7*,**	69,7 ± 2,5*	62,9 ± 2,0
	× 10 ⁹	0,97 ± 0,04*,**	1,88 ± 0,05*	1,44 ± 0,05
CD4 ⁺ - кл.	%	34,2 ± 2,0*,**	46,9 ± 1,8*	39,4 ± 1,6
	× 10 ⁹	0,61 ± 0,03*,**	1,26 ± 0,05*	0,90 ± 0,04
CD8 ⁺ - кл.	%	26,0 ± 1,5*	26,9 ± 1,6*	21,7 ± 1,3
	× 10 ⁹	0,46 ± 0,02**	0,72 ± 0,03*	0,49 ± 0,02
РБТЛ на ФГА,	%	46,7 ± 4,1*,**	60,5 ± 3,9	63,2 ± 3,7
CD22 ⁺ CD27 ⁻ - кл.	%	15,8 ± 1,6*	18,1 ± 1,9	21,1 ± 1,9
	× 10 ⁹	0,28 ± 0,01*,**	0,48 ± 0,02	0,48 ± 0,01
CD22 ⁻ - кл.	%	21,9 ± 1,1	22,6 ± 1,3*	19,5 ± 1,0
	× 10 ⁹	0,39 ± 0,02*,**	0,61 ± 0,03*	0,44 ± 0,02

Примітки: * - p < 0,05 між показниками 1-ої, 2-ої груп та контрольною групою осіб;

** - p < 0,05 між показниками 1-ої і 2-ої груп.

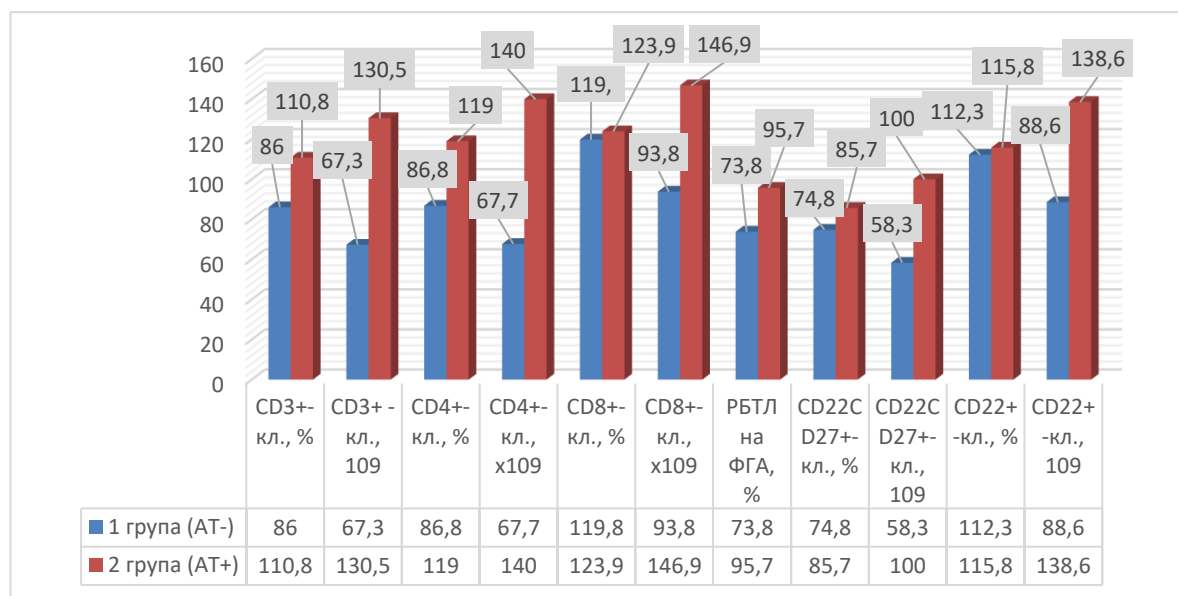


Рис. 6.7. Відсоток відносної та абсолютної кількості Т- і В-клітин у крові та РБТЛ у осіб, що перехворіли на ІМ, по відношенню до контрольної групи.

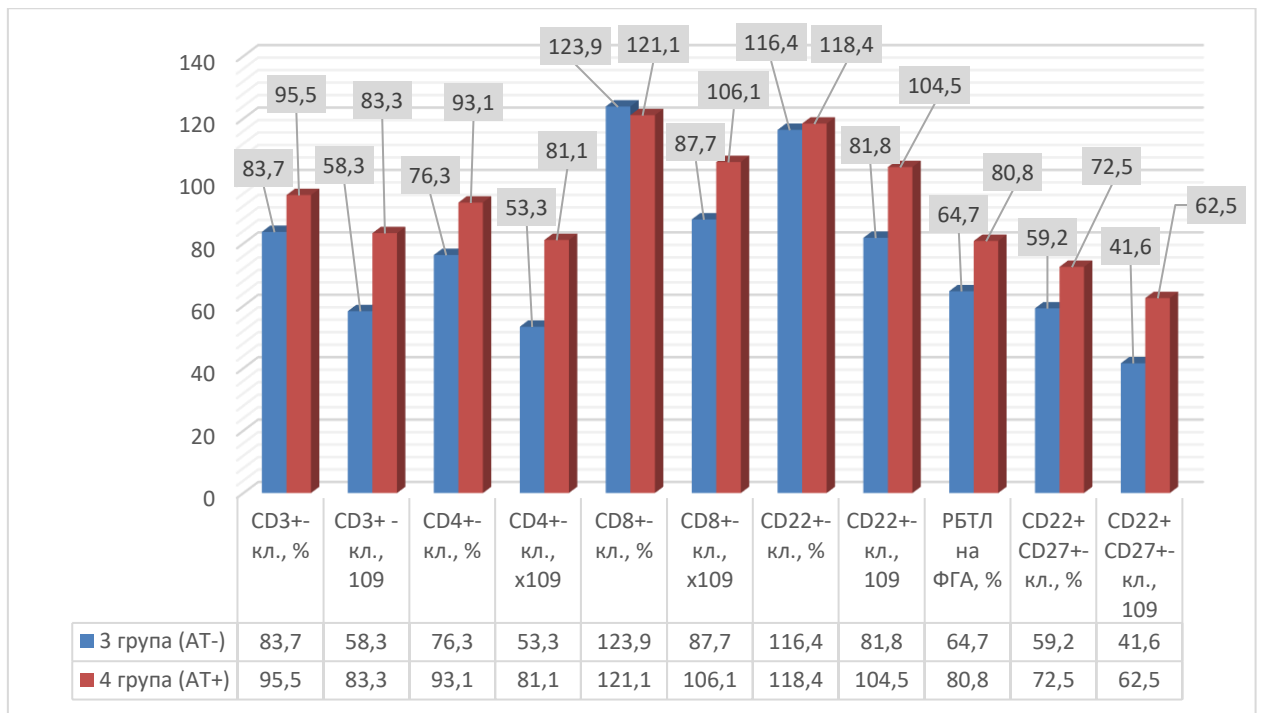


Рис. 6.8. Відсоток відносної та абсолютної кількості Т- і В-клітин у крові та РБТЛ у осіб з ХВЕБІ по відношенню до контрольної групи.

Таблиця 6.8

Показники клітинної ланки адаптивного імунітету осіб з ХВЕБІ (M±m)

Показники	3 група (АТ-) (n=16)	4 група (АТ+) (n=16)	Контроль (n=20)
CD3 ⁺ - кл. %	52,7 ± 2,8*,**	60,1 ± 2,4	62,9 ± 2,0
	0,84 ± 0,04*,**	1,20 ± 0,06*	1,44 ± 0,05
CD4 ⁺ - кл. %	30,1 ± 2,0*,**	36,7 ± 2,1	39,4 ± 1,6
	0,48 ± 0,02*,**	0,73 ± 0,03*	0,90 ± 0,04
CD8 ⁺ - кл. %	26,9 ± 1,6*	26,3 ± 2,4*	21,7 ± 1,3
	0,43 ± 0,02*,**	0,52 ± 0,02	0,49 ± 0,02
CD22 ⁺ - кл. %	22,7 ± 1,6	23,1 ± 1,6*	19,5 ± 1,0
	0,39 ± 0,02*,**	0,46 ± 0,02	0,44 ± 0,02
РБТЛ на ФГА, %	40,9 ± 4,2*,**	51,1 ± 3,6	63,2 ± 3,7
CD22 ⁺ CD27 ⁺ - кл. %	12,5 ± 1,3*	15,3 ± 1,6*	27,1 ± 1,9
	0,20 ± 0,01*,**	0,30 ± 0,01*	0,48 ± 0,01

Примітки: * - p < 0,05 між показниками 3-ої, 4-ої груп та контрольної групи осіб;

** - p < 0,05 між показниками 3-ої та 4-ої груп.

Таблиця 6.9

Потенціал Т-лімфоцитів до продукції цитокінів, які регулюють активність клітин пам'яті у осіб, що переохворіли на ІМ ($M \pm m$)

Показники	1 група (АТ-) (n=19)	2 група (АТ+) (n=26)	Контроль (n=20)
ІЛ-15, пк/мл	1,26 ± 0,1*,**	2,25 ± 0,2	2,30 ± 0,2
ІЛ-21, пк/мл	1,26 ± 0,1*,**	1,91 ± 0,2	2,07 ± 0,2
ІЛ-23, пк/мл	1,52 ± 0,1*,**	1,92 ± 0,2	2,08 ± 0,2

Примітки: * - $p < 0,05$ між показниками 1-ої, 2-ої груп і контрольної групи осіб;

** - $p < 0,05$ між показниками 1-ої та 2-ої груп.

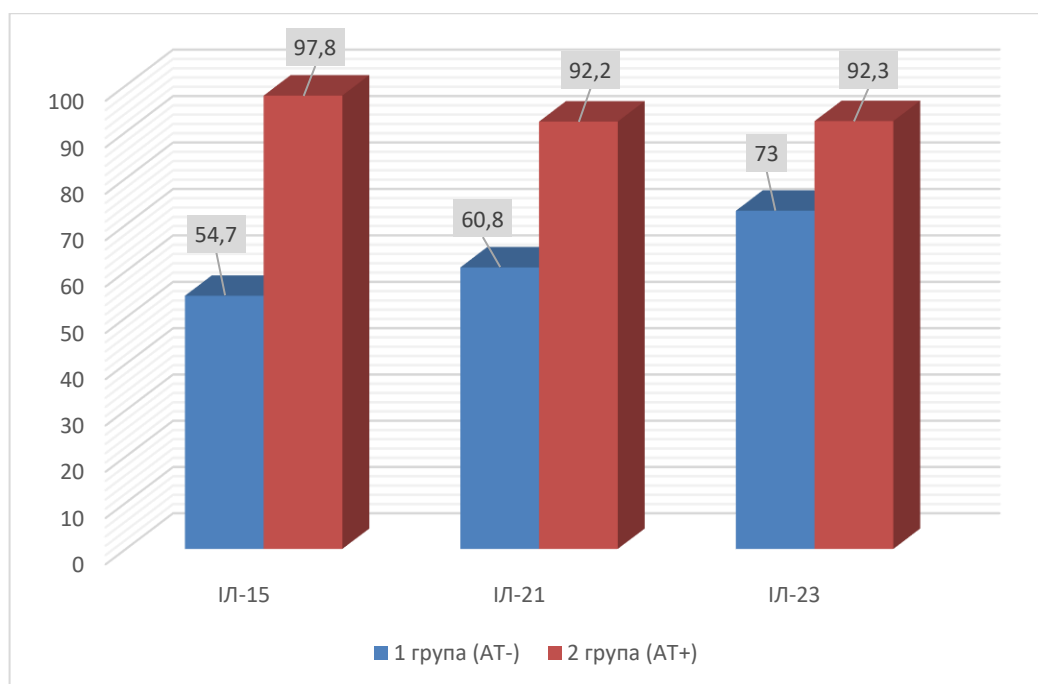


Рис. 6.9. Відсоток потенціалу Т-лімфоцитів до продукції цитокінів, які регулюють активність клітин пам'яті у осіб, що переохворіли на ІМ, по відношенню до контрольної групи

Таблиця 6.10

Потенціал Т-лімфоцитів до продукції цитокінів, які регулюють активність клітин пам'яті у осіб з ХВЕБІ (M±m)

Показники	3 група (АТ-) (n=16)	4 група (АТ+) (n=16)	Контроль (n=20)
ІЛ-15, пк/мл	1,19 ± 0,1*,**	1,88 ± 0,2*	2,30 ± 0,2
ІЛ-21, пк/мл	1,19 ± 0,1*,**	1,81 ± 0,2	2,07 ± 0,2
ІЛ-23, пк/мл	1,33 ± 0,1*,**	1,84 ± 0,2	2,08 ± 0,2

Примітки: * - $p < 0,05$ між показниками 3-ої, 4-ої груп і контрольної групи осіб;

** - $p < 0,05$ між показниками 3-ої і 4-ої груп.

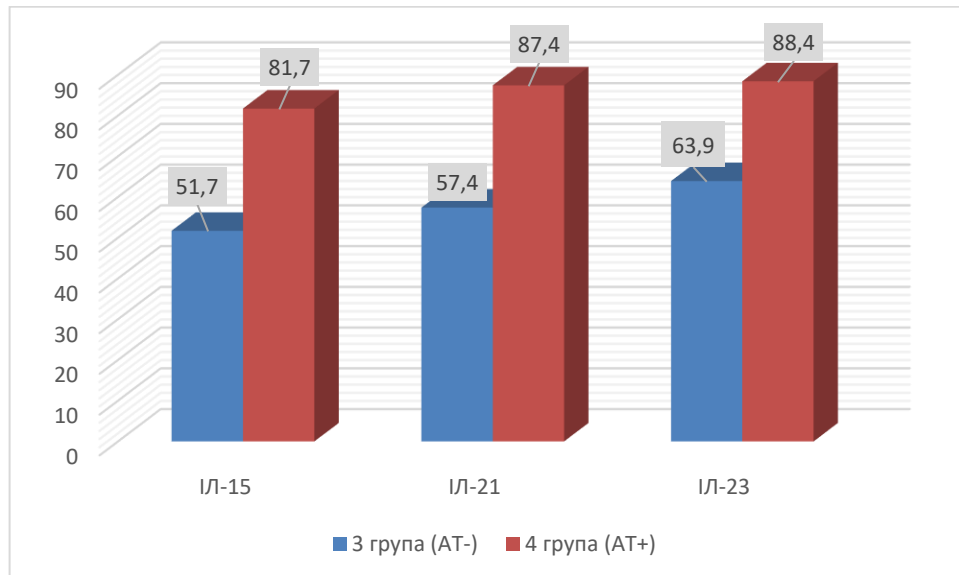


Рис. 6.10. Відсоток потенціалу Т-лімфоцитів до продукції цитокінів, які регулюють активність клітин пам'яті, у осіб з ХВЕБІ по відношенню до контрольної групи.

У осіб з ХВЕБІ, які мали у крові захисний рівень АТ (4 група), спостерігалось лише достовірне зниження відносного та абсолютного вмісту В-клітин пам'яті у крові (на 27,5 % і 37,5 %) і бласттрансформуючої здатності Т-лімфоцитів на 19,2 % (табл.6.8, рис.6.8).

У осіб всіх чотирьох груп, які перехворіли на ІМ, та з ХВЕБІ, спостерігалася тенденція до підвищення відносного та абсолютного вмісту в крові CD8⁺- клітин та CD22⁺- клітин.

Отримані дані свідчать, що адаптивний імунітет є більш вразливим до ВЕБ-інфекції, ніж вроджений імунітет. Під впливом ВЕБ-інфекції пригнічуються як кількісні, так і якісні показники адаптивного імунітету. У крові спостерігається зниження рівня захисних поствакцинальних АТ, здатності Т-клітин до бласттрансформації та продукції регуляторних інтерлейкінів, зменшується вміст у крові клітин пам'яті та Т-хелперів. Серед кількісних та якісних показників вродженого імунітету таких зрушень не спостерігалось. Виявлені порушення в адаптивному імунітеті є факторами, здатними пригнічувати антитілоутворення та приводити до зниження рівня поствакцинальних АТ.

Матеріали даного розділу опубліковані у роботі:

1. Лядова Т.І., Попова А.М., Волобуєва О.В., Павлікова К.В. Стан вродженого та адаптивного імунітету у осіб з ВЕБ-інфекцією. *Імунологія та алергологія: наука і практика*. 2025. № 3. С.35–40.
<https://doi.org/10.37321/immunology.2025.3-05>

РОЗДІЛ 7

РЕКОМЕНДАЦІЇ ДО ЩЕПЛЕННЯ ПРОТИ ДИФТЕРІЇ ТА ПРАВЦЯ ІМУНОКОМПРОМЕТОВАНИХ ОСІБ З ВЕБ-ІНФЕКЦІЄЮ

Найефективнішим засобом боротьби з інфекційними захворюваннями є вакцинація. В Україні розроблений календарний план щеплень від найбільш небезпечних інфекцій. Це дозволяє запобігати поширенню інфекцій, розвитку ускладнень від захворювання та запобігати епідеміям. Повноцінна вакцинація дозволяє зберегти життя та здоров'я мільйонам дітей та дорослим. Тому актуальним завданням медицини є підтримка на високому рівні специфічного імунітету. Прошарок у 90% імунних осіб дозволяє ефективно стримувати будь яку інфекцію.

Слід зазначити, що до теперішнього часу не розроблені підходи для підвищення ефективності щеплення осіб з ВЕБ-інфекцією, у яких є розлади в імунореактивності організму, порушення загального та специфічного імунітету.

Враховуючи те, що відсутність захисного рівня АТ до дифтерії та правця у осіб з ВЕБ-інфекцією, асоціюється з низьким рівнем в крові Т-хелперів і їх низькою функціональною активністю, бласттрансформуючої здатності Т-лімфоцитів, низькою продукцією Т-лімфоцитами цитокінів ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-5, які регулюють антитілоутворення, низькою продукцією ІЛ-15, ІЛ-21, ІЛ-23, які активують клітини «пам'яті», низькою експресією на Т-хелперах костимулюючої молекули CD28, нами було запропоновано проводити курс імунореабілітації перед щепленням із застосуванням імуномодуляторів активуючих Т-ланку імунітету (Імодин, Тималін). Імодин – державна реєстрація UA/14479/01/01 від 02.06.2021 р. Тималін – державна реєстрація UA/2989/01/01 від 05.05.2020 р. приказ №1277 від 11/08/25.

Імодин відноситься до імунотропних препаратів, основою якого є низькомолекулярні речовини, які отримані у результаті лізису лейкоцитів крові. Препарат здатний нормалізувати реакції вродженого і адаптивного

імунітету, впливає на активність різного типу клітин, процеси проліферації і диференціювання. Він впливає на моноцитарно-макрофагальні клітини, дендритні клітини, нейтрофіли, Т- і В-лімфоцити. Під впливом Імодин відбувається доцентрова активація імунітету, відповідна природньому розвитку імунної відповіді.

Показанням до застосування препарату Імодин є імунодефіцитний стан з порушенням клітинної ланки імунітету. Одна доза препарату містить кількість діючої речовини, що міститься у 200 млн лейкоцитів. У курсі імунореабілітації рекомендується 4 дози препарату, 1 доза на тиждень.

Протипоказання: період вагітності та стани при яких підвищення клітинного імунітету є небажаним.

Тималін – екстракт вилочкової залози великої рогатої худоби. Тималін регулює кількість та співвідношення Т- і В-лімфоцитів та їх субпопуляцій, стимулює реакції клітинного імунітету, посилює фагоцитоз, стимулює процеси регенерації та кровотворення при їх пригніченні, а також покращує перебіг процесу клітинного метаболізму.

Показання: Згідно з інструкцією, Тималін призначається для підсилення імунітету, які супроводжуються зниженням клітинної ланки імунітету.

Препарат дозволено для застосування дітям різного віку і дорослим.

У курсі імунореабілітації рекомендовано призначення в дозі 10 мг в/м протягом 10 днів (100 мг на курс).

Протипоказання: підвищена чутливість до компонентів препарату, вагітність.

Ми пропонуємо перед щепленням враховувати такі показники загального імунітету як загальна кількість лейкоцитів і лімфоцитів в крові, фагоцитарна активність клітин крові, кількість Т-лімфоцитів та їх бласттрансформуюча здатність, потенціал лімфоцитів до продукції регуляторних цитокінів антитілоутворення та ІЛ-15 і ІЛ-23.

Щеплення може бути проведено після повного клінічного одужання, яке підтверджується показниками крові: лейкограма, показники біохімії крові, відсутність активності ВЕБ-інфекції (ПЛР слині і крові⁻).

Виконання зазначених рекомендацій на нашу думку дозволить створити ефективний прошарок імунних осіб з ВЕБ-інфекцією несприятливих до захворювання на дифтерію і правець.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ ДАНИХ

Вірус Епштейна-Барр здатний вражати людину і індукувати захворювання у гострій і хронічній формі. Різноманітні варіанти перебігу захворювання як в гострій, так і хронічній формі можуть призводити до зниження або зникнення захисного рівня АТ до правця та дифтерії. Виявлений факт, скоріше, має загальний характер і може впливати на титр захисних АТ проти інших інфекцій. Згідно з графіком профілактичних щеплень, діти вакцинуються від гепатиту В, дифтерії, правця, кашлюка, поліомієліту, гемофільної інфекції, кору, краснухи, паротиту. Наслідком втрати захисних рівнів АТ може бути поширення цих інфекційних хвороб, поява спорадичних випадків та можливих епідемічних спалахів. Тому, дуже важливо підтримувати захисний рівень протективних АТ у 80–95% населення. Це може бути досягнуто тільки завдяки налагодженню системи контролю за щепленнями і рівнем захищеності вакцинованих. У свою чергу, це потребує розробки нових вакцинних препаратів з високою ефективністю індукції напруженого і довготривалого імунітету і впровадження для скринінгу у клінічну практику простих експрес тест-систем контролю рівня захисних АТ.

Аналіз захворюваності населення на інфекційні хвороби свідчить про те, що значну частку серед хворих складають діти і дорослі, щеплені раніше. Ці дані вказують на недостатню ефективність специфічної імунізації, а також контролю за ступенем захищеності вакцинованих. Враховуючи це, надважливим є вивчення впливу інфекцій на стан специфічного імунітету.

У проведених нами дослідженнях було встановлено, що зниження рівня захисних АТ до дифтерії та правця у осіб, які перехворіли на ІМ, а також з ХВЕБІ, супроводжується значними змінами в імунітеті, зниженням вмісту у периферичній крові кількості Т-клітин ($CD3^+$, $CD4^+$), їх бласттрансформуючої здатності (РБТЛ на ФГА), зниженням фагоцитарної активності лейкоцитів крові (знижуються такі показники, як ФЧ, ФІ, БЧ),

зменшенням відсотку у крові Т- і В-клітин імунної пам'яті, концентрації ІЛ-2, ІЛ-5, які необхідні для проліферації та диференціювання В-клітин у плазматичні клітини, що є єдиними продуцентами АТ, зниженням продукції ІЛ-15 і ІЛ-23, які активують функціональну активність Т- і В-лімфоцитів імунної пам'яті та підтримують пул цих клітин. Слід зазначити, що основними продуцентами ІЛ, які забезпечують розвиток імунної реакції і активують антитілоутворення, є Т-клітини та фагоцитарні клітини. Тому, розлади в Т-системі та у фагоцитарній ланці імунітету здатні порушувати основні захисні механізми організму людини, а також впливати на формування та підтримку напруженого післявакцинального імунітету. Відомо, що ВЕБ вражає імунокомпетентні клітини і здатний персистувати в них та індукувати імунодефіцитний стан. У свою чергу, стан імунної недостатності здатний приводити до розвитку інших інфекцій, їх хронізації та виникненню ускладнень.

Проведений математичний аналіз отриманих даних засвідчив тісні кореляційні зв'язки між низьким рівнем захисних АТ до правця та дифтерії серед показників місцевого імунітету - з низьким рівнем sIgA, серед лімфоцитів крові – з підвищеним вмістом $CD95^+$ та $CD8^+CD28^-$ - клітин, низьким співвідношенням $CD8^+CD28^+/CD8^+CD28^-$ - клітин, низьким рівнем інд.РБТЛ, серед показників фагоцитарної активності – БЦ і ФІ, серед цитокінів – ІЛ-15, ІЛ-2, ІЛ-21.

Це вказує на тісний взаємозв'язок між показниками загального та специфічного (поствакцинального) імунітету. Таким чином, фактори, які здатні пригнічувати загальний імунітет, опосередковано можуть негативно впливати і на стан поствакцинального імунітету, і навпаки, підтримуючи на високому рівні загальний імунітет, ми створюємо умови для ефективної реалізації реакцій специфічного (вакцинального) імунітету. Це обумовлено тим, що імунна система єдина у своїх гуморальних і клітинних реакціях, в механізмах контролю і регуляції імунних процесів.

Вивчення протективних рівнів антитіл у осіб, що переохворіли на ІМ, та пацієнтів з ХВЕБІ, дозволило встановити, що кількість осіб із захисним титром АТ до правця та дифтерії після захворювання суттєво зменшувалось.

Вважаємо, що втрата захисного рівня АТ відбувалась переважно у осіб, які мали низьку імунореактивність і низький рівень специфічних АТ до збудників. У осіб з високою імунореактивністю і середніми титрами АТ до дифтерії та правця цього не відбувалося. У цієї категорії пацієнтів спостерігалось тільки зниження захисного рівня АТ до збудників цих інфекцій.

Отримані нами дані також свідчать, що розвиток ВЕБ-інфекції відбувається у пацієнтів зі зниженими показниками загального імунітету. Відомо, що в захисті організму від вірусних інфекцій серед факторів вродженого імунітету беруть участь ІНФ α , ІНФ γ , комплемент, НК-клітини, макрофаги, а у вакцинованих додатково – специфічні АТ та Т-цитотоксичні клітини (CD8⁺). Під впливом ВЕБ-інфекції активність цих факторів має схильність до зниження, що створює передумови для розвитку інфекції.

Боротьба з інфекційними хворобами до теперішнього часу залишається актуальною проблемою медицини. Стійкість організму людини до інфекцій залежить від реакцій вродженого та адаптивного імунітету. Система вродженого імунітету захищає людину за допомогою гуморальних та клітинних конститутивних факторів – прозапальних цитокінів (ФНО α , ІНФ γ , ІЛ-1, ІЛ-6), білків «гострої фази запалення», комплементу, природних ІgM та ІgG антитіл, ендогенних антибіотиків (дефензинів, кателіцидинів), моноцитів – макрофагів, нейтрофілів, ПК-клітин, дендритних клітин.

Реактивність імунної системи контролюється генами імунної відповіді (Ir-генами). Реакція вродженого імунітету на вакцинацію у значній мірі визначає розвиток і формування сили специфічного імунітету. Тому, за вакцинації дуже важливим фактором є функціональний стан фагоцитарних клітин, які поглинають антиген і презентують його в імуногенній формі для подальшого розвитку імунної реакції.

Враховуючи це, одним з підходів для підсилення імунної реакції на вакцинацію може бути активація клітин фагоцитарної ланки імунітету, особливо якщо вона пригнічена будь-якими факторами. Придбаний (адаптивний) імунітет, в основі якого лежить синтез специфічних АТ та генерація клонів лімфоцитів з ефекторною дією, перебуває під контролем МНС, контролюючих силу імунної відповіді. Адаптивний імунітет пов'язаний з клітинами імунної пам'яті, що дозволяє вакцинованій людині відповідати на інфекцію в найкоротші строки (вже на перший день інфекції) виробленням у високих титрах специфічних IgG з високою авідністю та афінністю. Адаптивні імунні реакції в значній мірі залежать від стану Т-системи імунітету і здатності клітин виробляти у достатній кількості регуляторні цитокіни. Запропоновані нами підходи до підтримки загального імунітету на високому рівні у осіб, що перехворіли на ІМ, та підвищення ефективності вакцинації щільно корелюють з фундаментальними засадами імуногенезу.

Важливим положенням виконаної роботи є те, що вакцинація дітей та дорослих, що перехворіли на ІМ, та з ХВЕБІ, повинна проводитись на фоні відновлення їх імунореактивності. Низька імунореактивність організму здатна бути причиною продукції низького рівня АТ з низькою авідністю та афінністю, а також слугувати пусковим механізмом до розвитку поствакцинальних реакцій та ускладнень. Для відновлення імунореактивності організму і нормалізації імунного статусу ми пропонуємо засоби, що нормалізують метаболізм та біоенергетику клітин, нуклеїновий та протеїновий обмін: полівітаміни, імуноадаптогени, нестероїдні анаболіки, імуномодулятори. Висока імунореактивність організму є запорукою виробки високих рівнів захисних АТ при щепленнях та тривалому їх зберіганні у крові.

У виконаних дослідженнях науково обґрунтовано доцільність використання серед всієї гама імуномодуляторів Т-, В- та фагоцитарної ланки імунітету і стимуляторів інтерферогенеза за вакцинації

імунокомпрометованих осіб з ВЕБ-інфекцією препарату спрямованої дії на Т-ланку імунітету – Тималін або Імодин. Тималін регулює кількість та співвідношення Т- і В-лімфоцитів, стимулює активність Т-ланки імунітету та процеси фагоцитозу, покращує перебіг процесів клітинного метаболізму. Показанням до застосування Тималіну згідно з інструкцією є зниження клітинного імунітету.

Імодин здатний нормалізувати реакції вродженого і адаптивного імунітету, активувати моноцитарно-макрофагальні клітини, дендритні клітини, Т- і В-лімфоцити, активувати імунітет відповідно природньому розвитку імунної відповіді.

Розвиток будь-якої імунної реакції розпочинається з поглинання АГ фагоцитарними клітинами і його презентації в імуногенній формі Т-клітинам. Від повноцінності і якості цих процесів залежить формування сили гуморального імунітету.

Отримані дані свідчать, що пацієнти з високою імунореактивністю є носіями напруженого та довготривалого специфічного імунітету. Тому, одним з важливих завдань лікаря і пацієнта є підтримка високого рівня поствакцинального імунного захисту і проведення заходів щодо профілактики появи імунодефіцитних станів.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено вирішення наукового завдання, що стосується впливу ВЕБ-інфекції на стан поствакцинального імунітету до дифтерії та правця у дітей та дорослих у взаємозв'язку зі станом загального імунітету, характером розладів в імунній системі та пошуку шляхів підвищення ефективності вакцинації імунокомпрометованих осіб з ВЕБ-інфекцією.

1. У дітей та дорослих з ВЕБ-інфекцією спостерігається зниження титру захисних АТ до дифтерії та правця і підвищення відсотку осіб без захисного титру АТ до збудників цих інфекцій. У 53,0 % дітей та у 38,7 % дорослих, що перехворіли у середньотяжкій і тяжкій формах на гострий інфекційний моноклеоз, не реєструються одночасно захисні титри АТ до дифтерії та правця. У пацієнтів з ХВЕБІ захисних титрів проти обох зазначених збудників одночасно не спостерігалось у 74,0 % дітей і 64,0 % дорослих. У контрольній групі захисного титру АТ до дифтерії та правця не реєструвалося у 26,7 % і 12,1 % відповідно. У осіб, що перехворіли в легкій формі на гострий інфекційний моноклеоз, збільшення відсотку дітей та дорослих, які не мають захисного титру АТ до цих інфекцій, не спостерігалось.

2. У осіб, що перехворіли на інфекційний моноклеоз, та пацієнтів з ХВЕБІ, найглибші розлади в імунній системі спостерігаються у Т-ланці імунітету. Відсутність захисного рівня АТ одночасно до дифтерії та правця у осіб з ВЕБ-інфекцією асоціюється: серед показників місцевого імунітету – з низьким рівнем sIgA; серед лімфоцитів крові – з підвищенням вмісту CD95⁺- та CD8CD28⁻-клітин зі зсувом у співвідношенні між Т-хелперами і Т-супресорами у бік супресорів, низьким рівнем індукованої РБТЛ; серед показників фагоцитарної ланки імунітету – з БЦ; серед цитокінів – ІЛ-15, ІЛ-21, ІЛ-2.

3. Відсутність захисного титру АТ одночасно до дифтерії та правця у осіб з ВЕБ-інфекцією асоціюється зі зниженим вмістом в крові клітин пам'яті і їх низькою функціональною активністю. У осіб, що перехворіли на ІМ, зниження вмісту у крові CD22⁺CD27⁺-клітин становить 25,2 %, у осіб з ХВЕБІ – 40,8 %. У осіб, що мають АТ до дифтерії і правця, зниження вмісту В-клітин пам'яті становило 14,3 % та 27,5 % відповідно.

4. У осіб з ВЕБ-інфекцією, які не мають одночасно захисного титру АТ до дифтерії та правця, на відміну від осіб, що мають захисні АТ до цих інфекцій, спостерігається як знижена поточна продукція регуляторних цитокінів антитілоутворення (ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-5) та цитокінів, активуючих клітини пам'яті (ІЛ-15, ІЛ-21, ІЛ-23), так і знижений потенціал до їх продукції, а також порушений баланс між продукцією цих цитокінів та ІЛ-10, який володіє супресорними властивостями.

5. 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⁺) з Т-супресорами (CD8⁺CD28⁻), рівень ІЛ-2, ІЛ-15, ІЛ-21, фагоцитарна активність лейкоцитів крові.

6. Адаптивний імунітет є більш вразливим до ВЕБ-інфекції ніж вроджений імунітет. Під впливом ВЕБ-інфекції пригнічуються як кількісні, так і якісні показники адаптивного імунітету. У осіб з відсутністю захисного рівня АТ до дифтерії та правця розлади у загальних показниках адаптивного імунітету більш вагомі, ніж у осіб з захисним рівнем АТ до цих інфекцій. Серед факторів вродженого і адаптивного імунітету до дії ВЕБ-інфекції більш чутливі функціональні показники, ніж кількісні показники імунітету.

7. Особам з ВЕБ-інфекцією, які мають низький рівень захисних АТ до дифтерії та правця або його відсутність, рекомендується позачергове щеплення препаратом АДП у віковій дозі. Вакцинацію

імунокомпрометованих осіб з ВЕБ-інфекцією пропонується підсилювати імуномодуляторами Т-ланки імунітету (Тималін) згідно інструкції до застосування.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Отримані дані свідчать, що усім особам, що перехворіли на інфекційний мононуклеоз або з ХВЕБ-інфекцією обов'язково потрібно вимірювати титри захисних АТ до актуальних інфекцій та зокрема до дифтерії та правця. Особам з низьким титром захисних АТ або їх відсутністю слід рекомендувати позачергове щеплення відповідними вакцинами згідно з інструкцією.

При щепленні треба враховувати такі показники загального імунітету як загальна кількість лейкоцитів крові, їх фагоцитарна активність (ФЧ, ФІ, БЦ), загальна кількість Т-клітин ($CD3^+$) та їх бласттрансформуюча активність, потенціал лімфоцитів до продукції ІЛ-2, ІЛ-15, ІЛ-23.

До проведення щеплення імунокомпрометованих осіб з ВЕБ-інфекцією пропонувати курс Тималіну в дозі 10 мг в/м на добу протягом 10 днів (100 мг на курс). Через 1 місяць після вакцинації рекомендувати вимірювання титру захисних АТ. Згідно отриманих результатів пропонувати повторне обстеження через 1 рік, 3–5 роки.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Литвиненко Н.Г. Епштейна-Барр вірусна інфекція. Інфекційні хвороби у дітей: [зб. клін. лекцій] / наук. ред. С. О. Крамарев. К.: МОРІОН, 2003. С. 56–68.
2. Маврутенков В.В., Шостакович-Корецька Л.Р. Сучасні аспекти клінічної картини інфекційного мононуклеозу. *Інфекційні хвороби*. 2000. №4. С. 19–22.
3. Infectious mononucleosis // Н.Н. Balfour, Jr.S.K. Dunmire, K.A. Hogquist et al. *Clin Transl Immunology*. 2015. № 4(2). С. e33.
4. Волоха А.П. Епштейна-Барр вірусна інфекція у дітей. *Сучасна педіатрія*. 2015. № 4(68). С.103–110.
5. Покровська Т.В. Клініко-лабораторна характеристика і вікові особливості при Епштейна-Барр вірусній інфекції. *Буковинський медичний вісник*. 2014. Т.18, № 2(70). С. 89–93.
6. Терьошин В.О., Юган Я.Л. Сучасні аспекти патогенезу та лікування інфекційного мононуклеозу. *Інфекційні хвороби*. 2014. № 2. С.5–13.
7. Медична мікробіологія, вірусологія та імунологія : [підручник для студентів вищих медичних закладів] / Андріанова Т.В., Бобирь В.В., Виноград Н.О. та інш. ; під ред. Широбокова В.П. Вінниця: Нова Книга, 2015. 856 с.
8. Інфекційні хвороби : [підручник] / О.А.Голубовська, М.А.Андрейчин, А.В.Шкурба та інш. ; за ред. О.А.Голубовської ; 4-е вид., переробл. та доповн. К.: ВСВ «Медицина», 2022. 464 с.
9. Андрейчин М.А. Небезпечна динаміка інфекційної захворюваності в Україні. *Інфекційні хвороби*. 2017. № 2. С. 4-8. DOI: 10.11603/1681-2727.2017.2.7993.
10. Yang Y., Gao F. Clinical characteristics of primary and reactivated Epstein-Barr virus infection in children. *Journal of Medical Virology*. 2020. Vol. 92(12). P. 3709-3716. DOI: 10.1002/jmv.26202
11. Ebell M. Infectious Mononucleosis. *JAMA*. 2016. Vol. 315 (14). P.1532. DOI:10.1001/jama.2016.2474.
12. Харченко Ю.П., Зарецкая А.В., Брошков М.М. Особенности течения инфекционного мононуклеоза различной этиологии у детей. *Georgian*

Medical News. 2019. №2(287). С. 51–56.

13. Dieudonne Y., Martin M., Korganow A-S, Boutboul D., Guffroy A. EBV et immunodepression [EBV and immunodeficiency]. *Rev Med Interne*. 2021. Vol.42(12). P.832–843. DOI: 10.1016/j.revmed.2021.03.324.
14. Лядова Т.І. Характеристика імунно-генетичних порушень у патогенезі, клінічних проявах та наслідках ВЕБ-інфекції та їх корекція : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня докт. мед. наук за спец. 14.03.08 – імунологія та алергологія. Харків, 2018. 36 с.
15. Naughton P., Healy M., Enright F., Lucey B. Infectious Mononucleosis: diagnosis and clinical interpretation. *British Journal of Biomedical Science*. 2021. Vol. 78(3). P. 107-116. DOI: 10.1080/09674845.2021.1903683.
16. Анализ клинических особенностей инфекционного мононуклеоза у взрослых в современных условиях / В.А.Терешин, Я.А. Соцкая, О.В. Круглова, Я.Л. Юган. *Український медичний альманах*. 2012. Т.15. №6. Р. 161–164.
17. Возіанова Ж.І., Глей А.І. Інфекційний мононуклеоз як поліетіологічне захворювання. *Сучасні інфекції*. 2004. №2. С. 37–41.
18. Возіанова Ж. Інфекційні і паразитарні хвороби. Київ: Здоров'я, 2021. 884 с.
19. Autio A., Kettunen J. et al. Herpesviruses and their genetic diversity in the blood virome of healthy individuals: effect of aging. *Immunity & Ageing*. 2022. Vol. 19 (1). P. 15. DOI: 10.1186/s12979-022-00268-x.
20. Banko Ana et al. Analysis of the variability of epstein-barr virus genes in infectious mononucleosis: Investigation of the Potential Correlation with biochemical parameters of hepatic involvement. *Journal of Medical Biochemistry*. 2016. Vol. 35(3). P. 337–346. DOI: 10.1515/jomb-2015-0021.
21. Correia S., Samantha, et al. Sequence variation of Epstein-Barr virus: viral types, geography, codon usage, and diseases. *Journal of virology*. 2018. Vol. 92 (22). P. e01132-18. DOI: 10.1128/jvi. 01132-18.
22. Romero-Masters, James C., et al. B cells infected with Type 2 Epstein-Barr virus (EBV) have increased NFATc1/NFATc2 activity and enhanced lytic gene expression in comparison to Type 1 EBV infection. *PLoS pathogens*. 2020. Vol. 16 (2). P. e1008365.
23. Клініко-лабораторні особливості перебігу інфекційного мононуклеозу у

- дорослих / П. П. Кіш., Г. М. Коваль, В. О. Петров [та ін.]. *Науковий вісник Ужгородського університету*. 2013. Т. 2. № 47. С. 139–144.
24. Chen L. et al. Dynamic distribution and clinical value of peripheral lymphocyte subsets in children with infectious mononucleosis. *The Indian Journal of Pediatrics*. 2021. Vol. 88. P. 113–119. DOI: 10.1007/s12098-020-03319-7.
25. Терьошин В.О., Юган Я.В. Сучасні аспекти патогенезу та лікування інфекційного мононуклеозу. *Інфекційні хвороби*. 2014. №2. С. 5–11.
26. Barros M., Henrique M. et al. Revisiting the tissue microenvironment of infectious mononucleosis: identification of EBV infection in T cells and deep characterization of immune profiles. *Frontiers in immunology*. 2019. Vol. 10: P. 146. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00146.
27. Rostgaard K. et al. Primary Epstein-Barr virus infection with and without infectious mononucleosis. *PloS one*. 2019. Vol.14 (12). P. e0226436. DOI: 10.1371/journal.pone.0226436.
28. Лядова Т.І. Характеристика імунно-генетичних порушень у патогенезі, клінічних проявах та наслідках ВЕБ-інфекції та їх корекція : дис. на здобуття наук. ступеня докт. мед.наук. Харків, 2018. 303 с.
29. Клініко-імунологічні паралелі інфекційного мононуклеозу різного ступеня тяжкості / Т.І. Коляда, В.М. Козько, Н. Ф. Меркулова [та ін.]. *Інфекційні хвороби*. 2007. № 1. С. 10–13.
30. Герпесвирусные инфекции (клиника, диагностика и терапия): учебн. пособие. / В.П. Малый, А.К. Полукчи, А.А. Швайченко [и др.]. Харьков: Прапор, 2008. 208 с.
31. Burkitt's lymphoma: the Rosetta Stone deciphering Epstein-Barr virus biology / M. Rowe, G. L. Kelly, A. I. Bell [et al.]. *Semin.Cancer Biol*. 2009. Vol. 19. P. 377–388.
32. Казмирчук В. Е., Мальцев Д. В. Диагностика и лечение инфекции, вызванной Эпштейна-Барр вирусом (вирусом герпеса человека 4-го типа). *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2011. № 4 (43). С. 69–75.
33. Kang M.S., Kieff E. Epstein-Barr virus latent genes. *Exp. Mol. Med*. 2015. Vol. 47. P. 131.
34. Fukuda M., Kawaguchi Y. Role of the immunoreceptor tyrosine-based

- activation motif of latent membrane protein 2A (LMP2A) in Epstein-Barr virus LMP2A-induced cell transformation. *J. Virology*. 2014. № 88. P. 5189–5194.
35. Kimura H., Fujiwara S. Overview of EBV-associated T/NK-cell lymphoproliferative diseases. *Frontiers in pediatrics*. 2019. Vol. 6. P.417. DOI: 10.3389/fped.2018.00417.
36. Cohen J., et al. Epstein-Barr virus NK and T cell lymphoproliferative disease: report of a 2018 international meeting. *Leukemia & lymphoma*. 2020. Vol. 61(4). P. 808–819. DOI: 10.1080/10428194.2019.1699080.
37. Forte E., Luftig M.A. The role of microRNAs in Epstein-Barr virus latency and lytic reactivation. *Microbes and infection*. 2011. Vol. 13 (14-15). P. 1156–1167. DOI: 10.1016/j.micinf.2011.07.007.
38. Gao L. et al. Dynamic expression of viral and cellular microRNAs in infectious mononucleosis caused by primary Epstein-Barr virus infection in children. *Virology journal*. 2015. Vol.12. P. 1–11. DOI: 10.1186/s12985-015-0441-y.
39. Клінічні форми хронічної Епштейна-Барр вірусної інфекції: питання сучасної діагностики та лікування / О.К. Дуда, Р.О. Колесник, М.В. Окружнов [та ін.]. *Актуальна інфектологія*. 2015. № 1 (6). С. 35–40.
40. EBNA1-specific T cells from patients with multiple sclerosis cross react with myelin antigens and co-produce IFN- γ and IL-2 / J.D. Lünemann, I. Jelčić, S. Roberts [et al.]. *The Journal of Experimental Medicine*. 2008. Vol. 205. №8. P. 1763–1773.
41. Глей А.І. Хронічні форми Епштейн-Барр вірусної інфекції. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2009. № 2. С. 69–71.
42. Liadova T. Clinical features of the course of chronic Epstein-Barr viral infection depending on the type of immune reaction of organism. *Eureka: Health Sciences*. 2016. Vol. 5 (5). P. 44–50.
43. Обнаружение антител к вирусу Эпштейна-Барр в сыворотках крови доноров и больных инфекционным мононуклеозом / С.Д. Загородня, Н.В. Нестерова, Г.В. Баранова [и др.]. *Бюлетень Інституту сільськогосподарської мікробіології УААН*. 2000. №7. С. 53.
44. Возіанова Ж.І., Глей А.І. Інфекційний мононуклеоз, спричинений вірусом Епштейна—Барр. *Мистецтво лікування*. №5. 2005. С. 8–12.

45. Волоха А.П., Чернишова Л.І. Епштейн–Барр вірусна інфекція у дітей. *Сучасні інфекції*. 2003. № 4. С. 79–93.
46. Principles and practice of pediatric infectious diseases / edited by Sarah S. Long, Larry K. Pickering, Charles G. Prober. *Churchill Livingstone Inc.* 1997. P. 1821.
47. Крамарев С.О., Виговська О.В. Хронічні форми Епштейна—Барр вірусної інфекції у дітей: сучасні підходи до діагностики та лікування. *Сучасна педіатрія*. 2008. № 2 (19). С. 103–108.
48. Інфекційні і паразитарні хвороби у 3-х т. Т. 3 : [навч. посіб.] / Ж.І.Возіанова. Київ : Здоров'я, 2003. 846 с.
49. Van der Horst, Joncas J. et al. Lack of effect of peroral acyclovir for the treatment of acute infectious mononucleosis. *J. Infect. Dis.* 1991. Vol.164. P. 788–792.
50. Fujiwara S., Nakamura H. Chronic active Epstein–Barr virus infection: is it immunodeficiency, malignancy, or both? *Cancers*. 2020. Vol. 12 (11). P. 3202. DOI: 10.3390/cancers12113202.
51. Stanfield B.A., Luftig M.A. Recent advances in understanding Epstein-Barr virus. *F1000Research*. 2017. Vol. 6. P. 386. DOI: 10.12688/f1000research.10591.1.
52. Ko Y.-H. Epstein-Barr virus-positive T/NK-cell lymphoproliferative diseases in children and adolescents. *Precision and Future Medicine*. 2017. Vol. 2 (1). P. 1-7. DOI: 10.23838/pfm.2017.00198.
53. Дащук А.М., Добржанська Е.І. Інфекційний мононуклеоз: етіопатогенез, клініка, диференційні діагностика, лікування. ХНМУ. 2020. С.28–29.
54. Клименко Х.П. Клінічна характеристика інфекційного мононуклеозу у дітей з урахуванням особливостей колонізації мікрофлорою ротової порожнини. *The Scientific Heritage*. 2021. № 60 (2). С. 29–33.
55. Гузь Олена Валеріївна. Значення мікробної флори носо-та ротоглотки і імунної відповіді дітей в формуванні варіантів клінічного перебігу та результатів інфекційного мононуклеозу. PhD. Харківський національний медичний університет. 2022. 157 с.
56. Романюк Л.Б.; Климнюк С.І.; Копча В.С. Антибіотикорезистентність деяких представників мікробіоти ротоглотки у дітей, хворих на ВЕБ-інфекцію. *Інфекційні хвороби*. 2022. №1. С. 61–65.

57. Кругліков В.Т. et al. Герпесвірусна інфекція і гломерулонефрит у дітей. *Український журнал нефрології та діалізу*. 2015. № 2(46). С. 61–67. DOI: 10.31450/ukrjnd.2(46).2015.10.
58. Kharchenko Yu P., et al. The influence of etiological polymorphism on clinical manifestations and treatment of infectious mononucleosis in children. *Сучасна педіатрія*. 2017.Т. 3 (83). С. 68–74. DOI: 10.15574/SP.2017.83.68.
59. Harchenko Yu.P. et al. Features of the clinical manifestations of infectious mononucleosis mixed etiology in a child 3 years of age. *Актуальна інфектологія*. 2018. № 6 (1). Р. 48–51.. DOI: 10.22141/2312-413x.6.1.2018.125637.
60. Simre K. et al. Early-life exposure to common virus infections did not differ between coeliac disease patients and controls. *Acta Paediatrica*. 2019. Vol. 108 (9). Р. 1709–1716. DOI: 10.1111/apa.14791.
61. Dralova O.A. et al. Інфекційний мононуклеоз: багатогранність проявів. клінічний випадок важкого перебігу інфекційного мононуклеозу у дитини раннього віку. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 2019. Vol. 7 (103). Р. 63–66. DOI: 10.15574/SP.2019.103.63.
62. Харченко Ю.П. et al. Атиповий тяжкий перебіг інфекційного мононуклеозу змішаної етіології у трирічної дитини. *Одеський медичний журнал*. 2019. № 4/5(174/175). С.44–47.
63. Balfour J.R., Henry H. et al. Behavioral, virologic, and immunologic factors associated with acquisition and severity of primary Epstein–Barr virus infection in university students. *The Journal of infectious diseases*. 2013. Vol. 207 (1). Р.80–88. DOI: 10.1093/infdis/jis646.
64. Thorley-Lawson David A. et al. The pathogenesis of Epstein–Barr virus persistent infection. *Current opinion in virology*. 2013. Vol. 3 (3). Р. 227–232.. DOI: 10.1016/j.coviro.2013.04.005.
65. Глей А.І. Інфекційний мононуклеоз, етіологічні та клінічні особливості : автореф. дис. на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук. Київ, 2008. 20 с.
66. Голубовська О.А. Інфекційний мононуклеоз у дорослих: особливості перебігу, діагностика, принципи лікування : [метод. рек.]. Національний медичний університет ім.О.О.Богомольця. Київ, 2014.
67. Case of X-linked lymphoproliferative syndrome (XLP) with multiple nodular

- lesions in the brain / T. Tateishi, K. Tanaka, Y. Ito [et al.]. *Rinsho Shinkeigaku*. 2006. Vol. 46. P. 254–260.
68. Epstein-Barr virus (EBV) detection and typing by PCR: a contribution to diagnostic screening of EBV-positive Burkitt's lymphoma [Електронний ресурс]. *Diagn Pathol*. 2006. PMC1559641.
 69. Liapis K., Apostolidis J., Delimpasis S. EBV-associated hemophagocytic syndrome. *Am. J. Hematol*. 2011. Vol. 86, № 5. P. 422.
 70. The human papillomavirus type 16 E7 oncoprotein induces a transcriptional re-pressor complex on the Toll-like receptor 9 promoter / U.A. Hasan, C. Zannetti, P. Parroche [et al.]. *J. Exp. Med*. 2013. Vol. 210. P. 1369–1387.
 71. Farrell P.J. Epstein–Barr virus and cancer. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. 2019. Vol. 14 (1). P. 29–53. DOI: 10.1146/annurev-pathmechdis-012418-013023.
 72. Bjornevik K. et al. Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. *Science*. 2022. Vol. 375 (6578). P. 296-301. DOI: 10.1126/science.abj8222.
 73. Fugl A., Andersen C.L. Epstein-Barr virus and its association with disease—a review of relevance to general practice. *BMC family practice*. 2019. Vol. 20. P. 1–8. DOI: 10.1186/s12875-019-0954-3.
 74. Robinson W. H., Steinman L. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis. *Science*. 2022. Vol. 375 (6578). P. 264–265. DOI: 10.1126/science.abm7930.
 75. Глей А. І. Ускладнення EBV-інфекційного мононуклеозу у дорослих. *Сучасні інфекції*. 2009. № 2. С. 21–25.
 76. Epstein-Barr virus and disease activity in multiple sclerosis / D. Buljevac, G. J. van Doornum, H. Z. Flach [et al.]. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2005. Vol. 76. P. 1377–1381.
 77. Fulminant Epstein-Barr virus (EBV) hepatitis in a young immunocompetent subject / F. Ader, D. Chatellier, R. Le Berre [et al.]. *Medecine et Maladies Infectieuses. Paris, Societe francaise d'editions medicales*. 2006. Vol. 36, №7. P. 396–398.
 78. Sharaf S.-A. Infectious mononucleosis and multiple sclerosis – Updated review on associated risk. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2017. Vol. 14. P. 56–59.
 79. Draborg A.H., Duus K., Houen G. Epstein-Barr virus in systemic autoimmune

- diseases. *Journal of Immunology Research*. 2013. Vol. 2013 (1). P. 535738. DOI: 10.1155/2013/535738.
80. Fujiwara S., Takei M. Epstein-Barr virus and autoimmune diseases. *Clinical and Experimental Neuroimmunology*. 2015. Vol. 6. P. 38–48. DOI: 10.1111/cen3.12263.
81. Tangye S.G., Palendira U., Edwards E.S.J. Human immunity against EBV—lessons from the clinic. *Journal of Experimental Medicine*. 2017. Vol. 214 (2). P. 269-283. DOI: 10.1084/jem.20161846.
82. Ii Z. et al. Analysis of two laboratory tests for determination of EBV-IM in children. *Journal of Medical Virology*. 2022. Vol. 94 (6). P. 2747–2754. DOI: 10.1002/jmv.27490.
83. Niller H.-H., Bauer G. Epstein-Barr virus: clinical diagnostics. *Epstein Barr Virus: Methods and Protocols*. 2017. Vol. 1532. P. 33-55. DOI: 10.1007/978-1-4939-6655-4_2.
84. Shi Ting et al. Diagnostic value of serological and molecular biological tests for infectious mononucleosis by EBV in different age stages and course of the disease. *Journal of Medical Virology*. 2021. Vol. 93 (6). P. 3824–3834. DOI: 10.1002/jmv.26558.
85. Yurko K. et al. Clinical and laboratory characteristics of infectious mononucleosis caused by Epstein-Barr, effectiveness of treatment methods. *Norwegian Journal of Development of the International Science*. 2020. Vol. 39-2. P. 50–52. <https://repo.knmu.edu.ua/handle/123456789/27872>.
86. Лядова Т.І., Волобуєва О.В., Гололобова О.В. Типи імунної відповіді при різних формах Епштейна-Барр вірусної інфекції. *Міжнародний медичний журнал*. 2017. № 1(23). С. 70–76.
87. Особливості перебігу інфекційного мононуклеозу, викликаного вірусом Епштейна-Барр / М.М. Попов, Т.І. Лядова, О.В. Волобуєва, О.Г. Сорокіна та інш. *Immunology and Allergology: Science and Practice*. 2022. № 1-2. С.59–64. DOI: 10.37321/immunology.2022.1-2-07.
88. Колесник Я.В. et al. Структурно-функціональний стан лімфоцитів крові хворих на інфекційний мононуклеоз із різним його перебігом. *Патологія*. 2021. Т. 18, № 3 (53). С. 286–294. <https://repo.knmu.edu.ua/handle/123456789/30313>.
89. Hashimoto M. et al. Cytokine-mediated regulation of CD8 T-cell responses

- during acute and chronic viral infection. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*. 2019. Vol. 11 (1). P. a028464. DOI: 10.1101/cshperspect.a028464.
90. Salloum N. et al. Epstein-Barr virus DNA modulates regulatory T-cell programming in addition to enhancing interleukin-17A production via Toll-like receptor 9. *PLoS One*. 2018. Vol. 13 (7). P. e0200546. DOI: 10.1371/journal.pone.0200546.
91. Павлікова К.В. та інш. Дослідження рівнів МСР-1 у хворих на інфекційний мононуклеоз викликаний вірусом Епштейна-Барр. *Вісник проблем біології і медицини*. 2021. № 4 (162). С. 159–164. DOI: 10.29254/2077-4214-2021-4-162-159-164.
92. Лядова Т.І. та інш. Дослідження динаміки показників імунної відповіді у хворих на інфекційний мононуклеоз, викликаний вірусом Епштейна-Барр. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна*. Серія «Медицина». 2019. № 38. С. 39–48.
93. Kimura H., Cohen J.I. Chronic active Epstein–Barr virus disease. *Frontiers in immunology*. 2017. Vol. 8. P. 1867. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01867.
94. Wang M. et al. Epstein-Barr virus-encoded microRNAs as regulators in host immune responses. *International journal of biological sciences*. 2018. Vol. 14 (5). P. 565–576. DOI: 10.7150/ijbs.24562.
95. Лядова Т.І. et al. Математичне прогнозування перебігу інфекційного мононуклеозу, викликаного вірусом Епштейна-Барр. *Вісник проблем біології і медицини*. 2021. № 3 (161). С. 220–224. DOI: 10.29254/2077-4214-2021-3-161-220-224.
96. Мальцев Д.В. Оновлені узагальнені рекомендації з лікування герпесвірусних інфекцій людини. *Імунологія та алергологія: наука і практика*. 2023. № 3. С. 30–49. DOI: 10.37321/immunology.2023.3-04.
97. Діагностика уражень центральної нервової системи вірусом Епштейна-Барр / І.Л. Маричев, О.І. Процап, В.В. Кононенко [та ін.]. *Клінічні проблеми боротьби з інфекційними хворобами : VI з'їзд інфекц. України, (25-27 вересня 2002 р., м.Одеса) : тези доповід.* Тернопіль, 2002. С. 249–251.
98. Завіднюк Н.Г. Актуальні проблеми діагностики Епштейна-Барр вірусної інфекції. *Інфекційні хвороби*. 2015. № 4 (82). С. 79–86.
99. Кніженко О. В., Хомак Л. А. Наслідки герпесвірусних енцефалітів у

- дітей. *Інфекційні хвороби*. 2003. № 4. С. 30–33.
100. Казмірчук В.Е., Мірошникова М.І. Лікування ускладнених форм Епштейн-Барр вірусної інфекції. *Сучасні інфекції*. 2002. № 4. С. 1–19.
101. Кононенко В.В. Епштейна-Барр інфекція з ураженням нервової системи: клініка, діагностика, класифікація та лікування. *Український нейрохірургічний журнал*. 2003. №1. С. 105–110.
102. Козловська А. Інфекційний мононуклеоз: принципи медикаментозного лікування. *Український медичний часопис*. 2019. № 3. <https://umj.com.ua/uk/novyna-139997-infektsijnij-mononukleoz-printsipi-medikamentoznogo-likuvannya>.
103. Крамарьов С.О. та інш. Удосконалення терапії інфекційного мононуклеозу Епштейна-Барр вірусної етіології в дітей. *Актуальна інфектологія*. 2018. Т. 6, № 2. С. 87–92. http://nbuv.gov.ua/UJRN/akinf_2018_6_2_8.
104. Сміян О.І., Бинда Т.П. Дитячі інфекційні хвороби. Дифтерія. Менінгококова інфекція : [конспект лекцій з курсу]. Суми. Видавництво СУМДУ, 2003.
105. Павлікова К.В. та інш. Клініко-імунологічна ефективність різних схем терапії у хворих на інфекційний мононуклеоз викликаний вірусом Епштейна-Барр. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія «Медицина»*. 2021. № 43. С.73–82. DOI: 10.26565/2313-6693-2021-43-08.
106. Иммунология: Практикум / Е.У.Пастер, В.В.Овод, В.К.Позур, Н.Е.Вихоть. К.:Вища школа, 1989. 275 с.
107. Nielsen S.L. et al. Evaluation of a method for measurement of intracellular killing of *Staphylococcus aureus* in human neutrophil granulocytes. *Apmis*. 1995. № 103 (1-6). P. 460–468. DOI: 10.1111/j.1699-0463.1995.tb01132.x.
108. Sachs B. et al. Lymphocyte transformation test: History and current approaches. *Journal of immunological methods*. 2021. Vol.493. P.30–36. DOI: 10.1016/j.jim.2021.113036.
109. Helal R.; Melzig M.F. Determination of lysozyme activity by a fluorescence technique in comparison with the classical turbidity assay. *Die Pharmazie-An International Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2008. Vol. 63 (6). P. 415–419.

110. Richard A. McPherson, Matthew R. Pincus Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. *Elsevier*. 2021. P. 941–942.

ДОДАТОК А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні результати дисертації:

1. Цитокінпродукуючаактивність лімфцитів крові у взаємозв'язку з напруженістю імунітету до дифтерії та правця у осіб, що перехворіли на ХВЕБІ / Лядова Т.І., Попова А.М., Волобуєва О.В., Козлов А.П., Дорош Д.М. *Східноукраїнський медичний журнал*. 2024. Т.12, № 2. С.415–421. [https://doi.org/10.21272/eumj.2024;12\(2\):415-421](https://doi.org/10.21272/eumj.2024;12(2):415-421). **Scopus**
(Особистий внесок здобувача: концепція та дизайн дослідження, збір, аналіз та інтерпретація даних, написання та редагування статті).
2. Лядова Т.І., Попова А.М. Стан поствакцинального імунітету до дифтерії та правця у дорослих, що перехворіли на ВЕБ-інфекцію. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна*. Серія «Медицина». 2023. № 47. С.57–63. <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2023-47-06>. **Scopus**
(Особистий внесок здобувача: збір, аналіз та інтерпретація даних, написання статті).
3. Белозьоров І.В., Попова А.М., Волобуєва О.В. Стан системного гуморального імунітету у хворих на вірус Епштейна–Барра (ВЕБ) інфекцію. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна*. Серія «Медицина». 2025. Т.33, №2(53). С. 246–255. <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-53-07>. **Scopus**
(Особистий внесок здобувача: збір, аналіз та інтерпретація даних, написання та редагування статті).
4. Лядова Т.І., Попова А.М. Активність продукції цитокінів у осіб, що перехворіли на інфекційний мононуклеоз, у взаємозв'язку зі станом імунітету до дифтерії та правця. *Каразінський імунологічний журнал*. 2024. Т.7, № 1(13). С.63–71. <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2024-13-07>. **Scopus**

(Особистий внесок здобувача: концепція та дизайн дослідження, збір, аналіз та інтерпретація даних, написання та редагування статті).

5. Лядова Т.І., Попова А.М. Взаємозв'язок між характером перебігу захворювання, рівнем антитіл до правця та дифтерії та показниками загального імунітету у дорослих, які перехворіли на інфекційний мононуклеоз. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2023. № 11. С.29–36. <https://doi.org/10.26565/2617-409X-2023-11-04>.

(Особистий внесок здобувача: збір, аналіз та інтерпретація даних, написання статті).

6. Лядова Т.І., Попова А.М. Стан імунної системи та характер імунних порушень у взаємозв'язку з напруженістю імунітету до дифтерії та правця в осіб, які перехворіли на ХВЕБІ. *Інфекційні хвороби*. 2023. № 3. С. 38–42. <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2023.3.14203>.

(Особистий внесок здобувача: концепція та дизайн дослідження, збір, аналіз та інтерпретація даних, написання та редагування статті).

7. Лядова Т.І., Попова А.М. Вміст в периферичній крові В-клітин «пам'яті» у взаємозв'язку з рівнем антитіл до дифтерії та правця у осіб, що перехворіли на ВЕБ-інфекцію. *Імунологія та алергологія: наука і практика*. 2024. № 1. С. 36–41. <https://doi.org/10.37321/immunology.2024.1-05>.

(Особистий внесок здобувача: концепція та дизайн дослідження, збір, аналіз та інтерпретація даних, написання та редагування статті).

8. Стан вродженого та адаптивного імунітету у осіб з ВЕБ-інфекцією / Лядова Т.І., Попова А.М., Волобуєва О.В., Павлікова К.В. *Імунологія та алергологія: наука і практика*. 2025. № 3. С.35–40. <https://doi.org/10.37321/immunology.2025.3-05>.

(Особистий внесок здобувача: концепція та дизайн дослідження, збір, аналіз та інтерпретація даних, написання та редагування статті).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

9. Клініко-імунологічна характеристика перебігу хронічного інфекційного мононуклеозу, спричиненого ВЕБ / Лядова Т.І., Попова А.М., Попов М.М., Саніна К.С., Маланчук С.Г., Сорокіна О.Г. *IV Національний форум імунологів, алергологів, мікробіологів та спеціалістів клінічної медицини* : матеріали науково-практичної конференції (19–21 жовтня 2022 р.). Харків, 2022. С. 38–39.
10. Взаємозв'язок характеру перебігу інфекційного мононуклеозу з показниками імунітету / Лядова Т.І., Попов М.М., Попова А.М., Волобуєва О.В. *IV Національний форум імунологів, алергологів, мікробіологів та спеціалістів клінічної медицини* : матеріали науково-практичної конференції (19–21 жовтня 2022 р.). Харків, 2022. С. 37–38.
11. Характер функціонування імунної системи у хворих на гостру і хронічну ВЕБ-інфекцію / Попов М.М., Лядова Т.І., Попова А.М., Волобуєва О.В., Козлов О.П. *IV національний форум імунологів, алергологів, мікробіологів та спеціалістів клінічної медицини* : матеріали науково-практичної конференції (19 – 21 жовтня 2022 р.). Харків, 2022. С. 53–54.
12. Попова А.М. Стан поствакцинального імунітету до дифтерії та правця у дітей, що перехворіли на ВЕБ-інфекцію. *Проблема сьогодення в педіатрії* : матеріали VIII щорічної науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю (23 лютого 2023 р.). Харків, 2023. С.22–23.
13. Попова А.М. Лікування хронічної ВЕБ-інфекції на сучасному етапі. *Актуальні питання сучасної медицини* : матеріали XIX міжнародної наукової конференції студентів молодих вчених та фахівців (15-16 грудня 2022 р.). Харків, 2022. С.186.
14. Лядова Т.І., Попова А.М. Вплив хронічної ВЕБ-інфекції на стан поствакцинального імунітету до дифтерії та правця у дітей. *V національний форум імунологів, алергологів, мікробіологів та*

- спеціалістів клінічної медицини* : матеріали науково-практичної конференції (25 – 26 травня 2023 р.). Харків, 2023. С.64–65.
15. Стан імунітету часто хворіючих дітей під час воєнного стану / Савво А.М., Попова А.М., Лядова Т.І., Волобуєва О.В. *Клінічна імунологія та алергологія в умовах війни: нові вимоги та досягнення* : Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю (6-8 березня 2025 р., м. Харків). *Імунологія та алергологія. Наука і практика. Додаток 1*. 2025. С.12.
16. Попова А.М. Антимікробний імунітет у осіб після захворювання на гострий інфекційний моноклеоз, який викликаний ВЕБ. Матеріали конференції молодих вчених ХНУ імені В.Н. Каразіна (10-11 квітня 2025 р.). Харків 2025. С. 165–166.
17. Лядова Т.І., Попова А.М. Стан Т-системи імунітету у хворих на хронічну ВЕБ-інфекцію. *Сьомий національний форум імунологів, алергологів, мікробіологів та спеціалістів клінічної медицини, присвячений, 180-річчю з дня народження Іллі Мечникова* : матеріали науково-практичної конференції (15 травня 2025 року, Харків). ТОВ «Видавництво «Юстон», 2025. С. 53–54.
18. Характер реагування імунної системи на ВЕБ-інфекцію / Попов М.М., Лядова Т.І., Волобуєва О.В., Попова А.М., Павлікова К.В. *Сьомий національний форум імунологів, алергологів, мікробіологів та спеціалістів клінічної медицини, присвячений, 180-річчю з дня народження Іллі Мечникова* : матеріали науково-практичної конференції (15 травня 2025 року, Харків). ТОВ «Видавництво «Юстон», 2025. С. 72–74.

Основні результати досліджень висвітлені та викладені у формі доповідей та тез на форумах і науково-практичних конференціях з міжнародною участю:

- IV Національний форум імунологів, алергологів, мікробіологів та спеціалістів клінічної медицини (19-21 жовтня Харків, 2022),
- VIII щорічна науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю «Проблеми сьогодення в педіатрії» (23 лютого Харків, 2023),
- XIX міжнародна наукова конференція студентів, молодих вчених та фахівців «Актуальні питання сучасної медицини» (Харків, 2022),
- V Національний форум імунологів, алергологів, мікробіологів та спеціалістів клінічної медицини (25-26 травня Харків, 2023),
- XX Міжнародна наукова конференція студентів, молодих вчених та фахівців «Актуальні питання сучасної медицини», присвячена 30-річчю відродження медичного факультету ХНУ (25-26 травня Харків, 2023),
- науково-практична конференція «Практика медицини військового часу» (5-6 грудня Харків, 2024),
- Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Клінічна імунологія та алергологія в умовах війни: нові вимоги та досягнення» (6-8 березня Харків, 2025),
- конференція молодих вчених ХНУ ім. В.Н. Каразіна (10 квітня Харків, 2025),
- VII Національний форум імунологів, алергологів, мікробіологів та спеціалістів клінічної медицини (15 травня Харків, Київ, 2025),
- засіданнях кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету ХНУ імені В.Н. Каразіна (2022 – 2025 рр.).

ДОДАТОК Б

Інформаційний лист

РЕКОМЕНДАЦІЇ ДО ЩЕПЛЕННЯ АДП ІМУНОКОМПРОМЕТОВАНИХ ОСІБ З ВЕБ-ІНФЕКЦІЄЮ

Лядова Т.І., Попова А.М., Волобуєва О.В., Савво О.М.

Кафедра інфекційних хвороб та клінічної імунології Харківського національного університету імені В.Н.Каразіна МОН України

ВЕБ-інфекція здатна вражати людей будь-якого віку і викликати захворювання, які можуть перебігати гостро або мати хронічний перебіг. Вірусом Епштейна-Барр вражено біля 90 % населення світу (Голубовська О. А., 2022). У проведених нами дослідженнях встановлено, що під впливом ВЕБ-інфекції у дітей і дорослих спостерігається зниження рівня захисних антитіл до дифтерії і правця, а у деяких осіб з ВЕБ-інфекцією протидифтерійні та протиправцеві антитіла зовсім не виявляються. Під впливом ВЕБ-інфекції порушуються механізми як вродженого, так і адаптивного імунітету.

Враховуючи низьку ефективність щеплення імунокомпрометованих осіб з ВЕБ-інфекцією запропоновано проводити щеплення під прикриттям імуномодуляторів стимулюючих Т-ланку імунітету – Тималіну або Імодину.

Тималін – державна реєстрація UA/2989/01/01 від 05/05/2020, Наказ № 1277 від 11/08/25.

Імодин – державна реєстрація UA/14479/01/01 від 2.06.2021.

Тималін – екстракт вилочкової залози великої рогатої худоби. Він регулює кількість та співвідношення Т- і В-лімфоцитів та їх субпопуляцій, стимулює реакції клітинного імунітету, посилює фагоцитоз, стимулює процеси регенерації та кровотворення при їх пригніченні, а також покращує перебіг процесів клітинного метаболізму. Згідно з інструкцією Тималін рекомендується призначати для підсилення імунітету, який супроводжується зниженням клітинної ланки. Дозволено застосовувати дітям (до 1 року) і дорослим. До проведення щеплення рекомендується проведення курсу імунореабілітації: 10 мг в/м на добу протягом 10 днів (100 мг на курс) (likicontrol.com.ua/інструкція37043).

Імодин – це діалізат лейкоцитів крові. Препарат здатний активувати імунні реакції за природним перебігом. Впливає на активність моноцитарно-макрофагальних клітин, дендритних клітин, нейтрофілів, Т- і В-лімфоцитів. Показанням до застосування препарату є імунодефіцитний стан з порушенням клітинного імунітету. Одна доза препарату містить кількість діючої речовини, що міститься у 200 млн лейкоцитів. У курсі імунореабілітації рекомендується 4 дози препарату, 1 доза на тиждень.

Щеплення АДП рекомендується проводити після курсу імунореабілітації згідно з інструкцією і вимогам до вакцинації.

Через 1 місяць після щеплення рекомендовано вимірювати рівень антитіл. Захисний рівень АТ до дифтерії та правця відповідно до рекомендацій ВООЗ вважається $>0,1$ МО/мл.

Рекомендовано: Спільним засіданням кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна МОН України.

Підтримано: Вченою радою медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н.Каразіна МОН України, протокол № 10 від 16.04.2025 р.

ДОДАТОК В
АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ
СПИСОК УСТАНОВ, ЯКІ ВПРОВАДИЛИ РЕЗУЛЬТАТИ РОБОТИ

1. Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна МОН України (*Акт впровадження від 04.09.2025 р.*)
2. Харківський національний медичний університет МОЗ України (*Акт впровадження від 03.09.2025 р.*)
3. Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України (*Акт впровадження від 22.09.2025 р.*)
4. Івано-Франківський національний медичний університет МОЗ України (*Акт впровадження від 09.09.2025 р.*)
5. Харківський національний медичний університет МОЗ України (*Акт впровадження від 25.09.2025 р.*)
6. КНП ХОР «Обласна дитяча клінічна лікарня» (*Акт впровадження від 22.09.2025 р.*)
7. Ужгородський національний університет МОН України (*Акт впровадження від 22.09.2025 р.*)
8. КНП Міська поліклініка №6 ХМР (*Акт впровадження від 11.09.2025 р.*)
9. КНП Міська поліклініка №15 ХМР (*Акт впровадження від 09.09.2025 р.*)
10. Буковинський державний медичний університет МОЗ України (*Акт впровадження від 09.09.2025 р.*)
11. Амбулаторія Орленок (*Акт впровадження від 30.09.2025 р.*)



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Характер реагування імунної системи людини на ВЕБ-інфекцію.
2. **Автори:** д.мед.н., проф. Лядова Т.І., Попова А.М., к.мед.н., доц. Волобуєва О.В., PhD Павлікова К.В.
3. **Установа-розробник, його поштова адреса:** Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України (Майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022).
4. **Джерела інформації:**
 1. Лядова ТІ, Попова АМ, Волобуєва ОВ, Козлов ОП, Дорош ДМ. Цитокінпродукуюча активність лімфоцитів крові у взаємозв'язку з напруженістю імунітету до дифтерії та правця у осіб, що перехворіли на ХВЕБІ. Східноукраїнський медичний журнал. 2024. Т.12, №2. С.415-421.
 2. Лядова ТІ, Попова АМ. Стан поствакцинального імунітету до дифтерії та правця у дорослих, що перехворіли на ВЕБ-інфекцію. Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина. 2023;47:57-63.
 3. Лядова ТІ, Попова АМ. Стан імунної системи та характер імунних порушень у взаємозв'язку з напруженістю імунітету до дифтерії та правця в осіб, які перехворіли на ХВЕБІ. Інфекційні хвороби. 2023 №3. С. 38-42.
 4. Лядова ТІ, Попова АМ. Стан системного гуморального імунітету у хворих на ХВЕБІ. Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина. 2025;53:246-255.
 5. Попов ММ, Лядова ТІ, Волобуєва ОВ, Попова АМ, Павлікова КВ. Характер реагування імунної системи на ВЕБ-інфекцію. Матеріали науково-практичної конференції VII Національний форум імунологів, алергологів, мікробіологів та спеціалістів клінічної медицина. 15 травня 2025 р., Харків. С. 72-74.
5. **Базова установа, в якій здійснено впровадження:**
Назва закладу/установи: Харківський національний університет ім. В. Н. Каразіна МОН України
6. **Термін впровадження:** протягом 2025-2026 рр.
7. **Форма впровадження пропозиції:** у навчальний процес.
8. **Результати впровадження:** надані результати розширюють відомості про вплив ВЕБ-інфекції на стан поствакцинального імунітету і загального імунітету, відображають типи реагування імунної системи на вірус Епштейна-Барр у взаємозв'язку з характером перебігу захворювання (ІМ, ХВЕБІ) та впливом на розвиток ускладнень. Результати впроваджено в навчальний процес з теми: Герпесвірусні інфекції (лекції, практичні заняття).
9. **Зауваження, пропозиції:** не вносились.
10. **Обговорено та затверджено на засідання структурного підрозділу:**
Назва кафедри: кафедра інфекційних хвороб та клінічної імунології
Протокол № від «22» квітня 2025 р.

Відповідальний за впровадження: асистент Віннікова Н.В.

Завідувач кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна, к.мед.н., доцент

Ольга ВОЛОБУЄВА



«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Проректорка з наукової роботи
Харківського національного
медичного університету
проф. Оксана НАКОНЕЧНА
 «__» _____ 2025 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи та ін.) «Характер реагування імунної системи людини на ВЕБ-інфекцію».
2. Ким і коли запропоновано кафедра інфекційних хвороб та клінічної імунології Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України (Майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022), Лядова Тетяна Іванівна, Попова Аліса Миколаївна, Волобуєва Ольга Вікторівна, Павлікова Ксенія Вячеславівна.
3. Джерело інформації (інформаційний лист, звіт про НДР, дисертація, монографія, з'їзди, конгреси, конференції, семінари тощо) Лядова Т.І., Попова А.М., Волобуєва О.В., Козлов О.П., Дорош Д.М. Цитокінпродукуюча активність лімфоцитів крові у взаємозв'язку з напруженістю імунітету до дифтерії та правця у осіб, що перехворіли на ХВЕБІ. Східноукраїнський медичний журнал. 2024. Т.12, №2. С.415-421.
4. Де і коли впроваджено в навчальний процес кафедри інфекційних хвороб, дитячих інфекційних хвороб та фтизіатрії Харківського національного медичного університету при викладанні лекційного матеріалу та проведенні практичних занять для студентів 5 і 6 курсу медичних факультетів та лікарів-інтернів за темою «Герпесвірусні інфекції. Інфекційний мононуклеоз (ІМ)» (витяг із засідання кафедри інфекційних хвороб, дитячих інфекційних хвороб та фтизіатрії ХНМУ №16 від 03.09.2025 р.)
5. Результати застосування методу за період з грудня 2024 р. по серпень 2025 р.
6. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3) надані результати розширюють відомості про вплив ВЕБ-інфекції на стан поствакцинального імунітету і загального імунітету, відображають типи реагування імунної системи на вірус Епштейна-Барр у взаємозв'язку з характером перебігу захворювання (ІМ, ХВЕБІ), та впливом на розвиток ускладнень.
7. Зауваження, пропозиції не має.

Відповідальна за впровадження

завідувачка кафедри інфекційних хвороб,
 дитячих інфекційних хвороб та фтизіатрії ХНМУ,
 д.мед.н., професорка

_____ (дата)

Катерина Юрко

_____ (підпис)

«ПОГОДЖЕНО»

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор ЗВО Вінницького національного
медичного університету ім. М.І. Пирогова
з науково-педагогічної та лікувальної роботи

Проректор ЗВО Вінницького національного
медичного університету ім. М.І. Пирогова
з науково-педагогічної та навчальної роботи


Василь ПОГОРІЛИЙ

«12» 09 2025 р.


Інна АНДРУШКО

«12» 09 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва роботи: Характер реагування імунної системи людини на ВЕБ-інфекцію

Установа-розробник, його поштова адреса: Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України (Майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022).

Автори: д. мед. н., проф. Лядова Т.І.,
аспірант Попова А. М.,
к. мед. н., доц. Волобуєва О. В.,
PhD Павлікова К.В.

Джерела інформації:

- 1) Лядова ТІ, Попова АМ, Волобуєва ОВ, Козлов ОП, Дорош ДМ. Цитокінпродукуюча активність лімфоцитів крові у взаємозв'язку з напруженістю імунітету до дифтерії та правця у осіб, що переохворіли на ХВЕБІ. Східноукраїнський медичний журнал. 2024. Т.12, №2. С.415-421.
- 2) Лядова ТІ, Попова АМ. Стан поствакцинального імунітету до дифтерії та правця у дорослих, що переохворіли на ВЕБ-інфекцію. Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина. 2023;47:57-63.
- 3) Лядова ТІ, Попова АМ. Стан імунної системи та характер імунних порушень у взаємозв'язку з напруженістю імунітету до дифтерії та правця в осіб, які переохворіли на ХВЕБІ. Інфекційні хвороби. 2023 №3. С. 38-42.
- 4) Лядова ТІ, Попова АМ. Стан системного гуморального імунітету у хворих на ХВЕБІ. Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина. 2025;53:246-255.
- 5) Попов ММ, Лядова ТІ, Волобуєва ОВ, Попова АМ, Павлікова КВ. Характер реагування імунної системи на ВЕБ-інфекцію. Матеріали науково-практичної конференції VII Національний форум імунологів, алергологів, мікробіологів та спеціалістів клінічної медицини. 15 травня 2025 р., Харків. С. 72-74.

Назва кафедри та установи, де відбулося впровадження: кафедра інфекційних хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова

Актуальність дослідження: Вірус Епштейна–Барр (ВЕБ) є одним із найпоширеніших герпесвірусів людини, здатним до довічної персистенції та асоційованим із розвитком хронічних форм інфекції, аутоімунних порушень і онкопатології. Незважаючи на значний обсяг досліджень, механізми його взаємодії з імунною системою залишаються недостатньо вивченими. У хворих на хронічну ВЕБ-інфекцію (ХВЕБІ) відзначаються зміни цитокінпродукуючої активності лімфоцитів, дисбаланс гуморального імунітету та зниження рівня антитіл до дифтерійного й правцевого анатоксинів, що може знижувати ефективність вакцинопрофілактики. Дослідження характеру реагування імунної системи на ВЕБ-інфекцію, включно з аналізом цитокінового профілю та поствакцинального імунітету, є актуальним для визначення груп ризику, оптимізації ревакцинації та вдосконалення персоналізованих підходів до моніторингу імунного статусу.

Форма впровадження: теоретичні матеріали, тестовий контроль і методичні рекомендації для підготовки до практичних занять з дисциплін «Інфекційні хвороби» для студентів медичного факультету.

Суть впровадження: Розроблені матеріали використані для формування теоретичної бази і практичних навичок студентів у вивченні сучасних аспектів імунопатогенезу вірусних інфекцій, зокрема ВЕБ-інфекції, та їхнього впливу на ефективність вакцинації проти дифтерії й правця. На основі проведених досліджень створено навчально-методичні матеріали, що включають дані про стан клітинної та гуморальної ланок імунітету, цитокіновий профіль і рівень антитільного захисту у пацієнтів із хронічною ВЕБ-інфекцією. Здобуті результати застосовуються у підготовці до практичних занять і лекцій з дисципліни «Інфекційні хвороби», а також використовуються для підвищення обізнаності студентів щодо впливу ВЕБ-інфекції на перебіг імунних реакцій та можливих наслідків для вакцинопрофілактики. Таким чином, суть впровадження полягає у використанні наукових результатів для удосконалення освітнього процесу, розширення знань студентів-медиків щодо сучасних проблем взаємодії імунної системи з ВЕБ та формування навичок практичного аналізу імунологічних показників у клінічній практиці.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри інфекційних хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова

протокол № 2 від «22» Вересня 2025 р.

Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Початок впровадження: жовтень 2025 р.

Ефект впровадження: використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі, підвищення рівня знань щодо характеру реагування імунної системи людини на ВЕБ-інфекцію.

Завідувачка кафедри інфекційних хвороб
Вінницького національного медичного
університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України
доктор медичних наук, професор



Лариса МОРОЗ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Проректор з науково-педагогічної та
лікувальної роботи
Івано-Франківського національного
медичного університету

Тарас КОБРИН
« 09 » вересня 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Характер реагування імунної системи людини на ВЕБ-інфекцію.

2. **Автори:** д. мед. н., проф. Лядова Т.І., аспірант Попова А. М., к. мед. н., доц. Волобуєва О. В., PhD Павлікова К.В.

3. **Установа-розробник, його поштова адреса:** Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України (Майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022).

4. **Джерела інформації:**

1. Лядова ТІ, Попова АМ, Волобуєва ОВ, Козлов ОП, Дорош ДМ. Цитокінпродукуюча активність лімфоцитів крові у взаємозв'язку з напруженістю імунітету до дифтерії та правця у осіб, що перехворіли на ХВЕБІ. Східноукраїнський медичний журнал. 2024. Т.12, №2. С.415-421.

2. Лядова ТІ, Попова АМ. Стан поствакцинального імунітету до дифтерії та правця у дорослих, що перехворіли на ВЕБ-інфекцію. Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина. 2023;47:57-63.

3. Лядова ТІ, Попова АМ. Стан імунної системи та характер імунних порушень у взаємозв'язку з напруженістю імунітету до дифтерії та правця в осіб, які перехворіли на ХВЕБІ. Інфекційні хвороби. 2023 №3. С. 38-42.

4. Лядова ТІ, Попова АМ. Стан системного гуморального імунітету у хворих на ХВЕБІ. Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина. 2025;53:246-255.

5. Попов ММ, Лядова ТІ, Волобуєва ОВ, Попова АМ, Павлікова КВ. Характер реагування імунної системи на ВЕБ-інфекцію. Матеріали науково-практичної конференції VII Національний форум імунологів, алергологів, мікробіологів та спеціалістів клінічної медицина. 15 травня 2025 р., Харків. С. 72-74.

5. **Базова установа, в якій здійснено впровадження:**

Назва закладу/установи: Івано-Франківський національний медичний університет.

6. **Термін впровадження:** протягом 2024-2025 рр.

7. **Форма впровадження пропозиції:** у навчальний процес.

8. **Результати впровадження:** надані результати розширюють відомості про вплив ВЕБ-інфекції на стан поствакцинального імунітету і загального імунітету, відображають типи реагування імунної системи на вірус Епштейна-Барр у взаємозв'язку з характером перебігу захворювання (ІМ, ХВЕБІ), та впливом на розвиток ускладнень. Результати впроваджено в навчальний процес кафедри інфекційних хвороб та епідеміології при викладанні лекційного матеріалу та проведенні практичних занять для студентів 5 курсу медичного факультету за темою: "Герпесвірусні інфекції 1-5 типів. Інфекційний моноклеоз".

9. **Зауваження, пропозиції:** не вносились.

10. **Обговорено та затверджено на засіданні структурного підрозділу:**

Назва кафедри: кафедра інфекційних хвороб та епідеміології.

Протокол №1 від «27» серпня 2025 р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувачка кафедри інфекційних хвороб та епідеміології Івано-Франківського національного медичного університету
д. мед. н., професорка



Олександра ПРИШЛЯК



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Характер реагування імунної системи людини на ВЕБ-інфекцію.

2. Автори: д. мед. н., проф. Лядова Т.І., аспірант Попова А.М., к. мед. н., доц. Волобуєва О. В., PhD Павлікова К.В.

3. Установа-розробник, його поштова адреса: Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України (Майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022).

4. Джерела інформації:

1. Лядова ТІ, Попова АМ, Волобуєва ОВ, Козлов ОП, Дорош ДМ. Цитокінпродукуюча активність лімфоцитів крові у взаємозв'язку з напруженістю імунітету до дифтерії та правця у осіб, що перехворіли на ХВЕБІ. Східноукраїнський медичний журнал. 2024. Т.12, №2. С.415-421.

2. Лядова ТІ, Попова АМ. Стан поствакцинального імунітету до дифтерії та правця у дорослих, що перехворіли на ВЕБ-інфекцію. Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина. 2023; 47:57-63.

3. Лядова ТІ, Попова АМ. Стан імунної системи та характер імунних порушень у взаємозв'язку з напруженістю імунітету до дифтерії та правця в осіб, які перехворіли на ХВЕБІ. Інфекційні хвороби. 2023 №3. С. 38-42.

4. Лядова ТІ, Попова АМ. Стан системного гуморального імунітету у хворих на ХВЕБІ. Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина. 2025;53:246-255.

5. Попов ММ, Лядова ТІ, Волобуєва ОВ, Попова АМ, Павлікова КВ. Характер реагування імунної системи на ВЕБ-інфекцію. Матеріали науково-практичної конференції VII Національний форум імунологів, алергологів, мікробіологів та спеціалістів клінічної медицина. 15 травня 2025 р., Харків. С. 72-74.

5. Базова установа, в якій здійснено впровадження:

Назва закладу/установи: Харківський національний медичний університет МОЗ України

6. Термін впровадження: протягом 2025-2026 рр.

7. Форма впровадження пропозиції: використовується під час проведення лекцій та практичних занять кафедрою.

8. Результати впровадження: надані результати розширюють відомості про вплив ВЕБ-інфекції на стан поствакцинального імунітету і загального імунітету, відображають типи реагування імунної системи на вірус Епштейна-Барр у взаємозв'язку з характером перебігу захворювання (ІМ, ХВЕБІ), та впливом на розвиток ускладнень. Результати впроваджено в навчальний процес з теми: Герпесвірусні інфекції (лекції, практичні заняття).

9. Зауваження, пропозиції: не вносились.

10. Обговорено та затверджено на засідання структурного підрозділу:

Назва кафедри: кафедра мікробіології, вірусології та імунології ім. проф. Д. П. Гриньова
Протокол № 4 від 22.09. 2025 р.

Відповідальний за впровадження: завуч каф. PhD, доцент Марченко І. А.

Завідувач кафедри мікробіології, вірусології та імунології ім. проф. Д. П. Гриньова
Харківського національного медичного університету, д.мед.н., професор

Марина МІШИНА



«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Директор КНП ХОР
 «Обласна дитяча клінічна лікарня»
 Муратов Г.Р.
 22 вересня, 2025р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Рекомендації до щеплення АДП імуноскомпроментованих осіб з ВЕБ-інфекцією.
2. **Автори:** д. мед. н., проф. Лядова Т.І., аспірант Попова А. М., к. мед. н., доц. Волобуєва О. В., к. мед. н., доц. Савво О. М.
3. **Установа-розробник, його поштова адреса:** Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України (Майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022).
4. **Джерела інформації:**
 1. Лядова ТІ, Попова АМ. Стан поствакцинального імунітету до дифтерії та правця у дорослих, що перехворіли на ВЕБ-інфекцію. Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина. 2023; 47:57-63.
 3. Лядова ТІ, Попова АМ. Стан імунної системи та характер імунних порушень у взаємозв'язку з напруженістю імунітету до дифтерії та правця в осіб, які перехворіли на ХВЕБІ. Інфекційні хвороби. 2023 №3. С. 38-42.
 3. Попова АМ. Стан поствакцинального імунітету до дифтерії та правця у дітей що перехворіли на ВЕБ-інфекцію. Проблеми сьогодення в педіатрії. Матеріали VIII щорічної науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю, 23 лютого 2023р., Харків, Україна. С. 22-23
 4. Лядова ТІ, Попова АМ. Вплив хронічної ВЕБ-інфекції на стан поствакцинального імунітету до дифтерії та правця у дітей. ТОВ «Видавництво «Юстон». V Національний форум імунологів, алергологів, мікробіологів та спеціалістів клінічної медицини, 19-21 жовтня 2023 р., Харків, Україна. С. 64-65.
 5. Лядова ТІ, Попова АМ, Волобуєва ОВ. Вплив «Імодин» на ефективність щеплення проти дифтерії та правця імуноскомпроментованих осіб, що перехворіли на ВЕБ-інфекцію. Матеріали науково-практичної конференції: Практична медицина військового часу, 5-6 грудня 2024 р. Харків, Україна. С24-25.
6. Рекомендації до щеплення АДП імуноскомпроментованих осіб з ВЕБ-інфекцією. Інформаційний лист.
5. **Базова установа, в якій здійснено впровадження:**
 Назва закладу/установи: КНП ХОР «ОДКЛ» МОЗ України
6. **Термін впровадження:** протягом 2025 р.
7. **Форма впровадження пропозиції:** при проведенні профілактичних щеплень.
8. **Результати впровадження:** урахування рекомендацій до щеплення АДП імуноскомпроментованих осіб з ВЕБ-інфекцією дозволило підвищити рівень виробтки IgG антитіл до дифтерії та правця в середніх і високих значеннях і значно знизити кількість серонегативних осіб.
9. **Зауваження, пропозиції:** не вносились.

Відповідальний за впровадження:
 завідувачка.РЦДІ

Тимохіна Н.І.

Тимохіна Н.І.



ЗАТВЕРДЖУЮ
 Проректор з наукової роботи
 ДВНЗ «Ужгородський
 національний університет»
 проф. Іван МИРОШОК
 02 вересня 2025р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Характер реагування імунної системи людини на ВЕБ-інфекцію.
2. **Автори:** д. мед. н., проф. Лядова Т.І., аспірант Попова А. М., к. мед. н., доц. Волобуєва О. З., PhD Павлікова К.В.
3. **Установа-розробник, його поштова адреса:** Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України (Майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022).
4. **Джерела інформації:**
 1. Лядова ТІ, Попова АМ, Волобуєва ОВ, Козлов ОІІ, Дорош ДМ. Цитокінпродукуюча активність лімфоцитів крові у взаємозв'язку з напруженістю імунітету до дифтерії та правця у осіб, що перехворіли на ХВЕБІ. Східноукраїнський медичний журнал. 2024. Т.12, №2, С.415-421.
 2. Лядова ТІ, Попова АМ. Стан поствакцинального імунітету до дифтерії та правця у дорослих, що перехворіли на ВЕБ-інфекцію. Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина. 2023;47:57-63.
 3. Лядова ТІ, Попова АМ. Стан імунної системи та характер імунних порушень у взаємозв'язку з напруженістю імунітету до дифтерії та правця в осіб, які перехворіли на ХВЕБІ. Інфекційні хвороби. 2023 №3. С. 38-42.
 4. Лядова ТІ, Попова АМ. Стан системного гуморального імунітету у хворих на ХВЕБІ. Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина. 2025;53:246-255.
 5. Попов ММ, Лядова ТІ, Волобуєва ОВ, Попова АМ, Павлікова КВ. Характер реагування імунної системи на ВЕБ-інфекцію. Матеріали науково-практичної конференції VII Національний форум імунологів, алергологів, мікробіологів та спеціалістів клінічної медицини. 15 травня 2025 р., Харків. С. 72-74.
5. **Базова установа, в якій здійснено впровадження:** Кафедра мікробіології, вірусології, епідеміології з курсом інфекційних хвороб, медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет».
6. **Термін впровадження:** протягом 2025-2026 рр.
7. **Форма впровадження пропозиції:** у навчальний процес.
8. **Результати впровадження:** надані результати розширюють відомості про вплив ВЕБ-інфекції на стан поствакцинального імунітету і загального імунітету, відображають типи реагування імунної системи на вірус Шпінштейна-Барра у взаємозв'язку з характером перебігу захворювання (ІМ, ХВЕБІ), та впливом на розвиток ускладнень. Результати впроваджено в навчальний процес з теми: Герпесвірусні інфекції (лекції, практичні заняття).
9. **Зауваження, пропозиції:** не вносились.
10. **Обговорено та затверджено на засіданні структурного підрозділу:** Кафедра мікробіології, вірусології, епідеміології з курсом інфекційних хвороб
 Протокол № 1 від « 03» вересня. 2025 р.

Відповідальний за впровадження:

Вікторія БАТІ

Завідувач кафедри, д.мед.н., проф.

Галина КОВАЛЬ

Онлайн сервіс створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

ПРОТОКОЛ

створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

Дата та час: 13:55:36 13.05.2026

Назва файлу з підписом: Popova_diss.pdf.asice

Розмір файлу з підписом: 4.6 МБ

Перевірені файли:

Назва файлу без підпису: Popova_diss.pdf

Розмір файлу без підпису: 5.3 МБ

Результат перевірки підпису: Підпис створено та перевірено успішно. Цілісність даних підтверджено

Підписувач: Попова Аліса Миколаївна

П.І.Б.: Попова Аліса Миколаївна

Країна: Україна

РНОКПП: 3534609263

Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 13:55:26 13.05.2026

Сертифікат виданий: "Дія". Кваліфікований надавач електронних довірчих послуг

Серійний номер: 514B5C86A1E5DA1104000000F10223009776A505

Тип носія особистого ключа: ЗНКІ криптомодуль ІІТ Гряда-301

Алгоритм підпису: ДСТУ 4145

Тип підпису: Кваліфікований

Тип контейнера: Підпис та дані в архіві (розширений) (ASiC-E)

Формат підпису: З повними даними для перевірки (XAdES-B-LT)

Сертифікат: Кваліфікований

Версія від: 2026.04.06 13:00