

Харківський національний університет імені В.Н.Каразіна
Міністерство освіти і науки України
Харківський національний університет імені В.Н.Каразіна
Міністерство освіти і науки України

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Веклич Ксенія Артемівна

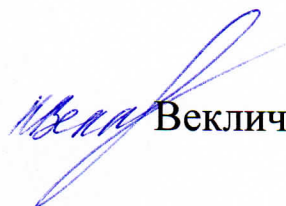
УДК 616.915-036-097:612.017(043.5)

ДИСЕРТАЦІЯ
«РОЛЬ ГУМОРАЛЬНИХ ФАКТОРІВ ІМУНІТЕТУ У
РОЗВИТКУ, ПЕРЕБІГУ КОРОВОЇ ІНФЕКЦІЇ ТА
ВИНИКНЕННІ УСКЛАДНЕНЬ»

Спеціальність 222 – «Медицина»

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

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

 Веклич К.А.

Науковий керівник: Попов Микола Миколайович доктор мед.наук,
професор

Харків-2021

АНОТАЦІЯ

Веклич К.А. Роль гуморальних факторів імунітету у розвитку, перебігу корової інфекції та виникненні ускладнень. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – Медицина (Галузь знань – 22 Охорона здоров'я). – Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, Харків, 2021.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ABSTRACT

Veklich K. A. The Role of humoral immune factors in the development, clinical course of measles infection and the occurrence of complications. – Qualification scholarly paper: a manuscript.

Thesis submitted for obtaining the Doctor of Philosophy degree in Health Care, specialty 222 –Medicine. – V. N. Karazin Kharkiv National University, Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, 2021.

The aim of the study is to determine the nature of immune rearrangements in patients with measles infection of varying severity, their prognostic significance in the severity of the clinical course of measles infection and the development of complications, and the relationship of immune changes with the level of expression of Toll-like receptors type 9.

In the dissertation work the features of immunological rearrangements in patients with measles infection of varying severity, their prognostic significance in the severity of the clinical course of measles infection and the development of complications, and the relationship of immune changes with the level of expression of Toll-like receptors type 9 were studied.

A comprehensive clinical and laboratory examination of 108 patients with measles infection was performed, who were divided into groups: group 1-patients with acute measles infection of moderate severity, who had no complications and were treated in the general department; group 2-patients with acute measles infection of moderate severity, who had community-acquired pneumonia and were treated in the general department; group 3 – patients with acute severe measles infection, who had no complications and were treated in the intensive care unit;

group 4 – patients with acute severe measles infection, who had community-acquired pneumonia and were treated in the intensive care unit.

In the control group 20 practically healthy volunteers, similar in age and gender, who did not have exclusion criteria were included. The inclusion criteria for patients into the study were: the presence of clinical manifestations of measles infection; age from 18 to 40 years; signed informed consent of the patient to participate in the study. The exclusion criteria were: the presence of concomitant acute and chronic diseases in the acute and sub - and/or decompensation stages; immunosuppressive and autoimmune diseases; taking immunosuppressive drugs; performing surgical interventions 6 months before hospitalization for measles; giving birth 6 months before hospitalization for measles.

The observed groups were randomized and homogeneous in terms of age and disease severity.

On the day of admission to the hospital and on the 10th day of hospital stay, simultaneously with generally accepted laboratory tests special studies were performed: determination of interleukin levels (IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10), interferons alpha and gamma, general and virus-specific IgE, IGA, IgM, IgG with determination of avidity of the latter, autoantibodies to native DNA (ADNA-2), liver and kidney microsomes (anti-LKM-1) and antibodies to phospholipids of cell membranes, activity of the complement system and its C-3 component, small, medium and large circulating immune complexes, as well as the levels of Toll-like receptors type 9 expression on immunocompetent cells of peripheral blood.

Typical clinical manifestations of the disease observed in 100 % of patients included fever to febrile and high degrees, general weakness, headache, lymphadenopathy, and the development of exanthema. The development of exanthema was observed in 100 % of patients from groups 3 and 4 who had severe disease, and in 15 % and 30 % of patients from groups 1 and 2, respectively. Sore throat was a constant typical symptom in patients from groups 3 and 4 and was observed in 100 % of cases, in group 1 this symptom was detected in 70 % of patients (14 people), in group 2 – in 85 % (17 people). Scleral subictericity was

recorded in 1 patient (11.1 %) from group 4. Injection of scleral vessels and their hyperemia was observed only in patients with severe disease – in 2 patients (12.5 %) from group 3 and in 5 (55.5) from group 4. So, typical clinical signs of the onset of measles infection, which were detected in most of the examined patients, included manifestations of intoxication syndrome, exanthema syndrome and lymphadenopathy.

When analyzing the data of a clinical blood test, it was found that the disease of moderate severity without complications develops against the background of lymphocytosis, a decrease in the absolute and relative number of neutrophils, and relative leukopenia with a tendency to normalization of indices in dynamics. Measles infection of moderate severity with pneumonia is characterized by minor leukocytosis, an increase in the relative and absolute number of neutrophils against the background of lympho - and monopenia, and an increase in ESR with a tendency to normalization of indices in dynamics. The severe course of measles infection is characterized by severe leukocytosis, an increase in the absolute and relative number of neutrophils, a significant increase in ESR, lympho - and monocytopenia, and has a rather weak dynamics of normalization of indices.

The study of Leukocyte indices of cellular reactivity (LICR) demonstrates the relationship between the severity of measles infection and the development of pneumonia with the indicators of clinical blood analysis – the levels of white blood cells, rod - and segmentonuclear neutrophils, lymphocytes and monocytes. It was shown that measles infection of moderate severity without complications is associated with a statistically significant decrease in the LSI and a statistically significant increase in LI at the beginning of the disease with a tendency to normalization in dynamics. The development of a moderate course of the disease with the development of pneumonia is characterized by a statistically significant increase in the LSI at the beginning of the disease with a tendency to normalization in dynamics, a statistically significant decrease in the LI with an increase in dynamics above the indicators of the control group. A severe disease without complications is observed under the condition of a statistically significant increase

in the LSI at the beginning of the disease and its increase in dynamics, a statistically significant decrease in the LSI at the beginning of the disease with a downward trend. Severe disease with the development of complications develops against the background of a statistically significant increase in the LSI at the beginning of the disease and its increase in dynamics, a statistically significant decrease in LI, which tends to further decrease in dynamics.

It was found that a moderate measles infection develops against the background of an increase in platelet levels and their activity without significant disorders of the coagulation system, which leads to early and significant activation of other parts of the immune system, while a severe disease is observed with thrombocytopenia and low platelet activity with hyperaggregation, which can pose a threat of thrombosis.

When assessing the nature of the cytokine response of patients to measles infection, it was demonstrated that the severity of measles infection and the development of complications are associated with the levels of pro - and anti-inflammatory cytokines, $INF\alpha$ and $INF\gamma$ in the blood serum at the beginning of the disease and the dynamics of an theirlevels increase.

When studying the nature of the specific humoral immune response of patients involved in the study, it was demonstrated that measles infection in the adult population develops against the background of low titers of specific antibodies and their low avidity.

The study of the nature of changes in the complement system, the levels of total immunoglobulins and circulating immune complexes in patients involved in the study demonstrated a decrease in the activity of complement and, in particular, the C3-component of complement and an increase in the levels of total immunoglobulin E and small, medium and large circulating immune complexes.

Analysis of autoimmune reactions of patients with measles infection of varying severity showed that with the development of measles infection against the background of activation of general and specific immunity, activation of autoimmune reactions is observed. In all 4 groups of patients, the levels of

autoantibodies to native DNA (ADNA2), liver and kidney microsomes (anti-LKM-1), and cell membrane phospholipids did not exceed the reference values. In severe cases of the disease with pneumonia, borderline values of autoantibodies were observed in a significant number of patients (66 %).

When studying the expression features of Toll-like Type 9 receptors on immunocompetent cells of peripheral blood of patients with cow infection, it was found that in the moderate course of measles infection, a higher level, compared with healthy individuals, of TLR9 expression is observed ($p < 0,05$), and in the severe course of infection, a lower level, compared with healthy individuals, of expression of these pattern-recognizing receptors.

A Pearson correlation analysis performed on the day of admission showed a direct correlation between TLR9 expression levels and serum levels of interferon alpha, interferon gamma, and pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6). An inverse correlation was established with respect to anti – inflammatory cytokines – interleukins 4 and 10.

The conducted mathematical modeling of the length of stay of patients with measles infection in the hospital shows that it largely depends on the increase in the level of $INF\alpha$. Determining the level of the indicator on the day of patient admission to the hospital will optimize and improve the quality of medical care, calculate and rationalize treatment costs, and reduce the duration of inpatient treatment when using immunocorrective therapy.

The scientific novelty of the results obtained consists in deepening existing and obtaining new data on the role of the immune system in the development, course of measles infection and the occurrence of complications.

For the first time, based on the obtained data, an algorithm for monitoring leukocyte indices of cellular reactivity (LICR), cytokine levels (IL-1, IL-4, IL-6, IL-10, $INF\alpha$, $INF\gamma$), virus-specific IgG antibodies and their avidity was developed to predict the severity of measles infection and the development of complications on the basis of which a Certificate of copyright for a «Scientific literature work «The using a combination of indicators of the levels of an increase in the levels of

interferons alpha and gamma, avidity of class G immunoglobulins and changes in the indicators of the blood leukocyte shift index in predicting the severity of measles infection» No. 102652 dated 17.02.2021.

The practical significance of the obtained results lies in the fact that based on the obtained results, a diagnostic algorithm has been developed and proposed for implementation in healthcare practice, which, taking into account clinical and immunological data at the beginning of the disease, allows predicting the severity of measles infection with high probability.

In severe cases of measles to prevent the development of autoimmune pathology it is recommended to study the level of autoantibodies to phospholipids of cell membranes, IgG to microsomes of the liver and kidneys (anti-LKM-1) and IgG to native DNA (ADNA-2).

Mathematical prediction of the length of hospital stay of patients based on the nature of their immunoreactivity is proposed.

Studies have shown that individuals with a low titer of protective anti-measles IgG antibodies and their low avidity are at risk for measles infection. These individuals are recommended to be vaccinated against measles.

Key words: measles, cytokines, immunoglobulins, autoantibodies, Toll-like receptors, circulating immune complexes, complement, correlation analysis, mathematical modeling.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Публікації у фахових виданнях України
1. Веклич К.А., Попов М.М., Лядова Т.І., Сорокіна О.Г. Характер специфічної імунної реакції на корову інфекцію різного ступіня тяжкості. *Вісник проблем біології та медицини*. 2020. №4 (158). С. 100-104 (особистий внесок здобувача: проведено збір та обробку даних, необхідні статистичні розрахунки, написано текст статті).
2. Веклич К.А., Попов М. М., Лядова Т. І., Сорокіна О.Г. Аутоімунні маркери при коровій інфекції різного ступеня тяжкості. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2020. Том 20. Випуск 4(72). С.11-16 (особистий внесок здобувача: проведено збір та обробку даних, необхідні статистичні розрахунки, написано текст статті).
3. Веклич К.А. Елімінація вірусу кору: вирішені питання та майбутні виклики. *Міжнародний медичний журнал*. 2019. №3(99). С.83-89 (особистий внесок здобувача: проведено збір та обробку даних, необхідні статистичні розрахунки, написано текст статті).
4. Веклич К.А. Лядова Т.І., Попов М.М., Гололобова О.В., Сорокіна О.Г. Загальна характеристика Toll-like рецепторів та їхньої участі в імунній відповіді. *Міжнародний медичний журнал*. 2021. №3(107). С.76-79 (особистий внесок здобувача: проведено збір та обробку даних, необхідні статистичні розрахунки, написано текст статті).
5. Веклич К.А., Попов М.М., Лядова Т.І., Мариненко О.В., Сорокіна О.Г. Особливості експресії Toll-like рецепторів 9 типу на імунокомпетентних клітинах периферійної крові пацієнтів з коровою інфекцією різного ступеня тяжкості. *Імунологія та алергологія: наука і практика*. 2021. №1-2. С.29-38 (особистий внесок здобувача: проведено збір та обробку даних, необхідні статистичні розрахунки, написано текст статті).

6. Веклич К.А., Попов М.М., Лядова Т.І., Мартиненко О.В., Сорокіна О.Г. Особливості клінічного перебігу корової інфекції під час спалаху кору в 2018-2019 роках в Україні. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2021. Вип.7. С.11-20.
2. Публікації у фахових виданнях, що входять до міжнародних наукометричних баз
7. Веклич К.А., Попов М. М., Лядова Т. І., Мартиненко О.В., Сорокіна О.Г. Цитокиновий профіль пацієнтів з коровою інфекцією різного ступіня тяжкості. *Патологія*. 2021. Том 18, №1(51). С.66-72 (Web of Science) (особистий внесок здобувача: проведено збір та обробку даних, необхідні статистичні розрахунки, написано текст статті).

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації у зарубіжних спеціалізованих виданнях

8. Veklych K.A., Popov N.N., Liadova T.I., Martynenko A.V., Volobueva O.V., Hololobova O.V., Sorokina O.G., Salyenkova O.A., Sarkis-Ivanova V.V. Expression of Toll-like receptors type 9 and its role in the immunopathogenesis of measles infection of varying severity. *Lek Obz*. 2021. Vol.70 (6). P.221-225 (Scopus) (особистий внесок здобувача: проведено збір та обробку даних, необхідні статистичні розрахунки, написано текст статті).
9. Kseniia Veklych, Nikolay Popov, Tetiana Liadova, Alexander Martynenko et all. Features of Toll-like receptor type 9 expression on immunocompetent peripheral blood cells of patients with measles of varying severity. *ScienceRise*. 2021. No2 (2021). P.66-74 (особистий внесок здобувача: проведено збір та обробку даних, необхідні статистичні розрахунки, написано текст статті).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

10. Веклич К.А., Попов М.М., Лядова Т.І., Сорокіна О.Г. Використання лейкоцитарних індексів для оцінки ступеня тяжкості інтоксикації та

стану імунної відповіді у пацієнтів з кором різного ступеня тяжкості. *Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної інфектології. Медицина подорожей»*, 9 жовтня 2019 р., Київ, Україна. 2019. С.34-37 (особистий внесок здобувача: проведено збір та обробку даних, необхідні статистичні розрахунки, написано текст статті).

11. Веклич К.А. Клініко-лабораторні особливості перебігу кору на тлі цукрового діабету. *Матеріали XVII міжнародної наукової конференції студентів, молодих вчених та фахівців «Актуальні питання сучасної медицини»*, 26-27 березня 2020р Харків, Україна. С.55-56 (особистий внесок здобувача: проведено збір та обробку даних, необхідні статистичні розрахунки, написано текст статті).
12. Веклич К.А., Попов М.М., Лядова Т.І., Мартиненко О.В., Сорокіна О.Г. Цитокінний профіль пацієнтів з коровою інфекцією різного ступеня тяжкості. *IX Міжн наук.-прак. конф. алергологів Слобожанщини «Актуальні питання виявлення і лікування алергічних захворювань»*. 19 квітня, 2021р. Харків, 2021. С.55 (особистий внесок здобувача: проведено збір та обробку даних, необхідні статистичні розрахунки, написано текст статті).
13. Popov M.M., Liadova T.I., Veklych K.A., Sorokina O.G. Features of Toll-like receptor type 9 expression on immunocompetent peripheral blood cells of patients with measles of varying severity. *Міжн. наук.-прак. конф. «Роль сучасної медицини у житті людини та її існує у формуванні здорового способу життя»*. 26-27 березня 2021р. Львів, 2021. С.19-23 (особистий внесок здобувача: проведено збір та обробку даних, необхідні статистичні розрахунки, написано текст статті).
14. Попов М.М., Лядова Т.І., Мартиненко О.В. Веклич К.А., Сорокіна О.Г. Аутоимунні маркери при коревій інфекції різної ступеня тяжкості. *XIII Республіканська науково-практична конференція з міжнародною участю студентів та молодих вчених*, 6-7 травня 2020р., Гомель,

Білорусь. 2021. С.7-10 (особистий внесок здобувача: проведено збір та обробку даних, необхідні статистичні розрахунки, написано текст статті).

Наукові праці, які додатково відображують наукові результати дисертації

15. Сорокіна О.Г., Лядова Т.І., Волобуєва О.В., Дорош Д.М., Веклич К.А. Сучасні уявлення про етіопатогенез деяких інфекційних захворювань. *Медичний форум*. 15-17 червня 2021 р., Львів, Україна. 2021. № 22. С.55-58 (особистий внесок здобувача: проведено збір та обробку даних, необхідні статистичні розрахунки, написано текст статті).
16. Сорокіна О.Г., Лядова Т.І., Попов М.М., Волобуєва О.В., Веклич К.А., Дорош Д.М. Особливості змін імунологічних показників у периферичній крові при деяких вірусних захворюваннях. *Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Нове та традиційне у дослідженнях сучасних представників медичної науки»*, Львів, Україна. 2021. С.37-38 (особистий внесок автора: проведено статистичну обробку отриманих даних, розроблено концепцію статті).
17. Сорокіна О.Г., Лядова Т.І., Волобуєва О.В., Веклич К.А., Дорош Д.М. та ін. Особливості лабораторної діагностики деяких вірусних інфекцій. *III Міжн. наук.-практ. конф. "Проблеми та перспективи сучасної науки та освіти"*, 20-21 березня 2021 р. Львів, 2021. С.19-20 (особистий внесок автора: проведено статистичну обробку отриманих даних, розроблено концепцію статті).
18. Сорокіна О.Г., Веклич К.А., Дорош Д.М., Маланчук С.Г., Гололобова О.В., Гречишкіна Ю.О. Поліморфізм клінічних проявів деяких вірусних захворювань. *Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Нове у медицині сучасного світу»*, Львів, Україна. С.36-38 (особистий внесок автора: проведено статистичну обробку отриманих даних, розроблено концепцію статті).

19. Сорокіна О.Г., Дорош Д.М., Веклич К.А. Вікові особливості перебігу деяких інфекційних хвороб. *II Міжнародна науково-практична конференція "Пріоритетні шляхи розвитку науки та освіти"*, II том. 29-30 листопада 2020 р. Львів, 2020. С.18 (особистий внесок автора: проведено статистичну обробку отриманих даних, розроблено концепцію статті).
20. Sorokina O.G., Veklich K.A., Dorosh D.M. Population and subpopulation composition of peripheral blood lymphocytes in patients with some forms of chronic viral infection. *XVIII Міжнародна наукова конференція студентів, молодих вчених та фахівців «Актуальні питання сучасної медицини, присвячена 215-річчю заснування медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна»*, 23-23 квітня 2021 р. Харків, 2021. С.257-258 (особистий внесок автора: проведено статистичну обробку отриманих даних, розроблено концепцію статті).
21. Сорокіна О.Г., Дорош Д.М., Веклич К.А. Особливості клінічних проявів деяких вірусних інфекцій. *I міжнародна наукова спеціалізована конференція: Біологія людини та медицина XXI: сучасний стан, проблеми та перспективи*, 19 березня 2021р. Тернопіль, 2021. С.33-34 (особистий внесок автора: проведено статистичну обробку отриманих даних, розроблено концепцію статті).
22. Сорокіна О.Г., Веклич К.А., Дорош Д.М. Роль поліморфізму генів у ефективності лікування пацієнтів з хронічною вірусною інфекцією. *Матеріали XVIII Наукової конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку - 2021»* 15-17 квітня 2021р. Вінниця, 2021. С.536 (особистий внесок автора: проведено статистичну обробку отриманих даних, розроблено концепцію статті).

ЗМІСТ

ВСТУП.....	20
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	29
1.1 Молекулярно-епідеміологічна та клініко-патогенетична характеристика вірусу кору.....	29
1.2 Імунологічні особливості корової інфекції.....	37
1.3. Значення цитокінів у формуванні протикорового імунітету.....	41
1.4 Toll-like рецептори та імунна відповідь.....	47
1.5 Діагностика, лікування та профілактика корової інфекції.....	51
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	54
2.1 Загальна характеристика груп хворих, що увійшли у дослідження.....	54
2.2 Методи дослідження.....	57
2.2.1 Лабораторні та інструментальні методи дослідження.....	57
2.2.2. Кількісне визначення внутрішньоклітинного Toll-like рецептора 9 типу на мононуклеарах периферійної крові.....	58
2.2.3. Імунологічні методи дослідження.....	59
2.2.4. Статистичні методи.....	60
РОЗДІЛ 3. КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕРЕБІГУ КОРОВОЇ ІНФЕКЦІЇ.....	62
3.1 Клінічна характеристика пацієнтів, залучених у дослідження.....	62
3.2 Показники крові пацієнтів з коровою інфекцією різного ступеня тяжкості.....	71
3.3. Особливості системи коагуляції пацієнтів з коровою інфекцією різного ступеня тяжкості.....	79
РОЗДІЛ 4. ХАРАКТЕР ЦИТОКІНОВОЇ РЕАКЦІЇ ХВОРИХ НА КОРОВУ ІНФЕКЦІЮ.....	83
РОЗДІЛ 5. ХАРАКТЕР СПЕЦИФІЧНОЇ ГУМОРАЛЬНОЇ ІМУННОЇ РЕАКЦІЇ ХВОРИХ НА КОРОВУ ІНФЕКЦІЮ.....	96
РОЗДІЛ 6. ХАРАКТЕР ЗМІН СИСТЕМИ КОМПЛЕМЕНТА, РІВНІВ ЗАГАЛЬНИХ ІМУНОГЛОБУЛІНІВ А, М, G ТА Е ТА ЦИРКУЛЮЮЧИХ ІМУННИХ КОМПЛЕКСІВ У ХВОРИХ НА КОРОВУ ІНФЕКЦІЮ.....	103

РОЗДІЛ 7. АУТОІМУННІ РЕАКЦІЇ ПРИ КОРОВІЙ ІНФЕКЦІЇ РІЗНОГО СТУПНЯ ТЯЖКОСТІ.....	112
РОЗДІЛ 8. ОСОБЛИВОСТІ ЕКСПРЕСІЇ TOLL-LIKE РЕЦЕПТОРІВ 9 ТИПУ НА ІМУНОКОМПЕТЕНТНИХ КЛІТИНАХ ПЕРЕФЕРІЙНОЇ КРОВІ ПАЦІЄНТІВ З КОРОВОЮ ІНФЕКЦІЄЮ ТА АНАЛІЗ КОРЕЛЯЦІЙНИХ ЗВ'ЯЗКІВ МІЖ РІВНЯМИ ОСНОВНИХ ЦИТОКІНІВ ТА РІВНЕМ ЕКСПРЕСІЇ TOLL-LIKE РЕЦЕПТОРІВ 9 ТИПУ.....	117
8.1 Особливості експресії Toll-like рецепторів 9 типу на імунокомпетентних клітинах периферійної крові.....	117
8.2. Аналіз кореляційних зв'язків між рівнями основних цитокінів та рівнем експресії Toll-like рецепторів 9 типу.....	119
8.2.1 Прогноз приналежності до групи.....	119
8.2.2 Кореляційний зв'язок між рівнем експресії Toll-like рецепторів 9 типу та рівнем експресії основних цитокінів.....	123
8.2.3. Дискримінантний аналіз.....	125
8.2.4. Кореляційний аналіз Пірсона.....	128
РОЗДІЛ 9. МАТЕМАТИЧНЕ ПРОГНОЗУВАННЯ ТРИВАЛОСТІ ПЕРЕБУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З КОРОВОЮ ІНФЕКЦІЄЮ У СТАЦІОНАРІ.....	130
РОЗДІЛ 10. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	138
ВИСНОВКИ.....	146
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	149
ДОДАТКИ.....	163

ВСТУП

Актуальність теми

За останні 4 роки світ зіткнувся зі спалахом кору серед дитячого та дорослого населення. Станом на листопад 2019 року ВООЗ у рамках щомісячних офіційних повідомлень від 187 країн світу отримала інформацію щодо 413 308 підтверджених випадків захворювання, зокрема в Україні у період з 28 грудня 2018 року до 30 травня 2019 року було зареєстровано 52 034 випадки захворювання на кір, 24 534 з яких – у дорослого населення.

З початку спалаху кору на території України (літо 2017 року) до травня 2019 року було виявлено більше 115 тис. хворих, зокрема в Харкові та Харківській області – 4521 людина. Інтенсивний показник захворюваності кором на 100 тис. населення у 2017 році склав 7,94, що в 43,3 рази більше, ніж у 2016 році, коли інтенсивний показник складав 0,18.

Кір являє собою висококонтагіозне інфекційне захворювання, що викликається РНК-вмісним вірусом сімейства Paramyxoviridae, роду Morbillivirus. Ці віруси антропонозні, що уніможлиблює передачу вірусу від тварин до людей або навпаки. Механізм передачі кору – аерогенний, вхідними воротами для вірусу є верхні дихальні шляхи та кон'юнктива. Вірус кору має високий тропізм до лімфоїдної тканини, уражує альвеолярні макрофаги, дендритні клітини, Т- та В-клітини лімфоїдних структур нижніх дихальних шляхів. Також вірус характеризується здатністю до реплікації у ендотеліальних та епітеліальних клітинах. Перебіг кору з імунологічної точки зору характеризується тривалою імуносупресією та підвищенням сприйнятливості до інших інфекційних агентів, що в свою чергу зумовлює розвиток ускладнень у вигляді бактеріальних суперінфекцій.

Важливою причиною високого показника смертності при коровій інфекції є розвиток ускладнень, поява яких пояснюється особливостями розвитку вірусу у організмі людини або безпосередньою дією самого вірусу. При проникненні у епітеліальні клітини слизових оболонок дихальних

шляхів, травного тракту, кон'юнктиви, вірус викликає їх деструкцію, яка в свою чергу, є передумовою приєднання або активізації вторинної бактеріальної флори. Поєднання цих процесів із пригніченням імунної системи, що обумовлюється дією вірусу кору, пояснює розвиток ускладнень, захворювання тяжкого ступеня тяжкості та достатньо високий показник летальності у даної групи пацієнтів.

Одним із небезпечних ускладнень захворювання, що може розвинути у будь-який період захворювання, є пневмонія. Згідно літературних даних, розвиток цього типу ускладнень спостерігається у 10-34% хворих на кір.

Спалах кору, що спостерігався серед дорослого та дитячого населення України у 2017-2019 роках, вказують на необхідність та терміновість додаткових зусиль, направлених на стримання розповсюдження та повну елімінацію вірусу кору. Для вирішення цього питання важливим є поглиблене вивчення імунного фону, за якого відбувається розвиток та перебіг корової інфекції.

Мета і завдання дослідження

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

Завдання дослідження

1. Встановити зв'язок розвитку корової інфекції з загальними показниками крові та рівнем специфічних протикорових IgAT в крові.
2. Встановити взаємозв'язок клінічного перебігу корової інфекції з характером цитокінової реакції організму.
3. Встановити взаємозв'язок тяжкості клінічного перебігу корової інфекції з показниками загального гуморального імунітету, системи комплементу, ЦіК та активністю тромбоцитів.

4. Визначити роль аутоімунних реакцій в патогенезі корової інфекції різного ступіня тяжкості.

5. Встановити зв'язок рівня експресії Toll-подібних рецепторів 9 типу з та рівнями продукції прозапальних цитокінів, інтерферонів альфа та гамма.

6. Розробити модель прогнозування розвитку корової інфекції та тяжкості захворювання на основі змін показників цитокінової та специфічної ланок імунної відповіді на корову інфекцію та на її основі – математичну модель прогнозування тривалості перебування пацієнтів з коровою інфекцією у стаціонарі на основі змін показників цитокінової та специфічної ланок імунної відповіді на корову інфекцію.

Об'єкт дослідження: зміни імунологічних показників у пацієнтів з коровою інфекцією різного ступеня тяжкості.

Предмет дослідження: взаємозв'язок між змінами імунологічних показників, тяжкістю корової інфекції та ризиком розвитку ускладнень.

Методи дослідження

Загальноклінічні (обстеження пацієнтів з гострими проявами інфекційного процесу різного ступеня важкості, викликаного вірусом кору), лабораторні (клінічний аналіз крові), інструментальні (рентгенологічне дослідження), імуноферментні (вивчення рівню основних цитокінів та інтерферонів, вірус-специфічних імуноглобулінів та їх авідності, загальних імуноглобулінів, аутоантитіл, загальної активності системи комплементу та її С3-компоненту), імунологічні (визначення високо-, середньо- та низькомолекулярних циркулюючих імунних комплексів) дослідження хворих на кір, статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів

Результатом проведеного комплексу загальноклінічних, лабораторних, інструментальних, імунологічних та імуноферментних досліджень стало

поглиблення вже існуючих та отримання нових даних про роль імунної системи у розвитку, перебігу корової інфекції та виникненні ускладнень.

Встановлено, що корова інфекція у дорослих розвивається на фоні низьких титрів специфічних IgG-антитіл і їх низької авідності та зниження загальної імунореактивності організму.

Продемонстровано, що низька динаміка приросту рівнів ІНФ α та ІНФ γ і специфічних до кору IgG при розвитку захворювання обумовлює тяжкість перебігу захворювання та виникнення ускладнень. Розвиток захворювання тяжкого ступеня тяжкості в певній мірі обумовлюється реакцією імунної системи за первинним типом (переважно продукцією IgM-антитіл). Передумовою легкого перебігу захворювання є значне та раннє, в перші дні захворювання, підвищення рівнів ІНФ та специфічних IgG-антитіл.

Вперше досліджено зміни рівнів про- та протизапальних цитокінів в динаміці перебігу захворювання, визначено типи цитокінового реагування на корову інфекцію. При тяжкому перебігу захворювання спостерігається гіпореактивний та дисоціативний тип реагування, а при легкому – нормореактивний.

Визначення рівнів аутоантитіл до нативної ДНК (ADNA-2), мікросом печінки та нирок (anti-LKM-1) та антитіл до фосфоліпідів клітинних мембран продемонструвало, що антитіла, які з'являються при коровій інфекції, не генерують агресивні аутоімунні реакції, а їх рівні прогресивно знижуються по мірі згасання інфекційного процесу.

Встановлено, що тяжкість перебігу корової інфекції асоціюється з рівнем експресії Toll-like рецепторів 9 типу, рівень експресії яких знаходиться в прямому кореляційному зв'язку з продукцією прозапальних цитокінів (ІЛ-1 $r = +0,61 \pm 0,08$; ІЛ-6 $r = +0,87 \pm 0,05$) а також ІНФ α ($r = +0,78 \pm 0,02$) та ІНФ γ ($r = +0,46 \pm 0,1$).

Особистий внесок здобувача

Представлені у роботі матеріали є особистим внеском здобувача у розв'язання питань клінічних проявів, імунологічних порушень та генетичних маркерів у хворих на корову інфекцію різного ступеня тяжкості, що дало змогу оптимізувати діагностику, поглибити розуміння розвитку та клінічного перебігу захворювання та розробити схему поглибленого обстеження хворих із коровою інфекцією як з ускладненнями, так і без них. Мета та завдання дослідження запропоновані дисертантом та скореговані науковим керівником доктором медичних наук, професором М.М.Поповим. Дисертантом проведено самостійний аналіз сучасних літературних наукових даних, інформаційно-патентний пошук за темою дисертації, консультування та лікування хворих на клінічній базі кафедри; також автором особисто виконано перераховані дослідження, проведено статистичну обробку, узагальнення та інтерпретацію отриманих даних, сформульовано висновки та практичні рекомендації.

Персональний внесок дисертанта у всіх опублікованих із співавторами роботах наводиться за текстом дисертації та в авторефераті у списку наукових праць.

Апробація матеріалів дисертації

1. Веклич К.А., Попов М.М., Лядова Т.І., Сорокіна О.Г. Використання лейкоцитарних індексів для оцінки ступеня тяжкості інтоксикації та стану імунної відповіді у пацієнтів з кором різного ступеня тяжкості. *Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної інфектології. Медицина подорожей»*, Київ, Україна. 2019. с. 34-37 (особистий внесок здобувача: проведено збір та обробку даних, необхідні статистичні розрахунки, написано текст статті).
2. Веклич К.А. Клініко-лабораторні особливості перебігу кору на тлі цукрового діабету. *Матеріали XVII міжнародної наукової конференції студентів, молодих вчених та фахівців «Актуальні питання сучасної*

медицини», Харків, Україна. 2020. с. 55-56 (особистий внесок здобувача: проведено збір та обробку даних, необхідні статистичні розрахунки, написано текст статті).

3. Веклич К.А., Попов М.М., Лядова Т.І., Мартиненко О.В., Сорокіна О.Г. Цитокиновий профіль пацієнтів з коровою інфекцією різного ступіня тяжкості. *IX Міжнародна науково-практична конференція алергологів Слобожанщини «Актуальні питання виявлення і лікування алергічних захворювань»*, Харків, Україна, 2021. с. 55 (особистий внесок здобувача: проведено збір та обробку даних, необхідні статистичні розрахунки, написано текст статті).
4. Popov M.M., Liadova T.I., Veklych K.A., Sorokina O.G. Features of Toll-like receptor type 9 expression on immunocompetent peripheral blood cells of patients with measles of varying severity. *Міжнародна науково-практична конференція «Роль сучасної медицини у житті людини та її місце у формуванні здорового способу життя»*, Львів, Україна. с.19-23 (особистий внесок здобувача: проведено збір та обробку даних, необхідні статистичні розрахунки, написано текст статті).
5. Попов М.М., Лядова Т.І., Мартиненко О.В. Веклич К.А., Сорокіна О.Г. Аутоимунні маркери при коревій інфекції різної ступеня тяжкості. *XIII Республіканська науково-практична конференція з міжнародною участю студентів та молодих вчених*, Гомель, Білорусь. 2021. с.7-10 (особистий внесок здобувача: проведено збір та обробку даних, необхідні статистичні розрахунки, написано текст статті).

Структура та обсяг дисертації

Дисертаційна робота складається зі вступу, 9 розділів, загальних висновків, списку використаних джерел та додатків. Обсяг загального тексту дисертації складає 163 друкованих аркуша, з них основного тексту 143 друкованих аркуша. Робота ілюстрована 28 таблицями та 29 рисунками. Список використаних джерел містить 124 найменування та складає 14 аркушів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота виконана в рамках науково-дослідної роботи (НДР) кафедри загальної та клінічної імунології та алергології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна «Роль імунних, аутоімунних та метаболічних розладів у патогенезі інфекційного процесу, що викликаний бактеріями, вірусами, вірусно-бактеріальними асоціаціями при гострому, затяжному та хронічному перебігу хвороби та оптимізація засобів лікування» (№ держреєстрації 0117U004874). Дисертантом проведено дослідження та вивчення ролі основних регуляторних цитокінів, специфічної імунної відповіді на вірус кору, аутоімунних маркерів та інших показників імунної системи, проведено кореляційний аналіз змін показників, що вивчалися, та ступенем тяжкості захворювання та ризиком розвитку ускладнень.

Практичне значення отриманих результатів

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

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

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

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

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Молекулярно-епідеміологічна та клініко-патогенетична характеристика вірусу кору

Кір являє собою гостре антропонозне висококонтагіозне захворювання вірусної етіології, що характеризується розвитком інтоксикаційного та катарального синдромів, синдрому лихоманки, а також ураженням кон'юнктиви та розвитком патогномонічних висипань на слизовій оболонці щік та шкірі. Збудник кору – вірус кору – є РНК-вмісний вірусом з несеgmentованим геном та ліпідною оболонкою, що належить до роду *Morbillivirus* родини *Paramyxoviridae*. Геном розміром 16kb кодує вісім протеїнів і скоріше за все еволюціонував з вірусу чуми великої рогатої худоби. Шість з цих протеїнів локалізуються у віріоні. Оболонка має поверхневий захист, що складається з вірусного гемаглютиніну (H) та глікопротеїнів злиття (F), та матрічного протеїну (M), що вистилає внутрішню поверхню. Спіральний нуклеокапсид складається з геномної РНК, покритої нуклеокасидним протеїном (N), що знаходиться всередині оболонки у формі симетричного кільця, до якого приєднується фосфопроїєїни (P) та великі полімеразні протеїни (L). Вірус має 2 неструктурних протеїни – С та V – що кодуються геном Р, який регулює клітинну відповідь на проникнення збудника інфекційних захворювань та модулює передачу сигналу для продукції інтерферону (ІФН). Неструктурний протеїн С транслокується з альтернативної стартової ділянки шляхом негерметичного сканування, в результаті чого формується протеїн, що складається з 186 амінокислот. Неструктурний протеїн V має той самий N-термінальний кінець (231 амінокислота), що і Р, проте наявність додаткового гуаніну, що з'являється через редагування РНК, змінює рамку зчитування, яка починає синтезувати унікальний цинк-зв'язуючий С-термінальний домен, багатий на цистеїн, який мають представники роду *Paramyxoviruses*. Як і інші представники роду

Paramyxoviridae, вірус кору характеризується здатністю до гемаглютинації та гемолізу, що в свою чергу впливає на продукцію специфічних антитіл [1,9,15,16,35,81,91,97,120].

Кір є виключно антропонозним захворюванням, а отже джерелом інфекції може бути лише людина інфікована вірусом. Заразним пацієнт з кором є впродовж досить обмеженого проміжка часу – останні 2-3 дні інкубаційного періоду до 5-7 днів захворювання, що у клініці відповідають періоду закінчення висипань. Сприйнятливість до вірусу кору є майже 100%, а показник швидкості розповсюдження становить 12-18, що означає, що один пацієнт з кором може заразити в середньому від 12 до 18 осіб в повністю сприйнятливій популяції [5,30,37,90,109,110].

Кір характеризується повітряно-крапельним механізмом передачі, а у навколишнє середовище вірус попадає у вигляді безклітинних або клітино-асоційованих вірусних частинок, переважно при кашлі. Висока інфекційність вірусу кору може бути реалізована при наявності трьох найважливіших характеристик процесу передачі. По-перше, хворі на кір мають виділяти велику кількість збудника у навколишнє середовище. Ураження вірусом трахеобронхеальних клітин супроводжується пошкодженням епітелію бронхів і бронхіол. Епітеліальні клітини інфікуються з базолатерального боку, виділення дочерніх клітин відбувається виключно на апікальній поверхні клітини за рахунок сепарації сигналів у вірусних глікопротеїнах. У той час як частинки вірусу кору, що виробляються в лімфоїдних тканинах, можуть швидко зв'язуватися з сусідніми CD150+ клітинами, які рясно представлені у організмі, частинки вірусу, що продукуються респіраторними епітеліальними клітинами, будуть потрапляти у слиз, що вистілає просвіт дихального тракту, клітини якого не мають достатньої кількості клітин, які експресують рецептори до вірусу кору. Таким чином, віріони залишаються в слизі у вигляді безклітинних частинок і переміщаються у верхні дихальні шляхи за допомогою мукоцеліарного кліренсу та викидаються в навколишнє середовище при кашлі. Вірус кору може потрапляти у навколишнє

середовище у вигляді великих крапель слизу або невеликих краплинок, що можуть переноситися на великі відстані [1,2,13,62,72,74].

По-друге, вірус має зберігати високу інфекційність до моменту проникнення в організм нового господаря. Великі краплі слизу дозволяють зберігти стабільність клітино-асоційованих вірусних частинок або клітинних залишків, які видаляються з організму, дозволяючи вірусу виживати досить довго, поки він не вступить в контакт з очима, носом або ротом сприйнятливого організму. Крім того, безклітинні віріони, що передаються з маленькими крапельками слизу та слини через турбулентний повітряний потік, можуть зберігатися в повітрі протягом щонайменше однієї години обумовлюючи можливість контакту вірусу з великою кількістю сприйнятливих осіб та їх ураження. Одним з важливих факторів, що впливає на виживання вірусу кору у навколишньому середовищі є відносна вологість повітря: для найдовшого існування вірусу у навколишньому середовищі цей показник має бути нижче 40% або вище 80% [124].

Третім важливим показником ефективної передачі вірусу є інфекційна доза вірусу. У експерименті на нелюдиноподібних мавпах було показано, що для встановлення продуктивної інфекції, пов'язаної з системною дисемінацією вірусу кору, достатньо однієї 50% - ної дози інфекції в культурі тканин. Хворі на кір виділяють у навколишнє середовище велику кількість вірусу, що призводить до передачі численних інфекційних одиниць. Поєднання високої кількості вірусу, що виділяється у навколишнє середовище, з високою їх вірулентністю збільшує ймовірність швидкого осадження вірусних частинок в дихальних шляхах наступного господаря, особливо в переповнених і погано провітрюваних приміщеннях [36].

Класичними ранніми мішенями вірусу кору вважаються епітеліальні клітини респіраторного тракту. Проте, відсутність експресії CD150 або ніктину-4, до яких вірус кору демонструє значний тропізм, на апікальній поверхні цих клітин робить цей механізм проникнення вірусу малоімовірним. Дослідження, проведені на нелюдиноподібних мавпах,

показали, що тварини, інфіковані вірусом, що не має здатності розпізнавати ніктін-4, демонстрували розвиток системного інфекційного процесу, у той час як тварини, інфіковані вірусом кору, що не мав здатності розпізнавати CD150, не демонстрували ознак розвитку віремії. Отримані дані підкреслюють важливу роль CD150 у проникненні вірусу та виключають епітеліальні клітини респіраторного тракту з переліку первинних клітин-мішеней вірусу кору. Дослідження *in vivo*, проведені з використанням нелюдиноподібних мавп, що були експериментально інфіковані вірусом кору, дозволили ідентифікувати альвеолярні макрофаги та дендритні клітини (ДК), що були знайдені у легенях та підслизовій оболонці респіраторного тракту, у якості потенційних ранніх клітин-мішеней вірусу кору. Отож, приймаючи до уваги отримані в процесі цих дослідень дані, було запропоновано два механізми надходження вірусу кору: інфікування CD150+ клітин в порожнині альвеол та зв'язування вірусу з дендритами DC-SIGN+ ДК підслизової оболонки просвіту респіраторного тракту з подальшою міграцією вірусу до тритинних лімфоїдних тканин – лімфоїдної тканини, асоційованої з бронхами, та дренуючих лімфатичних вузлів, де інфекційний агент значно посилюється завдяки масивній реплікації у CD150+-клітинах, що присутні у цих тканинах у значній кількості. Іншим можливим, але, ймовірно, менш важливим шляхом надходження вірусу кору в організм людини є інфікування вірусом мієлоїдних або лімфоїдних клітин кон'юнктиви. У власній пластинці слизової оболонки кон'юнктиви мається велика кількість ДК, клітин Лангерганса, макрофагів, CD4+ та CD8+ Т- та В-клітин, що робить її придатним місцем для реплікації вірусу кору. Ураження кон'юнктиви та розвиток специфічної імунної відповіді може призвести до розвитку у продромальному періоді захворювання явищ кон'юнктивіту. Окрім кон'юнктиви *ex vivo* вірус кору може уражати епітеліальні клітини рогівки людини. Було продемонстровано, що захист очей при контакті з хворими на кір дає можливість значною мірою знизити ризик ураження контактної особи [27,40,44,47,59,64,80,83,95,105,108,123].

Також для проникнення вірусу кору важливе значення може мати попереднє ураження респіраторного тракту іншими патогенами. Дослідження *in vitro* з введенням вірусу кору на уражені епітеліальні клітини бронхів людини продемонструвало появу численних вогнищ інфекції вздовж країв рани, що скоріш за все було наслідком порушення щільних міжклітинних зв'язків і подальшого використання ніктину-4 в якості клітинного рецептору. Цілком можливо, що *in vivo* вірус кору може інфікувати дихальні шляхи таким самим чином – як в результаті інфікування, так і в результаті пошкодження епітеліальних клітин вже існуючою мікрофлорою. Проте, висока контагіозність вірусу кору та значна сприйнятливість інтактних осіб до захворювання дають можливість припустити, що схильність до інфекційних захворювань не є необхідною умовою для розвитку інфекційного процесу, викликаного вірусом кору.

Первинні (кістковий мозок і тимус), вторинні (селезінка, мигдалики, лімфатичні вузли) і третинні (лімфоїдна тканина, асоційована з бронхами) тканини багаті CD150+ лімфоцитами і є основними місцями реплікації вірусу кору *in vivo*. Дисемінація вірусу відбувається переважно шляхом передачі вірусу від клітини до клітини. Дослідження, проведені на експериментально інфікованих нелюдиноподібних мавпах, показали, що інфіковані вірусом кору клітини були пов'язані між собою дендритами. Ураження лімфоїдної тканини супроводжується інфікуванням лімфоцитів і ДК шкіри та підслизового шару. У них інфіковані лімфоцити та дендритні клітини передають вірус сусіднім ніктин-4+ епітеліальним клітинам або кератиноцитам. Завдяки наявності циркулюючих інфікованих CD150+ імунних клітин відбувається системне поширення вірусу кору та ураження інших органів та тканин, таких як шлунково-кишковий тракт, нирки, печінка та шкіра, а в деяких випадках може розвинутихся інфекція нейронів, астроцитів та олігодендроцитів. Вірус кору може також інфікувати пермісивні клітини за допомогою рецептор-незалежних механізмів, хоча вони є набагато менш ефективними за рецептор-залежних. Одним з

можливих таких рецептор-незалежних механізмів є внутрішньоклітинне інфікування. Цей механізм був описаний у відношенні вірусу Епштейна-Барр, що має змогу поширюватися від інфікованих В-клітин до епітеліальних клітин шляхом інтерналізації ВЕБ-інфікованих В-клітин в клітини карциноми, що призводить до активації та передачі вірусу клітин карциноми *in vitro* та *in vivo*. Цілком ймовірно, що лімфоцити, інфіковані вірусом кору, також можуть бути інтерналізовані рецептор-негативними клітинами, що призводить до розвитку інфекційного процесу [28,29,62,64,84,103].

Схематично патогенез кору можна представити наступним чином



Клінічні прояви кору характеризується розвитком цілого ряду клінічних проявів, що дозволяють не тільки встановити точний клінічний діагноз, але й оцінити можливі варіанти перебігу захворювання.

Інкубаційний період кору становить від 9 до 17 днів, а у пацієнтів що отримували протикоровий людський імуноглобулін з профілактичною метою інкубаційний період може пролонгуватися до 3 тижнів. Кінець інкубаційного та початок продромального періоду характеризується розвитком інтоксикаційного синдрому, клінічні прояви якого характеризуються розвитком підвищеної втомлюваності та загальної слабкості, першіння у горлі, кашлю, іноді – розвитком кон'юнктивіту. На тлі цих симптомів

розвивається синдром лихоманки, що супроводжується швидким, зазвичай впродовж декількох годин, підвищенням температури тіла до 38-39°C, а також біль у суглобах та м'язах, озноб. Одночасно з цими проявами захворювання хворі відмічають появу закладеності носа, різі в очах, світлобоязні. Розвиток хвороби характеризується поступовим наростанням клінічних проявів: кашель посилюється та стає грубим, іноді навіть гавкаючим, збільшується набряклість повік, світлобоязнь, з'являється одутловатість обличчя. Температурна крива у цей період характеризується короткочасним зниженням з повторним підвищенням до вищих показників впродовж декількох годин. Об'єктивний огляд пацієнтів у цей період дозволяє виявити набряклість та гіперемію слизової оболонки порожнини рота, гіпертрофію та зернистість мигдаликів, тахікардію з приглушенням серцевих тонів, аускультативно – жорстке дихання з мілкопухирчатими розсіяними хрипами. Також даний період захворювання характеризується розвитком на слизовій оболонці щік та м'якого піднебіння патогномонічних плям Філатова-Копліка-Бельського, що являють собою дрібні висипання білого кольору, оточені вінцем гіперемії, що не зливаються між собою та не знімаються шпателем [1,2,8,10,13,15,16,42,69].

Зазвичай енантема зберігається впродовж 2-3 днів, а її зникнення співпадає з розвитком екзантеми і початком періода висипань. Цей період характеризується чіткою послідовністю виникнення висипань на шкірі та типовим їх виглядом. Коровий сип – плямисто-папульозний, має вигляд червоних невеликих плям з ущільненням у центрі. В перший день появи цей сип уражує виступаючі частини обличчя – нос, підборіддя, вилиці, та впродовж декількох годин розповсюджується на все обличчя, шию та верхню частину спини. На наступний день висипання поширюються на шкіру тулуба, верхньої половини стегон. Висипання на шкірі обличчя стають яскравішими та зливаються та утворюють великі плями з фестончатими краями. На третій день висипання поширюються на шкіру нижніх кінцівок, а висипання на

обличчі починають зникати. Зворотній розвиток висипань відбувається у тій же самій послідовності, що і їх виникнення.

Впродовж періоду висипань стан хворих залишається помірно тяжким, та характеризується збереженням інтоксикаційного синдрому, тахікардією, тенденцією до гіпотензії, тахіпное, іноді – розвитком диспептичних явищ та зниженням діурезу. Аускультативне дослідження легенів дозволяє виявити жорстке дихання з розсіяними сухими хрипами.

З моменту появи висипань на шкірі нижніх кінцівок та початком зворотнього розвитку їх на шкірі обличчя, у разі відсутності активізації вторинної бактеріальної флори та розвитку ускладнень, починається період реконвалісценції, що характеризується поступовим зменшенням проявів інтоксикаційного, лихоманкового та катарального синдромів, а також зниженням активності синдрому астенизації та проявів кон'юнктивіту. Висипання зазнають зворотнього розвитку впродовж 4-5 днів та залишають після свого зникнення короткочасну пігментацію, що змінюється дрібним лущенням [1,2,8,10,13,15,16,42,69,79].

Тривала генералізована імуносупресія, що спостерігається при корі та є наслідком втратою В- і Т-клітин імунної пам'яті, призводить до підвищеної сприйнятливості організму до інших інфекційних агентів навіть через кілька років після одужання і у деяких пацієнтів призводить до розвитку ускладнень. Більшість з них є бактеріальними суперінфекціями – отит (7-9%), пневмонія (1-6% в промислово розвинених країнах, проте є найбільш поширеною причиною смерті в країнах, що розвиваються) або діарея (8 %). Приблизно у 0,1% пацієнтів спостерігається розвиток постінфекційного енцефаліту, що призводить до загибелі пацієнтів приблизно у 20% випадків. У пацієнтів, які мали імунодефіцит до зараження кором, може спостерігатись розвиток такого загрозливого стану як “атипова” (кір-індукована) гігантоклітинна пневмонія. Також у пацієнтів цієї групи часто спостерігається гострий прогресуючий енцефаліт, що в більшості випадків призводить до загибелі пацієнтів. Причина такого важкого перебігу

захворювання полягає в тому, що знищення клітин, інфікованих вірусом кору, здійснюється Т-клітинним імунітетом, який у пацієнтів з імунodefіцитом не працює. За умови недостатності Т-клітинної ланки імунітету пацієнти можуть мати загрозливий для життя так званий “білий кір”. У цьому випадку типова екзантема відсутня, але поширення вірусу в організмі відбувається дуже швидко. Крім того, через 1-10 років після клінічного одужання від кору може розвинутих субактивний склерозуючий паненцефаліт (ССПЕ), розвиток якого особливо часто спостерігається після інфікування протягом першого року життя, що обумовлюється незрілістю Т-клітинної системи імунітету. Розвиток СППЕ пов'язується зі штамами вірусу кору, що уникають впливу специфічних (гуморальних) імунних реакцій, та персистують у нейронах і гліальних клітинах головного мозку. Прогноз при розвитку СППЕ є летальним. Частота розвитку цього ускладнення в останні роки була переоцінена і склала приблизно 1:5000, що значно перевищило очікувані показники. Однак переважна більшість хворих на кір видужують через 1-2 тижні після початку екзантеми, але протягом декількох наступних років залишаються сприйнятливими до вторинних інфекцій, що пояснюється пригніченням функцій В і Т-клітин [1,2,10,13,23,48,50,58,68,89,106,116].

1.2 Імунологічні особливості корової інфекції

Як правило, у вродженій відповіді на РНК-вірусну інфекцію переважає продукція інтерферону (ІФН) І та ІІ типів. Індукція інтерферону здійснюється через розпізнавання вірусної РНК чи білка Toll-like рецепторами або цитоплазматичними РНК хеликазами, що призводять до активації цитоплазматичних факторів транскрипції факторів регуляції ІФН-3 (англ. – IFN regulatory factor/IRF-3) і ядерного фактору NFkB. Транслокація IRF-3 та NFkB до ядра індукує транскрипцію мРНК білків ранньої відповіді, IRF-7 та ІФН-β з подальшою індукцією ІФН-стимульованих генів з противірусною активністю, аденозіндеамінази, що діє на РНК, та ІФН α , що можуть пригнічувати реплікацію вірусу [17,28,33,34,45,51,61,75].

Проте, при відсутності дефектних інтерферуючих РНК як індукція, так і сигналізація з використанням ІФН- α/β ефективно пригнічується за рахунок комбінованої активності таких протеїнів вірусу кору як Р, С та V. Таким чином, продукція ІФН не відбувається, і, відповідно, не відбувається супресія вірусної реплікації, що призводить до тривалого латентного періоду, протягом якого відбувається системне поширення вірусу без симптомів інфекції [33,38,46,66,70,102,104].

Однак, існують докази залучення білків стресової відповіді та активації інфламасом, що спостерігаються при проникненні до організму вірусу кору. У антигенпрезентуючих клітинах (АПК) взаємодія вірусу кору зі іспецифічною для дендритних клітин молекулою міжклітинної адгезії-3, що захоплює неінтегрин (англ. – DC-SIGN) пригнічує активацію РНК-хелікази, так, що інфекція збільшує експресію стрес-індукованих генів, не індукуючи при цьому ІФН. Транскрипційний аналіз мононуклеарних клітин периферичної крові, отриманих під час розвитку кору, показав нерегульовану експресію мРНК ІЛ-1 β , що необхідна для активації інфламасом. Крім того, ще одним доказом наявності вродженого імунітету до кору є підвищені рівні в плазмі крові ІЛ-6 та ІЛ-8, індукованих NF κ B, а також ІЛ-1 β та ІЛ-18, що є продуктами інфламасом [25,39].

Таким чином, вроджена відповідь не включає IRF-3 опосередковану індукцію ІФН I або III типів, але включає індукцію субтипів цитокінів та хемокінів, асоційованих з NF κ B та інфламасомами, що є важливими для розвитку адаптивної імунної відповіді.

Тяжкість перебігу будь-якого інфекційного захворювання обумовлюється не тільки активністю мікроорганізму, що його викликає, але й імунною відповіддю організма-хазяїна. Основою тяжкого перебігу захворювання та розвитку ускладнень є порушення імунної відповіді, що є неефективною та не може стримати розповсюдження збудника, ураження ним інших органів та систем, забезпечити елімінацію збудника, а також захистити організм від приєднання або активації бактеріальної флори.

Інфікування вірусом кору призводить до лімфопенії під час гострої фази захворювання, коли кількість Т- та В-клітин, як циркулюючих, так і локалізованих у лімфоїдній тканині, знижується. Як повідомляється у людей, хворих на кір, та експериментально інфікованих вірусом кору нелюдиноподібних приматів максимальна кількість уражених клітин лімфоїдних органів співпадає з піком вірусемії та супроводжується виснаженням В-клітин у зародкових центрах. Після виведення вірусу кору з організму кількість лімфоцитів нормалізується приблизно протягом тижня, однак пригнічення імунітету що може тривати від декількох тижнів до двох років, що в свою чергу є причиною розвитку ускладнень, викликаних бактеріями [31,49,53,54,65,78,85,86,107,121].

Більшість РНК-вмісних вірусів, до яких відноситься і вірус кору, реплікуються в цитоплазмі клітини і не інтегрують свої геноми в геном клітини-господаря і тому вважаються сприйнятливими до імунно-опосередкованому кліренсу. Ці інфекції і їх вплив на імунну систему, зазвичай, сприймаються як мінущі і обмежуються часом реплікації вірусу, поширенням вірусу в організмі і кліренсом, пов'язаним з гострим періодом захворювання. Однак при коровій інфекції вірусна РНК зберігається в лімфоїдній тканині і імунна система залишається активною протягом багатьох місяців [1,2,10,13,15,44,50,52].

Найбільш важливою для кліренсу вірусу кору вважається клітинна імунна відповідь, що підтверджується спостереженнями, які показали, що діти з агаммаглобулінемією одужують від кору, а ті, у яких мають місце дефекти клітинного імунітету можуть мати тяжкі прогресуючі форми захворювання з розвитком ускладнень. У крові пацієнтів з кором впродовж періоду висипань, коли відбувається очищення організму від вірусів, можна знайти специфічні для кору CD4⁺-клітини та цитотоксичні CD8⁺ Т-лімфоцити, продукуючі ІФН- γ , а також розчинні показники активації Т-клітин (такі, як β 2-мікроглобуліни та розчинні молекули CD4 та CD8). Зменшення вмісту CD8⁺ Т-клітин у крові експериментально інфікованих

вірусом кору макак призводить до більш високої і більш тривалої віремії, а *in vitro* CD8⁺ Т-клітин мають здатність навіть контролювати поширення вірусу. По мірі того як CD4⁺ і CD8⁺ Т-клітини інфільтрують ділянки реплікації вірусу, концентрація його швидко зменшується до рівнів, що не можуть бути визначені тест-системами, а в клініці зникають лихоманка та висипання [44,50,51,100].

Проте, відповідь, опосередкована ефекторними Т-клітинами, є минущою, що скоріш за все обумовлюється швидкою індукцією регуляторних Т-клітин в період зникнення висипань, та не призводить до кліренсу вірусної РНК. Дослідження мавп, експериментально інфікованих диким штамом вірусу кору, продемонстрували персистенцію РНК вірусу у мононуклеарах периферійної крові протягом декількох місяців після зникнення висипань. Кількісне визначення циркулюючих вірусних РНК показало, що кліренс вірусу з мононуклеарів периферійної крові відбувається у чотири етапи. Після початкового піку, що спостерігається впродовж перших 7-10 днів та співпадає з віремією, настає період швидкого зниження, що збігається з виведенням вірусу з організму (приблизно 10-14 дні), за яким слідує період, що характеризується 10-кратним підвищенням рівня РНК (14-24 дні), та наступним повільним зниженням (24-60 днів) рівня вірусної РНК до рівня, що не визначається тест-системами. У цей період лімфатичні вузли та, можливо, інші тканини все ще містять РНК вірусу кору, що може тимчасово з'явитися в мононуклеарах периферійної крові в більш пізні періоди [36,44,50,73,78,94,96].

Розуміння того, що РНК вірусу кору може зберігатися в організмі протягом багатьох тижнів або навіть місяців після зникнення висипань, дає нове розуміння принаймні трьох важливих, але погано вивчених аспектів патогенезу кору: тривалої супресії імунітету, розвитку довічного імунітету і розвитку прогресуючих неврологічних ускладнень у пізні строки захворювання.

Пригнічення імунної відповіді на проникнення в організм різних збудників може бути пояснена присутністю РНК та протеїнів вірусу кору в лімфоїдній тканини, що спостерігається після гострої фази інфекційного процесу. Проте, ймовірно, їх присутність сприяє розвитку імунної відповіді на вірус кору і може бути необхідною для розвитку довічної імунної відповіді. Імунна активація і проліферація лімфоцитів, особливо CD4 + Т-клітин, розвивається швидко і зберігається впродовж декількох місяців після зникнення висипань. У цей період відбувається зміщення продукції цитокінів Т-клітин 1 типу (наприклад, ІФН γ) на цитокіни 2 типу (наприклад, ІЛ-4, ІЛ-10, ІЛ-13), а також поява клітин, продукуючих ІЛ-17. Цей зсув, ймовірно, сприяє дозріванню В-клітин і продовженню продукції антитіло-секретуючих клітин. Поліпшення якості антитіл, що підтверджується підвищенням авідності, свідчить про триваючу активність Т-хелперних фолікулярних клітин та селекцію В-клітин у гермінальних центрах лімфоїдних тканин. Для підтримки достатнього рівня протикорових антитіл у плазмі необхідний розвиток довгоіснуючих плазматичних клітин [50,51].

1.3. Значення цитокінів у формуванні протикорового імунітету

Розвиток імунної відповіді тісно пов'язаний в першу чергу з цитокінами, що представляють собою групу поліпептидних медіаторів, які опосередковують міжклітинну взаємодію, приймають участь у формуванні захисних реакцій організму та регуляції фізіологічних функцій. Цитокіни є обов'язковим компонентом будь-якого імунного процесу, що залучуються до реалізації всіх його етапів – від міграції імунокомпетентних клітин до місця проникнення та концентрації патогену до контролю та переключення синтезу імуноглобулінів з одного класу на інший.

Продукція цитокінів є найбільш ранньою та критичною подією для розвитку імунної відповіді. Ця рання відповідь на інфекційний патоген вкрай важлива – вона розвивається дуже швидко, адже не потребує накопичення клонів клітин. Під час розвитку системної запальної реакції цитокіни

впливають на всі органи та системи організму. Так вплив цитокінів виражається у підвищенні температури тіла, підвищенні синтезу гострофазних білків та компонентів системи комплімента у печінці, підвищенні рівню іонів цинку, підвищенні концентрації нейтрофільних гранулоцитів у осередку запалення. Цитокіни, що продукуються активованими Т-хелперами, є факторами росту та диференціювання для Т- та В-лімфоцитів; також цитокіни мають цитотоксичну дію, пригнічують реплікацію вірусних часточок, приймають участь у контролі та регуляції продукції імуноглобулінів [9,17,18,21,75,98]. Таким чином цитокіни проявляють високий спектр біологічної активності та забезпечують максимальну ефективність роботи тих систем організму, у яких є потреба на даний момент. Вони забезпечують зв'язок між імунною, нервовою, ендокринною, кровотворною та іншими системами для залучення в регуляцію єдиної захисної реакції.

Найшвидкішою реакцією організму під час проникнення вірусної інфекції є продукція інтерферону, що протидіє розповсюдженню вірусів набагато раніше, ніж розвиваються захисні імунні реакції та стимулює клітинну резистентність.

Відомо, що цитокіни разом з клітинами-продуцентами та клітинами-акцепторами формують єдину мережу, яка регулює та контролює взаємодію між великою кількістю клітин як лімфомієлоїдного комплексу, так і клітинами інших систем організму. Так, наприклад, ІЛ-1, є кофактором Т_h-клітин, разом з антигеном активує Т-лімфоцити та індукує їх проліферацію, стимулює вироблення Т-клітинами цитокінів, є кофактором активації та проліферації В-клітин, активує НК-клітини, є хемоаттрактантом для лейкоцитів та активує їх функції. Інтерлейкін 6 є індуктором дозрівання В-клітин у плазматичні клітини та продукції ними антитіл, підвищує метаболізм клітин та їх бактерицидні властивості, разом з ІЛ-1 посилює фагоцитарну активність нейтрофілів та макрофагів. Інтерлейкін 10, що є представником протизапальних цитокінів, виявляє супресорну активність по

відношенню до Т-клітин, NK-клітин та прозапальних цитокінів (ІЛ-1, ФНП, ІНФγ), а також є важливим ендogenousним регулятором імунних та запальних процесів в легенях. Порушення продукції цитокінів – гіпо- або гіпопродукція, а також порушення процесу їх рецесії можуть призводити до розвитку захворювань. Цитокіновий дисбаланс, що розвивається при різноманітних захворюваннях, може виступати в ролі фактора, що здатен впливати на їх тяжкість [9,14,17,18,26,71,75,98].

Як показали Є.В.Маркелова, А.В.Костюшко та В.Є.Красніков, гіперактивація клітин імунної системи в процесі запалення, що супроводжується гіперпродукцією прозапальних цитокінів, призводить до активації каскаду індукованих ними медіаторів запалення: підвищується продукція оксиду азота, реактивних метаболітів кисню, пероксінітриту. Також ними встановлено, що гіперактивація системи цитокінів корелює з порушеннями тромборезистентності ендотелію судин, що, скоріше за все, обумовлено прокоагулянтною активністю ІЛ-1 та ІЛ-6. Автори показали, що цитокіни залучуються в інфекційно-запальний процес на рівні власне імунних механізмів та ефеторної ланки, запускаючи послідовний ланцюг реакцій, що виражаються в порушенні мікроциркуляції, виникненні тканинної гіпоксії, альвеолярного та інтерстеціального набряку, ураженні метаболічної функції органів, що в певній мірі визначає напрямок, тяжкість та результат патологічного процесу [14].

Diane E. Griffin у своїх дослідженнях довела, що переважання цитокінів Th-2-клітин після зникнення висипу створює середовище, що сприяє дозріванню В-клітин та, в результаті, розвитку адекватної гуморальної пам'яті, що є необхідною для захисту організму від реінфікування, але пригнічуюче при цьому індукцію Th-1-клітиної відповіді, що є необхідною ланкою у боротьбі із можливим приєднанням або активацією вторинної флори [47-51], а Kristen N. Fantetti, Erika L. Gray та співавтори на моделі з ураженням мозку, викликаним вірусом кору, продемонстрували, що

відсутність або значна нестача ІНФγ призводить до значного ураження нервових стовбурових клітин та незрілих нейронних клітин [45].

Беручи до уваги наведені дані щодо патогенетичних механізмів, залучених у реалізацію та регуляцію імунних процесів при коровій інфекції, важливість вивчення цитокінового профілю та особливостей цитокінового реагування пацієнтів з кором різного ступіня тяжкості, що на даний момент вивчені недостатньо, стає очевидною.

Важливим фактором захисту організму від проникнення вірусу кору, а також попередження тяжкого перебігу захворювання і розвитку його ускладнень є продукція специфічних захисних антитіл та формування імунітету, а також достатній рівень секреторних IgA та загальних IgM, IgG та IgE. З 1960х років для захисту населення від кору використовується вакцинація з введенням двох доз вакцини, основним завданням якої є продукція специфічних захисних антитіл та недопущення тяжкого перебігу захворювання або захворювання взагалі. Вакцина проти кору індукує як гуморальну, так і клітинну імунну відповідь, що може бути порівняною з імунною відповіддю, яка розвивається після захворювання, хоча концентрації протективних антитіл після вакцинації зазвичай більш низькі. Після вакцинації або перенесеного захворювання у крові з'являються вірус-специфічні до кору антитіла класу IgM, IgG та IgA [5,17,20,32,43,55,56,88,99,116].

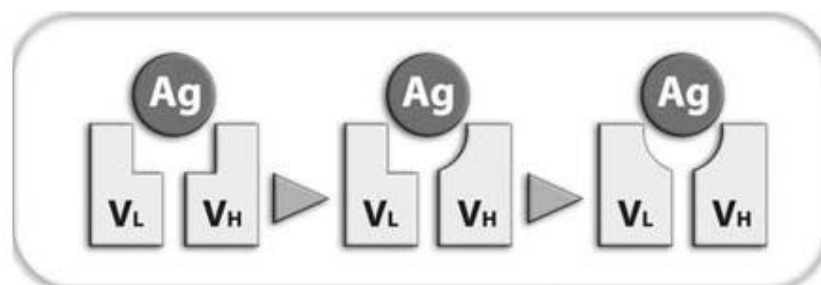
Антитіла класу IgM переважно продукуються при первинній імунній відповіді, за умов якої у взаємодію з антигеном вступають переважно наївні клітини, здатні синтезувати лише АТ класу IgM. Імуноглобуліни класу М направлені на аглютинацію вірусних клітин та, разом із імуноглобулінами класу G та A, на блокування проникнення вірусу всередину клітини-хазяїна. Антитіла IgG продукуються клітинами пам'яті переважно при вторинній імунній відповіді. Вони мають більш значну біологічну активність та більш високу афінність, завдяки чому обумовлюють захист організму від

повторного проникнення патогену та попереджають повторний розвиток захворювання або розвиток ускладнень [5,17,20,32,43,55,56,60,87,99,122].

Erdman DD, Heath JL та співвавтори [43] у своєму дослідженні продемонстрували, що формування антитіл класу IgG розвивається у відповідь на проникнення вірусу кору у організм не залежно від попереднього імунізаційного статусу.

Поряд із продукцією антитіл класу імуноглобулінів класу G вагомим фактором захисту організму є їх авідність, що характеризує міцність зв'язування специфічних антитіл з антигенами збудника. Дослідження авідності імуноглобулінів класу G було вперше запропоноване у 1988 році для більш точного визначення моменту інфікування та розмежування первинного інфікування, реінфікування та реактивацію інфекційного процесу [5,17,20,55,56,60,88]. Під впливом антигену запускається процес відбору та стимуляції В-клітин, що призводить до збільшення афінності антитіл IgG, що є низькою після першого контакту з антигеном та зростає протягом наступних місяців завдяки підвищенню специфічності варіабельних участків антитіл по відношенню до антигенів (Рис.1). Саме висока авідність антитіл імуноглобулінів класу G, поряд зі значною їх кількістю, є необхідною умовою швидкого реагування імунної системи на повторне проникнення збудника та його елімінації.

Рисунок 1. Збільшення афінності антитіл



Враховуючи наведену інформацію, дослідження титрів специфічних антитіл та їх авідності у дорослого населення може бути використане для

виявлення груп ризику розвитку тяжких форм захворювання та його ускладнень та вчасного проведення імунопрофілактичних заходів.

Відомо, що кір характеризується довготривалою імуносупресією, яка зберігається тривалий час після клінічного одужання пацієнта та нормалізації показників крові [25,31,49,58,65,78,85,107,119], що може призвести до загострення різноманітних хронічних та аутоімунних захворювань. У своїх дослідженнях D.R.Triger, T.R.Gamlen та співавтори продемонстрували, що наявність антиядерних антитіл (ANA) у пацієнтів з ревматоїдним артритом, міастенією та первинним біліарним цирозом асоціюється зі значним підвищенням рівнів антитіл до кору, порівняно з ANA-негативними сироватками [76]. У дослідженнях P.V.Shirodaria, S.A.McMillan, M.E.Callender та співавторів було продемонстровано, що пацієнти з хронічним активним гепатитом мали підвищені рівні антитіл до оболонкових антигенів вірусу кору – гемолізину та гемаглютиніну. Також автори продемонстрували підвищення у цієї групи пацієнтів рівнів імуноглобулінів класів М та G до гладких м'язів та встановлено кореляцію між антитілами до гемолізину, специфічними до вірусу кору, та антитілами до гладких м'язів класів IgM та IgG. Враховуючи отримані дані автори припустили, що підвищення рівнів антитіл до кору та аутоантитіл може відображати дефекти імунорегуляції [22]. Крім того, існують також дослідження, що вказують на можливе значення рівнів вірус-специфічних до кору IgG-АТ та IgM-АТ у розвитку та прогресуванні розсіяного склерозу [57,77]. А Teramachi J., Nagata Y. Та співавтори продемонстрували, що нуклеокапсидний протеїн вірусу кору підвищує диференціювання остеобластів при хворобі Педжета [82].

Враховуючи порушення цитокинової та імунологічної реактивності, що спостерігаються у пацієнтів з коровою інфекцією, імуносупресію, викликану дією самого вірусу, а також відсутність досліджень рівнів аутоантитіл у пацієнтів з кором різного ступіня тяжкості, необхідність включення дослідження аутоімунних маркерів в алгоритм діагностики корової інфекції

тяжкогоступіня тяжкості та за умови розвитку ускладнь, стає все більш очевидною.

1.4. Toll-like рецептори та імунна відповідь

Вроджена імунна система використовує рецептори розпізнавання образів (PRR) для виявлення мікроорганізмів, що проникли у організм людини. PRR розпізнають ендогенні та екзогенні ліганди, у тому числі і асоційовані з патогенами молекулярні паттерни (PAMPs), що являють собою збережені хімічні мотиви, які експресуються мікроорганізмами. Антиген-презентуючі клітини експресують високі рівні PRR, які при зв'язуванні ліганда трансдукують виникнення внутрішньоклітинного сигналу, що призводить до продукції цілого ряду факторів, які беруть участь у розвитку імунної відповіді. У кінцевому підсумку це призводить до активації адаптивного імунітету та формування клітин пам'яті. Дисрегуляція PRR-опосередкованих реакцій може поставити під загрозу і імунологічну толерантність до власних клітин організма-хазяїна. Наприклад, аномальна активація, що розвивається у відповідь на нуклеїнові кислоти «своїх» клітин, може викликати розвиток таких аутоімунних захворювань, як, системний червоний вовчак, синдром Шегрена (ксеродерматоз), псоріаз, ревматоїдний артрит та розсіяний склероз [6,17,113].

Найбільш вивченими представниками образ-розпізнавальних рецепторів є Toll-like рецептори (TLR). Вони являють собою трансмембранні протеїни 1 типу, що забезпечують поєднання між плазматичною мембраною і ендосомальними везикулами. Основною функцією TLR є виявлення PAMP в екстрацелюлярному просторі. Рецептори, розташовані на плазматичній мембрані, беруть участь у виявленні гідрофобних ліпідів і білків, в той час як рецептори, що знаходяться на ендосомах, здатні виявити нуклеїнові кислоти. Такий поділ дозволяє клітинам вродженої імунної системи ідентифікувати компоненти вірусної оболонки, такі як компоненти механізму злиття, і нуклеїнові кислоти, розташовані в ендосомах. При попаданні в цитоплазму

вірусні компоненти потрапляють у зону контролю, здійснюваного RIG-I-подібними рецепторами, NOD-подібними рецепторами і сенсорами цитозольної ДНК, такими як представники сімейства AIM2. Аналогічно TLR, RIG-I-подібні рецептори і сенсори цитозольної ДНК регулюють експресію факторів транскрипції, необхідних для продукції інтерферонів і цитокінів. А NOD-подібні рецептори і представники сімейства AIM2, навпаки, за допомогою активації каспази 1 активують процес дозрівання ІЛ-1 β та ІЛ-18. Цікавим є той факт, що індукція незрілих форм ІЛ-1 β і ІЛ-18 відбувається за допомогою активації сигнального шляху TLR, в той час як NOD-подібні рецептори служать свого роду «контрольним механізмом», що регулює і активує активацію вивільнення цих потужних ефектів. Крім вивільнення прозапальних компонентів, багато образ-розпізнавальні рецептори шляхом посилення експресії головного комплексу гістосумісності класу II і стимуляції експресії ко-стимулюючих молекул CD40, CD80 і CD86 беруть участь в активації адаптивної імунної системи [6,17,118].

Вперше протеїн Toll був виявлений у мушок дрозофіл і спочатку вважався відповідальним за дорсо-вентральне структурування ембріонів. Пізніше дослідження визначили важливу роль даних протеїнів у формуванні імунної відповіді дорослих особин у відповідь на бактеріальну та грибкову інфекцію, що поклало початок вивченню функцій гомологів білка у ссавців. В даний час у людей виділено 10 типів Toll-like рецепторів, у мишей – 13 типів, причому 9 з них (Toll-like рецептори типів 1 – 9) є ідентичними. Toll-like рецептори 1, 2, 4, 5 та 6 (TLR 1, 2, 4, 5, 6) типів розташовуються на цитоплазматичній мембрані, а Toll-like рецептори 3, 7, 8 і 9 (TLR 3, 7, 8, 9) типів є ендосомальними. Всі Toll-like рецептори мають загальну структуру і складаються з позаклітинних повторів, багатих лейцином, і цитоплазматичного домену Toll/інтерлейкін-1 (англ. – Toll / Interleukin-1 Receptor [TIR]). Ці рецептори подають сигнал як димери, диференційовано виявляючи адаптерні білки Mal (англ. – MyD88 adapter-like), також відомі як TIRAP (адаптерні білки, що містять TIR домен) і MyD8 (ген первинної

мієлоїдною диференціації 88 (англ. – Myeloid differentiation primary response gene 88) та/або TRIF (адаптер, индукуючий ІНФ β , що містить TIR домен [англ. – TIR-domain-containing adaptor inducing IFN β]) і TRAM (TRIF-асоційована адапторна молекула [англ. – Trif-related adaptor molecule]). Адаптери ініціюють запуск сигнальних каскадів, кульмінацією яких стає активація ядерного фактору карпа β (NF- κ B), митоген-активованої протеїнкінази (МАПК [англ. – MAPK]) і регуляторних факторів інтерферону (IRF) 1, 3, 5 і 7 (IRF-1, -3, -5 і -7). Сукупність цих факторів транскрипції не тільки сприяє експресії інтерферонів, цитокінів і хемокінів, але й впливає на дозрівання і виживання клітин [6,17,118].

Складна структура ендосомальної системи має важливе значення у точному «налаштуванні» імунної відповіді та забезпечує правильну компартменталізацію внутрішньоклітинних TLR та їх лігандів. У клітинах, що знаходяться у стані спокою, TLR9 знаходиться у ендоплазматичному ретикулумі, а ініціація передачі сигналу у такому типі клітин вимагає ендосомального завантаження. Залучення TLR9 може призвести до 1). активації фактору регуляції інтерферону (IRF – IFN-regulatory factor) у IRF-сигнальних ендосомах та 2). активації транскрипційного фактору NF- κ B у NF- κ B-сигнальних ендосомах. Таким чином, шлях передачі сигналу TLR9 визначається як «біфуркаційний». Зокрема, переміщення TLR9 та його лігандів до IRF-сигнальних ендосом через фактор регуляції інтерферону призводить до продукції ІФН 1 типу, тоді як локалізація у NF- κ B-сигнальних ендосомах індукує експресію прозапальних цитокінів через транскрипційний фактор NF- κ B [6,17,101].

Трансдукція сигналу розпочинається одразу після того, як TLR9 та його ліганд потрапляють у ендолізосомальну систему. Залучення TLR9 призводить до активації різних структур в залежності від типу клітин. У конвекційних та плазматоцитодних дендритних клітинах, макрофагах TLR9 активують каскад передачі сигналу, кульмінацією якого є продукція прозапальних цитокінів – ФНО α , ИЛ-6 та ИЛ-12. Кілька досліджень

показало, що тільки пДК після зв'язування з TLR9 продукують інтерферон першого типу; проте при активації TLR9 продукція інтерферону може також здійснюватися звичайними ДК та макрофагами [24,61,63,93,112,118].

З моменту відкриття здатності Toll-подібних рецепторів розпізнавати ті чи інші патогенасоційовані молекулярні паттерни дослідження ролі TLR9 у передачі сигналу демонстрували, що активація рецепторів виникає після взаємодії їх з ДНК-вмісними патогенами. Проте поглиблені дослідження, проведені в останні роки, демонструють критичне значення цих рецепторів і при ураженні організму РНК-вмісними вірусами.

Jiang J, Hu X. та співавтори [41] у своєму дослідженні із залученням серонегативних осіб, які мають незахищені статеві контакти з ВІЛ-інфікованими особами, продемонстрували, що ці серонегативні особи мають більш високий рівень експресії Toll-подібних рецепторів 9 типу, а також ІНФ альфа та бета на мононуклеарних клітинах периферійної крові та у плазмі, у порівнні з особами контрольної групи. Liao Y, Jiang J [92] у своєму дослідженні, проведеному із залученням ВІЛ-інфікованих та ВІЛ-неінфікованих осіб, які приймають опіодні наркотичні речовини, продемонстрували, що прийом опіатів призводить до зниження експресії TLR9 та ІНФа, а в поєднанні з ВІЛ-інфекцією може призводити до зниження MyD88, ISG56 та MxA. На підставі отриманих даних автори зробили висновок, що опіати є кофактором ВІЛ, оскільки інгібують шляхи Toll-подібних рецепторів 9 типу.

TLR9 являють собою MyD88-залежний внутрішньоклітинний TLR, який розпізнає неметельзовані мотиви CpG, що у великій кількості представлені в мікробних клітинах. Відомо, що миші з дефіцитом TLR9 є більш сприйнятливими до внутрішньолегового ураження *L.pneumoniae*, яке відбувається у поєднанні зі зниженою активацією альвеолярних макрофагів та порушенням кліренсу легених бактерій [115]. Це вказує на те, що саме TLR9 може бути головним посередником захисного вродженого імунітету під час пневмококкової інфекції. Крім того, миші з дефіцитом TLR9

демонструють порушення реакцій, опосередкованих активацією дендритних клітин у експерименті із зараженням *K.pneumoniae*, що проявляється зниженням кліренсу збудника з легень та зниженням виживання [112].

Крім того, у ряді досліджень [93,114]. було продемонстровано важливу роль TLR9 у захисті організму від ураження легеневої тканини, викликаной *S.Pneumoniae* та *S.aureus*.

1.5 Діагностика, лікування та профілактика корової інфекції

Діагностика кору включає в себе:

1. Загальноклінічні методи дослідження

- Загальний аналіз крові за легкого неускладненого перебігу захворювання характеризується наявністю лейкопенії, що в період висипань становить $1.5 - 2.5 \times 10^6/\text{мл}$, лімфоцитозу, еозино- та моноцитозом. Показник швидкості осідання еритроцитів незначно підвищується або залишається в нормі. Лейкоцитоз у хворих на кір може бути показником приєднання вторинної бактеріальної флори та/або предиктором тяжкого перебігу захворювання.
- Рентгенографія або рентгеноскопія дозволяє виявити специфічне для кору посилення малюнку легневих коренів.
- Спинномозкова пункція проводиться пацієнтам з симптомами ураження оболонки або рідини головного мозку, проте спинномозкова рідина може залишатися інтактною навіть за умови наявності клінічних проявів, або навпаки – зміни СМР, типі для ураження головного мозку, виявляються при відсутності клінічних проявів менінгіту та/або енцефаліту.

2. Специфічну діагностику

- Імуноферментний аналіз, за допомогою якого можна виявити специфічні імуноглобуліни різних класів.

Терапія хворих на кір може проводитись як в умовах стаціонару, так і вдома. Необхідність у госпіталізації вирішується у кожному окремому випадку та враховує вік хворого, наявність та ступінь тяжкості фонові та супутньої патології, тяжкість проявів інтоксикаційного та гарячкового синдромів, а також епідеміологічні обставини хворого.

Бажано забезпечити повну ізоляцію хворого, що обумовлюється високим показником контагіозності вірусу кору. Впродовж періоду лихоманки хворому призначається суворий ліжковий режим, дієта з їжею, що легко засвоюється, що обумовлюється ураженням слизової оболонки порожнини рота та кишечника, та достатньою кількістю рідини, що необхідно для проведення оральної детоксикації.

На даний момент методи етіотропної терапії кору не розроблені, а застосування протівірусних препаратів не отримало переконливих доказів їх ефективності. У найкоротші терміни з виявлення патогномонічних ознак захворювання хворим на кір внутрішньом'язово може бути введений специфічний протикоровий людський імуноглобулін у дозі 0,25 мл/кг. Проте ефективність цього засобу після 4го дня захворювання зменшується, що пояснюється виробленням власних антитіл. Призначення антибактеріальної терапії при неускладненому інфекційному процесі недоцільно, проте за умови розвитку бактеріальних ускладнень, уражень центральної нервової системи, наявності імуносупресії, прийомі імуносупресивної терапії або наявності вогнищ хронічної інфекції антибіотикотерапія призначається з перших днів захворювання. Зазвичай вибір антибактеріального засобу обумовлюється чутливістю збудника та наявністю у пацієнта алергічних реакцій. Ураження нервової системи вимагають призначення глюкокортикостероїдів, що обумовлюється інфекційно-алергічним генезом ураження ЦНС вірусом кору. Наявність кашлю робить необхідним призначення відхаркувальних засобів у комбінації зі спазмолітиками, а виникнення симптомів ложного крупу або задухи є показанням для призначення глюкокортикостероїдів та проведення оксигенотерапії.

Методи профілактики кору поділяються на загальні, екстрені та специфічні. Загальна профілактика кору включає в себе виявлення хворих, їх ізоляцію, спостереження за контактними особами, а також встановлення карантину на 17 днів у закритих колективах. В якості засобу екстреної профілактики використовують протикоровий людський імуноглобулін, що переважно застосовується у дітей від 2 міс до 3 років, народжених від неімунних матерів, вагітним жінкам, а також особам, що мають імунодефіцитні стани або приймають імуносупресивну терапію.

Специфічна планова профілактика являє собою проведення вакцинації. Для її проведення використовують живу корову вакцину, що вводиться дітям у віці 12 місяців одноразово підшкірно. У разі відсутності вакцинації проти кору у дитини до 2-3-річного віку після контакту з інфікованою на кір особою та при відсутності протипоказань такій дитині проводиться екстрена профілактика з використанням живою ослабленою вакциною. Вакцинація є дієвим методом профілактики кору та допомагає створити напружений імунітет, що зберігається протягом 12-15 років [8,17,32,55].

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Загальна характеристика хворих, що увійшли у дослідження

В основу роботи покладено дослідження, проведені на клінічній базі кафедри ынфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н.Каразіна –комунальне некомерційне підприємство Харківської обласної ради «Обласна клінічна інфекційна лікарня» (головний лікар – д.м.н., професор П.В.Нартов).

Включення пацієнтів у дослідження проводилось з урахуванням наступних критеріїв:

1. Наявність клінічних проявів корової інфекції;
2. Вік хворих від 18 до 40 років;
3. Добровільна згода пацієнта на участь у дослідженні.

Під час проведення дослідження суворо дотримувалися положень Гельсинської Декларації Всесвітньої Медичної Асоціації [11], етичного кодексу лікаря України, інформування хворого про характер дослідження. Відповідно до Міжнародної статистичної класифікації хвороб Десятого перегляду (версія 2007 року), клінічний діагноз у хворих, що увійшли у дослідження, визначався як B05. У всіх пацієнтів, залучених у дослідження, верифікація клінічного діагнозу корової інфекції проводилась відповідно до рекомендацій Ж.І.Возіанової та співавторів (2001) [10].

Критерії виключення з дослідження:

- наявність супутніх гострих та хронічних захворювань у стадії загострення та суб- та/або декомпенсації;
- імуносупресивні та аутоімунні захворювання;
- прийом імуносупресивних препаратів
- проведення оперативних втручань за 6 місяців до госпіталізації з приводу кору;

– пологи за 6 місяців до госпіталізації з приводу кору.

Для виконання поставленої мети було обстежено 108 пацієнтів з коровою інфекцією, серед них захворювання середнього ступеня тяжкості спостерігалось у 83 осіб (76,9%), захворювання важкого ступеня тяжкості– у 25 осіб (23,1%). Дані щодо чисельності вибірок дослідження наведені у табл.2.1.

Контрольна група складалася з 40 клінічно здорових осіб, що не мали клінічних проявів корової інфекції, не контактували із хворими на кір та не мали критеріїв виключення; середній вік $22 \pm 1,2$ роки.

Таблиця 2.1

Клінічні групи спостережень

Групи спостереження		Кількість (n)
I	Пацієнти з гострою коровою інфекцією середнього ступеня тяжкості, що не мали ускладнень та знаходились на лікуванні у загальному відділенні	40
II	Пацієнти з гострою коровою інфекцією середнього ступеня тяжкості, що мали позагоспітальну пневмонію та знаходились на лікуванні у загальному відділенні	43
III	Пацієнти з гострою коровою інфекцією важкого ступеня тяжкості, що не мали ускладнень та знаходились на лікуванні у відділенні реанімації та інтенсивної терапії	16
IV	Пацієнти з гострою коровою інфекцією важкого ступеня тяжкості, що мали позагоспітальну пневмонію та знаходились на лікуванні у відділенні реанімації та	9

	інтенсивної терапії	
V	Контрольна група	40
	Загалом	148

Вік пацієнтів, залучених у дослідження, знаходився у діапазоні від 18 до 40 років (середній вік $27,35 \pm 0,70$ років). У загальній кількості пацієнтів процентна кількість жінок - 48% ($n = 52$), чоловіків – 52% ($n = 56$) (співвідношення жінки-чоловіки становило 1:1,09). Розподіл обстежених осіб за віком та статтю представлений у табл.2.2.

Таблиця 2.2

Розподіл пацієнтів з кором за віком і статтю (абсолютне число та %)

Стать	Вік (років)						Усього	
	18-20		21-30		31-40			
	Аб.	%	Аб.	%	Аб.	%	Аб.	%
1 група (n = 40)								
Чоловіки	3	13,6	14	63,7	5	22,7	22	55
Жінки	7	38,9	5	27,8	6	33,3	18	45
2 група (n = 43)								
Чоловіки	12	50,0	4	16,7	8	33,3	24	55,8
Жінки	8	42,1	6	31,6	5	26,3	19	44,1
3 група (n = 16)								
Чоловіки	-	-	2	33,3	4	66,7	6	37,5
Жінки	3	30,0	1	10,0	6	60,0	10	62,5
4 група (n = 9)								
Чоловіки	-	-	1	25,0	3	75,0	4	44,4
Жінки	-	-	3	60,0	2	40,0	5	55,5
У всіх групах разом								
Чоловіки	15	26,8	21	37,5	20	35,7	56	52
Жінки	18	34,7	15	28,8	19	36,5	52	48
Разом	33	30,6	36	33,3	39	36,1	108	100%

2.2 Методи дослідження

Клінічне обстеження пацієнтів, залучених у дослідження ($n = 108$), включало в себе вивчення скарг, епідеміологічного анамнезу, анамнезу захворювання та життя, об'єктивний огляд, а також оцінку даних загальноклінічних аналізів крові та сечі в динаміці.

Аналіз епідеміологічних даних проводився з акцентом на контакти пацієнтів, залучених у дослідження, з особами, яким було встановлено діагноз кір, та наявність в анамнезі вакцинації проти кору.

Об'єктивний огляд проводився з приділенням уваги наявності енантеми, екзантеми з тенденцією до злиття та стадійністю появи, а також наявності катарального, загальноінтоксикаційного та інших синдромів, притаманних коровій інфекції.

Крім того, під час проведення первинного об'єктивного огляду звертали увагу на характер дихання, біль у грудній клітині під час глибокого вдиху, наявність симптомів ущільнення легеневої тканини. Визначали стан свідомості, психоемоційної сфери, наявність загальномоозкових та менінгіальних симптомів, а також стан серцево-судинної системи.

2.2.1 Лабораторні та інструментальні методи дослідження

Усім хворим з коровою інфекцією при госпіталізації у відповідне відділення до призначення та початку проведення терапії, та потім регулярно один раз на 5-7 днів під час перебування на стаціонарному лікуванні та безпосередньо перед випискою зі стаціонару проводили дослідження крові та сечі.

Усім хворим проводились загальноприйняті та спеціальні біохімічні дослідження: клінічний аналіз крові, сечі, вміст загального білірубіну та його фракцій. Матеріалом для проведення вказаних досліджень була сироватка крові хворих на корову інфекцію, що була отримана у день надходження до стаціонару та на 10^й день перебування у стаціонарі. Забір крові проводився

натщесерце із ліктьової вени у кількості 10 мл у стерильну пробірку типу «Епендорф».

Усім хворим із підозрою на наявність пневмонії проводилось рентгенологічне дослідження органів грудної клітини в день надходження до стаціонару та на 10й день перебування у саціонарі.

Клінічні, біохімічні та інструментальні дослідження проводились у відповідних лабораторіях Обласної клінічної інфекційної лікарні; вміст цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-4, ІЛ-10, ІНФа, ІНФ γ), рівні специфічних імуноглобулінів класів А, М, G з визначенням авідності, загальних імуноглобулінів класу Е, С3-компоненту системи комплементу, циркулюючих імунних комплексів, специфічних антитіл до нативної ДНК (ADNA-2), антитіл до мікросом печінки і нирок (anti-LKM-1) та специфічних антитіл до фосфоліпідів в сироватці крові визначались у лабораторіях «Вірола» (ліцензія МОЗ України №597055 від 30.01.2012 р.) та «Аналітика» (ліцензія МОЗ України №554074 від 20.05.2010).

2.2.2. Кількісне визначення внутрішньоклітинного Toll-like рецептора 9 типу на мононуклеарах периферійної крові

Кількісне визначення внутрішньоклітинного Toll-like рецептора 9 типу на мононуклеарах периферійної крові проводилось за допомогою методу проточної цитометрії за використання набору (PE anti-human CD289 (TLR9) Antinody) торгівельної марки BioLegend (США) згідно з інструкцією виробника.

Забір крові для дослідження проводили натщесерце з ліктьової вени у об'ємі 10 мл у стерильну пробірку типу «Епендорф». Для проведення дослідження використовувалась суспензія мононуклеарних клітин периферійної крові. На початку дослідження шляхом нашарування крові, розведеної фосфат-забуферним розчином, на градієнт фікол-верографіну, та центрифугування. Далі проводили двократне відмивання за допомогою розведеного фосфат-забуференого розчину. На наступному кроці проводили

розведення клітин до концентрації 10 млн клітин в 1 мл за допомогою буферу для забарвлення (Stain Buffer/FBS). Далі для фіксації клітин осад в залишковому об'ємі буферу ресуспендували і додавали до нього 250 мкл розчину для пермебілізації/фіксації (Fixation/Permeabilization solution). Отриману суміш інкубували впродовж 20 хвилин при температурі +4°C у темному приміщенні. На наступному етапі додавали 1 мл промивного буфера (Perm/Wash Buffer) та проводили осадження лейкоцитів шляхом центрифугування протягом 5 хвилин на 500 оборотах, з подальшим видаленням надосадної рідини. З метою пермеабілізації клітин проводили ресуспендування осаду в залишковому об'ємі буферу з послідовним додаванням 0,5 мл промивного буфера. Далі проводили змішування та інкубування впродовж 15 хвилин при кімнатній температурі у темному приміщенні.

З метою відмивання клітин проводили ресуспендування осаду з додаванням 2,0 мл буферу для забарвлення та центрифугували впродовж 5 хвилин при кімнатній температурі. На наступному етапі видаляли буфер та проводили повторне промивання. Далі до ресуспендованого осаду додавання CD289 (TLR9) у відповідній концентрації. Після змішування проводили інкубування впродовж 30 хвилин при температурі +4°C у темному приміщенні. Далі проводили ресуспендування клітин у буфері та проводили аналіз на проточному цитометрі FACSCalibur (Becton Dickinson, США) з використанням програмного забезпечення CellQuest Pro (Becton Dickinson, США) з послідуєчим аналізом отриманих даних.

2.2.3 Імунологічні методи дослідження

Визначення рівнів специфічних противірусних антитіл класів IgG, IgM IgA та авідності імуноглобулінів класу G, а також загальних імуноглобулінів класу E проводились за допомогою методу твердофазного імуноферментного аналізу (тІФА) з використанням наборів фірм «Хема» (Україна), «GenWay»

(США), «The Native Antigen Company» (США) та «Вектор-Бест» (Російська федерація) згідно з інструкцією виробника.

Дослідження цитокінового профілю залучених у дослідження пацієнтів проводили за допомогою тІФА з використанням тест-систем фірми «Вектор-Бест» (Російська федерація) згідно з інструкцією виробника.

Концентрацію в сироватці крові рівнів антитіл до фосфоліпідів клітинних мембран, IgG до мікросом печінки та нирок (anti-LKM-1) та IgG до нативної ДНК (ADNA 2) проводилось методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням ТОВ НПЛ «Гранум» (Україна), EUROIMMUNE (Німеччина) та BioRad (США).

Визначення циркулюючих імунних комплексів проводилось методом імунного турбодиметричного аналізу з використанням набору реагентів ТОВ «Хема» (Україна).

Вивчення окремих компонентів системи комплементу, а саме С3, проводилось за допомогою методу ІФА з використанням тест-систем фірми «MyBioSource» (США).

2.2.4. Статистичні методи

Отримані в процесі проведення дослідження результати опрацьовано з використанням пакету програм IBM SPSS Statistics 22.0 (Faculty Pack L/N: L-GLBC-99H6WQ). Для кожного варіаційного ряду розраховувалися середня арифметична (M), середнє квадратичне відхилення (σ) та середня помилка середньої арифметичної (m). Вірогідність відмінностей кількісних результатів для груп обстежених пацієнтів визначали за допомогою t -критерію Стьюдента. Відмінності вважали вірогідними при загальноприйнятій у медико-біологічних дослідженнях імовірності помилки ($p < 0,05$). Також дані перевірялись на нормальність розподілу за критерієм Шапіро- Уїлка та представлені у вигляді середньої арифметичної (M) $\pm$ середня помилка середньої арифметичної (m) у разі відповідності нормальному закону розподілу. У випадку відхилення розподілу від

нормального дані представляли у вигляді медіани (Me) та міжквартильного інтервалу (Q25%; Q75%). При інтерпретації значущості різниці між незалежними групами використовували U-критерій Манна-Уїтні, для залежних груп – критерій Вілкоксона, критичною величиною рівня значущості вважали $p < 0,05$.

РОЗДІЛ 3

КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕРЕБІГУ КОРОВОЇ ІНФЕКЦІЇ

3.1. Клінічна характеристика пацієнтів, залучених у дослідження

Збір епідеміологічного анамнезу показав, що контакт з хворими на кір мали 42 пацієнта (38,8%) зі 108 осіб. Проведення вакцинації проти корової інфекції в дитинстві відмічали 95 осіб (87,9%), 13 осіб (12%) не змогли надати інформації щодо проведення вакцинації в дитинстві. Проведення вакцинації у дорослому віці (в 2012-2013 роках, коли на території України спостерігались спалахи кору) відмічали 29 осіб (72,5%) у 1 групі, 14 осіб (32,5%) у 2 групі, 2 особи (12,5%) у 3 рупи. Серед пацієнтів 4 групи особи, що пройшли вакцинацію проти кору у зазначений період (2012-2013 роки) були відсутні. Перенесення корової інфекції в дитинстві відмічали 74 особи (68,5%), 34 особи (31,5%) не змогли надати відповідну інформацію.

На підставі аналізу даних щодо частоти інфекційних захворювань протягом року нами було розраховано інфекційний індекс (ІнІ), що представляє собою відношення суми усіх випадків ГРВІ, гайморитів, отитів, бронхітів, пневмоній, фарингітів, тонзилітів, ларингітів, гастроентероколітів, гострих пієло- та гломерулонефритів, циститів на протязі року до віку та розраховувався за наступною формулою:

$$\text{ІнІ} = \frac{X}{Y},$$

де X – сума усіх випадків зазначених хвороб протягом року, Y – вік пацієнтів.

Дані щодо інфекційного індексу представлені у табл. 3.1

Таблиця 3.1

Показники інфекційного індексу пацієнтів 1-4 груп

Група	Інфекційний індекс
Група 1 (n = 40)	0,31±0,01*
Група 2 (n = 43)	2,08±0,13*
Група 3 (n = 16)	1,01±0,10*
Група 4 (n = 9)	2,17±0,32*
Контрольна група (n = 40)	0,22±0,01

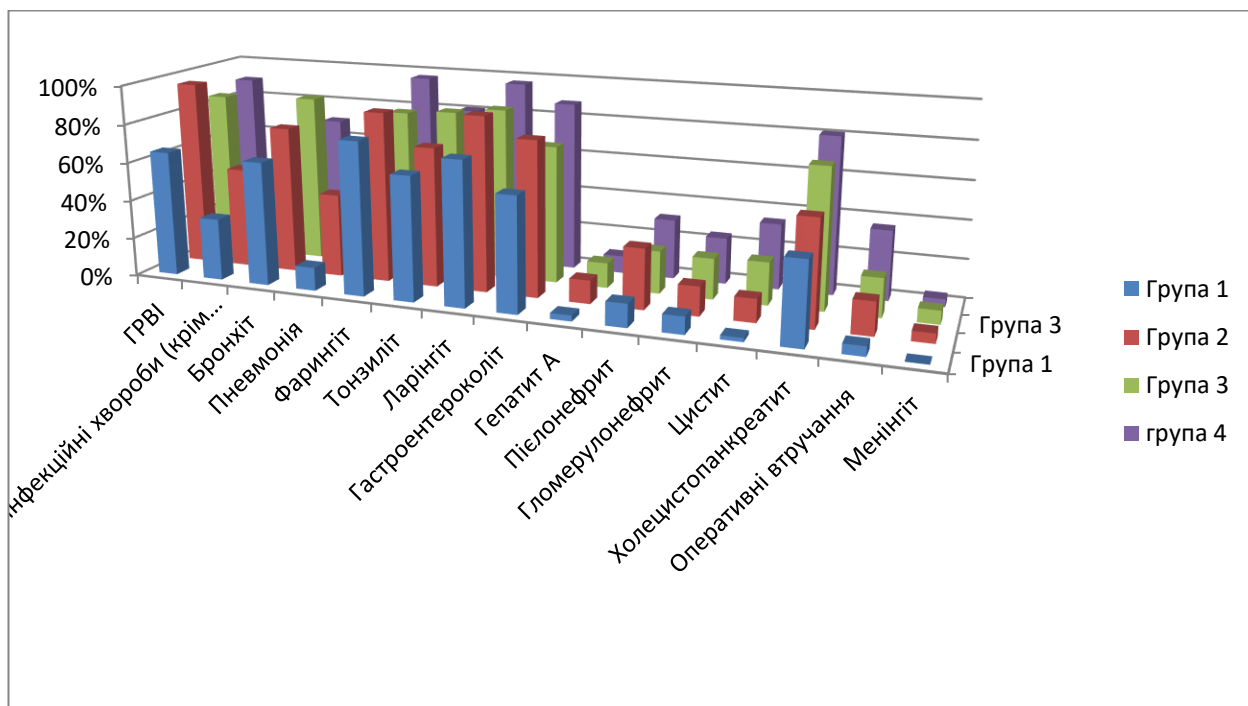
Примітка: * $p < 0,05$ між контрольною групою та значенням досліджуваної групи

Дані, наведені у таблиці 3.1, демонструють, що найбільше підвищення інфекційного індексу спостерігається у 2 та 4 групі пацієнтів, що мають захворювання середньотяжкого та тяжкого ступенів тяжкості з розвитком пневмонії, у пацієнтів цієї групи показник був, відповідно, у 9,45 та 9,86 рази вищим, ніж у представників контрольної групи, що свідчить про високу частоту гострих інфекційних захворювань у цих групи пацієнтів. У пацієнтів, що не мали ускладнень, показник ІnІ підвищився у 1,41 рази у пацієнтів 1 групи, що мали захворювання середнього ступеня тяжкості, та у 4,59 рази у пацієнтів 3 групи, що мали корову інфекціїю тяжкого ступеня тяжкості

Результати аналізу даних щодо перенесених впродовж життя захворювань представлені на рис. 3.1.

Рисунок 3.1

Розподіл захворювань, перенесених пацієнтами 1-4 групи протягом ЖИТТЯ



Аналіз даних щодо анамнезу захворювання включав в себе отримання відомостей про підвищення температури тіла, появи симптомів загальної інтоксикації, астеничного та респіраторного синдромів, а також відомостей про стадійність появи висипання на шкірі, що є типовою ознакою кору. Вивчення анамнезу захворювання показало, що 108 (100%) пацієнтів з загального числа залучених у дослідження відмічали, що захворювання розпочиналось з появи гарячкового синдрому, що характеризувався підвищенням температури тіла до фебрильних та високих цифр. Одночасно з цим пацієнти відмічали початок розвитку інтоксикаційного та астеничного синдромів, проявами яких були сухість у роті, зниження концентрації уваги, підвищена втомлюваність, головний біль, сонливість та «ломота» у м'язах та суглобах. За декілька днів після появи описаних симптомів пацієнти відмічали появу проявів респіраторного синдрому – біль у горлі, ринорею та кашель. Появу типового макуло-папульозного висипу на шкірі відмічали

100% пацієнтів, при чому розповсюдження висипу носило виражено стадійних характер – спочатку висип з'являвся на обличчі, а потім розповсюджувався на шкіру тулуба та кінцівок. В середньому з моменту появи перших ознак захворювання до появи типових висипань проходило $4,30 \pm 0,11$ дні. Поява типових висипань та розповсюдження їх на шкіру тулуба та кінцівок були приводом для виклику бригади швидкої допомоги або звернення до дільничного лікаря та подальшої госпіталізації до КНП ХОР ОКІЛ у 100% випадків. В середньому пацієнти надходили в стаціонар на $5,22 \pm 0,15$ день від появи перших клінічних ознак захворювання.

Об'єктивне дослідження пацієнтів включало в себе огляд шкіри та слизових оболонок порожнини рота і ротоглотки для виявлення типових для кору макуло-папульозного висипу та плям Філатова-Копліка, огляд кон'юнктиви, пальпацію лімфатичних вузлів, а також аускультацию та перкусію легень і серця. Перевірка менінгіальних знаків та наявності вогнищової неврологічної симптоматики і оцінка ступеня тяжкості дихальної недостатності проводились у разі виникнення підозри щодо розвитку ускладнень основного захворювання. Наявність екзантеми на шкірі обличчя, тулуба або кінцівок на момент надходження до стаціонару спостерігалось у всіх пацієнтів, включених в дослідження ($n = 108$, 100%). Середня тривалість висипань становила 4.98 ± 0.19 дні (від 3 до 7 днів у 1 групі, від 4 до 9 днів у 2, від 6 до 12 днів у 3 групі, від 8 до 14 днів у 4 групі). Наявність типових висипань на слизовій оболонці щік – плям Філатова-Копліка – на момент надходження до стаціонару відмічалась у 51,8% пацієнтів (56 осіб). У всіх пацієнтів було виявлено збільшення різних груп шийних та угло- і підщелепних лімфатичних вузлів, діаметр яких коливався від 0,5 до 1,5 см. При пальпації збільшені лімфатичні вузли були безболісними, рухливими, незпаяними між собою та з оточуючими м'якими тканинами. Огляд слизової оболонки ротоглотки виявив гіперемію та ін'єкцію судин задньої стінки глотки, а також збільшення та пухкість мигдаликів у 92 (85,1%) пацієнтів. У 103 (95,4%) при огляді кон'юнктиви було виявлено ін'єкцію її судин, а у 7

осіб (6,5%) – поєднання ін'єкції судин кон'юнктиви з її гіперемією. У однієї особи було виявлено субіктеричність склер. Характеристика та розподіл основних клінічних симптомів по групах наведено у табл. 3.2.

Таблиця 3.2

Характеристика та розподіл основних клінічних симптомів по групах

Клінічний симптом	Група 1		Група 2		Група 3		Група 4	
	Абс. (n = 40)	%	Абс. (n = 43)	%	Абс. (n = 16)	%	Абс. (n = 9)	%
Загальна слабкість	40	100	43	100	16	100	9	100
Плями Філатова-Копліка	3	7,5	6	13,9	16	100	9	100
Екзантема	40	100	43	100	16	100	9	100
Лихоманка	40	100	43	100	16	100	9	100
Головний біль	40	100	43	100	16	100	9	100
Біль у горлі	75	69,4	36	83,7	16	100	9	100
Збільшення мигдаликів	28	70	37	86	16	100	9	100
Гіперемія задньої стінки глотки	28	70	36	83,7	16	100	9	100
Лімфаденопатія	40	100	43	100	16	100	9	100
Ін'єкція судин склер	36	90	51	95,3	16	100	9	100
Ін'єкція судин склер та їх гіперемія	0	0	0	0	2	12,5	5	55,5
Субіктеричність склер	0	0	0	0	0	0	1	11,1

Визначення ступеня тяжкості захворювання проводилось у приймальному відділенні та спиралось на наявність та вираженість типових для корової інфекції синдромів. Детальний опис синдромів та критерії тяжкості перебігу захворювання представлені у табл. 3.3.

Таблиця 3.3

Критерії оцінки ступеня тяжкості захворювання за клінічними ознаками

Ознака	Характеристика ознаки	
	Середній ступінь тяжкості	Тяжкий ступінь тяжкості
Вираженість та тривалість інтоксикації	Помірної вираженості, 5-7 днів	Ярко виражена, більше за 8 днів
Вираженість та тривалість лихоманки	Підвищення температури від 38,5 до 39,5°C, тривалість 6-7 днів	Підвищення температури вище 39,5°C, тривалість більше 7 днів
Катаральний синдром	Яскраво виражені катаральні явища тривалістю 4-5 днів	Яскраво виражені катаральні явища тривалістю більше 7 днів
Синдром ураження очей	Набряк повік, катаральний кон'юнктивіт, світлобоязнь	Набряк повік, гнійний кон'юнктивіт, світлобоязнь, склерит
Синдром екзантеми	Висипання обільні, яскраві, п'ятнисто-папульозні з тенденцією до злиття	Висипання обільні, яскраві, крупні, п'ятнисто-папульозні з тенденцією до злиття та проявами геморагічного синдрому
Ускладнення	Можливі	Присутні

При проведенні аускультатії легень та серця у пацієнтів з 2 та 4 групи, що мали ускладнення у вигляді позагоспітальної пневмонії різної локалізації: вогнищева – у 21 особи (40,4%, усі – пацієнти 2 групи), сегментарна – у 19 осіб (36,5%, усі – пацієнти 2 групи), нижньодольова – у 12 осіб (23,0%, з яких 9 пацієнтів 4 групи (100%), 3 пацієнти 2 групи (6,9%); також було виявлено жорстке дихання, сухі хрипи, крепітацію, біль у грудній клітині при глибокому вдиханні та притуплення перкуторного звуку над ділянками болю, послаблене дихання, приглушення тонів серця та тахікардію. Детальна характеристика аускультативних та перкуторних даних наведена у Таблиці 3.4.

Таблиця 3.4

Основні аускультативні та перкуторні дані (абсолютний показник і %)

Аускультативні та перкуторні дані	2 група		4 група	
	Абс.	%	Абс.	%
Жорстке дихання	43	100	9	100
Хрипи	43	100	9	100
Крепітація	28	65,1	7	77,7
Послаблення дихання	37	86	9	100
Притуплення перкуторного звуку над легеньми	43	100	9	100
Приглушення тонів серця	43	100	9	100,0
Тахікардія	43	100	9	100,0

Наведена таблиця показує, що ураження нижніх відділів респіраторної системи є одним з типових ускладнень кору. Це пояснюється механізмом передачі вірусу та його тропізмом до тканин саме цього відділу респіраторного тракту. Ураження серцево-судинної системи, що проявлялося приглушенням тонів серця та тахікардією, є ознакою синдрому ендогенної інтоксикації і в більшості випадків не потребує проведення специфічної терапії. Всім пацієнтам, у яких на момент надходження до стаціоару було виявлено аскультативні ознаки ущільнення легеневої тканини було встановлено попередній діагноз «позагоспітальна пневмонія», що пізніше було підтверджено при проведенні рентгенологічного дослідження органів грудної клітки. Усім пацієнтам, що мали крепітацію, послаблення дихання або притуплення перкуторного звуку, пацієнтам, що мали хронічне обструктивне захворювання легень, а також усім пацієнтам, що надходили до приймального відділення у тяжкому стані, проводилось вимірювання

сатурації. На підставі отриманих даних пацієнтам виставлявся ступінь дихальної недостатності. У всіх пацієнтів, що були госпіталізовані до загального відділення (2 група) рівень сатурації становив 95-97%, що відповідає нормальному рівню насичення крові киснем. У пацієнтів, що були госпіталізовані до відділення інтенсивної терапії (4 група), рівень сатурації становив від 84% (що відповідає дихальній недостатності II ступеня) до 91% (дихальна недостатність I ступеня). Рівень сатурації у пацієнтів 1 та 3 групи, що мали, відповідно, середньотяжке та тяжке захворювання без ускладнень, становив 96-98%

У день надходження до стаціонару у пацієнтів 1 та 2 груп спостерігались помірний головний біль, озноб, нудота, порушення апетиту та сну, біль у м'язах, незначне зниження артеріального тиску (110/60 – 100/60 мм рт.ст.) та помірну тахікардію (80-90 ударів за хвилину). У хворих 2-ої групи на фоні описаних симптомів відзначалось незначне прискорення дихальних рухів (до 20 на хвилину) та малопродуктивний вологий кашель. Пацієнти 3-ої та 4-ої групи мали сильний головний біль, виражений озноб, значне зниження артеріального тиску (90/50 мм рт.ст), значну тахікардію (110-120 ударів за хвилину). У пацієнтів 4-ої групи також були наявні значне прискорення дихальних рухів (до 24-25 за хвилину) та унілатеральний біль у нижніх відділах грудної клітини під час глибокого вдиху та кашлю, а також продуктивний вологий кашель із відходженням значної кількості мокроти жовтого кольору. Аускультативно та перкуторно у пацієнтів 2-ої групи відзначалося унілатеральне жорстке дихання та притуплення перкуторного звуку у нижніх відділах грудної клітини, у пацієнтів 4-ої групи мали місце одностороннє притуплення перкуторного звуку та крепітація. Проведення рентгенологічного дослідження органів грудної клітини пацієнтів 2-ої та 4-ої груп підтверджувало наявність вогнищевої, сегментарної та нижньодольової пневмонії різної локалізації.

Згідно з Локальним протоколом медичної допомоги пацієнтам, хворим на кір, що прийнято у КНП ХОР ОКІЛ, усім хворим з коровою інфекцією при

надходженні до стаціонару проводилось комплексне лікування, що включало в себе:

- Палатний режим (напівліжковий у загальному відділенні та жосткий ліжковий у відділенні реанімації та інтенсивної терапії);
- Загальний стіл (дієта №15);
- Симптоматичну терапію: дезінтоксикаційні, десенсебілізуючі, жарознижувальні препарати, протикашльові та відхаркувальні засоби;
- Пацієнти, що мають ускладнення у вигляді бактеріальних інфекцій, отримують антибактеріальну терапію цефалоспоринами III покоління («Цефтріаксон»). Тривалість курсу антибактеріальної терапії у пацієнтів, що були включені у дослідження (2 та 4 групи), складала в середньому $11,12 \pm 0,35$ днів.

Обсяг терапевтичних заходів та тривалість їх використання визначався ступенем тяжкості захворювання та наявністю ускладнень. Оцінка ефективності терапії, що проводилась, базувалась на поліпшенні клінічних ознак захворювання, а також даних клінічних аналізів крові та показників лейкоцитарних індексів імунологічної реактивності.

На 5^й день перебування у стаціонарі на фоні терапії, що проводилась згідно протоколу лікування хворих на кір – дезінтоксикаційна та десенсибілізуюча терапія, вітамінотерапія, у пацієнтів із пневмонією – антибіотикотерапія цефалоспоринами III покоління – у пацієнтів 1-ої та 2-ої груп відзначалася тенденція до поліпшення загального стану, зниження проявів інтоксикаційного та катарального синдромів, синдрому лихоманки та ураження очей, поступове зникнення екзантеми, яке у пацієнтів 1 групи було більш вираженим, у порівнянні з пацієнтами 2 групи. У пацієнтів 2-ої групи реєструвалось незначне розсмоктування інфільтрації легеневої тканини зі зменшенням реакції легеневого кореня та плеври. У пацієнтів 3-ої та 4-ої груп поліпшення загального стану було незначним – зберігались

загальноінтоксикаційний синдром, лихоманка до 38-38,5°C, прояви синдрому ураження очей. Мало місце збереження плямисто-папульозних висипань із незначним зменшенням проявів геморагічного синдрому. У пацієнтів 4-ї групи, що мали ускладнення у вигляді пневмонії, рентгенологічні та клінічні прояви ураження легень не мали тенденції до зменшення.

На 10^й день перебування у стаціонарі у пацієнтів 1-ої групи реєструвалось повне клінічне одужання – повна відсутність проявів захворювання, нормалізація лабораторних показників крові та сечі. У пацієнтів 2-ої групи відзначалось зникнення клінічних проявів основного захворювання та виражені позитивні зміни за рентгенологічними даними у вигляді розсмоктування інфільтрації із незначним збереженням її по периферії вогнища запалення, більш чітке зображення просвітів бронхів та судин; пацієнти виписувалися зі стаціонару з одужанням під нагляд дільничного пульмонолога. У пацієнтів 3-ої та 4-ої групи повного одужання не відзначалось. У пацієнтів цих груп мало місце поліпшення загального стану з тенденцією до зниження проявів загальноінтоксикаційного і лихоманкового синдромів, зникнення проявів катарального синдрому та синдрому ураження очей, зникнення проявів геморагічного синдрому, тенденція до зворотнього розвитку екзантеми. У пацієнтів 4-ої групи реєструвалась тенденція до зменшення проявів пневмонії, проте повне розсмоктування інфільтрації та поліпшення інших рентгенологічних показників було відсутнім. Пацієнти переводились у загальне відділення для продовження лікування.

3.2 Показники крові пацієнтів з коровою інфекцією різного ступеня тяжкості

У пацієнтів 2, 3 та 4 груп в день госпіталізації та на 10 день перебування у стаціонарі спостерігались різної вираженості лейкоцитоз, підвищення відносної та абсолютної кількості палочкоядерних та сегментоядерних нейтрофілів на фоні зниження відносного числа лімфоцитів та моноцитів. У

пацієнів 1 групи, що мали захворювання середнього ступеня тяжкості без пневмонії, в день госпіталізації мали місце лімфоцитоз, зниження абсолютної та відносної кількості палочкоядерних та сегментоядерних нейтрофілів та відносна лейкопенія. Також у пацієнтів 2 та 4 груп, що мали ускладнення у вигляді пневмоній, спостерігається значне підвищення ШОЕ та зсув лейкоцетарної формули вліво. у пацієнтів 3 групи підвищення ШОЕ було менш значним. Дані щодо змін показників крові пацієнтів, залучених у дослідження, наведені у табл. 3.5.

На підставі даних, наявних у клінічному аналізі крові, у день надходження до стаціонару та на 10й день перебування у стаціонарі нами було розраховано лейкоцитарні індекси клітинної реактивності (ЛКР) – індекс зсуву лейкоцитів (ІЗЛ), лейкоцитарний індекс (ЛІ) та індекс імунореактивності за Д.О. Івановим (ІІР) [12,19].

Індекс зсуву лейкоцитів крові являє собою відношення суми еозинофілів, базофілів та нейтрофілів до суми моноцитів та лімфоцитів. Підвищення показника свідчить про наявність активного запального процесу та активізацію імунологічної реактивності. Розраховується показник за формулою:

$$\text{ІЗЛ} = \frac{\text{Е} + \text{Б} + \text{П} + \text{С}}{\text{Л} + \text{М}}$$

Лейкоцитарний індекс являє собою відношення лімфоцитів до нейтрофілів. Розраховується показник за формулою:

$$\text{ЛІ} = \frac{\text{Л}}{\text{Мі} + \text{Ю} + \text{П} + \text{С}}$$

Індекс імунологічної реактивності розраховується за формулою:

$$\text{ІІР} = \frac{\text{Л} + \text{Е}}{\text{М}}.$$

Для усіх поданих формул: Мі – міелоцити, Ю – юні, Пл – плазматичні клітини, П – палочкоядерні нейтрофіли, С – сегментоядерні нейтрофіли, Е – еозинофіли, Б – базофіли, Л – лімфоцити, М – моноцити. Усі показники надаються в процентах.

Показники ЛКР пацієнтів у день надходження до стаціонару та на 10й день перебування у стаціонарі представлено у табл.3.6, динаміка змін показників ЛКР наведена на рис.3.2

Таблиця 3.6

Показники індексів клітинної реактивності пацієнтів 1-4 груп при госпіталізації до стаціонару та на 10й день перебування у стаціонарі

Показник День перебува ння у стаціонар і	1 група (n=40)		2 група (n=40)		3 група (n=16)		4 група (n=9)		Контрль на група (n=40)
	1 ^й день	10 ^й день	1 ^й день	10 ^й день	1 ^й день	10 ^й день	1 ^й день	10 ^й день	
ІЗЛ, у.о.	1,66±0,14*	2,36±0,17**	3,95±0,43*	2,38±0,36**	4,01±0,27*	4,14±0,19 [†]	4,11±0,18*	4,2±0,16 [†]	2,28±0,08
ЛП, у.о.	0,54±0,04*	0,34±0,1	0,23±0,07*	0,70±0,12**, [†]	0,22±0,02*	0,20±0,01 [†]	0,18±0,02*	0,17±0,05 [†]	0,38±0,02
ПР, у.о.	8,41±1,62	4,64±1,34	7,66±1,46	7,51±1,27	6,27±1,05	5,98±0,92	7,17±1,62	7,60±1,43	6,19±0,76

Примітка: * $p < 0,05$ між показниками пацієнтів та контрольної групи у 1й день перебування у стаціонарі; ** $p < 0,05$ між показниками на 1й та 10й день перебування у стаціонарі. [†] $p < 0,05$ між показниками пацієнтів та контрольної групи на 10й день перебування у стаціонарі;

З наведеної таблиці видно, що у пацієнтів з середньо-тяжким перебігом захворювання показник ІЗЛ у 1 групі знизився у 1,37 разів, тоді як у 2 групі – підвищився у 1,73 рази, порівняно з контрольною групою осіб. У пацієнтів з тяжким перебігом захворювання даний показник підвищився у обох групах – у 3 групі – у 1,75 разів, а у 4 групі – у 1,80 разів, у порівнянні з контрольною групою. При цьому у пацієнтів 4 групи, що мали захворювання тяжкого ступеня тяжкості з розвитком пневмонії, показник ІЗЛ був у 1,02 рази вищим, ніж у осіб з тяжким перебігом захворювання, що не мали ускладнень (3 група), у 1,04 рази вищим, ніж у пацієнтів з середньо-тяжким захворюванням та пневмонією (група 2), та у 2,47 разів вищим, ніж у пацієнтів із захворюванням середнього ступеня тяжкості, що не мали ускладнень (група 1).

Аналіз змін показника лейкоцитарного індексу (ЛП) продемонстрував підвищення його у 1,4 рази у пацієнтів 1 групи, тоді як у пацієнтів інших

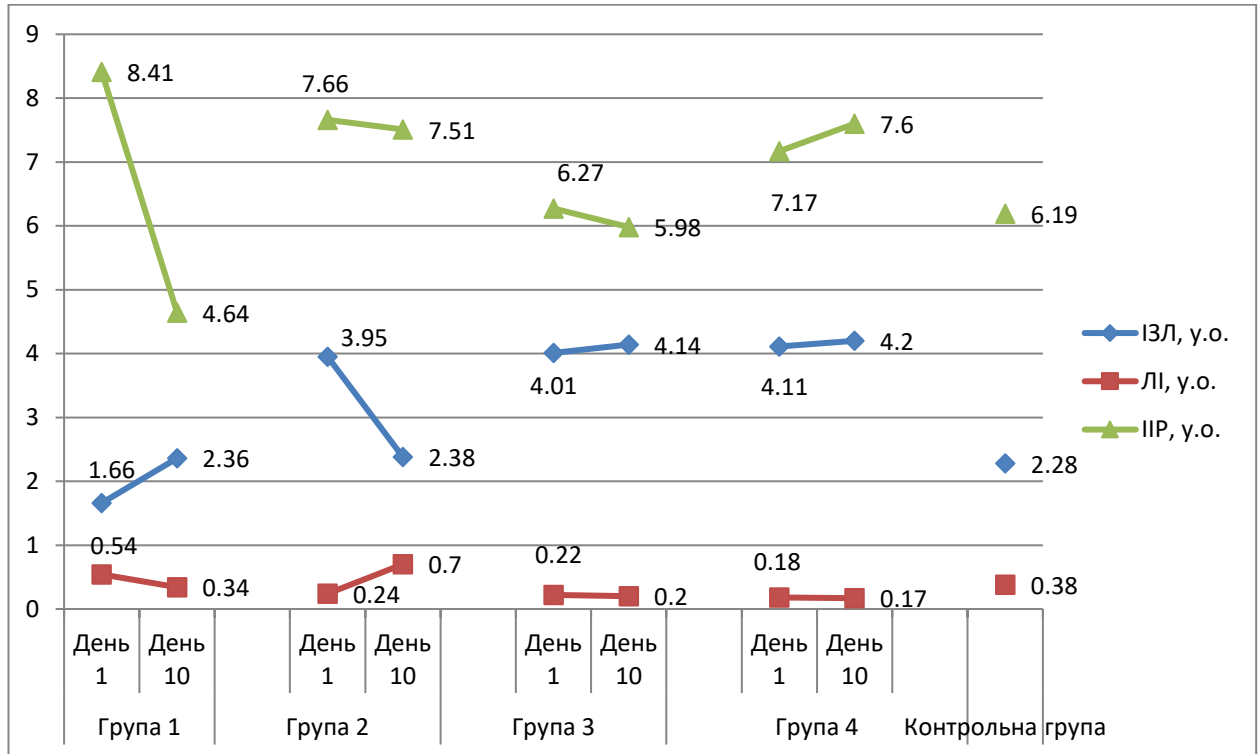
груп відмічалось його зниження – у 1,65 рази у пацієнтів 2 групи; у 1,72 рази у пацієнтів 3 групи та у 2,11 разів у пацієнтів 4 групи, порівняно з контрольною групою осіб. При порівнянні значень по групах встановлено, що у пацієнтів 4 групи, що мали тяжке захворювання із розвитком пневмонії, значення ЛІ було у 3 рази нижчим, ніж у пацієнтів 1 групи, у 1,27 рази нижчим, ніж у пацієнтів 2 групи, та у 1,22 рази нижчим, ніж у пацієнтів 3 групи.

Значення показника індексу імунологічної реактивності, порівняно зі значеннями контрольної групи, було підвищено в усіх групах пацієнтів: у 1 групі його значення підвищилось у 1,35 разів; у 2 групі – у 1,23 рази; у 3 групі – 1,01 рази; у 4 групі – у 1,15 разів. При цьому у пацієнтів 1 групи, що мали захворювання середнього ступеня тяжкості без розвитку ускладнень, значення ІР було у 1,09 рази вищим, ніж у пацієнтів з середньо-тяжким перебігом захворювання та пневмонією (група 2), у 1,34 рази вищим, ніж у пацієнтів, що мали захворювання тяжкого ступеня тяжкості без ускладнень (група 3), та у 1,17 разів вищим, ніж у пацієнтів з тяжким перебігом захворювання та пневмонією (група 4).

Оцінка показників ЛІКР на 10^й день перебування у стаціонарі продемонструвала тенденцію до нормалізації показників ІЗЛ у пацієнтів 1-ої та 2-ої групи, у яких було діагностовано клінічне одужання, та вірогідне зростання цих показників у пацієнтів 3-ої та 4-ї груп, що продовжували лікування у стаціонарі.

Рисунок 3.2.

Динаміка змін показників ЛКР у пацієнтів 1-4 груп на 1 та 10 день перебування у стаціонарі



У пацієнтів 1 групи значення ІЗЛ на 10 день перебування у стаціонарі підвищилось у 1,42 рази та стало у 1,03 рази вищим, ніж у представників контрольної групи. У пацієнтів 2 групи, що мали захворювання середнього ступеня тяжкості та пневмонію, показник ІЗЛ знизився у 1,66 рази, порівняно з днем надходження до стаціонару, та став у 1,04 рази вищим, ніж значення представників контрольної групи, та у 1,01 рази вищим, ніж у пацієнтів 1 групи. Пацієнти 3 групи, що мали захворювання важкого ступеня тяжкості без ускладнень, на 10й день перебування у стаціонарі продемонстрували підвищення показника у 1,03 рази, порівняно з першим днем перебування у стаціонарі; у пацієнтів цієї групи значення ІЗЛ було у 1,82 рази вищим, ніж у контрольній групі, та у 1,75 рази вищим, ніж у пацієнтів 1 групи. У пацієнтів 4 групи значення ІЗЛ на 10 день перебування у стаціонарі підвищилось у 1,02 рази; значення показника у пацієнтів цієї групи було у 1,84 рази вищим, ніж у контрольній групі осіб, у 1,83 рази вищим, ніж у пацієнтів 3 групи, та у 1,76

рази вищим, ніж у пацієнтів 2 групи, що мали захворювання середнього ступеня тяжкості з розвитком пневмонії.

Значення ЛП у пацієнтів 1 групи в динаміці знизилось у 1,59 рази та стало у 1,11 рази нижчим за показники контрольної групи. У пацієнтів 2 групи значення вказаного показника підвищилось, у порівнянні з першим днем перебування у стаціонарі, у 2,91 рази; при цьому показник був у 1,84 рази вищим за показники контрольної групи осіб та у 2,05 рази вищим, ніж у пацієнтів 1 групи. У пацієнтів 3 групи, що мали середньо-тяжке захворювання без ускладнень, значення ЛП підвищилось у 1,1 рази, порівняно з першим днем перебування у стаціонарі, та у 1,9 і 1,7 рази перевищувало показники контрольної групи осіб та пацієнтів 1 групи, відповідно. У пацієнтів 4 групи в динаміці спостерігалось зниження значень показника у 1,06 рази; у пацієнтів цієї групи на 10й день перебування у стаціонарі значення ЛП було у 2,24, 1,18 та 4,12 рази нижчим, ніж у пацієнтів контрольної групи осіб, пацієнтів 3 та 2 груп, відповідно.

Аналіз динаміки показника індексу імунологічної реактивності на 10й день перебування у стаціонарі у пацієнтів 1 групи продемонстрував зниження його у 1,81 рази у порівнянні з днем надходження у стаціонар; у порівнянні з показниками контрольної групи осіб цей показник у 1 групі був нижчим у 1,33 рази. У пацієнтів 2 групи на 10й день перебування у стаціонарі показник знизився у 1,02 рази; значення його було у 1,21 рази вище, ніж у контрольній групі осіб, та у 1,34 рази вище, ніж у пацієнтів 1 групи. У пацієнтів 3 групи значення ІР знизилось у 1,05 рази, у порівнянні з першим днем перебування у стаціонарі; значення показника у цієї групи пацієнтів було у 1,03 рази нижчим, ніж у представників контрольної групи, та у 1,28 рази вищим, ніж у пацієнтів 1 групи. Пацієнти 4 групи на 10й день перебування у стаціонарі продемонстрували підвищення показника у 1,06 рази; у даної групи пацієнтів ІР був у 1,23 рази вищим, ніж у представників контрольної групи, у 1,34 рази вищим, ніж у пацієнтів тяжким захворюванням без ускладнень (група 3) та у 1,01 рази вищим, ніж у

пацієнтів 2 групи, що мали захворювання середнього ступеня тяжкості з пневмонією.

Звертає на себе увагу той факт, що пацієнти 1-ої та 3-ї груп, що на початку захворювання не мали ускладнень, демонструють тенденцію до значного зниження та нормалізації показника ПР. Пацієнти 2-ої групи, які мали захворювання середнього ступеня тяжкості та позагоспітальну пневмонію продемонстрували незначне зниження показника ПР в динаміці, а хворі 4-ої групи, що мали захворювання тяжкого ступеню тяжкості з розвитком пневмонії демонстрували підвищення вказаного показника у 1,06 рази.

3.3. Особливості системи коагуляції пацієнтів з коровою інфекцією різного ступеня тяжкості

Враховуючи зміни у клінічному аналізі крові з боку тромбоцитів, особливості клінічних проявів та імунної відповіді, що спостерігались у залучених у дослідження пацієнтів, а також враховуючи роль тромбоцитів як у імунній відповіді, так і в розвитку аутоімунних порушень, васкулопатій та фіброзу [111], уявлялось цікавим дослідити їх коагулограму та встановити зв'язок між клінічними проявами захворювання та рівнем тромбоцитів. Дані щодо коагулограми пацієнтів 1-4 груп на 1й та 10й дні перебування у стаціонарі наведеноу табл 3.7.

Таблиця 3.7

Дані коагулограми пацієнтів 1-4 груп на 1й та 10й дні перебування у стаціонарі

Група Показник	1 група (n=40)		2 група (n=43)		3 група (n=16)		4 група (n=9)		Контрольна група (n=40)
	1 ^й день	10 ^й день	1 ^й день	10 ^й день	1 ^й день	10 ^й день	1 ^й день	10 ^й день	
Тромбоцити, 10 ⁹ /л	358,7±24,2	253±20,7	390,0±31,16	274,3±23,5	150,6±20,8	210,3±22,7	120,1±21,4	180,8±25,70	259,0±23,4
D-дімер, нг/мл	193,3±8,21	196,5±8,54	195,7±7,19	196,9±8,36	286,4±11,7	251,3±8,64	312,7±9,14	280,4±10,40	198,1±9,19
АЧТЧ, сек	30,4±1,25	29,7±1,34	28,7±1,09	30,3±2,21	21,6±1,24	27,6±1,10	20,7±2,12	23,2±1,42	29,09±1,20
ПТІ,%	86,4±5,11	87,3±6,12	85,4±7,14	91,8±6,34	126,4±5,12	106,4±6,47	134,68±5,32	127,4±6,53	89,90±6,61
Тромбіновий час, сек	18,6±0,87	18,9±0,77	19,7±,76	18,8±0,96	14,5±0,65	18,3±0,81	13,9±0,84	18,1±74	19,4±0,79
Фібріноген, г/л	2,98±0,34	2,94±0,21	3,06±0,20	2,98±0,25	4,25±0,41	4,0±0,28	4,52±0,23	4,12±0,32	3,09±0,23
Міжнародне нормалізоване відношення	1,1±0,08	0,98±0,06	0,97±0,06	1,01±0,04	1,39±0,07	1,27±0,08	1,42±0,06	1,32±0,04	0,96±0,05

Примітка: *p<0,05 між показником групи на 1й день та контрольною групою, ** p<0,05 між показником групи на 10й день та контрольною групою, ‡ p<0,05 між показником групи на 1й та 10й дні перебування у стаціонарі

З наведеної таблиці видно, що у пацієнтів 3 та 4 груп, які мали захворювання тяжкого ступеня тяжкості, на 1й день перебування у стаціонарі спостерігається тромбоцитопенія та зміни у коагулограмі, що свідчать про ризик тромбоутворення та виникнення тромбозів різної локалізації. У пацієнтів 1 та 2 груп спостерігається тромбоцитоз, що не супроводжується статистично значущими змінами у коагулограмі.

Таким чином встановлено, що у дорослих корова інфекція має широкий спектр клінічних проявів та може перебігати у легкій, середньотяжкій та тяжкій формах.

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

Виявлено залежність тяжкості перебігу корової інфекції та розвитку пневмонії з показником інфекційного індексу: розвиток пневмонії спостерігається у пацієнтів, що мають значне (у 9,45 разів при середньотяжкому та 9,86 разів при тяжкому перебігу захворювання) підвищення показника ІnI, у порівнянні з контрольною групою, у той час, як розвиток тяжкої форми захворювання без ускладнень асоціюється з помірним (у 4,59 рази) підвищенням показника.

Дослідження лейкоцитарних індексів клітинної реактивності (ЛКР) демонструє зв'язок тяжкості перебігу корової інфекції та розвитку пневмонії

зі показниками клінічного аналізу крові – рівнями лейкоцитів, палочко- та сегментоядерних нейтрофілів, лімфоцитів та моноцитів. Показано, що корова інфекція середнього ступеня тяжкості без ускладнень асоціюється зі статистично значущим зниженням показника ІЗЛ та статистично значущим підвищенням ЛП на початку захворювання з тенденцією до нормалізації в динаміці. Розвиток середньотяжкого перебігу захворювання з розвитком пневмонії характеризується статистично значущим підвищенням показника ІЗЛ на початку захворювання з тенденцією до нормалізації в динаміці, статистично значущим зниженням показника ЛП з підвищенням в динаміці вище показників контрольної групи. Захворювання тяжкого ступеня тяжкості без ускладнень спостерігається за умови статистично значущого підвищення показника ІЗЛ на початку захворювання та підвищенням його в динаміці, статистично значущого зниження показника ЛП на початку захворювання з тенденцією до зниження. Тяжке захворювання з розвитком ускладнень розвивається на фоні статистично значущого підвищення показника ІЗЛ на початку захворювання та підвищення його в динаміці, статистично значущого зниження ЛП, що має тенденцію до подальшого зниження в динаміці.

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

Результати досліджень даного розділу наведено у публікаціях здобувача [8]

РОЗДІЛ 4

ХАРАКТЕР ЦИТОКІНОВОЇ РЕАКЦІЇ ХВОРИХ НА КОРОВУ ІНФЕКЦІЮ

Нами проведено визначення в периферійній крові пацієнтів з коровою інфекцією різного ступіня тяжкості як з ускладненнями, так і без них, рівнів основних регуляторних цитокінів, а саме – ІНФа та ІНФγ, ІЛ-1β, ІЛ-6, ІЛ-4 та ІЛ-10. Для визначення превалювання про- чи протизапальних цитокінів у клінічному перебігу корової інфекції різного ступіня тяжкості було проведено розрахунок співвідношення ІЛ-1 / ІЛ-10 та ІЛ-6 / ІЛ-10. Також для визначення превалювання тієї чи іншої імунної відповіді (Th1 чи Th2) було проведено аналіз співвідношення ІЛ-4 та ІНФγ. Визначення рівнів вказаних цитокінів проводилось у день надходження пацієнтів до стаціонару та на 10й день перебування їх у стаціонарі. Отримані результати представлені у табл. 4.1, 4.2 та 4.3 та на рис. 4.1 та 4.2.

Цитокіновий профіль пацієнтів 1-4 груп на 1 та 10 день перебування у стаціонарі

Показник	День перебування у стаціонарі	ІНФ α , пг/мл	ІНФ γ ,пг/мл	ІЛ-1, пг/мл	ІЛ-6, пг/мл	ІЛ-4, пг/мл	ІЛ-10, пг/мл
Група 1 (n = 20)	День 1	100,5 $\pm$ 6,74*	98,7 $\pm$ 4,41*	60,1 $\pm$ 26,83*	114,6 $\pm$ 21,05*	92,4 $\pm$ 5,88*	70,3 $\pm$ 6,02*
	День 10	222,4 $\pm$ 30,98**	274,9 $\pm$ 43,34**	30,8 $\pm$ 10,16**	67,6 $\pm$ 8,39**	60,4 $\pm$ 5,38**	37,5 $\pm$ 4,49**
Група 2 (n = 20)	День 1	89,2 $\pm$ 2,21 ^{*,†}	73,8 $\pm$ 3,45 ^{*,†}	64,8 $\pm$ 9,87*	102,3 $\pm$ 17,84*	76,2 $\pm$ 7,04 ^{*,†}	50,8 $\pm$ 4,42 ^{*,†}
	День 10	162,6 $\pm$ 15,33 ^{**,‡}	133,7 $\pm$ 15,90 ^{**,‡}	100,3 $\pm$ 9,23 ^{**,‡}	118,2 $\pm$ 17,19 [‡]	97,6 $\pm$ 6,94 ^{**,‡}	77,7 $\pm$ 4,62 ^{**,‡}
Група 3 (n = 16)	День 1	68,5 $\pm$ 3,54*	54,0 $\pm$ 2,66*	61,2 $\pm$ 7,71*	69,6 $\pm$ 7,54*	32,0 $\pm$ 4,79*	22,6 $\pm$ 2,24
	День 10	92,3 $\pm$ 2,61**	97,6 $\pm$ 2,31**	42,3 $\pm$ 4,32**	68,5 $\pm$ 6,87	25,8 $\pm$ 4,15	19,4 $\pm$ 1,49
Група 4 (n = 9)	День 1	36,4 $\pm$ 3,95 $\diamond$	36,4 $\pm$ 3,94 $\diamond$	26,2 $\pm$ 2,33 $\diamond$	24,2 $\pm$ 9,00 $\diamond$	24,9 $\pm$ 4,92 $\diamond$	16,4 $\pm$ 2,73 $\diamond$
	День 10	41,7 $\pm$ 4,66 $\diamond$	44,5 $\pm$ 4,42 $\diamond$	29,7 $\pm$ 2,71 $\diamond$	27,3 $\pm$ 9,51 $\diamond$	25,1 $\pm$ 2,53	18,3 $\pm$ 2,62
Контрольна група (n = 20)		35,9 $\pm$ 2,34	40,0 $\pm$ 2,29	23,2 $\pm$ 1,88	37,5 $\pm$ 2,02	24,2 $\pm$ 2,02	18,6 $\pm$ 1,66

Примітка: * p<0,05 між показниками пацієнтів та контрольної групи у 1й день перебування у стаціонарі; ** p<0,05 між показниками на 1й та 10й день перебування у стаціонарі. † p<0,05 між показниками пацієнтів 1 та 2 груп у 1й день перебування у стаціонарі; ‡ p<0,05 між показниками пацієнтів 1 та 2 груп на 10й день перебування у стаціонарі; $\diamond$ p<0,05 між показниками пацієнтів 3 та 4 груп у 1й день перебування у стаціонарі; $\triangle$ p<0,05 між показниками пацієнтів 3 та 4 груп на 10й день перебування у стаціонарі

Вивчення цитокінів в периферійній крові виявило три типи цитокінового реагування на корову інфекцію: нормореактивний, дисоціативний та гіпореактивний. Нормореактивний тип цитокінового реагування був притаманний пацієнтам 1 та 2 груп, у яких захворювання мало середній ступінь тяжкості та характеризувалось статистично значущим ($p \leq 0,05$) підвищенням рівнів про- та протизапальних цитокінів та інтерферонів у порівнянні з особами контрольної групи. У пацієнтів цих груп підвищення рівнів про- та протизапальних цитокінів було наступним: у пацієнтів 1 групи медіана рівнів ІЛ-1 та ІЛ-6 підвищився у 2,6 та 3,1 рази, ІНФ α – у 2,8 рази, ІНФ γ – у 2,5 рази, ІЛ-4 та ІЛ-10 – у 3,8 та 3,8 рази, відповідно; у пацієнтів 2 групи – вказані показники зросли у 2,8; 2,7; 2,5; 1,8; 3,1; та 2,7 рази, відповідно. У пацієнтів 3 групи, у яких захворювання мало тяжкий ступінь тяжкості та не супроводжувалось розвитком ускладнень, виявлено дисоціативний тип цитокінового реагування, який характеризувався значущим підвищенням рівнів прозапальних цитокінів та низьким рівнем протизапальних цитокінів, та ІНФ α та ІНФ γ . Рівні цитокінів у пацієнтів цієї групи змінились наступним чином: рівень ІЛ-1 підвищився у 2,6 рази, ІЛ-6 – у 1,9 рази, ІНФ α – 1,9 рази, ІНФ γ – 1,4 рази, ІЛ-4 – 1,3 рази, ІЛ-10 – 1,2 рази. Пацієнти 4 групи, у яких захворювання мало тяжкий ступінь тяжкості та супроводжувалося розвитком пневмонії, мали гіпореактивний тип цитокінового реагування, який характеризувався низькими рівнями про- та протизапальних цитокінів, концентрації яких були декілько вищими за рівень осіб контрольної групи, та інтерферонів, рівні яких були нижчими за показники контрольної групи. У пацієнтів цієї групи зміни показників про- та протизапальних цитокінів, ІНФ α та γ виглядали наступним чином: рівні ІЛ-1, ІЛ-4 та ІЛ-10 підвищились у 1,1, 1,01 та 1,03 разів, відповідно; рівні ІЛ-6, ІНФ α та ІНФ γ були нижчими, ніж у осіб контрольної групи – у 1,5, 1,1 та 1,1 рази, відповідно.

Рисунок 4.1

Показники цитокінового профілю пацієнтів 1 та 2 груп у день надходження до стаціонару

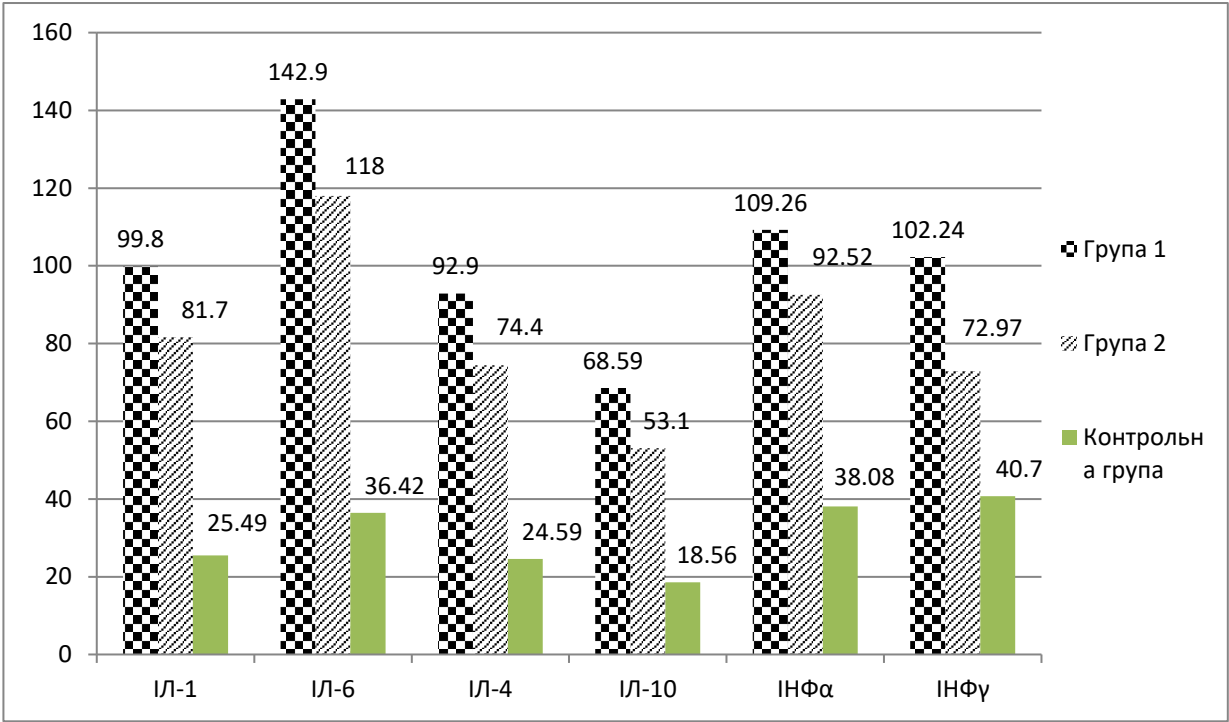
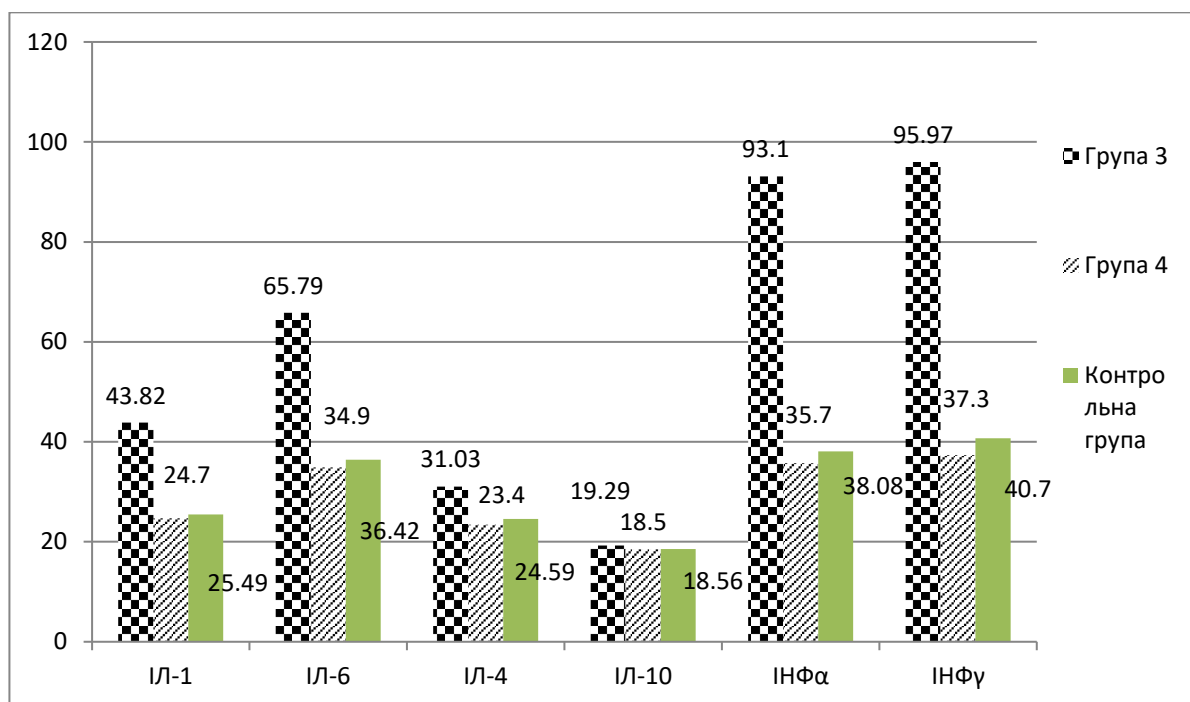


Рисунок 4.2

Показники цитокінового профілю пацієнтів 3 та 4 груп у день надходження до стаціонару



Дослідження про- та протизапальних цитокінів в динаміці продемонструвало зниження їх рівнів на 10^й день перебування у стаціонарі у пацієнтів 1 та 3 груп, у яких захворювання не супроводжувалось розвитком пневмонії, при чому у пацієнтів 3 групи зниження було достовірно менш значним, ніж у пацієнтів 1 групи. Це збігається з даними, представленими у дослідженні Diane E. Griffin, які свідчать про підвищення у сироватці крові пацієнтів з кором рівнів ІЛ-4 та ІЛ-10, що зберігається і після зникнення висипань [9]. У пацієнтів 2 та 4 груп, у яких захворювання супроводжувалося розвитком ускладнень у вигляді пневмонії, на 10 день перебування у стаціонарі спостерігалось підвищення рівнів про- та протизапальних цитокінів у порівнянні з показниками у день госпіталізації. Динаміка змін цитокінів на 1й та 10й дні перебування у стаціонарі наведена на рис. 4.3, 4.4 та 4.5.

Рисунок 4.3

Динаміка рівнів інтерферонів альфа та гамма пацієнтів 1-4 груп на 1й та 10й дні перебування у стаціонарі

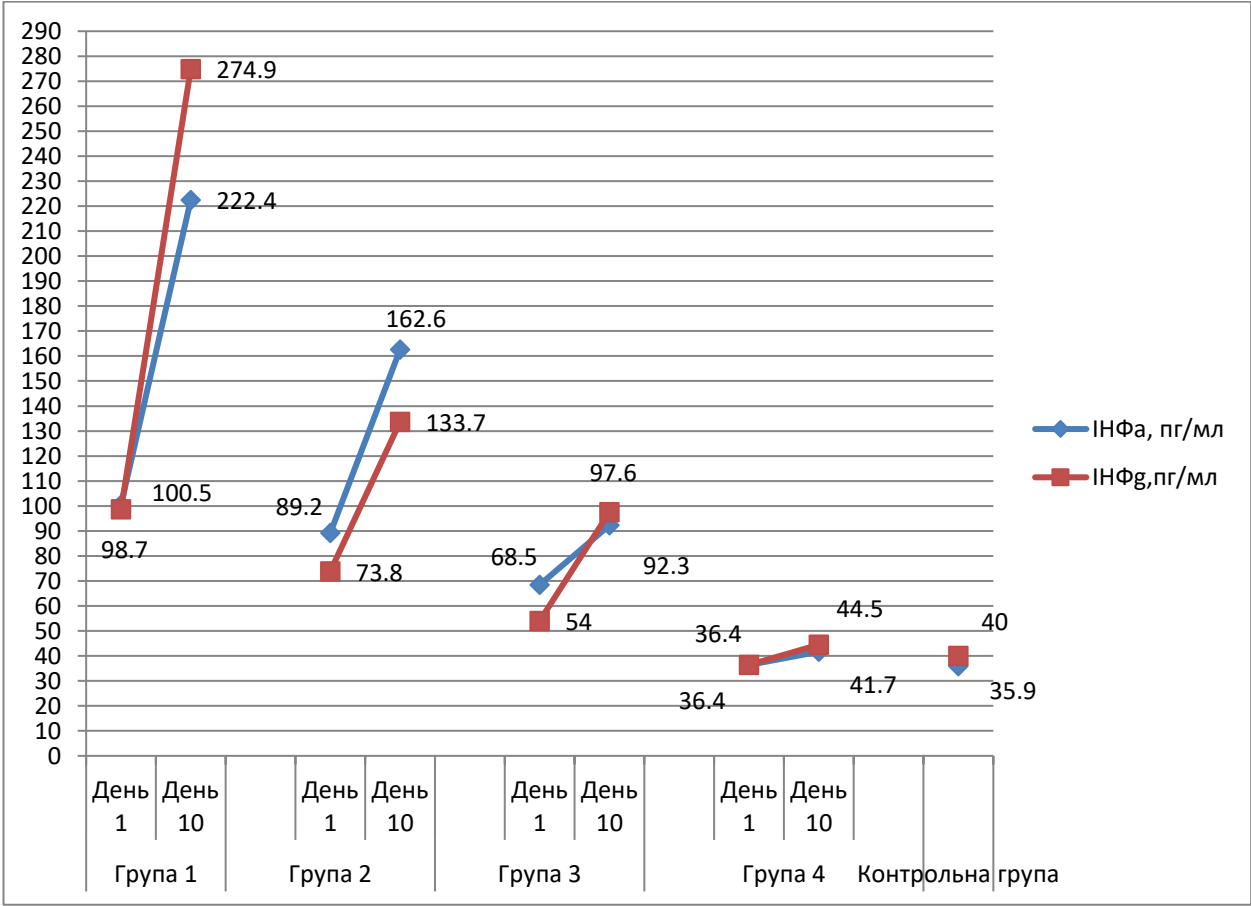


Рисунок 4.4

Динаміка рівнів про- та протизапальних цитокінів пацієнтів 1 та 2 груп на 1й та 10й дні перебування у стаціонарі

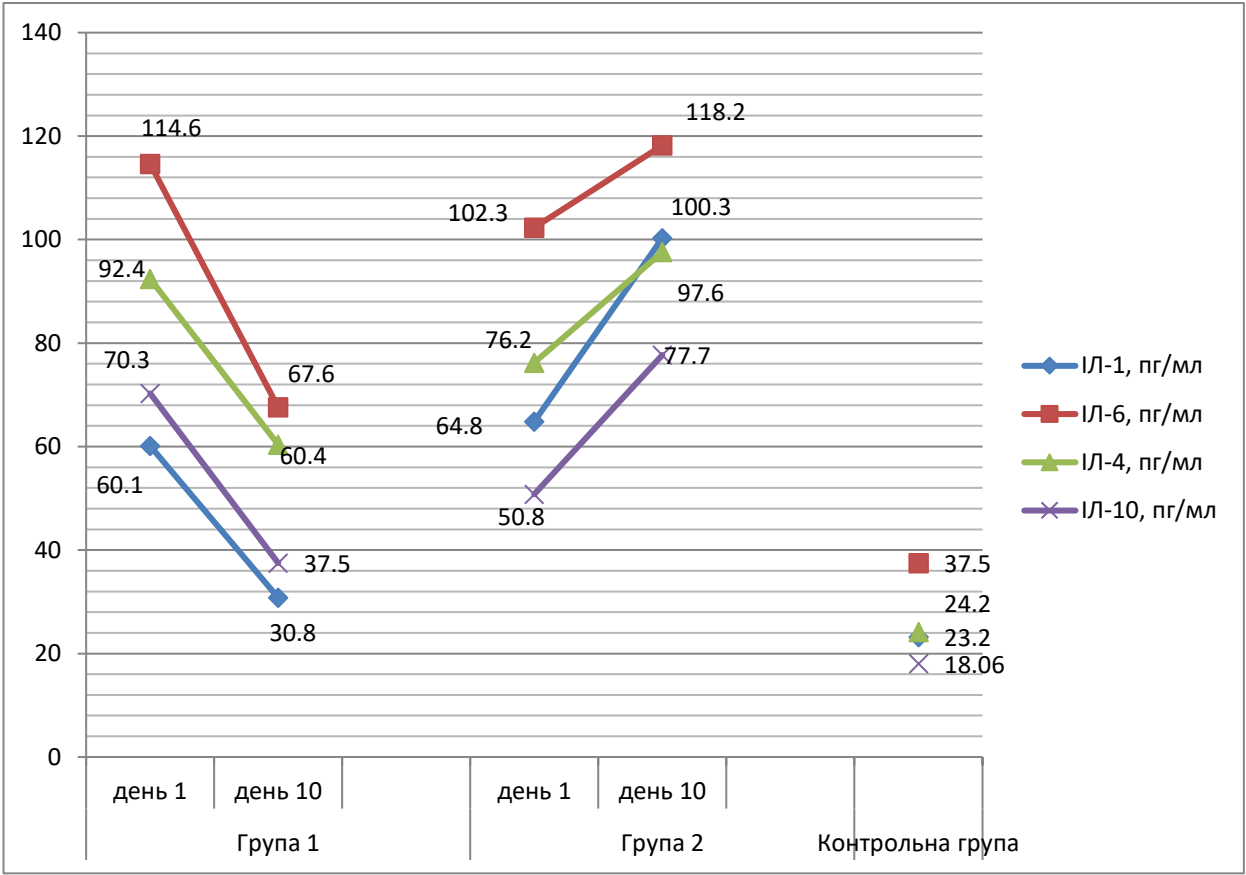
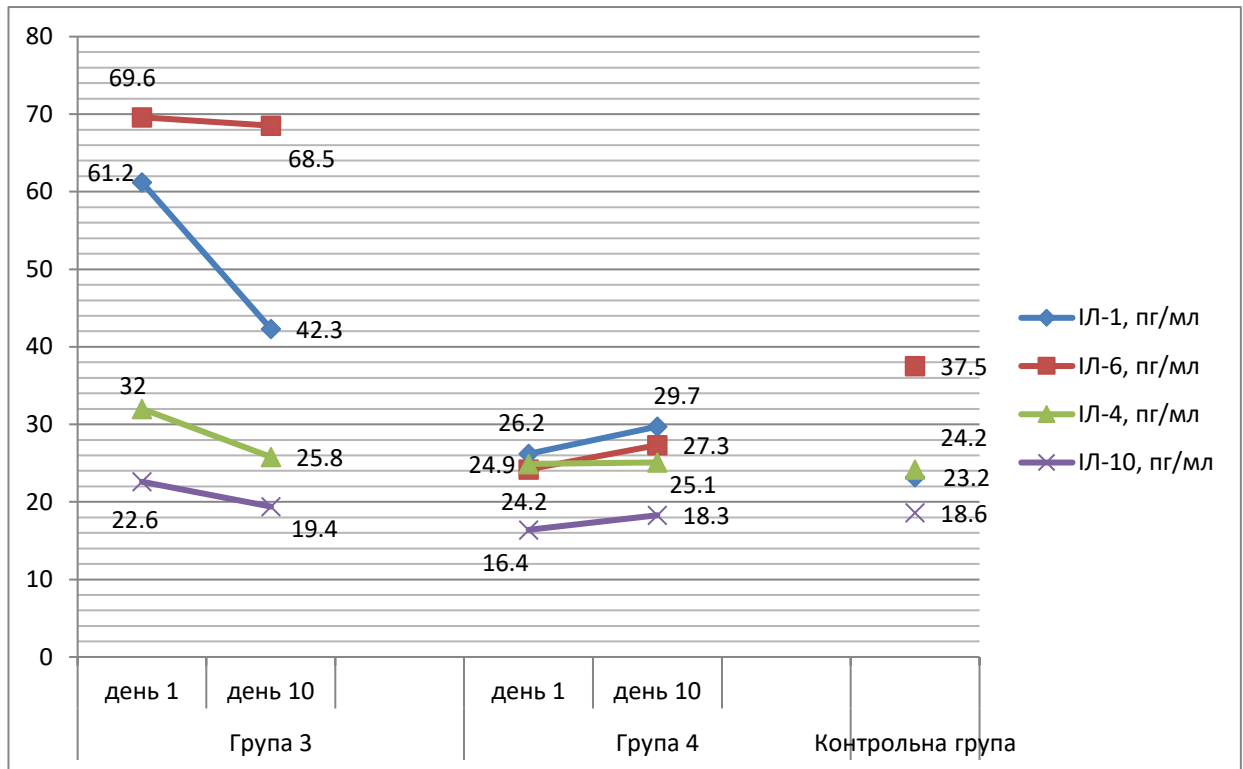


Рисунок 4.5

Динаміка рівнів протизапальних цитокінів пацієнтів 3 та 4 груп на 1й та 10й дні перебування у стаціонарі



На десятий день перебування у стаціонарі у пацієнтів 1 групи рівень ІЛ-1 зменшився у 2,0 рази, ІЛ-6 – у 1,7 рази, ІЛ-4 – у 1,5 рази, ІЛ-10 – у 1,9 рази; рівень ІНФа збільшився у 2,2 рази, рівень ІНФу – підвищився у 2,8 рази. У пацієнтів 2 групи рівень ІЛ-1 збільшився у 1,5 рази, ІЛ-6 – у 1,2 рази, ІЛ-4 – у 1,3 рази, ІЛ-10 – у 1,5 рази; рівні ІНФ альфа та гамма збільшились у 1,8 та 1,8 рази, відповідно. У пацієнтів 3 групи досліджувані показники знизились у 1,4; 1,02; 1,2; 1,2; 1,3 та 1,8 разів, відповідно. У пацієнтів 4 групи вказані показники підвищились у 1,1; 1,1; 1,0; 1,1; 1,1 та 1,2 разів, відповідно.

У хворих 1, 2 та 4 груп, що мали відповідно нормореактивний та гіпореактивний типи цитокінового реагування, у день надходження до стаціонару та на 10й день перебування у стаціонарі спостерігалось превалювання прозапальних цитокінів над протизапальними. У пацієнтів 3

групи, що мали дисоціативний тип цитокінового реагування, стан яких у день госпіталізації розцінювався як тяжкий, також превалювали прозапальні цитокіни, але рівень цих цитокінів у них був значно вищим (у 1,41-1,94 рази), ніж у пацієнтів 1, 2 та 4 груп. Звертає на себе увагу той факт, що тільки у пацієнтів 3 групи, що мали дисоціативний тип цитокінового реагування переважання ІЛ-1 над ІЛ-10 було статистично значущим, а у пацієнтів 4 групи, що мали дисоціативний тип цитокінового реагування рівень співвідношення ІЛ-1:ІЛ-10 та ІЛ-6:ІЛ-10 був практично на рівні контрольної групи. Дані щодо співвідношення про- та протизапальних цитокінів у сироватці крові пацієнтів, залучених у дослідження, та динаміка їх змін представлені у табл.4.2 та на рис.4.6.

Таблиця 4.2.

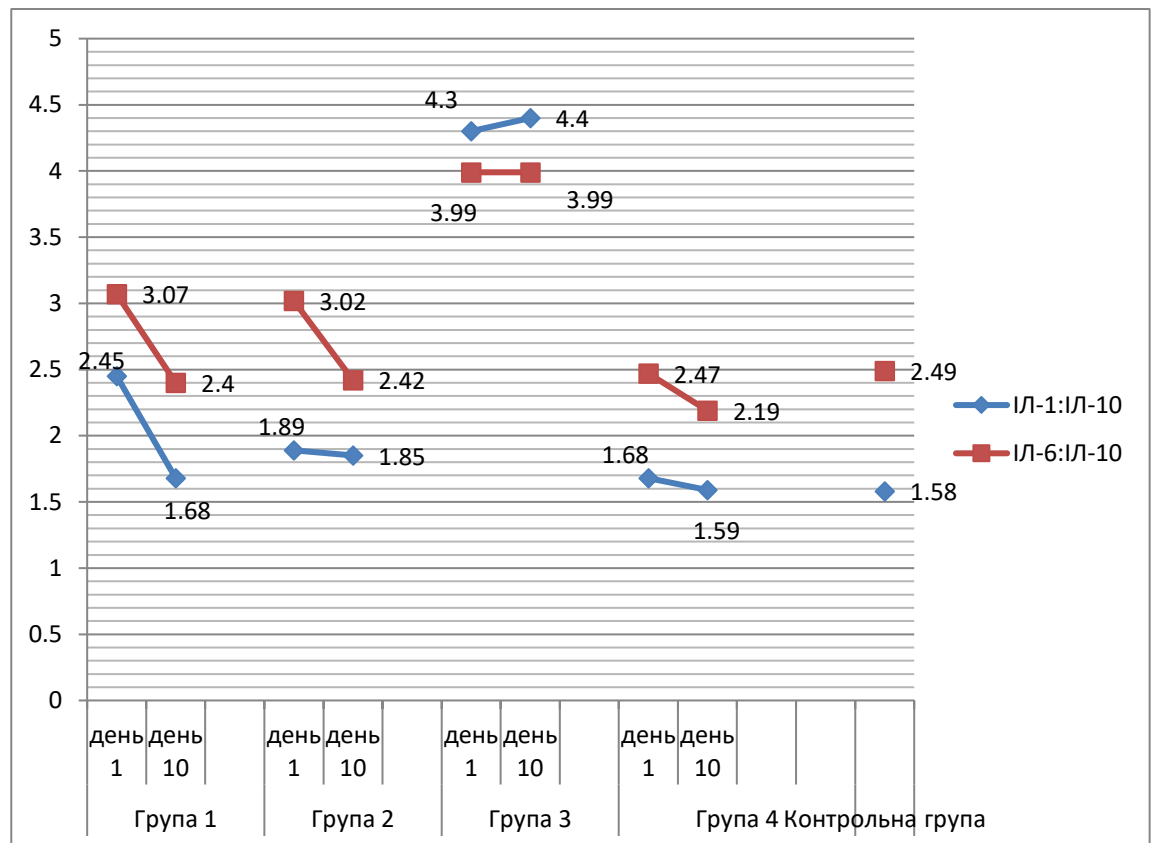
**Співвідношення прозапальних та протизапальних цитокінів
пацієнтів 1-4 груп на 1й та 10й день перебування у стаціонарі**

Показник	День перебування у стаціонарі	ІЛ-1 : ІЛ-10, М ± m	ІЛ-6 : ІЛ-10, М ± m
Група 1 (n = 20)	День 1	2,45±1,27	3,07±0,95
	День 10	1,68±0,57	2,40±0,41
Група 2 (n = 20)	День 1	1,89±0,49	3,02±1,01
	День 10	1,85±0,36	2,42±0,70
Група 3 (n = 16)	День 1	4,30±0,89*	4,40±0,84
	День 10	2,61±0,41**	3,99±0,65
Група 4 (n = 9)	День 1	1,68±0,35	2,47±0,84
	День 10	1,59±0,31	2,19±0,71
Контрольна група (n = 20)		1,58±0,16	2,49±0,49

Примітка: * $p < 0,05$ між показниками пацієнтів та контрольної групи у 1 день перебування у стаціонарі; ** $p < 0,05$ між показниками пацієнтів та контрольної групи у 10 день перебування у стаціонарі

Рисунок 4.6

Динаміка змін співвідношення ІЛ-1:ІЛ10 та ІЛ-6:ІЛ-10у пацієнтів 1-4 груп на 1й та 10й дні перебування у стаціонарі



Аналіз динаміки співвідношення ІЛ-4 і ІНФγ, що продукуються, відповідно, Т-хелперами 2 типу та 1 типу, та є опосередкованими показниками активності відповідних Т-хелперів, свідчить, що в процесі формування протиінфекційного імунітету у хворих 1 та 3 груп набуває значущості превалювання Th-1 імунної відповіді над Th-2 відповіддю. Це підтверджується значним превалюванням на 10й день перебування у стаціонарі рівнів ІНФγ над ІЛ-4 у пацієнтів 1 та 3 груп, що не мали ускладнень, у порівнянні зі змінами, що реєструвалися у пацієнтів 2 та 4 групи, у яких захворювання було, відповідно, середній та тяжкий ступінь тяжкості та супроводжвалось розвитком пневмонії (табл. 4.3 та рис.4.7).

Таблиця 4.3.

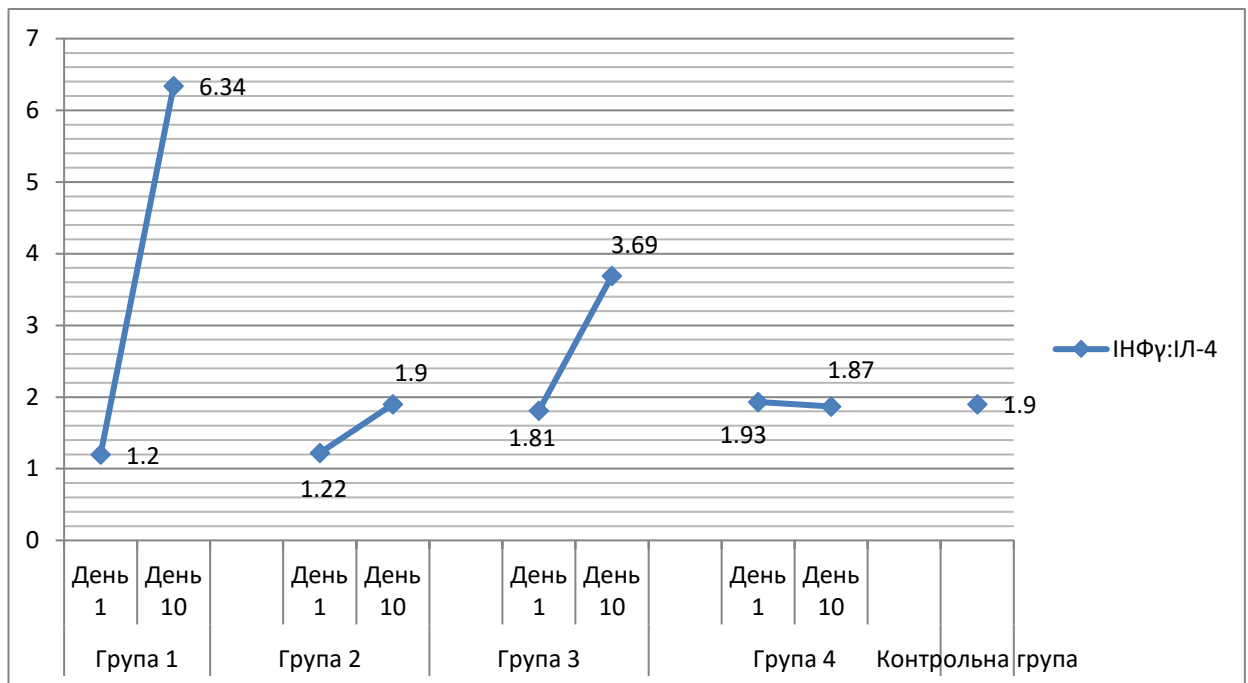
Співвідношення інтерлейкіну 4 та інтерферону гамма 1-4 груп на 1 та 10 день перебування у стаціонарі

Показник	День перебування у стаціонарі	ІНФγ : ІЛ-4, М ± m
Група 1 (n = 20)	День 1	1,20±0,11*
	День 10	6,34±1,07**
Група 2 (n = 20)	День 1	1,22±0,15*
	День 10	1,90±0,26**
Група 3 (n = 16)	День 1	1,81±0,25
	День 10	3,69±0,37**
Група 4 (n = 9)	День 1	1,93±0,43
	День 10	1,87±0,27
Контрольна група (n = 20)		1,90±0,21

Примітка: * $p < 0,05$ між показниками пацієнтів та контрольної групи у 1 день перебування у стаціонарі; ** $p < 0,05$ між показниками на 1 та 10 день перебування у стаціонарі.

Рисунок 4.7

**Динаміка співвідношення інтерлейкіну 4 та інтерферону гамма 1-4
груп на 1 та 10 день перебування у стаціонарі**



Таким чином у пацієнтів з коровою інфекцією спостерігаються три типи цитокінового реагування – нормореактивний, дисоціативний та гіпореактивний. Тяжкість перебігу корової інфекції і розвиток ускладнень асоціюється з рівнями про- та протизапальних цитокінів, ІНФ α та ІНФ γ в сироватці крові на початку захворювання та динамікою приросту рівнів ІНФ α та ІНФ γ .

Захворювання середнього ступеня тяжкості без ускладнень перебігає на тлі підвищення рівнів про- та протизапальних цитокінів на початку захворювання з тенденцією до нормалізації їх до 10го дня перебування у стаціонарі. Рівні інтерферонів на початку захворювання були вищими, ніж у осіб контрольної групи та в процесі захворювання зберігали тенденцію до збільшення. Середньотяжке захворювання з ускладненнями розвивається на фоні менш значного, у порівнянні з показниками пацієнтів з середньотяжким

перебігом захворювання без ускладнень, підвищення рівнів про-та протизапальних цитокінів та інтерферонів на початку захворювання з підвищенням зазначених показників в динаміці. Захворювання тяжкого ступеня тяжкості без ускладнень спостерігається в умовах незначного, у порівнянні з показниками контрольної групи, підвищення рівнів про- та протизапальних цитокінів та інтерферону з тенденцією до зниження рівнів про- та протизапальних цитокінів та збереження тенденції до росту рівнів інтерферонів. Перебіг тяжкого захворювання з пневмонією відбувається на фоні низьких рівнів ІНФ α , γ , про- та протизапальних цитокінів, у порівнянні з хворими 1, 2 та 3 груп, та слабкою тенденцією до підвищення їх рівнів в динаміці захворювання.

Результати досліджень даного розділу наведено у публікаціях здобувача [9].

РОЗДІЛ 5

ХАРАКТЕР СПЕЦИФІЧНОЇ ГУМОРАЛЬНОЇ ІМУННОЇ РЕАКЦІЇ ХВОРИХ НА КОРОВУ ІНФЕКЦІЄЮ

Базовий рівень специфічних антитіл і їх авідності, а також динаміка зростання їх рівнів при розвитку інфекції має велике значення у прогнозуванні тяжкості перебігу захворювання та ризику розвитку ускладнень, а також може використовуватися з метою моніторингу напруженості імунітету у різних верств населення та виявлення осіб, що потребують вакцинації.

При проведенні дослідження було виявлено низькі рівні специфічних антитіл (АТ) у всіх досліджуваних групах пацієнтів (табл.5.1). Найбільш низький рівень специфічних IgA та IgG спостерігався у хворих 4 групи, у яких перебіг захворювання мав тяжкий ступінь тяжкості з розвитком ускладнень. У пацієнтів 1 та 2 груп рівні специфічних IgA-АТ та IgG-АТ були достовірно вищими, ніж у хворих 3 та 4 груп, але нижчі рівня АТ представників контрольної групи (захисний рівень IgG-АТ складає $>0,18$ МЕ/мл). У пацієнтів 1 групи рівень специфічних IgA-АТ був у 1,13 рази, а рівень специфічних IgG-АТ – у 1,20 рази нижчим, ніж у представників контрольної групи. У пацієнтів 2 групи рівні специфічних IgA-АТ та IgG-АТ були, відповідно, у 1,70 та 1,29 рази нижчими, ніж у представників контрольної групи. У пацієнтів 3 групи рівень специфічних IgA-АТ був у 2,42 рази, а рівень специфічних IgG-АТ – у 1,75 рази нижчим, ніж у представників контрольної групи. У пацієнтів 4 групи рівні специфічних IgA-АТ та IgG-АТ були, відповідно, у 3,4 та 1,98 рази нижчими, ніж у представників контрольної групи.

Звертає увагу, що у хворих з 3 та 4 груп рівень специфічних IgM-АТ у день госпіталізації був достовірно вищим, ніж у хворих 1 та 2 груп, що свідчить про переважну реакцію імунної системи цих хворих на інфекцію за первинним типом та неефективність проведеної раніше планової вакцинації.

Індекс співвідношення специфічних IgM-АТ / IgG-АТ був найвищим у хворих 1 групи і найнижчим у хворих 3 та 4 групи (табл.5.1). У пацієнтів 1 групи індекс співвідношення IgM-АТ / IgG-АТ становив 1/5,8; у пацієнтів 2 групи - 1/3,6; у пацієнтів 3 групи значення індексу співвідношення IgM-АТ / IgG-АТ становило 1/1,2; а у пацієнтів 4 групи - 1/0,8.

Таблиця 5.1.

Рівні специфічних IgA-АТ, IgM-АТ, IgG-АТ та показник авідності у хворих на кір у день надходження до стаціонару

	IgM, од. ОЩ	IgA, пг/мл	IgG, пг/мл	Авідність, %	IgM / IgG
Група 1 (n = 40)	0,21±0,06 ^{*,**}	0,15±0,06	1,22±0,13 [*]	86,34±1,16 ^{*,**}	1 / 5,8
Група 2 (n = 43)	0,31±0,06 ^{*,**}	0,1±0,02 [*]	1,14±0,1 [*]	79,91±1,51 ^{*,**}	1 / 3,6
Група 3 (n = 16)	0,69±0,09 ^{**}	0,07±0,02	0,84±0,11 ^{**}	68,54±1,59 ^{**}	1 / 1,2
Група 4 (n = 9)	0,86±0,13 ^{**}	0,05±0,01 ^{**}	0,74±0,10 ^{**}	53,2±2,02 ^{**}	1 / 0,8
Контрольна група (n = 20)	0	0,17±0,05	1,47±0,13	94,05±0,47	

* p<0,05 між показниками гр.1, гр.2 та гр.3, гр. 4, ** p<0,05 між показниками хворих та контрольної групи

Аналіз даних, наведених у таблиці, свідчить про те, що тяжкий ступеня тяжкості корової інфекції обумовлюється не тільки низькими показниками вмісту специфічних IgG-АТ, але й низькою їх авідністю, показник якої у день надходження до стаціонару у пацієнтів 3 та 4 груп був у 1,37 та 1,76 разів нижчим, ніж у представників контрольної групи. У пацієнтів з середньотяжким перебігом захворювання (1 та 2 групи) у день надходження до стаціонару показник авідності був, відповідно, у 1,08 та 1,17 разів нижчим, ніж у контрольній групі та у 1,26 та 1,50 рази вищим ніж, відповідно у пацієнтів 2 та 4 групи.

Дослідження показників в динаміці на десятий день перебування у стаціонарі продемонструвало зниження рівню вірус-специфічних IgM-АТ, підвищення рівнів вірус-специфічних IgA-АТ та IgG-АТ у всіх групах пацієнтів. Найкраща динаміка приросту рівня специфічних антитіл спостерігалась у пацієнтів 1 групи, найгірша – у пацієнтів 4 групи. У

пацієнтів 1 групи рівень специфічних IgA-АТ та IgG-АТ зріс у 2,2 та 1,9 разів, у пацієнтів 2 групи – рівні специфічних IgA-АТ та IgG-АТ зросли, відповідно, у 1,3 та 1,35 рази; у пацієнтів 3 групи – у 1,4 та 1,2 рази; а у пацієнтів 4 групи – у 1,2 та 1,3 разів, відповідно. Звертає на себе увагу той факт, що у пацієнтів 2 та 4 групи, у яких перебіг захворювання супроводжувався розвитком ускладнень, на відміну від пацієнтів 1 та, відповідно, 3 групи динаміка приросту рівнів специфічних імуноглобулінів IgA-АТ та IgG-АТ була повільнішою. Динаміка змін показників рівнів вірус-специфічних IgM-АТ, IgA-АТ та IgG-АТ наведено у табл. 5.2 та на рис. 5.1,

Таблиця 5.2

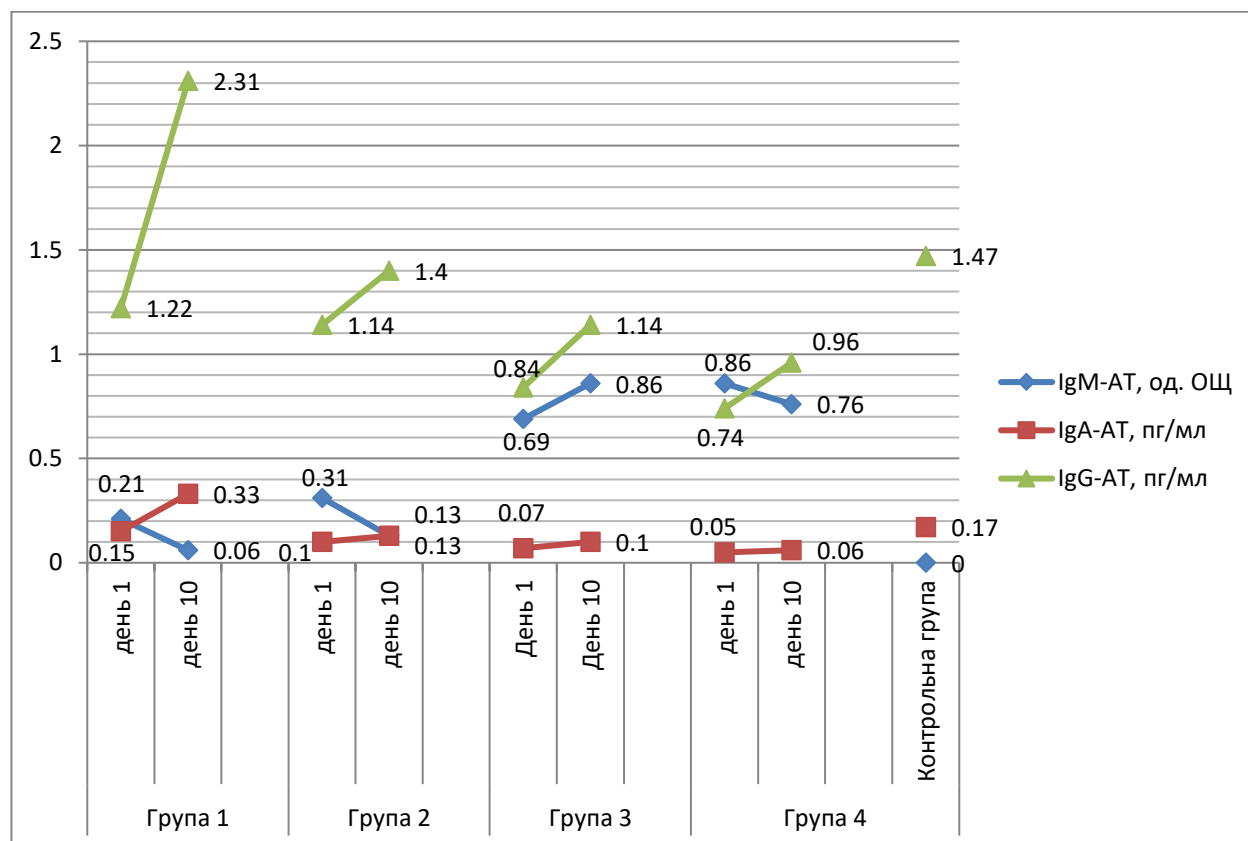
Рівні специфічних IgM-АТ, IgG-АТ та IgA-АТ в сироватці крові пацієнтів 1-4 груп на 1й та 10й дні перебування у стаціонарі

	День перебування у стаціонарі	IgM, од. ОЩ	IgA, пг/мл	IgG, пг/мл
Група 1 (n = 20)	1й день	0,21±0,06*	0,15±0,06	1,22±0,13*
	10й день	0,06±0,02**	0,33±0,07	2,31±0,13**
Група 2 (n = 20)	1й день	0,31±0,06*	0,1±0,02	1,14±0,1
	10й день	0,13±0,03**	0,13±0,02	1,4±0,09
Група 3 (n = 16)	1й день	0,69±0,09*	0,07±0,02	0,84±0,11*
	10й день	0,63±0,09	0,1±0,03	1,14±0,12
Група 4 (n = 9)	1й день	0,86±0,13*	0,05±0,01*	0,74±0,10*
	10й день	0,76±0,13	0,06±0,01	0,96±0,12
Контрольна група (n = 20)		0	0,17±0,05	1,47±0,13

Примітка: * $p < 0,05$ між показниками хворих та контрольної групи на 1й день перебування у стаціонарі, ** $p < 0,05$ між показниками на 1й та 10й дні перебування у стаціонарі

Рисунок 5.1

Динаміка змін показників рівнів вірус-специфічних IgM-АТ, IgG-АТ та IgA-АТ у пацієнтів 1-4 груп на 1й та 10й дні перебування у стаціонарі



Аналіз змін авідності в динаміці (на 10й день перебування у стаціонарі) показав підвищення значення показника у всіх групах пацієнтів (табл. 5.3, рис 5.2). У пацієнтів 1 групи показник авідності підвищився у 1,09 рази а його значення не мало статистичних відмінностей від показників контрольної групи. У пацієнтів 2 групи показник авідності підвищився у 1,15 рази та був декілько нижчим, ніж у осіб контрольної групи. У пацієнтів 3 групи показник підвищився у 1,36 рази і достовірно не відрізнявся від показників осіб контрольної групи. У пацієнтів 4 групи показник підвищився у 1,53 рази та залишався у 1,15 рази нижчим, ніж у осіб контрольної групи. Показники авідності специфічних IgG-АТу пацієнтів 1-4 груп на 1й та 10й дні

перебування у стаціонарі представлені у табл.5.3, динаміка змін наведена на рис. 5.2.

Таблиця 5.3.

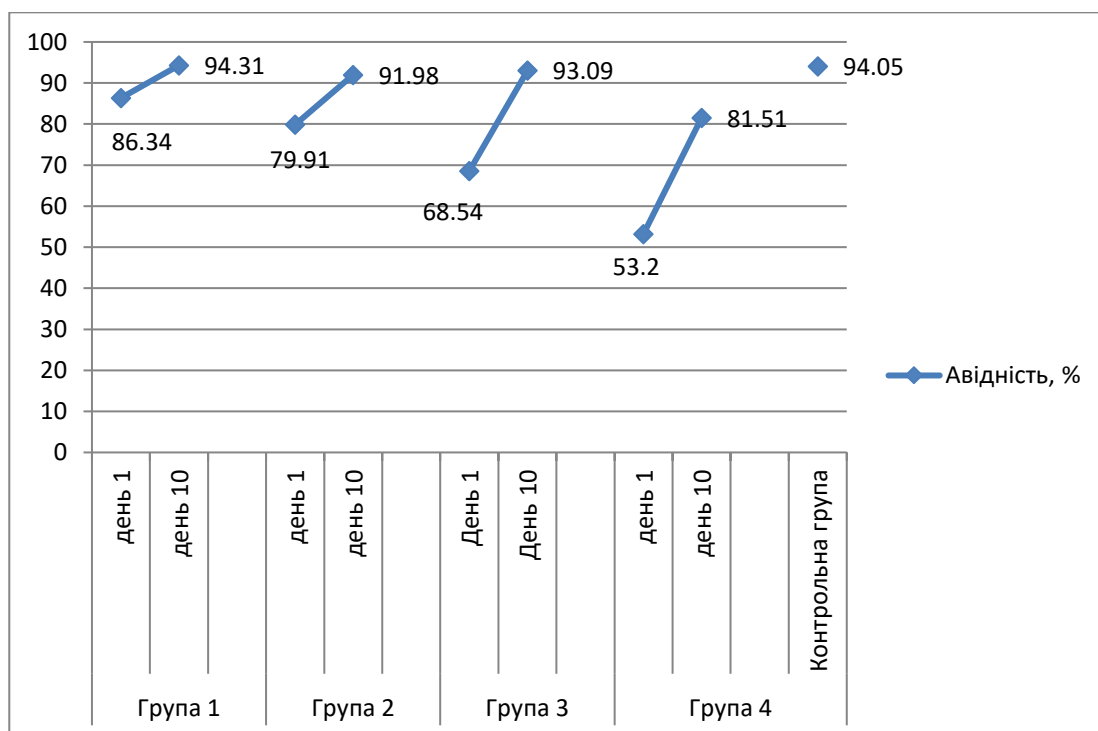
Авідність специфічних IgG-АТ у пацієнтів 1-4 груп на 1 та 10 день перебування у стаціонарі

Показник	Авідність, % (день 1)	Авідність, % (день 10)
Група 1 (n = 20)	86,34±1,16 ^{*,**}	94,31±1,01 ^{***}
Група 2 (n = 20)	79,91±1,51 ^{*,**}	91,98±1,21 ^{***,****}
Група 3 (n = 16)	68,54±1,59 [*]	93,09±1,01
Група 4 (n = 9)	53,2±2,02 [*]	81,51±1,81
Контрольна група (n = 20)	94,05±0,47	94,05±0,47

* p<0,05 між показниками хворих та контрольної групи, ** p<0,05 між показниками груп 1 і 2 та груп 3 і 4 у 1 день перебування у стаціонарі, *** p<0,05 між показниками груп 1 і 2 та 3 і 4 на 10 день перебування у стаціонарі, ****p<0,05 між показниками груп 1 і 3 та 2 і 4 на 10 день перебування у стаціонарі

Рисунок 5.2

Динаміка змін авідності специфічних IgG-Ат у пацієнтів 1-4 груп з 1го по 10й дні перебування у стаціонарі



Отримані дані свідчать, що корова інфекція у дорослого населення розвивається на фоні низьких титрів специфічних антитіл і їх низької авідності.

Захворювання тяжкого ступеня тяжкості, у порівнянні з середньотяжким перебігом, характеризується значного зниження рівнів специфічних IgA-АТ та IgG-АТ та їх авідності зі слабкою тенденцією до підвищення цих показників в динаміці без досягнення значень контрольної групи.

Продемонстровано, що раннє та значне підвищення рівнів вірус-специфічних імуноглобулінів є передумовою більш легкого перебігу захворювання та мінімізує ризик розвитку ускладнень.

Результати досліджень даного розділу наведено у публікаціях здобувача [3].

РОЗДІЛ 6

ХАРАКТЕР ЗМІН СИСТЕМИ КОМПЛЕМЕНТА, РІВНІВ ЗАГАЛЬНИХ ІМУНОГЛОБУЛІНІВ А, М, G ТА Е ТА ЦИРКУЛЮЮЧИХ ІМУННИХ КОМПЛЕКСІВ У ХВОРИХ НА КОРОВУ ІНФЕКЦІЮ

Для реалізації поставлених завдань нами було проведено дослідження гемолітичної активності системи комплементу (СК), визначення функціональної активності С3-компонента СК, визначення рівню циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) різних розмірів, а також рівнів загальних імуноглобулінів класів А, М, G та Е на 1 та 10й дні перебування у стаціонарі. Дані щодо значень цих показників в день надходження до стаціонару представлені на табл.6.1.

Таблиця 6.1

Рівні загальних імуноглобулінів А, М, G та Е, ЦІК, активність системи комплементу та її С3-компонента пацієнтів 1-4 груп в 1й день перебування у стаціонарі

Група / Показник		Група 1 (n = 40)	Група 2 (n = 43)	Група 3 (n = 16)	Група 4 (n = 9)	Контрольна група (n = 40)
IgA, г/л		2,06±0,19	1,58±0,24*	1,43±0,2*	1,07±0,15*	2,3±0,26
IgE, мЕ/мл		74,1±3,2	87,3±2,8*	90,1±4,4*	92,8±3,1*	72,7±6,4
IgM, г/л		1,43±0,51	1,18±0,49	1,04±0,41	0,99±0,4	1,78±0,46
IgG, г/л		11,34±0,26*	10,87±0,34*	9,23±0,27*	9,06±0,42*	12,24±0,31
ЦІК, од.оп.густ.	Великі	165,2±6,4*	172,8±4,1*	124,9±3,7*	132,7±5,2*	93,3±7,2
	Середні	98,4±5,1*	100,7±4,6*	118,3±2,4*	127,1±3,8*	62,8±4,9
	Малі	23,7±5,1	28,3±6,2	34,4±5,8	39,6±6,6	19,6±8,4
Активність системи комплементу, ум.од.СН50		50,1±2,7	43,7±4,2*	40,5±3,8*	38,8±2,9*	54,6±3,5
С3-компонент системи комплементу, г/л		1,1±0,1	0,95±0,1*	0,84±0,09*	0,80±0,17*	1,4±0,2

Примітка: *р<0,05 між показниками пацієнтів та контрольної групи

Наведена таблиця демонструє, щорозвиток корової інфекції відбувається на фоні зниження концентрації в сироватці крові рівню загальних

імуноглобулінів А, М, G та підвищення концентрації загального імуноглобуліну Е, підвищення рівнів циркулюючих імунних комплексів усіх розмірів та зниження загальної активності системи комплемента та її С3-компонента, у порівнянні з даними контрольної групи. У пацієнтів 1 групи, що мали захворювання середнього ступеня тяжкості без пневмонії, у порівнянні з даними контрольної групи, рівень загального IgA знизився у 1,11 рази, рівень загального IgM – у 1,24 рази, рівень загального IgG – у 1,08 рази, рівень загального IgE підвищився у 1,01 рази, рівні великих ЦІК підвищились у 1,77 рази, середніх – у 1,57 рази, малих – у 1,21 рази, активність системи комплемента була у 1,08 рази, а активність С3-компонента системи комплемента – у 1,27 рази нижчою, ніж у осіб контрольної групи. У пацієнтів 2 групи, що мали середньотяжке захворювання з пневмонією, зміни показників були більш значними, у порівнянні з пацієнтами 1 групи, та у порівнянні з особами контрольної групи, були наступними: рівень IgA знизився у 1,46 разів, рівні загальних IgM та IgG знизились, відповідно, у 1,51 та 1,13 разів; рівень IgE підвищився у 1,20 разів, рівні великих, середніх та малих ЦІК підвищились, відповідно, у 1,85, 1,60 та 1,44 рази, відповідно; рівень активності системи комплемента та С3-компонента СК знизились, відповідно, у 1,25 та 1,47 разів. Захворювання тяжкого ступеня тяжкості без пневмонії спостерігалось за наступних, у порівнянні з контрольною групою осіб, змін показників, що вивчалися: рівні загальних IgA, IgM та IgG знизились, відповідно у 1,60, 1,71 та 1,33 рази, рівень IgE підвищився у 1,24 разів, рівні великих ЦІК підвищились у 1,34 рази, середніх – у 1,88 рази та малих – у 1,76 рази, рівень активності системи комплемента знизився у 1,35 рази, С3-компонента СК знизилась у 1,66 рази. Захворювання тяжкого ступеня тяжкості з пневмонією характеризувався наступними змінами рівнів показників, що вивчалися, у порівнянні з даним контрольної групи осіб: рівень IgA знизився у 2,14 разів, рівень IgM знизився у 1,79 рази, а рівень IgG – у 1,35 рази; рівень IgE підвищився у 1,28 разів,

рівні великих, середніх та малих ЦІК підвищились, відповідно, у 1,42, 2,02 та 2,02 рази, відповідно; рівень активності системи комплемента та С3-компонента СК знизились, відповідно, у 1,41 та 1,75 разів.

Звертає на себе увагу той факт, що у групі хворих з середньотяжким перебігом захворювання без пневмонії зміни рівнів імуноглобулінів класів А та Е, а також зниження активності системи комплемента та її С3-компонента були статистично незначущими. Також звертає на себе увагу той факт, що у хворих з середньотяжким перебігом захворювання більш значним було підвищення рівню великих ЦІК, а у пацієнтів з тяжким перебігом захворювання – середніх. Підвищення рівню малих циркулюючих імунних комплексів у всіх групах пацієнтів було статистично незначущим. Також цікавим є той факт, що у всіх групах пацієнтів зниження рівню загальних ІgМ було статистично незначущим.

На 10й день перебування у стаціонарі у пацієнтів усіх груп була виявлена тенденція до підвищення рівнів ІgА, ІgМ та ІgG, активності системи компліменту та С3-компоненти СК та тенденція до зниження рівнів ІgЕ та циркулюючих імунних комплексів усіх розмірів. Найгірша динаміка спостерігалась у пацієнтів 4 групи, що мали тяжкий ступінь тяжкості з пневмонією. У пацієнтів цієї групи рівень ІgА підвищився у 1,04 рази та залишався у 2,05 рази нижчим, ніж у контрольній групі, рівні ІgМ та ІgG підвищились у 1,49 та 1,18 рази та залишались, відповідно, у 1,20 та 1,14 рази нижчими за показники контрольної групи; рівень активності системи комплемента підвищився у 1,03 рази а рівень активності С3-компоненту СК – у 1,11 разів та залишались у 1,36 та, відповідно, 1,57 рази нижчими, ніж у осіб контрольної групи; рівні ІgЕ, великих, середніх та малих ЦІК знизились, відповідно, у 1,02, 1,04 та 1,16 разів та залишались у 1,39, 1,95 та 1,74 рази вищими, ніж у осіб контрольної групи. У пацієнтів 1 групи рівні ІgА, ІgМ, ІgG, активності системи комплемента С3-компоненту СК підвищились, відповідно у 1,82, 1,43, 1,34, 1,18 та 1,72 рази, та перевищували

значення осіб контрольної групи у, відповідно, 1,63, 1,15, 1,24, 1,08 та 1,35 рази; рівень IgE у цієї групи пацієнтів знизився у 1,02 рази та досяг значення контрольної групи осіб, рівні великих, середніх та малих ЦІК знизилась у 1,51, 1,28 та 1,16 рази, відповідно, та перевищували значення контрольної групи у, відповідно, 1,16, 1,22 та 1,04 рази. У пацієнтів 2 групи, що мали захворювання середнього ступеня тяжкості з пневмонією, рівень IgE знизився у 1,11 рази та перевищував значення контрольної групи у 1,08 рази, рівні великих, середніх та малих ЦІК знизились, відповідно, у 1,35, 1,18 та 1,21 рази та перевищували значення контрольної групи осіб у 1,37, 1,36 та 1,19 рази; рівень IgA підвищився у 1,34 рази та став у 1,08 рази нижчим, ніж у осіб контрольної групи, рівні IgM та G підвищились, відповідно, у 1,50 та 1,12 рази та досягли значень контрольної групи осіб; активність системи комплементу підвищилась у 1,19 рази та стала у 1,05 рази нижчою, за показники контрольної групи. А рівень активності С3-компоненту СК підвищився у 1,68 рази та став у 1,14 рази вищим, ніж у контрольної групи осіб. У пацієнтів, що мали тяжкий ступінь тяжкості захворювання без пневмонії (група 3), рівні IgA, IgM та IgG, активності системи комплементу С3-компоненту СК підвищились, відповідно у 1,16, 1,47, 1,25, 1,15 та 1,21 рази та стали у 1,38, 1,16, 1,05, 1,17 та 1,37 рази нижчими за показники контрольної групи; рівні IgE, великих, середніх та малих ЦІК знизились, відповідно, у 1,03, 1,11, 1,21 та 1,19 рази та стали у 1,20, 1,02, 1,55 та 1,47 рази вищими, ніж значення контрольної групи осіб, відповідно.

Аналіз динаміки показників, що вивчались, на 10й день перебування у стаціонарі представлено у табл. 6.2 та на рис. 6.1, 6.2, 6.3 та 6.4.

Таблиця 6.2

**Рівні загальних імуноглобулінів А, М, G та Е, ЦІК, активність системи комплементу та її С3-компонента
пацієнтів 1-4 груп у 1й та 10 день перебування у стаціонарі**

Група / Показник		Група 1 (n = 40)		Група 2 (n = 43)		Група 3 (n = 16)		Група 4 (n = 9)		Контрольна група (n = 40)
День перебування у стаціонарі		1 ^й день	10 ^й день	1 ^й день	10 ^й день	1 ^й день	10 ^й день	1 ^й день	10 ^й день	
IgA, г/л		2,06±0,19	3,74±0,31 ^{**} ,‡	1,58±0,24 [*]	2,12±0,3	1,43±0,2 [*]	1,67±0,19	1,07±0,15 [*]	1,12±0,22 [‡]	2,3±0,26
IgE, мЕ/мл		74,1±3,2	72,6±4,3	87,3±2,8 [*]	78,6±5,9	90,1±4,4 [*]	87,3±2,8	92,8±3,1 [*]	91,7±2,9	72,7±6,4
IgM, г/л		1,43±0,51	2,04±0,34	1,18±0,49	1,76±0,45	1,04±0,41	1,53±0,56	0,99±0,4	1,48±0,47	1,78±0,46
IgG, г/л		11,34±0,26 [*]	15,21±0,29 ^{**} ,‡	10,87±0,34 [*]	12,20±0,41 ^{**}	9,23±0,27 [*]	11,62±0,3 ^{**}	9,06±0,42 [*]	10,75±0,27 ^{**} ,‡	12,24±0,31
ЦІК, од.оп.густ.	Великі	165,2±6,4 [*]	108,7±8,1	172,8±4,1 [*]	127,4±3,6 ^{**} ,‡	124,9±3,7 [*]	112,8±6,6 [‡]	132,7±5,2 [*]	129,6±6,3 [‡]	93,3±7,2
	Середні	98,4±5,1	76,5±3,3 ^{**} ,‡	100,7±4,6 [*]	85,3±5,8 ^{**} ,‡	118,3±2,4 [*]	97,4±3,2 ^{**} ,‡	127,1±3,8 [*]	122,4±4,7 [‡]	62,8±4,9
	Малі	23,7±5,1	20,4±6,2	28,3±6,2	23,4±7,7	34,4±5,8	28,9±6,7	39,6±6,6	34,2±6,1	19,6±8,4
Активність системи комплементу, ум.од.СН50		50,1±2,7	59,3±2,8 ^{**}	43,7±4,2 [*]	52,1±3,3	40,5±3,8 [*]	46,7±4,1	38,8±2,9 [*]	40,1±3,7 [‡]	54,6±3,5
С3-компонент системи комплементу, г/л		1,1±0,1	1,9±0,14 ^{**} ,‡	0,95±0,1 [*]	1,6±0,2 ^{**}	0,84±0,09 [*]	1,02±0,1	0,80±0,17 [*]	0,89±0,08 [‡]	1,4±0,2

Примітка: * $p < 0,05$ між показниками пацієнтів на 1й день перебування у стаціонарі та контрольної групи; ** $p < 0,05$ між показниками пацієнтів на 1й та 10й дні перебування у стаціонарі; ‡ $p < 0,05$ між показниками пацієнтів на 10й день перебування у стаціонарі та контрольної групи.

Рисунок 6.1

Динаміка рівнів загальних імуноглобулінів А, М, G та E пацієнтів 1 та 2 груп у 1й та 10й день перебування у стаціонарі

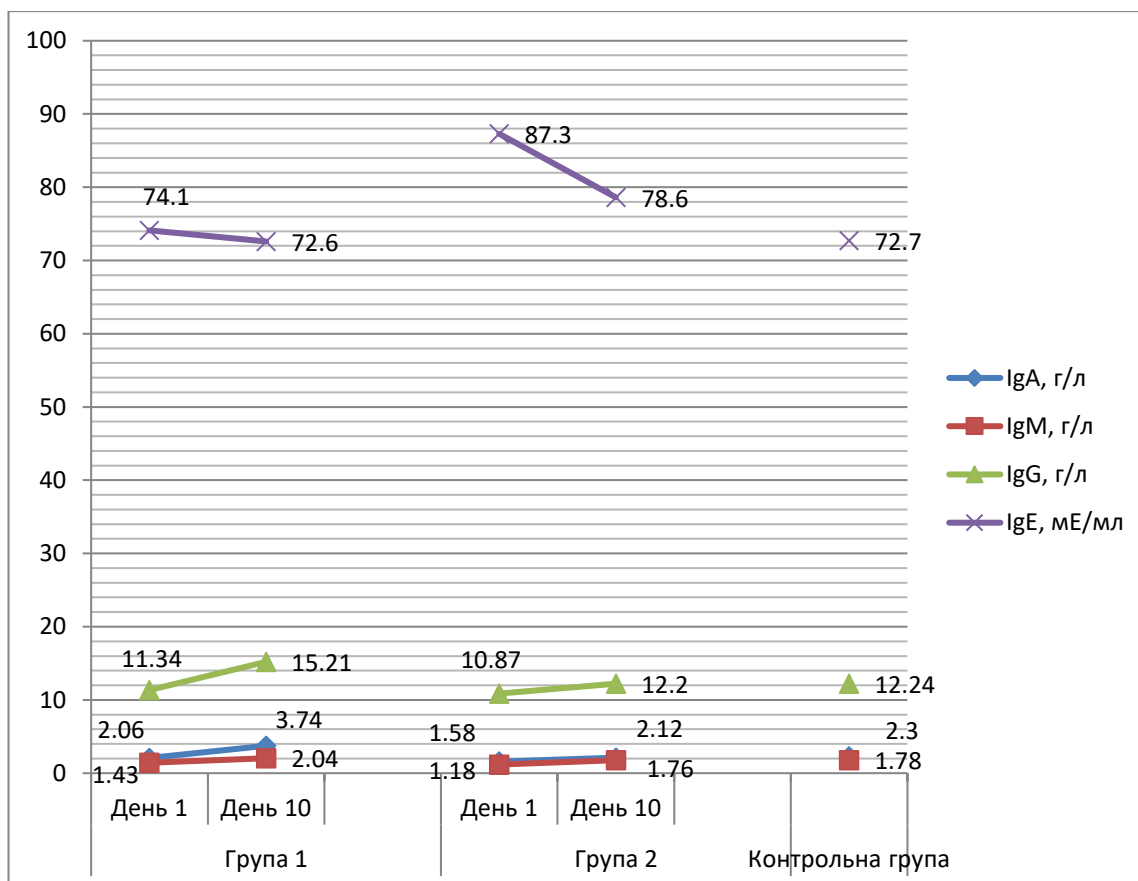


Рисунок 6.2

**Динаміка рівнів загальних імуноглобулінів А, М, G та Е пацієнтів
3 та 4 груп у 1й та 10й день перебування у стаціонарі**

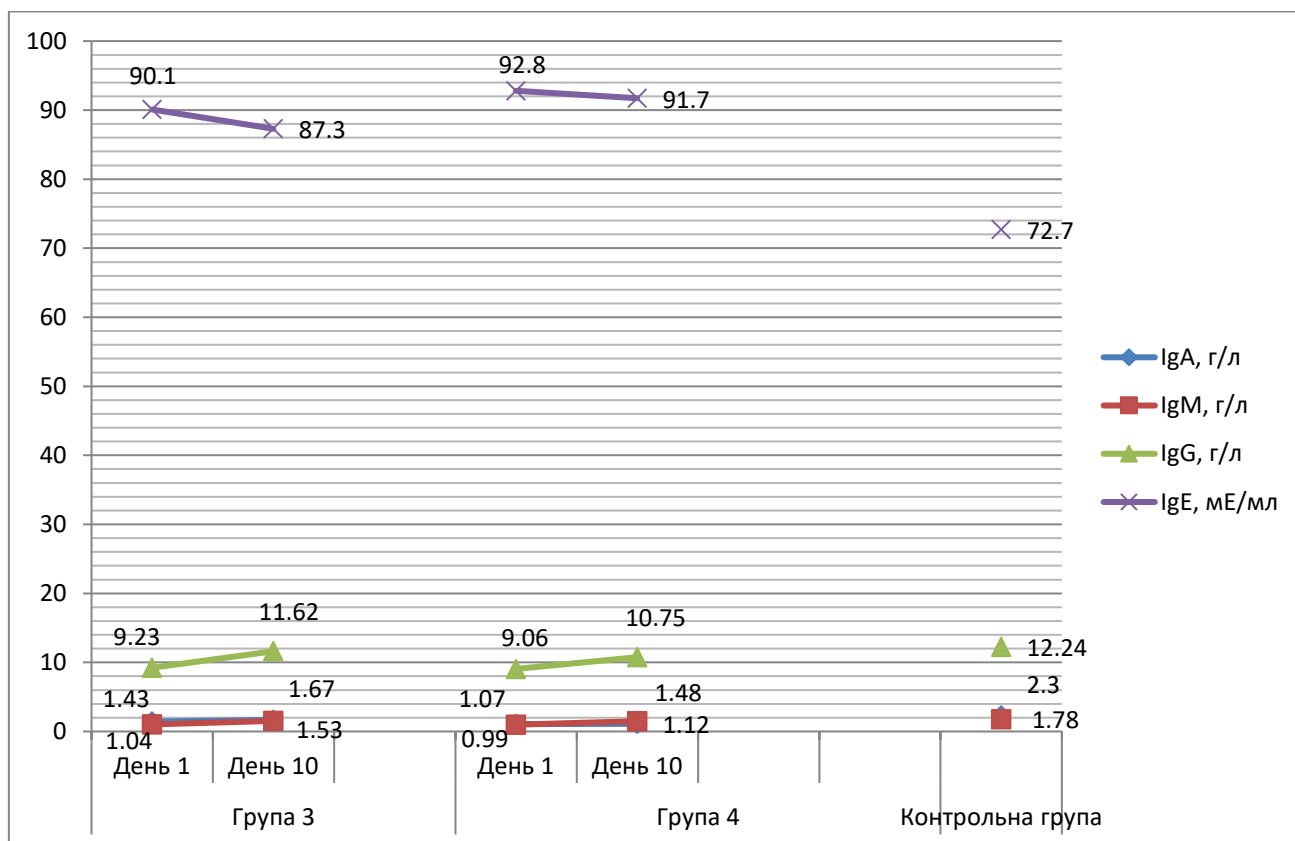


Рисунок 6.3

**Динаміка активності системи комплемента та С3-компонента
комплементу пацієнтів 1-4 груп у 1й та 10й день перебування у
стаціонарі**

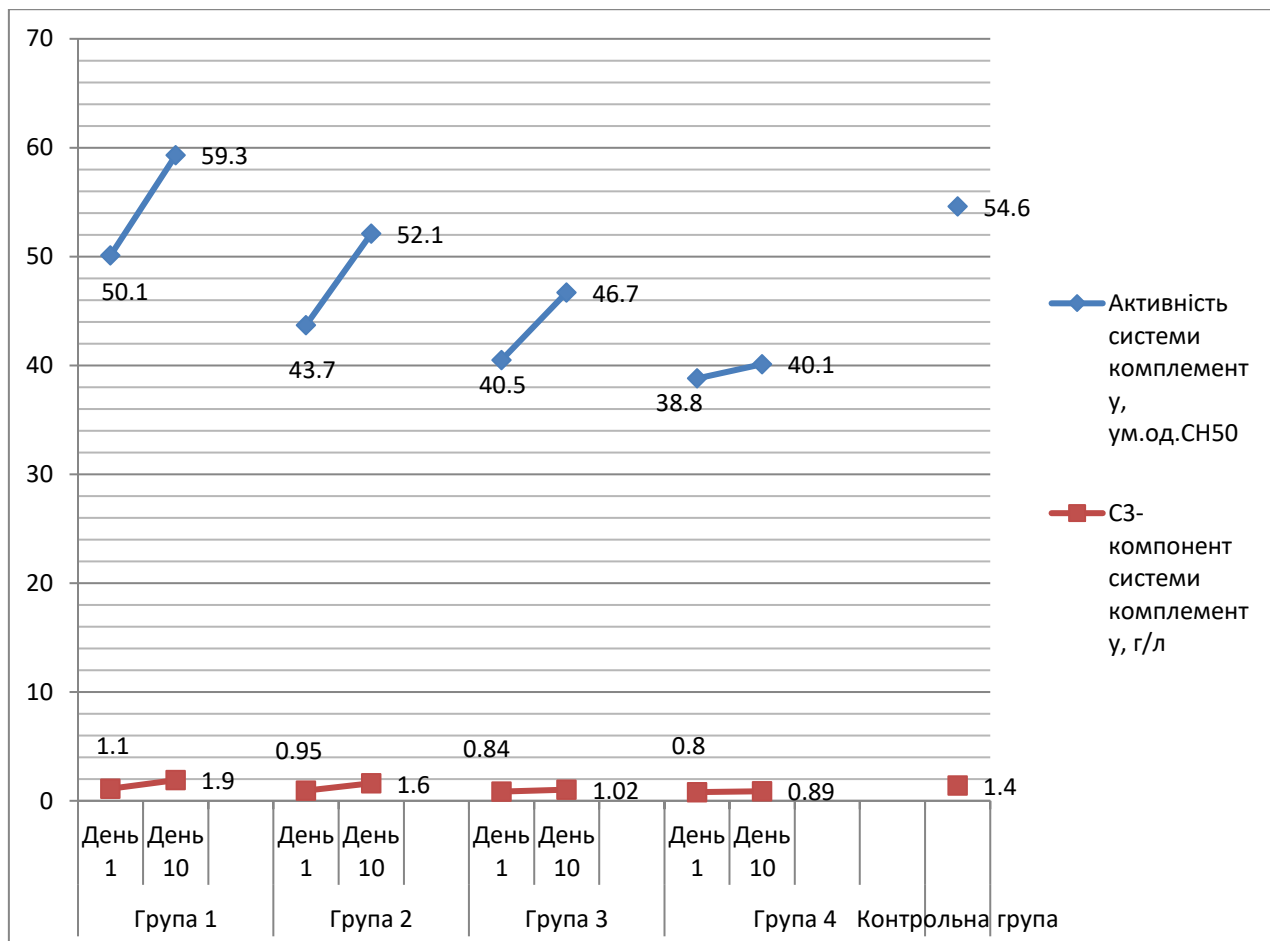
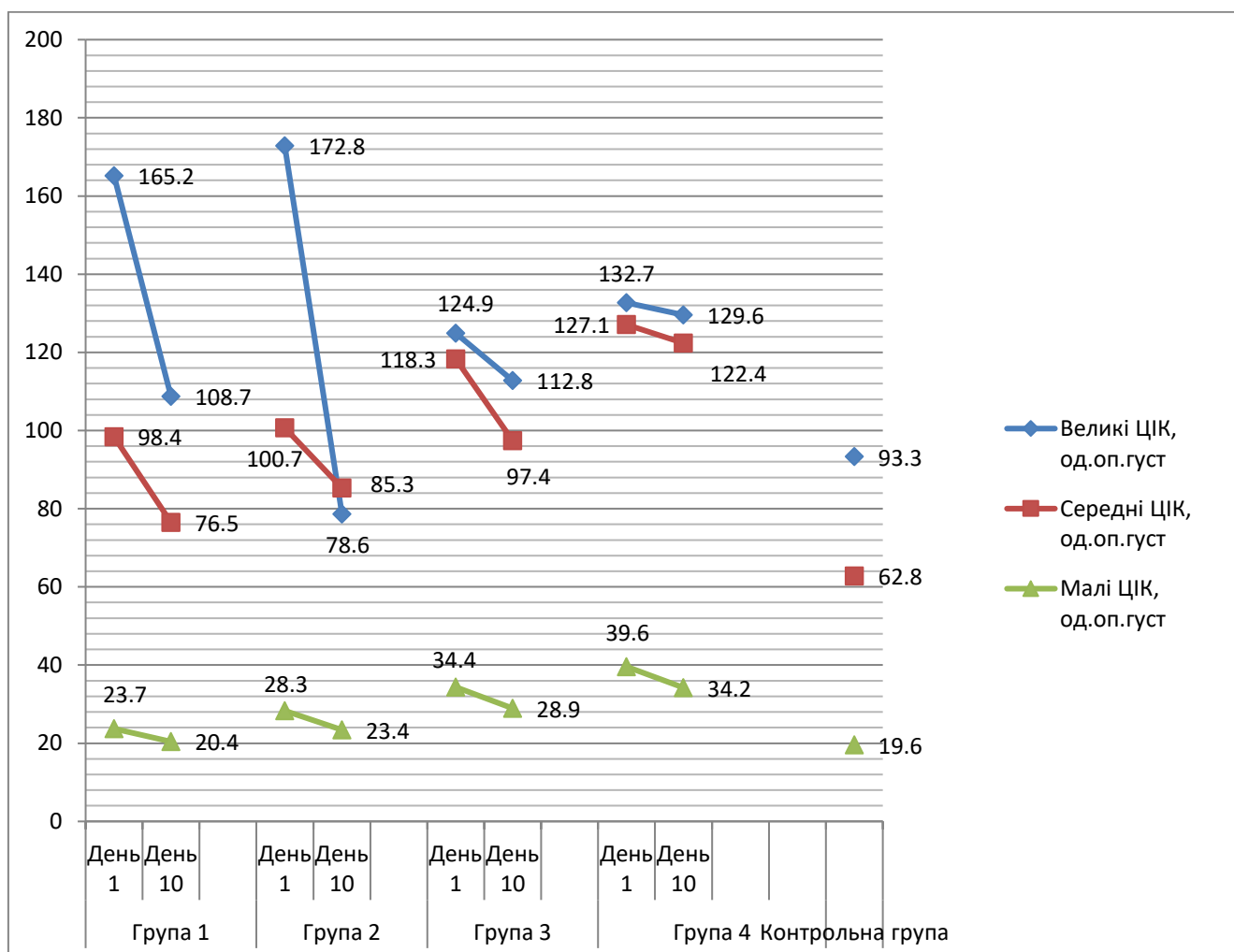


Рисунок 6.4

**Динаміка рівнів циркулюючих імунних комплексів пацієнтів
1-4 груп у 1й та 10й день перебування у стаціонарі**



Таким чином встановлено, що корова інфекція у дорослих розвивається на фоні низьких рівнів загального імуноглобуліну А, М та G, активності комплемента та, зокрема, С3-компонента комплемента та підвищення рівнів загального імуноглобуліну Е та циркулюючих імунних комплексів усіх розмірів.

РОЗДІЛ 7

АУТОІМУННІ РЕАКЦІЇ ПРИ КОРОВІЙ ІНФЕКЦІЇ РІЗНОГО СТУПНЯ ТЯЖКОСТІ

Встановлено, що кір має імуносупресивний вплив на організм-хазяїн, що може призвести до загострення різноманітних хронічних та аутоімунних захворювань.

Враховуючи брак сучасних даних щодо рівнів аутоантитіл у пацієнтів з кором різного ступіня тяжкості уявлялось цікавим дослідження аутоімунних маркерів у цієї групи пацієнтів, що може бути використане для прогнозування та попередження розвитку та активізації аутоімунних реакцій.

Всім пацієнтам, включеним у дослідження, на 1^й та 10^й день перебування у стаціонарі проводилося визначення рівнів аутоантитіл до нативної ДНК (ADNA2), мікросом печінки та нирок (anti-LKM-1), а також антитіл до фосфоліпідів клітинних мембран.

Було встановлено, що у пацієнтів усіх груп у день надходження до стаціонару спостерігалось підвищення рівня аутоантитіл до нативної ДНК, мікросом печінки та нирок, а також фосфоліпідних антитіл (табл.6.1). Найвищий рівень вказаних показників було виявлено у пацієнтів 4 групи, у яких їх рівні були вірогідно вищими, ніж у осіб контрольної групи та підвищились у 1,59; 1,28 та 1,63 разів, відповідно. У хворих 1-3 груп у день надходження до стаціонару рівні аутоантитіл були декілько нижчими, ніж у пацієнтів 4 групи, але достовірно вищими, ніж у контрольній групі осіб ($p < 0,05$). У пацієнтів 1 групи вони підвищились у 1,29; 1,24; та 1,23 разів, відповідно; у пацієнтів 2 групи – у 1,31; 1,26 та 1,25 разів, відповідно; а у пацієнтів 3 групи у 1,36; 1,27 та 1,39 разів, відповідно. Слід зазначити, що

вивчені показники не виходили за межі референсних значень. Проте у пацієнтів 3 та 4 груп, що мали тяжкий ступінь тяжкості захворювання, вміст аутоантитіл в сироватці крові знаходився в межах верхніх пограничних значень; у пацієнтів 3 групи – у 38% пацієнтів, у пацієнтів 4 групи – у 66% пацієнтів. У пацієнтів 1 та 2 груп рівні аутоантитіл у верхніх пограничних межах визначались, відповідно, у 16% та 27% пацієнтів. Рівні аутоантитіл у пацієнтів 1-4 груп, наведені у табл. 7.1

Таблиця 7.1.

**Показники рівнів аутоантитіл у пацієнтів 1-4 груп у день
надходження до стаціонару**

	ADNA2, МО/мл	anti-LKM-1, МО/мл	Антитіла до фосфоліпідів клітинних мембран, МО/мл
1 група (n = 20)	6,81±0,56	7,58±0,26*	4,07±0,14*
2 група (n = 20)	6,94±0,27*	7,69±0,71	4,15±0,28
3 група (n = 16)	7,19±0,57*	7,78±0,44*	4,62±0,34*
4 група (n = 9)	8,42±0,86*	7,80±0,58	5,42±0,43*
Контрольна група (n = 20)	5,27±0,53	6,10±0,60	3,31±0,32

* $p > 0,05$ між показниками груп 1-4 та показниками контрольної групи

Вивчення рівнів аутоантитіл в сироватці крові в динаміці, на 10й день перебування у стаціонарі, продемонструвало, що у всіх групах пацієнтів відбувалось зниження рівнів усіх аутоантитіл. У пацієнтів 1 групи рівень ADNA2 знизився у 1,32 рази; рівень anti-LKM-1 знизився у 1,23 рази, а рівень аутоантитіл до фосфоліпідів клітинних мембран – у 1,28 рази. У пацієнтів 2 групи рівні аутоантитіл знизились, відповідно у 1,31; 1,25 та 1,19 рази. У пацієнтів 3 групи рівень ADNA2 знизився у 1,36 рази; рівень anti-LKM-1 – у 1,27 рази, рівень аутоантитіл до фосфоліпідів клітинних мембран – у 1,40 рази. У

пацієнтів 4 групи рівень ADNA2 знизився у 1,30 рази та залишався у 1,22 рази вищим, ніж у осіб контрольної групи; рівень anti-LKM-1 знизився у 1,19 разів та залишався у 1,07 рази вищим, ніж у осіб контрольної групи, рівень аутоантитіл до фосфоліпідів клітинних мембран – у 1,26 рази та залишався у 1,29 рази вищим, ніж у осіб контрольної групи. Динаміка змін рівнів аутоантитіл приведені у табл.7.2 та на рис. 7.2.

Таблиця 7.2.

**Рівні аутоімунних маркерів у пацієнтів 1-4 груп на 1й та 10й
дні перебування у стаціонарі**

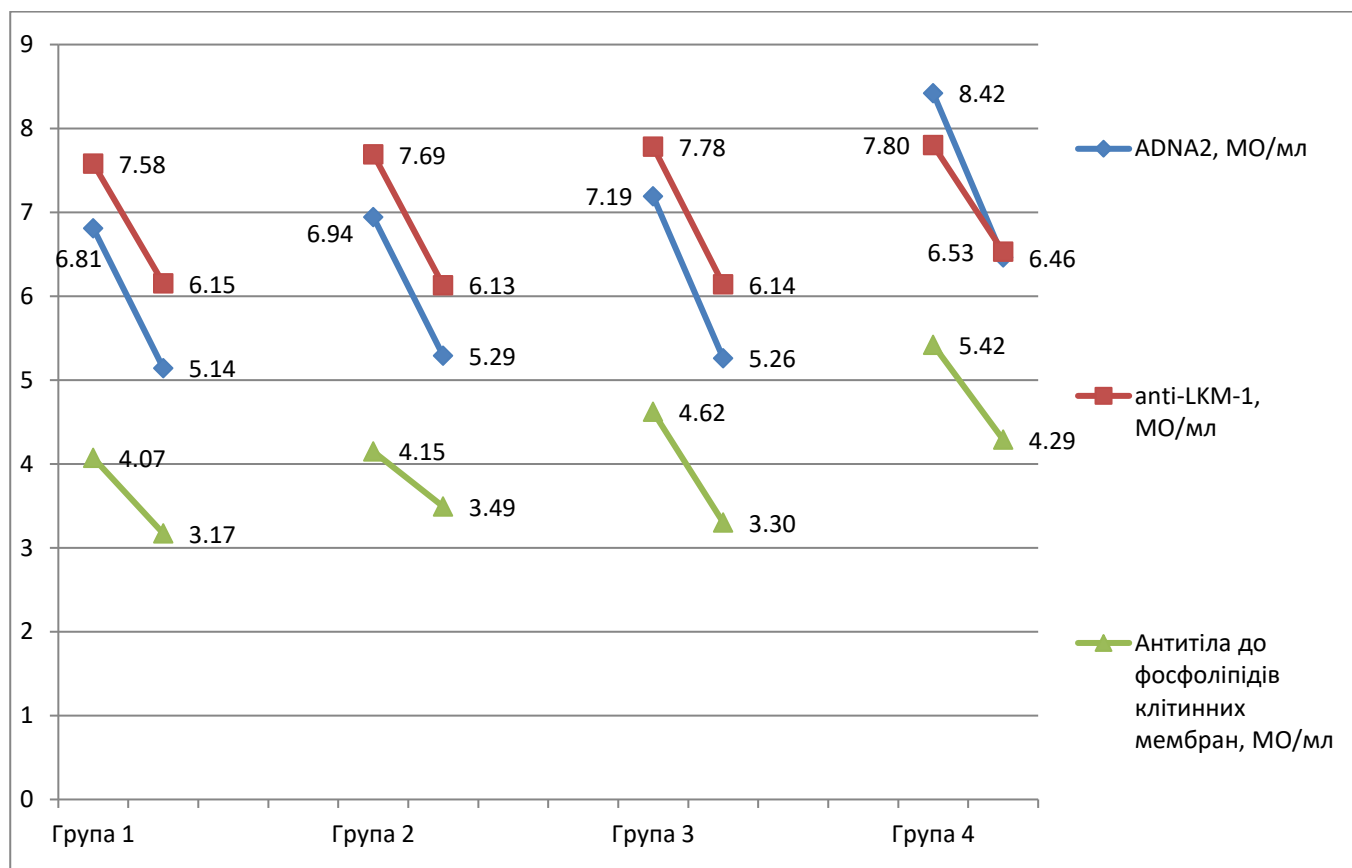
	День знаходження у стаціонарі	Антиіла до нативної ДНК (ADNA2), МО/мл	Антитіла до мікросом печінки та нирок IgG (anti-LKM-1), МО/мл	Антитіла до фосфоліпідів клітинних мембран (IgM, IgG), МО/мл
1 група (n = 20)	1 ^й день	6,81±0,56	7,58±0,26*	4,07±0,14*
	10 ^й день	5,14±0,53**	6,15±0,29**	3,17±0,18**
2 група (n = 20)	1 ^й день	6,94±0,27*	7,69±0,71	4,15±0,28
	10 ^й день	5,29±0,24**	6,13±0,55	3,49±0,24
3 група (n = 16)	1 ^й день	7,19±0,57*	7,78±0,44*	4,62±0,34*
	10 ^й день	5,26±0,35**	6,14±0,29**	3,30±0,19**
4 група (n = 9)	1 ^й день	8,42±0,86*	7,80±0,58	5,42±0,43*
	10 ^й день	6,46±0,60	6,53±0,34	4,29±0,42
Контрольна група (n = 20)		5,27±0,53	6,1±0,60	3,31±0,32

Примітка: * p<0,05 між показниками хворих та контрольної групи на 1й день перебування у стаціонарі, **

p<0,05 між показниками на 1й та 10й дні перебування у стаціонарі, †p<0,05 між показниками хворих та контрольної групи на 10й дні перебування у стаціонарі.

Рисунок 7.2.

**Динаміка змін рівнів аутоантитіл в сироватці крові у
пацієнтів 1-4 груп на 1 та 10 день перебування у стаціонарі**



Отримані дані свідчать, що при розвитку корової інфекції на тлі активізації загального та специфічного імунітету спостерігається активізація аутоімунних реакцій.

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

Результати досліджень даного розділу наведено у публікаціях здобувача [4].

РОЗДІЛ 8

ОСОБЛИВОСТІ ЕКСПРЕСІЇ TOLL-LIKE РЕЦЕПТОРІВ 9 ТИПУ НА ІМУНОКОМПЕТЕНТНИХ КЛІТИНАХ ПЕРЕФЕРІЙНОЇ КРОВІ ПАЦІЄНТІВ З КОРОВОЮ ІНФЕКЦІЄЮ ТА АНАЛІЗ КОРЕЛЯЦІЙНИХ ЗВ'ЯЗКІВ МІЖ РІВНЯМИ ОСНОВНИХ ЦИТОКІНІВ ТА РІВНЕМ ЕКСПРЕСІЇ TOLL-LIKE РЕЦЕПТОРІВ 9 ТИПУ

8.1 Особливості експресії Toll-like рецепторів 9 типу на імунокомпетентних клітинах периферійної крові

Вроджена імунна відповідь є першим етапом захисту організму від проникнення патогенів і вважається еволюційно консервативною та філогенетично давньою ланкою імунної системи.

При проведенні дослідження рівнів експресії Toll-like рецепторів 9 типу було виявлено підвищення його у пацієнтів з середньотяжким перебігом та зниження у пацієнтів з тяжким перебігом захворювання у порівнянні з особами контрольної групи (Табл. 8.1).

Таблиця 8.1.

**Рівні експресії TLR9, показники цитокінового профілю та специфічної імунної відповіді пацієнтів 1-4 груп у
день надходження до стаціонару**

Показник	TLR9 ⁺ CD123 ⁺ , %	ІНФ α , пг/мл	ІНФ γ , пг/мл	ІЛ-1, пг/мл	ІЛ-6, пг/мл	ІЛ-4, пг/мл	ІЛ-10, пг/мл	IgM, од. ОЩ	IgA, пг/мл	IgG, пг/мл	Авідність, %
Група 1 (n = 20)	2,13 $\pm$ 0,34*	109,26 $\pm$ 6,74*	102,24 $\pm$ 4,41*	99,8 $\pm$ 26,83*	142,9 $\pm$ 21,05*	92,9 $\pm$ 5,88*	68,59 $\pm$ 6,02*	0,21 $\pm$ 0,06*	0,15 $\pm$ 0,06	1,22 $\pm$ 0,13	86,34 $\pm$ 1,16*
Група 2 (n = 20)	1,65 $\pm$ 0,26*	92,52 $\pm$ 2,21*	72,97 $\pm$ 3,45*	81,7 $\pm$ 9,87*	118,0 $\pm$ 17,84*	74,4 $\pm$ 7,04*	53,1 $\pm$ 4,42*	0,31 $\pm$ 0,06*	0,1 $\pm$ 0,02	1,14 $\pm$ 0,1	79,91 $\pm$ 1,51*
Група 3 (n = 16)	0,73 $\pm$ 0,07	66,06 $\pm$ 3,54*	54,27 $\pm$ 2,66*	68,10 $\pm$ 7,71*	70,71 $\pm$ 7,54*	36,84 $\pm$ 4,79*	21,22 $\pm$ 2,24	0,69 $\pm$ 0,09*	0,07 $\pm$ 0,02	0,84 $\pm$ 0,11*	68,54 $\pm$ 1,59*
Група 4 (n = 9)	0,62 $\pm$ 0,04	35,74 $\pm$ 3,95	37,32 $\pm$ 3,94	26,37 $\pm$ 2,33	37,01 $\pm$ 9,00	25,59 $\pm$ 4,92	19,71 $\pm$ 2,73	0,86 $\pm$ 0,13*	0,05 $\pm$ 0,01*	0,74 $\pm$ 0,10*	53,2 $\pm$ 2,02*
Контрольна група (n = 20)	0,84 $\pm$ 0,02	38,08 $\pm$ 2,34	40,7 $\pm$ 2,29	25,49 $\pm$ 1,88	36,42 $\pm$ 2,02	24,59 $\pm$ 2,02	18,56 $\pm$ 1,66	0	0,17 $\pm$ 0,05	1,47 $\pm$ 0,13	94,05 $\pm$ 0,47

* p<0,05 між показниками хворих та контрольної групи

Наведена таблиця демонструє, що в пацієнтів 1 та 2 груп, що мали нормореактивний тип цитокінового реагування та достовірно вищі рівні специфічних до кору IgA та IgG, рівень експресії TLR9 на мононуклеарах периферійної крові був вищим, ніж у осіб контрольної групи: у пацієнтів 1 групи – 2,53 разів, а у пацієнтів 2 групи – у 1,96 разів. У пацієнтів 3 групи, що мали дисоціативний тип цитокінового реагування та низькі рівні специфічних до кору IgA та IgG, у порівнянні з пацієнтами 1 та 2 груп, рівень експресії TLR9 був, відповідно, у 1,29 та 2,26 рази нижчий, ніж у осіб 1 та 2 груп, та у 1,15 рази нижчим, ніж у осіб контрольної групи. У пацієнтів 4 групи, що мали гіпореактивний тип цитокінового реагування та низькі рівні специфічних до кору IgA та IgG, рівень експресії TLR9 був у 3,43, 2,66 та 1,18 рази нижчим, ніж у пацієнтів 1, 2 та 3 груп, відповідно, та у 1,35 рази нижчим, ніж у осіб контрольної групи. Показник експресії TLR9 у цієї групи пацієнтів був у 1,35 рази нижчий, ніж у осіб контрольної групи.

Звертає на себе увагу той факт, що серед пацієнтів з нормореактивним типом цитокінового реагування у пацієнтів 2 групи, у яких захворювання характеризувалось середнім ступенем тяжкості але супроводжувалось розвитком пневмонії, підвищення рівню експресії TLR9 було менш значним, у порівнянні з пацієнтами 1 групи, що ускладнень не мали. Також звертає на себе увагу значне зниження рівню експресії TLR9 у пацієнтів 4 групи, що мали тяжкий ступінь тяжкості захворювання з розвитком позагоспітальної пневмонії.

Отримані дані свідчать, що при середньотяжкому перебігу корової інфекції спостерігається більш високий рівень експресії TLR9 в порівнянні зі здоровими особами, а при тяжкому перебігу інфекції більш низький рівень експресії TLR9.

8.2 Аналіз кореляційних зв'язків між рівнями основних цитокінів та рівнем експресії Toll-like рецепторів 9 типу

8.2.1 Прогноз приналежності до групи

У роботі для побудови прогнозу приналежності до групи (від 1 до 4) використовувалися узагальнені лінійні моделі (generalized linear mixed model – GLMM) [Stroup W.W.]. Даний тип статистичної моделі забезпечує високу гнучкість при розробці та дослідженні нових моделей, оскільки пошук зв'язків проводиться на рівні середніх значень змінних показників, їх дисперсій та коваріацій. Лінійний предиктор GLMM комбінує фіксовані (β) випадкові (v) ефекти у вигляді

$$\eta = X\beta + Zv ,$$

де η – лінійний предиктор GLMM; β – фіксовані ефекти, які враховуються у моделі; v – випадкові ефекти, які враховуються у моделі; X – матриця фіксованих ефектів, що розшукується у моделі; Z – матриця випадкових ефектів, що розшукується у моделі.

Досліджувані показники, щодо яких проводиться прогнозування, виглядає наступним чином:

$$y = \eta + \varepsilon ,$$

де y – досліджувані показники, щодо яких проводиться прогнозування; ε – вектор залишків. Тоді очікувані величини GLMM виглядає так:

$$E(y|\eta) = g^{-1}(X\beta + Zv) = g^{-1}(\eta) ,$$

а зв'язок між досліджуваними величинами та предиктором розшукується за допомогою GLMM у вигляді

$$y|\eta \sim (g^{-1}(\eta), R) .$$

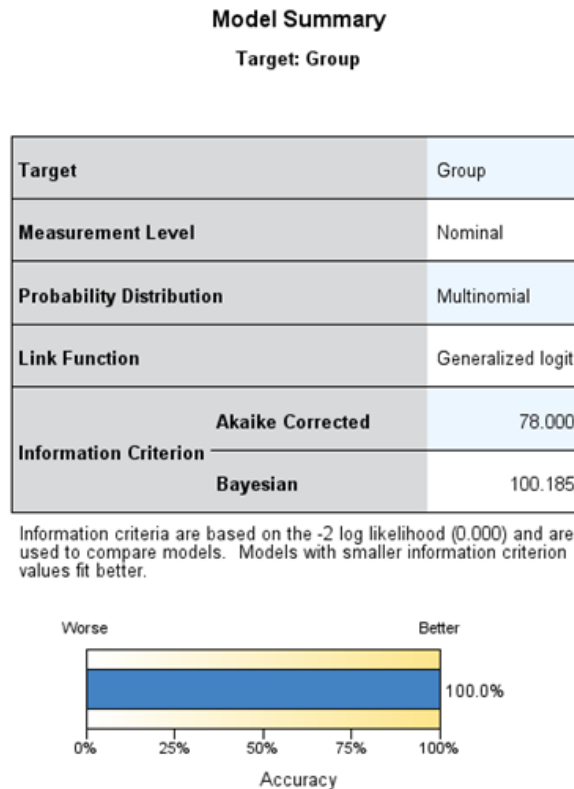
Наведений вище вираз означає, що розподіл досліджуваної величини у визначається передбаченням η з середнім значенням $g^{-1}(\eta)$ та варіацією R . Вся процедура GLMM реалізована у вигляді відповідної функції пакету IBM SPSS Statistics.

В якості досліджуваної величини, яку ми прогнозуємо у роботі, використовується факт приналежності до групи(1-4). У даному випадку це у для GLMM.

Загальні характеристики моделі наведені на рис. 8.1

Рисунок 8.1

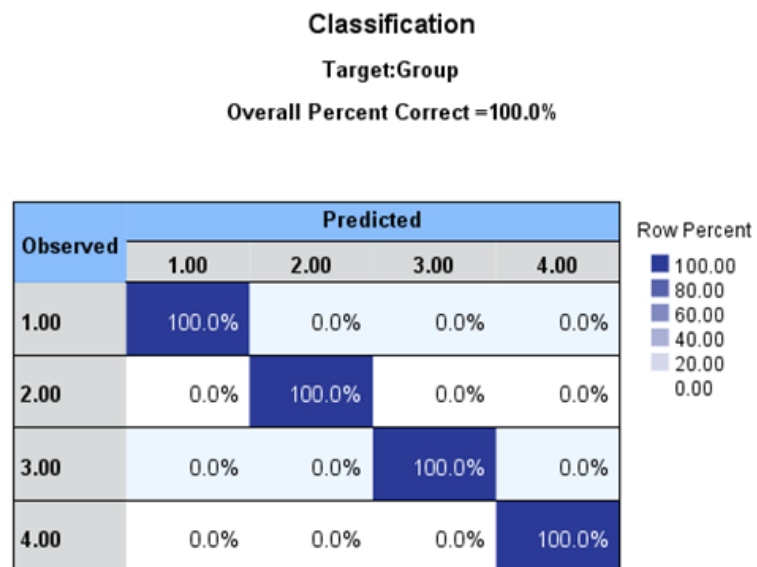
Загальні характеристики моделі



Якість класифікації досліджуваних показників становить 100% та наводиться на рис.8.2.

Рисунок 8.2

Якість класифікації



Проведений аналіз статистичної значущості обраних змінних моделі демонструє, що її рівень становить $p < 0,0001$ (Рис. 8.3).

Рисунок 8.3

Статистична значущість досліджуваних показників

Source	F	df1	df2	Sig.
Corrected Model ▼	3,491.234	15	47	.000
VAR00001	7,702.043	3	47	.000
VAR00007	951.389	3	47	.000
VAR00008	466.357	3	47	.000
VAR00010	4,696.675	3	47	.000
VAR00011	1,430.970	3	47	.000

Probability distribution: Multinomial
Link function: Generalized logit

8.2.2. Кореляційний зв'язок між рівнем експресії Toll-like рецепторів 9 типу та рівнем експресії основних цитокінів

Для виявлення наявності можливих кореляційних зв'язків між окремими досліджуваними показниками ми провели системний аналіз з використанням методу кореляційних структур та розрахунку показника кореляції Пірсона.

У таблиці 8.2 наведено показники кореляції TLR9 з показниками основних цитокінів по групах на 1й та 10й дні перебування у стаціонарі (у таблиці наведено лише статистично значущі кореляції на рівні $p < 0,05$).

Таблиця 8.2

Кореляція TLR9 з показниками основних цитокінів на 1й та 10й дні перебування у стаціонарі у пацієнтів 1-4 груп

TLR 9	ІНФ α на 1й день перебуван ня у стаціонарі	ІНФ γ на 1й день перебуван ня у стаціонарі	ІНФ α на 10й день перебуван ня у стаціонарі	ІНФ γ на 10й день перебуван ня у стаціонарі	ІЛ-1 β на 1й день перебуван ня у стаціонарі	ІЛ-6 на 1й день перебуван ня у стаціонарі	ІЛ-4 на 1й день перебуван ня у стаціонарі	ІЛ-10 на 1й день перебуван ня у стаціонарі	ІЛ-1 β на 1й день перебуван ня у стаціонарі	ІЛ-6 на 1й день перебуван ня у стаціонарі
Груп а 1 (n = 20)	0,80	-	0,59	-	0,79	0,95	-	-0,48	0,75	0,81
Груп а 2 (n = 20)	0,79	0,65	0,67	0,86	0,49	0,79	-	-	0,55	0,79
Груп а 3 (n = 16)	0,77	0,51	0,57	0,50	0,53	0,81	-	-	-	0,77
Груп а 4 (n = 9)	0,74	-	0,79	-	-	0,93	-0,76	-	-	0,93
Усі груп и (n = 68)	0,75	0,59	0,72	0,59	0,70	0,90	-	-	0,51	0,59

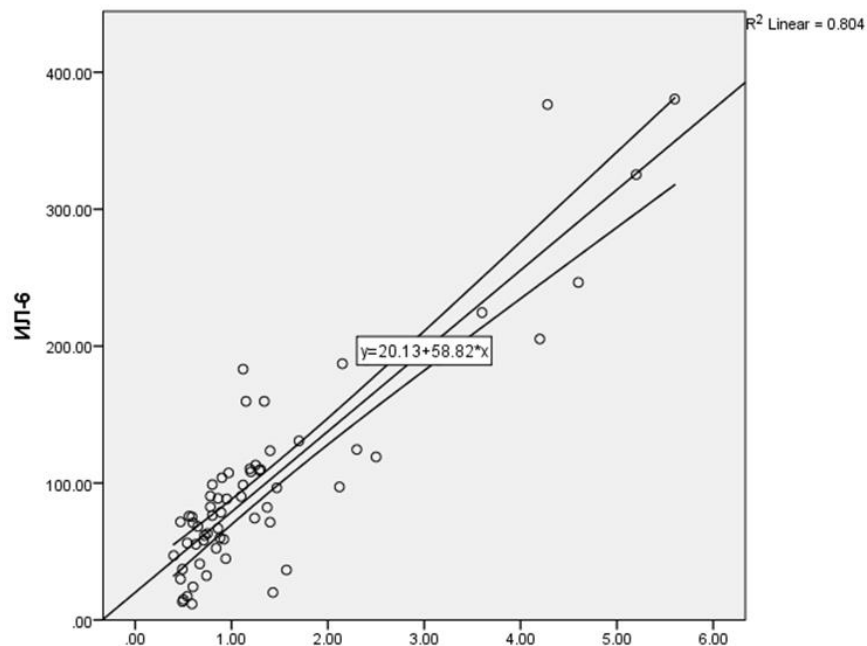
Наведена таблиця демонструє наявність сильного кореляційного зв'язку між рівнем експресії TLR9 та рівнем експресії ІЛ-6, що може бути описаний наступним регресійним рівнянням з рівнем значущості $p < 0,05$:

$$\text{TLR9} = 0,014 * \text{ІЛ-6} + 0,05.$$

Кореляційні зв'язки продемонстровані на рис. 8.4.

Рисунок 8.4

Графік лінійної регресії ІЛ-6 - TLR9



8.2.3. Дискримінантний аналіз

Шляхом проведення дескримінантного аналізу підтверджуємо, що вибірка дійсно представлена 4 групами з $p < 0,001$ (табл. 8.2).

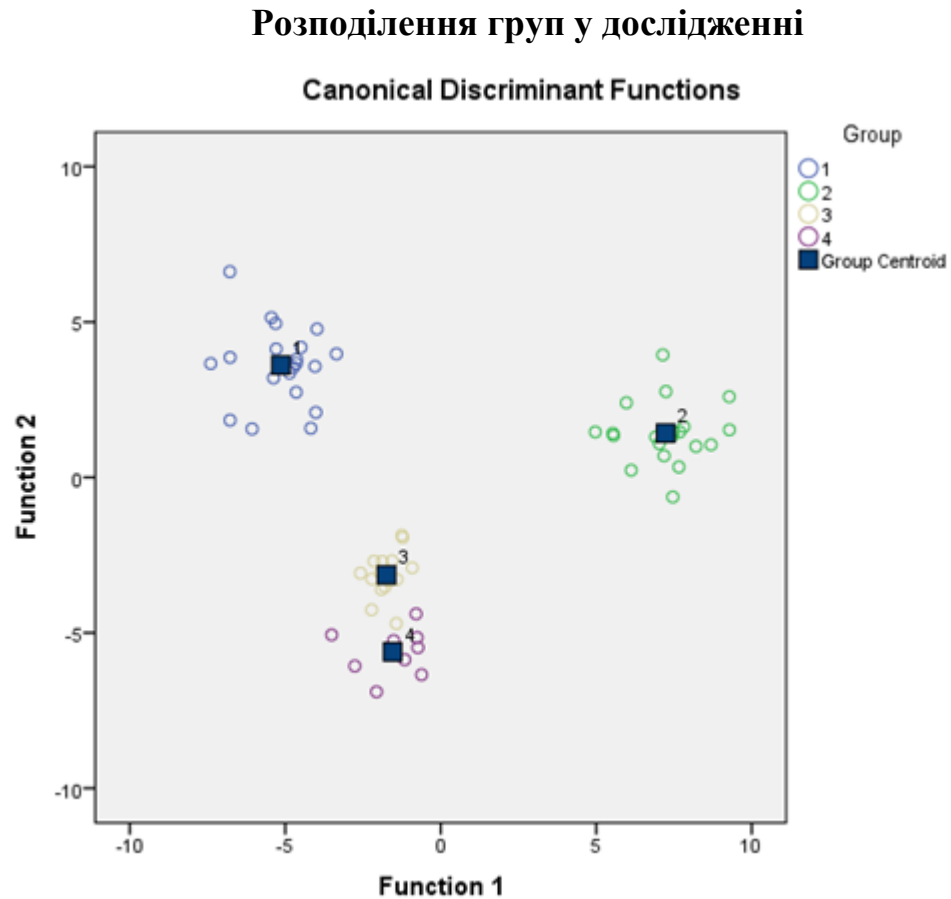
Таблиця 8.3

Wilks' Lambda				
Test of Function(s)	Wilks' Lambda	Chi-square	df	Sig.
1 through 3	.002	360.165	39	.000
2 through 3	.042	175.301	24	.000
3	.560	32.216	11	.001

Розподілення груп у дослідженні, що проводиться представлено на Рис.

8.5

Рисунок 8.5



Після відбору найвагоміших змінних отримуємо їх коефіцієнти у дискримінантній функції (табл. 8.3)

Таблиця 8.4

Standardized Canonical Discriminant Function Coefficients			
	Function		
	1	2	3
ІНФа на 1й день перебування у стаціонарі	.459	1.257	-1.280
ІЛ-6 на 1й день перебування у стаціонарі	-1.831	-.792	2.587
ІЛ-4 на 1й день перебування у стаціонарі	-1.277	.656	-.377
ІЛ-10 на 1й день перебування у стаціонарі	-1.828	.618	.338
ІЛ-6 на 10й день перебування у стаціонарі	1.767	.496	-1.459
ІЛ-4 на 10й день перебування у стаціонарі	1.668	-.119	.612
ІЛ-10 на 10й день перебування у стаціонарі	1.904	-.126	.384

Структурна матриця демонструє ступінь впливу кожної зі змінних на дискримінантну функцію при зміні стандартного відхилення змінної, тобто силу змінної у дискримінантній функції. Наприклад, при збільшенні стандартного відхилення на одиницю змінної ІНФа буде збільшуватися на 0,513 стандартного відхилення передбаченої функції. Показники представлені у табл.8.4 (найбільш абсолютні кореляції позначені *)

Таблиця 8.5

	Function		
	1	2	3
ІНФа на 1й день перебування у стаціонарі	-.010	.513*	-.262
ІЛ-4 на 1й день перебування у стаціонарі	-.005	.417*	.309
ІЛ-6 на 1й день перебування у стаціонарі	.004	.219*	.045
ІЛ-6 на 10й день перебування у стаціонарі	.148	.157*	-.055
ІЛ-10 на 10й день перебування у стаціонарі	.235	.326	.499*
ІЛ-10 на 1й день перебування у стаціонарі	-.009	.420	.481*
ІЛ-4 на 10й день перебування у стаціонарі	.169	.341	.375*

Проведена класифікація демонструє, що найвища точність класифікації спостерігається у групах 1, 2 та 3, в яких вона становить 100%. У групі 4 точність класифікації становить 88,9%. Загальна точність класифікації – 98,5%. Результати класифікації наведено у табл.8.6

Таблиця 8.6

Результати класифікації по групах

Classification Results ^a							
		VAR00014	Predicted Group Membership				Total
			1.00	2.00	3.00	4.00	
Original	Count	1.00	20	0	0	0	20
		2.00	0	20	0	0	20
		3.00	0	0	16	0	16
		4.00	0	0	1	8	9
	%	1.00	100.0	.0	.0	.0	100.0
		2.00	.0	100.0	.0	.0	100.0
		3.00	.0	.0	100.0	.0	100.0
		4.00	.0	.0	11.1	88.9	100.0

a. 98.5% of original grouped cases correctly classified.

8.2.4. Кореляційний аналіз Пірсона

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

У відношенні ІНФ альфа у всіх досліджуваних групах виявлено прямий високий кореляційний зв'язок, коефіцієнт кореляції (r) становив у 1 групі +0,80; у 2 групі +0,79; у 3 групі +0,77 та в 4 групі +0,74; залежність ознак в усіх групах була статистично значущою ($p < 0,05$). Кореляційний зв'язок між показниками рівню експресії TLR9 та рівнем ІНФ коливався від слабкого до помітного та становив у 1 групі +0,23 (слабкий), у 2 групі +0,65 (помітний); у 3 групі +0,54 (помітний); у 4 групі +0,42 (помірний); залежність ознак в усіх

групах статистично значуща ($p < 0,05$). Визначення кореляційного зв'язку між рівнем експресії TLR9 та рівнем ІЛ-1 встановило прямий кореляційний зв'язок між показниками, при чому у пацієнтів 1-3 групи залежність ознак була статистично значущою, а у пацієнтів 4 групи – статистично незначущою ($p > 0,05$); коефіцієнт кореляції між TLR9 та ІЛ-1 у пацієнтів 1-4 груп становив, відповідно, +0,79; +0,49; +0,53 та +0,65. Кореляційний зв'язок між рівнем експресії TLR9 та рівнем у сироватці крові інтерлейкіну-6 коливався від вельми високого (у пацієнтів 1 та 4 груп) до високого (у пацієнтів 2 та 3). Показники коефіцієнту кореляції у відношенні рівня ІЛ-6 становили: 1 група +0,95; 2 група +0,79; 3 група + 0,81; 4 група +0,93.

У відношенні протизапальних цитокінів – інтерлейкіну 4 та 10 – встановлено негативний кореляційний зв'язок з рівнем експресії TLR9. Статистична значущість залежності між показниками, що вивчалися в усіх групах по відношенню до усіх показників була відсутньою ($p > 0,05$), а сила зв'язку коливалась від слабкої (-0,3) до високої (-0,76).

Таким чином, підсумком комплексних імунологічних та молекулярно-генетичних досліджень стали нові уявлення про участь та роль імунної системи у тяжкості клінічного перебігу та ризику розвитку ускладнень корової інфекції, що дозволили удосконалити розуміння ланок імунопатогенезу корову різного ступеня тяжкості.

Результати досліджень даного розділу наведено у публікаціях здобувача [7,67,117].

РОЗДІЛ 9

МАТЕМАТИЧНЕ ПРОГНОЗУВАННЯ ТРИВАЛОСТІ ПЕРЕБУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З КОРОВОЮ ІНФЕКЦІЄЮ У СТАЦІОНАРІ

Для розробки прогнозу тривалості перебування у стаціонарі пацієнтів з діагнозом «кір» в залежності від значення на 1й день перебування у стаціонарі показників рівнів інтерферонів альфа та гамма, авідності імуноглобулінів класу G та індексу зсуву лейкоцитів крові використовувалися узагальнені лінійні моделі (generalized linear mixed model – GLMM) [Stroup W.W.]. Даний тип статистичної моделі забезпечує високу гнучкість при розробці та дослідженні нових моделей, оскільки пошук зв'язків проводиться на рівні середніх значень змінних показників, їх дисперсій та коваріацій. Лінійний предиктор GLMM комбінує фіксовані (β) випадкові (v) ефекти у вигляді

$$\eta = X\beta + Zv,$$

де η – лінійний предиктор GLMM; β – фіксовані ефекти, які враховуються у моделі; v – випадкові ефекти, які враховуються у моделі; X – матриця фіксованих ефектів, що розшукується у моделі; Z – матриця випадкових ефектів, що розшукується у моделі.

Досліджувані показники, щодо яких проводиться прогнозування, виглядає наступним чином:

$$y = \eta + \varepsilon,$$

де y – досліджувані показники, щодо яких проводиться прогнозування; ε – вектор залишків. Тоді очікувані величини GLMM виглядає так:

$$E(y|\eta) = g^{-1}(X\beta + Zv) = g^{-1}(\eta),$$

а зв'язок між досліджуваними величинами та предиктором розшукується за допомогою GLMM у вигляді

$$y|\eta \sim (g^{-1}(\eta), R).$$

Наведений вище вираз означає, що розподіл досліджуваної величини у визначається передбаченням η з середнім значенням $g^{-1}(\eta)$ та варіацією R. Вся процедура GLMM реалізована у вигляді відповідної функції пакету IBM SPSS Statistics.

В якості величини, яка прогнозується у роботі, використовується тривалість перебування пацієнтів у стаціонарі у днях. В даному випадку це у для GLMM. Усього в 1й день перебування пацієнтів з коровою інфекцією у стаціонарі вимярювалось 12 показників, 4 з яких були використані для прогнозування тривалості їх перебування у стаціонарі.

В процесі моделювання послідовно розглядались усі варіанти залучення та виключення змінних моделі у число фіксованих та випадкових ефектів моделі. Критеріями вибору якісної та статистично обгрунтованої моделі є: 1) інформаційні критерії (Акаїкі та байєса) та 2) статистична значимість моделі в цілому та змінних моделі (в нашому випадку $p < 0,05$). Таким чином, були перевірені усі можливі гіпотези та поєднання змінних, поки не була визначена найкраща за точністю передбачення у статистично значуща модель та усі її незалежні змінні: фіксовані ефекти (Табл. 9.1)

Таблиця 9.1

Показники, що були виміряні у 1й день перебування пацієнтів у стаціонарі, які відображають фіксовані ефекти GLMM

Показник	Статистична значимість, p	Коефіцієнт у GLMM, X
<i>Однофакторні показники</i>		
ІНФа 1й день перебування у стаціонарі	p = 0,011	-0,030
Група 1	p = 0,001	-11,023
Група 2	p = 0,001	-11,616
Група 3	p = 0,001	-6,362
Група 4	p = 0,001	0

Достовірно значущі випадкові ефекти відсутні. Таким чином, математична модель прогнозу кількості днів перебування пацієнтів з коровою інфекцією у стаціонарі (по групах) виглядає наступним чином:

Група 1: $\text{Дні} = -0,03 \cdot \text{ІНФ}\alpha - 11,023 + 24,736$

Група 2: $\text{Дні} = -0,03 \cdot \text{ІНФ}\alpha - 11,616 + 24,736$

Група 3: $\text{Дні} = -0,03 \cdot \text{ІНФ}\alpha - 6,362 + 24,736$

Група 4: $\text{Дні} = -0,03 \cdot \text{ІНФ}\alpha + 24,736$

Загальні характеристики моделі наведені на рис. 9.1

Рисунок 9.1

Загальні характеристики моделі «Прогноз кількості днів перебування пацієнтів з коровою інфекцією у стаціонарі»

Model Summary

Target: Дні

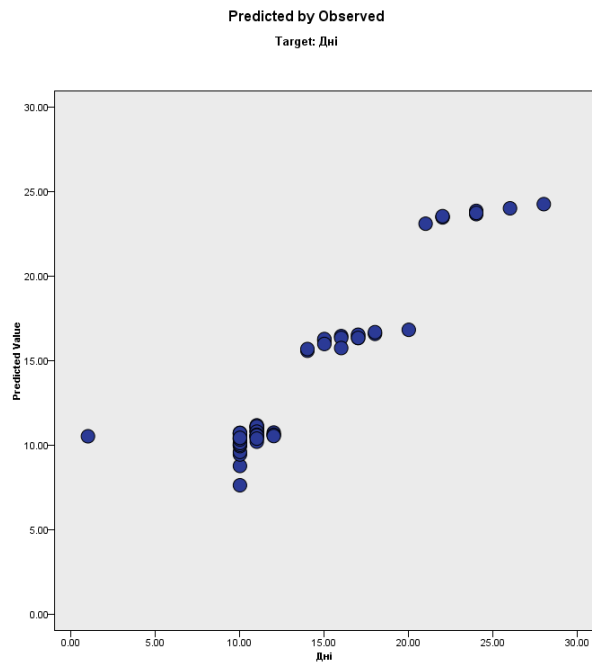
Target	Дні
Probability Distribution	Normal
Link Function	Identity
Information Criterion	Akaike Corrected 254.816
	Bayesian 256.842

Information criteria are based on the -2 log likelihood (252.747) and are used to compare models. Models with smaller information criterion values fit better.

Прогностичні властивості моделі математичного прогнозування тривалості перебування пацієнтів з коровою інфекцією у стаціонарі представлені на рис. 9.2.

Рисунок 9.2

Прогностичні властивості моделі «Прогноз кількості днів перебування пацієнтів з коровою інфекцією у стаціонарі»



Фіксовані ефекти моделі та їх коефіцієнти представлені на рис. 9.3 та 9.4, відповідно.

Рисунок 9.3

**Фіксовані ефекти моделі «Прогноз кількості днів перебування
пацієнтів з коровою інфекцією у стаціонарі»**

Fixed Effects

Target:Дні

Source	F	df1	df2	Sig.
Corrected Model ▼	130.226	4	60	.000
ІНФальфа	6.867	1	60	.011
Група	53.632	3	60	.000

Probability distribution: Normal
Link function: Identity

Рисунок 9.4

Коефіцієнти моделі «Прогноз кількості днів перебування пацієнтів з коровою інфекцією у стаціонарі»

Fixed Coefficients

Target:Дні

Model Term	Coefficient ►	Sig.
Intercept	24.736	.000
ІНФальфа	-0.030	.011
Група=1	-11.023	.000
Група=2	-11.616	.000
Група=3	-6.362	.000
Група=4	0 ^a	

Probability distribution:Normal

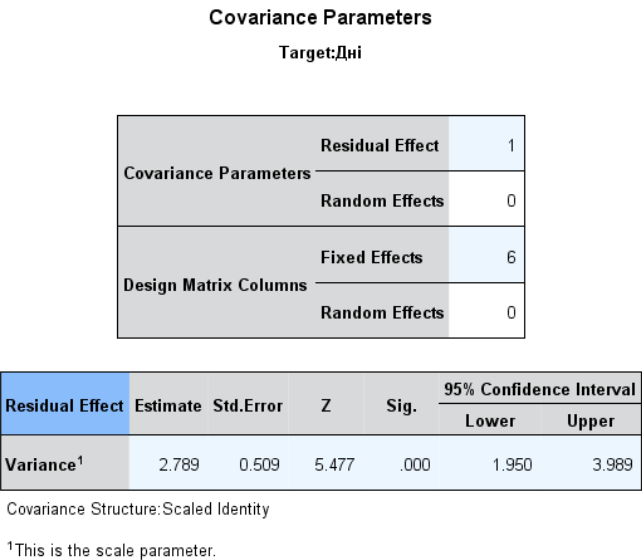
Link function:Identity

^aThis coefficient is set to zero because it is redundant.

Коваріація параметрів моделі математичного прогнозування тривалості перебування пацієнтів у стаціонарі представлено на рис. 9.5

Рисунок 9.5

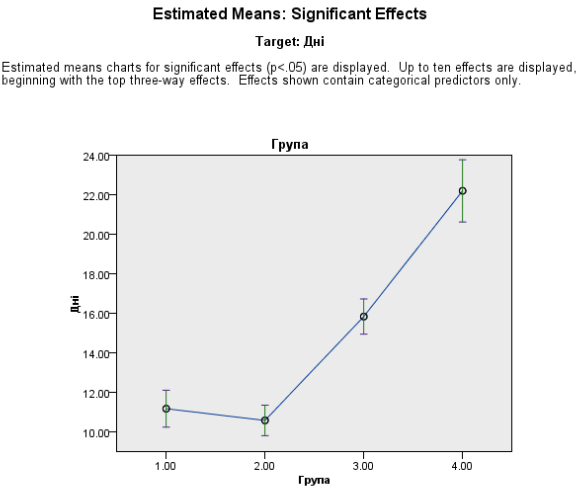
Коваріації параметрів моделі «Прогноз кількості днів перебування пацієнтів з коровою інфекцією у стаціонарі»



Залежність середньої тривалості перебування пацієнтів з коровою інфекцією у стаціонарі в залежності від групи пацієнтів представлена на рис. 9.6.

Рисунок 9.6

Залежність середньої кількості днів перебування у стаціонарі в залежності від групи пацієнтів



Для демонстрації якості побудованої моделі виконаємо парний t-критерій Стьюдента для фактичних та прогнозованих значень кількості днів перебування пацієнтів з коровою інфекцією у стаціонарі. Результати виконання представлені у таблиці 9.2-9.4.

Таблиця 9.2

Paired Samples Statistics				
	Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1 Дні	13.6769	65	5.03149	.62408
Predicted Value	13.6769	65	4.76456	.59097

Таблиця 9.3

Paired Samples Correlations			
	N	Correlation	Sig.
Pair 1 Дні & Predicted Value	65	.947	.000

Таблиця 9.4

Paired Samples Test									
		Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower	Upper			
Pair 1	Дні - Predicted Value	.00000	1.61704	.20057	-.40068	.40068	.000	64	1.000

З наведених таблиць видно, що середні значення передбачених та фактичних значень кількості днів перебування у стаціонарі не відрізняються одне від одного, коефіцієнт кореляції між значеннями становить 0,947, а t-тест Стьюдента відкидає нульову гіпотезу на рівні $p=1,000$.

Таким чином, проведене математичне моделювання тривалості перебування пацієнтів з коровою інфекцією у стаціонарі демонструє, що вона значною мірою залежить від приросту рівня ІНФа. Визначення рівню показника в день надходження пацієнта у стаціонар дозволить оптимізувати

та покращити якість надання медичної допомоги, розрахувати та раціоналізувати витрати на лікування та скоротити тривалість періоду стаціонарного лікування при застосуванні імунокорегуючої терапії.

РОЗДІЛ 10

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Актуальність вивчення корової інфекції обумовлюється значним епідеміологічним та соціальним значенням цього інфекційного захворювання. Повітряно-крапельний шлях передачі вірусу, висока інфекційність вірусу та значна швидкість його розповсюдження, обумовлюють швидке розповсюдження вірусу кору та значну кількість населення, що уражується за короткий проміжок часу. Виникнення спалахів корової інфекції, що характеризується ураженням не тільки дитячого, а й значної кількості дорослого населення, та розвитком тяжких форм захворювання, створюють передумови глибокого та всебічного вивчення імунологічних аспектів важкого клінічного перебігу захворювання та розвитку ускладнень, а також розробки і впровадження поглиблених методів дослідження, що дозволить виявити групи ризику, вчасно провести імунокорегуючі заходи та оптимізувати витрати на лікування.

Проведене дослідження встановило, що корова інфекція перебігає на тлі зниження загальної імунологічної реактивності організму, що проявляється у зниженні рівнів загальних імуноглобулінів IgA, IgG та IgM. Як відомо, комплекси антиген-антитіло, утворені імуноглобулінами класів М та G, є основними активаторами комплементу за класичним шляхом. Зниження рівнів IgG та IgM у периферійній крові пацієнтів з коровою інфекцією очікувано призводить до зниження активності у них системи комплементу. Зниження активності С3-компоненту СК, унеможливорює достатню активацію її і за альтернативним шляхом, що в комбінації з пригніченням класичного шляху призводить до зниження активності лізису мікробних клітин та фагоцитозу. Клінічними проявами порушення активації системи комплементу у пацієнтів, залучених у дослідження, є підвищення значення інфекційного індексу, що у пацієнтів з коровою інфекцією та пневмонією був

у 9,45 та 9,86 рази вищим, ніж у представників контрольної групи та, відповідно, у 6,71 та 2,14 рази вищими, ніж у пацієнтів, що не мали ускладнень. Зниження рівню загального IgA та sIgA, що, як відомо, синтезується лімфоїдними клітинами слизових оболонок, обумовлює та пояснює як розвиток власне корової інфекції, так і підвищення захворюваності пацієнтів на ГРВІ та інші вірусні інфекційні захворювання.

Важливою ланкою захисту організму від інфекційного захворювання є специфічні антитіла та їх авідність. Враховуючи той факт, що корова інфекція є вакцинокерованою, та формування стійкого імунітету після перенесеного захворювання, очікуваним при повторному проникненні вірусу є формування вторинної імунної відповіді. Більшість пацієнтів, залучених у дослідження, відмічали проведення вакцинації проти кору в дитинстві (87,9%) та за декілька років (41,7%) до захворювання, а також перенесення корової інфекції в дитинстві (68,5%), проте дослідження периферійної крові продемонструвало, що у пацієнтів з тяжким перебігом корової інфекції імунна реакція розвивається за первинним типом. Рівень вірус-специфічних IgG-антитіл у цих пацієнтів був у, відповідно, 1,67 та 1,89 рази нижчим, ніж у осіб контрольної групи, а авідність їх була у 1,37 та 1,77 рази нижчою, ніж у осіб контрольної групи.

Можна припустити, що хворі, у яких спостерігалась корова інфекція середнього ступеня тяжкості, мали вторинну вакцинальну невдачу, за якої титр протикорових антитіл з роками поступово знижується, що дає вірусу змогу проникнути в організм та почати розмножуватися. Присутність у цієї когорти пацієнтів довгоживучих В-клітин пам'яті обумовлює достатньо швидкий приріст антитіл та їх авідності, що позбавляє вірус можливості виходити у рідкі середі організму та уражати нові клітини, проте на уражених клітинах залишаються оболонки вірусів, що містять F-протеїн, який обумовлює злиття інфікованої та інтактною клітини та розповсюдження вірусу. При цьому у пацієнтів з середньотяжким перебігом захворювання та розвитком пневмонії рівень протикорових IgG-антитіл та їх авідності в

динаміці підвищився, проте не досяг показників контрольної групи осіб, що може пояснювати розвиток ускладнень.

Пацієнти з тяжким перебігом захворювання, у яких на початку захворювання поряд з низькими рівнями вірус-специфічних IgG та їх авідності спостерігалось значне підвищення рівнів специфічних до вірусу кору IgM, скоріш за все мали первинну вакцинальну невдачу. Організм цих пацієнтів, скоріш за все, має особливості, що перешкоджає формуванню ефективної імунної відповіді. Про навність таки особливостей свідчать також значні порушення загальної імунореактивності та високі значення інфекційного індексу.

Як відомо до розвитку захворювань призводить також порушення продукції цитокінів, як в бік гіпо-, так і в бік гіперпродукції. Дисбаланс цитокінів, що спостерігається при різних захворюваннях, також впливає на тяжкість перебігу захворювання та ризик розвитку ускладнень. Доведено, що у дорослих, які страждають від частих вірусних інфекцій спостерігається зниження продукції ІНФγ.

Прозапальні цитокіни (ІЛ-1, ІЛ-6) підвищують проникність кровоносних судин та забезпечують направлену міграцію клітин з кровотоку до місця проникнення патогену, підвищують активність нейтрофілів та макрофагів та загалом підвищують усі адаптаційні та захисні сили організму. Ефекти прозапальних цитокінів контролюються протизапальними – інтерлейкінами 4, 10, 13. У моноцитах та макрофагах вони блокують синтез ІЛ-1, ІЛ-6, у лімфоцитах – синтез ІНФγ. Тож стає очевидним, що увчасне збільшення рівнів як про-, так і протизапальних цитокінів, так само як і баланс між їх рівнями є важливим моментом, що опосередковує перебіг захворювання та розвиток ускладнень.

Проведене дослідження рівнів про- та протизапальних цитокінів дозволило виявити у пацієнтів з коровою інфекцією три типи цитокінового реагування – нормореактивний, гіпореактивний та дисоціативний. Нормореактивний тип, що характеризувався збалансованими змінами рівнів

усіх цитокінів, був притаманний хворим з середньотяжким перебігом захворювання. Саме рівномірне підвищення рівнів про- та протизапальних цитокінів на початку захворювання, їх збалансованість та значна динаміка зниження їх рівнів обумовлює відсутність ускладнень у 1 групи пацієнтів. Розвиток ускладнень на фоні середньотяжкого перебігу захворювання за умови нормореактивного цитокінового реагування обумовлюється більш низькими рівнями цитокінів на початку захворювання, у порівнянні з 1 групою, та тенденцією до рівномірного приросту рівнів усіх цитокінів в динаміці.

Дисбаланс цитокінової мережі зі значним підвищенням рівнів прозапальних цитокінів на початку захворювання обумовлював розвиток тяжкої корової інфекції, яка, однак, не супроводжувалась розвитком ускладнень. Це, вочевидь, пояснюється тенденцією до зниження рівнів прозапальних цитокінів в динаміці.

Тяжка форма захворювання з розвитком ускладнень розвивалась за умови гіпореактивної цитокінової відповіді та незначного, але рівномірного, підвищення рівнів усіх цитокінів зі слабкою тенденцією до зростання їх рівнів в динаміці.

Першим еволюційно консервативним етапом захисту організму від проникнення патогенів є вроджена імунна відповідь, що опосередковується у тому числі Toll-like рецепторами (TLR). Проведене дослідження дозволило виявити прямий кореляційний зв'язок між рівнями про- та протизапальних цитокінів, що вивчалися, та рівнем експресії TLR 9 типу. Було продемонстровано, що у пацієнтів 1 групи спостерігалась рання та значна активація експресії TLR9 на імунних клітинах периферійної крові, що призводила до значної та ранньої активації усіх ланок імунної відповіді та запобігало розвитку тяжкого перебігу захворювання та його ускладнень. У пацієнтів 2 групи, що мали корову інфекцію середнього ступеня тяжкості з розвитком пневмонії, експресія TLR9 була менш активною, у порівнянні з 1

групою, що мало наслідком розвиток пневмонії за умови середньотяжкого перебігу кору.

Пацієнти 3 групи мали помірно низький, у порівнянні з контрольною групою осіб, рівень експресії TLR9, що призводило до розвитку порушення балансу змін цитокінової мережі у бік превалювання прозапальних цитокінів над протизапальними та, у кінцевому результаті, до тяжкого перебігу захворювання. Відсутність ускладнень можна пояснити тим фактом, що рівень експресії TLR9 у цієї групи пацієнтів був лише у 1,15 рази нижчим, ніж у здорових осіб.

Тяжкий ступінь тяжкості захворювання з розвитком пневмонії спостерігався за умови значного (у 1,35 рази, порівняно зі здоровими особами) зниження рівня експресії TLR9 на імунокомпетентних клітинах периферійної крові, що призводило до незначного підвищення рівнів про- та протизапальних цитокінів.

Такі зміни активації рецепторів розпізнавання образів і, зокрема, Toll-like рецепторів, можуть пояснити не тільки зміни у імунному реагуванні пацієнтів на проникнення патогенів, але й бути причиною виникнення первинних та вторинних вакцинальних невдач, які в свою чергу призводять до порушення формування клітин імунної пам'яті та підвищують ризик розвитку тяжкого перебігу захворювання та ускладнень.

Одним з факторів, що звернув на себе увагу в процесі проведення дослідження, були зміни у пацієнтів з коровою інфекцією рівнів тромбоцитів. Доведено, що тромбоцитам належить провідна роль у сполученні тромбоза, запалення та вроджених імунних реакцій. Доведено, що тромбоцити мають функціональні рецептори TLR2, TLR4, TLR7 та TLR9, перехресний зв'язок Fc α RI на тромбоцитах призводить до продукції ними прозапальних цитокінів (IL-1 та тканинний фактор), а активація тромбоцитів через Fc ϵ RI призводить до вивільнення хемокіну та серотоніну, що в свою чергу сприяють прозапальній відповіді інших імунних клітин. Активовані тромбоцити сприяють активації системи комплемента шляхом фосфорилування C3 та C3b.

Тромбоцити можуть не тільки підтримувати та направляти імунну відповідь, а й ініціювати її. Вони можуть презентувати антиген в контексті молекул МНС I класу та активувати наївні CD8-T⁺-лімфоцити. Крім того, тромбоцити продукують цитокіни, що можуть як активувати, так і інгібувати диференціювання та функції Th1.

Дослідження рівнів тромбоцитів у периферійній крові пацієнтів, залучених у дослідження, дозволило виявити підвищення їх рівнів у пацієнтів з середньотяжким перебігом захворювання та зниження – у пацієнтів з тяжким його перебігом. Такі зміни у кількості тромбоцитів, скоріш за все, пов'язані з підвищеним виробленням їх у відповідь на ураження ендотелію кровоносних судин, спричинених дією вірусу. Підтвердженням цього припущення є наявність більш рясних та яскравих висипань на шкірі цих груп пацієнтів, що, як відомо, є наслідком ураження ендотелію з розвитком периваскулярної ексудації та клітинної інфільтрації. Також розвиток більш рясних та яскравих висипань, що спостерігаються у пацієнтів 1 та 2 груп, у порівнянні з пацієнтами 3 та 4 груп, пов'язано зі збільшенням зв'язаного з FcεRI тромбоцитів IgE, що в свою чергу призводить до підвищення продукції прозапальних цитокінів (а саме IL-1β), серотоніну та ініціює запалення шкіри. Також можна припустити, що при розвитку корової інфекції спостерігається ураження стінок судин, що виникає через осідання ЦК, активація ними комплекта та моноцитів, ПМЯЛ-опосередкована активація продукції літичних ензимів, які також призводять до розвитку васкуліту та, в кінцевому результаті, тромбозу.

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

тромбозів та потребує пильного моніторингу та призначення дезагрегантної та антикоагуляційної терапії.

Враховуючи активацію експресії Toll-like рецепторів 9 типу на імунокомпетентних клітинах периферійної крові пацієнтів 1 та 2 груп та той факт, що тромбоцити також експресують TLR9 на своїй поверхні, можна припустити, що у пацієнтів 3 та 4 груп, що мали тяжкий ступінь тяжкості захворювання, також має місце їх активізація, проте цей процес ізольований, протікає лише на тромбоцитах та саме він зумовлює активізацію агрегації та підвищення тромбоутворення.

Корова інфекція характеризується імуносупресивним впливом на організм-хазяїн, що, окрім розвитку ускладнень та підвищенням сприйнятливості до інфекційних агентів після одужання, може призвести до загострення різноманітних хронічних та аутоімунних захворювань. При проведенні дослідження було встановлено, що пацієнти усіх груп в день госпіталізації до стаціонару мали підвищення рівнів аутоімунних маркерів (ADNA2, anti-LKM-1 та антитіл до фосфоліпідів клітинних мембран). При цьому у 66% пацієнтів з тяжким перебігом захворювання та пневмонією реєструвались пограничні значення рівнів вказаних аутоантитіл, а на 10й день хвороби їх рівні у вказаній групі пацієнтів знизились, проте все ще були помітно вищими, ніж у контрольній групі пацієнтів.

Проведене дослідження вказує, що зміни експресії Toll-like рецепторів 9 типу на імунокомпетентних клітинах периферійної крові може бути підґрунтям багатьох змін різних ланок імунної відповіді, що вказує на необхідність подальшого поглибленого вивчення впливу Toll-like рецепторів, та зокрема TLR9, на усі ланки імунологічної відповіді та робить його вкрай необхідним.

Проведені дослідження продемонстрували, що розвиток корової інфекції у дорослих може супроводжуватися розвитком ускладнень, розвиток яких можна передбачити та попередити за допомогою моніторингу імунологічних порушень. Такими показниками можуть служити рівні тромбоцитів,

загальних та вірус-специфічних імуноглобулінів та їх авідності, про- та протизапальних цитокінів, а також показники активації експресії Toll-like рецепторів 9 типу на імунокомпетентних клітинах периферійної крові.

Таким чином проведене дослідження дозволило встановити тісний взаємозв'язок між клінічним перебігом корової інфекції і ризиком розвитку ускладнень та характером імунних перебудов у пацієнтів, встановити прогностичне значення цих перебудов та зв'язок імунних змін з рівнем експресії Toll-like рецепторів 9 типу.

ВИСНОВКИ

У дисертації запропоновано нові дані та узагальнено актуальні науково-практичні завдання, що полягає у визначенні ролі гуморального імунітету у розвитку та перебігу корової інфекції та визначенні імунологічних прогностичних показників тяжкості захворювання та формування ускладнень.

1. У дорослих пацієнтів розвиток корової інфекції відбувається на тлі низької загальної імунореактивності організму, низького титру в периферичній крові специфічних протикорових IgG-антитіл та низької їх авідності.

Тяжкість перебігу корової інфекції асоціюється з характером лейкоцитарної реакції організму (абсолютним та відносним вмістом в периферійній крові лімфоцитів, моноцитів, нейтрофілів, тромбоцитів), а також показниками ІЗЛ та ЛП.

Середньотяжка корова інфекція розвивається на фоні лімфоцитозу, відносної нейтропенії, зниження ІЗЛ та підвищення ЛП. Тяжкий ступінь тяжкості захворювання спостерігається на фоні лейкоцитозу, лімфоцито-, моноцито-, тромбоцитопенії, підвищення ІЗЛ та зниження ЛП.

Раннє та значне підвищення рівнів вірус-специфічних імуноглобулінів є передумовою більш легкого перебігу захворювання та мінімізує ризик розвитку ускладнень.

2. У пацієнтів з коровою інфекцією спостерігаються три типи цитокінового реагування – нормореактивний, дисоціативний та гіпореактивний. Захворювання середнього ступіня тяжкості розвивається при нормореактивному типі, тяжкого ступеня тяжкості без ускладнень – при дисоціативному типі, а тяжкого ступеня тяжкості з ускладненнями – за умови гіпореактивного типу цитокінової реакції. Тяжкість перебігу корової інфекції і розвиток ускладнень асоціюється з низьким рівнем в сироватці крові про- та

протизапальних цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-4, ІЛ-6 та ІЛ-10), ІНФ α та ІНФ γ та динамікою приросту рівнів ІНФ α та ІНФ γ .

3. Встановлено, що корова інфекція у пацієнтів з середньотяжким та тяжким захворюванням перебігає на фоні низьких рівнів загальних Іg А, М та G, комплемента, зокрема, С3-компонента, підвищеного рівня загального ІgЕ та ЦІК усіх розмірів.

Тяжкий ступінь тяжкості захворювання, у порівнянні з середньотяжким, характеризується значним ($p < 0,05$) зниженням активності комплементу, підвищенням рівня низькомолекулярних ЦІК та ІgЕ.

Продемонстровано, що корова інфекція середнього ступеня тяжкості розвивається на фоні підвищення рівня тромбоцитів та їх активності без суттєвих порушень в системі коагуляції, тоді як тяжкий ступінь тяжкості захворювання спостерігається за умови тромбоцитопенії та низької активності тромбоцитів з гіперагрегацією.

4. Встановлено, що розвиток корової інфекції супроводжується активізацією аутоімунних реакцій.

У пацієнтів усіх груп спостерігалось підвищення рівнів аутоантитіл до нативної ДНК (ADNA2), мікросом печінки та нирок (anti-LKM-1) та фосфоліпідів клітинних мембран у порівнянні зі здоровими особами. При тяжкому перебігу захворювання з пневмонією у 66% осіб реєструвались аутоАТ у верхніх межах референтних значень. Ці пацієнти мають ризик розвитку агресивних аутоімунних процесів.

5. Захворювання середнього ступеня тяжкості характеризується підвищенням, а тяжкого – зниженням експресії TLR9 у порівнянні зі здоровими особами. Кореляційний аналіз Пірсона продемонстрував прямий кореляційний зв'язок між рівнем експресії TLR9 та рівнем у сироватці крові інтерферону альфа, інтерферону гамма та прозапальних цитокінів (ІЛ-1 та ІЛ-6) у всіх групах пацієнтів, сила зв'язку у відношенні ІНФ α становила від +0,74 до +0,80, у відношенні ІНФ γ – від +0,23 до +0,65, у відношенні ІЛ-1 – від +0,49 до +0,79, та ІЛ-6 – від +0,79 до +0,95. У відношенні протизапальних

цитокинів – інтерлейкінів 4 та 10 – встановлено зворотній кореляційний зв'язок, сила зв'язку коливалась від слабкої (-0,3) до високої (-0,76).

6. Встановлено, що корова інфекція тяжкого ступеня тяжкості та розвиток ускладнень у значній мірі залежать від низької динаміки приросту специфічних IgG та ІНФа і ІНФу в сироватці крові.

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

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Агафонов А. П., Игнатъев Г. М, Пьянков С. А., Лосев М. В. Корь. Современные представления о возбудителе. Клиника. Диагностика. Профилактика. Руководящие принципы для организации мероприятий при вспышках кори. Новосибирск : ВОЗ, 2009. 38 с.
2. Актуальные проблемы коревой инфекции. *Педиатр*. 2017. Т. 8, № 3. С. 120–129. doi: 10.17816/PED83120-129.
3. Веклич К.А., Попов М.М., Лядова Т.І., Сорокіна О.Г. Характер специфічної імунної реакції на корову інфекцію різного ступіня тяжкості. *Вісник проблем біології та медицини*. 2020. №4 (158). С. 100-104. URL: [https://vpbm.com.ua/ua/vyipusk-4-\(158\)-2020/14350](https://vpbm.com.ua/ua/vyipusk-4-(158)-2020/14350).
4. Веклич К.А., Попов М. М., Лядова Т. І., Сорокіна О.Г. Аутоімунні маркери при коровій інфекції різного ступеня тяжкості. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2020. Том 20. Випуск 4(72). С.11-16. URL: <https://visnyk-umsa.com.ua/index.php/journal/article/view/334>.
5. Веклич К.А. Елімінація вірусу кору: вирішені питання та майбутні виклики. *Міжнародний медичний журнал*. 2019. №3(99). С.83-89. URL: <http://dspace.nbuv.gov.ua/bitstream/handle/123456789/161049/16-Veklych.pdf?sequence=1>
6. Веклич К.А. Лядова Т.І., Попов М.М., Гололобова О.В., Сорокіна О.Г. Загальна характеристика Toll-like рецепторів та їхньої участі в імунній відповіді. *Міжнародний медичний журнал*. 2021. №3(107). С.76-79. DOI: 10.37436/2308-5274-2021-3-16
7. Веклич К.А., Попов М.М., Лядова Т.І., Марпиненко О.В., Сорокіна О.Г. Особливості експресії Toll-like рецепторів 9 типу на імунокомпетентних клітинах периферійної крові пацієнтів з коровою інфекцією різного ступеня тяжкості. *Імунологія та алергологія: наука і практика*. 2021. №1-2. С. 29-38. DOI: 10.37321/immunology.2021.1-2-04
8. Веклич К.А., Попов М.М., Лядова Т.І., Мартиненко О.В., Сорокіна О.Г. Особливості клінічного перебігу корової інфекції під час спалаху кору в

2018-2019 роках в Україні. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2021. Вип.7. С.11-20. <https://doi.org/10.26565/2617-409X-2021-7-02>

9. Веклич К.А., Попов М. М., Лядова Т. І., Мартиненко О.В., Сорокіна О.Г. Цитокиновий профіль пацієнтів з коровою інфекцією різного ступеня тяжкості. *Патологія*. 2021. Том 18, №1(51). С.66-72. URL: <http://pat.zsmu.edu.ua/article/view/215491/230678>

10. Возианова Ж. И. Инфекционные и паразитарные болезни : в 3 т. Киев : Здоровье, 2002. Т. 3. С. 791–819.

11. Гельсінська декларація Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження : док. 909_005, ред. від 01.10.2008. URL : http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/990_005

12. Иванов Д. О., Шабалов Н. П., Шабалова Н. Н., Курзина Е. А., Костючек И. Н. Лейкоцитарные индексы клеточной реактивности как показатель наличия гипо- и гиперэргического вариантов неонатального сепсиса. 2005. URL : <http://www.medlinks.ru/article.php?sid=22330>

13. Малий В. П. Сучасні проблеми кору: клінічна картина, діагностика та лікування. *Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология*. 2012. № 1–2. С. 10–17. URL: <https://kiai.com.ua/ua/archive/2012/1-2%2850-51%29/pages-10-17/suchasni-problemi-koru-klinichna-kartina-diagnostika-ta-likuvannya>

14. Маркелова Е. В., Костюшко А. В., Красников В. Е. Патогенетическая роль нарушений в системе цитокинов при инфекционно-воспалительных заболеваниях. *Тихоокеан. мед. журн*. 2008. № 3. С. 24–29. URL: <https://www.tmj-vgmu.ru/jour/article/view/1350/1305>

15. Марусик У. І. Кір у дітей. *Актуальная инфектология*. 2017. Т. 5, № 3. С. 129–133. [doi: 10.22141/2312-413x.5.3.2017.109855](https://doi.org/10.22141/2312-413x.5.3.2017.109855)

16. Орлова О. Г., Рыбальченко О. В., Ермоленко Е. И. Morbillivirus – вирус кори. Общая характеристика и диагностика инфекции: учеб.-метод. пособ.

СПб : СпецЛит, 2014. 32 с. URL : <https://speclit.su/image/catalog/978-5-299-00620-9/978-5-299-00620-9.pdf>

17. Основы общей иммунологии : учебник / под общей ред. проф. Н. Н. Попова. Харьков : Форт, 2018. 290 с.

18. Состояние некоторых цитокинов при кори у детей. *Актуальная инфектология*. 2019. Т. 7, № 4. doi: [10.22141/2312-413x.7.4.2019.178880](https://doi.org/10.22141/2312-413x.7.4.2019.178880).

19. Сперанский И. И., Самойленко Г. Е., Лобачева М. В. Общий анализ крови – все ли его возможности исчерпаны? Интегральные индексы интоксикации как критерии оценки тяжести течения эндогенной интоксикации, ее осложнений и эффективности проводимого лечения. *Гострі та невідкладні стани у практиці лікаря*. 2009. № 6(19). URL : <https://urgent.com.ua/ru-issue-article-293#Obshchiy-analiz-krovi-vse-li-ego-vozmozhnosti-ischerpany-Integralnye-indeksy-intoksikacii-kak-kriterii-ocenki-tyazhesti-techeniya-endogennoy-intoksikacii-ee-oslozhneniy-i-effektivnosti-provodimogo-lecheniya> (дата обращения: 09.10.2020).

20. Топтыгина А. П., Мамаева Т. А., Алешкин В. А. Особенности специфического гуморального иммунного ответа против вируса кори. *Инфекция и иммунитет*. 2013. Т. 3(3). С. 243–250. URL: <https://www.iimmun.ru/iimm/article/view/136/135>.

21. Чуклин С. Н., Переяслов А. А. Интерлейкины. Львов : Лига-Пресс, 2005. 481 с.

22. Antibodies specific for measles virus envelope antigens and autoantibodies in patients with chronic active hepatitis. *J. Clin. Pathol.* 1985. Vol. 38(11). P. 1281–1288. doi: [10.1136/jcp.38.11.1281](https://doi.org/10.1136/jcp.38.11.1281).

23. Association of Previous Measles Infection With Markers of Acute Infectious Disease Among 9- to 59-Month-Old Children in the Democratic Republic of the Congo. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2019. Vol. 8(6). P. 531–538. doi: [10.1093/jpids/piy099](https://doi.org/10.1093/jpids/piy099).

24. Barton G. M., Kagan J. C., Medzhitov R. Intracellular localization of Toll-like receptor 9 prevents recognition of self DNA but facilitates access to viral DNA. *Nat. Immunol.* 2006. Vol. 7(1). P. 49–56. doi: 10.1038/ni1280.
25. Borysiewicz L. K., Casali P., Rogers B., Morris S., Sissons J. G. The immunosuppressive effects of measles virus on T cell function--failure to affect IL-2 release or cytotoxic T cell activity in vitro. *Clin. Exp. Immunol.* 1985. Vol. 59(1). P. 29–36. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1577163/>
26. Carsillo M., Klapproth K., Niewiesk S. Cytokine imbalance after measles virus infection has no correlation with immune suppression. *J. Virol.* 2009. Vol. 83(14). P. 7244–7251. doi: 10.1128/JVI.00148-09.
27. CD150 (SLAM) is a receptor for measles virus but is not involved in viral contact-mediated proliferation inhibition. *J. Virol.* 2001. Vol. 75(10). P. 4499–4505. doi: 10.1128/JVI.75.10.4499-4505.2001.
28. Cell-cell fusion induced by measles virus amplifies the type I interferon response. *J. Virol.* 2007. Vol. 81(23). P. 12859–12871. doi: 10.1128/JVI.00078-07.
29. Cell-to-Cell Contact and Nectin-4 Govern Spread of Measles Virus from Primary Human Myeloid Cells to Primary Human Airway Epithelial Cells. *J. Virol.* 2016. Vol. 90(15). P. 6808–6817. doi: 10.1128/JVI.00266-16.
30. Characterizing measles transmission in India: a dynamic modeling study using verbal autopsy data. *BMC Med.* 2017. Vol. 15(1). P. 151. doi: 10.1186/s12916-017-0908-3.
31. Comparative analysis of host responses related to immunosuppression between measles patients and vaccine recipients with live attenuated measles vaccines. *Arch. Virol.* 2001. Vol. 146(5). P. 859–874. doi: 10.1007/s007050170121.
32. Comparison of immunoglobulin G subclass profiles induced by measles virus in vaccinated and naturally infected individuals. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 2002. Vol. 9(3). P. 693–697. doi: 10.1128/cdli.9.3.693-697.2002.

33. Coovadia H. M., Wesley A., Brain P. Immunological events in acute measles influencing outcome. *Arch Dis Child*. 1978. Vol. 53(11). P. 861–867. doi: 10.1136/adc.53.11.861.
34. Critical role of IkappaB Kinase alpha in TLR7/9-induced type I IFN production by conventional dendritic cells. *J. Immunol*. 2010. Vol. 184(7). P. 3341–3345. doi: 10.4049/jimmunol.0901648.
35. Davaro R. E. Measles Virus. *Viruses and the Lung*. 2013. Aug 26. P. 71–78. doi: 10.1007/978-3-642-40605-8_8.
36. Swart R. L. de. Measles studies in the macaque model. *Curr. Top Microbiol. Immunol*. 2009. Vol. 330. P. 55–72. doi: 10.1007/978-3-540-70617-5_3.
37. Delamater P. L., Street E. J., Leslie T. F., Yang Y. T., Jacobsen K. H. Complexity of the Basic Reproduction Number (R_0). *Emerg. Infect. Dis*. 2019. Vol. 25(1). P. 1–4. doi: 10.3201/eid2501.171901.
38. Devasthanam A. S. Mechanisms underlying the inhibition of interferon signaling by viruses. *Virulence*. 2014. Vol. 5(2). P. 270–277. doi: 10.4161/viru.27902.
39. Druelle J., Sellin C. I., Waku-Kouomou D., Horvat B., Wild F. T. Wild type measles virus attenuation independent of type I IFN. *Virol. J*. 2008. Vol. 5. P. 22. doi: 10.1186/1743-422X-5-22.
40. Early target cells of measles virus after aerosol infection of non-human primates. *PLoS Pathog*. 2011. Vol. 7(1). e1001263. doi: 10.1371/journal.ppat.1001263.
41. Enhanced Signaling Through the TLR9 Pathway Is Associated With Resistance to HIV-1 Infection in Chinese HIV-1-Exposed Seronegative Individuals. *Front. Immunol*. 2020. Vol. 11. P. 1050. doi: 10.3389/fimmu.2020.01050.
42. Epidemiological, clinical and laboratory characteristics of the measles resurgence in the Republic of Serbia in 2014-2015. *PLoS One*. 2019. Vol. 14(10). e0224009. doi: 10.1371/journal.pone.0224009.

43. Erdman D. D., Heath J. L., Watson J. C., Markowitz L. E., Bellini W. J.. Immunoglobuline M antibody response to measles virus following primary and secondary vaccination and natural virus infection. *J. Med. Virol.* 1993. Vol. 41(1). P. 44–48. doi: 10.1002/jmv.1890410110.
44. Evolution of T Cell Responses during Measles Virus Infection and RNA Clearance. *Sci Rep.* 2017. Vol. 7(1). P. 11474. doi: 10.1038/s41598-017-10965-z.
45. Fantetti K. N., Gray E. L., Ganesan P., Kulkarni A., O'Donnell L. A. Interferon gamma protects neonatal neural stem/progenitor cells during measles virus infection of the brain. *J. Neuroinflammation.* 2016. Vol. 13(1). P. 107. doi: 10.1186/s12974-016-0571-1.
46. Ganesan P., Chandwani M. N., Creisher P. S., Bohn L., O'Donnell L. A. The neonatal anti-viral response fails to control measles virus spread in neurons despite interferon-gamma expression and a Th1-like cytokine profile. *J. Neuroimmunol.* 2018. Vol. 316. P. 80–97. doi: 10.1016/j.jneuroim.2017.12.018.
47. Griffin D. E. Measles immunity and immunosuppression. *Curr. Opin. Virol.* 2021. Vol. 46. P. 9–14. doi: 10.1016/j.coviro.2020.08.002.
48. Griffin D. E. Measles virus persistence and its consequences. *Curr. Opin. Virol.* 2020. Vol. 41. P. 46–51. doi: 10.1016/j.coviro.2020.03.003.
49. Griffin D. E. Measles virus-induced suppression of immune responses. *Immunol. Rev.* 2010. Vol. 236. P. 176–189. doi: 10.1111/j.1600-065X.2010.00925.x.
50. Griffin D. E. The Immune Response in Measles: Virus Control, Clearance and Protective Immunity. *Viruses.* 2016. Vol. 8(10). P. 282. doi: 10.3390/v8100282.
51. Griffin D. E., Lin W. H., Pan C.-H. Measles virus, immune control, and persistence. *FEMS Microbiology Reviews.* 2012. Vol. 36(3). P. 649–662. doi: [10.1111/j.1574-6976.2012.00330.x](https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2012.00330.x).
52. Griffin D. E., Lin W. W., Nelson A. N. Understanding the causes and consequences of measles virus persistence. *F1000Res.* 2018. Vol. 7. P. 237. doi: 10.12688/f1000research.12094.1.

53. Guo Z., Zhang Z., Prajapati M., Li Y. Lymphopenia Caused by Virus Infections and the Mechanisms Beyond. *Viruses*. 2021. Vol. 13(9). P. 1876. doi: 10.3390/v13091876.
54. Hahm B., Arbour N., Oldstone M. B. Measles virus interacts with human SLAM receptor on dendritic cells to cause immunosuppression. *Virology*. 2004. Vol. 323(2). P. 292–302. doi: 10.1016/j.virol.2004.03.011.
55. High Concentrations of Measles Neutralizing Antibodies and High-Avidity Measles IgG Accurately Identify Measles Reinfection Cases. *Clin. Vaccine Immunol.* 2016. Vol. 23(8). P. 707–716. doi: 10.1128/CVI.00268-16.
56. Immunoglobulin G avidity testing in serum and cerebrospinal fluid for analysis of measles virus infection. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 1996. Vol. 3(2). P. 211-215. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC170280/pdf/030211.pdf>
57. Immunoglobulin M. Specific for Measles and Mumps in Multiple Sclerosis. *Br. Med. J.* 1971. Vol. 2(5758). P. 378–380. doi: [10.1136/bmj.2.5758.378](https://doi.org/10.1136/bmj.2.5758.378).
58. Impact and longevity of measles-associated immune suppression: a matched cohort study using data from the THIN general practice database in the UK. *BMJ Open*. 2018. Vol. 8(11). e021465. doi: 10.1136/bmjopen-2017-021465.
59. *In Vitro* Measles Virus Infection of Human Lymphocyte Subsets Demonstrates High Susceptibility and Permissiveness of both Naive and Memory B Cells. *J. Virol.* 2018. Vol. 92(8). e00131-18. doi: 10.1128/JVI.00131-18.
60. Inouye S., Hasegawa A., Matsuno S., Katwo S. Changes in antibody avidity after virus infections: detection by an immunosorbent assay in which a mild protein-denaturing agent is employed. *J. Clin. Microbiol.* 1984. Vol. 20. P. 525–529. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC271364/>
61. Interferon-regulatory-factor 1 controls Toll-like receptor 9-mediated IFN-beta production in myeloid dendritic cells. *Eur. J. Immunol.* 2007. Vol. 37(2). P. 315–327. doi: 10.1002/eji.200636767.

62. Kato S.-I., Nagata K., Takeuchi K. Cell tropism and pathogenesis of measles virus in monkeys. *Front Microbiol.* 2012. Vol. 3. P. 14. doi: 10.3389/fmicb.2012.00014.
63. Kim Y. M., Brinkmann M. M., Paquet M. E., Ploegh H. L. UNC93B1 delivers nucleotide-sensing toll-like receptors to endolysosomes. *Nature.* 2008. Vol. 452(7184). P. 234–238. doi: 10.1038/nature06726.
64. Koethe S., Avota E., Schneider-Schaulies S. Measles virus transmission from dendritic cells to T cells: formation of synapse-like interfaces concentrating viral and cellular components. *J. Virol.* 2012. Vol. 86(18). P. 9773–9781. doi: 10.1128/JVI.00458-12.
65. Koga R., Ohno S., Ikegame S., Yanagi Y. Measles virus-induced immunosuppression in SLAM knock-in mice. *J. Virol.* 2010. Vol. 84(10). P. 5360–5367. doi: 10.1128/JVI.02525-09.
66. Komune N., Ichinohe T., Ito M., Yanagi Y. Measles virus V protein inhibits NLRP3 inflammasome-mediated interleukin-1 β secretion. *J. Virol.* 2011. Vol. 85(24). P. 13019–13026. doi: 10.1128/JVI.05942-11.
67. Kseniia Veklych, Nikolay Popov, Tetiana Liadova, Alexander Martynenko et al. Features of Toll-like receptor type 9 expression on immunocompetent peripheral blood cells of patients with measles of varying severity. *ScienceRise.* 2021. No2 (2021). P. 66-74
68. Kühne Simmonds M., Brown D. W. G., Jin L. Measles viral load may reflect SSPE disease progression. *Virol. J.* 2006. Vol. 3. P. 49. doi: 10.1186/1743-422X-3-49.
69. Laksono B. M., Vries R. D. de, McQuaid S., Duprex W. P., Swart R. L. de. Measles Virus Host Invasion and Pathogenesis. *Viruses.* 2016. Vol. 8(8). P. 210. doi: 10.3390/v8080210.
70. Limited in vivo production of type I or type III interferon after infection of macaques with vaccine or wild-type strains of measles virus. *J. Interferon Cytokine Res.* 2015. Vol. 35(4). P. 292–301. doi: 10.1089/jir.2014.0122.

71. Lin W. W., Nelson A. N., Ryon J. J., Moss W. J., Griffin D. E. Plasma Cytokines and Chemokines in Zambian Children With Measles: Innate Responses and Association With HIV-1 Coinfection and In-Hospital Mortality. *J. Infect. Dis.* 2017. Vol. 215(5). P. 830–839. doi: 10.1093/infdis/jix012.
72. Lin W.-H. W., Tsay A. J., Lalime E. N., Pekosz A., Griffin D. E. Primary differentiated respiratory epithelial cells respond to apical measles virus infection by shedding multinucleated giant cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2021. Vol. 118(11). e2013264118. doi: 10.1073/pnas.2013264118.
73. Lin W.-H., Pan Ch.-H., Adams R. J., Laube B. L., Griffin D. E. Vaccine-induced measles virus-specific T cells do not prevent infection or disease but facilitate subsequent clearance of viral RNA. *mBio.* 2014. Vol. 5(2). e01047. doi: 10.1128/mBio.01047-14.
74. Macrophages and Dendritic Cells Are the Predominant Cells Infected in Measles in Humans. *mSphere.* 2018. Vol. 3(3). e00570-17. doi: 10.1128/mSphere.00570-17.
75. Mantovani A., Dinarello C. A., Molgora M., Garlanda C. Interleukin-1 and Related Cytokines in the Regulation of Inflammation and Immunity. *Immunity.* 2019. Vol. 50(4). P. 778–795. doi: 10.1016/j.immuni.2019.03.012.
76. Measles antibodies and autoantibodies in autoimmune disorders. *Clin. Exp. Immunol.* 1976. Vol. 24(3). P. 407–414. URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1538532/> (date of the view: 07.09.2020).
77. Measles IgG antibody index correlates with T2 lesion load on MRI in patients with early multiple sclerosis. *PLoS One.* 2012. Vol. 7(1). e28094. doi: 10.1371/journal.pone.0028094.
78. Measles immune suppression: lessons from the macaque model. *PLoS Pathog.* 2012. Vol. 8(8). e1002885. doi: 10.1371/journal.ppat.1002885.
79. Measles skin rash: Infection of lymphoid and myeloid cells in the dermis precedes viral dissemination to the epidermis. *PLoS Pathog.* 2020. Vol. 16(10). e1008253. doi: 10.1371/journal.ppat.1008253.

80. Measles virus exits human airway epithelia within dislodged metabolically active infectious centers. *PLoS Pathog.* 2021. Vol. 17(8). e1009458. doi: 10.1371/journal.ppat.1009458.
81. Measles Virus Hemagglutinin Protein Epitopes: The Basis of Antigenic Stability. *Viruses.* 2016. Vol. 8(8). P. 216. doi: 10.3390/v8080216.
82. Measles virus nucleocapsid protein increases osteoblast differentiation in Paget's disease. *J. Clin. Invest.* 2016. Vol. 126(3). P. 1012–1022. doi: 10.1172/JCI82012.
83. Measles virus replication in lymphatic cells and organs of CD150 (SLAM) transgenic mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2005. Vol. 102(45). P. 16415–16420. doi: 10.1073/pnas.0505945102.
84. Measles virus-induced changes in leukocyte function antigen 1 expression and leukocyte aggregation: possible role in measles virus pathogenesis. *J. Virol.* 1993. Vol. 67(2). P. 1075–1079. doi: 10.1128/JVI.67.2.1075-1079.1993.
85. Measles virus-induced immune suppression in the cotton rat (*Sigmodon hispidus*) model depends on viral glycoproteins. *J. Virol.* 1997. Vol. 71(10). P. 7214–7219. doi: 10.1128/JVI.71.10.7214-7219.1997.
86. Measles virus-induced immunosuppression in vitro is independent of complex glycosylation of viral glycoproteins and of hemifusion. *J. Virol.* 2000. Vol. 74(16). P. 7548–7553. doi: 10.1128/jvi.74.16.7548-7553.2000.
87. Measles virus-specific immunoglobulin G isotype immune response in early and late infections. *J. Clin. Microbiol.* 2001. Vol. 39(1). P. 170–174. doi: 10.1128/JCM.39.1.170-174.2001.
88. Mercader S., Garcia P., Bellini W. J. Measles Virus IgG Avidity Assay for Use in Classification of Measles Vaccine Failure in Measles Elimination Settings. *Clin. Vaccine Immunol.* 2012. Vol. 19(11). P. 1810–1817. doi: 10.1128/CVI.00406-12.
89. Mina M. J., Metcalf C. J., Swart R. L. de, Osterhaus A. D, Grenfell B. T. Long-term measles-induced immunomodulation increases overall childhood

- infectious disease mortality. *Science*. 2015. Vol. 348(6235). P. 694–699. doi: 10.1126/science.aaa3662.
90. Molecular characterization of measles viruses in China: Circulation dynamics of the endemic H1 genotype from 2011 to 2017. *PLoS One*. 2019. Vol. 14(6). e0218782. doi: 10.1371/journal.pone.0218782.
91. Molecular evolution of haemagglutinin (H) gene in measles virus. *Sci. Rep.* 2015. Vol. 5. P. 11648. doi: 10.1038/srep11648.
92. Opiate use inhibits TLR9 signaling pathway in vivo: possible role in pathogenesis of HIV-1 infection. *Sci. Rep.* 2017. Vol. 7(1). P. 13071. doi: 10.1038/s41598-017-12066-3.
93. Parker D., Prince A. Staphylococcus aureus induces type I IFN signaling in dendritic cells via TLR9. *J. Immunol.* 2012. Vol. 189(8). P. 4040–4046. doi: 10.4049/jimmunol.1201055.
94. Plumet S., Duprex W. P., Gerlier D. Dynamics of viral RNA synthesis during measles virus infection. *J. Virol.* 2005. Vol. 79(11) P. 6900–6908. doi: 10.1128/JVI.79.11.6900-6908.2005.
95. Predominant infection of CD150(+) lymphocytes and dendritic cells during measles virus infection of macaques. *PLoS Pathog.* 2007. Vol. 3. e178. doi: 10.1371/journal.ppat.0030178.
96. Pueschel K., Tietz A., Carsillo M., Steward M., Niewiesk S. Measles virus-specific CD4 T-cell activity does not correlate with protection against lung infection or viral clearance. *J. Virol.* 2007. Vol. 81(16). P. 8571–8578. doi: 10.1128/JVI.00160-07.
97. Qi S., Jia C., Yin Y. Measles. *Radiology of Infectious Diseases*. 2015. Vol. 1. P. 515–540. doi: 10.1007/978-94-017-9882-2_23.
98. Randall R. E., Goodbourn S. Interferons and viruses: an interplay between induction, signalling, antiviral responses and virus countermeasures. *J. Gen. Virol.* 2008. Vol. 89(Pt 1). P. 1–47. doi: 10.1099/vir.0.83391-0.

99. Robinson J. K., Blanchard T. G., Levine A. D., Emancipator S. N., Lamm M. E. A mucosal IgA-mediated excretory immune system in vivo. *J. Immunol.* 2001. Vol. 166. P. 3688–3692. doi: 10.4049/jimmunol.166.6.3688.
100. Role of CD8(+) lymphocytes in control and clearance of measles virus infection of rhesus monkeys. *J. Virol.* 2003. Vol. 77(7). P. 4396–4400. doi: 10.1128/jvi.77.7.4396-4400.2003.
101. Sasai M., Linehan M. M., Iwasaki A. Bifurcation of Toll-like receptor 9 signaling by adaptor protein 3. *Science.* 2010. Vol. 329(5998). P. 1530–1534. doi: 10.1126/science.1187029.
102. Schuhmann K. M., Pfaller C. K., Conzelmann K.-K. The measles virus V protein binds to p65 (RelA) to suppress NF-kappaB activity. *J. Virol.* 2011. Vol. 85(7). P. 3162–3171. doi: 10.1128/JVI.02342-10.
103. Sequence of events in measles virus replication: role of phosphoprotein-nucleocapsid interactions. *J. Virol.* 2014. Vol. 88(18). P. 10851–10863. doi: 10.1128/JVI.00664-14.
104. Shivakoti R., Siwek M., Hauer D., Schultz K. L., Griffin D. E. Induction of dendritic cell production of type I and type III interferons by wild-type and vaccine strains of measles virus: role of defective interfering RNAs. *J. Virol.* 2013. Vol. 87(14). P. 7816–7827. doi: 10.1128/JVI.00261-13.
105. Sinn P. L., Williams G., Vongpunsawad S., Cattaneo R., McCray P. B. Jr. Measles virus preferentially transduces the basolateral surface of well-differentiated human airway epithelia. *J. Virol.* 2002. Vol. 76(5). P. 2403–2409. doi: 10.1128/jvi.76.5.2403-2409.2002.
106. Slifka M. K., Homann D., Tishon A., Pagarigan R., Oldstone M. B. Measles virus infection results in suppression of both innate and adaptive immune responses to secondary bacterial infection. *J. Clin. Invest.* 2003. Vol. 111(6). P. 805–810. doi: 10.1172/JCI13603.
107. Studies into the mechanism of measles-associated immune suppression during a measles outbreak in the Netherlands. *Nat. Commun.* 2018. Vol. 9(1). 4944. doi: 10.1038/s41467-018-07515-0.

108. Takeda M. Measles virus breaks through epithelial cell barriers to achieve transmission. *J. Clin. Invest.* 2008. Vol. 118(7). P. 2386–2389. doi: 10.1172/JCI36251.
109. The basic reproduction number (R_0) of measles: a systematic review. *Lancet Infect. Dis.* 2017. Vol. 17(12). e420–e428. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30307-9.
110. The epidemiological and serological characteristics of measles in Dongguan, China, 2005-2014. *Hum. Vaccin. Immunother.* 2016. Vol. 12(8). P. 2181–2187. doi: 10.1080/21645515.2016.1159364.
111. The role of platelets in autoimmunity, vasculopathy, and fibrosis: Implications for systemic sclerosis. *Semin. Arthritis Rheum.* 2017. Vol. 47(3). P. 409–417. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.05.004.
112. TLR9 is required for protective innate immunity in Gram-negative bacterial pneumonia: role of dendritic cells. *J. Immunol.* 2007. Vol. 179(6). P. 3937–3946. doi: 10.4049/jimmunol.179.6.3937.
113. Toll-like receptor 7 and TLR9 dictate autoantibody specificity and have opposing inflammatory and regulatory roles in a murine model of lupus. *Immunity.* 2006. Vol. 25(3). P. 417–428. doi: 10.1016/j.immuni.2006.07.013.
114. Toll-like receptor 9 acts at an early stage in host defence against pneumococcal infection. *Cell. Microbiol.* 2007. Vol. 9(3). P. 633–644. doi: 10.1111/j.1462-5822.2006.00814.x.
115. Toll-like receptor 9 regulates the lung macrophage phenotype and host immunity in murine pneumonia caused by *Legionella pneumophila*. *Infect. Immun.* 2008. Vol. 76(7). P. 2895–2904. doi: 10.1128/IAI.01489-07.
116. Trudgett A., Bellini W. J., Mingioli E. S., McFarlin D. E. Antibodies to the structural polypeptides of measles virus following acute infection and in SSPE. *Clin. Exp. Immunol.* 1980. Vol. 39(3). P. 652–656.
117. Veklych K.A., Popov N.N., Liadova T.I., Martynenko A.V., Volobueva O.V., Hololobova O.V., Sorokina O.G., Salyenkova O.A., Sarkis-Ivanova V.V. Expression of Toll-like receptors type 9 and its role in the immunopathogenesis of measles infection of varying severity. *Lek Obz.* 2021. Vol. 70 (6). P. 221–225. URL:

<https://www.lekarsky.herba.sk/index.php/2021/293-lekarsky-obzor-6-2021/1102-expression-of-toll-like-receptors-type-9-and-its-role-in-the-immunopathogenesis-of-measles-infection-of-varying-severity>

118. Vijay K. Toll-like receptors in immunity and inflammatory diseases: Past, present, and future. *Int. Immunopharmacol.* 2018. Vol. 59. P. 391–412. doi: 10.1016/j.intimp.2018.03.002.
119. Viruses and Autoimmunity: A Review on the Potential Interaction and Molecular Mechanisms. *Viruses.* 2019. Vol. 11(8). P. 762. doi: 10.3390/v11080762.
120. Vries R. D. de, Duprex W. P., Swart R. L. de. Morbillivirus infections: an introduction. *Viruses.* 2015. Vol. 7(2). P. 699–706. doi: 10.3390/v7020699.
121. Wesemann D. R. Game of clones: How measles remodels the B cell landscape. *Sci. Immunol.* 2019. Vol. 4(41). eaaz4195. doi: 10.1126/sciimmunol.aaz4195.
122. Yan H., Lamm M. E., Björling E., Huang Y. T. Multiple functions of immunoglobulin A in mucosal defense against viruses: an in vitro measles virus model. *J. Virol.* 2002. Vol. 76(21). P. 10972–10979. doi: 10.1128/jvi.76.21.10972-10979.2002.
123. Yanagi Y., Takeda M., Ohno S. Measles virus: cellular receptors, tropism and pathogenesis. *J. Gen. Virol.* 2006. Vol. 87. P. 2767–2779. doi: 10.1099/vir.0.82221-0.
124. Yang Q., Fu C., Dong Zh., Hu W., Wang M. The effects of weather conditions on measles incidence in Guangzhou, Southern China. *Hum. Vaccin. Immunother.* 2014. Vol. 10(4). P. 1104–1110. doi: 10.4161/hv.27826.

ДОДАТКИ

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Публікації у фахових виданнях України

1. Веклич К.А., Попов М.М., Лядова Т.І., Сорокіна О.Г. Характер специфічної імунної реакції на корову інфекцію різного ступіня тяжкості. *Вісник проблем біології та медицини*. 2020. №4 (158). С.100-104 (особистий внесок здобувача: проведено збір та обробку даних, необхідні статистичні розрахунки, написано текст статті).

2. Веклич К.А., Попов М. М., Лядова Т. І., Сорокіна О.Г. Аутоімунні маркери при коровій інфекції різного ступеня тяжкості. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2020. Том 20. Випуск 4(72). С.11-16 (особистий внесок здобувача: проведено збір та обробку даних, необхідні статистичні розрахунки, написано текст статті).

3. Веклич К.А. Елімінація вірусу кору: вирішені питання та майбутні виклики. *Міжнародний медичний журнал*. 2019. №3(99). С.83-89 (особистий внесок здобувача: проведено збір та обробку даних, необхідні статистичні розрахунки, написано текст статті).

4. Веклич К.А. Лядова Т.І., Попов М.М., Гололобова О.В., Сорокіна О.Г. Загальна характеристика Toll-like рецепторів та їхньої участі в імунній відповіді. *Міжнародний медичний журнал*. 2021. №3(107). С.76-79 (особистий внесок здобувача: проведено збір та обробку даних, необхідні статистичні розрахунки, написано текст статті).

5. Веклич К.А., Попов М.М., Лядова Т.І., Мариненко О.В., Сорокіна О.Г. Особливості експресії Toll-like рецепторів 9 типу на імунокомпетентних клітинах периферійної крові пацієнтів з коровою інфекцією різного ступеня тяжкості. *Імунологія та алергологія: наука і практика*. 2021. №1-2. С.29-38 (особистий внесок здобувача: проведено збір та обробку даних, необхідні статистичні розрахунки, написано текст статті).

6. Веклич К.А., Попов М.М., Лядова Т.І., Мартиненко О.В., Сорокіна О.Г. Особливості клінічного перебігу корової інфекції під час спалаху кору в 2018-2019 роках в Україні. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2021. Вип.7. С.11-20.

2. Публікації у фахових виданнях, що входять до міжнародних наукометричних баз

7. Веклич К.А., Попов М. М., Лядова Т. І., Мартиненко О.В., Сорокіна О.Г. Цитокінетичний профіль пацієнтів з коровою інфекцією різного ступеня тяжкості. *Патологія*. 2021. Том 18, №1(51). С.66-72 (Web of Science) (особистий внесок здобувача: проведено збір та обробку даних, необхідні статистичні розрахунки, написано текст статті).

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації у зарубіжних спеціалізованих виданнях

8. Veklych K.A., Popov N.N., Liadova T.I., Martynenko A.V., Volobueva O.V., Hololobova O.V., Sorokina O.G., Salyenkova O.A., Sarkis-Ivanova V.V. Expression of Toll-like receptors type 9 and its role in the immunopathogenesis of measles infection of varying severity. *Lek Obz.* 2021. Vol.70 (6). P.221-225 (Scopus) (особистий внесок здобувача: проведено збір та обробку даних, необхідні статистичні розрахунки, написано текст статті).

9. Kseniia Veklych, Nikolay Popov, Tetiana Liadova, Alexander Martynenko et al. Features of Toll-like receptor type 9 expression on immunocompetent peripheral blood cells of patients with measles of varying severity. *ScienceRise*. 2021. No2 (2021). P.66-74 (особистий внесок здобувача: проведено збір та обробку даних, необхідні статистичні розрахунки, написано текст статті).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

10. Веклич К.А., Попов М.М., Лядова Т.І., Сорокіна О.Г. Використання лейкоцитарних індексів для оцінки ступеня тяжкості інтоксикації та стану імунної відповіді у пацієнтів з кором різного ступеня тяжкості. *Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні*

питання клінічної інфектології. *Медицина подорожей*», 9 жовтня 2019 р., Київ, Україна. 2019. С.34-37 (особистий внесок здобувача: проведено збір та обробку даних, необхідні статистичні розрахунки, написано текст статті).

11. Веклич К.А. Клініко-лабораторні особливості перебігу кору на тлі цукрового діабету. *Матеріали XVII міжнародної наукової конференції студентів, молодих вчених та фахівців «Актуальні питання сучасної медицини»*, 26-27 березня 2020р Харків, Україна. С.55-56 (особистий внесок здобувача: проведено збір та обробку даних, необхідні статистичні розрахунки, написано текст статті).

12. Веклич К.А., Попов М.М., Лядова Т.І., Мартиненко О.В., Сорокіна О.Г. Цитокіновий профіль пацієнтів з коровою інфекцією різного ступіня тяжкості. *IX Міжн наук.-прак. конф. алергологів Слобожанщини «Актуальні питання виявлення і лікування алергічних захворювань»*. 19 квітня, 2021р. Харків, 2021. С.55 (особистий внесок здобувача: проведено збір та обробку даних, необхідні статистичні розрахунки, написано текст статті).

13. Popov M.M., Liadova T.I., Veklych K.A., Sorokina O.G. Features of Toll-like receptor type 9 expression on immunocompetent peripheral blood cells of patients with measles of varying severity. *Міжн. наук.-прак. конф. «Роль сучасної медицини у житті людини та її місце у формуванні здорового способу життя»*. 26-27 березня 2021р. Львів, 2021. С.19-23 (особистий внесок здобувача: проведено збір та обробку даних, необхідні статистичні розрахунки, написано текст статті).

14. Попов М.М., Лядова Т.І., Мартиненко О.В. Веклич К.А., Сорокіна О.Г. Аутоимунні маркери при коревой инфекции различной степени тяжести. *XIII Республіканська науково-практична конференція з міжнародною участю студентів та молодих вчених*, 6-7 травня 2020р., Гомель, Білорусь. 2021. С.7-10 (особистий внесок здобувача: проведено збір та обробку даних, необхідні статистичні розрахунки, написано текст статті).

Наукові праці, які додатково відображують наукові результати дисертації

15. Сорокіна О.Г., Лядова Т.І., Волобуєва О.В., Дорош Д.М., Веклич К.А. Сучасні уявлення про етіопатогенез деяких інфекційних захворювань. *Медичний форум*. 15-17 червня 2021 р., Львів, Україна. 2021. № 22. С.55-58 (особистий внесок здобувача: проведено збір та обробку даних, необхідні статистичні розрахунки, написано текст статті).
16. Сорокіна О.Г., Лядова Т.І., Попов М.М., Волобуєва О.В., Веклич К.А., Дорош Д.М. Особливості змін імунологічних показників у периферичній крові при деяких вірусних захворюваннях. *Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Нове та традиційне у дослідженнях сучасних представників медичної науки»*, Львів, Україна. 2021. С.37-38 (особистий внесок автора: проведено статистичну обробку отриманих даних, розроблено концепцію статті).
17. Сорокіна О.Г., Лядова Т.І., Волобуєва О.В., Веклич К.А., Дорош Д.М. та ін. Особливості лабораторної діагностики деяких вірусних інфекцій. *III Міжн. наук.-практ. конф. "Проблеми та перспективи сучасної науки та освіти"*, 20-21 березня 2021 р. Львів, 2021. С.19-20 (особистий внесок автора: проведено статистичну обробку отриманих даних, розроблено концепцію статті).
18. Сорокіна О.Г., Веклич К.А., Дорош Д.М., Маланчук С.Г., Гололобова О.В., Гречишкіна Ю.О. Поліморфізм клінічних проявів деяких вірусних захворювань. *Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Нове у медицині сучасного світу»*, Львів, Україна. С.36-38 (особистий внесок автора: проведено статистичну обробку отриманих даних, розроблено концепцію статті).
19. Сорокіна О.Г., Дорош Д.М., Веклич К.А. Вікові особливості перебігу деяких інфекційних хвороб. *II Міжнародна науково-практична конференція "Пріоритетні шляхи розвитку науки та освіти"*, II том. 29-30 листопада

2020 р. Львів, 2020. С.18 (особистий внесок автора: проведено статистичну обробку отриманих даних, розроблено концепцію статті).

20. Sorokina O.G., Veklich K.A., Dorosh D.M. Population and subpopulation composition of peripheral blood lymphocytes in patients with some forms of chronic viral infection. *XVIII Міжнародна наукова конференція студентів, молодих вчених та фахівців «Актуальні питання сучасної медицини, присвячена 215-річчю заснування медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна»*, 23-23 квітня 2021 р. Харків, 2021. С.257-258 (особистий внесок автора: проведено статистичну обробку отриманих даних, розроблено концепцію статті).

21. Сорокіна О.Г., Дорош Д.М., Веклич К.А. Особливості клінічних проявів деяких вірусних інфекцій. *I міжнародна наукова спеціалізована конференція: Біологія людини та медицина XXI: сучасний стан, проблеми та перспективи*, 19 березня 2021р. Тернопіль, 2021. С.33-34 (особистий внесок автора: проведено статистичну обробку отриманих даних, розроблено концепцію статті).

22. Сорокіна О.Г., Веклич К.А., Дорош Д.М. Роль поліморфізму генів у ефективності лікування пацієнтів з хронічною вірусною інфекцією. *Матеріали XVIII Наукової конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку - 2021»* 15-17 квітня 2021р. Вінниця, 2021. С.536 (особистий внесок автора: проведено статистичну обробку отриманих даних, розроблено концепцію статті).