

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

Павлікова Ксенія Вячеславівна

УДК 616.4-022.7:578.825.13]-008.9-092.19:612.017

ДИСЕРТАЦІЯ

**«РОЛЬ ІМУННИХ ФАКТОРІВ ТА МЕТАБОЛІЧНИХ
РОЗЛАДІВ У РОЗВИТКУ ТА ПЕРЕБІГУ ГОСТРОЇ
ЕПШТЕЙНА-БАРР ВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ, ТАКТИКА
ВЕДЕННЯ ХВОРИХ»**

Спеціальність 222 – «Медицина»
(Галузі знань 22 – Охорона здоров'я)
Подається на здобуття ступеня доктора філософії
14.03.08 імунологія та алергологія

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

Павлікова К.В.

Науковий керівник: Лядова Тетяна Іванівна, доктор медичних наук,
професор

Харків-2023

АНОТАЦІЯ

Павлікова К.В. Роль імунних факторів та метаболічних розладів у розвитку та перебігу гострої Епштейна-Барр вірусної інфекції, тактика ведення хворих. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – Медицина (Галузь знань – 22 Охорона здоров'я). – Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, Харків, 2023.

Мета дослідження – підвищення ефективності лікування та прогнозування перебігу інфекційного мононуклеозу (ІМ), викликаного вірусом Епштейна-Барр шляхом вивчення особливостей імунних перебудов та метаболічних порушень у пацієнтів різного ступеня тяжкості.

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

Виконано комплексне клініко-лабораторне обстеження 110 пацієнтів хворих на ІМ, які були розподілені на групи: 1 група – пацієнти з легким перебігом ІМ (n=10 осіб); 2 група – пацієнти із середньо-тяжким перебігом ІМ (n=92); 3 група – пацієнти із тяжким перебігом ІМ (n=8).

До контрольної групи було залучено 20 практично здорових добровольців, схожих за віком і статтю, які не мали критеріїв вилучення.

Критеріями включення пацієнтів у дослідження були: встановлений діагноз гострої ВЕБ-інфекції (інфекційного моновірусу); етіологічне підтвердження захворювання маркерами реплікативної активності ВЕБ: серологічними та/або молекулярно-генетичними методами дослідження; наявність клінічних проявів ІМ; вік хворих від 18 до 38 років (середній вік $22,3 \pm 4,3$); добровільна згода пацієнта на участь в дослідженні.

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

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

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

Типовими клінічними проявами у хворих на ІМ, що виявлені у більшості хворих були: підвищення температури тіла, лімфаденопатія (100%). У більшості реєструвалися біль у горлі (95,5%), загальна

слабкість (94,5%), гіпертрофія мигдаликів (92,7%). Нальоти на поверхні мигдаликів виявлялися у 99 (90%) пацієнтів, серед яких у вигляді некротичної ангіни – у 6 осіб (5,5%), лакунарної – у 68 хворого (61,8%) і фолікулярної ангіни – у 34 хворих (30,94%).

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

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

Дослідження імунограми у хворих із гладким перебігом ІМ виявило активацію клітинної ланки імунітету, що характеризувалося збільшенням вмісту CD3^+ ($p < 0,001$); CD4^+ ($p < 0,001$); CD8^+ ($p < 0,001$); CD16^+ ($p < 0,01$); CD20^+ ($p < 0,001$); $\text{CD8}^+\text{CD28}^+$ ($p < 0,05$); CD25^+ ($p < 0,01$); підвищенням вмісту Th1 ($p < 0,01$); збільшенням співвідношення Th1/Th2 ($p < 0,001$), що обумовлено підвищенням відносного вмісту Th1-клітин. Такий характер змін

підтверджує, що ефективний захист та елімінація збудника формуються при трансформації Т-хелперної відповіді в бік Th1-клітин.

Затяжний перебіг ІМ з хронізацією при катамнестичному спостереженні характеризувався помірним підвищенням вмісту Т-лімфоцитів: $CD3^+$ ($p<0,05$); $CD4^+$ ($p<0,05$); $CD16^+$ ($p<0,05$); $CD20^+$ ($p<0,05$); підвищенням $CD8^+$ ($p<0,01$). При даному варіанті перебігу ІМ відзначалось вірогідне підвищення вмісту Th2 ($p<0,01$); відношення Th1/Th2 за рахунок підвищення відносного вмісту Th2-клітин.

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

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

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

У гострий період ІМ у хворих достовірно підвищується показники

перекисного окислення ліпідів і знижується активність антиоксидантної системи, про що свідчить підвищення концентрації в крові дієнових кон'югатів, малонового діальдегіду та загальної окисної активності плазми, зниження активності й зниження активності антиокислювальних ферментів еритроцитів каталази, супероксиддисмутази, глутатіонпероксидази, активності глутатіонпероксидази та глутатіонредуктази плазми крові, зниження в крові концентрації глутатіону. Найбільш виражені порушення процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) та активності антиоксидантної системи виявлені у хворих із середньо-тяжким та тяжким перебігом ІМ. При ІМ розвиток цитолітичного синдрому асоційовано з впливом активних форм кисню та гідроперекису ліпідів. З метою корекції метаболічних порушень у хворих на інфекційний мононуклеоз до складу комплексної терапії рекомендовано призначення препаратів з антиоксидантними та антирадикальними властивостями.

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

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

Наукова новизна отриманих результатів полягає у комплексному вивченні імунологічних та метаболічних показників, що стало підставою для поглиблення вже існуючих та отримання нових даних про роль імунної

системи та метаболічних розладів у розвитку та перебігу інфекційного мононуклеозу, викликаного вірусом Епштейна-Барр.

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

Доведено, що у гострому періоді інфекційного мононуклеозу достовірно підвищуються показники перекисного окислення ліпідів і знижується активність антиоксидантної системи. Найбільш виражені порушення процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) та активності антиоксидантної системи виявлені у хворих із середньо-тяжким та тяжким перебігом ІМ. При ІМ розвиток розвитку цитолітичного синдрому асоційовано з впливом активних форм кисню та гідроперекису ліпідів.

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

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

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

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

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

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

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

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

ABSTRACT

Pavlikova K.V. The role of immune factors and metabolic disorders in the development and course of acute Epstein-Barr virus infection, patient management tactics. – Qualification scholarly paper: a manuscript.

Thesis is 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, 2022.

The purpose of the study is to increase the efficiency of treatment and prognosis of progression of infectious mononucleosis caused by the Epstein-Barr

virus by studying the features of immune rearrangements and metabolic disorders in patients of various degrees of severity.

The study of the features of immunological rearrangements and metabolic disorders in patients with infectious mononucleosis caused by the Epstein-Barr virus with different variants of the disease course and their prognostic value were carried out in the thesis. The efficiency of ribonucleic acid in complex therapy of the patients with infectious mononucleosis had been scientifically substantiated and proven, which authentically contributed to the dynamics of clinical symptoms, indicators of immune status and cytokines.

Complex clinic-laboratory examination of 110 patients with IM was carried out, they were divided into the following groups: the 1st group – patients with mild course of IM (n=10); the 2nd group – patients with moderate-severe course of IM (n=92); the 3rd group – patients with severe course of IM (n=8).

The control group included 20 practically healthy volunteers similar in age and sex having none exclusion criteria. The criteria for including in the study were: established diagnosis of acute EBV infection (infectious mononucleosis): etiological confirmation of the disease by markers of replicative activity of EBV: serologic and/or molecular-genetic methods of study; presence of clinical manifestations of IM; age of the patients from 18 to 38 years old (average age 22.3 ± 4.3); voluntary consent of the patient to the participation in the study.

The criteria for the impossibility of excluding patients from the study were: presence of concomitant chronic pathology of the cardiovascular, nervous or urinary systems, diabetes, autoimmune diseases; congenital defects; genetic diseases; age younger than 18 or older than 65 years; presence of HIV infection or AIDS.

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

On the day of admission to the hospital and on the 10-12-th day of the stay in the hospital special tests were performed simultaneously with generally accepted

laboratory tests: determination of phenotypes of blood lymphocytes CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD20⁺, CD25⁺, CD8⁺CD28⁺, CD8⁺CD28⁻, T-INF γ lymphocytes (Th1-cells), IL-4 (Th2-cells), TGF β 1 (Th3-cells); determination of interleukin levels (IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10, IL-15, IL-18, MCP-1), indicators of lipid peroxidation – the content of diene conjugates, malondialdehyde, general oxidative activity of blood plasma; indicators of the antioxidant system – total antioxidant activity of blood plasma and erythrocytes, activity of catalase, superoxide dismutase, glutathione peroxidase, glutathione reductase of erythrocytes, total glutathione, oxidized and reduced glutathione in blood serum.

Typical clinical manifestations found in the majority of patients with IM were: increased body temperature, lymphadenopathy (100%). A greater number of patients had a sore throat (95.5%), general weakness (94.5%), hypertrophy of the tonsils (92.7%). Plaques on the surface of the tonsils were detected in 99 (90%) patients, among which in 6 patients (5.5%) in the form of necrotic angina, in 68 patients (61.8%) – lacunar and in 34 patients (30.94%) – follicular angina.

During objective examination 71.5% of patients with IM had a coated tongue. Headache was registered in 92 patients (83.6%), complaints of sore throat were identified in 105 patients (95.5%), increased liver size – in 93 (84.5%) patients, splenomegaly – in 76 (69.1%) patients with IM. An increase in the liver size by an average of 2.4 ± 0.4 cm was palpated, it should be mentioned that there was no thickening of its consistency. Sleep disturbance was detected in 42 (38.2%) patients, nausea – in 25 (22.7%) and polymorphic rash – in 19 (17.3%) patients. Rash in patients with IM was of a spotty and spotty-papular character. It is noted that at the time of leaving the hospital 47.3% (n=52) of patients had an astheno-vegetative syndrome and 29.7% (n=27) of patients had an increase in the liver size up to 1 cm.

In the majority of patients with IM clinical blood analysis indicators at admission to the hospital were characterized by an increase in the total number of leukocytes from 5.6 to $26.3 \times 10^9/l$. In case of medium-heavy and severe

progression of the disease an increase of IOR was determined up to 16.5 ± 4.27 and 21.2 ± 3.88 mm per hour consequently. A significant increase in lymphocytes during the height of the disease was detected in 101 (91.8%) patients and only in 9 (8.2%) patients lymphocytes did not exceed the norm.

The study of the immunogram in patients with a smooth course of IM revealed the activation of cellular immunity link which was characterized by an increase in the content of $CD3^+$ ($p < 0.001$); $CD4^+$ ($p < 0.001$); $CD8^+$ ($p < 0.001$); $CD16^+$ ($p < 0.01$); $CD20^+$ ($p < 0.001$); $CD8^+CD28^+$ ($p < 0.05$); $CD25^+$ ($p < 0.01$); increase of the content of Th1 ($p < 0.01$); increase of the ratio Th1/Th2 ($p < 0.001$) which is caused by an increase in the relative content of Th1 cells. This nature of changes confirms that effective protection and elimination of the pathogen are formed during the T-helper response transformation towards Th1-cells.

The protracted course of IM with chronicity during catamnestic observation was characterized by a moderate increase in the content of T-lymphocytes: $CD3^+$ ($p < 0.05$); $CD4^+$ ($p < 0.05$); $CD16^+$ ($p < 0.05$); $CD20^+$ ($p < 0.05$); increase of $CD8^+$ ($p < 0.01$). With this variant of the course of IM a probable increase in the content of Th2 ($p < 0.01$) was noted; ratio Th1/Th2 due to the increase of relative content of Th2-cells.

The obtained data confirm the presence of an imbalance in sub-populations of $CD4^+$ -lymphocytes regulating and controlling the development of cellular reactions in this group of patients, this can determine the high frequency of chronic persistent form of IM formation. That clinical improvement observed in patients during the convalescence period was found not to be accompanied by the normalization of immunological parameters which may determine the high frequency of a chronic persistent form of IM formation.

A comparative and complex study of the content (IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10, IL-15, IL-18) of patients with various forms of the disease was conducted, which made it possible to clarify the data on the nature and participation of the cytokine chain components in the immunopathogenesis of infectious mononucleosis, to

establish their diagnostic value for predicting the course and consequences of the disease. The results of MCP-1 study made it possible to establish a mediated mechanism of involvement of monocytes and macrophages associated with the course of the disease and its consequences. The progressive nature of immune indicators changes in IM indicates the secondary cellular immune imbalance formation, a change in the balance of immunoregulatory mediators towards Th2 cells, which is confirmed by the presence of moderate correlative dependence between MCP-1 and CD3⁺ ($r=+0.53$; $p<0.05$); CD20⁺ ($r=+0.48$; $p<0.05$); CD25⁺ ($r=+0.51$; $p<0.05$) and ALT ($r=+0.46$; $p<0.05$).

In the acute period of IM the indicators of lipid peroxidation significantly increase in patients and the activity of the antioxidant system decreases, as evidenced by an increase in the concentration of dune conjugates, malondialdehyde and total plasma oxidative activity in blood, a decrease in the activity of the catalase erythrocyte antioxidant enzymes, superoxide dismutase, glutathione peroxidase, the activity of glutathione peroxidase and glutathione reductase in blood plasma, a decrease in blood glutathione concentration. The most pronounced violations of LPO processes and the antioxidant system activity were found in patients with moderate-severe and severe course of IM. In IM the development of cytolytic syndrome is associated with the influence of reactive oxygen species and lipid hydroperoxide.

For the correction of immune disorders in patients with IM caused by EBV, the expediency of using Nuclex (ribonucleic acid) (250 mg) is justified in dose of 3 capsules 3 times a day for 14 days and valacyclovir (500 mg) in dose of 1000 mg (2 tablets) 3 times a day for 14 days.

Based on the assessment of clinical and laboratory parameters of the patients with IM caused by the Epstein-Barr virus, a mathematical model was developed for predicting the duration of hospitalization and evaluating the efficiency of the performed therapy, which allows to calculate and rationalize the costs of treatment

and reduce the duration of the period of inpatient treatment when using immunocorrective therapy.

The scientific novelty of the obtained results lies in the complex study of immunological and metabolic indicators, which became the basis for deepening the already existing and obtaining new data about the role of the immune system and metabolic disorders in the development and progression of infectious mononucleosis caused by the Epstein-Barr virus.

Complex characteristics of immune rearrangements, levels of cytokines and MCP-1, the state of lipid peroxidation and the antioxidant system were provided and their role as predictors of the course and consequences of infectious mononucleosis caused by EBV was established. Immune parameters that contribute to the transition of IM to post-infection and which are associated with a prolonged course and chronicity of the process have been determined.

It has been proven that in the acute period of infectious mononucleosis indicators of lipid peroxidation reliably increase and the antioxidant system activity decreases. The most pronounced violations of LPO processes and the antioxidant system activity were found in patients with moderate-severe and severe course of IM. In IM the development of the cytolytic syndrome is associated with the influence of reactive oxygen species and lipid hydroperoxide.

The clinical efficiency and safety of ribonucleic acid therapy as an adjunctive therapy in patients with infectious mononucleosis, which causes a reliably positive effect on the dynamics of the main clinical symptoms and immunogram indicators has been proven.

On the basis of a complex study of clinical, biochemical and immunogram data, a mathematical model for predicting the progression of infectious mononucleosis caused by the Epstein-Barr virus was proposed, on the basis of which a Copyright Certificate was obtained for the scientific literary work "Mathematical prediction of the course of infectious mononucleosis caused by the Epstein-Barr virus". Act of invention №109336. 11.11.2021.

The research became the basis for theoretical substantiation of the need for in-depth diagnosis of patients with infectious mononucleosis with medium-severe and severe course of the disease.

The practical significance of the obtained results is that on the basis of the obtained results the peculiarities of the clinical manifestations and course of infectious mononucleosis caused by the Epstein-Barr virus were determined depending on the immune status.

Monitoring the immunogram indicators, cytokines, MCP-1 and lipid peroxidation status and antioxidant system indicators is recommended to predict the severity of infectious mononucleosis caused by the Epstein-Barr virus.

For the correction of immune disorders in patients with IM caused by the EBV, the clinical efficiency and expediency of using Nuclex (ribonucleic acid) (250 mg) is justified in dose of 2 capsules 3 times a day for 1 days and valacyclovir (500 mg) in dose of 1000 mg (2 tablets) 3 times a day for 14 days.

Based on the obtained data, a mathematical model for predicting the course and duration of the patients' stay in the hospital is recommended.

Key words: Epstein-Barr virus, infectious mononucleosis, clinic, immunological indicators, cytokines, MC-1, lipid peroxidation, antioxidant system, immunocorrection.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Публікації у фахових виданнях України

1. Павлікова КВ, Лядова ТІ, Попов ММ, Волобуєва ОВ, Дорош ДМ, Саніна КС. Дослідження рівнів МСР-1 у хворих на інфекційний моновірус викликаний вірусом Епштейна-Барр Вісник проблем біології і медицини. 2021;4(162):159-164. DOI 10.29254/2077-4214-2021-4-162-159-164
2. Лядова ТІ, Павлікова КВ, Нартов ПВ, Мартиненко ОВ, Дорош ДМ, Маланчук СГ. Математичне прогнозування перебігу інфекційного моновірусу, викликаного вірусом Епштейна-Барр. Вісник проблем біології і медицини. 2021;3(161):220-224. DOI 10.29254/2077-4214-2021-3-161-220-224
3. Shustval M, Liadova T, Volobuieva O, Pavlikova K, Gamilovska A. Condition of lipid peroxide oxidation and antioxidant system in patients with infectious mononucleosis. J. V. N. Karazin Khark. Nat. Univ., Ser. Med. 2018;36:33-0. DOI: 10.26565/2313-6693-2018-36-05
4. Лядова ТІ, Волобуєва ОВ, Павлікова КВ, Сорокіна ОГ, Гололобова ОВ, Козлов ОП. Дослідження динаміки показників імунної відповіді у хворих на інфекційний моновірус викликаний вірусом Епштейна-Барр. J. V. N. Karazin Khark. Nat. Univ., Ser. Med. 2019;38:39-48 DOI: 10.26565/2313-6693-2019-38-05

5. Павлікова КВ, Лядова ТІ, Волобуєва ОВ, Гаміловська АП, Шепилєва НВ. Клініко-імунологічна ефективність різних схем терапії у хворих на інфекційний мононуклеоз викликаний вірусом Епштейна-Барр. J. V. N. Karazin Khark. Nat. Univ., Ser. Med. 2021;43:73-82 DOI: 10.26565/2313-6693-2021-43-08
6. Павлікова КВ. Прогнозування перебігу та наслідків інфекційного мононуклеозу, викликаного вірусом Епштейна-Барр. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2021;8:60-68. DOI: 10.26565/2617-409X-2021-8-06
7. Лядова ТІ, Павлікова КВ, Нартов ПВ, Касьян НВ, Козлов ОП. Ефективність рибонуклеїнової кислоти у комплексній терапії хворих на інфекційний мононуклеоз, спричинений вірусом Епштейна-Барр. Міжнародний медичний журнал. 2022;1:83-88. DOI: [10.37436/2308-5274-2022-1-17](https://doi.org/10.37436/2308-5274-2022-1-17)
8. Лядова ТІ, Попов ММ, Волобуєва ОВ, Сорокіна ОГ, Павлікова КВ. Особливості перебігу інфекційного мононуклеозу, викликаного вірусом Епштейна-Барр. Імунологія та алергологія: наука і практика. 2022;1-2:59-64. DOI:10.37321/immunology.2022.1-2-07

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

9. Pavlikova K, Liadova T, Volobueva O, Gololobova O, Vinnikova N. Clinical and immunological efficiency of different therapy regimens in patients with infectious mononucleosis caused by Epstein-Barr virus. Eureka: HS. 2021Nov.30;(6):3. DOI: [10.21303/2504-5679.2021.002177](https://doi.org/10.21303/2504-5679.2021.002177)

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

10. Павлікова КВ, Лядова ТІ. Структура ускладнень гострої ВЕБ-інфекції у дорослих. Актуальні питання сучасної медицини. XVI

- Міжнародна наукова конференція студентів, молодих вчених та фахівців; [Інтернет]; 2019, 28-29 березня; Харків; ХНУ імені В. Н. Каразіна; 2019. с. 192. Доступно на: <http://medicine.karazin.ua/resources/02c730857518632b10098ab872c1f4ff.pdf>
11. Liadova TI, Pavlikova KV. The research of dynamics of immune responsibility indicators in patients with Epstein-Barr Virus (EBV) infections. 4th International Conference on Medicine and Natural Sciences (EUSER); 2019 April 26-27; Amsterdam; 2019. p. 10-13..
 12. Павлікова КВ, Лядова ТІ. Динаміка серологічних маркерів у пацієнтів з гострим інфекційним мононуклеозом викликаним вірусом Епштейна-Барр. Сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів. Науково-практична конференція з міжнародною участю; 2019; Тернопіль. Тернопіль: ТНМУ; 2019. с. 71-72.
 13. Лядова ТІ, Павлікова КВ, Гаміловська АП, Коваленко АП, Голуб ОІ. Динаміка показників імунної відповіді у хворих на інфекційний мононуклеоз. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Перший національний форум імунологів, алергологів, мікробіологів, паразитологів»; 2019, 16-17 травня, Харків. Імунологія та алергологія: наука і практика. Додаток №1. 2019. с. 60-61).
 14. Pavlikova KV. Liadova TI. Study of immune response progression in patients with Epstein-Barr virus infection. Актуальні питання сучасної медицини. XVII Міжнародна наукова конференція студентів, молодих вчених та фахівців; [Інтернет]; 2020, 26-27 березня; Харків, Україна; 2020. с. 338. Доступно на: <http://medicine.karazin.ua/resources/71902672569cbd652f67f04e71ac5c05.pdf>.

15. Singh H, Liadova TI, Pavlikova KV. The significance of interleukin-18 and interleukin-15 in EBV-infection and other diseases. Актуальні питання сучасної медицини. XVIII Міжнародна наукова конференція студентів, молодих вчених та фахівців; [Інтернет]; 2021, 22-23 квітня; Харків; ХНУ імені В. Н. Каразіна; 2021. с. 217-218. Доступно на: <http://medicine.karazin.ua/resources/1c33373e487befca2bd96f2c5b29a020.pdf>.
16. Simpson TS, Waugh OO, Liadova TI, Pavlikova KV. The role of interleukin 18 in infectious and other diseases. Актуальні питання сучасної медицини. XVIII Міжнародна наукова конференція студентів, молодих вчених та фахівців; [Інтернет]; 2021, 22-23 квітня; Харків; ХНУ імені В. Н. Каразіна; 2021. с. 253-254. Доступно на: <http://medicine.karazin.ua/resources/1c33373e487befca2bd96f2c5b29a020.pdf>.
17. Liadova TI, Pavlikova KV, Volobuieva OV, Hololobova OV, Shepylieva NV, Vinnikova NV, et al. Clinical and predictive value of IL-18 in pathogenesis of EBV-infection. Третій національний форум імунологів, алергологів, мікробіологів та спеціалістів клінічної медицини; [Інтернет]; 2021, 20-21 травня; Харків; ТОВ Видавництво Юстон; 2021. с. 40-41. Доступно на: <http://www.imiamn.org.ua/pages/konf/TEZU21052021.pdf> \
18. Лядова ТІ, Павлікова КВ, Волобуєва ОВ, Гололобова ОВ, Шепилєва НВ, Віннікова НВ, та ін. Клінічне та прогностичне значення ІЛ-18 в патогенезі ВЕБ-інфекції. IV національний конгрес з клінічної імунології, алергології та імунореабілітації; [Інтернет]; 2021, 19-21 травня; Чернівці; Буковинський державний

медичний університет; 2021. с. 22-23. Доступно на:
http://conference.bsmu.edu.ua/IVNat_Cong/paper/view/24771

19. Volobuieva OV, Liadova TI, Dorosh DM, Pavlikova KV, Shander TA, Kasian NV. Acute myocarditis in adult with Varicella zoster virus infection: 25 years observational study in Kharkiv, Ukraine. Третій національний форум імунологів, алергологів, мікробіологів та спеціалістів клінічної медицини, присвячений 135-річчю ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова» НАМНУ (за участю міжнародних спеціалістів); [Інтернет]; 2021, 20-21 травня; Харків; ТОВ Видавництво Юстон; 2021. с.19. Доступно на: <http://www.imiamn.org.ua/pages/konf/TEZU21052021.pdf>

Наукові праці, які додатково відображують наукові результати дисертації

20. Лядова ТІ, Павлікова КВ, Попов ММ, Волобуєва ОВ, Нартов П.В, Мартиненко ОВ, та ін. Математичне прогнозування перебігу інфекційного мононуклеозу, викликаного вірусом Епштейна-Барр. Інформаційний лист. Випуск проблеми «Інфекційні хвороби. Клінічна імунологія» №170-2021. Харків: ХНУ імені В.Н.Каразіна, УКРМЕДПАТЕНТІНФОРМ МОЗ України. 2021. С.2-5.
21. Павлікова КВ, Лядова ТІ. Науковий твір «Математичне прогнозування перебігу інфекційного мононуклеозу, викликаного вірусом Епштейна-Барр». Акт на винахід №109336. 11.11.2021.

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ.....	2
ЗМІСТ.....	20
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	22
ВСТУП.....	25
Розділ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	35
1.1. Імунопатогенез інфекційного мононуклеозу, викликаного вірусом Епштейна-Барр	35
1.2. Сучасні клініко-діагностичні аспекти ВЕБ-інфекції	39
1.3. Роль перекисного окислення ліпідів та антиоксидантної системи у хворих на ІМ.....	42
1.4. Роль основних регуляторних цитокінів у хворих на ВЕБ-інфекцію.....	47
1.5. Сучасні напрямки етіотропної та імунокорегуючої терапії хворих на гостру ВЕБ-інфекцію	51
Розділ 2. ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	54
2.1. Організація досліджень.....	54
2.2. Загальна характеристика хворих, що увійшли в дослідження..	55
2.3. Методи дослідження.....	57
2.3.1. Лабораторні методи дослідження.....	57
2.3.2. Вірусологічні, імунологічні, та біохімічні методи	

дослідження.....	58
2.3.3. Статистичні методи.....	61
Розділ 3. КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА, СЕРОЛОГІЧНА ТА ВІРУСОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ІНФЕКЦІЙНОГО МОНОНУКЛЕОЗУ ВИКЛИКАНОГО ВІРУСОМ ЕПШТЕЙНА-БАРР.....	63
3.1. Клініко-лабораторна характеристика ІМ.....	63
3.2. Дослідження продукції антитіл та ДНК ВЕБ у хворих на ІМ.....	68
Розділ 4. ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗНИКІВ ІМУННОЇ ВІДПОВІДІ У ХВОРИХ НА ІМ.....	71
4.1. Динаміка імунологічних показників у хворих на ІМ.....	71
4.2. Прогнозування перебігу та наслідків ІМ, викликаного вірусом Епштейна-Барр	75
Розділ 5. ОСОБЛИВОСТІ ДИНАМІКИ ЦИТОКІНІВ ПРИ ІНФЕКЦІЙНОМУ МОНОНУКЛЕОЗІ.....	81
5.1 Характеристика цитокінового профілю у хворих на ІМ.....	83
5.2 Динаміка рівнів МСР-1 у хворих на інфекційний мононуклеоз.....	92
Розділ 6. СТАН ПЕРЕКІСНОГО ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ ТА АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА ІНФЕКЦІЙНИЙ МОНОНУКЛЕОЗ.....	96
Розділ 7. ЕФЕКТИВНІСТЬ РИБОНУКЛЕЇНОВОЇ КИСЛОТИ У КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ІНФЕКЦІЙНИЙ МОНОНУКЛЕОЗ.....	105
Розділ 8. МАТЕМАТИЧНЕ ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ ІНФЕКЦІЙНОГО МОНОНУКЛЕОЗУ, ВИКЛИКАНОГО ВІРУСОМ ЕПШТЕЙНА-БАРР.....	113

Розділ 9. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ	119
ВИСНОВКИ.....	124
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	125
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	126
9.1. ДОДАТКИ.....	151

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

CD	–	клітина, що містить на молекулу CD (Cluster Disignation)
EA-IgG	–	early antigens – immunoglobulin G
EBNA- IgG	–	Epstein-Barr nuclear antigens– immunoglobulin G
GLMM	–	Generalized linear mixed model
HLA	–	Human leukocyte antigen
Ig M, G	–	імуноглобуліни класу M, G
IPI	–	імунорегуляторний індекс
LMP	–	latent membrane protein
MCP-1	–	monocyte chemoattractant protein 1
NK	–	натуральні кілери
Th	–	T-helper
TLR	–	Toll-like receptors
VCA-IgM	–	viral capsid antigens – immunoglobulin M
АлАт	–	аланінамінотрансфераза
АО	–	антиоксиданти
АОА	–	антиокислювальна активність
АОЗ	–	антиоксидантний захист

АОС	—	антиоксидантна система
АсАт	—	аспартатамінотрансфераза
АФК	—	активні форми кисню
ВА	—	валацикловір
ВЕБ	—	вірус Епштейна-Барр
ВІЛ	—	вірус імунодефіциту людини
ВПГ-1/2	—	вірус простого герпесу 1-го та 2-го типів
ВР	—	вільні радикали
ГВ	—	герпесвіруси
ГВІ	—	герпесвірусні інфекції
ГПО	—	глутатіонпероксидаза
ДК	—	дієнові кон'югати
ДНК	—	дезоксирибонуклеїнова кислота
ЗАОА	—	загальна антиокислювальна активність
ЗОА	—	загальна окисна активність
ІІ	—	інтерлейкін
ІМ	—	інфекційний моноклеоз
ІФА	—	імуноферментний аналіз
КТ	—	каталаза
МАТ	—	моноклональні антитіла
МДА	—	малоновий діальдегід
НС	—	нервова система
ПЛР	—	полімеразна ланцюгова реакція
ПНЖК	—	поліненасичені жирні кислоти
ПОЛ	—	перекисне окислення ліпідів
РНК	—	рибонуклеїнова кислота

СК	—	сироватка крові
СОД	—	супероксиддисмутаза
СРП	—	С-реактивний протеїн
тІФА	—	твердофазний імуноферментний аналіз
ФНП	—	фактор некрозу пухлини
ФНП- α	—	фактор некрозу пухлин альфа
ХЕБВ	—	хронічна форма Епштейна-Барр вірусної інфекції
ЦІК	—	циркулюючі імунні комплекси
ЦК	—	цитокіни
ЦМВ	—	цитомегаловірус
ЦНС	—	центральна нервова система
ЦТЛ	—	цитотоксичні Т-лімфоцити
ШОЕ	—	швидкість осідання еритроцитів

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дисертації

Інфекційний мононуклеоз, викликаний вірусом Епштейна-Барр (ВЕБ) є важливою медико-соціальною проблемою, що пов'язана з широким розповсюдженням та високою циркуляцією збудника серед населення, специфічною тропністю до імунокомпетентних клітин, довічною персистенцією вірусу в організмі та, найчастіше, латентним перебігом [1, 2, 3]. Щорічне неухильне зростання кількості захворювань, асоційованих з ВЕБ, серед осіб молодого віку, так і дітей, обумовлює необхідність всебічного його вивчення і розробки ефективних методів профілактики і лікування. [146].

Інфекційний мононуклеоз, асоційований з ВЕБ представляє собою імунологічний парадокс [128]. Клінічні прояви та його патогенез є результатом імунних реакцій між інфікованими В-лімфоцитами і цитоплазматичними Т-лімфоцитами. ВЕБ викликає адаптаційно-компенсаторні зміни з боку імунної системи, має імуносупресивну дію, зокрема зумовлює імунні порушення клітинної та гуморальної ланки імунітету, цитокінового, інтерферонового статусу, чинників уродженої резистентності [4]. Науковцями доведена роль ВЕБ у формуванні патології імунної системи: описано імуносупресивну дію ВЕБ, зумовлену впливом на апоптоз лімфоцитів, збільшення числа цитотоксичних $CD8^+$ -Т-клітин, кількісний дефіцит $CD19^+$ -В-лімфоцитів. Імуносупресія, що розвивається при ІМ як у гострій, так і в хронічній формі, призводить до тривалої персистенції вірусу із можливою реактивацією на тлі гострої інфекційної патології іншої природи. ВЕБ шляхом індукції апоптозу може призводити до загибелі $CD14^+/CD16^+$ -клітин, що здатні диференціюватися у дендритні клітини [91]. Блокування механізму диференціації призводить до відтермінування

специфічної імунної відповіді до вірусу, що забезпечує поширення і реплікативну активність ВЕБ в клітинах-мішенях, тому, проведення досліджень, що спрямовані на своєчасну діагностику ускладненого перебігу хвороби та профілактику рецидивів є вельми актуальним.

Відповідно до сучасних уявлень, у розвитку багатьох патологічних процесів вагому роль відіграє виникнення дисбалансу в системі перекисного окислення ліпідів та системі антиоксидантного захисту. Важливе значення у патогенезі вірусних захворювань надається мембрано-патологічним процесам на рівні клітинних факторів імунітету. При інфекційному процесі різке зростання рівня пероксидних радикалів виступає у ролі ушкоджуючого фактору, порушуючи структуру і, як наслідок, функції клітинних мембран. На фоні інтоксикаційного процесу, викликаного інфекційним агентом, активується велика кількість метаболічних механізмів, результатом яких є утворення активних форм кисню та формування оксидативного стресу [6].

На сучасному етапі досліджень залишаються недостатньо вивченими механізми деструктивних процесів у клітинах у хворих на інфекційний мононуклеоз. Представлені докази того, що в результаті окислювального стресу в першу чергу зазнають зміни поліненасичені залишки жирних мембранних кислот ліпідів, що негативно позначається на структурі гепатоцитів, тромбоцитів та інших клітинних структур та органів людини.

Актуальність проведення вищезазначених досліджень також визначається необхідністю пошуку схем терапії, які є простими і ефективними та мають бути спрямовані на реабілітацію імунної системи та профілактику рецидивів. Тому вивчення особливостей імунного статусу, продукції цитокінів, метаболічних розладів у хворих на інфекційний мононуклеоз обґрунтовує актуальність теми дисертації.

Мета і завдання дослідження

Мета – підвищення ефективності лікування та прогнозування перебігу інфекційного мононуклеозу, викликаного вірусом Епштейна-Барр шляхом вивчення особливостей імунних перебудов та метаболічних порушень у пацієнтів різного ступеня тяжкості.

Завдання дослідження:

1. Дослідити характер імунних перебудов у хворих на інфекційний мононуклеоз, викликаний вірусом Епштейна-Барр.
2. Визначити особливості цитокінового профілю та рівня МСР-1 у хворих на інфекційний мононуклеоз залежно від форми захворювання.
3. Дослідити стан перекисного окислення ліпідів і антиоксидантної системи у хворих на інфекційний мононуклеоз залежно від ступеня тяжкості.
4. Оцінити клінічну, імунологічну ефективність та безпеку рибонуклеїнової кислоти у комплексній терапії хворих на інфекційний мононуклеоз.
5. Розробити та запропонувати математичну модель прогнозування перебігу інфекційного мононуклеозу, викликаного вірусом Епштейна-Барр.

Об'єкт дослідження: зміни імунологічних та метаболічних показників у пацієнтів на інфекційний мононуклеоз різного ступеня тяжкості.

Предмет дослідження: комплекс імунологічних, серологічних, вірусологічних та клініко-біохімічних параметрів у динаміці захворювання у хворих на інфекційний мононуклеоз.

Методи дослідження

Загальноклінічні (обстеження пацієнтів з гострими проявами інфекційного процесу різного ступеня тяжкості, викликаного вірусом Епштейна-Барр), лабораторні (клінічний аналіз крові, дослідження перекисного окислення ліпідів та стану антиоксидантної системи), інструментальні (рентгенологічне, ультразвукове дослідження), імуноферментні (вивчення рівню основних цитокінів, MCP-1, вірус-специфічних імуноглобулінів та їх авідності), імунологічні (визначення вмісту імунокомпетентних клітин) дослідження хворих на інфекційний мононуклеоз, статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів

На підставі проведеного комплексного вивчення загальноклінічних, лабораторних, інструментальних, імунологічних та імуноферментних досліджень стало поглиблення вже існуючих та отримання нових даних про роль імунної системи та метаболічних розладів у розвитку та перебігу інфекційного мононуклеозу, викликаного вірусом Епштейна-Барр.

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

Доведено, що у гострому період інфекційного мононуклеозу достовірно підвищуються показники перекисного окислення ліпідів і знижується активність антиоксидантної системи. Найбільш виражені порушення процесів ПОЛ та активності антиоксидантної системи виявлені у

хворих із середньо-тяжким та тяжким перебігом ІМ. При ІМ розвиток розвитку цитолітичного синдрому асоційовано з впливом активних форм кисню та гідроперекису ліпідів.

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

На підставі комплексного вивчення клінічних, біохімічних та даних імунограми запропоновано математичну модель прогнозування перебігу інфекційного мононуклеозу, викликаного вірусом Епштейна-Барр.

Особистий внесок здобувача

Дисертаційна робота є самостійною науковою працею здобувача. Представлені у роботі матеріали є особистим внеском здобувача у розв'язанні питань клінічних проявів, імунологічних закономірностей у хворих на інфекційний мононуклеоз різного ступеня тяжкості, що надало можливості оптимізувати діагностику та розробити схему поглибленого обстеження хворих та удосконалити терапію. Автор самостійно проведено патентно-інформаційний пошук та аналіз джерел літератури за темою дисертації, розроблено дизайн дослідження, визначено й здійснено комплексну діагностично-лікувальну програму, проведено статистичну обробку отриманих даних, написано усі розділи дисертаційної роботи. Мета та завдання дослідження запропоновані дисертантом та скореговані науковим керівником доктором медичних наук, професором Т.І. Лядовою. Спільно з науковим керівником систематизовано та проаналізовано результати дослідження, сформульовано основні положення, висновки та практичні рекомендації.

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

Апробація матеріалів дисертації

1. Павлікова КВ, Лядова ТІ. Структура ускладнень гострої ВЕБ-інфекції у дорослих. Актуальні питання сучасної медицини. XVI Міжнародна наукова конференція студентів, молодих вчених та фахівців; [Інтернет]; 2019, 28-29 березня; Харків; ХНУ імені В. Н. Каразіна; 2019. с. 192. Доступно на: <http://medicine.karazin.ua/resources/02c730857518632b10098ab872c1f4ff.pdf> *(особистий внесок здобувача: проведено збір та обробку даних, необхідні статистичні розрахунки, написано текст)*.
2. Liadova TI, Pavlikova KV. The research of dynamics of immune responsibility indicators in patients with Epstein-Barr Virus (EBV) infections. 4th International Conference on Medicine and Natural Sciences (EUSER); 2019 April 26-27; Amsterdam; 2019. p. 10-13. *(особистий внесок здобувача: проведено збір та обробку даних, статистичні розрахунки, написано текст)*.
3. Павлікова КВ, Лядова ТІ. Динаміка серологічних маркерів у пацієнтів з гострим інфекційним мононуклеозом викликаним вірусом Епштейна-Барр. Сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів. Науково-практична конференція з міжнародною участю; 2019; Тернопіль. Тернопіль: ТНМУ; 2019. с. 71-72. *(особистий внесок здобувача: дисертантом проведено аналіз результатів досліджень, підготовлено та подано роботу до видання)*.
4. Лядова ТІ, Павлікова КВ, Гаміловська АП, Коваленко АП, Голуб ОІ. Динаміка показників імунної відповіді у хворих на інфекційний мононуклеоз. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Перший національний форум імунологів, алергологів, мікробіологів, паразитологів»; 2019, 16-17 травня, Харків. Імунологія та алергологія: наука і практика.

Додаток №1. 2019. с. 60-61 (*особистий внесок здобувача: проведено збір та обробку даних, написано текст*).

5. Pavlikova KV, Liadova TI. Study of immune response progression in patients with Epstein-Barr virus infection. Актуальні питання сучасної медицини. XVII Міжнародна наукова конференція студентів, молодих вчених та фахівців; [Інтернет]; 2020, 26-27 березня; Харків, Україна; 2020. с. 338. Доступно на:

<http://medicine.karazin.ua/resources/71902672569cbd652f67f04e71ac5c05.pdf>

(*особистий внесок здобувача: здобувачем проведено клінічне дослідження, статистичну обробку, сформульовано висновки*). Singh H, Liadova TI, Pavlikova KV. The significance of interleukin-18 and interleukin-15 in EBV-infection and other diseases. Актуальні питання сучасної медицини. XVIII Міжнародна наукова конференція студентів, молодих вчених та фахівців; [Інтернет]; 2021, 22-23 квітня; Харків; ХНУ імені В. Н. Каразіна; 2021. с. 217-218. Доступно на:

<http://medicine.karazin.ua/resources/1c33373e487befca2bd96f2c5b29a020.pdf>

(*особистий внесок здобувача: проведено аналіз та узагальнення даних, сформульовано висновки, підготовлено тези до друку*).

6. Simpson TS, Waugh OO, Liadova TI, Pavlikova KV. The role of interleukin 18 in infectious and other diseases. Актуальні питання сучасної медицини. XVIII Міжнародна наукова конференція студентів, молодих вчених та фахівців; [Інтернет]; 2021, 22-23 квітня; Харків; ХНУ імені В. Н. Каразіна; 2021. с. 253-254. Доступно на:

<http://medicine.karazin.ua/resources/1c33373e487befca2bd96f2c5b29a020.pdf>

(*особистий внесок здобувача: дисертантом проведено збір, аналіз та обробку даних, написано текст*).

7. Liadova TI, Pavlikova KV, Volobuieva OV, Hololobova OV, Shepylieva NV, Vinnikova NV, et al. Clinical and predictive value of IL-18 in pathogenesis of EBV-infection. Третій національний форум імунологів, алергологів,

мікробіологів та спеціалістів клінічної медицини; [Інтернет]; 2021, 20-21 травня; Харків; ТОВ Видавництво Юстон; 2021. с. 40-41. Доступно на: <http://www.imiamn.org.ua/pages/konf/TEZU21052021.pdf> (особистий внесок здобувача: дисертантом проведено дослідження, узагальнення даних, підготовлено до друку).

8. Лядова ТІ, Павлікова КВ, Волобуєва ОВ, Гололобова ОВ, Шепилєва НВ, Віннікова НВ, та ін. Клінічне та прогностичне значення ІЛ-18 в патогенезі ВЕБ-інфекції. IV національний конгрес з клінічної імунології, алергології та імунореабілітації; [Інтернет]; 2021, 19-21 травня; Чернівці; Буковинський державний медичний університет; 2021. с. 22-23. Доступно на: http://conference.bsmu.edu.ua/IVNat_Cong/paper/view/24771 (особистий внесок здобувача: проведено дослідження, сформульовано висновки та узагальнення даних).

9. Volobuieva OV, Liadova TI, Dorosh DM, Pavlikova KV, Shander TA, Kasian NV. Acute myocarditis in adult with Varicella zoster virus infection: 25 years observational study in Kharkiv, Ukraine. Третій національний форум імунологів, алергологів, мікробіологів та спеціалістів клінічної медицини, присвячений 135-річчю ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова» НАМНУ (за участю міжнародних спеціалістів); [Інтернет]; 2021, 20-21 травня; Харків; ТОВ Видавництво Юстон; 2021. с.19. Доступно на: <http://www.imiamn.org.ua/pages/konf/TEZU21052021.pdf>

Структура та обсяг дисертації

Дисертаційна робота викладена на 167 сторінках комп'ютерного тексту, складається зі вступу, огляду літератури, 9 розділів результатів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій та додатків. Список літератури складається з 189 джерел (25 друкованих аркушів). Робота ілюстрована 22 рисунками і 11 таблицями.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота виконана в рамках науково-дослідної роботи (НДР) кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології 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 Епштейна-Барр, 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

Визначено особливості клінічних проявів та перебігу інфекційного мононуклеозу, викликаного вірусом Епштейна-Барр залежно від імунного статусу.

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

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

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

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Імунопатогенез інфекційного моновірусного, викликаного вірусом Епштейна-Барр

Інфекційний моновірусний, викликаний вірусом Епштейна-Барр (ВЕБ) є важливою медико-соціальною проблемою, що пов'язана з широким розповсюдженням та високою циркуляцією збудника серед населення, специфічною тропністю до імунокомпетентних клітин, довічною персистенцією вірусу в організмі та, найчастіше, латентним перебігом [93, 103, 126, 127, 128, 135].

Вперше детальний опис типового симптомокомплексу, характерного для інфекційного моновірусного (ІМ) було надано у 1887 році Н.Ф. Філатовим, який назвав його «ідіопатичне запалення лімфатичних залоз», пізніше, у 1889 році німецький педіатр Е. Пфейффер описав спалах подібної інфекції, назвавши її «гарячкою Пфейффера». «Інфекційний моновірусний» як назва захворювання була придумана Т. Спрантом і Ф. Евансом у 1920 році для гострої інфекційної хвороби, що характеризується симптомокомплексом, який складається з лихоманки, генералізованої лімфаденопатії та тонзиліту, що супроводжується наявністю атипівних широкоплазмевих лімфоцитів у периферичній крові [71, 110, 111, 128, 145].

У 1964 р. М.А. Епштейн і Дж. Барр виділили вірус із групи герпесвірусів, завдяки вивченню В-клітинних ліній, отриманих від пацієнтів з африканською лімфомою Беркитта. Саме цей вірус з великою частотою виявлявся у хворих на ІМ і володів тропізмом до лімфоїдної тканини, викликаючи бласттрансформацію лімфоцитів [87, 96, 128, 135].

Вірус Епштейна-Барр є представником ДНК-вірусів, сімейства γ-герпесвірусів людини, діаметр капсиду якого складає 120-150 нм, оточений

оболонкою, містить ліпіди. Цей вірус має тропізм до різних типів клітин, але основною мішенню для нього є В-лімфоцити і дендритні клітини, що несуть на собі рецептор CD21 (або CR2 – рецептор для C3d компонента системи комплементу) [2, 5, 9, 10, 58, 87, 96, 164]. Слід зазначити, що окрім В-лімфоцитів у інфекційний процес долучаються і Т-лімфоцити та натуральні кілери (NK-клітини), моноцити/макрофаги, нейтрофіли, епітелій слизової носоглотки, проток слинних залоз та ін. Після проникнення до геному В-клітин ВЕБ набуває можливості до довгострокової персистенції в організмі людини. Цьому сприяють множинні механізми вислизання вірусу від відповіді імунної системи хазяїна, що здебільшого призводить до формування латентної інфекції [74, 113, 156]. Однак, за відсутності адекватного контролю з боку основних факторів протівірусного імунітету, а саме цитотоксичних Т-лімфоцитів (ЦТЛ), NK-клітин, Th1-залежних механізмів імунної відповіді, можлива неконтрольована проліферація В-лімфоцитів, яка може призводити до малігнізації інфікованих клітин із розвитком лімфопроліферативних захворювань [5, 17, 91, 93, 156, 177].

У процесі реплікації вірусу експресується понад 70 різних вірус специфічних білків. Однак, на сьогодні, виділено групи імуногенних білків, визначення антитіл до яких дає можливість диференціювати стадію інфекції [29, 121, 135]. При дослідженні патогенезу ІМ науковцями було виділено EA – ранній антиген, EBNA – ядерний антиген, VCA – капсидний антиген, LMP – латентний мембранний протеїн. Як тільки вірус потрапляє до епітелію слизової оболонки ротоглотки та верхніх дихальних шляхів, відбувається зараження лімфоцитів. Встановлено, що в процесі інфікування епітеліоцитів та лімфоцитів ВЕБ існує ряд відмінностей. Так, в епітеліоцитах відбувається повна реплікація вірусу з утворенням великої кількості віріонів, лізосом епітеліоцитів, які в подальшому інфікують сусідні клітини. При інфікуванні В-лімфоцитів реплікація вірусу відбувається лише у невеликому відсотку

клітин, а в інших клітинах вірус перебуває у латентному стані [30, 50, 58, 106, 112, 135, 188].

Відомо, що у складі суперкапсиду вірусу є глікопротеїнові комплекси – gp350, gp85, gp25 і gp42. Комплекс gp350 відіграє провідну роль у взаємодії з В-лімфоцитами. Його структура має подібність до компоненту комплексу С3 dg, а також взаємодіє з молекулою CD21 на поверхні В-лімфоциту, будучи для нього рецептором. Взаємодіючи, відбувається адгезія вірусу до клітини та початок ендоцитозу [9, 10].

Для того щоб вірус пенетрував у клітинну мембрану, потрібна взаємодія інших глікопротеїнових комплексів з β -ланцюгом молекули HLA 2-го класу. При цьому, задля взаємодії вірусу з епітеліоцитами, потрібна присутність gp85, gp25, для яких існує спеціальний рецептор [9, 10, 60, 96].

Захист організму від вірусу здійснюється макрофагами та іншими клітинами, що продукують інтерферони (ІФН) α , β та γ , які блокують та знищують віруси. Ряд інтерлейкінів (ІЛ) (фактор некрозу пухлини (ФНП), ІЛ-6 та ін.), природні кілери формують специфічну імунну відповідь проти ВЕБ. Генералізація вірусної інфекції на ранніх етапах призводить до інфікування Т-клітин і НК-клітин та можливого розвитку хронічної ВЕБ-інфекції із персистенцією вірусу в лімфоцитах. Персистенція ВЕБ, незважаючи на високу імунногенність, вказує на вироблення вірусом спеціальних механізмів ухилення від імунної відповіді [16, 17, 18, 19, 27, 56, 59, 95, 117]. Сигналом до початку продукції моноцитами прозапальних цитокінів ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-12, ФНП- α є контакт зі збудником. Біологічно активні молекули (супероксидні радикали, лейкотрієни, простагландини) продукуються та декретуються при аутокринній стимуляції цитокінами макрофагів. Ендотеліальні клітини кровоносних судин, на яких індукується експресія адгезивних молекул, стають мішенями паракринної дії тих самих прозапальних цитокінів. За рахунок останнього забезпечується приплив циркулюючих нейтрофілів та моноцитів у вогнище інфекції. ІЛ-8 функціонує

як ангіогенний фактор, будучи аутокринним хемоаттрактантом для ендотеліальних клітин [15, 43, 54, 55, 127, 177]. НК-клітини, В-лімфоцити та цитотоксичні Т-лімфоцити є основними ефекторними клітинами. НК-клітини та Т-лімфоцити беруть участь у синтезі прозапальних медіаторів та у прямому лізисі заражених клітин. В-лімфоцити за допомогою Т-хелперів продукують антитіла та стають специфічними для вірусних антигенів [46, 101, 154]. Експресований ВЕБ білок BCRF-1 збігається з цитокином ІЛ-10 по амінокислотній послідовності та викликає його мімікрію. Тим самим він сприяє придушенню синтезу ІНФ- γ периферичними мононуклеарами. Порушення інтерфероноутворення, активація вторинної флори внаслідок імунодепресивної дії вірусу залучає до процесу різні органи та системи [70, 80, 176].

ІМ асоційований з ВЕБ представляє собою імунологічний парадокс [128]. Клінічні прояви та її патогенез є результатом імунних реакцій між інфікованими В-лімфоцитами і цитоплазматичними Т-лімфоцитами. ВЕБ викликає адаптаційно-компенсаторні зміни з боку імунної системи, має імуносупресивну дію, зокрема зумовлює імунні порушення клітинної та гуморальної ланки імунітету, цитокинового, інтерферонового статусу, чинників уродженої резистентності [91, 40, 109, 112, 127].

Науковцями встановлено роль ВЕБ-інфекції у формуванні патології імунної системи: описано імуносупресивну дію ВЕБ, зумовлену впливом на апоптоз лімфоцитів, збільшення числа цитотоксичних $CD8^+$ -Т-клітин, кількісний дефіцит $CD19^+$ -В-лімфоцитів [42, 59, 95, 154, 155]. Імуносупресія, що розвивається при ІМ як у гострій, так і в хронічній формі, призводить до тривалої персистенції вірусу із можливою реактивацією на тлі гострої інфекційної патології іншої природи. ВЕБ шляхом індукції апоптозу може призводити до загибелі $CD14^+/CD16^+$ -клітин, що здатні диференціюватися у дендритні клітини [91]. Блокування механізму диференціації призводить до відтермінування специфічної імунної відповіді до вірусу, що забезпечує

поширення і реплікативну активність ВЕБ в клітинах-мішенях. [33, 56, 68, 90, 104]

Слід зазначити, що наявні дослідження імунного статусу при ІМ проведено переважно у дітей, тоді як у дорослих молодого та середнього віку, вперше інфікованих ВЕБ, реакція імунної системи на інфекцію має свої особливості і потребує ретельного вивчення.

1.2 Сучасні клініко-діагностичні аспекти ВЕБ-інфекції

Первинна ВЕБ-інфекція частіше розвивається в дитячому віці та у осіб молодого віку, а саме підлітків. Дорослі особи після 40 років хворіють рідко. Низька захворюваність серед дітей 1-го року життя обумовлена наявністю уродженого пасивного імунітету. При первинному інфікуванні імунокомпетентних дорослих майже в половині випадків розвивається типова картина ІМ [23, 62, 84, 91, 94, 118]. ІМ характеризується тріадою клінічних симптомів – лихоманка, ангіна, гепатоспленомегалія та гематологічними змінами – лейкоцитозом з атиповими мононуклеарами. Перед маніфестацією ІМ протягом 3-5 днів можуть спостерігатися продромальні явища у вигляді помірною головного болю, млявості. Потім з'являються основні клінічні прояви захворювання: лихоманка, біль у горлі, фарингіт, лімфаденопатія, гепатоспленомегалія, гепатит, у частини хворих можливий висип на шкірі [73].

Лихоманка звичайно спостерігається впродовж 5-10 днів, але може утримуватися 2 тижні та більше. Температура тіла здебільшого підвищується до 39-40°C, однак у хворих молодшого віку можлива субфебрильна або нормальна температура тіла. Типовою ознакою ІМ є біль у горлі. При обстеженні під час огляду ротоглотки завжди відзначається збільшення мигдаликів піднебіння та язичка внаслідок їх набряку. Іноді мигдалики настільки збільшені, що стикаються між собою. Через ураження

носоглоткового мигдалика спостерігається закладеність носа. Задня стінка глотки набрякла, гіперемована, зі збільшеними фолікулами (гранульозний фарингіт), укрита густим слизом. На м'якому піднебінні у 25% хворих на 5-17-й день хвороби з'являються петехії. У деяких хворих розвивається судомоподібний кашель. Рентгенологічні дослідження вказують на атипову пневмонію. Патогномонічним симптомом, типовим для ІМ є лімфаденопатія. Найчастіше реєструється збільшення шийних і особливо задньошийних лімфовузлів, іноді спостерігається генералізована лімфаденопатія, що призводить до утруднення дихання та проявів гострого болю у животі. Збільшення лімфатичних вузлів спостерігається від кількох днів до кількох тижнів, а інколи місяців. Спленомегалія розвивається приблизно у 50% хворих і спостерігається частіше на 2-3-му тижні захворювання. Гепатомегалія відзначається в переважній більшості хворих. Максимальних розмірів печінка досягає на 4-10-й день захворювання. У частини хворих реєструється помірна жовтяничність склер та шкіри, гіпербілірубінемія, підвищення сироваткових рівнів трансаміназ.

У частини хворих (3-19%) можлива висипка на шкірі, яка частіше виникає у пацієнтів, що отримують ампіцилін. Елементи переважно локалізуються на тулубі та верхніх кінцівках протягом декількох днів, характером висипки поліморфний: плямисто-папульозний (короподібний), дрібнокрапковий (скарлатиноподібний), еритематозний, уртикарний, геморагічний. У частини хворих на слизовій оболонці ротової порожнини з'являється енантема. При ІМ до патологічного процесу залучаються майже всі органи.

Вирізняють вісцеральні форми з ураженням окремих органів (нервові, легеневі, серцеві, шлунково-кишкові, печінкові, ниркові). З боку нервової системи при ІМ трапляються випадки розвитку серозного менінгіту, енцефаліту, поліневриту (синдром Гійєна-Барре), мієліту, невриту черепних

нервів, мозочкової атаксії, гострого склерозуючого паненцефаліту, психозу та лімфоми ЦНС.

При ІМ виявляють незначне послаблення серцевих тонів, тахікардію, іноді систолічний шум, які зникають в міру одужання. На ЕКГ спостерігаються скороминучі зміни, що трактують як «інфекційне серце». Клініцистами описані варіанти ІМ з ураженням серця: випадки міо-, пери- та ендокардитів; ендотелію судин: васкулітів. Також з ІМ пов'язують розвиток орхіту, простатиту, інтерстиційного нефриту, гломерулонефриту, панкреатиту, артритів [3, 6, 15, 28, 67, 78, 108, 114, 115, 121, 163].

ІМ представляє значний ризик для здоров'я через тяжкість і тривалість та можливість довгострокових ускладнень у вигляді деяких видів раку та аутоімунних захворювань. В даний час ВЕБ пов'язують з лихоманкою неясного генезу, низкою лімфопроліферативних, онкологічних, демієлінізуючих, неврологічних, аутоімунних та інших захворювань [25, 32, 37, 38, 48, 65, 135].

Прогнозування перебігу та наслідків ІМ залежить від багатьох факторів: ступеня вираженості імунної дисфункції, генетичних факторів, схильності до тих чи інших ВЕБ-асоційованих захворювань, а також від впливу зовнішніх чинників (стрес, інфекції, операційні втручання, несприятливий вплив навколишнього середовища), які пошкоджують імунну систему [5, 20, 21, 26, 28, 29, 102, 143]. Після перенесеного ІМ не завжди спостерігається поновлення імунного балансу та тривалий час зберігаються зміни в гемограмі [165, 187].

Поліморфізм клінічних проявів ІМ та залучення до інфекційного процесу багатьох органів і систем, неодночасна і непослідовна поява основних симптомів, а також різний ступінь їх вираженості в динаміці хвороби може призводити до діагностичних помилок на догоспітальному етапі і потребує специфічної діагностики [4, 20, 36, 52].

Специфічним та простим методом лабораторної діагностики ІМ є імуноферментний аналіз (ІФА), який дозволяє виявити антитіла до різних антигенів ВЕБ. Наявність антитіл до специфічних антигенів ВЕБ: капсидного, ядерного, ранніх (дифузний EAD та локалізований EAR), мембранного надають можливість діагностувати стадію процесу, а саме – гостру, латентну та хронічну активну ВЕБ-інфекції. При потраплянні вірусу в організм спочатку виробляються IgM і IgG-антитіла проти вірусного капсидного антигену (VCA). IgM-антитіла – транзиторні, а IgG-антитіла зберігаються впродовж усього життя. У разі гострого ІМ з'являються антитіла проти EA-комплексу (EAD, EAR): EAD-антитіла зникають через 6 міс, а EAR можуть зберігатися декілька років після перенесеного ІМ. Антитіла EBNA (ядерні) виявляються через 1-6 міс від початку ІМ, їх титр підвищується в період реконвалесценції. Якщо виявляють антитіла VCA або EA в присутності антитіл EBNA, це свідчить про вторинну або реактивовану ВЕБ-інфекцію. Вірусні антигени можуть бути виявлені в лімфоїдних тканинах, слині, іноді – в периферійній крові, якщо рівень інфікованих клітин білої крові високий. Для цього використовують методи гібридизації ДНК та ПЛР [46, 68, 78, 127, 133, 140, 163].

Враховуючи вищезазначене, проведення досліджень, що спрямовані на своєчасну діагностику ускладненого перебігу хвороби та профілактику рецидивів є вельми актуальним.

1.3 Роль перекисного окислення ліпідів та антиоксидантної системи у хворих на ІМ

Відповідно до сучасних уявлень, у розвитку багатьох патологічних процесів вагому роль відіграє виникнення дисбалансу в системі перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) та системі антиоксидантного захисту (АОЗ). Важливе значення у патогенезі вірусних захворювань надається мембрано-

патологічним процесам на рівні клітинних факторів імунітету. При інфекційному процесі різке зростання рівня пероксидних радикалів виступає у ролі ушкоджуючого фактору, порушуючи структуру і, як наслідок, функції клітинних мембран. На фоні інтоксикаційного процесу, викликаного інфекційним агентом, активується велика кількість метаболічних механізмів, результатом яких є утворення активних форм кисню (АФК) та формування оксидативного стресу [71, 91, 136, 185]. Вільні радикали (ВР) – це атоми або молекули, що мають (на відміну від звичайних молекул) на зовнішній енергетичній орбіті один або більше електронів з неспареним спином і які мають у зв'язку з цим високу реакційну здатність. У нормі ВР продукуються у незначних кількостях в ході фізіологічних процесів (фагоцитоз, окислення арахідонової кислоти, синтез простагландинів, мітохондріальне дихання, пероксисомальне окислення). Відомо безліч ферментативних та неферментативних окисно-відновних процесів, продуктом яких є різні види ВР, найбільша їх кількість утворюється з кисню [22, 136, 143, 185]. Молекулярний кисень в основному стані представляє бірадикал, що має 2 неспарені електрони на молекулярних орбіталях. Невелика частина (менше 5%) молекулярного кисню піддається одноелектронному відновленню в мітохондріях та мікросомах клітин, особливо фагоцитів. В результаті утворюються: супероксидний аніон – радикал (O_2^-), синглетна форма кисню (1O_2), перекис водню (H_2O_2), гідроксильний радикал (OH) та гідропероксильний радикал (HO_2^-). Ці продукти отримали узагальнюючу назву «активні форми кисню» (АФК) [76, 113, 176]. В результаті відбуваються деструктивні реакції з клітинними компонентами, включаючи білки (з інактивацією ферментів, що особливо містять сульфгідрильні групи), мембранні ліпіди (з утворенням ліпоперекисів з поліненасичених жирних кислот – ПНЖК) та нуклеїнові кислоти (з утворенням поломків та мутацій) [136]. Таким чином, АФК – це високореакційні радикальні кисневі сполуки, що утворюються внаслідок неповного відновлення кисню. Приєднання

одного електрона до молекули кисню в основному стані призводить до утворення супероксидного аніонрадикалу (O_2^-), більш реакційної сполуки, ніж молекулярний кисень [11, 145].

Незалежно від причини, що призвела до збільшення концентрації АФК, агресивні вільні радикали (ВР) вступають у реакції з ПНЖК фосфоліпідів, утворюючи гідроперекиси. Запускається каскад реакцій ПОЛ, що характеризується появою та накопиченням широкого спектру його токсичних метаболітів, напругою механізмів антиоксидантного захисту та розвитком окисного стресу [22, 136, 185]. За певної інтенсивності ПОЛ – нормальний фізіологічний процес, що бере участь у самооновленні та перебудові мембранних структур, регуляції іонного транспорту, зміні активності мембранозв'язуючих ферментів. Процеси ПОЛ відіграють роль необхідної ланки в біосинтезі простагландинів, стероїдних гормонів, лейкотрієнів, а також у процесах фагоцитозу. Надмірна активація ПОЛ грає важливу, інколи ж і ключову роль розвитку багатьох патологічних процесів, що робить виправданим розгляд цього процесу як універсального типового механізму патогенезу різних патологічних станів. Дія зовнішніх прооксидантів та активація ендогенних механізмів генерації АФК призводять до напруги механізмів антиоксидантного захисту та розвитку окисного стресу – важливого патогенетичного фактора багатьох патологічних процесів та станів, який може проявитися на клітинному, тканинному та організменному рівні. ПОЛ та його продукти, виступаючи в ролі первинного медіатора стресу або SOS-відповіді, являють собою один із найбільш ранніх регуляторних механізмів, є неспецифічною патогенетичною ланкою у розвитку різних захворювань, що робить актуальним вивчення цього механізму при ІМ [20, 26, 128, 163, 181].

У результаті вільнорадикального окислення ліпідів утворюється велика кількість продуктів, до яких належать: гідроперекиси ліпідів (первинні продукти ПОЛ) – нестійкі речовини, що легко піддаються подальшим

перетворенням з утворенням більш стійких продуктів (альдегідів, кетонів, низькомолекулярних кислот), токсичні для клітини, що призводять до порушення функцій мембран і запуску подальших патохімічних каскадів; дієнові кон'югати (утворюються шляхом відщеплення атома водню від молекули поліненасиченої жирної кислоти, найчастіше – арахідонової); перекисні радикали – $\text{H}^\cdot$, $\text{OH}^\cdot$, $\text{HO}_2^\cdot$; малоновий діальдегід (МДА) (утворюється в процесі окисної деструкції ліпідів, належить до вторинних продуктів ПОЛ); шифові основи (кінцеві продукти) – кон'юговані сполуки, що утворюються з поліненасичених жирних кислот, діальдегідів та інших вторинних продуктів ПОЛ. Для оцінки інтенсивності ПОЛ найчастіше використовують кількісне визначення дієнових кон'югант та МДА [131, 136, 176, 185].

На противагу агресивним формам ПОЛ у процесі еволюції сформувалася багатоступінчаста система антиоксидантного захисту. Вона включає спеціалізовані ферментативні та неферментативні антиоксиданти (АО) – широкий клас речовин різної хімічної природи, здатних гальмувати або усувати вільнорадикальне окислення органічних сполук молекулярним киснем. АО – поліфункціональні сполуки, залежно від механізму дії, що підрозділяються на антирадикальні інгібітори, що взаємодіють з органічними ВР; антиокислювачі, що руйнують органічні перекиси; хелатори – речовини, що зв'язують каталізатори окиснення – іони металів змінної валентності; гасителі – речовини, що інактивують O_2 без випромінювання. За хімічною природою АО поєднують велику кількість сполук різних типів: феноли та поліфеноли (токофероли, пірокатехін, похідні галоїчної кислоти), флавоноїди (рутин, кверцетин), стероїдні гормони, ряд органічних кислот та багато інших сполук [22, 86, 136, 185]. Залежно від розчинності розрізняють жиророзчинні (вітаміни Е, А, К, стерини, убіхінон) та водорозчинні (вітамін С, В6, РР, серотонін, сірковмісні сполуки) антиоксиданти. За походженням АО поділяють на природні (токофероли, вітаміни С і К, убіхінон) та

синтетичні (дибунол, оксипіридин), за каталітичною активністю на ферментні (СОД, КТ, глутатіонпероксидаза) та неферментні (стероїди, токофероли, убіхінон). Співвідношення вільнорадикальне ПОЛ/АО у здоровому організмі добре збалансоване за принципом зворотного зв'язку: постійне утворення прооксидантів урівноважено їх дезактивацією АО з тією самою швидкістю [86, 72, 120].

Система антиоксидантного захисту має на увазі системний взаємозв'язок у дії АО та загальне регулювання їхньої активності. Порушення чи недостатня ефективність системи антиоксидантного захисту супроводжується накопиченням окисних ушкоджень і призводить до виникнення окисного стресу. Ферментні АО характеризуються високою специфічністю дії, спрямованої проти певних різновидів АФК, специфічністю клітинної та органної локалізації, які найчастіше перекриваються комплементарним чином, специфічністю використання металів як каталізаторів [135].

Найбільш потужним тканинним АО є фермент супероксиддисмутаза (СОД), вперше описаний у 1969 р. McCord та Fridovich. Основна біологічна роль СОД полягає у регуляції рівня супероксидних аніонів O_2^- у клітинах та збереженні життєдіяльності аеробних організмів. СОД інгібує ліпідну пероксидацію на стадії активації кисню, суттєво прискорюючи реакцію дисмутації високотоксичної АФК O_2^- у перекис водню [136, 175].

Клітини тканин людини досить стійкі до дії H_2O_2 завдяки наявності глутатіонпероксидазної та каталазної ферментативних систем, причому перша з них ефективно працює при малих концентраціях перекису, а друга – при високих. Каталаза (КТ) – гемовмісний фермент, вперше описаний Loew в 1901 р., локалізований переважно у пероксисомах клітин, де її концентрація досягає 10^{-6} М, та в цитозолі. В організмі людини максимальний вміст ферменту виявлено в еритроцитах, а також у печінці та нирках. КТ

відноситься до ферментів, які найбільше тривалий час зберігають свою високу активність, майже не вимагаючи активізації енергії [6, 41, 163, 117].

Глутатіонпероксидаза (ГПО) – селеновмісний фермент, що виявляється в цитозолі та мітохондріях клітин, що каталізує розкладання H_2O_2 та інших гідроперекисів за допомогою окислення глутатіону. Спорідненість ГПО до H_2O_2 вище, ніж у КТ, тому перша ефективніше працює при низьких концентраціях перекису водню, в той же час у захисті клітин від окислювального стресу, викликаного високими концентраціями H_2O_2 , ключова участь належить КТ. Крім того, максимальна активність ДПО спостерігається при рН 7,5, а закислення середовища продуктами ліпопероксидації призводить до зниження активності ферменту, у результаті посилюється цитотоксична дія H_2O_2 [15, 24, 175].

Усі АФК мають здатність реагувати з ендogenousними субстратами, що утворюють структури організму, і насамперед із фосфоліпідами біомембран.

На сучасному етапі досліджень залишаються недостатньо вивченими механізми деструктивних процесів у клітинах у хворих на інфекційний мононуклеоз (ІМ), що потребує подальшого вивчення. Представлені докази того, що в результаті окислювального стресу в першу чергу зазнають зміни поліненасичені залишки жирних мембранних кислот ліпідів, що негативно позначається на структурі гепатоцитів, тромбоцитів та інших клітинних структур та органів людини. При ІМ, проте, проведено лише поодинокі дослідження щодо змін показників ПОЛ та антиоксидантної системи (АОС) та їх впливу на перебіг ІМ.

1.4 Роль основних регуляторних цитокінів у хворих на інфекційний мононуклеоз

На сьогоднішній день вивчення ендogenousних механізмів імунорегуляції та ролі цитокінової регуляторної мережі при різноманітних вірусних

інфекціях є пріоритетним напрямом сучасної інфекційної імунології. Саме імунорегуляторні механізми забезпечують взаємозв'язок між різними типами клітин та спрямованості імунної відповіді в сторону клітинної або гуморальної ланки.

У розвитку імунної відповіді важливу роль відіграють цитокіни (ЦК). Вони діють як на малих, так і на великих відстанях, забезпечують взаємодію між різними категоріями імунокомпетентних клітин, а також виконують роль ефекторних молекул імунних реакцій. ЦК є тими посередниками, які забезпечують зв'язок імунної системи з гемопоезом (стволовими кровотворними клітинами), з ендокринною та нервовою системами. Через них імунна система впливає на різні органи і тканини, може активувати або пригнічувати їх функції, регулювати метаболізм, процеси фізіологічної та репаративної регенерації. До групи ЦК відносяться: інтерлейкіни – макромолекули, що продукуються переважно лімфоцитами та моноцитами/макрофагами; інтерферони; фактори некрозу пухлини; гемопоетичні фактори; хемокіни, які здатні регулювати хемотаксис та активність лейкоцитів, а також запальні реакції; фактори росту.

Таким чином, цитокіни – це низькомолекулярні білки з регуляторними властивостями [14, 40, 42, 51, 53, 54, 83, 109, 115, 125, 176].

В гострому періоді ІМ в процес залучаються як клітинні так і гуморальні системи регуляції, в тому числі і ЦК, вивчення співвідношення яких може прогнозувати перебіг інфекції. Згідно літературних даних, у хворих, які перенесли ІМ, визначається дисбаланс цитокінового статусу, що призводить до порушення модуляції імунної відповіді.

Тяжкий перебіг ІМ характеризується збільшенням вмісту ЦК порівняно з параметрами здорових людей, що, ймовірно, призводить до клінічного поліморфізму та розвитку ускладнень, затяжного процесу відновлення балансу між імунними показниками [7, 12, 49, 79].

Інтерлейкін-1 β (IL-1 β), є найбільш дослідженим у системі сімейства IL-1, відноситься до прозапальних цитокінів, приймає участь у процесах запалення. Доведено, що IL-1 β відіграє ініціюючу роль у розвитку запалення на ранніх стадіях розвитку імунних реакцій пов'язаних з інфекційним процесом, викликаних ВЕБ. Науковцями встановлено, що ВЕБ мікро-РНК регулює функції рецептору IL-1 1 типу (IL1R1), порушуючи при цьому внутрішньоклітинні сигнальні системи, що призводило до підвищення рівнів експресії рецепторів цитокінів. Дані ефекти ініціювали розвиток надмірного запального процесу, що мало негативний вплив на клітини, інфіковані ВЕБ [33, 39, 44, 53, 75, 145, 176, 187].

Якщо роль окремих ІЛ при гострій та хронічній ВЕБ-інфекції досліджена, то участь хемокінів вивчена недостатньо. До сімейства хемокінів відносяться білки, здатні регулювати спрямований рух лейкоцитів у крові та тканинах. Наразі описано понад 40 хемокінів. Вони розподілені на 4 сімейства залежно від положення в молекулі перших 2-х цистеїнових залишків (с, сс, схс, сxxxс). [7, 12, 56, 83]

Продуцентами хемокінів є лейкоцити, тромбоцити, фібробласти, епітеліальні та ендотеліальні клітини та багато інших. Їхня дія реалізується через спеціалізовані рецептори, які експресуються на клітинах [185, 187].

MCP-1 (monocyte chemoattractant protein 1) – цитокін, який відноситься до групи СС-хемокінів (β -хемокінів). MCP-1 є найважливішим фактором хемотаксису моноцитів у вогнищі запалення. MCP-1 широко залучається до нормофізіологічних (ангіогенез) та патофізіологічних процесів в організмі, приймаючи участь у розвитку атеросклерозу та ішемічної хвороби серця (ІХС). Джерелом синтезу MCP-1 служить широкий спектр клітин: фібробласти, моноцити і макрофаги, ендотеліоцити, лейоміоцити, кардіо-, рабдоміоцити, кортикальні епітеліоцити нирки, кератиноцити, епітеліоцити лінії НЕР-2, інтестинальні епітеліоцити, остеобласти, клітини кісткового мозку, астроцити. Таким чином, дослідження концентрації білка MCP-1 у

сироватці є одним із предикторів прогнозування тяжкості перебігу та наслідків ІМ, оскільки таргетними клітинами ураження також є клітини імунної системи.

МСР-1 був охарактеризований як моноцит-специфічний хемоаттрактант, але пізніше було показано, що він взаємодіє і з Т-лімфоцитами та натуральними кіллерами (NK). В основному МСР-1 експресується макрофагами у відповідь на широкий спектр цитокінів (ІЛ-6, TNF- α , ІЛ-1 β), але при стимуляції може також продукуватися фібробластами, ендотеліальними або пухлинними клітинами. МСР-1 відіграє роль при широкому спектрі захворювань, які характеризуються інфільтрацією мононуклеарних клітин, включаючи атеросклероз, ревматоїдний артрит, алергічну реакцію, поліомієліт, хворобу Альцгеймера, ішемію міокарда та вірусну інфекцію. МСР-1 відіграє важливу роль у процесах тканинної інфільтрації моноцитами, а також у більшості хронічних запальних процесів. Доведено, що МСР-1 належить до основних ВІЛ-супресивних чинників [8, 14, 31, 34, 47, 83, 89, 97, 119, 123].

Враховуючи вищезазначене, проведення досліджень, що визначаються визначенням ролі МСР-1 у хворих на ІМ, викликаних ВЕБ, та його залежності від форми захворювання, наявності ускладнень є вельми актуальним.

Таким чином, підсумовуючи наведені дані про патогенетичні механізми реалізації імунних процесів при ІМ, слід зазначити важливість їх вивчення для можливого прогнозування перебігу та наслідків інфекційного процесу та своєчасної корекції задля профілактики можливих небажаних ускладнень.

1.5 Сучасні напрямки етіотропної та імунокорегуючої терапії хворих на гостру ВЕБ-інфекцію

Питання щодо терапії гострих форм ВЕБ-інфекції є вельми дискусійними, оскільки існує думка, що неускладнений ІМ не потребує призначення противірусних препаратів, використання яких застосовується тільки при тяжкому та ускладненому перебігу, а також у імунокомпроментованих пацієнтів. Серед стандартних терапевтичних підходів до терапії маніфестних форм гострої ВЕБ-інфекції було застосування патогенетичної та симптоматичної терапії [5, 26, 82, 107, 148]. Оскільки ускладнення після перенесеного ІМ можуть розвинутиися через багато років, тому своєчасне призначення адекватної противірусної та імунотропної терапії під час первинної інфекції є доведеним і обґрунтованим [108, 121, 135].

В 1974 р. науковцями фармацевтичної компанії «Glaxo Wellcome» («Wellcome Foundation Ltd.», Англія) був розроблений перший лікувальний синтетичний нуклеозид – зовіракс (ацикловір), який згодом успішно впроваджений в клінічну практику. Слід зазначити, що винахідник ацикловіру Гертруда Еліон була удостоєна Нобелівської премії. Ацикловір є синтетичним аналогом пуринового нуклеозиду з інгібіторною активністю *in vivo* та *in vitro* відносно людських вірусів герпетичної групи. У культурі клітин даний препарат проявляє найбільшу активність проти ВПГ I типу і далі, за зменшенням активності, проти ВПГ II типу, VZV-вірусу, ВЕБ та ЦМВ [2, 28, 37, 78, 108].

Інгібіторна активність ацикловіру проти вищезазначених вірусів є високоселективною. Фермент тимідинкіназа у нормальній неінфікованій клітині не використовує ацикловір як субстрат, тому токсична дія відносно клітин організму-господаря є мінімальною. Проте тимідинкіназа, закодована у вірусах герпетичної групи перетворює ацикловір на монофосфат

ацикловіру – аналог нуклеозиду, який потім перетворюється послідовно на дифосфат і трифосфат за допомогою ферментів клітини. Слідом за вбудовуванням у вірусну ДНК ацикловіру трифосфат взаємодіє з вірусною ДНК-полімеразою, результатом чого є припинення синтезу ланцюга вірусної ДНК [11, 45].

При тривалих або повторних курсах лікування тяжких хворих зі зниженим імунітетом можливе зменшення чутливості окремих штамів вірусу, які не завжди відповідають на лікування ацикловіром. Більшість клінічних випадків нечутливості пов'язані з дефіцитом вірусної тимідинкінази, однак існують повідомлення про ушкодження вірусної тимідинкінази та ДНК. *In vitro* взаємодія окремих вірусів простого герпесу з ацикловіром може також призводити до формування штамів, що стають менш чутливими до його дії. Тому перевагами ацикловіру є його висока вибірковість і низька токсичність, а недоліками – неоднакова ефективність при різних герпесвірусних інфекціях, низька біодоступність і комплаєнтність, можливість формування резистентності до препарату [1, 2, 57, 138, 144, 147, 163, 181].

Клінічні дослідження останніх років повідомляють про формування резистентності і низьку ефективність ацикловіру при лікуванні ІМ, особливо у імунокомпроментованих пацієнтів. Вирішити ці проблеми вдалося за рахунок синтезування нових форм синтетичних нуклеозидів, інгібіторів ДНК-полімерази, а саме валацикловіру, фамцикловіру, ганцикловіру та інших.

Валацикловір під впливом кишкового і печінкового ферменту валацикловір-гідроксилази перетворюється на діючу речовину ацикловір, за рахунок модифікації молекули досягається підвищення біодоступності препарату, яка вище, ніж у ацикловіру в 3-5 разів, що дозволяє спростити режим дозування до 1-2 раз на добу. Концентрація валацикловіру в крові

порівняна з концентрацією ацикловіру, який вводять внутрішньовенно [6, 15, 45, 81, 105, 150].

У дітей раннього віку використовують противірусні препарати широкого спектра дії (наприклад, інозин пранобекс в дозі 50 мг/кг перорально протягом від 21 дня до 3 міс) і препарати специфічних імуноглобулінів. Препарати специфічного і нормального імуноглобуліну є альтернативним засобом етіотропної терапії ВЕБ-інфекції у дітей.

Незважаючи на успіхи, що досягнуті в етіотропній терапії інших герпесвірусних захворювань, в арсеналі сучасної медицини дотепер відсутня достатньо досконала терапія ВЕБ-інфекції, яка б дозволяла елімінувати персистуючий вірус з організму людини. Враховуючи вищезазначене, проведення досліджень, що визначаються необхідністю пошуку ефективних схем терапії, які направлені на реабілітацію імунної системи, сприянню регресії імунних змін, ускладнень та профілактику рецидивів при різних формах ВЕБ-інфекції є вельми актуальним.

Імунобіологічні препарати можуть призначатися при непереносимості ациклічних аналогів гуанозіну, резистентності вірусу до специфічних препаратів (що часто відзначається у хворих з імунодефіцитом), у вагітних і дітей раннього віку, коли використання противірусних хіміопрепаратів протипоказане, а також у складі комплексної терапії з ациклічними аналогами гуанозіну для підвищення ефективності лікування.

Таким чином, аналіз літературних даних показує, що у хворих на ІМ остаточно не досліджена роль та диференційно-діагностична значимість імунних факторів, показників оксидантної системи та ефективність комбінованої противірусної та імуотропної терапії. Представлені дані підтверджують актуальність визначеної проблеми, вирішення якої дозволить прогнозувати перебіг і можливі наслідки ІМ, терапія якого потребує подальшого удосконалення з урахуванням патогенетичних особливостей хвороби.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Організація досліджень

Наукова робота проводилась протягом 2018-2022 років на базі кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна в рамках НДР науково-дослідної теми: «Роль імунних, аутоімунних та метаболічних розладів у патогенезі інфекційного процесу, що викликаний бактеріями, вірусами, вірусно-бактеріальними асоціаціями при гострому та затяжному та хронічному перебігу хвороби та оптимізація засобів лікування» державної реєстрації №0117U004874. Дизайн роботи (рис. 2.1) погоджено з Комісією з питань біоетики медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна (протокол №6 від 08.06.2022) із висновком про відповідність до вимог морально-етичних норм біоетики згідно правилам ICH/GCP, Гельсінської декларації прав людини (1964), Конвенції Ради Європи по правах людини і біомедицини (1997), а також чинним законодавством України.

Дизайн дослідження.

Критеріями включення пацієнтів у дослідження були:

1. Встановлений діагноз гострої ВЕБ-інфекції (інфекційного мононуклеозу).
2. Етіологічне підтвердження захворювання маркерами реплікативної активності ВЕБ: серологічними та/або молекулярно-генетичними методами дослідження;
3. Наявність клінічних проявів ІМ.
4. Вік хворих від 18 до 38 років (середній вік $22,3 \pm 4,3$);
5. Добровільна згода пацієнта на участь в дослідженні.

Критеріями неможливості виключення пацієнтів до дослідження були:

1. Наявність супутньої хронічної патології серцево-судинної, нервової або сечовидільної систем, цукрового діабету, автоімунних захворювань;
2. вроджені вади;
3. генетичні захворювання;
4. вік молодше 18, або старше 65 років;
5. наявність ВІЛ-інфекції або СНІДу;

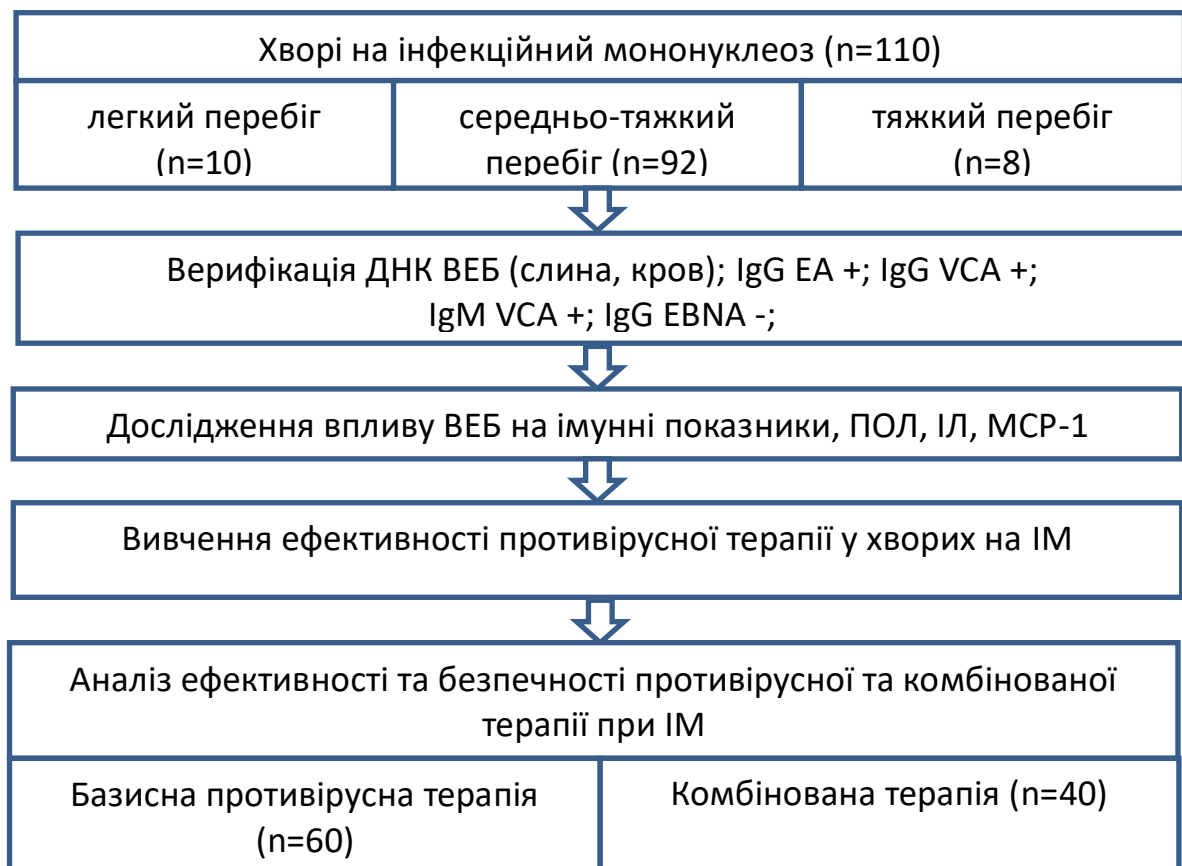


Рис. 2.1 Дизайн дослідження

2.2 Загальна характеристика хворих, що увійшли в дослідження

Дослідження виконано на клінічній базі кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна – Комунального неприбуткового підприємства Харківської обласної

ради «Обласна клінічна інфекційна лікарня», директор закладу – д.мед.н., професор Нартов П.В.

Під час дослідження дотримувалися положень Гельсінської Декларації Всесвітньої Медичної Асоціації [131], етичного кодексу лікаря України, інформування хворого про характер дослідження. Відповідно до Міжнародної статистичної класифікації хвороб Десятого перегляду (версія 2007 р.), клінічний діагноз у хворих, що увійшли в дослідження, визначався як B27. У пацієнтів, старших 18 років, верифікація клінічного діагнозу ІМ проводилася відповідно до рекомендацій Ж.І. Возіанової і співавт. (2001) [133].

Для виконання поставленої мети було обстежено 110 пацієнтів з ІМ, викликаного ВЕБ. Група порівняння складалася з 20 клінічно здорових молодих людей без ознак гострої або будь-якої хронічної патології, з яких 16 були обстежені на маркери ВЕБ середній вік $23,8 \pm 3,1$ років. В анамнезі життя цих пацієнтів були відсутні дані про перенесений ІМ, а «серологічний профіль» характеризувався наявністю в крові тільки EBNA - Ig G і відсутністю ДНК ВЕБ у плазмі крові і слині.

Вік обстежених пацієнтів хворих на ІМ знаходився в діапазоні від 18 до 38 років (середній вік $22,3 \pm 4,3$ років). Жінки становили 56,4% ($n=62$), чоловіки – 43,6% ($n=48$) (співвідношення жінки-чоловіки 1,3:1,0). Розподіл обстежених хворих за статтю представлений в рис. 2.2.

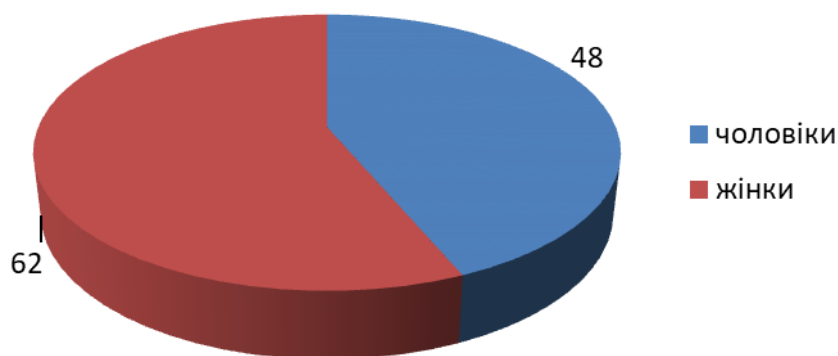


Рис. 2.2 Розподіл обстежених хворих на ІМ за статтю

Серед обстежених хворих на ІМ переважали особи жіночої статі (56,4 та 43,6% відповідно), середній вік склав ($21,4 \pm 3,2$ і $21,8 \pm 2,8$ року, відповідно).

2.3 Методи дослідження

Клінічне обстеження 110 пацієнтів з ІМ передбачало вивчення скарг, епідеміологічного анамнезу, анамнезу захворювання та життя, об'єктивний огляд пацієнтів, загальноклінічні аналізи крові та сечі в динаміці.

Всім хворим на ІМ проводилося обстеження з акцентом на стан периферійних лімфовузлів, органів грудної та черевної порожнини, а також показники діяльності серцево-судинної системи (пульс, артеріальний тиск, аускультация серця), а також виконували термометрію, ультразвукове обстеження, рентгенографію.

Крім цього, під час первинного огляду увагу звертали на стан свідомості, показники вищої нервової діяльності, психоемоційної сфери. Під час неврологічного дослідження звертали увагу на функції черепних нервів, показники рухової, чутливої та координаційної сфери, вегетативної та судинної системи. Відзначали наявність загальномоозкових та менінгеальних симптомів.

2.3.1 Лабораторні методи дослідження

Усім хворим на ІМ при госпіталізації до відділення та призначення лікування і, надалі, щонеділі під час перебування їх на стаціонарному лікуванні та в динаміці через 3, 6 та 12 місяців проводили дослідження крові, сечі. Обов'язково всім хворим на ІМ проводили бактеріологічне дослідження мазків з носоглотки на патогенну мікрофлору і патогенні штами *Corynebacterium diphtheria* (BL), рутинні клінічні та спеціальні біохімічні

дослідження: клінічний аналіз крові, сечі, печінкові проби; активність трансаміназ; протейнограма та інші.

Матеріалом для дослідження була сироватка хворих на ІМ, яка була отримана в період розпалу захворювання (І період) та в період реконвалесценції (ІІ період). Кров для досліджень збирали натще із ліктьової вени у кількості 10 мл у стерильну пробірку типу «Епендорф».

Всі дослідження – клінічні, біохімічні, імунологічні, вірусологічні та інструментальні дослідження проводилися у відповідних лабораторіях Обласної клінічної інфекційної лікарні, вірусологічні, дослідження перекисного окислення ліпідів, вмісту ІЛ (ІЛ-1 β ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-10, ІЛ-15, ІЛ-18), МСР-1, в сироватці крові визначено – у лабораторії «Вірола» (ліцензія МОЗ України № 597055 від 30.01.2012 р.), у лабораторії «Synevo» (ліцензія МОЗ України № 013877 від 12.02.2018 р.), серологічні дослідження – у лабораторії «Аналітика» (ліцензія МОЗ України № 554074 від 20.05.2010 р.).

2.3.2 Вірусологічні, імунологічні, та біохімічні методи дослідження

Всім хворим на ІМ (n=110) в сироватці крові та слині проводилося визначення реплікативної активності ВЕБ методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з верифікацією ДНК ВЕБ кількісним та якісним методом. Сироватку крові для ПЛР-діагностики зберігали при -70°C . Допускалося тільки одноразове розмороження сироватки безпосередньо перед дослідженням.

Для виявлення ДНК ВЕБ методом ПЛР із зворотною транскрипцією з гібридизаційно-флуоресцентною детекцією продуктів ампліфікації використовували набори реагентів «Амплісенс» (Росія). Виділення ДНК із зразків проводили за допомогою набору для виділення ДНК фірми «Мініпреп» (Силекс М, Росія), використовуючи методику сорбції ДНК на сорбенті по Boom R. та співавт., 1990 [12]. Ампліфікацію ДНК проводили з

використанням набору «Ампліфікація ДНК» (Силекс-М, Росія) на ампліфікаторі БІС.

Специфічні противірусні антитіла (VCA-IgM, VCA-IgG, EA-IgG і EBNA-IgG) в сироватці крові визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу (тІФА) наборами виробництва «IBL» (Німеччина) і «Вектор-Бест» (РФ) згідно з наведеними інструкціями. У частини пацієнтів для диференціально-діагностики проводили серологічні обстеження на ВПГ-1, ВПГ-2, ЦМВ, токсоплазму, віруси гепатитів (А, В і С), ВІЛ-інфекцію. Для цього використовували тест-системи для тІФА: анти-ВГА-IgM, анти-ЦМВ-IgM, анти-Токсо-IgM, HBsAg, анти-HCV-total і анти-ВІЛ-1+2-total, виробництва: «Вектор-Бест» (РФ), «IBL» (Німеччина).

Фенотип лімфоцитів крові визначали за допомогою проточної лазерної цитометрії на апараті FACS-Calibur (США) з використанням моноклональних антитіл (МАТ) (С. В. Дамбаєва, 2002; Л. М. Ханунова, 1999). Для ідентифікації на клітинах CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD20⁺, CD25⁺, CD8⁺CD28⁺, CD8⁺CD28⁻ використовували відповідні антитіла помічені FITC. Для ідентифікації в цитоплазмі Т-лімфоцитів ІНФγ (Th1-клітини), ІЛ-4 (Th2-клітини) ТФРβ1 (Th3-клітини) використовували моноклональні антитіла ІНФγ – PC-5, ІЛ-4 – PE, ТФРβ – FITC (eBioscience, Beckman Coulter, R&D System). Усі стадії підготовки проб для лазерної цитофлюорометрії проводили у відповідності з протоколами виробника [189].

Для дослідження цитокинового профілю (ІЛ-1β, ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-10, ІЛ-15) в сироватці крові хворих на ВЕБ-інфекцію використовували метод твердофазного імуноферментного аналізу (тІФА) з використанням наборів реагентів ЗАТ «Вектор-Бест» (РФ). Біопроби проводилися згідно інструкцій виробника: в одній лунці 96-лункового планшета змішували одночасно різні мікросфери, які є специфічні для певних цитокінів і їх може бути до 100. Вміст ІЛ-18 визначали імуноферментним методом з використанням набору

реагентів «Human IL-18 (Interleukin 18) ELISA Kit» виробництва «Elabscience Biotechnology Inc.» (Китай) з діапазоном визначення 15,63-1000 пг/мл і чутливістю 9,38 пг/мл. Вміст моноцитарного хемоатрактантного протеїну (MCP-1) визначали імуноферментним методом з використанням набору реагентів «Human MCP-1 (Monocyte Chemotactic Protein 1) ELISA Kit» виробництва «Wuhan Fine Biotech Co., Ltd. (Китай) з діапазоном визначення 15,6-1000 пг/мл і чутливістю 9,375 пг/мл.

Для визначення вказаних показників використовується ТІФА із застосуванням пероксидази хрому як індикаторного ферменту. Один тип антитіл іммобілізується на внутрішній поверхні планшету тест-системи для мікротитрування. Інший тип моноклональних антитіл до незалежного епітопу молекули ІЛ знаходяться у наборі у вигляді кон'югата з біотином. Індикаторним компонентом є кон'югат пероксидази хрому зі стрептавідином, який має дуже високу спорідненість з біотином. Після інкубації і промивання в лунки вносять кон'югат пероксидази зі стрептавідином, знову інкубують, промивають, вносять субстрат, після чого вимірюють активність зв'язаної пероксидази з використанням автоматичного фотометру для мікропланшетів.

Про стан перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) у хворих на ІМ судили за даними вмісту в сироватці крові дієнових кон'югатів (ДК), малонового діальдегіду (МДА) загальної окисної активності плазми крові (ЗОА). Про стан антиоксидантної системи судили за даними визначення загальної антиокислювальної активності плазми крові та еритроцитів (АОА), активності каталази, супероксиддисмутази, глутатіонпероксидази, глутатіонредуктази еритроцитів, загального глутатіону, окисленого та відновленого глутатіону сироватки крові [99, 137, 176, 186]. Вміст продуктів ПОЛ визначали спектрофотометричним методом.

2.3.3 Статистичні методи

Результати досліджень опрацьовано методом варіаційної та кореляційної статистики з використанням програми «Statistica 10.0 for Windows». Для кожного варіаційного ряду розраховували середню арифметичну (M), середнє квадратичне відхилення (σ), середню помилку середньої арифметичної (m). Також використовувалися методи параметричної й непараметричної статистики. Кількісний і якісний аналіз внутрішньосистемних і міжсистемних кореляційних зв'язків проводився з використанням методу кореляційних структур та послідовного аналізу Вальда [190].

Розрахунки кореляцій виконано за Пірсоном та Кендалом. Позитивне значення коефіцієнта кореляції вказувало на прямий зв'язок між ознаками, тобто зростання числових величин однієї ознаки супроводжувалося підвищенням числових величин іншої. Негативне значення коефіцієнта вказувало на зворотну залежність, коли числові величини другої ознаки зменшувалися зі зростанням значень першої. Оцінку сили кореляції виконували згідно до наступної схеми: від 0 до 0,1 – кореляційний зв'язок відсутній; від 0,2 до 0,3 – слабкий; від 0,4 до 0,6 – помірний; від 0,7 до 1,0 – виражений. Оцінка вірогідності різниць середніх величин в групах (p) проводилася за допомогою критерію Стюдента (t). Відмінності вважалися статистично значущими при $p < 0,05$.

Для аналізу взаємозв'язків якісних параметрів, які отримані в результаті дослідження визначали коефіцієнт контингенції Пірсона (K_k , ϕ):

де a , b , c , d – частоти відповідних комбінацій ознак, зв'язок вважали значущим при $K_k \geq 0,3$ [14, 54]. Для якісної оцінки сили зв'язку при використанні K_k керувалися шкалою Чеддока.

В роботі для побудови математичної моделі використовувалися узагальнені лінійні моделі (generalized linear mixed model - GLMM) [108].

Вірогідність відмінностей кількісних результатів для різних груп обстежених пацієнтів визначали за допомогою t-критерію надійності Стьюдента, та якісних – за допомогою точного тесту Фішера. При порівнянні частот бінарних ознак у двох пов'язаних групах використовували критерій Мак-Немара. Відмінності вважали вірогідними для всіх видів аналізу при загальноприйнятій у медико-біологічних дослідженнях імовірності помилки $p < 0,05$, яку оцінювали за таблицями критичних чисел з урахуванням розміру експериментальних груп.

РОЗДІЛ 3

КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА, СЕРОЛОГІЧНА ТА ВІРУСОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ІНФЕКЦІЙНОГО МОНОНУКЛЕОЗУ, ВИКЛИКАНОГО ВІРУСОМ ЕПШТЕЙНА-БАРР

Для виконання поставлених завдань дослідження нами було обстежено 110 хворих на ІМ, викликаний вірусом Епштейна-Барр протягом 2017-2022 років. Дослідження проведено на клінічній базі кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології – Комунального неприбуткового підприємства Харківської обласної ради «Обласна клінічна інфекційна лікарня», директор закладу – д.мед.н., професор Нартов П.В.

3.1 Клініко-лабораторна характеристика ІМ

Діагноз ІМ у пацієнтів, що знаходилися під нашим спостереженням, був поставлений на підставі клініко-анамнестичних та лабораторних даних. Серед хворих, що були включені в дослідження левову частину складали пацієнти з середньо-тяжкою формою (n=92), що склало 83,6%, легкі форми (n=10) – 9,1%; тяжкий перебіг – (n=8), 7,3% хворих (рис. 3.1).

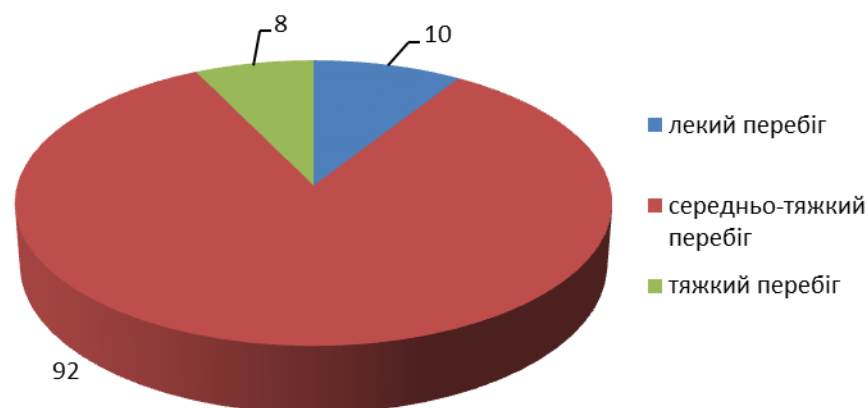


Рис. 3.1 Тяжкість перебігу інфекційного процесу х хворих на ІМ

Госпіталізація хворих в стаціонар здійснювалася з 4 по 20-й день захворювання, в більшості випадків з 4 по 11-й день. В середньому хворі госпіталізувались на $8,3 \pm 1,8$ день хвороби. С 1 по 10 день захворювання до лікарні надійшло 87 (79,1%) хворих, з 11 по 20-й день – 23 (20,9%).

Всім пацієнтам, що були включені в дослідження в умовах стаціонару було проведене комплексне лікування: палатний режим, загальний стіл (дієта № 15). При виявленні проявів цитолітичного та мезенхімально-запального синдрому з підвищенням рівнів АЛАТ, АсАТ та білірубіну всім пацієнтам призначалась дієта №5.

Симптоматична терапія включала призначення дезінтоксикаційних, жарознижуючих та десенсибілізуючих засобів. У випадках виникнення ознак активізації вторинної інфекції хворим застосовувалося призначення антибактеріальних препаратів. В основному, даній категорії хворих призначалися антибактеріальні засоби з груп фторхінолонового ряду та цефалоспоринового ряду II-III покоління. Тривалість курсу антибактеріальної терапії в середньому складала $7,1 \pm 1,3$ дні. Слід зазначити, що необхідність у проведенні антибактеріальної терапії виникла майже у 71,5% (65 хворих).

Обсяг терапевтичних заходів визначався формою захворювання, тяжкістю стану хворого на ІМ. Терапія основного захворювання включала режимні заходи, дієтотерапію. За показаннями призначалися дезінтоксикаційні засоби (5% розчин глюкози, 0,9% розчин NaCl, реосорбілакт), рибоксин, спазмолітичні препарати, гепатопротектори, сорбенти, рідше, інші препарати. У якості етіотропної терапії використовували валацикловір у дозі 500-1000 мг 3 рази на день.

Ефективність проведеної терапії у хворих на ІМ оцінювали базуючись на результатах клінічних даних, нормалізації біохімічних параметрів та відсутності активної вірусної реплікації (зникнення ДНК ВЕБ або зниження рівня віремії).

Характеристика та тривалість основних клінічних симптомів у хворих на ІМ представлена у таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

Характеристика та тривалість клінічних симптомів у хворих на ІМ (абс., $M \pm m$)

Клінічні симптоми	Абсолютна кількість (n=110)	Відсотки (%)	Тривалість симптомів ($M \pm m$) днів
Лихоманка	110	100	10,9±1,8
Лімфаденопатія	110	100	16,2±1,3
Біль в горлі	105	95,5	7,6±1,8
Загальна слабкість	104	94,5	8,8±1,5
Гіпертрофія мигдаликів	102	92,7	8,6±1,5
Гепатомегалія	93	84,5	11,2±2,8
Головний біль	92	83,6	6,4±1,5
Спленомегалія	76	69,1	12,3±1,7
Порушення сну	42	38,2	6,1±1,2
Нудота	25	22,7	5,9±1,5
Висипка	19	17,3	4,9±2,4

Аналіз даних таблиці дозволив встановити, що типовими клінічними проявами, які спостерігалися у всіх хворих на ІМ, та були виявленими у 100% хворих – підвищення температури тіла, лімфаденопатія. У більшості реєструвалися біль у горлі (95,5%), загальна слабкість (94,5%), гіпертрофія мигдаликів (92,7%). Нальоти на поверхні мигдаликів виявлялися у 99 (90%) пацієнтів, серед яких у вигляді некротичної ангіни – у 6 осіб (5,5%), лакунарної – у 68 хворого (61,8%) і фолікулярної ангіни – у 34 хворих (30,94%).

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

Відзначено, що при виписці зі стаціонару у 47,3% (n=52) хворих відзначався астено-вегетативний синдром, а у 29,7% (n=27) пацієнтів, спостерігалось збільшення розмірів печінки до 1 см.

Таким чином, клінічна симптоматика періоду розпалу ІМ у більшості обстежених хворих характеризувалася явищами інтоксикації, лімфаденопатії, тонзилітом та гепатолієнальним синдромом.

У більшій частини хворих на ІМ показники клінічного аналізу крові при надходженні в стаціонар характеризувалися підвищенням загальної кількості лейкоцитів від $5,6$ до $26,3 \times 10^9/\text{л}$ (табл. 3.2). Слід зазначити, що при середньо-тяжкому і тяжкому перебігу хвороби визначалось підвищення ШОЕ до $16,5 \pm 4,27$ та $21,2 \pm 3,88$ мм/год відповідно. Виражене збільшення лімфоцитів в періоді розпалу хвороби виявлено у 101 (91,8%) хворих і лише у 9 (8,2%) пацієнтів лімфоцити не перевищували норми.

Таблиця 3.2

Характеристика показників клінічного аналізу крові у хворих на ІМ при надходженні у стаціонар ($M \pm m$)

Показники	Легкий перебіг (n=10)	Середньо-тяжкий перебіг (n=92)	Тяжкий перебіг (n=8)
ШОЕ, мм/год	6,2±1,2	16,5±4,27	21,2±3,88
Еритроцити, 10 ¹² /л	3,9±1,24	4,4±1,32	4,7±1,06
Гемоглобін, г/л	136,8±2,0	134,7±2,5	131,4±2,8
Тромбоцити, 10 ⁹ /л	358,7±24,2	340,0±31,17	210,3±22,7
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	7,85±0,3	11,8±0,81	13,3±0,56
Паличкоядерні нейтрофіли, %	2,5±1,4	4,1±0,81	4,8±0,87
Сегментоядерні нейтрофіли, %	36,1±2,74	54,8±3,52	66,4±1,33
Еозинофіли, %	1,2±0,49	0,9±0,14	0,7±0,13
Лімфоцити, %	35,7±1,66	42,1±1,17	49,7±2,18
Моноцити, %	4,5±0,68	13,1±0,76	15,6±0,42
Плазматичні клітини, %	—	—	1
Атипові мононуклеари	1 (1%)	31 (33,7%)	3 (37,5%)
Атипові мононуклеари >20%	—	12 (13,4%)	5(63,5%)

Зміни у клінічному аналізі крові відзначалися у 74,5% (n=82) хворих. Так, у моноцитоз визначався у 43 (39,1%) хворих. Патологічні зміни в клінічному аналізі сечі (незначна протеїнурія, лейкоцитурія, циліндрурія) реєструвалися в період розпалу у 51,8% хворих ІМ (57 пацієнтів).

У хворих на ІМ, особливо при середньо-тяжкому та тяжкому перебігу ІМ відзначалося підвищення АлАТ (у 3–3,5 рази вище за норму та складала в середньому $96,95 \pm 17,6$ од/л) (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Характеристика біохімічних маркерів у хворих на ІМ ($M \pm m$) при надходженні у стаціонар

Показники	Легкий перебіг (n=10)	Середньо-тяжкий перебіг (n=92)	Тяжкий перебіг (n=8)
Білірубін (загальний) мкмоль/л	15,4±1,3	22,8±2,4	24,9±4,5
Аланінамінотрансфераза (АлАТ), од/л	38,4±5,8	88,4±16,3	105,5±18,9
Аспартатамінотрансфераза, (АсАТ), од/л	32,1±4,9	33,5±8,2	35,5±18,9
Альбумін, г/л	38,2±7,1	41,4±8,2	45,1±8,9

Усі вищеописані зміни зникали по мірі поліпшення загального стану хворих і нормалізації біохімічних показників.

3.2 Дослідження продукції антитіл та ДНК ВЕБ у хворих на ІМ

Абсолютним критерієм для постановки діагнозу ІМ, спричиненого ВЕБ, є виявлення методом ПЛР ДНК ВЕБ, що підтверджує наявність активної вірусної реплікації, але не відображає фазу інфекційного процесу. За даними авторів [128, 141] для встановлення фази інфекційного процесу необхідно досліджувати специфічні антитіла. У доступній вітчизняній літературі нам не зустрілися порівняні дані реплікації вірусу в різні фази інфекційного процесу в динаміці зі специфічними антитілами в сироватці крові. Тому нами було проведено визначення наявності специфічних IgM та IgG до капсидного (VCA), нуклеарного (EBNA) та раннього (EA) білка ВЕБ у 110 пацієнта.

Усім хворим проводилося дослідження сероконверсії до різних епітопів білків ВЕБ. Пацієнтів з ІМ обстежували на момент госпіталізації в ОКИЛ, та повторно – перед випискою зі стаціонару (в середньому на $14,4 \pm 2,3$ день). Хворі з ХВЕБ обстежувалися одноразово при звертанні до лікаря, та в динаміці лікування. Частота виявлення ДНК ВЕБ та спектр АТ та представлений на рис. 3.1.

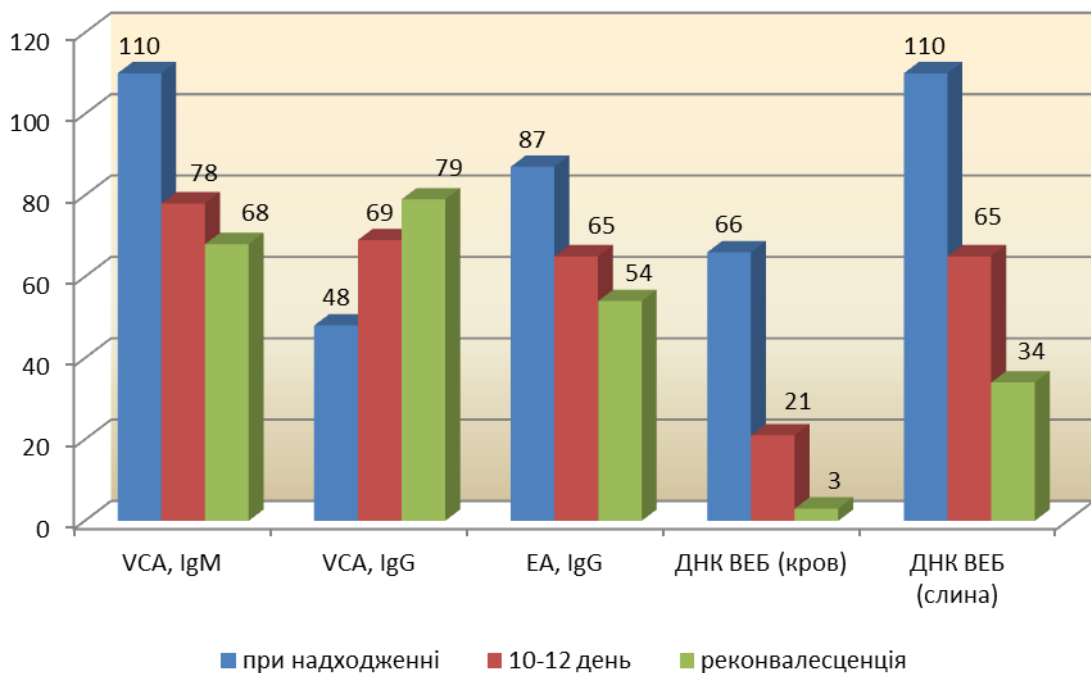


Рис. 3.2 Частота виявлення та спектр антитіл та ДНК ВЕБ у динаміці ІМ (абс).

Як видно з рис. 3.2, при оцінці профілю частоти верифікації антитіл та ДНК ВЕБ у динаміці ІМ, встановлено, що у ранньому періоді ІМ титри характеризувалися достовірним підвищенням антитіл класу VCA IgM у 110 (100%); EA IgG у 87 хворих (79,1%); VCA IgG (43,6%), наявністю ДНК ВЕБ у сироватці крові у 66 хворих (60%), у слині присутність ВЕБ виявлена у 110 (100%) відповідно. Слід зазначити, що у 16,3% (18 хворих на ІМ) відзначалася асоціація ВЕБ з ВГЛ-6 типу.

На 10-12 день захворювання частота виявлення антитіл VCA IgM була меншою з верифікацією у 78 хворих на ІМ, що склало 70,9%; частота

виявлення VCA IgG, навпаки, збільшувалася і складала 62,7% (69 хворих); IgG до ЕА були верифіковані у 59,% (65 хворих), що типово для класичного перебігу ІМ. ДНК ВЕБ у крові та слині виявлялася у 21 та 65 хворих (19,1 та 59,1%, відповідно).

У періоді реконвалесценції у хворих на ІМ профіль антитіл та ДНК ВЕБ характеризувався достовірним зменшенням титрів VCA IgM, який виявлявся у 61,8% (68 хворих) порівняно з періодом розпалу хвороби, тенденцію до зниження частоти верифікації мали й IgG до ЕА– з 79,1% до 49,1% хворих, тоді як частота виявлення IgG до VCA підвищувалися з 43,6% до 71,8% хворих. Виявлення ДНК ВЕБ як у крові, так і слині хворих було достовірно меншим порівняно з періодом розпалу хвороби (60 та 2,7% проти 100 та 30,1%) відповідно.

Матеріали розділу представлено у наступних публікаціях [157, 162, 173].

РОЗДІЛ 4

ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗНИКІВ ІМУННОЇ ВІДПОВІДІ У ХВОРИХ НА ІМ

Комплексний аналіз стану імунної відповіді, його характеру та інтенсивності, балансу субпопуляцій реагуючих клітин, продукції імунорегуляторних молекул має велике значення у вивченні патогенезу та клініки ВЕБ-інфекції, що в кінцевому результаті, сприяє ідентифікації противірусної стратегії організму. У даному розділі наведено результати аналізу стану клітинної та гуморальної ланок імунної відповіді на підставі дослідження вмісту основних субпопуляцій лімфоцитів, рівня загальних Ig A, M, G та ЦІК в периферичній крові хворих на ІМ.

4.1 Динаміка імунологічних показників у хворих на ІМ

У хворих на ІМ проведено дослідження субпопуляційного складу основних лімфоцитів з фенотипічними маркерами CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD20⁺, CD25⁺, CD8⁺CD28⁺, CD8⁺CD28⁻, Th1 (ІНФγ⁺), Th2 (ІЛ-4⁺), які вивчали у периферичній крові хворих на ІМ у динаміці захворювання – у періоді розпалу та реконвалесценції (перед випискою із стаціонару). Аналіз результатів дослідження вмісту відносних показників основних субпопуляцій лімфоцитів виявив гетерогенність вмісту імунокомпетентних клітин у періоді розпалу ІМ. Отримані результати відображені в табл. 4.1.

Аналіз даних табл. 4.1 дозволив виявити, що субпопуляційний склад лімфоцитів у хворих на ІМ характеризувався якісними відмінностями порівняно з показниками контрольної групи.

В периферичній крові хворих на ІМ у розпалі хвороби спостерігалось вірогідне підвищення відносної кількості лімфоцитів на фоні підвищеного вмісту лейкоцитів порівняно з даними контрольної групи хворих.

Таблиця 4.1

**Субпопуляційний склад лімфоцитів периферичної крові хворих
на ІМ (М±m)**

Показник	ІМ, період розпалу (n=60)	ІМ, період реконвалес- ценції (n=60)	Контроль (n=20)
Лейкоцити, (10 ⁹ /л)	12,6±0,7 ^{1,2}	6,34±0,35	5,35±0,18
Лімфоцити, (%)	55,67±2,81 ^{1,2}	45,65±2,32 ¹	30,1±1,75
Лімфоцити, (10 ⁹ /л)	5,74±0,65 ^{1,2}	3,6±0,38 ¹	2,55±0,18
CD3 ⁺ -кл, %	87,21±3,34 ^{1,2}	79,21±2,29 ¹	65,85±3,5
CD4 ⁺ -кл, %	47,16±1,07 ¹	44,6±0,98	42,0±1,31
CD8 ⁺ -кл, %	44,16±3,78 ¹	36,6±2,7 ¹	29,4±1,9
CD16 ⁺ -кл, %	16,61±0,6 ¹	14,8±0,46	14,52±0,44
CD20 ⁺ -кл, %	18,91±0,9 ¹	16,11±0,6 ¹	13,5±0,5
CD8 ⁺ CD28 ⁺ -кл, %	17,6±1,1 ¹	15,5±0,9	14,8±0,6
CD8 ⁺ CD28 ⁻ -кл, %	5,7±0,3	5,3±0,27	5,1±0,3
CD8 ⁺ CD28 ⁺ /CD8 ⁺ CD28 ⁻	3,08±0,3	2,9±0,3	2,9±0,4
CD25 ⁺ -кл, %	21,40±0,92 ¹	19,41±0,86 ¹	16,0±0,65
Th1 (ІНФγ ⁺), %	15,2±0,94 ¹	13,7±0,98	11,1±1,1
Th2 (ІЛ-4 ⁺), %	10,4±1,78	11,3±1,67	12,4±1,43
Th1/Th2	1,46±0,06 ¹	1,21±0,07	0,89±0,09

Примітки:

¹ – вірогідна різниця з показниками контрольної групи (p<0,05),

² – вірогідна різниця з показниками періоду реконвалесценції (p<0,05).

У хворих на ІМ відзначено збільшення вмісту [CD3⁺ – 87,21±3,34%; CD4⁺ – 47,16±1,07%; CD8⁺ – 44,16±3,78%; CD16⁺ – 16,61±0,6; CD20⁺ – 18,91±0,9%; CD8⁺CD28⁺ – 17,6±1,1%; CD25⁺ – 21,4±1,92%], (p<0,05) порівняно з аналогічними показниками контрольної групи [CD3⁺ 65,85±3,5%; CD4⁺ – 42,0±1,31%; CD8⁺ – 29,4±1,9%; CD16⁺ – 14,52±0,44%; CD20⁺ – 13,5±0,5%; CD8⁺CD28⁺ – 14,8±0,9%; CD25⁺ – 16,0±1,45%], (p<0,05). Підвищення вмісту Th1-клітин також відзначалось вірогідністю і складало

15,2±0,94% проти 11,1±1,1% ($p<0,05$). Нижчими за контрольні значення виявилися рівні $CD8^+CD28^-$, які не відрізнялися від контрольних значень – 5,7±0,3% ($p>0,05$), а вміст Th2-клітин мав тенденцію до зниження: 10,4±1,78 проти 12,4±1,43 ($p>0,05$), відповідно. При оцінці субпопуляційного складу лімфоцитів у хворих на ІМ у періоді розпалу хвороби спостерігалася проліферація Т-клітин (рис. 4.1).

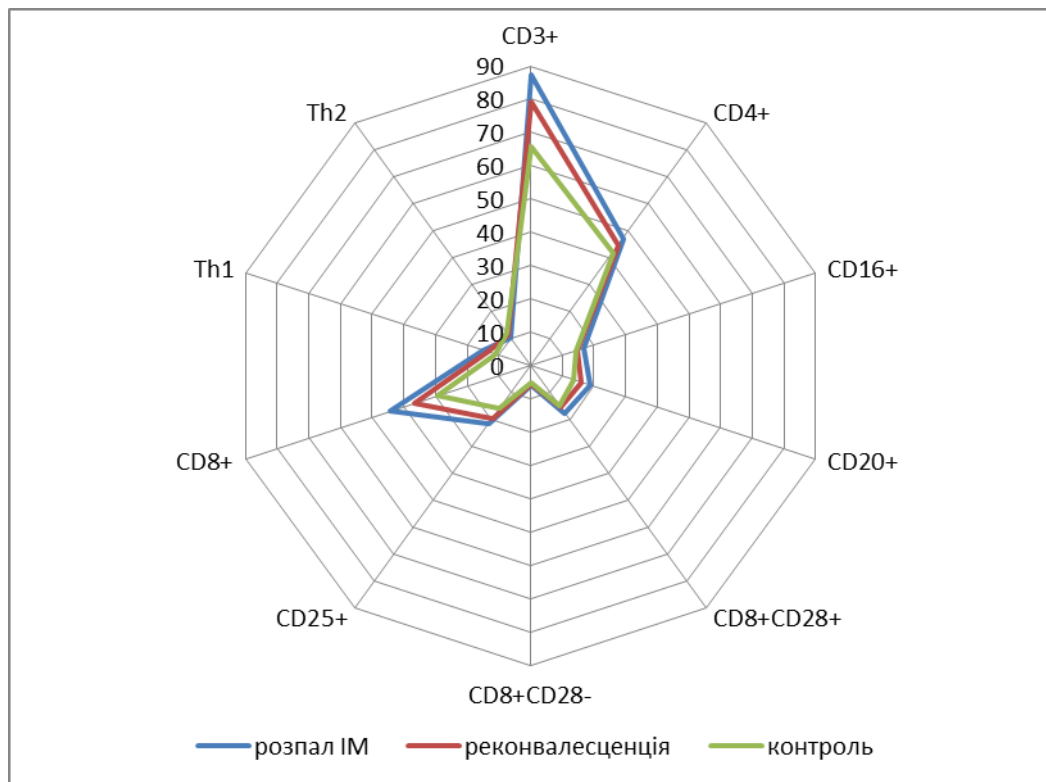


Рис. 4.1 Динаміка рівнів імунних показників у хворих на ІМ

Майже у 80% хворих виявлено підвищення Т-клітин. При чому збільшення даних клітин спостерігалось в основному за рахунок $CD3^+$ та $CD8^+$ лімфоцитів. У 65% хворих спостерігалось збільшення вмісту $CD4^+$ та у 50% відзначались підвищенні показники НК-клітин, тобто на момент надходження в стаціонар половина хворих відповіла на інфікування ВЕБ підвищенням кількості клітин з цитотоксичною активністю.

Кількість пацієнтів з підвищеним вмістом В-клітин відзначалася у 42% хворих на ІМ, у 42% вміст В-клітин знаходився у межах норми, т.ч. спостерігалася проліферація В-клітин, які в подальшому повинні були перейти в плазматичні клітини й почати продукувати антиген-специфічні антитіла. З іншого боку, враховуючи, що ВЕБ має лімфотропність до В-клітин, можна дійти висновку, що збільшення кількості В-лімфоцитів може сприяти збільшенню «резервуара» для вірусу. У 16% відзначалося зниження кількості $CD20^+$, що на нашу думку, відображало перехід в антитілопродукуючі клітини або апоптоз інфікованих В-клітин та їх елімінацію.

Таким чином, вивчення фенотипового спектру лімфоцитів крові показало підвищення вмісту зрілих Т-лімфоцитів ($CD3^+$), цитотоксичних Т-супресорних клітин ($CD8^+$), клітин, що експресують активаційний маркер $CD25^+$ (рецептор ІЛ-2). Дисбаланс у співвідношенні Th1/Th2 ($p < 0,001$), що обумовлений підвищенням відносного вмісту серед Th-лімфоцитів вмісту Th1 клітин, підтверджує, що ефективний захист та елімінація збудника формуються при трансформації Т-хелперної відповіді в бік Th1 клітин. Крім того, підвищення кількості лімфоцитів, що несуть рецептор до ІЛ-2 ($CD25^+$) у гострому періоді ІМ, вочевидь свідчить про активацію імунної системи і збільшення кількості клітин, відповідаючих на ІЛ-2.

Математичний аналіз ступені відхилення показників у гострому періоді ІМ від контрольних значень з використанням критерію Ст'юдента встановив, що найбільш вираженими відхиленнями від нормативу характеризувалися відношення Th1/Th2 ($t=5,72$, $p < 0,05$); вміст $CD20^+$ ($t=5,25$, $p < 0,001$); $CD25^+$ ($t=4,97$, $p < 0,001$); $CD3^+$ ($t=4,4$, $p < 0,001$); $CD8^+$ ($t=3,49$, $p < 0,05$) та $CD4^+$ ($t=3,05$, $p < 0,05$). Менші показники t-критерію мали рівні $CD16^+$ ($t=2,81$, $p < 0,05$) та Th1-клітин ($t=2,81$, $p < 0,05$). Інші дані вірогідно не перевищували критичне значення критерію (рис. 4.2).

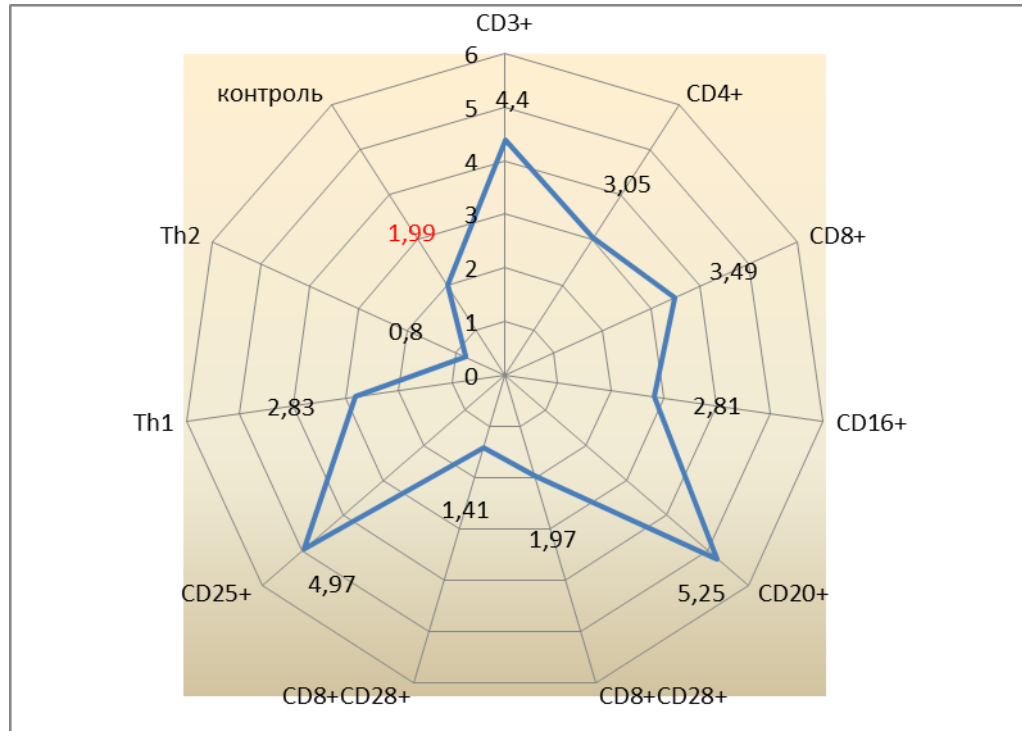


Рис. 4.2 Ступінь відхилення від контролю вмісту показників CD⁺ у хворих на ІМ в періоді розпалу (t-критерій).

В періоді реконвалесценції вірогідне зменшення відзначалося тільки стосовно відносного вмісту лімфоцитів з $57,67 \pm 2,81$ до $45,65 \pm 2,32\%$ та $5,74 \pm 0,65$ до $3,6 \pm 0,38 \times 10^9$ ($p < 0,05$), показників CD3⁺ – $87,21 \pm 3,34$ до $79,21 \pm 2,29\%$ ($p < 0,05$). Інші кластери лімфоцитів мали тенденцію до зниження вмісту порівняно з аналогічними у розпалі ІМ ($p > 0,05$) та не відрізнялися вірогідністю порівняно з даними періоду реконвалесценції ($p > 0,05$). Слід зазначити, що в даному періоді вірогідні відмінності з показниками контрольних даних мали відносний вміст лімфоцитів $45,65 \pm 2,32$ проти $30,1 \pm 1,75\%$ та $3,6 \pm 0,38$ проти $2,55 \pm 0,18 \times 10^9$ ($p < 0,05$); рівні CD3⁺ – $79,21 \pm 2,29$ проти $65,85 \pm 3,5\%$ ($p < 0,05$); CD8⁺ – $36,6 \pm 2,7$ проти $29,4 \pm 1,9\%$ ($p < 0,05$); CD20⁺ – $16,11 \pm 0,6$ проти $13,5 \pm 0,5\%$ ($p < 0,05$) та CD25⁺ – $19,41 \pm 0,86$ проти $16,0 \pm 0,65\%$ ($p < 0,05$).

Для визначення ступеня збільшення рівня CD^+ нами використовувався – t-критерій (рис. 4.3). Як видно з рис. 4.3 в кластер з вираженими та помірними відхиленнями від нормативу ($t \geq 10,0$) та ($10,0 \geq t \geq 5,0$) жоден із показників не увійшов. В третій кластер з незначними відхиленнями від нормативу увійшли рівні $CD20^+$ ($t=3,34$, $p<0,01$); $CD3^+$ ($t=3,19$, $p<0,01$); $CD25^+$ ($t=3,16$, $p<0,01$); відношення Th1/Th2 ($t=2,81$, $p<0,05$) та $CD8^+$ ($t=2,18$, $p<0,05$). Рівні інших показників у періоді реконвалесценції не досягали критичних значень t-критерію.

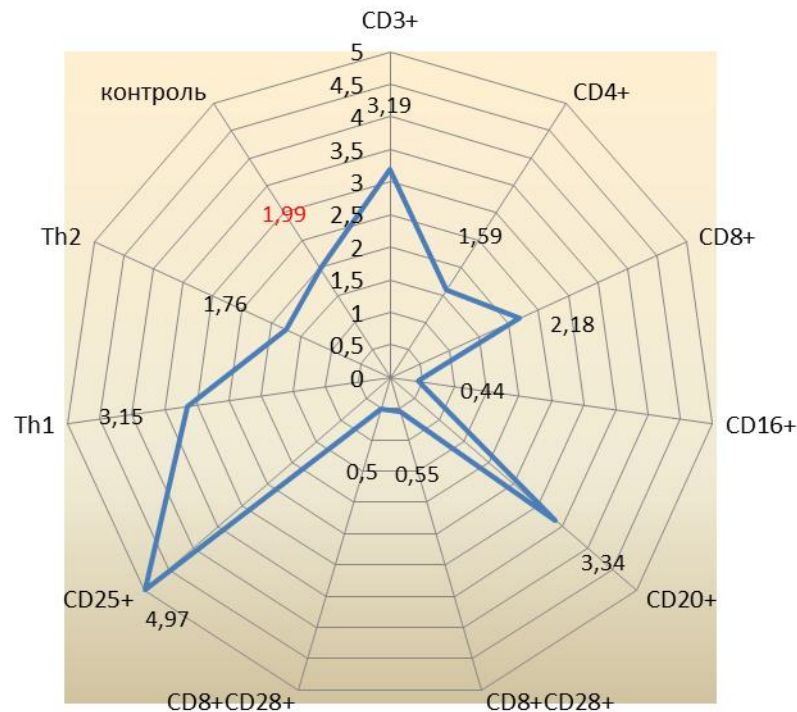


Рис. 4.3 Ступінь відхилення від контролю вмісту показників CD^+ у хворих на ІМ в періоді реконвалесценції (t-критерій).

Отже, імунна відповідь у хворих на ІМ в період розпаду захворювання характеризується дисбалансом клітинної ланки (про що свідчить підвищення вмісту $CD3^+$, $CD4^+$, та одночасне підвищення вмісту $CD16^+$, $CD25^+$), активацією гуморальної ланки (підвищення вмісту $CD20^+$) імунітету (рис. 4.4).

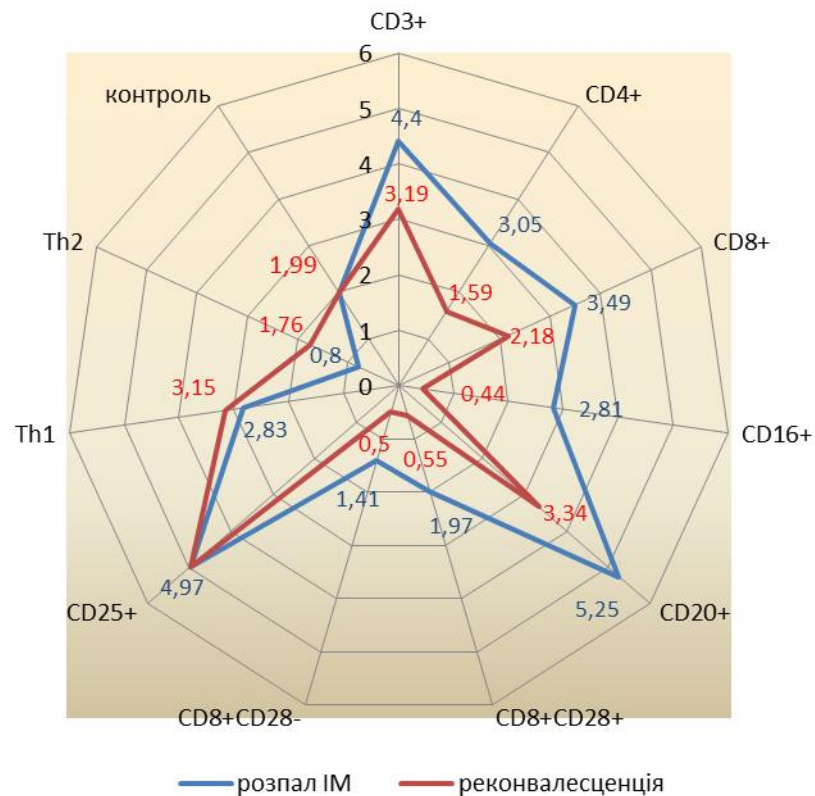


Рис. 4.4 Динамічні зміни імунних показників CD⁺ (t-критерій).

В періоді реконвалесценції виявлені порушення зберігаються не досягаючи показників контрольної групи у більшості хворих на ІМ.

4.2 Прогнозування перебігу та наслідків ІМ, викликаного вірусом Епштейна-Барр

Для вивчення наслідків та прогнозування перебігу ІМ нами було проведено спостереження в катамнезі захворювання, яке дозволило виявити трансформацію ІМ у паст-інфекцію без хронізації хворих у 63,3% хворих (38 пацієнтів) (І група) та хронічну персистуючу форму у 36,7% (22 хворих) (ІІ група) (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

**Показники клітинної, гуморальної та фагоцитарної ланки у хворих
на ІМ при різних наслідках хвороби (M±m)**

Показник	ІМ, гладкий перебіг (n=36)	ІМ, затяжний перебіг (n=24)	Контроль (n=20)
Лейкоцити, ($10^9/\text{л}$)	12,8±0,7 ¹	11,55±0,3 ¹	5,44±0,19
Лімфоцити, (%)	57,37±2,8 ¹	57,75±2,35 ¹	30,1±1,65
Лімфоцити, ($10^9/\text{л}$)	5,88±0,45 ¹	5,7±0,36 ¹	2,45±0,19
CD3 ⁺ -кл, %	87,61±3,42 ^{1,2}	68,8±3,31 ¹	65,85±3,5
CD4 ⁺ -кл, %	51,66±1,1 ^{1,2}	44,7±1,2 ¹	41,8±1,3
CD8 ⁺ -кл, %	45,26±2,78 ¹	44,6±2,62 ¹	29,5±1,8
CD16 ⁺ -кл, %	17,55±0,7 ¹	16,88±0,6 ¹	14,42±0,4
CD20 ⁺ -кл, %	18,82±0,9 ¹	17,67±0,8 ¹	13,5±0,5
CD8 ⁺ CD28 ⁺ -кл, %	18,9±1,2 ^{1,2}	15,2±0,8	14,8±0,6
CD8 ⁺ CD28 ⁻ -кл, %	5,4±0,3 ²	8,1±0,4 ¹	5,1±0,3
CD8 ⁺ CD28 ⁺ /CD8 ⁺ CD28 ⁻	3,5±0,3	1,87±0,4	2,9±0,4
CD25 ⁺ -кл, %	1,47±0,06 ^{1,2}	0,84±0,05	0,89±0,09
Th1 (ИФγ ⁺), %	16,6±0,84 ^{1,2}	12,4±1,3	11,2±1,2
Th2 (ИЛ-4 ⁺), %	11,4±1,06 ²	15,2±1,14 ¹	12,4±1,43
Th1/Th2	1,47±0,06 ^{1,2}	0,84±0,05	0,89±0,09

Примітки:

¹ – вірогідна різниця з показниками контрольної групи ($p < 0,05$),

² – вірогідна різниця з показниками затяжного перебігу ($p < 0,05$).

Аналіз даних таблиці дозволив встановити, що у хворих з гладким перебігом ІМ хворих виявлено активацію клітинної ланки імунітету, що характеризувалося збільшенням вмісту CD3⁺ ($p < 0,001$); CD4⁺ ($p < 0,001$); CD8⁺ ($p < 0,001$); CD16⁺ ($p < 0,01$); CD20⁺ ($p < 0,001$); CD8⁺CD28⁺ ($p < 0,05$); CD25⁺ ($p < 0,01$); підвищенням вмісту Th1 ($p < 0,01$); збільшенням співвідношення Th1/Th2 ($p < 0,001$), що обумовлено підвищенням відносного вмісту Th1-

клітин (рис. 4.5). Такий характер змін підтверджує, що ефективний захист та елімінація збудника формуються при трансформації Т-хелперної відповіді в бік Th1-клітин.

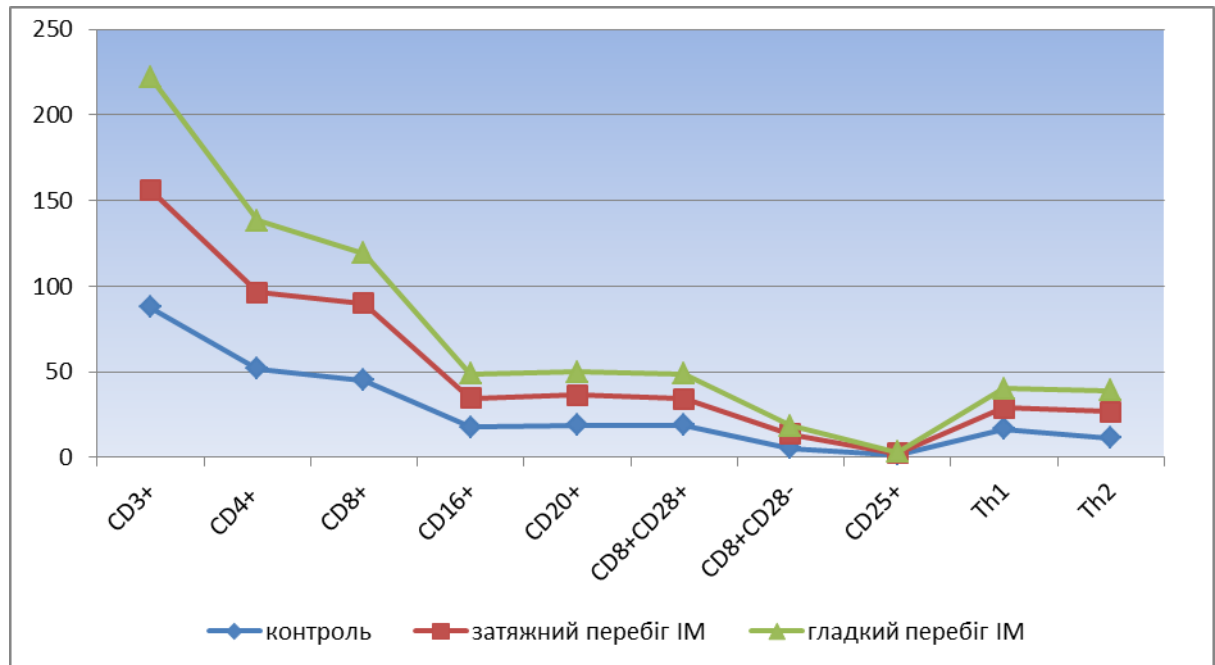


Рис. 4.5 Динаміка імунних показників у хворих з різним перебігом ІМ

Затяжний перебіг ІМ з хронізацією при катамнестичному спостереженні характеризувався помірним підвищенням вмісту Т-лімфоцитів: CD3⁺ ($p < 0,05$); CD4⁺ ($p < 0,05$); CD16⁺ ($p < 0,05$); CD20⁺ ($p < 0,05$); підвищенням CD8⁺ ($p < 0,01$). При даному варіанті перебігу ІМ відзначалось вірогідне підвищення вмісту Th2 ($p < 0,01$); відношення Th1/Th2 за рахунок підвищення відносного вмісту Th2-клітин.

Отримані дані підтверджують наявність у даної групи хворих дисбалансу в субпопуляціях CD4⁺-лімфоцитів, що регулюють та контролюють розвиток клітинних реакцій, що може визначати високу частоту формування хронічної персистируючої форми ІМ, що свідчить про значні зміни з боку клітинної ланки імунітету у хворих на ІМ. Виявлено, що клінічне поліпшення, яке спостерігалось у хворих в періоді реконвалесценції,

не супроводжується нормалізацією імунологічних показників, що може визначати високу частоту формування хронічної персистируючої форми ІМ.

Результати досліджень даного розділу наведено у публікаціях здобувача [65, 126, 129].

РОЗДІЛ 5

ОСОБЛИВОСТІ ДИНАМІКИ ЦИТОКІНІВ ПРИ ІНФЕКЦІЙНОМУ МОНОНУКЛЕОЗІ

У розвитку імунної відповіді важливу роль відіграють цитокіни (ЦК). Вони діють як на малих, так і на великих відстанях, забезпечують взаємодію між різними категоріями імунокомпетентних клітин, а також виконують роль ефекторних молекул імунних реакцій. Вони є тими посередниками, які забезпечують зв'язок імунної системи з гемопоезом (стволовими кровотворними клітинами), з ендокринною та нервовою системами. Через них імунна система впливає на різні органи і тканини, може активувати або пригнічувати їх функції, регулювати метаболізм, процеси фізіологічної та репаративної регенерації. До групи ЦК відносяться: інтерлейкіни (ІЛ) – макромолекули, що продукуються переважно лімфоцитами та моноцитами/макрофагами; інтерферони; фактори некрозу пухлини; гемопоетичні фактори; хемокіни, які здатні регулювати хемотаксис та активність лейкоцитів, а також запальні реакції; фактори зростання.

Таким чином, цитокіни – це низькомолекулярні білки з регуляторними властивостями.

Цитокіни вперше було виявлено в середині 1960-х років у супернатанті культури лімфоцитів. Було показано, що додавання супернатанту з однієї культури лімфоцитів до іншої здатне впливати на процеси проліферації, диференціювання, дозрівання та метаболізму клітин. У 1970-1980 роки, коли були розроблені технології клонування генів, було отримано рекомбінантні цитокіни, що дало можливість отримання цих білків у достатній кількості для вивчення їх структури та функцій.

За даними літератури наслідки ІМ залежать від виразності та ступеня імунної дисфункції, наявності генетичних чинників до ВЕБ-асоційованих захворювань, а також від ряду зовнішніх факторів (стрес, інфекційні хвороби,

оперативні маніпуляції, фактори зовнішнього середовища), які впливають на імунну систему та її функції. Наявність дисбалансу між основними регуляторними цитокінами може призводити до тривалої персистенції ВЕБ, та можливим рецидивам інфекції. Безумовно, саме з цього боку, ІМ можна розглядати як «незбалансовану цитокінемію» [126, 128, 134].

Науковцями доведено, що більша частина ЦК, продукованих Th-2-лімфоцитами, асоційована з тривалою вірусною персистенцією, тоді як активація ЦК Th-1 типу – зі спонтанним одужанням при ІМ [126, 125, 155, 159]. В нашій роботі досліджено вміст як прозапальних ЦК – ІЛ-1 β , ІЛ-6; ІЛ-2; а також протизапальних ЦК, що продукується Th2 – ІЛ-4, ІЛ-10, а також хемокіну – MCP-1 в динаміці захворювання.

Крім того, досліджено вміст ІЛ-15, що є цитокіном, який має схожість з ІЛ-2, та продукується моноклеарними фагоцитами у відповідь на інфікування вірусом. Також досліджено динаміку ІЛ-18, який будучи плейотропним прозапальним цитокіном, стимулює продукцію IFN γ , TNF α , ІЛ-1, ІЛ-2, молекул адгезії та факторів апоптозу, збільшує проліферативну активність Т-лімфоцитів, підвищує літичну активність. ІЛ-15 виробляється багатьма типами клітин (нирок, легень, плаценти, фібробластами, епітеліальними клітинами, моноцитами крові, Т-клітинами). Цей ЦК стимулює Т-клітинну проліферацію, підвищує експресію на клітинах маркерів активації та молекул адгезії (CD69, ICAM, LFA-1); бере участь у розвитку та підтримці функціональної активності NK-клітин. Є комітогеном проліферації та диференціювання активованих В-лімфоцитів.

ІЛ-18 бере участь у формуванні клітинного і гуморального [158], вродженого та набутого імунного імунітету. Вищеперераховані ефекти цього ЦК дозволяють розглядати його як один із ключових факторів протиінфекційного та протипухлинного захисту організму. Крім того, є дані про те, що ІЛ-18 у ряді випадків може виступати як патогенетичний фактор у формуванні деяких захворювань, що супроводжуються гострим і хронічним

запаленням. ІЛ-18 виробляється моноцитарно-макрофагальними клітинами, гепатоцитами, остеобластами, купферівськими клітинами та ін. ІЛ-18 підвищує стійкість до внутрішньоклітинних патогенів, відіграє важливу роль у формуванні протитуберкульозного імунітету.

Слід зазначити, що роль і динаміка окремих ЦК широко вивчена, однак ІЛ-15 та ІЛ-18 у патогенезі ІМ вивчена недостатньо.

5.1 Динаміка рівнів цитокінів у хворих на ІМ

Динаміка ЦК була досліджена у 80 хворих на ІМ. Дослідження проводилось у періоді розпалу хвороби (І період) та в періоді реконвалесценції (ІІ період). У таблиці 5.1 представлені отримані середньостатистичні дані. При первинному обстеженні в періоді розпалу у хворих на ІМ виявлено вірогідне підвищення вмісту всіх досліджуваних ЦК порівняно з показниками контрольної групи.

Таблиця 5.1

Рівні цитокінів у сироватці крові хворих на ІМ в періоді розпалу ($M \pm m$)

Показники	Контроль (n=20)	ІМ, період розпалу (n=80)	
		Середньо-тяжкий перебіг (1 група) (n=72)	Тяжкий перебіг (2 група) (n=8)
ІЛ-1 β (пкг/мл)	29,42 $\pm$ 4,4	237,51 $\pm$ 21,3 ¹	314,5 $\pm$ 23,7 ^{1,2}
ІЛ-2 (пкг/мл)	36,65 $\pm$ 5,06	166,3 $\pm$ 19,4 ¹	248,44 $\pm$ 21,8 ^{1,2}
ІЛ-4 (пкг/мл)	18,32 $\pm$ 2,56	156,6 $\pm$ 14,3 ¹	275,63 $\pm$ 24,04 ^{1,2}
ІЛ-6 (пкг/мл)	39,65 $\pm$ 8,8	89,78 $\pm$ 14,7 ¹	128,75 $\pm$ 17,8 ¹
ІЛ-10 (пкг/мл)	18,73 $\pm$ 3,14	78,91 $\pm$ 15,9 ¹	135,82 $\pm$ 17,8 ^{1,2}
ІЛ-15 (пкг/мл)	12,4 $\pm$ 6,5	68,5 $\pm$ 14,5 ¹	132,5 $\pm$ 16,5 ^{1,2}
ІЛ-18 (пкг/мл)	62,09 $\pm$ 15,8	184,8 $\pm$ 34,1 ¹	298,81 $\pm$ 41,9 ^{1,2}

Примітка: ¹ – вірогідні відмінності з контролем;

² – вірогідні відмінності між групами порівняння

Достовірно підвищеними виявилися показники ІЛ-1 β , концентрація якого перевищувала показники контролю майже в 8,1 рази при середньо-тяжкому перебігу хвороби та у 10,7 рази при тяжкому перебігу і, відповідно, і складала $237,51 \pm 21,3$ та $314,5 \pm 23,7$ пкг/мл проти $29,42 \pm 4,4$ пкг/мл ($p < 0,001$). Слід зазначити, що показники ІЛ-1 β між групами також відзначалися вірогідністю ($p < 0,05$).

При дослідженні вмісту ІЛ-2 встановлено підвищення його концентрації у періоді розпалу при середньо-тяжкому перебігу ІМ до $166,3 \pm 19,4$ пкг/мл, що відзначалось статистичною вірогідністю порівняно з контрольними показниками – $36,65 \pm 5,06$ пкг/мл, ($p < 0,001$) та перевищувало їх у 4,5 рази. При тяжкому перебігу ІМ досліджувані показники перевищували контроль у 6,8 рази і складали $248,44 \pm 21,8$ пкг/мл ($p < 0,001$), між групами порівняння щодо тяжкості перебігу ІМ показники мали статистичні відмінності ($p < 0,05$).

Дослідження вмісту ІЛ-4 дозволило встановити вірогідне підвищення показників як порівняно з контрольними показниками ($p < 0,001$), так і між групами порівняння ($p < 0,01$). Так, при середньо-тяжкому і тяжкому перебігу ІМ вміст ІЛ-4 перевищував контрольні значення у 10,9 та 15 разів, відповідно.

Аналогічна тенденція спостерігалась при аналізі вмісту ІЛ-6, концентрація якого у розпалі ІМ у хворих із середньо-тяжким перебігом складала $89,78 \pm 14,7$ пкг/мл, що перевищувало контрольні значення у 2,3 рази ($p < 0,001$). При тяжкому перебігу вміст ІЛ-6 перевищував контрольні значення у 3,2 рази ($128,75 \pm 17,8$ проти $39,65 \pm 8,8$ пкг/мл), однак між показниками групи не відрізнялися статистичною вірогідністю ($p > 0,05$).

Вміст протизапального ІЛ-10 також відрізнявся статистичною вірогідністю порівняно з контрольними значеннями і перевищував у 4,2 та 7,2 рази ($78,91 \pm 15,9$ та $135,82 \pm 17,8$ пкг/мл). Між групами порівняння також встановлено статистичну вірогідність ($p < 0,05$).

Рівень ІЛ-15 перевищував значення контрольної групи у 5,5 рази – $68,5 \pm 14,5$ проти $12,4 \pm 6,5$ пкг/мл, ($p < 0,001$) у хворих із середньо-тяжким перебігом ІМ, та у 10,6 разів при тяжкому перебігу – $132,5 \pm 16,5$ проти $12,4 \pm 6,5$ пкг/мл ($p < 0,001$) відповідно. Між групами порівняння також встановлено статистичну вірогідність ($p < 0,01$).

При дослідженні вмісту ІЛ-18 також зареєстровано вірогідні відмінності показників у групі із середньо-тяжким та тяжким перебігом ІМ у 3 та 4,8 рази 9 проти показників контрольної групи ($p < 0,001$). Також між групами порівняння виявлено вірогідні відмінності ($p < 0,05$).

Динаміка змін показників хворих на ІМ представлена на рис. 5.1.

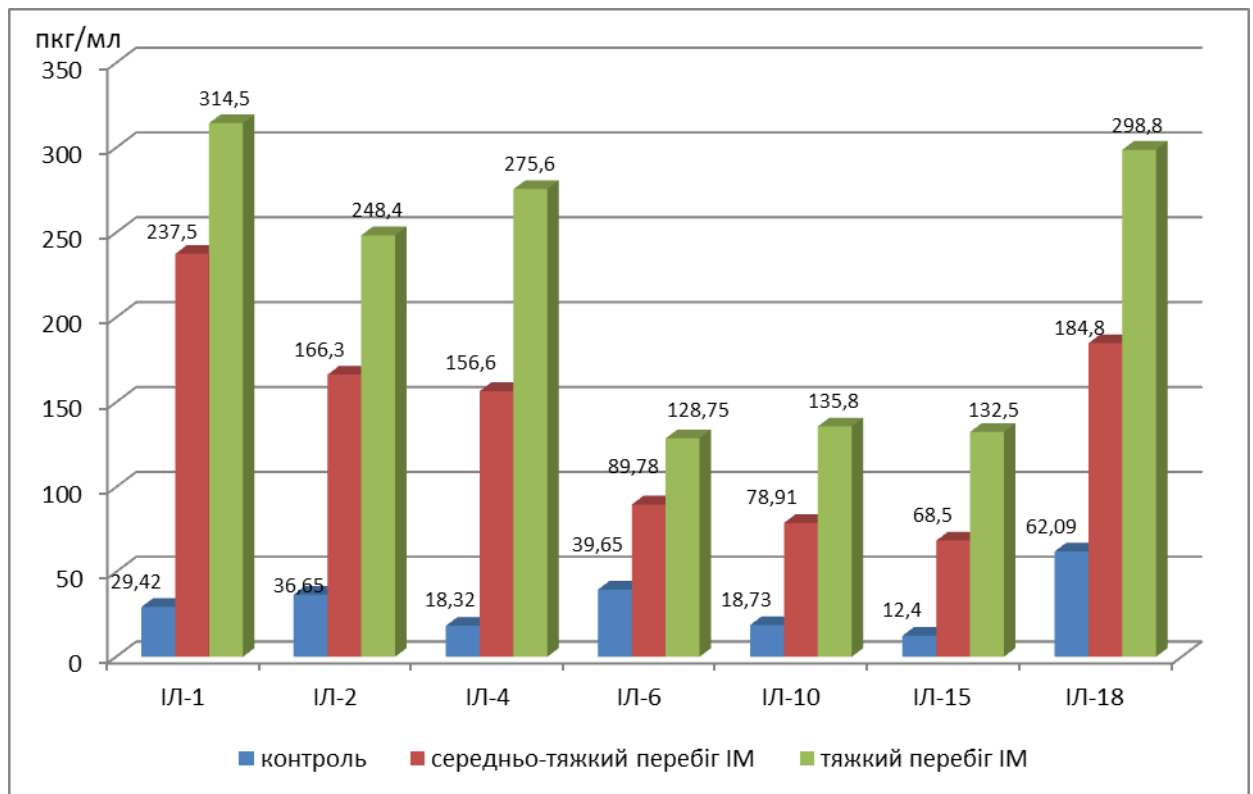


Рис. 5.1 Вміст ЦК у сироватці крові хворих на ІМ з різним перебігом хвороби у періоді розпалу

Враховуючи, що при вивченні вмісту ЦК було відзначено підвищення рівнів усіх показників, тому для оцінки патогенетичних механізмів при ІМ

було визначено характер балансу ЦК шляхом комплексної оцінки ступеня відхилення від нормативу.

Аналіз нормованого показнику – t-критерію для визначення ступеня збільшення досліджуваних рівнів ЦК у хворих з різними варіантами перебігу ІМ дозволив виявити наступне (рис. 5.2).

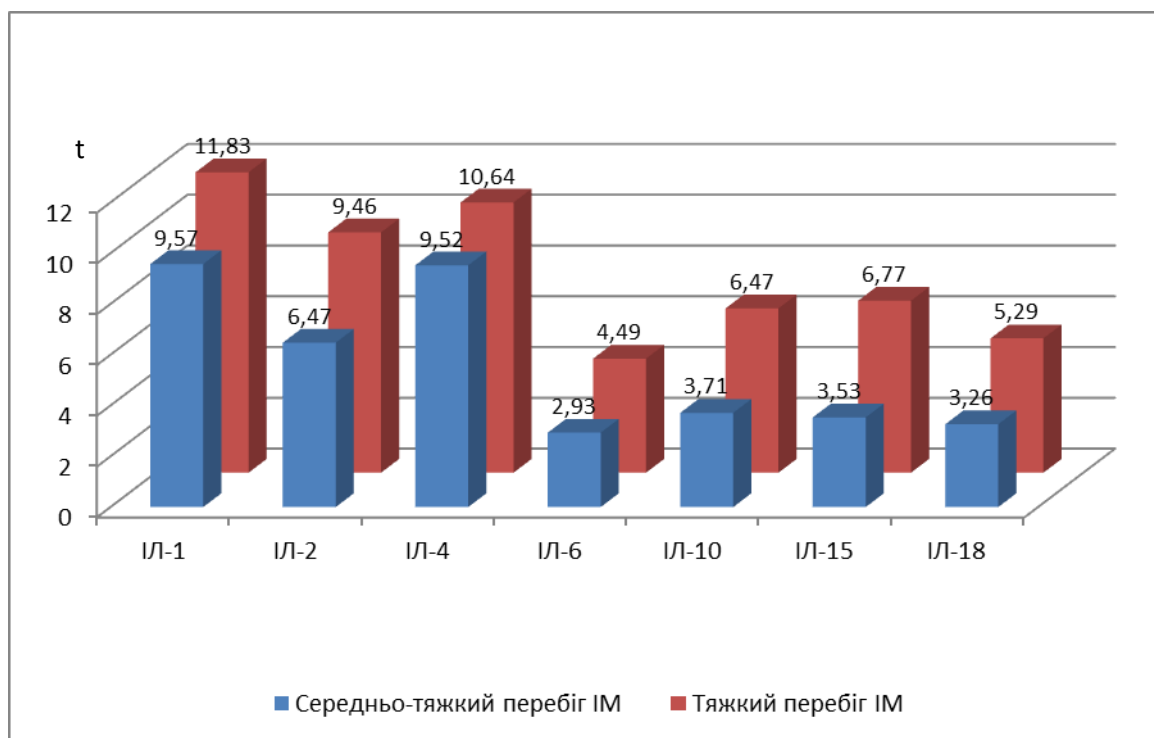


Рис. 5.2 Ступінь відхилення від нормативу рівнів ЦК у хворих на ІМ у періоді розпалу х хворих з різним перебігом ІМ (t-критерій)

Аналіз отриманих даних дозволив встановити, що в кластер з вираженими відхиленнями від нормативу ($t=0,99$) увійшли ІЛ-1 β – перший ранг ($t=9,57$ та $11,83$ $p<0,001$) та ІЛ-4 ($t=9,52$ та $10,64$, $p<0,001$), у другий ранг увійшли показники ІЛ-2 ($t=6,47$ та $t=9,46$, відповідно, $p<0,001$); у третій кластер з помірними відхиленнями від нормативу увійшли – ІЛ-10 ($t=3,71$ та $t=6,47$, $p<0,001$), ІЛ-15 ($t=3,53$ та $t=6,77$, $p<0,001$), ІЛ-18 ($t=3,26$ та $t=5,29$ $p<0,001$) та ІЛ-6 ($t=2,93$, та $t=4,49$, $p<0,001$).

Дослідження вмісту ЦК у періоді реконвалесценції у хворих на ІМ дозволило виявити динамічне зменшення концентрації ЦК, однак повної нормалізації показників до рівня контрольних значень не відбувалось. Рівні показників ЦК наведені у табл. 5.2.

Таблиця 5.2

**Рівні цитокінів у сироватці крові хворих на ІМ в періоді
реконвалесценції ($M \pm m$)**

Показники	Контроль (n=20)	ІМ, період реконвалесценції (n=80)	
		Середньо- тяжкий перебіг (1 група)	Тяжкий перебіг (2 група)
ІЛ-1 β (пкг/мл)	29,42 $\pm$ 4,4	68,11 $\pm$ 18,5 ¹	88,5 $\pm$ 27,9 ¹
ІЛ-2 (пкг/мл)	36,65 $\pm$ 5,06	88,64 $\pm$ 22,7 ¹	119,7 $\pm$ 23,4 ¹
ІЛ-4 (пкг/мл)	18,32 $\pm$ 2,56	62,69 $\pm$ 18,7 ¹	178,63 $\pm$ 27,3 ^{1,2}
ІЛ-6 (пкг/мл)	39,65 $\pm$ 8,8	66,52 $\pm$ 17,4	84,31 $\pm$ 15,9 ¹
ІЛ-10 (пкг/мл)	18,73 $\pm$ 3,14	37,77 $\pm$ 19,3	48,33 $\pm$ 15,6
ІЛ-15 (пкг/мл)	12,4 $\pm$ 6,5	48,4 $\pm$ 17,5	51,17 $\pm$ 14,8 ¹
ІЛ-18 (пкг/мл)	62,09 $\pm$ 15,8	88,71 $\pm$ 25,4	126,9 $\pm$ 21,5 ¹

Примітка: ¹ – вірогідні відмінності з контролем;

² – вірогідні відмінності між групами порівняння

Так, рівень ІЛ-1 β у хворих із середньо-тяжким перебігом у цьому періоді сягав 68,11 $\pm$ 18,5 пкг/мл, що в 2,3 рази перевищувало значення контрольної групи ($p < 0,05$). У пацієнтів з тяжким перебігом ІМ рівень ІЛ-1 β також вірогідно знижувався порівняно з даними у періоді розпалу хвороби і також відрізнявся вірогідністю від контрольних значень і складав 88,9 $\pm$ 27,9 проти 29,42 $\pm$ 4,4 пкг/мл, ($p < 0,05$). Слід зазначити, що між групами порівняння статистичної вірогідності встановлено не було ($p > 0,05$).

Вміст ІЛ-2 при середньо-тяжкому перебігу ІМ у періоді реконвалесценції також в 2,4 рази виявився більшим за контрольні показники і складав $88,64 \pm 22,7$ пкг/мл ($p < 0,05$). Не відбувалося нормалізації значень при тяжкому перебігу ІМ. Так, вміст ІЛ-4 перевищував контрольні значення у 3,3 рази ($p < 0,05$), однак між групами порівняння показники не відрізнялися статистичною вірогідністю – $88,64 \pm 22,7$ проти $119,7 \pm 23,4$ пкг/мл ($p > 0,05$).

Рівні протизапального ЦК ІЛ-4 в періоді реконвалесценції у хворих з різним варіантом тяжкості перебігу ІМ динамічно знижувалися, однак нормалізації показників до значень контрольної групи не відбувалося, при чому встановлено статистично значущі відмінності як порівняно з контрольними даними, так і між групами хворих ($p < 0,001$). Так, значення ІЛ-4 перевищували контрольні показники у 3,4 рази у хворих 1-ї групи ($p < 0,05$) та у 9,7 рази у хворих 2-ї групи ($p < 0,001$).

При дослідженні вмісту ІЛ-6 у періоді реконвалесценції було встановлено, що показники знижувалися перевищуючи контрольні дані у 1,6 рази у хворих із середньо-тяжким перебігом ІМ ($p > 0,05$) та у 2,1 рази ($p < 0,05$). Між групами порівняння статистичної розбіжності не встановлено ($p > 0,05$).

Аналогічна динаміка спостерігалася й по відношенню до ІЛ-10, який у хворих 1-ї групи перевищував контрольні значення у 2 рази – $37,77 \pm 19,3$ проти $18,73 \pm 3,14$ пкг/мл ($p > 0,05$), а у хворих 2-ї групи у 2,5 рази, однак показники не мали статистичної вірогідності між групами порівняння та контрольними значеннями ($p > 0,05$).

Рівні ІЛ-15 у періоді реконвалесценції перевищували контроль у 3,9 та 4,1 рази при різних варіантах перебігу і складали $48,4 \pm 17,5$ пкг/мл ($p > 0,05$) та $51,17 \pm 14,8$ пкг/мл ($p < 0,05$), між групами порівняння статистичних відмінностей встановлено не було ($p > 0,05$).

Вміст ІЛ-18 у даному періоді також зменшувався порівняно з показниками у періоді розпалу, не відрізнявся статистичною вірогідністю

порівняно з показниками контролю у хворих 1-ї групи перевищуючи їх у 1,4 рази ($p>0,05$), однак у хворих 2-ї групи показники мали статистичну значущість і перевищували контроль у 2 рази ($p<0,05$).

Динаміка показників ЦК у періоді реконвалесценції представлена на рис. 5.3.

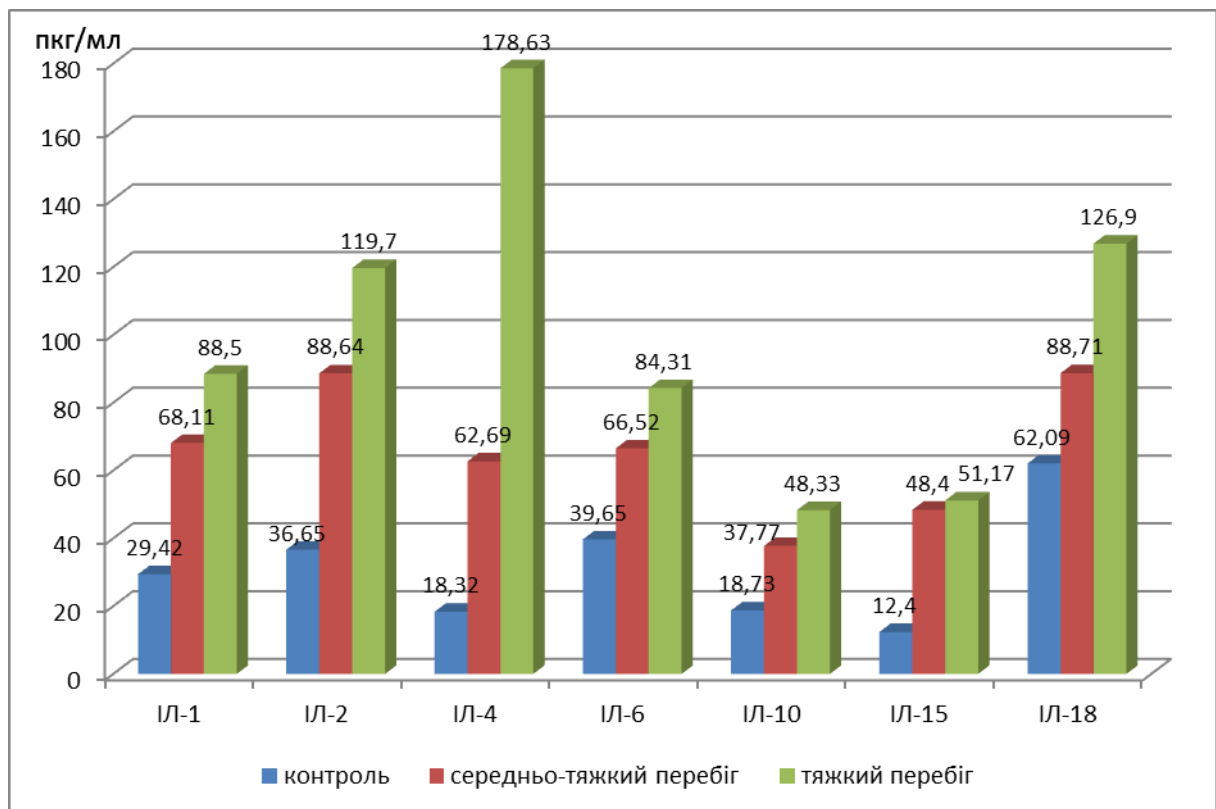


Рис. 5.3 Вміст ЦК у сироватці крові хворих на ІМ з різним перебігом хвороби у періоді реконвалесценції

Слід зазначити, що при ІМ у періоді реконвалесценції показники, знижувалися порівняно з аналогічними показниками у гострому періоді, однак нормалізації до рівня контрольних значень не спостерігалось.

З метою визначення ступеня збільшення досліджуваних рівнів ЦК у періоді реконвалесценції був використаний нормований показник – t-критерій (рис. 5.4.).

У періоді реконвалесценції при визначенні ступеня відхилення від контрольних значень встановлено, що до кластеру з вираженими

відхиленнями від нормативу не потрапив жоден показник, в кластер з помірними відхиленнями від нормативу потрапив ІЛ-4 ($t=5,85$ у хворих 2-ї групи; $t=2,35$ у 2-ї групи), інші показники попали до кластеру з незначними відхиленнями.

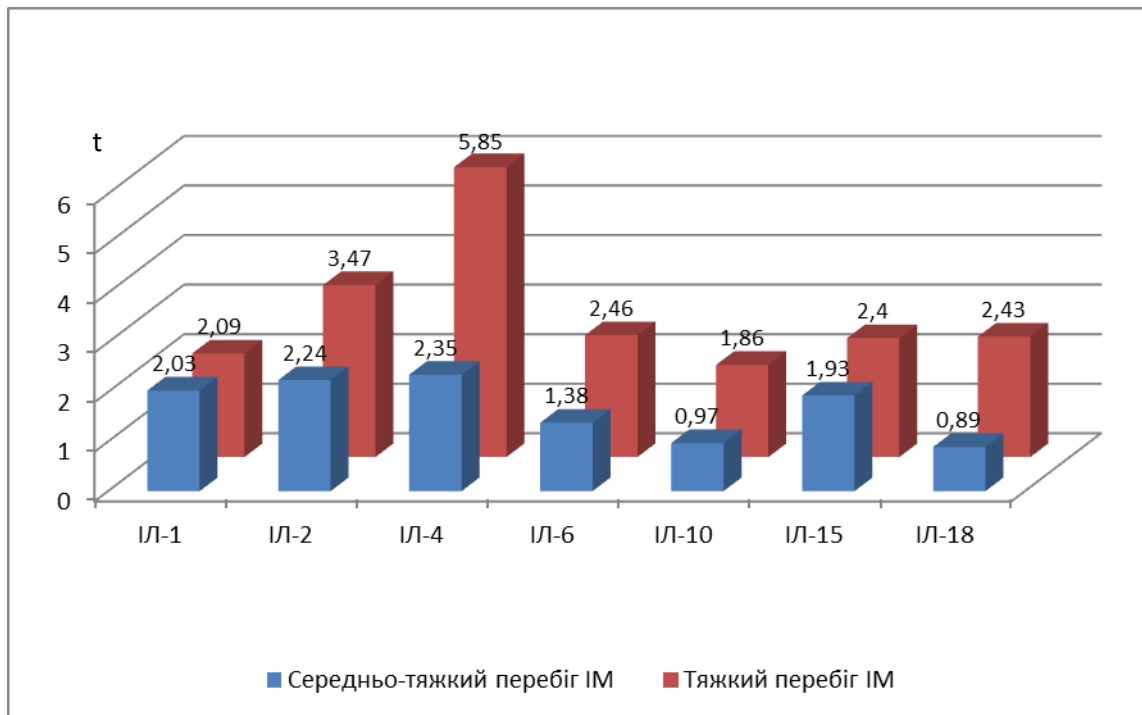


Рис. 5.4 Ступінь відхилення від нормативу рівнів ЦК у хворих на ІМ у періоді реконвалесценції.

При визначенні ступеня відхилення від контрольних значень (критичне значення для t-критерію Стьюдента встановлено на рівні $t=2,05$), у хворих із середньо-тяжким перебігом встановлено, що статистично вірогідні відхилення від нормативу мали: ІЛ-4 ($t=2,35$, $p<0,05$); ІЛ-2 ($t=2,24$, $p<0,05$) та ІЛ-1β ($t=2,03$, $p<0,005$); інші ЦК не відрізнялися вірогідною значущістю.

У хворих із тяжким перебігом встановлено вірогідні відмінності t-критерію для ІЛ-4 ($t=5,85$, $p<0,001$); ІЛ-2 ($t=3,47$, $p<0,05$); ІЛ-6 ($t=2,46$, $p<0,05$); ІЛ-18 ($t=2,43$, $p<0,05$); ІЛ-15 ($t=2,4$, $p<0,05$) та ІЛ-1β ($t=2,09$, $p<0,05$); показники ІЛ-10 не мали статистичної вірогідності у цьому періоді ($p>0,05$).

Таким чином, в періоді реконвалесценції у хворих з різним перебігом ІМ рівні не відбувалося повної нормалізації досліджуваних ЦК, що свідчить про дисбаланс у цитокіновій мережі, який може бути асоційований з затяжним перебігом хвороби та можливою хронізацією процесу (рис. 5.5).

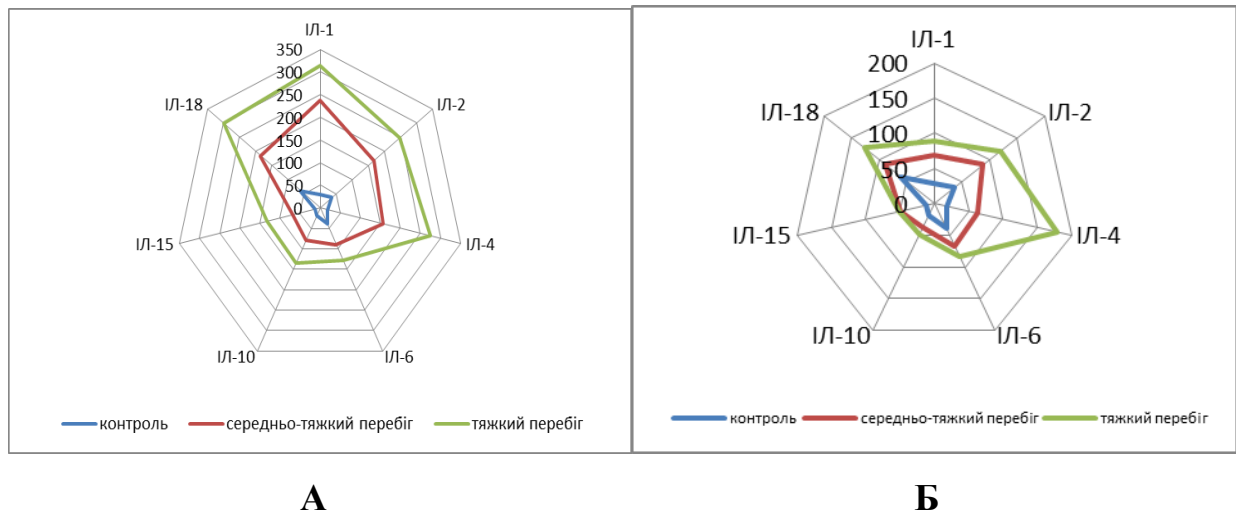


Рис. 5.5 Ступінь відхилення від контролю рівня ЦК у хворих на ІМ залежно від періоду захворювання (А – розпал ІМ; Б – реконвалесценція).

Отримані результати дозволяють прийти до висновку, що в періоді реконвалесценції у пацієнтів з різним варіантом перебігу ІМ має місце тенденція до згасання гостроти процесу за рахунок нормалізації цитокінового обміну, однак підвищені рівні як прозапальних так і протизапальних ЦК свідчать про затяжний період реконвалесценції на фоні курсу базисної терапії.

5.2 Динаміка MCP-1 у хворих на інфекційний мононуклеоз

MCP-1 (monocyte chemoattractant protein 1) – цитокін, який відноситься до групи CC-хемокінів (β-хемокінів). MCP-1 є найважливішим фактором хемотаксису моноцитів у вогнищі запалення. MCP-1 широко залучається до нормофізіологічних (ангіогенез) та патофізіологічних процесів в організмі,

приймаючи участь у розвитку атеросклерозу та ішемічної хвороби серця (ІХС) [172]. Джерелом синтезу МСР-1 служить широкий спектр клітин: фібробласти, моноцити і макрофаги, ендотеліоцити, лейоміоцити, кардіо-, рабдоміоцити, кортикальні епітеліоцити нирки, кератиноцити, епітеліоцити лінії НЕР-2, інтестинальні епітеліоцити, остеобласти, клітини кісткового мозку, астроцити. Таким чином, дослідження концентрації білка МСР-1 у сироватці є одним із предикторів прогнозування тяжкості перебігу та наслідків ІМ, оскільки таргетними клітинами ураження також є клітини імунної системи [151].

МСР-1 був охарактеризований як моноцит-специфічний хемоаттрактант, але пізніше було показано, що він взаємодіє і з Т-лімфоцитами та натуральними кіллерами (NK). В основному МСР-1 експресується макрофагами у відповідь на широкий спектр цитокінів (ІЛ-6, TNF- α , ІЛ-1 β), але при стимуляції може також продукуватися фібробластами, ендотеліальними або пухлинними клітинами. МСР-1 відіграє роль при широкому спектрі захворювань, які характеризуються інфільтрацією моноклеарних клітин, включаючи атеросклероз, ревматоїдний артрит, алергічну реакцію, поліомієліт, хворобу Альцгеймера, ішемію міокарда та вірусну інфекцію. МСР-1 відіграє важливу роль у процесах тканинної інфільтрації моноцитами, а також у більшості хронічних запальних процесів. Доведено, що МСР-1 належить до основних ВІЛ-супресивних чинників [84, 172].

Враховуючи вищезазначене, проведення досліджень, що визначаються визначенням ролі МСР-1 у хворих на ІМ, викликаних ВЕБ, та його залежності від форми захворювання, наявності ускладнень є вельми актуальним.

Аналіз отриманих результатів дозволив встановити, що у хворих на ІМ виявлено зміни у системі продукції МСР-1. Так, мінімальні рівні МСР-1 складали – 7,5 пкг/мл, а максимальні – 161,4 пкг/мл (рис. 5.6). Медіана

розподілу складала 39,75 пкг/мл.

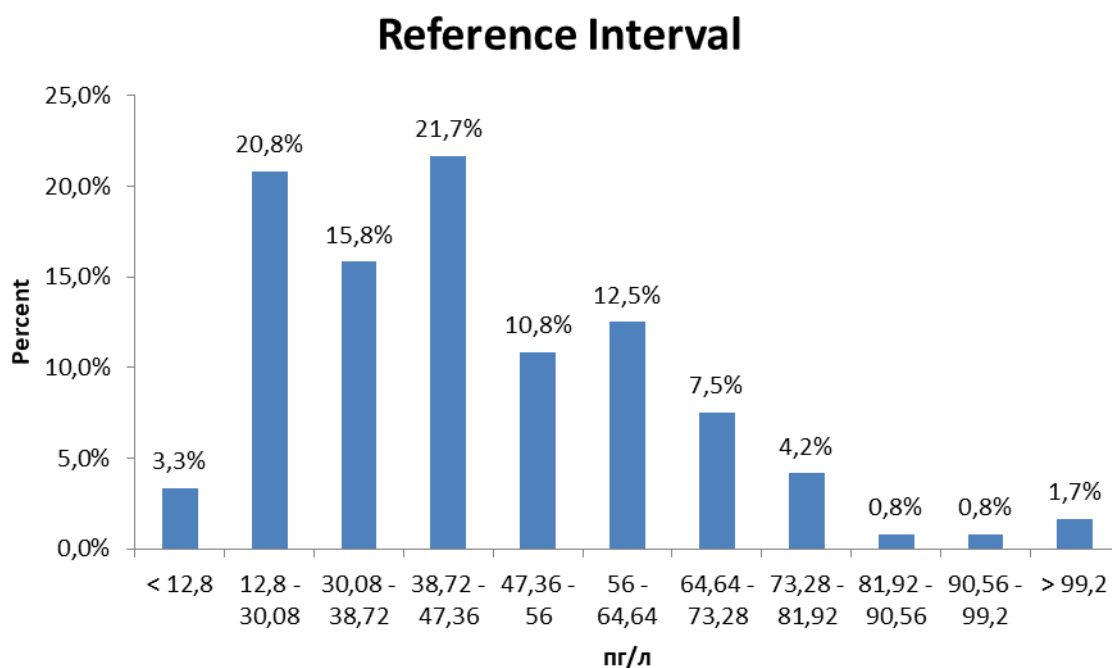


Рис. 5.6 Референтний інтервал рівнів МСР-1 у хворих на ІМ.

Середні показники складали $45,5 \pm 3,88$ пкг/мл, що вірогідно перевищувало показники контрольної групи хворих $11,7 \pm 2,75$ пкг/мл ($p < 0,01$). Спектр розподілу рівнів МСР-1 представлений на рис. 5.7.

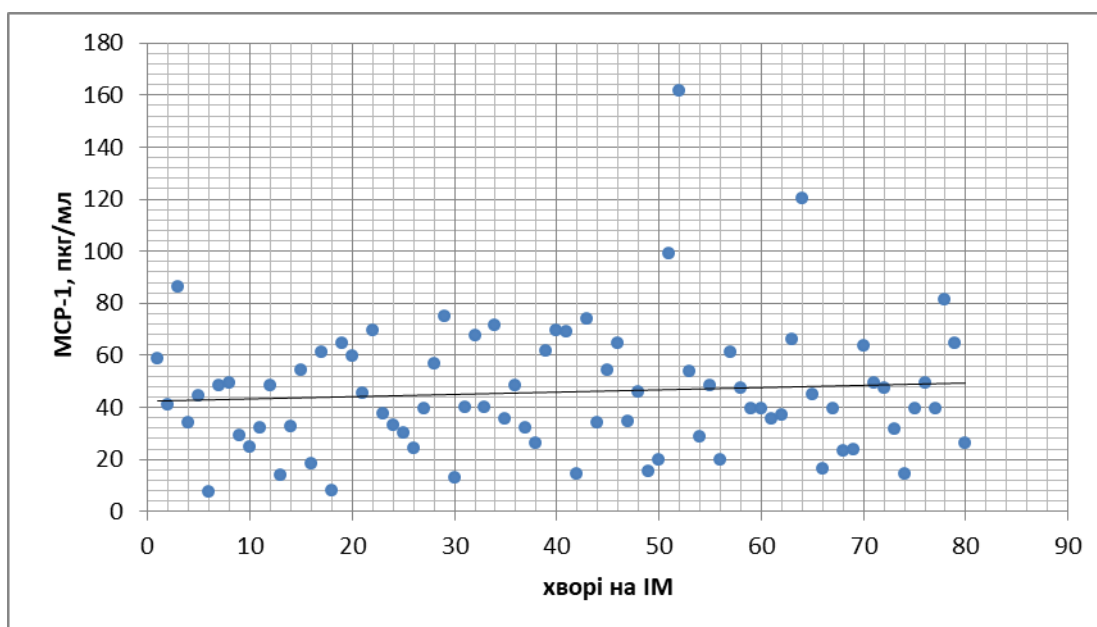


Рис. 5.7 Спектр та ширина розподілу рівнів МСР-1 у хворих на ІМ,

викликаний вірусом Епштейна-Барр.

Для оцінки наявності залежностей між досліджуваними показниками нами було проведено кореляційне дослідження між сироватковими рівнями МСР-1, лабораторними показниками та даними імунограми.

В ході статистичного аналізу було показано наявність кореляційних залежностей між МСР-1 та $CD3^+$, $CD20^+$ та $CD25^+$ -клітинами та рівнем АЛАТ (рис. 5.8).

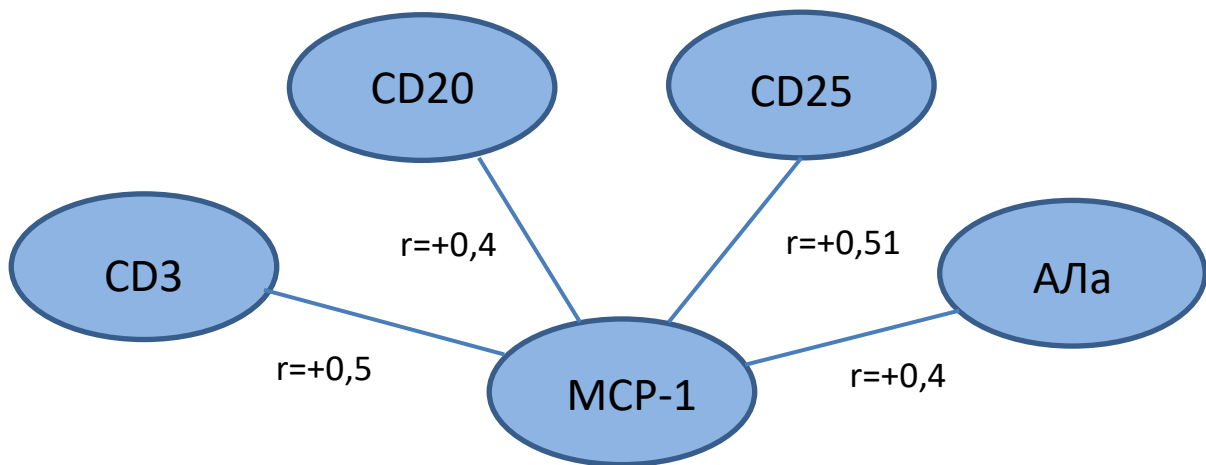


Рис.5.8 Кореляційні залежності між МСР-1, АЛАТ та імунологічними показниками.

Так, між рівнями МСР-1 встановлена наявність помірних кореляційних залежностей між $CD3^+$ ($r=+0,53$; $p<0,05$); $CD20^+$ ($r=+0,48$; $p<0,05$); $CD25^+$ ($r=+0,51$; $p<0,05$) та АЛАТ ($r=+0,46$; $p<0,05$). Між іншими показниками статистично вірогідної різниці виявлено не було.

Результати дослідження дозволяють говорити про те, що МСР-1-опосередкований механізм залучення у інфекційний процес моноцитів і макрофагів асоційований з перебігом хвороби та її наслідками. Прогресуючий характер змін імунних показників при ІМ вказує на формування вторинного клітинного імунного дисбалансу, зміну рівноваги імунорегуляторних медіаторів у бік Th2 клітин. У гострому періоді ІМ встановлені вірогідні порушення з боку клітинної ланки імунітету, що характеризувалося збільшенням кількості клітин з кіллерною активністю:

зрілих Т-лімфоцитів ($CD3^+$), цитотоксичних Т-супресорних клітин ($CD8^+$), клітин, що експресують активаційний маркер $CD25^+$ (рецептор ІЛ-2) та підвищенням рівнів МСР-1.

Матеріали розділу представлено у наступних публікаціях [84, 144, 162, 172, 175].

РОЗДІЛ 6

СТАН ПЕРЕКІСНОГО ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ ТА АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА ІНФЕКЦІЙНИЙ МОНОНУКЛЕОЗ

Проведені раніше дослідження показали, що в патогенезі деструкції клітин різних органів важлива роль належить активації ПОЛ, яке супроводжується утворенням первинних та вторинних гідроперекисів ліпідів, що мають токсичні властивості [137, 186]. Однак у хворих на ІМ процеси вільно-радикального окислення ліпідів та АОЗ вивчені мало, а отримані дані є суперечливими. Тому метою нашого дослідження було вивчення стану ПОЛ та АОС системи у динаміці захворювання у хворих з різними формами тяжкості ІМ.

Про стан ПОЛ у хворих на ІМ судили за даними вмісту в сироватці крові дієнових кон'югатів (ДК), малонового діальдегіду (МДА) загальної окисної активності плазми крові (ЗООА) [137]. Про стан АОС судили за даними визначення загальної антиокислювальної активності плазми крові та еритроцитів (ЗАОА) [186], активності каталази, супероксиддисмутази, глутатіонпероксидази, глутатіонредуктази еритроцитів, загального глутатіону, окисленого і відновленого глутатіону сироватки крові [177]. Обстеження хворих проводили в перші дні при надходженні до клініки, потім на 5-й, 10-й, 20-й та 30-й день лікування. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб віком від 18 до 30 років, у яких визначали показники окисдантної та антиоксидантної активності плазми крові та еритроцитів.

Всі пацієнти отримували стандартну терапію, яка включала протівірусні препарати; валацикловір по 1000 мг 3 рази на добу, дезінтоксикаційну терапію (реосорбілакт, розчин глюкози 5%), гепатопротектори, жарознижувальні препарати, антигістамінні засоби.

Результати вивчення досліджуваних показників у хворих на ІМ представлені в таблиці 6.1, з якої випливає, що у хворих на ІМ у міру наростання тяжкості захворювання статистично достовірно підвищується загальна окислювальна активність плазми крові ($p<0,01$), концентрація в крові первинних (ДК) та вторинних (МДА) гідроперекисів ліпідів ($p<0,01$). Між вмістом у крові ДК і МДА, з одного боку, і загальною окисною активністю плазми крові, з іншого боку, виявлено високий прямий кореляційний зв'язок ($r=0,65$; $r=0,69$), що свідчить про важливу роль гідроперекисів ліпідів у підвищенні окисної активності плазми у хворих на ІМ.

Активація ПОЛ у хворих на ІМ з легким перебігом супроводжувалася статистично достовірним зниженням загальної антиоксидантної активності плазми крові та еритроцитів ($p<0,001$), зниженням активності антиоксидантних ферментів еритроцитів каталази ($p<0,001$), супероксиддисмутази ($p<0,01$), підвищенням активності глутатіонредуктази плазми ($p<0,001$), відновленого глутатіону ($p<0,001$), що свідчить про підвищення активності глутатіонової системи, яка бере участь в інактивації гідроперекисів ліпідів у крові та тканинах [87, 99].

Таблиця 6.1

Показники перекисного окислення ліпідів та антиоксидантної систем у хворих на ІМ ($M\pm m$)

Показники	Контроль (n=20)	Легкий перебіг (n=10)	Середньо- тяжкий перебіг (n=72)	Тяжкий перебіг (n=8)
Загальна окисна активність плазми, %	4,3 $\pm$ 0,3	6,7 $\pm$ 0,45; $p<0,001$	9,3 $\pm$ 0,52; $p<0,001$	12,7 $\pm$ 0,75; $p<0,001$
Дієнові кон'югати мкмоль/л	1,2 $\pm$ 0,02	2,4 $\pm$ 0,03; $p<0,001$	3,7 $\pm$ 0,06; $p<0,001$	5,1 $\pm$ 0,07; $p<0,001$
Малоновий діальдегід, мкмоль/л	0,35 $\pm$ 0,015	0,8 $\pm$ 0,03; $p<0,001$	2,2 $\pm$ 0,04; $p<0,001$	2,8 $\pm$ 0,04; $p<0,001$
Загальна антиокислювальна активність плазми, %	8,2 $\pm$ 0,4	6,3 $\pm$ 0,08; $p<0,001$	5,4 $\pm$ 0,65; $p<0,001$	3,6 $\pm$ 0,05; $p<0,001$

Продовження таблиці 6.1

Загальна антиокислювальна активність еритроцитів, %	41,5±1,2	34,2±0,9; p<0,001	22,7±1,0; p<0,001	11,4±0,8; p<0,001
Активність каталази еритроцитів, ммоль/с.мг білка	67,2±2,6	50,4±1,7; p<0,001	42,6±1,2; p<0,001	30,4±1,1; p<0,001
Активність супероксиддисмутази еритроцитів, од/мг Нб	63,8±2,3	53,4±1,8; p<0,001	43,7±1,8; p<0,001	36,2±1,5; p<0,001
Глутатіон крові загальний, ммоль/л	1076±8,2	990,0±9,4; p<0,05	735,6±8,6; p<0,001	564,7±6,4; p<0,001
Глутатіон крові окислений, ммоль/л	50,4±4,7	86,5±5,2; p<0,001	215,6±4,6; p<0,001	254,5±3,9; p<0,001
Глутатіон крові відновлений, ммоль/л	940,5±8,3	990,0±8,2; p<0,001	524,7±6,0; p<0,001	326,3±3,6; p<0,001
Активність глутатіонпероксидази еритроцитів, мкмоль/с.мг білка	183,8±5,6	159,4±6,1; p>0,05	91,6±5,2; p<0,001	62,7±4,5; p<0,001
Активність глутатіонпероксидази плазми, мк.кат/л	3,9±0,15	3,1±0,13; p<0,01	1,85±0,02; p<0,001	0,9±0,02; p<0,001
Активність глутатіон-редуктази плазми, мк.кат/л	2,0±0,02	2,9±0,03; p<0,001	1,6±0,01; p<0,001	0,9±0,01; p<0,001
Активність глутатіон редуктази еритроцитів, мкмоль/с.мг білка	73,7±2,6	96,5±2,0; p<0,001	62,7±1,9; p<0,001	53,7±1,9; p<0,001

Примітка: Достовірність відмінностей в порівнянні з показниками контрольної групи.

У процесі лікування хворих на ІМ з легким перебігом у міру поліпшення клініко-імунологічних та гематологічних показників знижувалися показники ПОЛ і підвищувалися показники активності антиокислювальної системи і до 20-го дня лікування достовірно знизилася концентрація в крові ДК в середньому до $1,4 \pm 0,03$ мкмоль/л ($p < 0,001$), МДА в середньому до $0,40 \pm 0,03$ мкмоль/л ($p < 0,001$) та ЗОА плазми в середньому $3,75 \pm 0,4\%$ ($p < 0,001$). Статистично достовірно підвищилася антиокислювальна активність плазми в середньому до $6,6 \pm 0,8\%$ та еритроцитів у середньому до $39,6 \pm 1,6\%$ ($p < 0,001$), в еритроцитах зросла активність

каталази в середньому до $66,4 \pm 2,0$ ммоль/с.мг білка ($p < 0,001$), супероксиддисмутази еритроцитів у середньому до $62,2 \pm 2,1$ од/мг ($p < 0,001$), глутатіонпероксидази в середньому до $180,5 \pm 9,0$ мкмоль/с.мг білка ($p < 0,001$), глутатіонпероксидази плазми крові в середньому до $4,9 \pm 0,13$ мк.кат/л ($p < 0,05$), глутатіонредуктази плазми в середньому до $2,1 \pm 0,03$ мк.кат/л ($p < 0,05$), глутатіонредуктази еритроцитів у середньому до $76,5 \pm 2,5$ мкмоль/с.мг білка ($p < 0,05$), концентрація загального глутатіону в крові суттєво не змінилася ($p > 0,05$), вміст окисленого глутатіону в крові знижувалося в середньому до $55,6 \pm 6,4$ ммоль/л ($p < 0,05$), а рівень відновленого глутатіону підвищився в середньому до $974,8 \pm 7,3$ мкмоль/л ($p > 0,05$) та достовірно не відрізнялися від відповідних показників контрольної групи.

Аналіз отриманих нами даних (табл. 6.1) показав, що у хворих на ІМ у міру наростання тяжкості захворювання зростає активність ПОЛ і відбувається зниження активності АОС, що проявляється у підвищенні загальної окисної активності плазми крові ($p < 0,001$), концентрації ДК ($p < 0,001$) та МДА ($p < 0,001$), знижуються загальна антиокислювальна активність плазми ($p < 0,001$) та еритроцитів ($p < 0,001$), активність каталази ($p < 0,001$) супероксиддисмутази ($p < 0,001$), глутатіонпероксидази ($p < 0,001$), глутатіонредуктази ($p < 0,001$); глутатіонпероксидази та глутатіонредуктази плазми крові ($p < 0,01$), концентрація загального та відновленого глутатіону в крові ($p < 0,001$) та зростає вміст у крові окисленого глутатіону ($p < 0,001$), що свідчить про виражене порушення рівноваги між процесами окислення ліпідів та антиоксидантним захистом.

При проведенні противірусної терапії у хворих на ІМ із середньотяжким та тяжким перебігом поступово знижується активність перекисного окислення ліпідів та підвищується активність антиперекисної системи, проте повної нормалізації показників активності цих систем до 30-го дня захворювання не зазначалося, що узгоджується з даними інших

авторів [99], і вказує на тяжке порушення антиоксидантного захисту у хворих на ІМ з тяжкими та середньо-тяжкими формами, що може асоціюватися з несприятливими наслідками ІМ.

ПОЛ – один з найважливіших біологічних процесів, який постійно перебігає в організмі людини та бере активну участь у процесах адаптації, протиінфекційного захисту, видаленні ендо- та екзотоксинів, пухлинних клітин та зруйнованих тканин, регуляції тонусу судин, проникності клітинних мембран та судинної стінки, гемостазу і т.д. [99, 137].

У лізосомах гранулоцитів є фермент нікотинамідаденіннуклеотид, який активується у процесі фагоцитозу та каталізує процес відновлення молекулярного кисню з утворенням кисню з непарним електроном ($O^{\cdot}$). Внутрішньоклітинний фермент супероксиддисмутаза (СОД) зв'язує цей кисень з воднем і при цьому утворюється перекис водню (H_2O_2), який потім розщеплюється каталазою та глутатіонпероксидазою з утворенням гідроксидного ($HO^{\cdot}$) та гідропероксидного ($HO_2^{\cdot}$) радикалів, які інактивують глутатіон. При цьому глутатіон перетворюється на окислену форму, а під впливом ферменту глутатіонредуктази він перетворюється на відновлений глутатіон і забезпечує зв'язування гідроксидів ліпідів. Глутатіонпероксидаза і глутатіонтрансфераза здатні відновлювати гідроперокси-групи окислених фосфоліпідів безпосередньо в мембранах клітин без попереднього їх гідролізу фосфоліпазою або вільними жирними кислотами [161].

Отже, глутатіон і ферменти його метаболізму є одним із найбільш важливих універсальних захисних механізмів і центральним ланкою гомеостатичної системи організму, які відіграють першорядну роль у формуванні резистентності організму до агресивних факторів [12].

Глутатіон утворюється в печінці і до його складу входять глютамінова кислота, цистеїн та гліцин. Маючи функціональну групу SH, глутатіон бере участь в окислювально-відновних реакціях, будучи донатором водню, переходячи при цьому з відновленої в окислену форму [126, 127, 179].

У нормальних умовах антиокислювальні ферменти (каталаза, супероксиддисмутаза, глутатіонпероксидаза, глутатіонредуктаза, глутатіон) підтримують вільнорадикальне окислення на безпечному рівні, вони відновлюють сингенний кисень до менш активних форм, а також пригнічують утворення $\text{HO}^\cdot$, $\text{HO}_2^\cdot$, H_2O_2 і руйнують ті, що утворилися в надлишку гідроксиду ліпідів [87, 99].

Система ПОЛ добре збалансована і функціонує за принципом зворотного зв'язку, оскільки продукти ПОЛ пригнічують активність антиоксидантних ферментів. Однак у хворих на ІМ з легким перебігом активація ПОЛ супроводжується підвищенням активності глутатіонредуктази та концентрації відновленого глутатіону в крові, який пов'язує первинні та вторинні гідроксили ліпідів, що сприяє значному прискоренню процесу відновлення активності антиокислювальних ферментів (каталази, супероксиддисмутази, глутатіонпероксидази), антиокислювальної активності плазми крові та еритроцитів.

У хворих на ІМ з тяжким та середньо-тяжким перебігом активація ПОЛ призводить до глибокого пригнічення активності антиперекисної системи, а її нормалізація йде в уповільненому темпі протягом тривалого періоду.

Виявлене нами зниження активності каталази, супероксиддисмутази, глутатіонпероксидази, глутатіонредуктази в плазмі крові та еритроцитах, концентрації загального та відновленого глутатіону в крові у хворих на ІМ з тяжким та середньо-тяжким перебігом свідчить про глибоке порушення функціонування різних ланок антиоксидантної системи і сприяє підвищеній утворенню в клітинах активних форм кисню, гідроксидних і гідропероксидних радикалів, перекису водню, що викликають окислення ненасичених жирних кислот мембран клітин і утворення первинних і вторинних гідроперекисів ліпідів, які надають токсичну дію не тільки на ВЕБ, але і інші клітинні структури.

Ліпоперекиси ліпідів володіють високою реактивною здатністю і можуть пригнічувати активність каталази, супероксиддисмутази, глутатіонпероксидази і глутатіонредуктази, викликати деструкцію SH-вмісних сполук, деполімеризацію ДНК, викликати спазм судин, підвищувати проникність клітинних мембран.

Токсичні властивості має й окислений глутатіон, який накопичується в тканинах у хворих на ІМ з тяжким та середньо-тяжким перебігом внаслідок зниження активності глутатіонредуктази. Окислений глутатіон інактивує мембранну АТФазу, гексокіназу, глюкозо-6-дегідрогеназу, гальмує фосфорилування та ядерний синтез РНК, інгібує білковий синтез за рахунок утворення білок-тіолово-глутатіонових зшивок [35, 84].

При порушенні збалансованості систем генерації та інактивації вільних радикалів упорядкована структура монооксигеназного комплексу може бути зруйнована, і її компоненти без нормального субстрату можуть атакувати поліненасичені жирні кислоти навколишніх мембран.

При цьому можливе утворення токсичних ліпоперекисів, а в подальшому – вторинних продуктів ПОЛ, які порушують функціональний стан печінки, що відіграє важливу роль у процесах детоксикації при різних патологічних станах. У гепатоцитах утворюються глутатіон, ферменти глутатіонпероксидаза, глутатіонредуктаза та цитохром Р-450, що беруть участь в інактивації первинних та вторинних гідроперекисів ліпідів [16, 42, 99, 118]. В результаті токсичної дії активних форм кисню і гідроперекисів ліпідів у печінці порушується кровообіг і розвивається гіпоксія гепатоцитів, активується процес ліпопероксидації в мембранах клітин, і знижується активність антиоксидантних ферментів і цитохрому Р-450, відбувається руйнування гепатоцитів, що супроводжується у крові підвищенням прямого білірубіну, активності АСаТ та АЛаТ [126, 179]. Між показниками загальної оксидантної активності плазми, концентрацією прямого білірубіну, активністю АЛаТ та АСаТ у крові виявлено високий прямий кореляційний

зв'язок ($r=0,62$; $r=0,64$; $r=0,62$), що свідчить про важливу роль продуктів ПОЛ у розвитку цитолітичного синдрому у хворих на ІМ з тяжким та середньотяжким перебігом.

Проведене нами дослідження показало, що у хворих на ІМ у гострий період захворювання підвищується процес ПОЛ та знижується активність АОС, які нарастають у міру збільшення ступеня тяжкості захворювання. Дефіцит антиоксидантних ферментів (каталази, супероксиддисмутази, глутатіонпероксидази, глутатіонредуктази), зниження їх активності та концентрації загального глутатіону в крові у пацієнтів з ІМ призводять до зриву захисних механізмів і, як наслідок, до посилення ПОЛ-вільнорадикальному ланцюгу якого викликає незворотні ушкодження мембран різних клітин, що лежать в основі вісцеропатій у хворих на ІМ.

Отже, у хворих на ІМ знижується рівень адаптивних можливостей антиокислювальних ферментів, що може бути наслідком первинної або вторинної ферментопатій, обумовленої токсичною дією на ферменти активних форм кисню та гідроперекисів ліпідів. Отримані нами дані підтверджують доцільність використання у лікуванні хворих на ІМ антиоксидантів.

Таким чином можна прийти до висновків:

У хворих на ІМ у гострий період захворювання достовірно підвищуються процеси ПОЛ і знижується активність АОС, про що свідчить підвищення відсоткового вмісту окисної активності плазми, дієнових кон'югатів, малонового діальдегіду та загальної окисної активності плазми, зниження загальної антиокислювальної активності плазми та еритроцитів й зниження активності антиокислювальних ферментів еритроцитів – каталази, супероксиддисмутази, глутатіонпероксидази, активності глутатіонпероксидази та глутатіонредуктази плазми крові, зниження в крові концентрації глутатіону.

Найбільш виражені порушення процесів ПОЛ та активності антиоксидантної системи виявлені у хворих із середньо-тяжким та тяжким перебігом ІМ, що супроводжувалося вірогідним ($p < 0,001$) підвищенням загальної окисної активності плазми крові, концентрації ДК та МДА, вірогідним зниженням загальної антиокислювальної активності плазми та еритроцитів, активності каталази, супероксиддисмутази, глутатіонпероксидази, глутатіонредуктази; глутатіонпероксидази та глутатіонредуктази плазми крові, концентрації загального та відновленого глутатіону в крові та зростанням вмісту окисленого глутатіону у крові, що асоційовано з вираженим порушенням рівноваги між процесами окислення ліпідів та антиоксидантним захистом.

У зв'язку з виявленими порушеннями в ланках систем ПОЛ та АОС до комплексної терапії хворих на ІМ доцільним є включення препаратів, що володіють антиоксидантною дією (аєвіт), який завдяки фармакологічним ефектам жиророзчинних вітамінів, що входять до його складу, можуть невідчувати процеси перекисного окислення ліпідів, що пов'язані з гіпоксією та сприяти відновленню клітинних мембран та функціональної активності імунокомпетентних клітин, відновлювати капілярний кровообіг, тканинну та судинну проникність, стимулювати процеси регенерації.

При ІМ розвиток цитолітичного синдрому асоційовано з впливом активних форм кисню та гідроперекису ліпідів.

Результати досліджень даного розділу наведено у публікаціях здобувача [99].

РОЗДІЛ 7

ЕФЕКТИВНІСТЬ РИБОНУКЛЕЇНОВОЇ КИСЛОТИ У КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ІНФЕКЦІЙНИЙ МОНОНУКЛЕОЗ

Виявлені у процесі дослідження імунологічні та метаболічні порушення у хворих на ІМ, стали передумовою для дослідження їх прогностичної ролі та ефективності терапії, що застосовується серед даної категорії хворих. При плануванні даного дослідження ми виходили з розуміння того, що для успішного лікування ІМ велике значення має вірний вибір імуномодулятору. У якості етіотропної противірусної терапії використовували валацикловір по 500-1000 мг 3 рази. Ефективність проведеної терапії у хворих на ВЕБ-інфекцію оцінювали на підставі клінічних даних, досягнення біохімічної, лабораторної та вірусологічної ремісії (зникнення ДНК ВЕБ або зниження рівня віремії).

Комплексний аналіз стану імунної відповіді, його характеру та інтенсивності, балансу субпопуляцій реагуючих клітин, продукції імунорегуляторних молекул має велике значення у вивченні патогенезу та клініки ВЕБ-інфекції, що в кінцевому результаті, сприяє ідентифікації противірусної стратегії організму.

Проведене дослідження субпопуляційного складу основних лімфоцитів з фенотипічними маркерами CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD20⁺, CD25⁺, CD8⁺CD28⁺, CD8⁺CD28⁻, Th1 (ІНФγ⁺), Th2 (ІЛ-4⁺) виявив гетерогенність вмісту цих імунокомпетентних клітин у періоді розпалу захворювання.

При аналізі субпопуляційного складу лімфоцитів у групі хворих на ІМ виявлено певні якісні відмінності порівняно з показниками контрольної групи.

В періоді розпалу ІМ в периферичній крові хворих на фоні підвищеного вмісту лейкоцитів спостерігалось вірогідне підвищення

відносної кількості лімфоцитів порівняно з даними контрольної групи хворих.

Так, у хворих на ІМ відзначено збільшення вмісту [$CD3^+$ – $87,21 \pm 3,34\%$; $CD4^+$ – $47,16 \pm 1,07\%$; $CD8^+$ – $44,16 \pm 3,78\%$; $CD16^+$ – $16,61 \pm 0,6$; $CD20^+$ – $18,91 \pm 0,9\%$; $CD8^+CD28^+$ – $17,6 \pm 1,1\%$; $CD25^+$ – $21,4 \pm 1,92\%$], ($p < 0,05$) порівняно з аналогічними показниками контрольної групи [$CD3^+$ $65,85 \pm 3,5\%$; $CD4^+$ – $42,0 \pm 1,31\%$; $CD8^+$ – $29,4 \pm 1,9\%$; $CD16^+$ – $14,52 \pm 0,44\%$; $CD20^+$ – $13,5 \pm 0,5\%$; $CD8^+CD28^+$ – $14,8 \pm 0,9\%$; $CD25^+$ – $16,0 \pm 1,45\%$], ($p < 0,05$). Підвищення вмісту Th1-клітин також відзначалось вірогідністю і складало $15,2 \pm 0,94\%$ проти $11,1 \pm 1,1\%$ ($p < 0,05$). Нижчими за контрольні значення виявилися рівні $CD8^+CD28^-$, які не відрізнялися від контрольних значень – $5,7 \pm 0,3\%$ ($p > 0,05$), а вміст Th2-клітин мав тенденцію до зниження: $10,4 \pm 1,78$ проти $12,4 \pm 1,43$ ($p > 0,05$), відповідно.

При оцінці субпопуляційного складу лімфоцитів у хворих на ІМ у періоді розпалу хвороби спостерігалася проліферація Т-клітин (рис. 7.1).

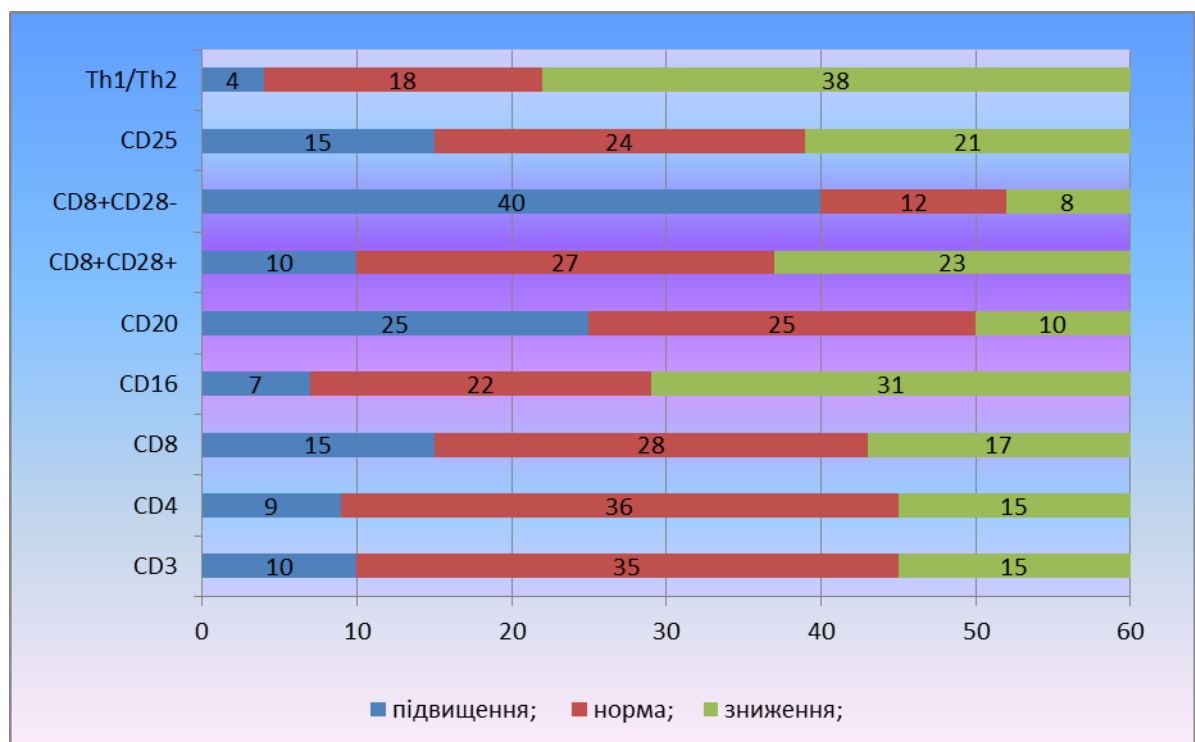


Рис. 7.1 Показники субпопуляційного складу лімфоцитів у хворих на ІМ у періоді розпалу хвороби.

Майже у 80% хворих виявлено підвищення Т-клітин. При чому збільшення даних клітин спостерігалось в основному за рахунок $CD8^+$ та $CD3^+$ лімфоцитів. У 65% хворих спостерігалось збільшення вмісту $CD4^+$ та у 50% відзначались підвищенні показники НК-клітин, тобто на момент надходження в стаціонар половина хворих відповіла на інфікування вірусом Епштейна-Барр підвищенням кількості клітин з цитотоксичною активністю.

Підвищений вміст В-клітин відзначався у 42% хворих на ІМ, у 42% вміст В-клітин знаходився у межах норми, т.ч. спостерігалася проліферація В-клітин, які в подальшому повинні були перейти в плазматичні клітини й почати продукувати антиген-специфічні антитіла. З іншого боку, враховуючи, що ВЕБ має лімфотропність до В-клітин, можна дійти висновку, що збільшення кількості В-лімфоцитів може сприяти збільшенню «резервуара» для вірусу. У 16% відзначалося зниження кількості $CD20^+$, що на нашу думку, відображало перехід в антитілопродукуючі клітини або апоптоз інфікованих В-клітин та їх елімінацію.

Таким чином, вивчення фенотипового спектру лімфоцитів крові показало підвищення вмісту зрілих Т-лімфоцитів ($CD3^+$), цитотоксичних Т-супресорних клітин ($CD8^+$), клітин, що експресують активаційний маркер $CD25^+$ (рецептор ІЛ-2). Дисбаланс у співвідношенні Th1/Th2 ($p < 0,001$), що обумовлений підвищенням відносного вмісту серед Th-лімфоцитів вмісту Th1 клітин, підтверджує, що ефективний захист та елімінація збудника формуються при трансформації Т-хелперної відповіді в бік Th1 клітин. Крім того, підвищення кількості лімфоцитів, що несуть рецептор до ІЛ-2 ($CD25^+$) у гострому періоді ІМ, вочевидь свідчить про активацію імунної системи і збільшення кількості клітин, відповідаючих на ІЛ-2.

В періоді реконвалесценції вірогідне зменшення відзначалося тільки стосовно відносного вмісту лімфоцитів з $57,67 \pm 2,81$ до $45,65 \pm 2,32\%$ та $5,74 \pm 0,65$ до $3,6 \pm 0,38 \times 10^9$ ($p < 0,05$), показників $CD3^+$ – $87,21 \pm 3,34$ до $79,21 \pm 2,29\%$ ($p < 0,05$). Інші кластери лімфоцитів мали тенденцію до зниження

вмісту порівняно з аналогічними у розпалі ІМ ($p>0,05$) та не відрізнялися вірогідністю порівняно з даними періоду реконвалесценції ($p>0,05$) (рис. 7.2).

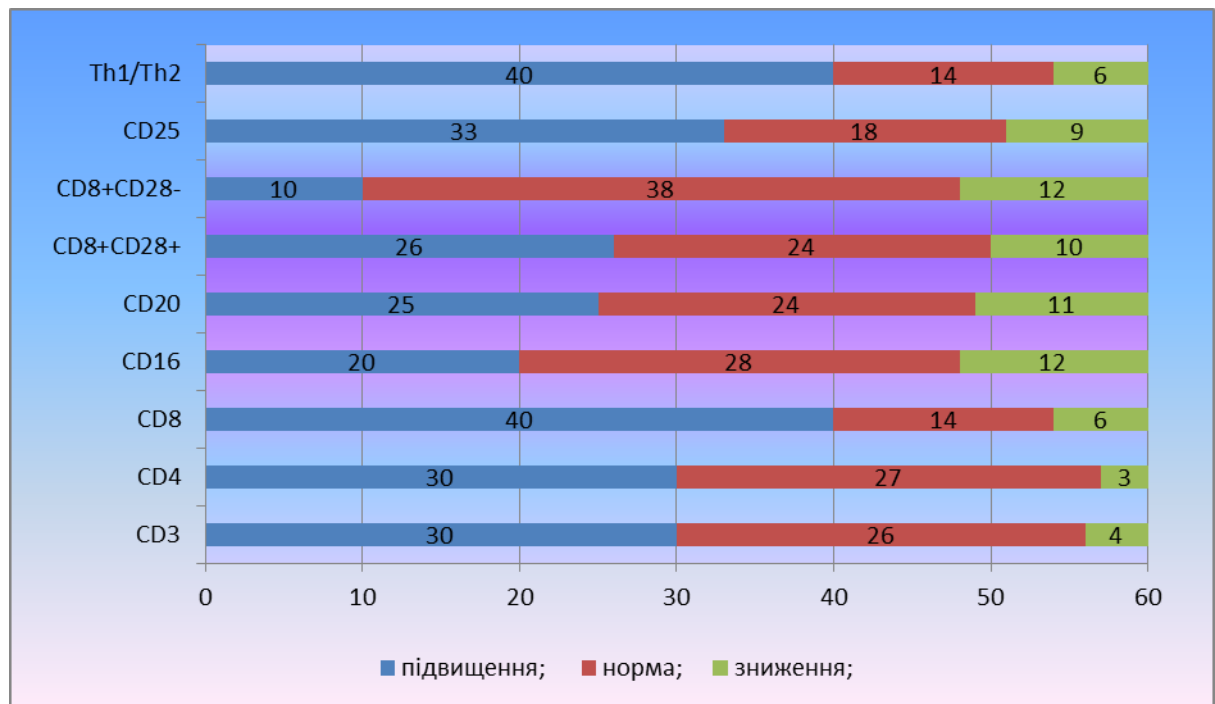


Рис. 7.2 Показники субпопуляційного складу лімфоцитів у хворих на ІМ у періоді реконвалесценції

Слід зазначити, що в даному періоді вірогідні відмінності з показниками контрольних даних мали відносний вміст лімфоцитів $45,65 \pm 2,32$ проти $30,1 \pm 1,75\%$ та $3,6 \pm 0,38$ проти $2,55 \pm 0,18 \times 10^9$ ($p<0,05$); рівні $CD3^+$ – $79,21 \pm 2,29$ проти $65,85 \pm 3,5\%$ ($p<0,05$); $CD8^+$ – $36,6 \pm 2,7$ проти $29,4 \pm 1,9\%$ ($p<0,05$); $CD20^+$ – $16,11 \pm 0,6$ проти $13,5 \pm 0,5\%$ ($p<0,05$) та $CD25^+$ – $19,41 \pm 0,86$ проти $16,0 \pm 0,65\%$ ($p<0,05$).

Майже у 80% хворих виявлено підвищення Т-клітин. При чому збільшення даних клітин спостерігалось в основному за рахунок $CD8^+$ та $CD3^+$ лімфоцитів. У 65% хворих спостерігалось збільшення вмісту $CD4^+$ та у 50% відзначались підвищенні показники НК-клітин, тобто на момент надходження в стаціонар половина хворих відповіла на інфікування вірусом Епштейна-Барр підвищенням кількості клітин з цитотоксичною активністю.

Встановлені у процесі дослідження імунологічні порушення, відмінності у даних імунограми у хворих на ІМ, стали передумовою для дослідження їх прогностичної ролі та ефективності проводимої терапії. При плануванні даної серії досліджень ми виходили з розуміння того, що для успішного лікування хворих на ІМ велике значення має імунокоригуюча терапія. Тому у якості імуномодулятора нами було досліджено терапевтичну ефективність нуклексу (рибонуклеїнова кислота). Даний препарат володіє специфічною противірусною активністю, в основі якої лежать механізми впливу на конформацію поверхневих антигенів та рецепторів вірусів. Рибонуклеїнова кислота стимулює міграцію стовбурових клітин у кістковому мозку, відновлює диференціювання, кількісний і якісний склад клітин кісткового мозку і периферичної крові. Нормалізує клітинний імунітет, підвищуючи міграцію і кооперацію Т- і В-лімфоцитів і фагоцитарну активність макрофагів, підсилюючи активність чинників неспецифічної резистентності.

В основі фармакотерапевтичних ефектів препарату лежать наступні механізми: стимуляція процесів клітинного метаболізму, посилення біосинтезу ендогенних нуклеїнових кислот, специфічних ферментів і протеїнів, посилення мітотичної активності клітин кісткового мозку, прискорення процесів регенерації, підвищення енергозабезпечення клітин шляхом стимуляції синтезу макроергічних сполук, таких як АТФ. Протизапальна активність забезпечується регуляцією аденозинового A_{2A} рецептора, нормалізацією NO-синтазної активності, інгібуванням окислювальних процесів в клітинних мембранах, стабілізацією мембран клітин і оптимізацією окислювально-відновних процесів в тканинах.

З метою вивчення клінічної ефективності комбінованої схеми терапії було сформовано дві групи пацієнтів з клінічними проявами ІМ. У першу групу (20 хворих) увійшли хворі у комплексному лікуванні яких використовувався нуклекс (250 мг) по 2 капсули 3 рази на добу протягом 14

днів та валацикловір (500 мг) у дозі 1000 мг (2 табл.) 3 рази на добу протягом 14 днів. У другу групу увійшли 20 хворих на ІМ, які одержували лише базисну (протівірусну) терапію. Отримані результати щодо динаміки клінічних проявів ІМ представлені в табл. 7.1

Таблиця 7.1

Характеристика та тривалість клінічних симптомів у хворих на ІМ при використанні різних схем терапії ($M \pm m$), дні

Клінічні симптоми	1-ша група (n=20)	2-га група (n=20)
Лихоманка	12,2±0,3 ¹	16,4±0,7
Лімфаденопатія	16,3±2,1 ¹	18,7±1,5
Загальна слабкість	10,6±0,5 ¹	14,7±1,6
Збільшення мигдаликів	15,5±1,4	16,6±1,3
Болі в горлі	10,1±0,4 ¹	14,4±0,7
Головний біль	7,4±0,6	8,2±0,5
Гепатомегалія	14,8±0,8 ¹	18,5±1,3
Спленомегалія	13,5±1,4 ¹	16,6±1,3
Порушення сну	9,3±0,4	10,5±0,5
Нудота	5,7±0,6	6,2±0,4

Примітка: ¹ – вірогідна різниця з показниками хворих, які отримували базисну терапію ($p < 0,05$).

Аналіз даних, представлених у таблиці, дозволив встановити, що серед хворих на ІМ найбільш тривалим клінічним синдромом був синдром лімфаденопатії який проявлявся скаргами на збільшення передньошийних і задньошийних лімфатичних вузлів. Серед хворих, що отримували базисну терапію він складав 18,7±1,5 дні, тоді як у групі хворих, що отримували комбіновану терапію – 16,3±2,1 дні ($p < 0,05$). Також у хворих, що отримували базисну терапію вірогідно довше зберігались прояви лихоманки – 16,4±0,7 проти 12,2±0,3 дні ($p < 0,05$); болі у горлі – 14,4±0,7 проти 10,1±0,4 ($p < 0,05$);

гепато- та спленомегалія – $18,5 \pm 1,3$ проти $14,8 \pm 0,8$ дні та $16,6 \pm 1,3$ проти $13,5 \pm 1,4$ ($p < 0,05$). Тривалість астеновегетативного синдрому у вигляді загальної слабкості складала $14,7 \pm 1,6$ дні у хворих з базисною терапією, тоді як у групі хворих з комбінованою терапією – $10,6 \pm 0,5$ дні ($p < 0,05$). Ураження дихальних шляхів та лімфоглотки у вигляді фарингіту та тонзиліту та інші клінічні прояви не відзначалося статистичною вірогідністю ($p > 0,05$).

У хворих на ІМ після проведеної терапії відбувалася позитивна динаміка в даних імунограми з тенденцією до нормалізації окремих показників (табл. 7.2).

Таблиця 7.2

**Динаміка основних субпопуляцій лімфоцитів периферичної крові
хворих на ІМ залежно від проведеної терапії ($M \pm m$)**

Показник	ІМ, період розпалу (n=40)	Базисна терапія (n=20)	Комбінована терапія (n=20)	Контроль (n=20)
Лейкоцити, ($10^9/\text{л}$)	$12,7 \pm 0,82$	$7,35 \pm 0,34^{1,3}$	$5,38 \pm 0,2^{1,2}$	$5,37 \pm 0,18$
Лімфоцити, (%)	$57,67 \pm 2,81$	$38,65 \pm 2,34^{1,3}$	$33,39 \pm 1,3^1$	$30,1 \pm 1,75$
Лімфоцити, ($10^9/\text{л}$)	$5,74 \pm 0,65$	$3,6 \pm 0,38^1$	$2,8 \pm 0,2^1$	$2,55 \pm 0,18$
CD3 ⁺ -кл, %	$87,21 \pm 3,34$	$69,2 \pm 3,21^1$	$70,51 \pm 2,3^1$	$65,85 \pm 3,5$
CD4 ⁺ -кл, %	$47,16 \pm 1,07$	$44,1 \pm 1,05^1$	$42,28 \pm 1,1^{1,2}$	$42,0 \pm 1,31$
CD8 ⁺ -кл, %	$44,16 \pm 3,78$	$41,8 \pm 2,23^{1,3}$	$31,4 \pm 2,11^2$	$29,4 \pm 1,9$
CD16 ⁺ -кл, %	$16,61 \pm 0,6$	$16,83 \pm 0,6^3$	$13,95 \pm 0,5^{1,2}$	$14,52 \pm 0,44$
CD20 ⁺ -кл, %	$18,91 \pm 0,9$	$17,67 \pm 0,8^3$	$14,2 \pm 0,3^{1,2}$	$13,5 \pm 0,5$
CD25 ⁺ -кл, %	$21,40 \pm 0,92$	$17,41 \pm 0,63^1$	$15,4 \pm 0,68$	$15,1 \pm 0,65$
Th1 (ІНФ γ^+), %	$15,2 \pm 0,94$	$12,3 \pm 1,2^1$	$12,7 \pm 0,6^1$	$11,1 \pm 1,1$
Th2 (ІЛ-4 ⁺), %	$10,4 \pm 1,78$	$14,6 \pm 1,35^1$	$13,5 \pm 1,13^1$	$12,4 \pm 1,43$
Th1/Th2	$1,46 \pm 0,06$	$0,84 \pm 0,05$	$0,94 \pm 0,06^2$	$0,89 \pm 0,09$

Примітки:

¹ – вірогідна різниця з показниками до лікування ($p < 0,05$),

² – вірогідна різниця з показниками хворих, які отримували базисну терапію ($p < 0,05$).

³ – вірогідна різниця з показниками контрольної групи ($p < 0,05$).

При дослідженні динаміки основних субпопуляцій лімфоцитів периферичної крові хворих на ІМ, що отримували комбіновану терапію, було встановлено вірогідне зменшення абсолютного вмісту лейкоцитів ($p < 0,05$), вірогідного

вмісту $CD4^+$, $CD8^+$, $CD16^+$, $CD20^+$ лімфоцитів та відношення Th1/Th2 ($p < 0,05$) проти даних які були отримані у хворих з базисною терапією. Слід зазначити, що у групи хворих, які отримували лише базисну терапію, динаміка нормалізації показників імунограми була значно нижче порівняно з показниками хворих, що отримували комбіновану терапію.

Аналіз отриманих результатів дозволив встановити, що у хворих на ІМ виявлено зміни у системі клітинної та гуморальної ланок імунітету та різноспрямованості імунної відповіді. Прогресуючий характер змін імунних показників при ІМ вказує на формування вторинного клітинного імунного дисбалансу, активації гуморальної ланки, зміну рівноваги імунорегуляторних медіаторів у бік Th2 клітин. У гострому періоді ІМ встановлені вірогідні порушення з боку клітинної ланки імунітету, що характеризувалося збільшенням кількості клітин з кіллерною активністю: зрілих Т-лімфоцитів ($CD3^+$), цитотоксичних Т-супресорних клітин ($CD8^+$), клітин, що експресують активаційний маркер $CD25^+$ (рецептор ІЛ-2) та різке підвищення Th1/Th2.

Під впливом комплексної імуномодуючої та противірусної дії з призначенням рибонуклеїнової кислоти відзначається більш позитивна динаміка імунологічних показників порівняно з показниками хворих, які отримували лише базисну терапію, що виявляється посиленням проліферативної відповіді.

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

Результати досліджень даного розділу наведено у публікаціях здобувача [161].

РОЗДІЛ 8

МАТЕМАТИЧНЕ ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ ІНФЕКЦІЙНОГО МОНОНУКЛЕОЗУ, ВИКЛИКАНОГО ВІРУСОМ ЕПШТЕЙНА-БАРР

Застосування математичних моделей у якості прогностичних критеріїв щодо тривалості перебігу та госпіталізації з необхідністю подальшого диспансерного спостереження є вельми простим і ефективним методом, що може бути використаний у хворих даної категорії. Статистичний аналіз даних є необхідним компонентом будь-якого медичного дослідження. Сучасні методи математичної статистики і пакети прикладних комп'ютерних програм надають широкі можливості щодо обробки статистичних даних. Однак, коли статистичний набір представлений серією даних, впорядкованих за часом, або коли структура і порядок даних є важливими компонентами дослідження, у нагоді стають спеціальні підходи до статистичного аналізу [156].

Тому метою дослідження, представленого у розділі, було проведення і оцінка клініко-лабораторних параметрів з метою розробки математичної моделі щодо прогнозування тривалості госпіталізації хворих на ІМ, викликаний вірусом Епштейна-Барр та оцінки ефективності терапії.

В роботі для побудови прогнозу тривалості госпіталізації хворих на ІМ використовувалися узагальнені лінійні моделі (generalized linear mixed model - GLMM) [108]. Даний тип статистичних моделей забезпечує високу гнучкість при побудові і дослідженні нових гіпотез, оскільки зв'язки шукаються на рівні середніх значень змінних, їх дисперсій і коваріацій. Лінійний предиктор GLMM комбінує фіксовані (β) випадкові (ν) ефекти у вигляді

Тут, η – лінійний предиктор GLMM; β – фіксовані ефекти, які враховуються у моделі; v – випадкові ефекти, які враховуються у моделі; X – пошукова на в моделі матриця фіксованих ефектів; Z – пошукова в моделі матриця випадкових ефектів.

Спостережувані величини, для яких здійснюється прогноз, представляються в наступному вигляді

де, y – спостережувані величини, для яких здійснюється прогноз; ε – вектор залишків. Тоді очікувані величини GLMM виглядають як

і зв'язок між величинами, що спостерігаються і предиктором розраховується за допомогою GLMM у вигляді

Представлений вище вираз означає, що розподіл спостерігаємої величини y визначається передбаченням η із середнім значенням і варіацією R . Вся процедура GLMM реалізована у вигляді відповідної функції пакета IBM SPSS Statistics.

У якості спостерігаємої величини, яку ми прогнозуємо в роботі, використовується фіксована тривалість госпіталізації в днях (в даному випадку - це y для GLMM). Всього у хворих на ІМ з різним перебігом захворювання вимірювалося 25 показників, які спостерігалися у динаміці: а саме – тривалість госпіталізації, клінічні, лабораторні, біохімічні та серологічні. Послідовно розглядаються всі варіанти включення і виключення виміряних показників в число фіксованих і випадкових ефектів моделі. Критеріями вибору якісної статистично обґрунтованої моделі служать: інформаційні критерії (Акаїке і Байеса) і статистична значимість моделі в цілому і змінних моделі (в нашому випадку $p < 0,05$). Таким чином, нами були перевірені всі можливі гіпотези і поєднання змінних, поки не була знайдена найкраща по точності передбачення у статистично значуща модель (рис. 8.1).

Model Summary

Target: Days

Target		Days
Probability Distribution		Normal
Link Function		Identity
Information Criterion	Akaike Corrected	680.054
	Bayesian	682.576

Information criteria are based on the -2 log likelihood (678.012) and are used to compare models. Models with smaller information criterion values fit better.

Рис. 8.1 Точність передбачення статистично значущої моделі щодо прогнозування тривалості госпіталізації хворих на ІМ.

І всі її незалежні змінні – фіксовані ефекти представлені у таблиці 8.1.

Таблиця 8.1

Показники, виміряні у пацієнтів на ІМ, що відображають фіксовані ефекти
GLMM

Показник	Статистична значущість, p	Коефіцієнт GLMM, X
<i>Однофакторні показники</i>		
Еозинофіли	p = 0,007	1,220
АЛаТ	p = 0,001	-0,021
Лімфоцити	p = 0,010	0,171

Запропонована модель задається наступною формулою:

$$D = 1,22 \cdot E - 0,021 \cdot A + 0,171 \cdot L + 9,$$

де D - число днів госпіталізації, E - еозинофіли, A - АЛаТ, L - лімфоцити.

Відзначимо, що підвищення рівня АЛаТ – зменшує тривалість госпіталізації, а еозинофілів і лімфоцитів – збільшує. Порівняння

спостережуваного числа днів госпіталізації і передбаченого представлено на рис. 8.2.

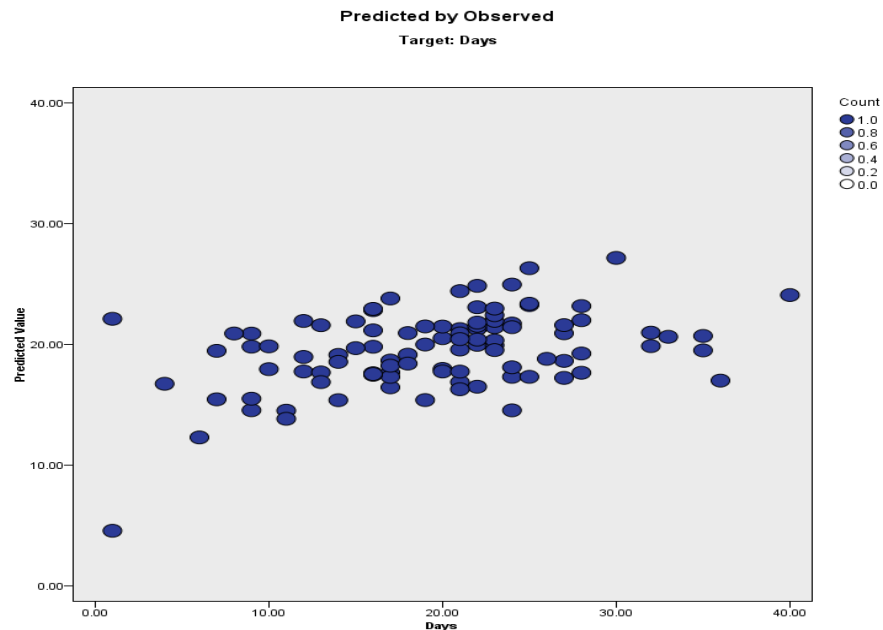


Рис. 8.2 Порівняння спостережуваного та передбаченого числа днів госпіталізації хворих на ІМ.

Модельна взаємодія цілей функції GLMM і її параметрів відображено на рис. 8.3.

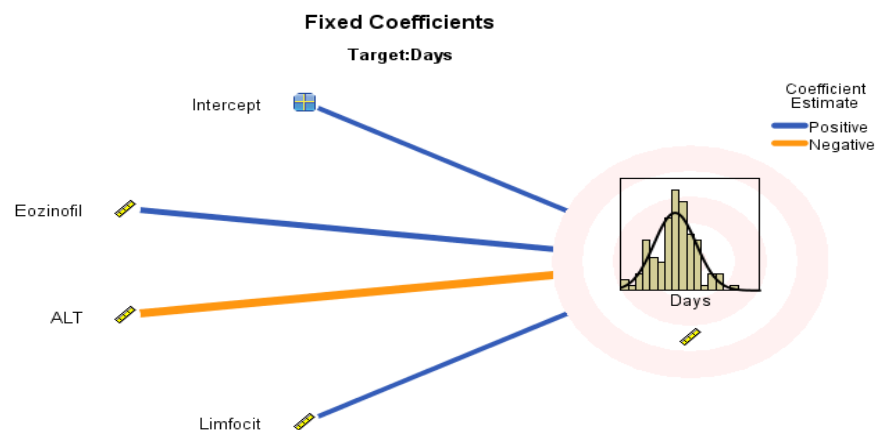


Рис. 8.3 Модельна взаємодія цілей функції GLMM і її параметрів у хворих на ІМ.

На підставі статистичного аналізу даних була розроблена статистично достовірна узагальнена генералізована лінійна модель тривалості

перебування пацієнта в стаціонарі. У запропонованій моделі всі змінні і константа моделі задовольняють вимогам статистичної достовірності на рівні $p < 0,05$. Для ймовірнісної оцінки ризику тривалості перебування в стаціонарі скористаємося методом логістичної регресії і виконаємо логіт перетворення за формулою:

де P - ймовірність тривалого перебування в стаціонарі;

e - основа натурального логарифму ($e = 2,718$);

19,5 днів - середня тривалість перебування в стаціонарі.

Градація вірогідної тривалої тимчасової непрацездатності визначається:

- 0,00-0,05 - дуже низький;
- 0,05-0,20 - низький;
- 0,20-0,50 - нижче середнього;
- 0,50-0,80 - вище середнього;
- 0,80-0,95 - високий;
- 0,95-1,00 - дуже високий.

Приклад 1: Пацієнт 1. Купр. А.Д.

Значення показників на 1-шу добу після госпіталізації:

$$E = 2,00, A = 92,0, L = 65,0.$$

Прогноз тривалості госпіталізації:

$$D = 1,22 * 2,00 - 0,021 * 92,0 + 0,171 * 65,0 + 9 = 20,60 \text{ дні};$$

Ризик тривалого перебування:

Початковий ризик тривалого перебування оцінюється як вищий за середній, зі зміщенням до верхньої межі середнього діапазону.

Повторне вимірювання показників на 7-ому добу після госпіталізації:

$$E = 2,00, A = 148,0, L = 73,0.$$

Прогноз тривалості госпіталізації:

$$D = 1,22*2,00 - 0,021*148,0 + 0,171*73,0 + 9 = 20,80 \text{ днів}$$

Ризик тривалого перебування:

Показник ризику практично не змінився.

Вимірювання показників на 14-ту добу після госпіталізації

$$E = 2,00, A = 82,0, L = 53,0.$$

Прогноз тривалості госпіталізації:

$$D = 1,22*2,00 - 0,021*82,0 + 0,171*53,0 + 9 = 18,80 \text{ діб}$$

Ризик тривалого перебування:

Обрана терапія демонструє позитивну динаміку і показник ризику тривалої госпіталізації став нижче середнього.

Пацієнт був виписаний через 22 доби госпіталізації.

Висновки. На підставі оцінки клініко-лабораторних параметрів хворих на ІМ, викликаний вірусом Епштейна-Барр розроблено математичну модель для прогнозування тривалості госпіталізації та оцінки ефективності проведеної терапії.

Результати досліджень даного розділу наведено у публікаціях здобувача [159].

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Актуальність досліджень щодо інфекційного процесу, викликаного вірусом Епштейна-Барр (ВЕБ) не викликає сумнівів, оскільки ця вірусна інфекція є важливою медико-соціальною проблемою, що пов'язана з широким розповсюдженням серед населення, специфічною тропністю вірусу до імунокомпетентних клітин, довічною персистенцією вірусу в організмі та, можливими неблагоприємними наслідками.

Вірус Епштейна-Барр проявляє тропізм до різних типів клітин, але основною мішенню для нього є В-лімфоцити і дендритні клітини, що несуть на собі рецептор CD21, але окрім В-лімфоцитів у інфекційний процес долучаються і Т-лімфоцити та натуральні кілери, моноцити/макрофаги, нейтрофіли, епітелій слизової носоглотки, проток слинних залоз та ін., тому вивчення механізмів імуногенезу, пов'язаних з клінічними проявами та наслідками інфекційного мононуклеозу є вельми актуальними. Оскільки за відсутності адекватного контролю з боку основних факторів протівірусного імунітету, а саме цитотоксичних Т-лімфоцитів (ЦТЛ), NK-клітин, Th1-залежних механізмів імунної відповіді, можлива неконтрольована проліферація В-лімфоцитів, яка може призводити до малігнізації інфікованих клітин із розвитком лімфопроліферативних захворювань.

Бачинська ІЮ, представляє ІМ асоційований з ВЕБ як імунологічний парадокс. Клінічні прояви та її патогенез є результатом імунних реакцій між інфікованими В-лімфоцитами і цитоплазматичними Т-лімфоцитами. ВЕБ викликає адаптаційно-компенсаторні зміни з боку імунної системи, має імуносупресивну дію, зокрема зумовлює імунні порушення клітинної та гуморальної ланки імунітету, цитокінового, інтерферонового статусу, чинників уродженої резистентності. В нашій роботі встановлено, що у хворих з гладким перебігом ІМ хворих виявлено активацію клітинної ланки імунітету, яка проявлялася у збільшенні вмісту $CD3^+$ ($p < 0,001$); $CD4^+$

($p < 0,001$); $CD8^+$ ($p < 0,001$); $CD16^+$ ($p < 0,01$); $CD20^+$ ($p < 0,001$); $CD8^+CD28^+$ ($p < 0,05$); $CD25^+$ ($p < 0,01$); підвищенням вмісту Th1 ($p < 0,01$); збільшенням співвідношення Th1/Th2 ($p < 0,001$), що обумовлено підвищенням відносного вмісту Th1-клітин. Такий характер змін дозволив підтвердити той факт, що ефективний захист та елімінація збудника формуються при трансформації Т-хелперної відповіді в бік Th1-клітин. Затяжний перебіг ІМ з трансформацією в хронічний перебіг при катamnестичному спостереженні характеризувався помірним підвищенням вмісту Т-лімфоцитів: $CD3^+$ ($p < 0,05$); $CD4^+$ ($p < 0,05$); $CD16^+$ ($p < 0,05$); $CD20^+$ ($p < 0,05$); підвищенням $CD8^+$ ($p < 0,01$). При даному варіанті перебігу ІМ відзначалось вірогідне підвищення вмісту Th2 ($p < 0,01$); відношення Th1/Th2 за рахунок підвищення відносного вмісту Th2-клітин.

Ці дані підтверджують наявність у групи хворих із затяжним перебігом дисбалансу в субпопуляціях $CD4^+$ -лімфоцитів, що регулюють та контролюють розвиток клітинних та гуморальних реакцій, що може бути асоційовано з високою частотою формування хронічних форм у хворих на ІМ. Виявлено, що клінічне поліпшення, яке спостерігалось у хворих в періоді реконвалесценції.

На сьогоднішній день вивчення ендогенних механізмів імунорегуляції та ролі цитокінової регуляторної мережі при різноманітних вірусних інфекціях є пріоритетним напрямом сучасної інфекційної імунології. Саме імунорегуляторні механізми забезпечують взаємозв'язок між різними типами клітин та спрямованості імунної відповіді в сторону клітинної або гуморальної ланки.

В гострому періоді ІМ в процес залучаються як клітинні так і гуморальні системи регуляції, в тому числі і ЦК, вивчення співвідношення яких може прогнозувати перебіг інфекції [138, 144]. Згідно літературних даних, у хворих, які перенесли ІМ, визначається дисбаланс цитокінового статусу, що призводить до порушення модуляції імунної відповіді, а тяжкий перебіг ІМ характеризується збільшенням вмісту ЦК порівняно з

параметрами здорових людей, що, ймовірно, призводить до клінічного поліморфізму та розвитку ускладнень, затяжного процесу відновлення балансу між імунними показниками [55, 151].

Отримані результати дослідження, проведені нами у дисертації дозволили встановити, що в періоді реконвалесценції у пацієнтів з різним варіантом перебігу ІМ має місце тенденція до згасання гостроти процесу за рахунок нормалізації цитокінового обміну, однак підвищені рівні як прозапальних так і протизапальних ЦК свідчать про затяжний період реконвалесценції на фоні курсу базисної терапії.

Цікавих висновків призвело дослідження MCP-1 у хворих на ІМ, який був охарактеризований як моноцит-специфічний хемоаттрактант, але пізніше було показано, що він взаємодіє і з Т-лімфоцитами та натуральними кіллерами (NK). В основному MCP-1 експресується макрофагами у відповідь на широкий спектр цитокінів (ІЛ-6, TNF- α , ІЛ-1 β), але при стимуляції може також продукуватися фібробластами, ендотеліальними або пухлинними клітинами. MCP-1 відіграє роль при широкому спектрі захворювань, які характеризуються інфільтрацією мононуклеарних клітин, включаючи атеросклероз, ревматоїдний артрит, алергічну реакцію, поліомієліт, хворобу Альцгеймера, ішемію міокарда та вірусну інфекцію. MCP-1 відіграє важливу роль у процесах тканинної інфільтрації моноцитами, а також у більшості хронічних запальних процесів. Доведено, що MCP-1 належить до основних ВІЛ-супресивних чинників [177].

Так, між рівнями MCP-1 встановлена наявність помірних кореляційних залежностей між CD3⁺ ($r=+0,53$; $p<0,05$); CD20⁺ ($r=+0,48$; $p<0,05$); CD25⁺ ($r=+0,51$; $p<0,05$) та АлАТ ($r=+0,46$; $p<0,05$). Між іншими показниками статистично вірогідної різниці виявлено не було.

Результати дослідження дозволяють говорити про те, що MCP-1-опосередкований механізм залучення у інфекційний процес моноцитів і макрофагів асоційований з перебігом хвороби та її наслідками.

Прогресуючий характер змін імунних показників при ІМ вказує на формування вторинного клітинного імунного дисбалансу, зміну рівноваги імунорегуляторних медіаторів у бік Th2 клітин. У гострому періоді ІМ встановлені вірогідні порушення з боку клітинної ланки імунітету, що характеризувалося збільшенням кількості клітин з кіллерною активністю: зрілих Т-лімфоцитів ($CD3^+$), цитотоксичних Т-супресорних клітин ($CD8^+$), клітин, що експресують активаційний маркер $CD25^+$ (рецептор ІЛ-2) та підвищенням рівнів MCP-1.

Питання щодо терапії гострих форм ІМ є вельми дискусійними, оскільки існує думка, що неускладнений ІМ не потребує призначення протівірусних препаратів, використання яких застосовується тільки при тяжкому та ускладненому перебігу, а також у імунокомпроментованих пацієнтів. Серед стандартних терапевтичних підходів до терапії маніфестних форм гострої ВЕБ-інфекції було застосування патогенетичної та симптоматичної терапії [135, 138, 139]. Оскільки ускладнення після перенесеного ІМ можуть розвинутиися через багато років, тому своєчасне призначення адекватної протівірусної та імуотропної терапії під час первинної інфекції є доведеним і обґрунтованим [136].

Виявлені у процесі дослідження імунологічні та метаболічні порушення у хворих на ІМ, стали передумовою для дослідження їх прогностичної ролі та ефективності терапії, що застосовується серед даної категорії хворих.

Нами встановлено, що під впливом комплексної імуномодуючої та протівірусної дії з призначенням рибонуклеїнової кислоти відзначається більш позитивна динаміка імунологічних показників порівняно з показниками хворих, які отримували лише базисну терапію, що виявляється посиленням проліферативної відповіді. Тому, для корекції імунних порушень у хворих на ІМ, викликаний ВЕБ обґрунтована доцільність застосування у складі комплексної терапії препарату нуклекс (рибонуклеїнова кислота) (250

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

Застосування математичних моделей у якості прогностичних критеріїв щодо тривалості перебігу та госпіталізації з необхідністю подальшого диспансерного спостереження є вельми простим і ефективним методом, що був використаний при дослідженні у хворих на ІМ. Сучасні методи математичної статистики і пакети прикладних комп'ютерних програм надають широкі можливості щодо обробки статистичних даних. Однак, коли статистичний набір представлений серією даних, впорядкованих за часом, або коли структура і порядок даних є важливими компонентами дослідження, у нагоді стають спеціальні підходи до статистичного аналізу [12].

Тому нами було проведена оцінка клініко-лабораторних параметрів з метою розробки математичної моделі щодо прогнозування тривалості госпіталізації хворих на ІМ, викликаний вірусом Епштейна-Барр та оцінки ефективності терапії.

На підставі оцінки клініко-лабораторних параметрів хворих на ІМ, викликаний вірусом Епштейна-Барр в дисертаційній роботі було розроблено математичну модель для прогнозування тривалості госпіталізації та оцінки ефективності проведеної терапії.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі вирішено актуальне наукове завдання – теоретичне та практичне узагальнення імунопатогенезу інфекційного мононуклеозу викликаного вірусом Епштейна-Барр, що полягає у визначенні ролі імунної системи та метаболічних порушень у розвитку та перебігу інфекційного мононуклеозу, визначенні імунологічних прогностичних показників тяжкості захворювання та нове вирішення підвищення ефективності лікування.

1. У хворих на ІМ виявлено зміни, що характеризують гладкий перебіг ІМ, що характеризується вірогідним підвищенням в периферичній крові вмісту $CD3^+$; $CD4^+$; $CD8^+$; $CD16^+$; $CD20^+$; $CD8^+CD28^+$ -клітин; відносного вмісту $Th1(ИФ\gamma^+)$; співвідношення $Th1/Th2$ за рахунок підвищення частки $Th1$ -клітин. Зтяжний перебіг асоційований з підвищенням вмісту $CD8^+$; $CD20^+$ та $CD8^+CD28^-$ -клітин ($p<0,05$); $Th2(ИЛ-4^+)$, ($p<0,01$); порушенням балансу $Th1/Th2$ ($p<0,01$).
2. У хворих на ІМ визначено діагностичну значущість визначення продукції цитокінів та MCP-1 залежно від тяжкості перебігу та наслідків хвороби.
3. У гострому періоді ІМ вірогідно підвищуються показники ПОЛ і знижується активність АОС, що асоційовано з підвищенням концентрації в крові дієнових кон'югатів, малонового діальдегіду та загальної окисної активності плазми, зниженням активності антиокислювальних ферментів еритроцитів: каталази, супероксиддисмутази, глутатіонпероксидази, глутатіонпероксидази та глутатіонредуктази плазми крові, концентрації глутатіону. У хворих із середньо-тяжким та тяжким перебігом ІМ встановлено найбільш виражені порушення процесів ПОЛ та активності антиоксидантної

системи. Розвиток цитолітичного синдрому асоційовано з впливом активних форм кисню та гідроперекису ліпідів.

4. Під впливом комплексної імуномодуючої та противірусної дії з призначенням рибонуклеїнової кислоти визначена позитивна динаміка імунологічних показників порівняно з показниками хворих, що отримували базисну терапію, що виявляється посиленням проліферативної відповіді.
5. На основі математичного аналізу та оцінки клініко-лабораторних параметрів хворих на ІМ, викликаних вірусом Епштейна-Барр розроблено математичну модель для прогнозування тривалості госпіталізації та оцінки ефективності проведеної терапії.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Рекомендовано моніторинг показників імунограми, цитокінів, МСР-1 та показників стану перекисного окислення ліпідів та антиоксидантної системи для прогнозування тяжкості інфекційного мононуклеозу, викликаного вірусом Епштейна-Барр.
2. З метою корекції метаболічних порушень у хворих на інфекційний мононуклеоз до складу комплексної терапії рекомендовано призначення антиоксидантних препаратів (аевіт) по 1 капс. на добу протягом 1 міс.
3. Для корекції імунних порушень у хворих на ІМ, викликаного ВЕБ, обґрунтована клінічна ефективність та доцільність застосування у складі комплексної терапії препарату нуклекс (рибонуклеїнова кислота) (250 мг) по 2 капсули 3 рази на добу протягом 14 днів та валацикловір (500 мг) у дозі 1000 мг (2 табл.) 3 рази на добу протягом 14 днів.
4. На підставі отриманих даних рекомендовано математичну модель прогнозування перебігу та тривалості перебування пацієнтів у стаціонарі.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Andrei G, Trompet E, Snoeck R. Novel Therapeutics for Epstein-Barr Virus. *Molecules*. 2019 Mar 12;24(5):997. DOI: 10.3390/molecules24050997
2. Autio A, Kettunen J, Nevalainen T, Kimura B, Hurme M. Herpesviruses and their genetic diversity in the blood virome of healthy individuals: effect of aging. *Immun Ageing*. 2022 Mar 12;19(1):15. DOI: 10.1186/s12979-022-00268-x
3. Aznar Laín G, Martinez Roig A, Castejón Ponce E, López Segura N, Muñoz Almagro C, Bonet Alcaina M. Meningoencefalitis por virus Epstein-Barr en niño sano [Epstein-Barr meningo-encephalitis in a healthy boy]. *An Pediatr (Barc)*. 2010 Jun;72(6):445-6. Spanish. DOI: 10.1016/j.anpedi.2010.03.007
4. Balfour HH, Dunmire SK, Hogquist KA. Infectious mononucleosis. *Clin Transl Immunol*. 2015;4(2):e33. DOI: 10.1038/cti.2015.1
5. Balfour HH, Odumade OA, Schmeling DO, Mullan BD, Ed JA, Knight JA, et al. Behavioral, virologic, and immunologic factors associated with acquisition and severity of primary Epstein-Barr virus infection in university students. *J Infect Dis*. 2013 Jan 1;207(1):80-8. DOI: 10.1093/infdis/jis646
6. Banko A, Lazarevic I, Stevanovic G, Cirkovic A, Karalic D, Cupic M, et al. Analysis of the Variability of Epstein-Barr Virus Genes in Infectious Mononucleosis: Investigation of the Potential Correlation with Biochemical Parameters of Hepatic Involvement. *J Med Biochem*. 2016 Sep;35(3):337-346. DOI: 10.1515/jomb-2015-0021
7. Barros MHM, Vera-Lozada G, Segges P, Hassan R, Niedobitek G. Revisiting the Tissue Microenvironment of Infectious Mononucleosis: Identification of EBV Infection in T Cells and Deep Characterization of Immune Profiles. *Front Immunol*. 2019 Feb 20;10:146. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00146
8. Bianconi V, Sahebkar A, Atkin SL, Pirro M. The regulation and importance of monocyte chemoattractant protein-1. *Curr Opin Hematol*. 2018 Jan;25(1):44-51. DOI: 10.1097/MOH.0000000000000389

9. Bingöl EN, Taştekil I, Yay C, Keskin N, Ozbek P. How Epstein-Barr virus envelope glycoprotein gp350 tricks the CR2? A molecular dynamics study. *J Mol Graph Model*. 2022 Jul;114:108196. DOI: 10.1016/j.jmgm.2022.108196
10. Bingöl EN, Taştekil I, Yay C, Keskin N, Ozbek P. How Epstein-Barr virus envelope glycoprotein gp350 tricks the CR2? A molecular dynamics study. *J Mol Graph Model*. 2022 Jul;114:108196. DOI: 10.1016/j.jmgm.2022.108196
11. Bjornevik K, Cortese M, Healy BC, Kuhle J, Mina MJ, Leng Y, et al. Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. *Science*. 2022 Jan 21;375(6578):296-301. DOI: 10.1126/science.abj8222
12. Boom R, Sol CJ, Salimans MM, Jansen CL, Wertheim-van Dillen PM, van der Noordaa J. Rapid and simple method for purification of nucleic acids. *J Clin Microbiol*. 1990 Mar;28(3):495-503. DOI: 10.1128/jcm.28.3.495-503.1990
13. Bravender T. Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, and infectious mononucleosis. *Adolesc Med State Art Rev*. 2010 Aug;21(2):251-64, ix. PMID: 21047028.
14. Bravender T. Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, and infectious mononucleosis. *Adolesc Med State Art Rev*. 2010 Aug;21(2):251-64, ix. PMID: 21047028.
15. Budiningsih I, Dachlan YP, Hadi U, Middeldorp JM. Quantitative cytokine level of TNF- α , IFN- γ , IL-10, TGF- β and circulating Epstein-Barr virus DNA load in individuals with acute Malaria due to *P. falciparum* or *P. vivax* or double infection in a Malaria endemic region in Indonesia. *PLoS One*. 2021 Dec 28;16(12):e0261923. DOI: 10.1371/journal.pone.0261923
16. Bunchorntavakul C, Reddy KR. Epstein-Barr Virus and Cytomegalovirus Infections of the Liver. *Gastroenterol Clin North Am*. 2020 Jun;49(2):331-346. DOI: 10.1016/j.gtc.2020.01.008
17. Cesarman E. Gammaherpesviruses and lymphoproliferative disorders. *Annu Rev Pathol*. 2014;9:349-72. DOI: 10.1146/annurev-pathol-012513-104656

18. Chijioke O, Azzi T, Nadal D, Münz C. Innate immune responses against Epstein Barr virus infection. *J Leukoc Biol.* 2013 Dec;94(6):1185-90. DOI: 10.1189/jlb.0313173
19. Cohen JL. Epstein-Barr virus infection. *N Engl J Med.* 2000 Aug 17;343(7):481-92. doi: 10.1056/NEJM200008173430707. PMID: 10944566.
20. Correia S, Bridges R, Wegner F, Venturini C, Palser A, Middeldorp JM, Cohen JL, Lorenzetti MA, Bassano I, White RE, Kellam P, Breuer J, Farrell PJ. Sequence Variation of Epstein-Barr Virus: Viral Types, Geography, Codon Usage, and Diseases. *J Virol.* 2018 Oct 29;92(22):e01132-18. DOI: 10.1128/JVI.01132-18
21. Coskun O, Sener K, Kilic S, Erdem H, Yaman H, Besirbellioglu AB, et al. Stress-related Epstein-Barr virus reactivation. *Clin Exp Med.* 2010 Mar;10(1):15-20. DOI: 10.1007/s10238-009-0063-z
22. Davies ML, Xu S, Lyons-Weiler J, Rosendorff A, Webber SA, Wasil LR, et al. Cellular factors associated with latency and spontaneous Epstein-Barr virus reactivation in B-lymphoblastoid cell lines. *Virology.* 2010 Apr 25;400(1):53-67. DOI: 10.1016/j.virol.2010.01.002
23. Di Meo S, Venditti P. Evolution of the Knowledge of Free Radicals and Other Oxidants. *Oxid Med Cell Longev.* 2020 Apr 23;2020:9829176. DOI: 10.1155/2020/9829176
24. Dieudonne Y, Martin M, Korganow AS, Boutboul D, Guffroy A. EBV et immunodépression [EBV and immunodeficiency]. *Rev Med Interne.* 2021 Dec;42(12):832-843. French. DOI: 10.1016/j.revmed.2021.03.324
25. Dowell AC, Haigh TA, Ryan GB, Turner JE, Long HM, Taylor GS. Cytotoxic CD4⁺ T-cells specific for EBV capsid antigen BORF1 are maintained in long-term latently infected healthy donors. *PLoS Pathog.* 2021 Dec 9;17(12):e1010137. DOI: 10.1371/journal.ppat.1010137
26. Draborg AH, Duus K, Houen G. Epstein-Barr virus in systemic autoimmune diseases. *Clin Dev Immunol.* 2013;2013:535738. DOI: 10.1155/2013/535738

27. Dreyfus DH. Genetics and Molecular Biology of Epstein-Barr Virus-Encoded BART MicroRNA: A Paradigm for Viral Modulation of Host Immune Response Genes and Genome Stability. *J Immunol Res.* 2017;2017:4758539. DOI: 10.1155/2017/4758539
28. Dunmire SK, Verghese PS, Balfour HH Jr. Primary Epstein-Barr virus infection. *J Clin Virol.* 2018 May;102:84-92. DOI: 10.1016/j.jcv.2018.03.001
29. Gao LW, Xie ZD, Liu YY, Wang Y, Shen KL. Epidemiologic and clinical characteristics of infectious mononucleosis associated with Epstein-Barr virus infection in children in Beijing, China. *World J Pediatr.* 2011 Feb;7(1):45-9. DOI: 10.1007/s12519-011-0244-1
30. Fugl A, Andersen CL. Epstein-Barr virus and its association with disease - a review of relevance to general practice. *BMC Fam Pract.* 2019 May 14;20(1):62. DOI: 10.1186/s12875-019-0954-3
31. Esposito S, Bianchini S, Polinori I, Principi N. Impact of OM-85 Given during Two Consecutive Years to Children with a History of Recurrent Respiratory Tract Infections: A Retrospective Study. *Int J Environ Res Public Health.* 2019 Mar 25;16(6):1065. DOI: 10.3390/ijerph16061065
32. Farina A, Cirone M, York M, Lenna S, Padilla C, McLaughlin S, Faggioni A, Lafyatis R, Trojanowska M, Farina GA. Epstein-Barr virus infection induces aberrant TLR activation pathway and fibroblast-myofibroblast conversion in scleroderma. *J Invest Dermatol.* 2014 Apr;134(4):954-964. DOI: 10.1038/jid.2013.423
33. Farrell PJ. Epstein-Barr Virus and Cancer. *Annu Rev Pathol.* 2019 Jan 24;14:29-53. DOI: 10.1146/annurev-pathmechdis-012418-013023
34. Forte E, Luftig MA. The role of microRNAs in Epstein-Barr virus latency and lytic reactivation. *Microbes Infect.* 2011 Dec;13(14-15):1156-67. DOI: 10.1016/j.micinf.2011.07.007
35. Fuchs S, Lavi I, Tzang O, Bessler H, Brosh D, Bental T, Dvir D, Einav S, Kornowski R. Intracoronary monocyte chemoattractant protein 1 and vascular

- endothelial growth factor levels are associated with necrotic core, calcium and fibrous tissue atherosclerotic plaque components: an intracoronary ultrasound radiofrequency study. *Cardiology*. 2012;123(2):125-32. DOI: 10.1159/000342050
36. Fugl A, Andersen CL. Epstein-Barr virus and its association with disease - a review of relevance to general practice. *BMC Fam Pract*. 2019 May 14;20(1):62. DOI: 10.1186/s12875-019-0954-3
 37. Fujiwara S, Takei M. Epstein-Barr virus and autoimmune diseases. *Clin. and Experim. Neuroimmunology*. 2015; 6(1):38–48.
 38. Füst G. The role of the Epstein-Barr virus in the pathogenesis of some autoimmune disorders - Similarities and differences. *Eur J Microbiol Immunol (Bp)*. 2011 Dec;1(4):267-78. DOI: 10.1556/EuJMI.1.2011.4.2
 39. Gagneux-Brunon A, Suy F, Pouvaret A, Pillet S, Tarantino E, Bouchet D, et al. Acute acalculous cholecystitis, a rare complication of Epstein-Barr virus primary infection: report of two cases and review. *J Clin Virol*. 2014 Sep;61(1):173-5. DOI: 10.1016/j.jcv.2014.05.019
 40. Gao L, Ai J, Xie Z, Zhou C, Liu C, Zhang H, Shen K. Dynamic expression of viral and cellular microRNAs in infectious mononucleosis caused by primary Epstein-Barr virus infection in children. *Virol J*. 2015 Dec 3;12:208. DOI: 10.1186/s12985-015-0441-y
 41. Golob J, Jakobisiak M, Lasek W, Stoklosa T. *Immunologia*. Warszawa: PWN, 2015. 498 s.
 42. Han X., Xu P., Xu H. Red cell distribution width is a predictor of patients with liver cell damage by EBV infectious mononucleosis in children in Southeast China. *Clin. Lab*. 2020;66(11). DOI: 10.7754/Clin.Lab.2020.191233 PMID: 33180435
 43. Hashimoto M, Im SJ, Araki K, Ahmed R. Cytokine-Mediated Regulation of CD8 T-Cell Responses During Acute and Chronic Viral Infection. *Cold Spring*

- Harb Perspect Biol. 2019 Jan 2;11(1):a028464. DOI: 10.1101/cshperspect.a028464
44. Hatanpaa KJ, Kim JH. Neuropathology of viral infections. *Handb Clin Neurol.* 2014;123:193-214. DOI: 10.1016/B978-0-444-53488-0.00008-0
 45. Hooykaas MJG, van Gent M, Soppe JA, Kruse E, Boer IGJ, van Leenen D, Groot Koerkamp MJA, Holstege FCP, Ressing ME, Wiertz EJHJ, Lebbink RJ. EBV MicroRNA BART16 Suppresses Type I IFN Signaling. *J Immunol.* 2017 May 15;198(10):4062-4073. DOI: 10.4049/jimmunol.1501605
 46. Hoshino Y, Katano H, Zou P, Hohman P, Marques A, Tyring SK, Follmann D, Cohen JL. Long-term administration of valacyclovir reduces the number of Epstein-Barr virus (EBV)-infected B cells but not the number of EBV DNA copies per B cell in healthy volunteers. *J Virol.* 2009 Nov;83(22):11857-61. DOI: 10.1128/JVI.01005-09
 47. Houen G, Heiden J, Trier NH, Draborg AH, Benros ME, Zinkevičiūtė R, Petraitytė-Burneikienė R, Ciplys E, Slibinskas R, Frederiksen JL. Antibodies to Epstein-Barr virus and neurotropic viruses in multiple sclerosis and optic neuritis. *J Neuroimmunol.* 2020 Jul 7;346:577314. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2020.577314
 48. Houen G, Trier NH, Frederiksen JL. Epstein-Barr Virus and Multiple Sclerosis. *Front Immunol.* 2020 Dec 17;11:587078. DOI: 10.3389/fimmu.2020.587078
 49. Houen G, Trier NH. Epstein-Barr Virus and Systemic Autoimmune Diseases. *Front Immunol.* 2021 Jan 7;11:587380. doi: 10.3389/fimmu.2020.587380. PMID: 33488588; PMCID: PMC7817975.
 50. Ibrahim MN, Alhadi MS, Elbadawy WY. Serodetection of Cytomegalovirus and Epstein - Barr virus antibodies among hemodialysis patients. *Biomed Pharmacol J.* 2022;15(1). DOI: 10.13005/bpj/2360
 51. Kang MS, Kieff E. Epstein-Barr virus latent genes. *Exp Mol Med.* 2015 Jan 23;47(1):e131. DOI: 10.1038/emm.2014.84

52. Kearney SC, Dziekiewicz M, Feleszko W. Immunoregulatory and immunostimulatory responses of bacterial lysates in respiratory infections and asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2015 May;114(5):364-9. DOI: 10.1016/j.anai.2015.02.008
53. Kerr JR. Epstein-Barr virus (EBV) reactivation and therapeutic inhibitors. *J Clin Pathol.* 2019 Oct;72(10):651-658. DOI: 10.1136/jclinpath-2019-205822
54. Keyel PA. How is inflammation initiated? Individual influences of IL-1, IL-18 and HMGB1. *Cytokine.* 2014 Sep;69(1):136-45. DOI: 10.1016/j.cyto.2014.03.007
55. Khalifian S, Raimondi G, Brandacher G. The use of luminex assays to measure cytokines. *J Invest Dermatol.* 2015 Apr;135(4):1-5. DOI: 10.1038/jid.2015.36
56. Kim HJ, Ko YH, Kim JE, Lee SS, Lee H, Park G, Paik JH, Cha HJ, Choi YD, Han JH, Huh J; Hematopathology Study Group of the Korean Society of Pathologists. Epstein-Barr Virus-Associated Lymphoproliferative Disorders: Review and Update on 2016 WHO Classification. *J Pathol Transl Med.* 2017 Jul;51(4):352-358. DOI: 10.4132/jptm.2017.03.15
57. Kimura H, Cohen JI. Chronic Active Epstein-Barr Virus Disease. *Front Immunol.* 2017 Dec 22;8:1867. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01867
58. Kourieh A, Gheit T, Tommasino M, Dalstein V, Clifford GM, Lacau St Guily J, Clavel C, Franceschi S, Combes JD; SPLIT study group. Prevalence of human herpesviruses infections in nonmalignant tonsils: The SPLIT study. *J Med Virol.* 2019 Apr;91(4):687-697. DOI: 10.1002/jmv.25338
59. Krishnamurthy SR, Wang D. Origins and challenges of viral dark matter. *Virus Res.* 2017 Jul 15;239:136-142. DOI: 10.1016/j.virusres.2017.02.002
60. Lai J, Tan WJ, Too CT, Choo JA, Wong LH, Mustafa FB, Srinivasan N, Lim AP, Zhong Y, Gascoigne NR, Hanson BJ, Chan SH, Chen J, MacAry PA. Targeting Epstein-Barr virus-transformed B lymphoblastoid cells using

- antibodies with T-cell receptor-like specificities. *Blood*. 2016 Sep 8;128(10):1396-407. DOI: 10.1182/blood-2016-03-707836
61. Lassoued S, Ben Ameer R, Ayadi W, Gargouri B, Ben Mansour R, Attia H. Epstein-Barr virus induces an oxidative stress during the early stages of infection in B lymphocytes, epithelial, and lymphoblastoid cell lines. *Mol Cell Biochem*. 2008 Jun;313(1-2):179-86. DOI: 10.1007/s11010-008-9755-z
 62. Li G, Zhou Z, Yao L, Xu Y, Wang L, Fan X. Full annotation of serum virome in Chinese blood donors with elevated alanine aminotransferase levels. *Transfusion*. 2019;59(10):3177–85. DOI: 10.1111/trf.15476
 63. Li Z, Wang X, Jing F, Zhou J, Han Y. Analysis of two laboratory tests for determination of EBV-IM in children. *J Med Virol*. 2022 Jun;94(6):2747-2754. DOI: 10.1002/jmv.27490
 64. Liadova TI, Pavlikova KV. The research of dynamics of immune responsibility indicators in patients with Epstein-Barr Virus (EBV) infections. 4th International Conference on Medicine and Natural Sciences (EUSER); 2019 April 26-27; Amsterdam; 2019. p. 10-13.
 65. Liadova TI, Pavlikova KV, Volobuieva OV, Hololobova OV, Shepylieva NV, Vinnikova NV, et al. Clinical and predictive value of IL-18 in pathogenesis of EBV-infection. Третій національний форум імунологів, алергологів, мікробіологів та спеціалістів клінічної медицини; [Інтернет]; 2021, 20-21 травня; Харків; ТОВ Видавництво Юстон; 2021 [цитовано 28 берез. 2021]. с. 40-41. Доступно на: <http://www.imiamn.org.ua/pages/konf/TEZU21052021.pdf>
 66. Ling W, Shunbin N. Viral and Cellular MicroRNAs in Regulation of EBV Latency and Oncogenesis. *Herpesviridae*. Avid Sciences, 2017. 1-41 pp. Available from: <https://dc.etsu.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=7794&context=etsu-works>

67. Liu W, Shi LJ, Li SG. The Immunomodulatory Effect of Alpha-Lipoic Acid in Autoimmune Diseases. *Biomed Res Int.* 2019 Mar 20;2019:8086257. DOI: 10.1155/2019/8086257
68. Lossius A, Johansen JN, Torkildsen Ø, Vartdal F, Holmøy T. Epstein-Barr virus in systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and multiple sclerosis – association and causation. *Viruses.* 2012. Dec;4(12):3701-30. DOI: 10.3390/v4123701
69. Luderer R, Kok M, Niesters HG, Schuurman R, de Weerd O, Thijsen SF. Real-time Epstein-Barr virus PCR for the diagnosis of primary EBV infections and EBV reactivation. *Mol Diagn.* 2005;9(4):195-200. DOI: 10.1007/BF03260091
70. Luzuriaga K, Sullivan JL. Infectious mononucleosis. *N Engl J Med.* 2010 May 27;362(21):1993-2000. DOI: 10.1056/NEJMcp1001116
71. Ma Z, Wang Z, Zhang X, Yu H. Splenic infarction after Epstein-Barr virus infection in a patient with hereditary spherocytosis: a case report and literature review. *BMC Surg.* 2022 Apr 9;22(1):136. DOI: 10.1186/s12893-022-01580-5
72. Bennett J, Dolin R, Blaser M. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Elsevier, 2015. Ch. 138. 3904 p.
73. Mikirova N, Hunninghake R. Effect of high dose vitamin C on Epstein-Barr viral infection. *Med Sci Monit.* 2014 May 3;20:725-32. DOI: 10.12659/MSM.890423
74. Modesto Dos Santos V, Da Costa Arruda Z Jr, De Farias Polcheira M, Da Silva De Souza DW, Rodrigues Oliveira Santos AM, Santos Corrêa Da Costa M. Hepatitis aguda por mononucleosis infecciosa en un varón de 21 años [Acute hepatitis due to infectious mononucleosis in a 21-year-old-man]. *Rev Med Chil.* 2013 Jul;141(7):917-21. Spanish. DOI: 10.4067/S0034-98872013000700012
75. Morgan SM, Tanizawa H, Caruso LB, Hulse M, Kossenkov A, Madzo J, et al. The three-dimensional structure of Epstein-Barr virus genome varies by

- latency type and is regulated by PARP1 enzymatic activity. *Nat Commun.* 2022 Jan 17;13(1):187. DOI: 10.1038/s41467-021-27894-1
76. Murer A, Rühl J, Zbinden A, Capaul R, Hammerschmidt W, Chijioke O, Münz C. MicroRNAs of Epstein-Barr Virus Attenuate T-Cell-Mediated Immune Control In Vivo. *mBio.* 2019 Jan 15;10(1):e01941-18. DOI: 10.1128/mBio.01941-18
 77. Nathan C, Cunningham-Bussel A. Beyond oxidative stress: an immunologist's guide to reactive oxygen species. *Nat Rev Immunol.* 2013 May;13(5):349-61. DOI: 10.1038/nri3423
 78. Navari M, Etebari M, Ibrahimi M, Leoncini L, Piccaluga PP. Pathobiologic Roles of Epstein-Barr Virus-Encoded MicroRNAs in Human Lymphomas. *Int J Mol Sci.* 2018 Apr 12;19(4):1168. DOI: 10.3390/ijms19041168
 79. Niller HH, Bauer G. Epstein-Barr Virus: Clinical Diagnostics. *Methods Mol Biol.* 2017;1532:33-55. doi: 10.1007/978-1-4939-6655-4_2. PMID: 27873265.
 80. Ning S. Innate immune modulation in EBV infection. *Herpesviridae.* 2011 Jan 5;2(1):1. DOI: 10.1186/2042-4280-2-1
 81. Nowalk A, Green M. Epstein-Barr Virus. *Microbiol Spectr.* 2016 Jun;4(3). DOI: 10.1128/microbiolspec
 82. Odumade OA, Hogquist KA, Balfour HH Jr. Progress and problems in understanding and managing primary Epstein-Barr virus infections. *Clin Microbiol Rev.* 2011 Jan;24(1):193-209. DOI: 10.1128/CMR.00044-10
 83. Pagano JS, Whitehurst CB, Andrei G. Antiviral Drugs for EBV. *Cancers (Basel).* 2018 Jun 13;10(6):197. DOI: 10.3390/cancers10060197
 84. Panee J. Monocyte Chemoattractant Protein 1 (MCP-1) in obesity and diabetes. *Cytokine.* 2012 Oct;60(1):1-12. DOI: 10.1016/j.cyto.2012.06.018
 85. Pavlikova K, Liadova T, Volobueva O, Gololobova O, Vinnikova N. Clinical and immunological efficiency of different therapy regimens in patients with infectious mononucleosis caused by Epstein-Barr virus. *Eureka: HS.* 2021Nov.30;(6):3. DOI: 10.21303/2504-5679.2021.002177

86. Pavlikova KV, Liadova LI. Study of immune response progression in patients with Epstein-Barr virus infection. Актуальні питання сучасної медицини. XVII Міжнародна наукова конференція студентів, молодих вчених та фахівців; [Інтернет]; 2020, 26-27 березня; Харків, Україна; 2020. с.338. Доступно на: <http://medicine.karazin.ua/resources/71902672569cbd652f67f04e71ac5c05.pdf>
87. Pham-Huy LA, He H, Pham-Huy C. Free radicals, antioxidants in disease and health. *Int J Biomed Sci.* 2008 Jun;4(2):89-96. PMID: 23675073; PMCID: PMC3614697.
88. Pinninti S, Hough-Telford C, Pati S, Boppana S. Cytomegalovirus and Epstein-Barr Virus Infections. *Pediatr Rev.* 2016 Jun;37(6):223-34. DOI: 10.1542/pir.2015-0072. PMID: 27252178
89. Pinninti S, Hough-Telford C, Pati S, Boppana S. Cytomegalovirus and Epstein-Barr Virus Infections. *Pediatr Rev.* 2016 Jun;37(6):223-34. DOI: 10.1542/pir.2015-0072. PMID: 27252178
90. Price AM, Luftig MA. To be or not IIb: a multi-step process for Epstein-Barr virus latency establishment and consequences for B cell tumorigenesis. *PLoS Pathog.* 2015 Mar 19;11(3):e1004656. DOI: 10.1371/journal.ppat.1004656
91. Randolph GJ, Sanchez-Schmitz G, Liebman RM, Schäkel K. The CD16(+) (Fc gammaRIIb (+)) subset of human monocytes preferentially becomes migratory dendritic cells in a model tissue setting. *J Exp Med.* 2002;196(4):517-27. DOI: 10.1084/jem.20011608
92. Rensing ME, van Gent M, Gram AM, Hooykaas MJ, Piersma SJ, Wiertz EJ. Immune Evasion by Epstein-Barr Virus. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2015;391:355-81. DOI: 10.1007/978-3-319-22834-1_12
93. Robinson WH, Steinman L. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis. *Science.* 2022 Jan 21;375(6578):264-265. DOI: 10.1126/science.abm7930

94. Romero-Masters JC, Huebner SM, Ohashi M, Bristol JA, Benner BE, Barlow EA, Turk GL, Nelson SE, Baiu DC, Van Sciver N, Ranheim EA, Gumperz J, Sherer NM, Farrell PJ, Johannsen EC, Kenney SC. B cells infected with Type 2 Epstein-Barr virus (EBV) have increased NFATc1/NFATc2 activity and enhanced lytic gene expression in comparison to Type 1 EBV infection. *PLoS Pathog.* 2020 Feb 14;16(2):e1008365. DOI: 10.1371/journal.ppat.1008365
95. Rostgaard K, Balfour HH, Jarrett R, Erikstrup C, Pedersen O, Ullum H, et al. Primary Epstein-Barr virus infection with and without infectious mononucleosis. *PLoS One.* 2019 Dec 17;14(12):e0226436. DOI: 10.1371/journal.pone.0226436
96. Salloum N, Hussein HM, Jammaz R, Jiche S, Uthman IW, Abdelnoor AM, Rahal EA. Epstein-Barr virus DNA modulates regulatory T-cell programming in addition to enhancing interleukin-17A production via Toll-like receptor 9. *PLoS One.* 2018 Jul 11;13(7):e0200546. DOI: 10.1371/journal.pone.0200546
97. Sehrawat S, Kumar D, Rouse BT. Herpesviruses: Harmonious Pathogens but Relevant Cofactors in Other Diseases? *Front Cell Infect Microbiol.* 2018 May 25;8:177. DOI: 10.3389/fcimb.2018.00177
98. Senoner T, Dichtl W. Oxidative Stress in Cardiovascular Diseases: Still a Therapeutic Target? *Nutrients.* 2019 Sep 4;11(9):2090. DOI: 10.3390/nu11092090
99. Shustval M, Liadova T, Volobuieva O, Pavlikova K, Gamilovska A. Condition of lipid peroxide oxidation and antioxidant system in patients with infectious mononucleosis. *J. V. N. Karazin Khark. Nat. Univ., Ser. Med.* 2018;36:33-0. DOI: 10.26565/2313-6693-2018-36-05
100. Simpson TS, Waugh OO, Liadova TI, Pavlikova KV. The role of interleukin 18 in infectious and other diseases. *Актуальні питання сучасної медицини. XVIII Міжнародна наукова конференція студентів, молодих вчених та фахівців; [Інтернет]; 2021, 22-23 квітня; Харків; ХНУ імені В. Н. Каразіна;*

- 2021 [цитовано 28 берез. 2021]. с. 253-254. Доступно на: <http://medicine.karazin.ua/resources/1c33373e487befca2bd96f2c5b29a020.pdf>
101. Singh H, Liadova TI, Pavlikova KV. The significance of interleukin-18 and interleukin-15 in EBV-infection and other diseases. Актуальні питання сучасної медицини. XVIII Міжнародна наукова конференція студентів, молодих вчених та фахівців; [Інтернет]; 2021, 22-23 квітня; Харків; ХНУ імені В. Н. Каразіна; 2021 [цитовано 28 берез. 2021]. с. 217-218. Доступно на: <http://medicine.karazin.ua/resources/1c33373e487befca2bd96f2c5b29a020.pdf>
 102. Skalsky RL. Analysis of Viral and Cellular MicroRNAs in EBV-Infected Cells. *Methods Mol Biol.* 2017;1532:133-146. DOI: 10.1007/978-1-4939-6655-4_9
 103. Smatti MK, Al-Sadeq DW, Ali NH, Pintus G, Abou-Saleh H, Nasrallah GK. Epstein-Barr Virus Epidemiology, Serology, and Genetic Variability of LMP-1 Oncogene Among Healthy Population: An Update. *Front Oncol.* 2018 Jun 13;8:211. DOI: 10.3389/fonc.2018.00211
 104. Sollid LM. Epstein-Barr virus as a driver of multiple sclerosis. *Sci Immunol.* 2022 Apr;7(70):eabo7799. DOI: 10.1126/sciimmunol.abo7799
 105. Solomay TV, Semenenko TA, Filatov NN, Vedunova SL, Lavrov VF, Smirnova DI, Gracheva AV, Faizuloev EB. [Reactivation of Epstein-Barr virus (Herpesviridae: Lymphocryptovirus, HHV-4) infection during COVID-19: epidemiological features]. *Vopr Virusol.* 2021 May 15;66(2):152-161. Russian. DOI: 10.36233/0507-4088-40
 106. Stepanenko YY, Nikolaiev R, Tkachuk Z. Spectral studies of oligoribonucleotide-based drugs, in *Proceedings of the 5th International Electronic Conference on Medicinal Chemistry*, 1–30 November 2019, MDPI: Basel, Switzerland, DOI: 10.3390/ECMC2019-06326
 107. Strasser B, Geiger D, Schauer M, Gostner JM, Gatterer H, Burtscher M, Fuchs D. Probiotic Supplements Beneficially Affect Tryptophan-Kynurenine

- Metabolism and Reduce the Incidence of Upper Respiratory Tract Infections in Trained Athletes: A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients*. 2016 Nov 23;8(11):752. DOI: 10.3390/nu8110752
108. Stroup WW, Generalized Linear Mixed Models: Modern Concepts, Methods and Applications: CRC Press. 2012;555 p. ISBN 9781439815120.
 109. Sullivan JL. Clinical manifestations and treatment of Epstein-Barr virus infection. 2019 [cited 2021 October 1]. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-treatment-of-epstein-barr-virus-infection>
 110. Taylor GS, Long HM, Brooks JM, Rickinson AB, Hislop AD. The immunology of Epstein-Barr virus-induced disease. *Annu Rev Immunol*. 2015;33:787-821. DOI: 10.1146/annurev-immunol-032414-112326
 111. Thida AM, Ilonzo I, Gohari P. Multiple splenic infarcts: unusual presentation of hereditary spherocytosis associated with acute Epstein-Barr virus infection. *BMJ Case Rep*. 2020 Jul 13;13(7):e235131. DOI: 10.1136/bcr-2020-235131
 112. Thida AM, Ilonzo I, Gohari P. Multiple splenic infarcts: unusual presentation of hereditary spherocytosis associated with acute Epstein-Barr virus infection. *BMJ Case Rep*. 2020 Jul 13;13(7):e235131. DOI: 10.1136/bcr-2020-235131
 113. Thorley-Lawson DA, Hawkins JB, Tracy SI, Shapiro M. The pathogenesis of Epstein-Barr virus persistent infection. *Current opinion in virology*. 2013 Jun;3(3):227-32. DOI: 10.1016/j.coviro. 005 2013.04
 114. Ting S, Linlin H, Ling L, Qiuyao Yu, Jianmei T. Diagnostic value of serological and molecular biological tests for infectious mononucleosis by EBV in different age stages and course of the disease *J.Med.Virol*. 2021 Jun;93(6):3824-3834. DOI:10.1002/jmv.26558

115. Tsai YL, Lin TL, Chang CJ, Wu TR, Lai WF, Lu CC, Lai HC. Probiotics, prebiotics and amelioration of diseases. *J Biomed Sci.* 2019 Jan 4;26(1):3. DOI: 10.1186/s12929-018-0493-6
116. Tselis AC. Epstein-Barr virus infections of the nervous system. *Handb Clin Neurol.* 2014;123:285-305. DOI: 10.1016/B978-0-444-53488-0.00013-4
117. Wang M, Yu F, Wu W, Wang Y, Ding H, Qian L. Epstein-Barr virus-encoded microRNAs as regulators in host immune responses. *Int J Biol Sci.* 2018 Apr 5;14(5):565-576. DOI: 10.7150/ijbs.24562
118. Wang Y, Li J, Ren YY, Zhao H. The levels of liver enzymes and atypical lymphocytes are higher in youth patients with infectious mononucleosis than in preschool children. *Clin Mol Hepatol.* 2013 Dec;19(4):382-8. DOI: 10.3350/cmh.2013.19.4.382
119. Weiss ER, Lamers SL, Henderson JL, Melnikov A, Somasundaran M, Garber M, et al. Early Epstein-Barr Virus Genomic Diversity and Convergence toward the B95.8 Genome in Primary Infection. *J Virol.* 2018 Jan 2;92(2):e01466-17. DOI: 10.1128/JVI.01466-17
120. Westfall S, Caracci F, Zhao D, Wu QL, Frolinger T, Simon J, Pasinetti GM. Microbiota metabolites modulate the T helper 17 to regulatory T cell (Th17/Treg) imbalance promoting resilience to stress-induced anxiety- and depressive-like behaviors. *Brain Behav Immun.* 2021 Jan;91:350-368. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.10.013
121. Yang SI, Geong JH, Kim JY. Clinical characteristics of primary Epstein Barr virus hepatitis with elevation of alkaline phosphatase and γ -glutamyltransferase in children. *Yonsei Med J.* 2014 Jan;55(1):107-12. DOI: 10.3349/ymj.2014.55.1.107
122. Yurko K, Kozko V, Merkulova N, Mohylenets O, Khrystenko N. Clinical and laboratory characteristics of infectious mononucleosis caused by Epstein-Barr, effectiveness of treatment methods. *Norwegian Journal of Development of*

- the International Science. 2020;(39-2):50-52. Available from: https://nor-ijournal.com/wp-content/uploads/2020/09/NJD_39_2.pdf
123. Zhang L, Zhou P, Meng Z, Pang C, Gong L, Zhang Q, Jia Q, Song K. Infectious mononucleosis and hepatic function. *Exp Ther Med*. 2018 Mar;15(3):2901-2909. DOI: 10.3892/etm.2018.5736
 124. Zheng X, Huang Y, Li K, Luo R, Cai M, Yun J. Immunosuppressive Tumor Microenvironment and Immunotherapy of Epstein-Barr Virus-Associated Malignancies. *Viruses*. 2022 May 10;14(5):1017. DOI: 10.3390/v14051017
 125. Zhu Z, Yin SJ, Kong ZB, Li H, Hu LP, Zuo S, et al. Pancreatitis Combined with Epstein-Barr Virus-induced Infectious Mononucleosis. *Chin Med J (Engl)*. 2017 Aug 20;130(16):2001-2002. DOI: 10.4103/0366-6999.211875
 126. Анненкова ІО, Кузнєцов СВ. Значення цитокінового статусу хворих на інфекційний моновуклеоз у формуванні структурно-функціонального стану печінки. *Експериментальна та клінічна медицина*. 2010;2:116–119. [cited 2009 April 2]. Available from: https://repo.knmu.edu.ua/bitstream/123456789/279/1/EKM_2010_02.pdf
 127. Анненкова ІО. Клініко-патогенетична характеристика уражень печінки при інфекційному моновуклеозі у дітей. *Харк. мед. акад. післядиплом. освіти*. 2011; 24 с.
 128. Бачинська ІО, Канюк ЛБ, Парасюк ЯВ, Штабура ГП, Депутат ГМ, Блонар ГП. Інфекційний моновуклеоз: клінічні варіанти, особливості лабораторної діагностики. *Медицина трансп. України*. 2012;1:100-104.
 129. Боднар ВА. Сучасні уявлення про клініко-патогенетичну характеристику Епштейна-Барр вірусної інфекції. *Вісник проблем біології і медицини*. 2014. Т.2. Вип. 4. С. 11-15.
 130. Боднар ВА. Хронічний гепатит, асоційований з вірусом Епштейна-Барра. *Мир медицины и биологии* 2014. 10 (1 (43)), С.18-21
 131. Верховна Рада України. Гельсінська декларація Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у

- якості об'єкта дослідження» [Internet]. 2008 [цитовано 2017 Груд 02].
Доступно на: http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/990_005
132. Ржевська ОО, Ходак ЛА, Повгородня ОІ, Зозуля НІ. Вміст сироваткового інтерферону альфа та гамма у крові хворих на ВЕБ-енцефаліт [Інтернет]. Проблеми безперервної медичної освіти та науки. 2011;4:51-54. Доступно на: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Psmno_2011_4_12
 133. Возіанова Ж. Інфекційні і паразитарні хвороби. Т. 1. Київ: Здоров'я; 2001. 884 с.
 134. Глей АІ, Вовк ЛМ. Аналіз помилок у діагностиці інфекційного мононуклеозу на догоспітальному етапі. Сучасні інфекції. 2008;(1):40–45.
 135. Глей АІ. Інфекційний мононуклеоз, етіологічні та клінічні особливості.[автореферет]. Київ: Держ. установа "Ін-т епідеміології та інфекц. хвороб ім. Л.В.Громашевського АМН України"; 2008. 21 с.
 136. Глей АІ. Ускладнення EBV-інфекційного мононуклеозу у дорослих. Сучасні інфекції. 2009;(2):21–25.
 137. Гришаківа ГМ, Чабан ТВ. Взаємозв'язок порушень у системі перекісне окиснення ліпідів - антиоксидантна система та інтерферогенезу у дітей з гострим герпетичним стоматитом. Вісник стоматології. 2017;24(2):53-57. Доступно на: <https://core.ac.uk/download/pdf/237165396.pdf>
 137. Дуда ОК, Колесник РО. Гостра EBV-інфекція у дорослих. Актуальна інфектологія. 2014;4:15-21. Доступно на: <http://www.mif-ua.com/archive/article/39672>
 138. Жураковська НО. Комплексне лікування хворих на інфекційний мононуклеоз. Вісник ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія». 2013;13(3(43)):130-133.
 139. Жураковська НО. Комплексне лікування хворих на інфекційний мононуклеоз. Вісник ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія». 2013;13 (3(43)):130-133.

140. Завіднюк НГ. Актуальні проблеми діагностики Епштейна-Барр вірусної інфекції. Інфекційні хвороби. 2015;4(82):79–86. DOI: 10.11603/1681-2727.2015.4.5523
141. Казмирчук ВЕ, Мальцев ДВ. Диагностика и лечение инфекции, вызванной Эпштейна-Барр вирусом (вирусом герпеса человека 4-го типа). Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. 2011;4(43):69–75. Доступно на: <https://kiai.com.ua/ru/archive/2011/4%2843%29/pages-69-75/diagnostika-i-lechenie-infekcii-vyzvannoy-epshteyna-barr-virusom-virusom-gerpesa-cheloveka-tipa->
142. Казмирчук ВЕ, Мальцев ДВ. Рекомендации по лечению герпесвирусных инфекций человека. Український медичний часопис. 2012;5(91):9–11. Доступно на: <https://www.umj.com.ua/article/42561/rekomendacii-po-lecheniyu-gerpesvirusnyx-infekcij-cheloveka#list>
143. Кіш ПП, Коваль ГМ, Петров ВО, Русин ЄІ, Туряниця СМ, Когутич АІ, та ін. Клініко-лабораторні особливості перебігу інфекційного мононуклеозу у дорослих. Науковий вісник Ужгородського університету. 2013;2(47):139–144. Доступно на: <https://dspace.uzhnu.edu.ua/jspui/handle/lib/1381>
144. Козловська А. Інфекційний мононуклеоз: принципи медикаментозного лікування. Український медичний часопис. 2019;3. Доступний на: <https://www.umj.com.ua/article/139997/infektsijnij-mononukleoz-printsipi-medikamentoznogo-likuvannya#list>
145. Козько В, Могиленець О, Меркулова Н, Соломенник Г, Бондаренко А, Юрко К, та ін. Клініко-лабораторні показники у хворих на інфекційний мононуклеоз різної етіології. Інфекц. хвороби. 2013;1:17-20. DOI: 10.11603/1681-2727.2013.1.1507

153. Лядова ТИ, Волобуєва ОВ, Гололобова ОВ, Шепилєва НВ. Типы иммунного ответа при различных формах Эпштейна-Барр вирусной инфекции. Международный медицинский журнал. 2017;1(23):70–76.
154. Лядова ТІ, Волобуєва ОВ, Гололобова ОВ, Шепилєва НВ. Типи імунної відповіді при різних формах Епштейна-Барр вірусної інфекції. Міжнар. мед. журн. 2017;23(1):70–76.
155. Лядова ТІ, Волобуєва ОВ, Загороднєва ОВ, Гаміловська АП. Дослідження динаміки показників імунної відповіді у хворих на ВЕБ-інфекцію. Український журнал біології, медицини та спорту. 2017;5(7):92–100. DOI: 10.26693/JMBS02.05.092
156. Лядова ТІ, Волобуєва ОВ, Павлікова КВ, Сорокіна ОГ, Гололобова ОВ, Козлов ОП. Дослідження динаміки показників імунної відповіді у хворих на інфекційний мононуклеоз, викликаний вірусом Епштейна-Барр. J. V. N. Karazin Khark. Nat. Univ., Ser. Med. 2019;38:39-48 DOI: 10.26565/2313-6693-2019-38-05
157. Лядова ТІ, Павлікова КВ, Волобуєва ОВ, Гололобова ОВ, Шепилєва НВ, Віннікова НВ, та ін. Клінічне та прогностичне значення ІЛ-18 в патогенезі ВЕБ-інфекції. IV національний конгрес з клінічної імунології, алергології та імунореабілітації; [Інтернет]; 2021, 19-21 травня; Чернівці; Буковинський державний медичний університет; 2021. с.22- 23. Доступно на: http://conference.bsmu.edu.ua/IVNat_Cong/paper/view/24771
158. Лядова ТІ, Павлікова КВ, Нартов ПВ, Мартиненко ОВ, Дорош ДМ, Маланчук СГ. Математичне прогнозування перебігу інфекційного мононуклеозу, викликаного вірусом Епштейна-Барр. Вісник проблем біології і медицини. 2021;3(161):220-224. DOI 10.29254/2077-4214-2021-3-161-220-224
159. Лядова ТІ, Павлікова КВ, Попов ММ, Волобуєва ОВ, Нартов П.В, Мартиненко ОВ, та ін. Математичне прогнозування перебігу інфекційного мононуклеозу, викликаного вірусом Епштейна-Барр. Інформаційний лист.

- Випуск проблеми «Інфекційні хвороби. Клінічна імунологія» №170-2021. Харків: ХНУ імені В.Н.Каразіна, УКРМЕДПАТЕНТІНФОРМ МОЗ України. 2021.С.2-5.
160. Лядова ТІ, Павлікова КВ,. Нартов ПВ, Касьян НВ, Козлов ОП. Ефективність рибонуклеїнової кислоти у комплексній терапії хворих на інфекційний моновірус, спричинений вірусом Епштейна-Барр. Міжнародний медичний журнал. 2022;1:83-88. DOI: 10.37436/2308-5274-2022-1-17
 161. Лядова ТІ, Попов ММ, Волобуєва ОВ, Сорокіна ОГ, Павлікова КВ. Особливості перебігу інфекційного моновірусу, викликаного вірусом Епштейна-Барр. Імунологія та алергологія: наука і практика. 2022;1-2:59-64. DOI: 10.37321/immunology.2022.1-2-07
 162. Маврутенков ВВ. Гострі ураження нервової системи, що обумовлені герпесвірусною інфекцією Епштейна-Барр. Український вісник психоневрології. 2008;13(2/431):21-25.
 163. Маврутенков ВВ. Епштейна-Барр інфекція: імунопатогенез, клініка, діагностика та лікування. [автореферат]. Київ: Держ. установа "Ін-т епідеміології та інфекц. хвороб ім. Л.В.Громашевського АМН України"; 2009. 40 с.
 164. Малый ВП, Полукчи АК. Швайченко АА, Нартов ПВ, Волобуева ОВ, Лядова ТИ. Герпесвирусные инфекции (клиника, диагностика и терапия). Х.: «Прапор»; 2008. 208 с.
 165. Могиленець ОІ, Соломенник ГО, Бондаренко АВ, Юрко КВ, Винокурова ОМ, Кузнєцова АА, та ін. Інтегральні гематологічні показники у хворих на інфекційний моновірус. Запороз. мед. журн. 2012;3:103-104. Доступно на: <http://dspace.zsmu.edu.ua/handle/123456789/2197>
 166. Андрейчин МА. Небезпечна динаміка інфекційної захворюваності в Україні. Інфекційні хвороби. 2017;2:4-8. DOI: 10.11603/1681-2727.2017.2

167. Основи загальної імунології під загальною редакцією Попова М.М. Харків: Форт; 2018. 289 с.
168. Малый ВП, Мальцев ДВ. Острая печеночная недостаточность у больных вирусными гепатитами и герпесвирусными инфекциями. Харьков: Щедра садиба плюс; 2014. 216 с.
169. Павлікова КВ, Лядова ТІ, винахідники;. ХНУ імені В.Н.Каразіна, патентовласник. Науковий твір «Математичне прогнозування перебігу інфекційного мононуклеозу, викликаного вірусом Епштейна-Барр». Патент України 109336. 31 січ. 2022. с. 2-5.
170. Павлікова КВ, Лядова ТІ, Волобуєва ОВ, Гаміловська АП, Шепилєва НВ. Клініко-імунологічна ефективність різних схем терапії у хворих на інфекційний мононуклеоз викликаний вірусом Епштейна-Барр. J. V. N. Karazin Khark. Nat. Univ., Ser. Med. 2021;43:73-82 DOI: 10.26565/2313-6693-2021-43-08
171. Павлікова КВ, Лядова ТІ, Попов ММ, Волобуєва ОВ, Дорош ДМ, Саніна КС. Дослідження рівнів МСР-1 у хворих на інфекційний мононуклеоз викликаний вірусом Епштейна-Барр. Вісник проблем біології і медицини. 2021;4(162):159-164. DOI 10.29254/2077-4214-2021-4-162-159-164
172. Павлікова КВ, Лядова ТІ. Динаміка серологічних маркерів у пацієнтів з гострим інфекційним мононуклеозом викликаним вірусом Епштейна-Барр. Сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів. Науково-практична конференція з міжнародною участю; 2019; Тернопіль. Тернопіль: ТНМУ; 2019. с. 71-72
173. Павлікова КВ, Лядова ТІ. Структура ускладнень гострої ВЕБ-інфекції у дорослих. Актуальні питання сучасної медицини. XVI Міжнародна наукова конференція студентів, молодих вчених та фахівців; [Інтернет]; 2019, 28-29 березня; Харків; ХНУ імені В. Н. Каразіна; 2019 [цитовано 28

- берез. 2021]. с. 192. Доступно на: <http://medicine.karazin.ua/resources/02c730857518632b10098ab872c1f4ff.pdf>
174. Павлікова КВ. Прогнозування перебігу та наслідків інфекційного мононуклеозу, викликаного вірусом Епштейна-Барр. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2021;8:60-68. DOI: 10.26565/2617-409X-2021-8-06
175. Пахомова ВА, Крюкова ГН, Козлинин ЗА. Способ определения активности глутатионпероксидазы в биологических тканях. Клин. лаб. диагностика. 2012;3:19-31.
176. Рябовол ВМ, Курченко АІ, Яворовський ОП, Савченко ВС, Таран НВ. Дослідження функціональної активності мононуклеарних клітин крові за продукцією цитокінів під впливом фотоактивних титановмісних наноматеріалів *in vitro*. Імунологія та алергологія: наука і практика. 2021;3:23-30. DOI: 10.37321/immunology.2021.3-03
177. Соломай ТВ, Семененко ТА, Ильина НИ. Обоснование стратегии неспецифической иммунопрофилактики активной ВЭБ-инфекции. Иммунология. 2021;42(6):686–696. DOI: 10.33029/0206-4952-2021-42-6-686-696
178. Сорокман ТВ, Попелюк О-МВ, Парфьонова ІВ, Зимагорова НО. Особливості ураження печінки при інфекційному мононуклеозі в дітей. Актуальна інфектологія. 2016;2(11):177-181. Доступно на: <http://www.mif-ua.com/archive/article/43003>
179. Ржевська ОО, Ходак ЛА, Кніженко ОВ. Судомний синдром як прояв активної герпес-вірусної інфекції у дітей. Проблеми безперервної медичної освіти та науки. [Інтернет]. 2011;1:18-22. Доступно на: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Psmno_2011_1_6
180. Тарасюк БА, Шадрін ВО. Стан гепатобіліарної системи в дітей з Епштейна - Барр вірусною інфекцією за даними ультразвукової діагностики. Перинатология и педиатрия. 2014;3:60-62. DOI: 10.15574/PP.2014.59.60

181. Терьошин В, Юган Я. Сучасні аспекти патогенезу та лікування інфекційного мононуклеозу. IX. 2014;(2):5-13. DOI: 10.11603/1681-2727.2014.2.4035
182. Терьошин ВО, Соцька ЯА, Круглова ОВ, Юган ЯЛ. Аналіз клінічних особливостей інфекційного мононуклеозу у дорослих в сучасних умовах. Український медичний альманах. 2012;15(6):161-164. [cited 2009 April 2]. Доступно на: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Uma_2012_15_6_51
183. Коваль ТИ, Изюмская ЕМ, Марченко ЕГ, Прийменко НО Лимфаденопатия: алгоритм диагностики и тактика ведения пациента Клиническая инфектология и паразитология 2021. 10 (2), С.187-199
184. Ходак ЛА. Браїлко ВІ. Синтропія при ВЕБ-інфекції у дітей. Здоров'я дитини. 2015;4(64):105-107. Доступно на: <http://www.mif-ua.com/archive/article/41335>
185. Чабан ТВ, Журавская НА. Состояние процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы и тромбоцитарного звена гомеостаза у больных инфекционным мононуклеозом. Клин.мед. 2014;2:52-55. Доступно на: <https://repo.odmu.edu.ua/xmlui/bitstream/handle/123456789/6787/Chaban.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
186. Шаапуні АР, Мхитарян АЛ. Характер гепатита при інфекційному мононуклеозі у дітей у больних різного віку з типовими і стертими проявленнями хвороби. Актуальна інфектологія. 2013;1(1):25-28. Доступно на: <http://www.mif-ua.com/archive/article/37333>
187. Шостакович-Корецька ЛР, Маврутенков ВВ, Чергінець АВ, Попович ВВ, Будаєва ІВ, Якуніна ОМ, та ін. Морфологія лейкоцитів за даними світлової мікроскопії у хворих на інфекційний мононуклеоз. Перинатологія і педіатрія. 2009;3:152-153.
188. Шостакович-Корецька ЛР, Кушнірова ОА, Литвин КЮ, Шевельова ОВ Визначення ризику розвитку ВЕБ-асоційованих лімфом у ВІЛ-

інфікованих пацієнтів. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція=
Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection. 2022;2:12-17.



НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
«УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ»
(УКРПАТЕНТ)

Оригіналом цього документа є електронний документ з ідентифікатором:

CR0212111121

Для отримання оригіналу документа необхідно:

1. Перейти за посиланням: <https://sis.ukrpatent.org>
2. Обрати пункт меню «СЕРВІСИ» «Отримати оригінал документу».
3. Вказати ідентифікатор документу та натиснути на кнопку «Завантажити».

Цей ідентифікатор є конфіденційною інформацією,
не повідомляйте його нікому

109336

Заявка № с202107867
Вик. Романова Н. П.
Тел. +38(044)498-3856

CERTIFICATE BLANK

МІНІСТЕРСТВО
ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ



УКРАЇНСЬКИЙ ЦЕНТР НАУКОВОЇ
МЕДИЧНОЇ ІНФОРМАЦІЇ ТА
ПАТЕНТНО-ЛІЦЕНЗІЙНОЇ РОБОТИ
/Укрмедпатентінформ/

04071, м. Київ,
вул. Межигірська, 43
моб. тел. (+38098) 068-85-92
www.ukrmedpatentinform.com.ua,
e-mail: minfi@ukr.net

MINISTRY
OF PUBLIC HEALTH OF
UKRAINE

UKRAINIAN CENTRE OF
SCIENTIFIC MEDICAL
INFORMATION AND PATENT
LICENCE PROVISION

м. Київ, вул. Межигірська, 43, room 407
04071, Kyiv, Ukraine
tel. +38098 06885 924
e-mail: minfi@ukr.net
www.ukrmedpatentinform.com.ua

«ЗАТВЕРДЖЕНО»

В.о. директора Укрмедпатентінформ

О. В. Мислицький

«___» _____ 2021 р.

РЕСЕСТР

обов'язкової розсилки інформаційного листа № 170 -2021 р. за назвою:
«МАТЕМАТИЧНЕ ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ ІНФЕКЦІЙНОГО МОНОНУКЛЕОЗУ,
ВИКЛИКАНОГО ВІРУСОМ ЕПШТЕЙНА-БАРР»

від «___» _____ р.

№ п/п	ОТРИМУВАЧ	АДРЕСА	К-ть прим.
1	Медичний департамент Управління фармацевтичної діяльності та якості фармацевтичної продукції Управління громадського здоров'я	вул. Грушевського 7, м. Київ, 01601 вул. Грушевського 7, м. Київ, 01601 вул. Грушевського 7, м. Київ, 01601	1
2	Винний державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет»	площа Тютюньова, 2, м. Чернівці, 58002	1
3	Винний державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія»	вул. Шевченка, 23, м. Полтава, 36011	1
4	Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова	вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018	1
5	ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти» МОЗ України	бульвар Ватеро, 20, м. Запоріжжя, 69096	1
6	ДЗ «Луганський державний медичний університет»	вул. Будівельників, 32, Луганська область м. Рубіжне, 93000	1
7	Державний вищий навчальний заклад «Івано-Франківський національний медичний університет»	вул. Гашина, 2, м. Івано-Франківськ, 76018	1
8	Державний вищий навчальний заклад «Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського» МОЗ України	Майдан Воли, 1, м. Тернопіль, 46001	1
9	ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»	вул. Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044	1
10	Донецький національний медичний університет ім. М. Горького	бульвар Матисовичів, 39, корп. 2, м. Краматорськ, 84331	1
11	Запорізький державний медичний університет	проспект Мазеєвського, 26, м. Запоріжжя, 69035	1
12	Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького	вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010	1
13	Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика	вул. Дорогожича, 9, м. Київ, 04112	1
14	Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця	вул. Бульвар Шевченка, 13, м. Київ, 01601	1
15	Національний фармацевтичний університет	вул. Пушкінська, 53, м. Харків, 61002	1
16	Одеський національний медичний університет	Валіковський провулок, 2, м. Одеса, 65062	1
17	Харківська медична академія післядипломної освіти	вул. Амосова, 58, м. Харків, 61176	1
18	Харківський національний медичний університет	проспект Пушкіна, 4, м. Харків, 61022	1
19	ДВНЗ «Ужгородський Національний університет», Медичний факультет	вул. Народна, 3, м. Ужгород, 88000	1
20	Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна	Майдан Свободи, 6, м. Харків, 61000	3
21	Науково-дослідні установи МОЗ України		
21	ДП «Український науково-дослідний центр з проблем гігієни харчування МОЗ України»	вул. Чигорина, 18, м. Київ, 01042	1
22	ДП «Державний експертний центр МОЗ України»	вул. Уніковського, 40, м. Київ, 03151	1
23	ДП «Український науково-дослідний інститут медицини транспорту МОЗ України»	вул. Клавдійський умі, 13-а, м. Київ, 01021	1
24	ДП «Український науково-дослідний інститут промислової медицини»	вул. Виноградська, 40, м. Кришай Рі, 50096	1
25	ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України»	вул. Чернівецька 28/1, м. Київ, 01135	1
26	ДУ «Український інститут стратегічних досліджень МОЗ України»	вул. Восток-Донецький, 3, корпус 10-А, м. Київ 02099	1
27	ДП «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та літньої безпеки ім. акад. Л.І. Мельника МОЗ України»	вул. Героїв Оборони, 6, м. Київ, 03127	1
28	Координаційний центр з трансплантатів органів, тканин і клітин МОЗ України	вул. Клавдійський умі, 13а, м. Київ, 01021	1
29	ДУ «Львівський науково-дослідний інститут епідеміології та гігієни МОЗ України»	вул. Зелена, 12, м. Львів, 79005	1
30	Національний інститут раку	вул. Ломоносова, 33/43, м. Київ, 03022	1
31	ДУ «Науково-практичний медичний центр «Реабілітація» МОЗ України»	вул. Вешняковська, 10, м. Ужгород, 88000	1
32	ДУ «Український державний науково-дослідний інститут медико-соціальних проблем інвалідності МОЗ України»	Провулок Федосія Мазаревського, 1-а, м. Дніпро, 49027	1
33	ДУ «Український науково-дослідний інститут медичної реабілітації та курортології МОЗ України»	Лермонтовський провулок, 6, м. Одеса, 65014	1
34	Український науково-дослідний інститут соціальної і судової психіатрії та наркології»	вул. Фрунзе, 103, м. Київ, 04080	1

	МОЗ України		
35	ДУ «Український науково-дослідний протитумовий інститут ім. І.І. Мечникова» МОЗ України	вул. Церковна, 2/4, м. Одеса, 65003	1
36	ДЗ «Український науково-практичний центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф» МОЗ України	вул. Братиславська, 3, м. Київ, 02166	1
37	Український науково-практичний центр ендокриної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України	вул. Клевський узвіз, 13-а, м. Київ, 01021	1
Науково-дослідні установи НАМН та НАН України			
38	ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»	проспект Слобожанський, 96, м. Дніпро, 49074	1
39	ДУ «Інститут медицини праці НАМН України»	вул. Савкаганського, 75, м. Київ, 01033	1
40	ДУ «Науково-практичний центр променевої діагностики НАМН України»	вул. П. Майбороди, 32, м. Київ, 04050	1
41	ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України»	вул. Артема, 10, м. Харків, 61002	1
42	ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України»	вул. Вишгородська, 67, м. Київ, 04114	1
43	ДУ «Інститут громадського здоров'я ім. О.М. Марзоси НАМН України»	вул. Попудренка, 50, м. Київ -94, 02094	1
44	ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України»	вул. Чернишевського, 7/9, м. Харків, 61057	1
45	ДУ «Інститут ендокринології та обшару речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»	вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114	1
46	ДУ «Інститут ендокринології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громадського НАМН України»	вул. М. Амосова, 5, м. Київ, 03038	1
47	ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Грайворона НАМН України»	вул. Пушкінська, 82, м. Харків, 61024	1
48	ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України»	вул. Акад. Павлова, 46, м. Харків, 61068	1
49	ДУ «Інститут нефрології НАМН України»	вул. Дмитрівська, 17-а, м. Київ, 04050	1
50	ДУ «Інститут онкофармакології ім. О.С. Коломійченка НАМН України»	вул. Зоологічна, 3, м. Київ, 03057	1
51	ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України»	проспект Ювілейний, 52-а, м. Харків, 61153	1
52	ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»	Французький бульвар, 49/51, м. Одеса, 61061	1
53	ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України»	вул. Герарда Чудинця, 45, м. Львів, 79044	1
54	ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М.І. Ситенка НАМН України»	вул. Пушкінська, 80, м. Харків, 61024	1
55	ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України»	вул. Платона Майбороди, 8, м. Київ, 04050	1
56	ДУ «Інститут стоматології НАМН України»	вул. Ринельська, 11, м. Одеса, 65026	1
57	ДУ «Інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України»	проспект Постишева, 2-а, м. Харків, 61039	1
58	ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»	вул. Бульварно-Кудрявська, 27, м. Київ, 01601	1
59	ДУ «Інститут урології НАМН України»	вул. Ю. Конєвського, 9-а, м. Київ, 01053	1
60	ДУ «Науковий центр радіаційної медицини НАМН України»	вул. Мельникова, 53, м. Київ, 04050	1
61	ДУ «Національний інститут фізіотерії і акушперіології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»	вул. М. Амосова, 10, м. Київ, 03038	1
62	ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України»	вул. М. Берінського, 12, м. Київ, 04060	1
63	ДУ «Інститут генетики та регенеративної медицини НАМН України»	вул. Вишгородська, 67, м. Київ, 04114	1
64	ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії НАМН України»	в'їзд Балакірєва, 1, м. Харків, 61018	1
65	ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова НАМН України»	вул. Пушкінська, 14, м. Харків, 61057	1
66	ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України»	вул. Платона Майбороди, 32, м. Київ, 04050	1
67	ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України»	вул. Лисенка, 31-а, м. Львів, 79000	1
68	ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України»	вул. Євгена Полє, 14, м. Київ, 03057	1
69	ДУ «Науково-практичний центр ендокринології та ендокринної хірургії НАМН України»	вул. Мануйльського, 32, м. Київ, 04050	1
70	ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії ім. М.М. Амосова» НАМН України	вул. М. Амосова, 6, м. Київ, 03110	1
71	ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова» НАМН України	вул. Героя Севастополя, 80, м. Київ, 01680	1
72	Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України	вул. Народного ополчення, 5, м. Київ, 03151	1
73	Інститут експериментальної патології онкології та радіобіології ім. Р.С. Канєцького НАН України	вул. Васильківська, 45, м. Київ, 03022	1
74	Національний академічний інститут медичних наук України	вул. Герцена, 12, м. Київ, 04050	1
Структурні підрозділи з питань охорони здоров'я обласних, Київської міської державних адміністрацій, Державне управління справами			
75	Департамент охорони здоров'я Івано-Франківської обласної адміністрації	вул. Грушевського, 21, м. Івано-Франківськ, 76004	1
76	Департамент охорони здоров'я Вінницької обласної адміністрації	вул. Хмельницьке шосе, 7, м. Вінниця, 21001	1
77	Управління охорони здоров'я Дніпропетровської обласної адміністрації	проспект Олександрівський, 2, м. Дніпро, 49004	1
78	Управління охорони здоров'я Житомирської обласної адміністрації	вул. Мала Бердичівська, 25, м. Житомир, 10014	1
79	Департамент охорони здоров'я Закарпатської обласної адміністрації	пл. Народна, 4, м. Ужгород, 88008	1
80	Департамент охорони здоров'я Запорізької обласної адміністрації	пр. Соборний, 164, м. Запоріжжя, 69017	1
81	Департамент охорони здоров'я Кіровоградської обласної адміністрації	вул. В. Чуйков, 74/42, м. Кропивницький, 25022	1
82	Департамент охорони здоров'я Київської міської державної адміністрації	вул. Прорізна, 19, м. Київ, 01003	1
83	Департамент охорони здоров'я Київської обласної адміністрації	вул. Степана Стріжбицького (Артема), 45, м. Київ, 04053	1
84	Управління охорони здоров'я Волинської обласної адміністрації	вул. Степана Бандери, 5, м. Луцьк, 43025	1
85	Департамент охорони здоров'я Львівської обласної адміністрації	вул. Котляревського, 3, м. Львів, 79005	1
86	Управління охорони здоров'я Миколаївської обласної адміністрації	вул. Стасюка, 18, м. Миколаїв, 54030	1
87	Департамент охорони здоров'я Одеської обласної адміністрації	вул. Канатна, 83, м. Одеса, 65107	1
88	Департамент охорони здоров'я Полтавської обласної адміністрації	вул. Стрілецька, 44, м. Полтава, 36011	1
89	Управління охорони здоров'я Рівненської обласної адміністрації	вул. 16 Липня, 38, м. Рівне, 33028	1
90	Управління охорони здоров'я Сумської обласної адміністрації	вул. Трьохма, 57, м. Суми, 40021	1
91	Управління охорони здоров'я Тернопільської обласної адміністрації	вул. Грушевського, 8, м. Тернопіль, 46021	1
92	Департамент охорони здоров'я Харківської обласної адміністрації	Майдан Свободи, 5, 9-й під'їзд, 3 поверх, м. Харків, 61022	1
93	Департамент охорони здоров'я Херсонської обласної адміністрації	вул. 295 Стрілецької дивізії, 21, м. Херсон, 73022	1
94	Департамент охорони здоров'я Хмельницької обласної адміністрації	вул. Шевченка, 46, м. Хмельницький, 29000	1
95	Департамент охорони здоров'я та медицини катастроф Черкаської обласної адміністрації	вул. Бульвар Шевченка, 185, м. Черкаси, 18002	1
96	Департамент охорони здоров'я Чернівецької обласної адміністрації	вул. Грушевського, 1, м. Чернівці, 58010	1
97	Управління охорони здоров'я Чернігівської обласної адміністрації	вул. Івана Мазепи, 1-Б, м. Чернівці, 14000	1
98	ДНУ «Науково-практичний центр ПКМ» Державне управління справами	Верхня вулиця, буд. 5, м. Київ, 01014	1
Наукові медичні бібліотеки			
99	Чернігівська ОНМБ	вул. Любечка, 7-Б, м. Чернівці, 14000	1
100	Черкаська ОНМБ	вул. Батюшкіна, 148, м. Черкаси, 18001	1
101	Хмельницька ОНМБ	вул. Шевченка, 46, м. Хмельницький, 29000	1
102	Харківська ОНМБ	вул. Суворова, 27, м. Харків, 73000	1
103	Сумська ОНМБ	вул. Петровічівська, 105, м. Суми, 40030	1
104	Рівненська ОНМБ	вул. Котляревського, 2, м. Рівне, 33028	1
105	Національна наукова медична бібліотека України	вул. Толстого, 7, м. Київ, 01033	1
106	Миколаївська ОНМБ	вул. Озерна, 12, м. Миколаїв, 54055	1
107	Кіровоградська ОНМБ	вул. Леоніда Кузнеця, 7, м. Кропивницький, 25015	1
108	Житомирська ОНМБ	вул. Пушкінська, 62, м. Житомир, 10002	1
109	Волинська ОНМБ	вул. Степана Бандери, 5, м. Луцьк, 43000	1
110	Національна бібліотека України імені В.І. Вернадського	пр. Гоголівський, 3, м. Київ, 03039	1

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
«УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ»
(УКРПАТЕНТ)

вул. Глязунова, буд. 1, м. Київ, 01601, тел.: (044) 494-05-05, факс: (044) 494-05-06
E-mail: office@ukrpatent.org, сайт: www.ukrpatent.org, код згідно з ЄДРПОУ 31032378

Р І Ш Е Н Н Я

ПРО РЕЄСТРАЦІЮ АВТОРСЬКОГО ПРАВА НА ТВІР

Державне підприємство «Український інститут інтелектуальної власності» розглянуло заяву
Павлікова Ксенія Вячеславівна, вул. Академіка Проскури, 5 А, кв. 79, м. Харків, 61085
(повне ім'я автора, адреса)

заявка від 1 листопада 2021 р. № с202107867

про реєстрацію авторського права на твір і прийняло рішення зареєструвати авторське право на твір
Науковий твір «Математичне прогнозування перебігу інфекційного мононуклеозу, викликаного вірусом Епштейна-Барр»; Павлікова Ксенія Вячеславівна, Лядова Тетяна Іванівна

(вид, повна, скорочена (за наявності) назва твору, повне ім'я, псевдонім (за наявності) автора (ів))

Внесення відомостей до Державного реєстру свідчить про реєстрацію авторського права на твір та видача свідоцтва будуть здійснені за умови сплати збору за оформлення і видачу свідоцтва про реєстрацію авторського права на твір відповідно до пункту 20 Порядку державної реєстрації авторського права і договорів, які стосуються права автора на твір, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 27 грудня 2001 р. № 1756 «Про державну реєстрацію авторського права і договорів, які стосуються права автора на твір».

Якщо протягом трьох місяців від дати одержання заявником рішення про реєстрацію авторського права на твір Державне підприємство «Український інститут інтелектуальної власності» не одержало документ про сплату збору за оформлення і видачу свідоцтва у розмірі та порядку, визначених законодавством, або копію документа, що підтверджує право на звільнення від сплати зазначеного збору, заявка вважається відхиленою і реєстрація авторського права та публікація відомостей про реєстрацію Державним підприємством «Український інститут інтелектуальної власності» не проводиться.

Генеральний директор



Андрій КУДІН

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
«УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ»
(УКРПАТЕНТ)

Оригіналом цього документа є електронний документ з ідентифікатором:

CR0210111121

Для отримання оригіналу документа необхідно:

1. Перейти за посиланням: <https://sis.ukrpatent.org>
2. Обрати пункт меню «СЕРВІСИ» «Отримати оригінал документу».
3. Вказати ідентифікатор документу та натиснути на кнопку «Завантажити».

Цей ідентифікатор є конфіденційною інформацією,
не повідомляйте його нікому

Додаток Б

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Проректор
з наукової роботи
Дніпровського державного
медичного університету
професор О.О. Гудар'ян
« _____ »

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів наукових досліджень аспіранта кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна
Павлікової К.В. в науково-педагогічний процес

Назва пропозиції для впровадження: «Роль імунних факторів та метаболічних розладів у розвитку та перебігу гострої Епштейн-Бар вірусної інфекції».

1. **Члени комісії:** д.м.н., проф. Степанський Д. О., доц. Шарун А.В., доц. Кошова І.П.

2. **Ким запропоновано:** аспірантом кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Павлікової К.В., площа Свободи, 4.

3. **Джерела інформації:**

1. Павлікова К.В. Прогнозування перебігу та наслідків інфекційного мононуклеозу, викликаного вірусом Епштейна-Барр. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2021;8:60-68. DOI: 10.26565/2617-409X-2021-8-06
2. Павлікова К.В., Лядова Т.І. Метаметичне прогнозування перебігу інфекційного мононуклеозу, викликаного вірусом Епштейна-Барр. Авторський науковий твір CR0212111121, дата реєстрації 11.11.2021р.
3. Лядова Т.І., Волобуєва О.В., Павлікова К.В., Сорокіна О.Г., Гололобова О.В., Козлов О.П. Дослідження динаміки показників імунної відповіді у хворих на інфекційний мононуклеоз, викликаний вірусом Епштейна-Барр. J. V. N. Karazin Khark. Nat. Univ., Ser. Med. 2019;38:39-48 DOI: 10.26565/2313-6693-2019-38-05
4. Лядова Т.І., Попов М.М., Волобуєва О.В., Сорокіна О.Г., Павлікова К.В. Особливості перебігу інфекційного мононуклеозу, викликаного вірусом Епштейна-Барр. Імунологія та алергологія: наука і практика. DOI: 10.37321/immunology.2022.1-2-07

Де і коли впроваджено: на кафедрі мікробіології, вірусології, імунології, епідеміології, медико-біологічної фізики та інформатики Дніпровського державного медичного університету в науково-педагогічний процес по темі: «Герпесвірусні інфекції».

Ефект впровадження: застосування результатів наукових досліджень Павлікової К.В. в науково-педагогічному процесі дозволяє розширити знання студентів щодо діагностики герпесвірусних інфекцій та розширює можливості до прогнозування тяжкого перебігу та розвитку ускладнень захворювання.

Зауваження та пропозиції: немає.

Голова комісії:

Члени комісії:

проф. Степанський Д.О.
доц. Шарун А.В..
доц. Кошова І.П.

протокол № 1 від 31.08.22

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

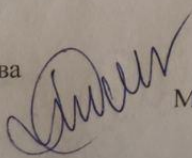

 Директор наукової роботи
 Харківського національного
 медичного університету
 проф. В.В. М'ясоєдов
 «1» січня 2022

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції:** Роль імунних факторів та метаболічних розладів у розвитку та перебігу гострої Епштейна-Барр вірусної інфекції.
2. **Ким і коли запропонований:** Кафедра інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н.Каразіна, Павлікова К.В.
3. **Джерело інформації:**
 1. Павлікова КВ. Прогнозування перебігу та наслідків інфекційного мононуклеозу, викликаного вірусом Епштейна-Барр. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2021;8:60-68. DOI: 10.26565/2617-409X-2021-8-06
 2. Pavlikova K, Liadova T, Volobueva O, Gololobova O, Vinnikova N. Clinical and immunological efficiency of different therapy regimens in patients with infectious mononucleosis caused by Epstein-Barr virus. Eureka: HS. 2021. Nov.30;(6):3. DOI:10.21303/2504-5679.2021.002177
 3. Лядова ТІ, Волобуєва ОВ, Павлікова КВ, Сорокіна ОГ, Гололобова ОВ, Козлов ОП. Дослідження динаміки показників імунної відповіді у хворих на інфекційний мононуклеоз, викликаний вірусом Епштейна-Барр. J. V. N. Karazin Khark. Nat. Univ., Ser. Med. 2019;38:39-48 DOI: 10.26565/2313-6693-2019-38-05
 4. Павлікова КВ, Лядова ТІ. Науковий твір «Математичне прогнозування перебігу інфекційного мононуклеозу, викликаного вірусом Епштейна-Барр». Акт на винахід №109336. 11.11.2021.
4. **Де і коли впроваджено:** в навчальний процес кафедри мікробіології, вірусології та імунології імені професора Д.П. Гриньова Харківського національного медичного університету (протокол № 1 від 12.01.2022р.).
5. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3):** застосування наукових досліджень Павлікової К.В. дозволить виявити групи ризику розвитку тяжких форм захворювання на ВЕБ-інфекцію та його ускладнень та вчасно розпочати імунопрофілактичні заходи.
6. **Зауваження, пропозиції:** немає

Відповідальний за впровадження

завідувач кафедри мікробіології,
 вірусології та імунології ім. проф. Д.П. Гриньова
 д.мед.н., професор


 Мішина М. М.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Проректор з наукової роботи
Львівського національного
медичного університету
ім. Данила Галицького
проф. А.Й. Наконечний

«11» жовтня 2022

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції** : Роль імунних факторів та метаболічних розладів у розвитку та перебігу гострої Епштейна-Барр вірусної інфекції.
2. **Ким і коли запропонований**: Кафедра інфекційних хвороб та імунології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н.Каразіна, Павлікова К.В.
3. **Джерело інформації**:
 1. Павлікова КВ. Прогнозування перебігу та наслідків інфекційного мононуклеозу, викликаного вірусом Епштейна-Барр. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2021;8:60-68. DOI: 10.26565/2617-409X-2021-8-06
 2. Pavlikova K, Liadova T, Volobueva O, Gololobova O, Vinnikova N. Clinical and immunological efficiency of different therapy regimens in patients with infectious mononucleosis caused by Epstein-Barr virus. Eureka: HS. 2021Nov.30;(6):3. DOI: 10.21303/2504-5679.2021.002177
 3. Лядова ТІ, Волобуєва ОВ, Павлікова КВ, Сорокіна ОГ, Гололобова ОВ, Козлов ОП. Дослідження динаміки показників імунної відповіді у хворих на інфекційний мононуклеоз, викликаний вірусом Епштейна-Барр. J. V. N. Karazin Khark. Nat. Univ., Ser. Med. 2019;38:39-48 DOI: 10.26565/2313-6693-2019-38-05
 4. Павлікова КВ, Лядова ТІ. Науковий твір «Математичне прогнозування перебігу інфекційного мононуклеозу, викликаного вірусом Епштейна-Барр». Акт на винахід №109336. 11.11.2021..

Де і коли впроваджено: в науковий та навчальний процеси клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету ім. Д. Галицького (протокол № 4 від 11.10. 2022р.).

4. **Результати застосування методу за період** з 20.09.2021р. по 30.09.2022р.
5. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3)**: застосування наукових досліджень Павлікової К.В. дозволить виявити групи ризику розвитку тяжких форм захворювання на ВЕБ-інфекцію та його ускладнень та вчасно розпочати імунопрофілактичні заходи.
6. **Зауваження, пропозиції**: немає

Відповідальний за впровадження

д.мед.н., професор, завідувач кафедри клінічної імунології та алергології ім. Д. Галицького

Чопяк В.В.

Протокол № 4 від 11.10. 2022р.

Додаток Д

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Ректор Львівського національного
медичного університету
імені Данила Галицького
академік НАМН України
Борис ЗІМЕНКОВСЬКИЙ



“27” вересня 2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Роль імунних факторів та метаболічних розладів у розвитку та перебігу гострої Епштейн-Бар вірусної інфекції».
2. **Установа-розробник:** Кафедра інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна, Павлікова К.В.
3. **Джерело інформації:**
 1. Павлікова К.В. Прогнозування перебігу та наслідків інфекційного мононуклеозу, викликаного вірусом Епштейна-Барр. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2021;8:60-68. DOI: 10.26565/2617-409X-2021-8-06
 2. Павлікова К.В., Лядова Т.І. Метаметичне прогнозування перебігу інфекційного мононуклеозу, викликаного вірусом Епштейна-Барр. Авторський науковий твір CR021211121, дата реєстрації 11.11.2021р.
 3. Лядова Т.І., Волобуєва О.В., Павлікова К.В., Сорокіна О.Г., Гололобова О.В., Козлов О.П. Дослідження динаміки показників імунної відповіді у хворих на інфекційний мононуклеоз, викликаний вірусом Епштейна-Барр. J. V. N. Karazin Khark. Nat. Univ., Ser. Med. 2019;38:39-48 DOI: 10.26565/2313-6693-2019-38-05
 4. Лядова Т.І., Попов М.М., Волобуєва О.В., Сорокіна О.Г., Павлікова К.В. Особливості перебігу інфекційного мононуклеозу, викликаного вірусом Епштейна-Барр. Імунологія та алергологія: наука і практика. DOI: 10.37321/immunology.2022.1-2-07
4. **Місце впровадження:** кафедра пропедевтики педіатрії та медичної генетики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького
5. **Термін впровадження:** з квітня 2021 року.
6. **Форма впровадження:** впроваджено в навчальний процес для студентів 3 та 5 курсів медичного та стоматологічного факультетів Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.
7. **Зауваження та пропозиції:** немає

Пропозиція для впровадження обговорена та затверджена на методичному засіданні кафедри пропедевтики педіатрії та медичної генетики № 1 від 2022 року

Відповідальний за впровадження:
доцент кафедри пропедевтики педіатрії
та медичної генетики

Завідувач кафедри
пропедевтики педіатрії
та медичної генетики, професор

Ірина КУЧУКОВСЬКА

Олена КУЧУКОВСЬКА



Додаток Е

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Генеральний директор ОКНП
«Чернівецька лікарня швидкої
медичної допомоги» м.Чернівці
Грушко О.І.
“ ” 2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Роль імунних факторів та метаболічних розладів у розвитку та перебігу гострої Епштейн-Бар вірусної інфекції».
2. **Установа-розробник:** Кафедра інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна, Павлікова К.В.
3. **Джерело інформації:**
 1. Павлікова К.В. Прогнозування перебігу та наслідків інфекційного мононуклеозу, викликаного вірусом Епштейна-Барр. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2021;8:60-68. DOI: 10.26565/2617-409X-2021-8-06
 2. Павлікова К.В., Лядова Т.І. Метаметичне прогнозування перебігу інфекційного мононуклеозу, викликаного вірусом Епштейна-Барр. Авторський науковий твір CR0212111121, дата реєстрації 11.11.2021р.
 3. Лядова Т.І., Волобуєва О.В., Павлікова К.В., Сорокіна О.Г., Гололобова О.В., Козлов О.П. Дослідження динаміки показників імунної відповіді у хворих на інфекційний мононуклеоз, викликаний вірусом Епштейна-Барр. J. V. N. Karazin Khark. Nat. Univ., Ser. Med. 2019;38:39-48 DOI: 10.26565/2313-6693-2019-38-05
 4. Лядова Т.І., Попов М.М., Волобуєва О.В., Сорокіна О.Г., Павлікова К.В. Особливості перебігу інфекційного мононуклеозу, викликаного вірусом Епштейна-Барр. Імунологія та алергологія: наука і практика. DOI: 10.37321/immunology.2022.1-2-07
4. **Місце впровадження:** впроваджено в клінічну практику І терапевтичного відділення ОКНП «Чернівецька лікарня швидкої медичної допомоги» м.Чернівці
5. **Термін впровадження:** з листопада 2021 року
6. **Ефективність впровадження:** застосування наукових досліджень Павліковою К.В. дозволяє оптимізувати вивчення клініко-лабораторних показників та особливостей імунної реакції, особливостей розвитку та перебігу гострої Епштейн-Бар вірусної інфекції, дозволяє виявлення груп ризику розвитку тяжкого перебігу захворювання та ускладнень, а також за необхідністю вчасно проводити імунокорегуючі заходи серед пацієнтів.
7. **Зауваження та пропозиції:** немає

Відповідальний за впровадження:

Завідувач І терапевтичного відділення



Холоденко Т.В.

Додаток Г



МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ імені В. Н. КАРАЗІНА
МЕДИЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ
майдан Свободи, буд. 6, м. Харків, 61022, Україна
Тел./факс: (057) 707-54-50
E-mail: med@karazin.ua Web: www.medicine.karazin.ua



ЗАТВЕРДЖУЮ

в.о. декана

проф. д. мед. н. Тетяна ЛЯДОВА

« 11 жовтня » 2022 р.



АКТ ЕКСПЕРТИЗИ

первинної документації дисертації
асистента кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології Харківського
національного університету імені В.Н. Каразіна

Павлікової Ксенії Вячеславівни

на здобуття наукового ступеня – доктор філософії з галузі знань 22 – «Охорона
здоров'я» за спеціальністю 222 – «Медицина»

на тему: «Роль імунних факторів та метаболічних розладів у розвитку та перебігу
гострої Епштейна-Барр вірусної інфекції, тактика ведення хворих».

Експертна група у складі:

Голова комісії:

ШЕРСТЮК Сергій Олексійович, д. мед. н., професор, завідувач кафедри анатомії людини;

Секретар: ЗУБОВА Євгенія Олегівна, к. мед. н., доцент кафедри анатомії людини;

Члени комісії:

МАРТИНЕНКО Олександр Віталійович, д. фіз.-мат. н., професор кафедри гігієни та соціальної медицини;

БИЧКОВ Сергій Олександрович, д. мед. н., професор кафедри хірургічних хвороб;

КОЗЛОВ Олександр Петрович, к. мед. н., доцент кафедри загальної та клінічної імунології та алергології;

ВОВК Кіра Віталіївна, к. мед. н., доцент кафедри загальної практики – сімейної медицини, перевірила наявність та достовірність первинної документації, такої як:

№ п/п	Перелік документації	Позначка про наявність документації
1	Журнал реєстрації тематичних хворих (пронумерований, прошитий, із підписом наукового керівника, підписом декана медичного факультету ХНУ імені В.Н. Каразіна, завіреним печаткою, підписом заступника головного лікаря КНП ХОР Обласна Клінічна Інфекційна Лікарня, завіреним печаткою).	ТАК
2	Індивідуальні картки на кожного тематичного хворого, в яких міститься інформація про скарги хворих, анамнез хвороби та життя, результати об'єктивного дослідження та ін.	100
3	Журнали обліку лабораторних досліджень тематичних хворих який містить такі дослідження (пронумерований, прошитий, із підписом наукового керівника, підписом декана медичного факультету ХНУ імені В.Н. Каразіна, завіреним печаткою, підписом заступника головного лікаря КНП ХОР Обласна Клінічна Інфекційна Лікарня, завіреним печаткою).	ТАК
	Еритроцити	110
	Гемоглобін	110
	Гематокрит	110
	Лейкоцити	110
	Еозинофіли	110
	Нейтрофіли	110
	Лімфоцити	110
	Моноцити	110
	Загальний білок	110
	Білірубін	110
	Аспарагінової трансамінази	110
	Аланінової трансамінази	110
	Атипові мононуклеари	110
	Сечовина	110
	Креатинін	110
	Тромбоцити	110
	Протромбінового індексу	110
	Фібриноген	110
	Na+	110
	K+	110

	СІ-	110
		110
	ШОЕ	110
	EBV-VCA	110
	EBV-EA	110
	EBNA	110
	Глюкоза	110
	Питома вага	110
	МСР-1	100
	ІЛ-1бета	100
	ІЛ-2	100
	ІЛ-4	100
	ІЛ-6	100
	ІЛ-10	100
	ІЛ-15	100
	ІЛ-18	100
	TNF- α	100
	анти-ВГА-IgM	100
	анти-ЦМВ- IgM	100
	анти-Токсо-IgM	100
	HBsAg	100
	анти-HCV-total	100
	анти-ВІЛ-1+2-total	100
	ПОЛ	108
	Малоновий діальдегід	108
	Дієнові кон'югати	108
	Глутатіон крові	108
4	Копії сторінок історії хвороби тематичних хворих.	100
5	Договір про науково-практичне співробітництво між ХНУ імені В.Н. Каразіна та КНП ХОР Обласною Клінічною Інфекційною Лікарнею	ТАК
6	Матеріали статистичної обробки даних проведеного дослідження.	ТАК

Інформація щодо хворих та результатів їх обстеження, яка мається в документації дисертанта (індивідуальних картках хворих, журналах обліку досліджень), відповідає даним історій хвороби (номера історій хвороби, дати госпіталізації, діагнози, показники лабораторних та інструментальних досліджень). Отримані результати занесені в журнали повністю, відповідають записам в індивідуальних картках. Комісія підтверджує відповідність наданих у дисертації даних та існуючих у журналах. Дисертант виконав комплексне клініко-лабораторне обстеження

пацієнтів в гострому періоді середнього ступеня тяжкості. Отримані результати дослідження відображено в вихідних та зведених таблицях.

Дослідження проведені на апаратурі, яка пройшла метрологічний контроль, що засвідчено відповідним актом метрологічної експертизи.

Джерела літератури, що були проаналізовані у дисертації, представлені у вигляді конспектів, статей вітчизняної та зарубіжної літератури чи копій статей, методичних рекомендацій, монографій.

Опубліковані праці представлені комісії у вигляді статей у журналах (збірниках), або в вигляді їх фотокопій.

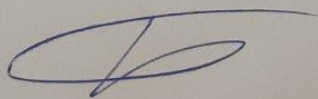
Таким чином зроблена перевірка показала повну вірогідність даних. Зауважень, щодо первинної документації немає. Викладений у дисертації матеріал отримано внаслідок обробки та вивчення достовірних первинних документів, приведені дані виявилися відповідними первинним документам у повній мірі.

Пропозиції експертної групи щодо видачі експертного заключення комісії: Запропоновано признати стан первинної документації дисертаційної роботи на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 – «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» Павлікової Ксенії Вячеславівни задовільним.

Висновок: Дисертаційна робота на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 – «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» Павлікової Ксенії Вячеславівни на тему «Роль імунних факторів та метаболічних розладів у розвитку та перебігу гострої Епштейна-Барр вірусної інфекції, тактика ведення хворих» виконана на дійсному матеріалі, первинна документація знаходиться у задовільному стані та відповідає сучасним вимогам, що висуваються до первинної документації.

Дата перевірки _____

Голова комісії
д. мед. н., професор



ШЕРСТЮК С. О.

Секретар
к. мед. н., доцент



ЗУБОВА С. О.

Додаток І

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генера́льний директор

ММЦ "Родина"

Хатик Т.Я.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження :**
Клініко-імунологічна ефективність різних схем терапії у хворих на інфекційний мононуклеоз викликаний вірусом Епштейна-Барр.
2. **Ким і коли запропонований:** м.Харків , Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, пл.Свободи 4, медичний факультет, Кафедра інфекційних хвороб та клінічної імунології .
3. **Джерело інформації:** Матеріали кандидатської дисертації на тему : «Роль імунних факторів та метаболічних розладів у розвитку та перебігу гострої Епштейна-Барр вірусної інфекції, тактика ведення хворих»
4. **Де і коли впроваджено:** консультативно-поліклінічне відділення ММЦ "Родина".
5. **Загальна кількість спостережень :** 18 пацієнтів
6. **Результати застосування методу за період з 20.11.2021р. по 20.09.2022р.**
Позитивна 15 хворих
Непевна 3
Негативна 0
7. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3):** Для корекції імунних порушень у хворих на ІМ, викликаний ВЕБ обґрунтована доцільність застосування у складі комплексної терапії препарату нуклекс (рибонуклеїнова кислота) (250 мг) по 2 капсули 3 рази на добу протягом 14 днів та валацикловір (500 мг) у дозі 1000 мг (2 табл.) 3 рази на добу протягом 14 днів ,та оцінки ефективності проведеної терапії.
8. **Зауваження, пропозиції:** Запропонований спосіб комплексного лікування гострих форм ВЕБ-інфекції заслуговує на впровадження в практику .

Відповідальний за впровадження :

зав. консультативно-поліклінічним
відділенням

 Ломіковська М.П.
Дата «10» 10 2022р.