

АНОТАЦІЯ

Білокобила С.О. Клініко-лабораторні особливості та діагностична значимість імунологічних змін в прогнозуванні перебігу кору у дорослих. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (22 «Охорона здоров'я»). - Запорізький державний медичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2022.

Запорізький державний медичний університет МОЗ України, м. Запоріжжя, 2022.

З метою підвищення ефективності прогнозування перебігу кору у дорослих на підставі з'ясування клініко-лабораторних особливостей та діагностичної значущості імунологічних змін було проведено комплексне обстеження 175 дорослих хворих на кір, які лікувалися в Комунальній установі «Обласна інфекційна клінічна лікарня» у сезонності 2017-2019 р.р. Спеціальні дослідження включали визначення IgM та IgG до вірусу кору, вмісту IFN- γ , TNF- α в сироватці крові методом ІФА на базі Навчально-лабораторного центру Запорізького державного медичного університету.

Серед включених в дослідження хворих на кір було 94 жінки та 81 чоловік. Вік хворих був від 18 до 58 років. При постановці діагнозу кір користувалися критеріями ВООЗ (2013): у 32,6 % хворих випадок кору був лабораторно підтверджений наявністю позитивного результату дослідження IgM проти вірусу кору, у 24,6 % пацієнтів кір діагностовано як епідеміологічно пов'язаний випадок кору, у 42,8 % пацієнтів діагноз кору відповідав критеріям клінічно сумісного діагнозу. Усі хворі включені в дослідження за випадковою ознакою та інформованою письмовою згодою.

Серед дорослих хворих на кір переважали пацієнти із середньотяжким перебігом захворювання (84,6 %). Медіана віку у дорослих хворих на кір з тяжким перебігом була в 1,3 рази вище, ніж у пацієнтів з середньотяжким перебігом ($p=0,005$). Аналіз клінічного перебігу кору у дорослих встановив, що такі ознаки катарального синдрому як різі в очах ($p=0,001$), осиплість

голосу ($p=0,004$) та збереження позитивного симптому Філатова-Копліка в періоді висипу ($p=0,04$) частіше зберігалися при тяжкому перебігу, ніж при середньотяжкому. В клінічній симптоматиці кору, окрім характерного плямисто-папульозного висипу, мали місце ознаки диспепсичного синдрому, частота розвитку яких була вище при тяжкому перебігу, а саме, зниження апетиту ($p=0,001$), нудота ($p=0,0002$), блювота ($p=0,001$), діарея ($p=0,001$). При тяжкому перебігу кору, на відміну від середньотяжкого, в гемограмі частіше реєструвалася лімфопенія ($p=0,02$), паличкоядерний зсув ($p=0,005$) із більш високим підвищенням їх відносного рівня ($p<0,05$). При середньотяжкому перебігу навпаки, частіше, реєструвалися лейкопенія ($p=0,003$) та лімфоцитоз ($p=0,03$). При тяжкому перебігу частіше, ніж при середньотяжкому, було ураження печінки із синдромом цитолізу ($p=0,001$) й вищим рівнем активності АлАТ ($p<0,05$), та синдромом внутрішньопечінкового холестазу із підвищенням ГГТП ($p=0,04$) та вищого рівня ГГТП ($p<0,05$) і ЛФ ($p<0,05$).

Серед госпіталізованих дорослих хворих на кір пацієнтів частка хворих з ускладненим перебігом захворювання склала 72,6 %. Спектр ускладнень був представлений найчастіше ускладненнями з боку дихальної системи (88,2 %), зокрема гострим бронхітом (76,4 %) та негоспітальною пневмонією (11,8 %), а також ускладненнями з боку органів шлунково-кишкового тракту (70,9 %), зокрема гепатитом (58,3 %), ентеритом (11,8 %). Медіана віку у хворих на кір з ускладненнями була вище ($p=0,005$), порівняно із пацієнтами без ускладнень.

У пацієнтів без ускладнень продром виявився коротшим, ніж у хворих з ускладненнями ($p=0,001$). При цьому ускладнений перебіг характеризувався вищою гіпертермією ($p=0,001$), більшою виразністю катарального синдрому за рахунок частішої появи кашлю ($p=0,001$), різі в очах ($p=0,0001$), осиплості голосу ($p=0,0001$), частішим збереженням симптому Філатова-Копліка в періоді висипу ($p=0,01$) та більшої виразності диспепсичного синдрому за рахунок частішого зниження апетиту ($p=0,0001$) та розвитку діареї (13,4 %). Зміни в гемограмі за відсутністю ускладнень характеризувалися частішим розвитком лейкопенії ($p=0,04$) із вищим рівнем лімфоцитозу ($p=0,007$),

проте як при ускладненому перебігу частіше був паличкоядерний зсув ($p=0,006$). Ускладнення з боку печінки характеризувалося вищою активністю АЛАТ ($p=0,0001$) та ГГТП ($p=0,02$), порівняно із хворими без ускладнень кору.

У дорослих хворих на кір на $(4,8\pm 0,2)$ день захворювання серопозитивність з наявністю IgG до вірусу кору відзначалася в 71,6 % випадках. У хворих з тяжким перебігом кору при госпіталізації в зазначений термін частота серопозитивності за наявністю IgG до вірусу кору та вміст цих антитіл у сироватці крові мав тенденцію до нижчого рівня ($p>0,05$), порівняно із пацієнтами із середньотяжким перебігом хвороби. За умов вмісту IgG до вірусу кору при госпіталізації дорослих пацієнтів $\leq 21,56$ опт.од. ймовірність розвитку тяжкого перебігу кору є значимою ($AUC=0,636$, $p=0,042$).

Розвиток ускладнень частіше зафіксовано у серонегативних, ніж у серопозитивних пацієнтів ($p<0,01$). Розвиток таких ускладнень кору як негоспітальна пневмонія ($p<0,01$) та гепатит ($p<0,01$) асоціювався з найнижчим рівнем IgG до вірусу кору ($p<0,05$). За умов вмісту IgG до вірусу кору при госпіталізації дорослих пацієнтів $\leq 20,26$ опт.од. ($AUC=0,673$) ймовірність розвитку ускладнень кору є значимою ($p<0,01$), в тому числі стосовно негоспітальної пневмонії ($AUC=0,650$, $p=0,016$), гепатиту ($AUC=0,749$, $p<0,001$), ентериту ($AUC=0,649$, $p=0,04$).

У пацієнтів з тяжким перебігом кору вміст TNF- α в сироватці крові був найвищим та перевищував як відповідний показник здорових осіб ($p<0,05$), так й хворих на кір зі середньотяжким перебігом ($p<0,05$). Вищий рівень TNF- α в сироватці крові хворих на кір в період висипу асоціювався з тяжким перебігом захворювання (коефіцієнт гамма 0,38, $p=0,008$).

На момент госпіталізації дорослих хворих на кір в період висипу вміст IFN- γ в сироватці крові був вищим ($p<0,05$), ніж у здорових осіб, як у хворих з тяжким ($p<0,05$), так й з середньотяжким перебігом кору ($p<0,05$). В динаміці вміст IFN- γ в сироватці крові пацієнтів обох досліджуваних груп знижувався ($p<0,05$), та при виписці не відрізняється від здорових людей ($p>0,05$).

В період висипу кору за наявності ускладнень вміст TNF- α в сироватці крові в 11 разів перевищував як відповідний показник здорових осіб ($p < 0,05$), так й хворих на кір без ускладнень ($p < 0,05$), а за відсутності ускладнень не відрізнявся від показника здорових осіб ($p > 0,05$). Розвиток ускладнень кору асоціювався з вищим рівнем TNF- α в сироватці крові як при госпіталізації (гамма 0,77, $p = 0,003$), так і в динаміці через 10 діб (гамма 0,56, $p = 0,005$).

Вміст IFN- γ в сироватці крові дорослих хворих на кір при госпіталізації на $(4,8 \pm 0,2)$ день хвороби перевищував показники здорових осіб як за наявності ускладнень ($p < 0,05$), так й при неускладненому перебігу кору ($p < 0,05$). Найвищим був вміст IFN- γ у пацієнтів з ускладненим перебігом кору, перевищуючи відповідний показник у пацієнтів без ускладнень в 19,3 разів ($p < 0,05$). Високий рівень IFN- γ в сироватці крові асоціювався з розвитком ускладнень в період розпалу кору (коефіцієнт гамма 0,46, $p = 0,0001$).

Проведений ROC-аналіз встановив діагностичну цінність показника вмісту IFN- γ в сироватці крові дорослих хворих на кір щодо прогнозування розвитку ускладнень, а саме за умов вмісту IFN- γ в сироватці крові при госпіталізації дорослих пацієнтів $> 1,82$ pg/ml (AUC=0,682) ймовірність розвитку ускладнень кору була значимою ($p = 0,011$), а за умов вмісту IFN- γ в сироватці крові $> 1,90$ pg/ml (AUC=0,643) ймовірність розвитку ускладнень з боку органів дихальної системи була значимою ($p = 0,038$).

Наукова новизна одержаних результатів. Отримано нові наукові дані щодо діагностичної значимості імунологічних змін в прогнозуванні перебігу кору у дорослих. Доведено, що при госпіталізації вміст TNF- α в сироватці крові є найвищим у пацієнтів з тяжким перебігом ($p < 0,05$) та при розвитку ускладнень кору у дорослих ($p < 0,05$). Вищий рівень TNF- α в сироватці крові хворих на кір в період висипу асоціюється з тяжким перебігом (коефіцієнт гамма 0,38, $p = 0,008$), а також розвитком ускладнень як при госпіталізації (гамма 0,77, $p = 0,003$), так і в динаміці через 10 діб (гамма 0,56, $p = 0,005$). Вміст IFN- γ в сироватці крові є вищим ($p < 0,05$) у хворих з тяжким ($p < 0,05$), ніж з середньотяжким перебігом кору ($p < 0,05$), а за наявності

ускладнень перевищує в 19,3 разів ($p < 0,05$) відповідний показник у пацієнтів без ускладнень. Високий рівень INF- γ в сироватці крові асоціюється з розвитком ускладнень (коефіцієнт гамма 0,46, $p = 0,0001$). Доведено, що за умов вмісту INF- γ в сироватці крові при госпіталізації $> 1,82$ pg/ml (AUC=0,682; $p = 0,011$) ймовірність розвитку ускладнень кору є значимою, а при рівні $> 1,90$ pg/ml (AUC=0,643; $p = 0,038$) є висока ймовірність розвитку ускладнень з боку органів дихальної системи.

Уточнено наукові дані щодо прогностичної значущості наявності IgG до вірусу кору в оцінці ризику розвитку тяжкого перебігу та розвитку ускладнень кору у дорослих. Доведено, що наявність IgG до вірусу кору відзначається у 71,6 % хворих. За умов вмісту цих антитіл $\leq 21,56$ опт.од. ймовірність розвитку тяжкого перебігу кору є значимою (AUC=0,636, $p = 0,042$). Частота розвитку ускладнень залежить від серопозитивності та рівня антитіл IgG до вірусу кору, а саме ускладнення частіше розвиваються у серонегативних, ніж у серопозитивних пацієнтів ($p < 0,01$), а розвиток негоспітальної пневмонії ($p < 0,01$) та гепатиту ($p < 0,01$) асоціюються з найнижчим рівнем IgG до вірусу кору ($p < 0,05$). За умов вмісту IgG до вірусу кору $\leq 20,26$ опт.од. ймовірність розвитку ускладнень кору є значимою (AUC=0,673; $p < 0,01$) а саме негоспітальної пневмонії (AUC=0,650, $p = 0,016$), гепатиту (AUC=0,749, $p < 0,001$), ентериту (AUC=0,649, $p = 0,04$).

Доповнені наукові дані щодо спектру ускладнень кору у дорослих та особливостей клініко-лабораторних змін залежно від наявності ускладнень. Доведено, що частка дорослих хворих на кір з ускладненнями складає 72,6 %. Спектр ускладнень представлений найчастіше ускладненнями з боку дихальної системи (88,2 %), зокрема гострим бронхітом (76,4 %) та негоспітальною пневмонією (11,8 %), а також ускладненнями з боку органів шлунково-кишкового тракту (70,9 %), зокрема гепатитом (58,3 %), ентеритом (11,8 %). Ризик розвитку ускладнень залежить від віку ($p = 0,005$). Ускладнений перебіг кору у дорослих характеризується більш тривалим продромом ($p = 0,001$), вищим рівнем гіпертермії ($p = 0,001$), більшою виразністю

катарального синдрому за рахунок частішої появи кашлю ($p=0,001$), різі в очах ($p=0,0001$), осиплості голосу ($p=0,0001$), частішим збереженням симптому Філатова-Копліка в періоді висипу ($p=0,01$) та більшої виразності диспепсичного синдрому за рахунок частішого зниження апетиту ($p=0,0001$) та розвитку діареї (13,4 %). Зміни в гемограмі за відсутністю ускладнень характеризуються частішим розвитком лейкопенії ($p=0,04$) із вищим рівнем лімфоцитозу ($p=0,007$) та моноцитозу ($p=0,02$), проте як при ускладненому перебігу частішим є паличкоядерний зсув ($p=0,006$) із більшим рівнем паличкоядерних лейкоцитів ($p=0,0008$). За наявності ускладнень характерним є вища активність АЛАТ ($p=0,0001$) та ГГТП ($p=0,02$).

Практичне значення одержаних результатів. Рекомендовано практичним лікарям враховувати сучасні особливості перебігу кору у дорослих, а саме розвиток ускладнень у 72,6 %, спектр яких представлений ускладненнями з боку дихальної системи (88,2 %), зокрема гострим бронхітом (76,4 %) та негоспітальною пневмонією (11,8 %), а також ускладненнями з боку органів шлунково-кишкового тракту (70,9 %), зокрема гепатитом (58,3%) та ентеритом (11,8 %).

Рекомендовано визначати IgG до вірусу кору при надходженні дорослих пацієнтів з кором до стаціонару для виділення пацієнтів з високим ризиком розвитку тяжкого та ускладненого перебігу хвороби. За умов вмісту цих антитіл $\leq 21,56$ опт.од. вважати ризик розвитку тяжкого перебігу кору високим, а за умов вмісту $\leq 20,26$ опт.од. вважати високим ризик розвитку ускладнень кору, в тому числі негоспітальної пневмонії, гепатиту, ентериту.

Запропоновано визначати вміст INF- γ в сироватці крові при госпіталізації дорослих хворих на кір для виділення пацієнтів з високим ризиком формування ускладнень. За умов вмісту INF- γ в сироватці крові при госпіталізації $> 1,82$ pg/ml вважати ризик розвитку ускладнень кору високим, а при рівні $> 1,90$ pg/ml високим ризик розвитку ускладнень з боку органів дихальної системи (гострий бронхіт, негоспітальна пневмонія).

Публікації результатів дослідження. За матеріалами дисертації опубліковано 17 наукових праць, з них 8 статей, серед яких 7 - у фахових наукових виданнях України (5 статей відноситься до міжнародної наукометричної бази «Web of Science»); 1 стаття у науковому виданні зарубіжної країни, яка входить до Європейського Союзу (Польща); 9 тез у матеріалах конгресів та конференцій.

Ключові слова: *кір, вірусна інфекція, дорослі, провідні симптоми, сезонність, серологічна діагностика, ускладнення, гепатит, негоспітальна пневмонія, цитокіни, прогноз.*