



Міністерство охорони здоров'я України
Запорізький державний медичний університет
Міністерство охорони здоров'я України
Запорізький державний медичний університет

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

БІЛОКОБИЛА СВІТЛАНА ОЛЕКСАНДРІВНА

УДК 616.915-07-097.3-037-053.8

ДИСЕРТАЦІЯ

**КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ОСОБЛИВОСТІ ТА ДІАГНОСТИЧНА
ЗНАЧИМІСТЬ ІМУНОЛОГІЧНИХ ЗМІН В ПРОГНОЗУВАННІ
ПЕРЕБІГУ КОРУ У ДОРΟΣЛИХ**

222 – Медицина

22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

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

_____ С.О. Білокобила

Науковий керівник - **Рябокоть Олена Вячеславівна**, доктор медичних наук,
професор

Запоріжжя 2022

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.*

SUMMARY

Bilokobyla S.O. Clinical and laboratory features and diagnostic significance of immunological changes in predicting the course of measles in adults. – Manuscript.

Thesis submitted for a degree of a Doctor of Philosophy by speciality 222 «Medicine» (22 «Health care»). - Zaporizhzhia State Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2022.

Zaporizhzhya State Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhya, 2022.

In order to improve the effectiveness of predicting the course of measles in adults based on the clarification of clinical and laboratory features and the diagnostic significance of immunological changes, a comprehensive examination of 175 adult measles patients who were treated at the Municipal Institution "Regional Infectious Diseases Clinical Hospital" during 2017-2019 seasonality. Special studies included the determination of IgM to the measles virus, IgG to the measles virus, the content of IFN- γ , TNF- α in blood serum by the ELISA method on the basis of the Training and Laboratory Center of Zaporizhzhia State Medical University.

Among the measles patients included in the research, there were 94 women and 81 men. The age of the patients was from 18 to 58 years. WHO (2013) criteria were used for the diagnosis of measles, according to which in 32.6 % patients, the case of measles was laboratory confirmed by the presence of a positive result of IgM against the measles virus, in 24.6 % patients with measles was diagnosed as an epidemiologically related case of measles, in 42.8 % patients the diagnosis of measles respond the criteria of a clinically compatible diagnosis. All patients were included in the research on a random basis and informed written consent.

Among adult measles patients, people with a moderately severe course of the disease predominated (84.6 %). The median age of adult measles patients with a severe course was 1.3 times higher than that of patients with a moderately severe course ($p=0.005$). The analysis of the clinical course of measles in adults established that such signs of catarrhal syndrome as cutting in the eyes ($p=0.001$), hoarseness of

voice ($p=0.004$) and retention of a positive Filatov-Koplik symptom in during the rash period ($p=0.04$) more often persisted with a severe course of measles. In the clinical symptomatology of measles, in addition to the characteristic spotted-papular rash, there were signs of a dyspeptic syndrome, the frequency of which depended on the severity course of the disease were more often registered ($p=0.001$). In severe course of measles, in contrast to a moderate course, lymphopenia was more often recorded in the hemogram ($p=0.02$), the presence of rod-nuclear shift ($p=0.005$). In severe course liver damage was characterized by the development of cytolytic ($p=0.001$) and intrahepatic cholestasis syndrome ($p=0.04$).

Among hospitalized adult measles patients, the share of patients with a complicated course of the disease was 72.6 %. The spectrum of complications was most often represented by complications from the respiratory system (88.2 %), in particular acute bronchitis (76.4%) and community-acquired pneumonia (11.8 %), as well as complications from the organs of the gastrointestinal tract (70.9 %), in particular hepatitis (58.3 %), enteritis (11.8 %). The median age in patients with a complicated course was higher ($p=0.005$), then in patients without complications. Complicated course was characterized by higher hyperthermia ($p=0.001$), greater expressiveness of the catarrhal syndrome due to more frequent cough ($p=0.001$), cutting in the eyes ($p=0.0001$), hoarseness of voice ($p=0.0001$), more frequent preservation of the Filatov-Koplik symptom during the rash ($p=0.01$) and a greater expressiveness of the dyspeptic syndrome due to a more frequent decrease in appetite ($p=0.0001$) and the development of diarrhea (13.4 %). Indicators of the functional state of the liver in adult measles patients with complications were characterized by a higher activity of ALT ($p=0.0001$) and GGTP ($p=0.02$).

In adult patients with measles seropositivity with the presence of IgG to the measles virus was noted in 71.6% of cases. In patients with a severe course the frequency of seropositivity according to the presence of IgG to the measles virus and the content of these antibodies in blood serum tends to be lower ($p>0.05$) when hospitalized in the specified period, compared to patients with a moderate severe course of the disease. Under the conditions of IgG content to the measles virus



during hospitalization of adult patients ≤ 21.56 opt.units. the probability of developing a severe course of measles is significant (AUC=0.636, $p=0.042$).

The development of complications was more often recorded in seronegative than in seropositive patients ($p<0.01$). The development of such complications as community-acquired pneumonia ($p<0.01$) and hepatitis ($p<0.01$) was associated with the lowest level of IgG to the measles virus ($p<0.05$). Under the conditions of the IgG content to the measles virus during hospitalization of adult patients ≤ 20.26 opt.units. (AUC=0.673) the probability of developing measles complications is significant ($p<0.01$), including community-acquired pneumonia (AUC=0.650, $p=0.016$), hepatitis (AUC=0.749, $p<0.001$), enteritis (AUC=0.649, $p=0.04$).

In patients with a severe course of measles, the content of TNF- α in blood serum was the highest and exceeded the corresponding indicator of healthy individuals ($p<0.05$) and patients with measles with a moderate course ($p<0.05$). A higher level of TNF- α in the blood serum of measles patients during the rash was associated with a severe course of the disease (gamma coefficient 0.38, $p=0.008$).

At the time of hospitalization of adult patients with measles, the content of IFN- γ in blood serum was higher ($p<0.05$) than in healthy individuals, as in patients with severe ($p<0.05$) and moderate severe course of the disease ($p<0.05$). In dynamics, the content of IFN- γ in the blood serum of patients of both investigated groups decreased ($p<0.05$), compared to hospitalization, and at the time of discharge, it did not differ from the indicator of healthy people ($p>0.05$).

In the period of measles rash in the presence of complications, the content of TNF- α in blood serum was 11 times higher than the corresponding indicator of healthy individuals ($p<0.05$) and measles patients without complications ($p<0.05$), and in the absence of complications did not differ from the indicator of healthy individuals ($p>0.05$). The development of measles complications in adult patients was associated with a higher level of TNF- α in blood serum during hospitalization (gamma 0.77, $p=0.003$) and in the dynamics after 10 days (gamma 0.56, $p=0.005$).

The content of IFN- γ in the blood serum of adult patients exceeded the indicators of healthy individuals, as in the presence of complications ($p<0.05$) and



in the case of an uncomplicated course of measles ($p < 0.05$). The highest content of IFN- γ was found in patients with complications, exceeding the corresponding indicator in patients without complications by 19.3 times ($p < 0.05$). A high level of IFN- γ was associated with the development of complications during the outbreak of measles (gamma coefficient 0.46, $p = 0.0001$).

The performed ROC analysis established the diagnostic value of the IFN- γ content indicator in the blood serum of adult measles patients in terms of predicting the development of complications, namely under the conditions of the IFN- γ content during hospitalization of adult patients > 1.82 pg/ml (AUC=0.682) the probability of developing complications from measles was significant ($p = 0.011$), and under conditions of IFN- γ content > 1.90 pg/ml (AUC=0.643), the probability of developing complications from the respiratory system was significant ($p = 0.038$).

Scientific novelty of the obtained results. New scientific data were obtained regarding the diagnostic significance of immunological changes in predicting the course of measles in adults. It has been proven that the content of TNF- α is the highest in patients with a severe course ($p < 0.05$) and in the development of complications of measles in adults ($p < 0.05$). A higher level of TNF- α of measles patients during the rash is associated with a severe course (gamma coefficient 0.38, $p = 0.008$), as well as the development of complications during hospitalization (gamma 0.77, $p = 0.003$) and in the dynamics after 10 days (gamma 0.56, $p = 0.005$). The content of IFN- γ is higher ($p < 0.05$) in patients with severe ($p < 0.05$) than with moderately severe course of measles ($p < 0.05$), and in the presence of complications it exceeds 19.3 times ($p < 0.05$) the corresponding indicator in patients without complications. A high level of IFN- γ is associated with the development of complications (gamma coefficient 0.46, $p = 0.0001$). It has been proven that under the conditions of IFN- γ content in blood serum during hospitalization > 1.82 pg/ml (AUC=0.682; $p = 0.011$) the probability of developing measles complications is significant, and at a level > 1.90 pg/ml (AUC= 0.643; $p = 0.038$) there is a high probability of developing complications from the organs of the respiratory system.



Scientific data on the prognostic significance of the presence of IgG to the measles virus in assessing the risk of developing a severe course and complications of measles in adults have been clarified. It has been proven that the presence of IgG to the measles virus is noted in 71.6 % of patients. Under the conditions of the content of these antibodies ≤ 21.56 opt.units. the probability of developing a severe course of measles is significant (AUC=0.636, $p=0.042$). The frequency of development of complications depends on seropositivity and the level of IgG antibodies to the measles virus, namely, complications develop more often in seronegative than in seropositive patients ($p<0.01$), and the development of community-acquired pneumonia ($p<0.01$) and hepatitis ($p<0.01$) are associated with the lowest level of IgG to the measles virus ($p<0.05$). Under the conditions of IgG content to the measles virus ≤ 20.26 opt.units. the probability of developing measles complications is significant (AUC=0.673; $p<0.01$), including community-acquired pneumonia (AUC=0.650, $p=0.016$), hepatitis (AUC=0.749, $p<0.001$), enteritis (AUC=0.649, $p=0.04$).

Supplemented scientific data on the spectrum of complications of measles in adults and features of clinical and laboratory changes depending on the presence of complications. It has been proven that the share of adult measles patients with a complicated course of the disease is 72.6 %. The range of complications is most often represented by complications from the respiratory system (88.2 %), in particular acute bronchitis (76.4 %) and community-acquired pneumonia (11.8 %), as well as complications from the gastrointestinal tract (70.9 %), in particular hepatitis (58.3 %), enteritis (11.8 %). The risk of developing complications depends on age ($p=0.005$). The complicated course of measles in adults is characterized by a longer prodromal period ($p=0.001$), a higher level of hyperthermia ($p=0.001$), a greater expressiveness of the catarrhal syndrome due to the more frequent appearance of cough ($p=0.001$), cutting in the eyes ($p=0.0001$), hoarseness of voice ($p=0.0001$), more frequent preservation of the Filatov-Koplik symptom during the rash period ($p=0.01$) and greater expressiveness of the dyspeptic syndrome due to more frequent loss of appetite ($p=0.0001$) and the development of diarrhea (13.4 %).

Changes in the hemogram in the absence of complications are characterized by a more frequent development of leukopenia ($p=0.04$) with a higher level of lymphocytosis ($p=0.007$) and monocytosis ($p=0.02$), however, as with complicated course with more frequent rod-nuclear shift ($p=0.006$). Indicators of the functional state of the liver in adult patients with measles in the presence of complications are characterized by higher activity of ALT ($p=0.0001$) and GGTP ($p=0.02$).

The practical significance of the obtained results. Practitioners are recommended to take into account the modern features of the course of measles in adults, namely the development of complications in 72.6 %, the spectrum of which is mainly represented by complications from the respiratory system (88.2 %), in particular acute bronchitis (76.4 %) and community-acquired pneumonia (11.8 %), as well as complications from the gastrointestinal tract (70.9 %), including hepatitis (58.3 %) and enteritis (11.8 %).

It is recommended to determine IgG to the measles virus when adult patients with measles are admitted to the hospital in order to select patients with a high risk of developing a severe and complicated course of the disease. Under the conditions of the content of these antibodies ≤ 21.56 opt. units. consider the risk of developing a severe course of measles to be high, and under the conditions of the content ≤ 20.26 opt.od. consider a high risk of developing measles complications, including community-acquired pneumonia, hepatitis, and enteritis.

It is proposed to determine the content of INF- γ in blood serum during hospitalization of adult measles patients in order to select patients with a high risk of developing complications. Under the conditions of the content of INF- γ at hospitalization > 1.82 pg/ml, the risk of developing complications of measles is considered high, and with a level > 1.90 pg/ml, the risk of developing complications from the respiratory system is high.

Publications of research results. Based on the dissertation materials, 17 scientific papers were published, including 8 articles. Among them, 7 articles were published in the professional journals recommended by the Ministry of Education and Science of Ukraine, of which 5 were indexed in the “Web of Science” database;

1 paper was published in the foreign journal of European Union countries (Poland).
9 theses reports were published in the materials of international conferences and congresses.

Key words: *measles, viral infection, adults, leading symptoms, seasonality, serodiagnosis, complications, hepatitis, community-acquired pneumonia, cytokines, prognosis.*

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ НА ТЕМУ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Characteristics of serological profile in adult measles patients depending on the development of complications / S. O. Bilokobyla, O. V. Ryabokon, Yu. Yu. Riabokon, N. V. Onishchenko. *Запорожский медицинский журнал*. 2020. Т. 22, № 6 (123). С. 823–827. (Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку). <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2020.6.218457>

2. Dynamics of TNF- α and IFN- γ in adult patients with measles depending on the development of complications / S. O. Bilokobyla, O. V. Ryabokon, Yu. Yu. Riabokon, N. V. Onishchenko. *Запорожский медицинский журнал*. 2021. Т. 23, № 6. С. 834–838. (Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку). <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2021.6.237573>

3. Riabokon Yu.Yu., Bilokobyla S. O., Riabokon O. V. Clinical description of measles complications in adults in connection with changes in the functional state of the autonomic nervous system. *Патологія*. 2019. Т. 16, № 3 (47). С. 339–344. (Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку). <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2019.3.188835>

4. Riabokon Yu. Yu., Bilokobyla S. O., Riabokon O. V. Current course of measles in adult (a literature review). *Запорожский медицинский журнал*. 2019. Т. 21, № 5 (116). С. 697–701. (Дисертантом проведено аналіз літератури, підготовка статті до друку). <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2019.5.179480>

5. Clinical cases of measles in pregnant women / O. V. Ryabokon, N. H. Izbytska, S. O. Bilokobyla, T. Ye. Onishchenko, Yu.Yu. Riabokon. *Патологія*. 2020. Т. 17, № 2 (49). С. 269–274. (Дисертантом проведено аналіз літератури, аналіз клінічного випадку, підготовка статті до друку).

<https://doi.org/10.14739/2310-1237.2020.2.212815>

6. Особливості ураження печінки у дорослих хворих на кір залежно від тяжкості перебігу / О. В. Рябоконт, С. О. Білокобила, О. М. Фірюліна, Ю. Ю. Рябоконт. *Гепатологія*. 2019. № 1 (43). С. 47–55. (Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).

7. Сучасні клініко-лабораторні особливості кору у дорослих залежно від тяжкості перебігу / О. В. Рябоконт, С. О. Білокобила, Ю. Ю. Рябоконт, Н. В. Оніщенко. *Буковинський медичний вісник*. 2020. Т. 24, № 2 (94). С. 113–120. (Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку). <https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXIV.2.94.2020.51>

8. The dynamics of TNF- α and IFN- γ content in adult patients with measles depending on the severity of the disease / O. V. Riabokon, S. O. Bilokobyla, Yu. Yu. Riabokon, N. V. Onishchenko. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021. Vol. 11(04). P. 72–79. (Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку). <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2021.11.04.008>

9. Рябоконт О. В., Білокобила С. О. Клінічна характеристика перебігу кору в дорослих у сучасних умовах. *Актуальна інфектологія*. 2018. Т. 6, № 5 : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Актуальні інфекційні захворювання. Сучасні аспекти клініки, діагностики, лікування та профілактики» (29-30 листоп. 2018 р., м. Київ). С. 109–110. (Дисертантом

проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку).

10. Федько К. О., Білокобила С. О., Рябоконт О. В. Порівняльний аналіз перебігу кору у дорослих у епідемічні сезони 2012-2014 та 2017-2018 років. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації 2019* : зб. тез доп. наук.-практ. конф. з міжнар. участю молодих вчених та студентів (м. Запоріжжя, 13-17 трав. 2019 р.). Запоріжжя: ЗДМУ, 2019. С. 125. *(Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку).*

11. Функціональний стан вегетативної нервової системи у дорослих, хворих на кір, залежно від наявності ускладнень / С. О. Білокобила, О. В. Рябоконт, О. М. Фірюліна, Ю. Ю. Рябоконт. *Діагностика, лікування і профілактика інфекційних хвороб у період медичної реформи* : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. і пленуму ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів» (3-4 жовт. 2019 р., м. Кропивницький). Тернопіль : ТДМУ «Укрмедкнига». 2019. С. 11–13. *(Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку).*

12. Білокобила С. О., Рябоконт О. В., Рябоконт Ю. Ю. Особливості серологічного профілю у дорослих хворих на кір залежно від розвитку ускладнень. *Мечниковські читання - 2020* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю (5-6 листоп. 2020 р., м. Харків). С. 12–13. *(Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку).*

13. Випадок тяжкого перебігу кору у вагітної / С. О. Білокобила, О. В. Рябоконт, Н. Г. Ізбицька, Т. Є. Оніщенко, Ю. Ю. Рябоконт. *Медико-соціальні, правові проблеми репродуктивної медицини та ефективні шляхи їх подолання в умовах реформування медичної галузі України* : збірка тез Всеукр. наук.-

практ. конф. з міжнар. участю спільно з асоціацією гінекологів-ендокринологів України (23 жовт. 2020 р., м. Запоріжжя). Запоріжжя, 2020. С. 22–25. *(Дисертантом проведено аналіз літератури, аналіз клінічного випадка, підготовка тез до друку).*

14. Білокобила С. О., Рябоконт О. В., Рябоконт Ю. Ю. Взаємозв'язок серологічного профілю дорослих хворих на кір із розвитком ускладнень. *Актуальна інфектологія*. 2021. Т. 9, № 1 : матеріали третьої наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Інфекційні захворювання мандрівників. Сучасні виклики і стан проблеми в Україні» (12-13 бер. 2021 р., м. Одеса, Україна). С. 66–67. *(Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку).*

15. Білокобила С. О. Аналіз ураження печінки у дорослих хворих на кір. *Актуальні питання клінічної медицини* : матеріали XV Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених з міжнар. участю (19 листоп. 2021 р., м. Запоріжжя). Запоріжжя, 2021. С. 20–21.

16. Білокобила С. О. Вміст TNF- α та INF- γ у дорослих хворих на кір залежно від розвитку ускладнень. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації - 2021* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю молодих вчених та студентів (м. Запоріжжя, 15-16 квіт. 2021 р.). Запоріжжя, 2021. С. 42. *(Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку, усна доповідь на конференції).*

17. Білокобила С. О. Взаємозв'язок серологічного профілю дорослих хворих на кір із розвитком ускладнень. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації - 2022* : матеріали 82 Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю молодих вчених та студентів (м. Запоріжжя, 17 трав. 2022 р.). Запоріжжя, 2022. С. 11–12.

ЗМІСТ

Перелік умовних позначень, символів, скорочень	22
Вступ.....	23
Розділ 1 Сучасні уявлення про клініко-епідеміологічні особливості кору у дорослих, імунопатогенетичні механізми формування тяжкого перебігу та розвитку ускладнень	33
1.1 Сучасний стан епідеміології кору та клінічного перебігу захворювання у дорослих	33
1.2 Роль результатів серологічних досліджень в діагностиці кору та оцінці поствакцинального імунітету	43
1.3 Сучасні уявлення про імунопатогенетичні механізми розвитку кору та формування поствакцинального імунітету ...	47
Розділ 2 Матеріали та методи дослідження.....	57
2.1 Загальна клінічна та лабораторна характеристика дорослих хворих на кір та здорових осіб контрольної групи, включених в дослідження	57
2.2 Спеціальні методи дослідження	63
2.3 Методи статистичної обробки даних досліджень	67
Розділ 3 Клінічна та лабораторна характеристика дорослих хворих на кір залежно від тяжкості перебігу та наявності ускладнень	69
3.1 Клініко-параклінічна характеристика перебігу кору у дорослих залежно від тяжкості перебігу	69
3.2 Клініко-параклінічна характеристика перебігу кору у дорослих залежно від розвитку ускладнень	89
Розділ 4 Взаємозв'язки серологічних параметрів з тяжкістю перебігу та розвитком ускладнень у дорослих хворих на кір	107
4.1 Серологічний профіль у дорослих хворих на кір залежно від тяжкості перебігу	107

4.2 Серологічний профіль у дорослих хворих на кір залежно від розвитку ускладнень	111
Розділ 5 Параметри цитокінової регуляції у дорослих хворих на кір залежно від тяжкості перебігу та розвитку ускладнень	120
5.1 Динаміка вмісту TNF- α та IFN- γ у дорослих хворих на кір залежно від тяжкості перебігу захворювання	120
5.2 Динаміка вмісту TNF- α та IFN- γ у дорослих хворих на кір залежно від розвитку ускладнень	123
Розділ 6 Аналіз та узагальнення отриманих результатів.....	135
Висновки.....	148
Практичні рекомендації.....	151
Список використаних джерел.....	152
Додаток А Акти впровадження	171
Додаток Б Список публікацій	181
Додаток В Апробація результатів дисертації	185

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ

IFN	Інтерферон
IgM	Імуноглобуліни класу М
IgG	Імуноглобуліни класу G
TNF- α	Туморнекротизуючий фактор- α
АлАТ	Аланінамінотрансфераза
АсАТ	Аспартатамінотрансфераза
ВООЗ	Всесвітня організація охорони здоров'я
ГГТП	Гаммаглутамілтранспептидаза
ІФА	Імуноферментний аналіз
ЛФ	Лужна фосфатаза
ШОЕ	Швидкість осідання еритроцитів

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Кір є висококонтагіозною інфекцією вірусної етіології зі значним ризиком розвитку тяжких ускладнень [1]. Завдяки застосуванню вакцинації проти кору захворюваність на кір значно знизилася [2, 3] і на початку 2000-х років в Європейському регіоні Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) поставила за мету елімінацію кору, тобто припинення місцевої циркуляції вірусу кору [4]. Збільшення масштабів імунізації проти кору дозволило значно знизити рівні захворюваності та смертності від цієї інфекції. Якщо до впровадження вакцинації в світі щорічно реєструвалося 135 млн хворих на кір та більше 6 млн летальних випадків, то в період елімінації в 2016 році вперше в історії людства від кору загинуло менше 100 тис людей [5, 6]. До того ж, значно змінилася епідеміологія кору в країнах з високим рівнем імунізації, а саме кір перестала бути «дитячою» інфекцією. Проте ці країни залишаються під загрозою епідемічного неблагополуччя, оскільки в них завдяки тривалому періоду планової імунізації відбулася зміна епідеміології кору за рахунок збільшення серед захворілих дорослого населення [6]. В цих країнах у дорослих спостерігається зниження вмісту поствакцинальних протикорових IgG, при цьому можливі наслідки цього явища в період елімінації залишаються недостатньо з'ясованими [7]. Серологічні епідеміологічні дослідження в Україні щодо визначення серед населення найбільш незахищеної вікової групи дорослих виділили осіб від 16 до 30 років, оскільки тільки 78,1 % обстежених людей в цій віковій групі мали імунітет проти кору, що співпадало з високою питомою вагою цієї вікової категорії серед захворілих на кір [8]. Зазначене вище обумовлює необхідність з'ясування ролі серологічних показників у дорослих хворих на кір в формуванні особливостей перебігу хвороби.

У 2017-2018 роках у багатьох країнах світу було відзначено значне зростання захворюваності на кір [1, 9 - 15]. Суттєвою особливістю спалахів кору в останні роки стало переважання серед захворілих дорослих. В

Німеччині частка дорослих хворих на кір склала 52 % [11], в Італії 73 % хворих на кір були старше 15 років [12], в Бельгії 50 % пацієнтів були старше 15 років [13]. Переважання дорослих серед захворілих на кір відзначено не лише в країнах Європи. Так, в Шрі-Ланці частка пацієнтів від 12 до 29 років склала 73,3 % [14], а в Японії дорослі хворі віком від 15 до 29 років склали складали 45 % [15] від загальної кількості хворих на кір. Дані літератури свідчать, що перебіг кору у дорослих характеризується більш високим ризиком розвитку ускладнень, ніж у дітей [1, 16, 17]. Проте дані різних досліджень щодо частоти формування певних ускладнень кору у дорослих мають значні розбіжності. Вважається, що найчастішим ускладненням є розвиток пневмонії, проте за даними різних авторів частота розвитку пневмонії у дорослих хворих на кір варіює від 8,7 % [15] до 57,1 % [17]. Другим ускладненням кору у дорослих за частотою розвитку є ентерит, проте дані різних досліджень демонструють його розвиток від 0,7 % [15] до 81,0 % серед госпіталізованих пацієнтів [18]. Значно рідше в сучасних умовах вникають ускладнення з боку нервової системи з розвитком менінгіту (0,6 %) [15] або енцефаліту (1,4 %) [1], ураження підшлункової залози (2,5 %) [19], отиту (0,4 %) [15] тощо. Зазначене вище обумовлює необхідність проведення досліджень щодо уточнення спектру та частоти розвитку ускладнень кору у дорослих в сучасних умовах.

Імунопатогенетичні механізми розвитку ускладнень у хворих на кір залишаються недостатньо з'ясованими. Вважається, що вірус кору при проникненні до організму людини інфікує альвеолярні макрофаги та дендритні клітини в дихальних шляхах та в подальшому реплікується в місцевій лімфатичній тканині, а розвиток віремії, початок якої співпадає із появою клінічної симптоматики, призводить до системної дисемінації [20]. Протягом перших діб продромального періоду формується клітинно-опосередкована імунна реакція за участю Т-хелперів, що супроводжується продукцією прозапальних цитокінів, що призводить до появи висипу, а у частини пацієнтів й розвитку ускладнень [21]. Критичною проблемою у вивченні імунопатогенезу кору є розуміння так званого «парадоксу кору», а

саме прогресування захворювання до важкої імуносупресії ще до зникнення гострої вірусемії [22, 23]. Ризик розвитку ускладнень кору, з одного боку, корелює зі ступенем виразності імуносупресії, яка розвивається у хворих на кір. Проте з іншого боку, вірус кору здатний парадоксально викликати індукцію сильного вірус-індукованого специфічного імунітету, який в подальшому залишається позиттєво [24]. В формуванні імунної відповіді особливе значення має стан системи цитокінів – універсальної регуляторної мережі медіаторів, що контролює процеси проліферації, диференціювання, апоптозу та функціональної активності імунокомпетентних клітин [25]. Відомо, що порушення продукції протизапальних цитокінів може призвести до порушення протиінфекційного захисту й поглиблювати пряму ушкоджуючу дію вірусів на різні органи та системи [26, 27]. При розвитку ускладнень кору з боку дихального та шлунково-кишкового тракту, які найчастіше розвиваються у хворих на кір, запальний процес характеризується як серозно-макрофагальний та супроводжується лімфоцитарною інфільтрацією й васкулітом дрібних судин [28]. Відомо, що інтерферон- γ (IFN- γ) є одним з ключових цитокінів, як визначає формування Th1 типу імунної відповіді та бере участь у розвитку системних і місцевих запальних та імунопатологічних реакцій, що обумовлює появу висипу та кліренс вірусу кору [29]. Проте при кору гостра фаза відрізняється від класичної реакції та характеризується формуванням лейкопенії в поєднанні з високим рівнем IFN- γ [30, 31]. Тому на особливу увагу заслуговує з'ясування ролі прозапальних цитокінів в формуванні ускладнень кору у дорослих.

Таким чином, недостатнє вивчення особливостей перебігу кору у дорослих в сучасних умовах у взаємозв'язку із клініко-патогенетичним значенням імунологічних в прогнозуванні тяжкого перебігу хвороби та розвитку ускладнень й обумовило напрямок нашого дослідження.

Зв'язок роботи із науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри інфекційних хвороб Запорізького державного медичного університету

«Оптимізація ранньої діагностики та лікування хворих на найбільш поширені інфекційні захворювання, що перебігають на тлі коморбідної патології у дорослих та дітей» (№ державної реєстрації 0117U006956). У межах зазначеної теми дисертантом особисто проведено підбір, комплексне клініко-лабораторне обстеження, динамічне спостереження та лікування хворих на кір.

Мета дослідження: Підвищити ефективність прогнозування перебігу кору у дорослих на підставі з'ясування клініко-лабораторних особливостей та діагностичної значущості імунологічних змін.

Задачі:

1. Проаналізувати клінічний перебіг кору у дорослих залежно від тяжкості перебігу захворювання.

2. З'ясувати спектр ускладнень та особливості перебігу кору у дорослих залежно від розвитку ускладнень.

3. Дослідити серологічний профіль дорослих хворих на кір на момент госпіталізації та з'ясувати його прогностичне значення в розвитку ускладнень.

4. Визначити вміст TNF- α в сироватці крові хворих на кір та з'ясувати його прогностичну цінність в оцінці ризику розвитку тяжкого перебігу та ускладнень у дорослих хворих на кір.

5. Оцінити прогностичну значущість вмісту IFN- γ в сироватці крові в прогнозуванні розвитку ускладнень кору у дорослих.

Об'єкт дослідження: кір у дорослих.

Предмет дослідження: клінічні та лабораторні прояви кору у дорослих залежно від тяжкості перебігу та наявності ускладнень, серологічний профіль хворих на кір у взаємозв'язку із тяжкістю хвороби та наявністю ускладнень, динаміка змін цитокінової регуляції залежно від тяжкості перебігу та наявності ускладнень.

Методи дослідження: В роботі були застосовані загально-клінічні, традиційні лабораторні (загальний аналіз крові, печінкові проби, креатинін та сечовина крові, коагулограма, загальний білок, глюкоза крові, загальний аналіз сечі), інструментальні (рентгенографія органів грудної клітки),

імуноферментні (Ig M та Ig G до вірусу кору, IFN- γ , TNF- α в сироватці крові) та статистичні (непараметричні) методи дослідження.

Наукова новизна отриманих результатів

Отримано нові наукові дані щодо діагностичної значимості імунологічних змін в прогнозуванні перебігу кору у дорослих. Доведено, що при госпіталізації на $(4,8 \pm 0,2)$ день захворювання 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 захворювання 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 на $(4,8 \pm 0,2)$ день захворювання 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 (92,0 % проти 69,8 %, $\chi^2 = 4,84$, $p < 0,01$), а розвиток негоспітальної пневмонії ($p < 0,01$) та гепатиту ($p < 0,01$) асоціюються з найнижчим рівнем IgG до вірусу кору



($p < 0,05$). Встановлена прогностична цінність показника вмісту IgG до вірусу кору при госпіталізації дорослих пацієнтів. А саме, за умов вмісту IgG до вірусу кору $\leq 20,26$ опт.од. ймовірність розвитку ускладнень кору є значимою (AUC=0,673; $p < 0,01$), в тому числі стосовно негоспітальної пневмонії (AUC=0,650, $p = 0,016$), гепатиту (AUC=0,749, $p < 0,001$), ентериту (AUC=0,649, $p = 0,04$).

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 ускладненим перебігом захворювання 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 продромальним періодом ($p = 0,001$), вищим рівнем гіпертермії ($p = 0,001$), більшою виразністю катарального синдрому за рахунок частішої появи кашлю (100 % проти 93,8 %, $p = 0,001$), ризику в очах (80,3 % проти 45,8 %, $p = 0,0001$), осиплості голосу (46,5 % проти 6,3 %, $p = 0,0001$), частішим збереженням симптому Філатова-Копліка в періоді висипу (82,7 % проти 64,6 %, $p = 0,01$) та більшої виразності диспепсичного синдрому за рахунок частішого зниження апетиту (44,1 % проти 10,4 %, $p = 0,0001$) та розвитку діареї (13,4 %). Зміни в гемограмі за відсутністю ускладнень характеризуються частішим розвитком лейкопенії (62,5 % проти 47,2 %, $p = 0,04$) із вищим рівнем лімфоцитозу ($p = 0,007$) та моноцитозу ($p = 0,02$), проте як при ускладненому перебігу з частішим є паличкоядерний зсув (64,6 % проти 41,7 %, $p = 0,006$) із більшим рівнем паличкоядерних лейкоцитів ($p = 0,0008$). Показники функціонального стану печінки у дорослих хворих на кір за наявності розвитку ускладнень характеризується вищою активністю АлАТ ($p = 0,0001$) та ГГТП ($p = 0,02$) в сироватці крові.

Практичне значення одержаних результатів

Рекомендовано практичним лікарям враховувати сучасні особливості перебігу кору у дорослих, а саме розвиток ускладнень у 72,6 %, спектр яких переважно 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).

Практичні рекомендації, що базуються на основних положеннях дисертації, впроваджені в практику роботи Комунального неприбуткового підприємства «Обласна інфекційна клінічна лікарня» Запорізької обласної ради м. Запоріжжя, інфекційного відділення Комунального неприбуткового підприємства «Вінницька міська клінічна лікарня №1» м. Вінниця, Комунального неприбуткового підприємства «Міська клінічна лікарні № 21 ім. проф. Є.Г. Попкової» Дніпровської міської ради м. Дніпро, Обласного комунального некомерційного підприємства «Чернівецька обласна клінічна лікарня» Чернівецької обласної ради м. Чернівці, Комунального неприбуткового підприємства «Івано-Франківська обласна клінічна інфекційна лікарня» Івано-Франківської обласної ради, м. Івано-Франківськ.

Результати роботи впроваджені у педагогічний процес та наукову роботу кафедри інфекційних хвороб Запорізького державного медичного університету, кафедри інфекційних хвороб з курсом епідеміології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, кафедри інфекційних хвороб Дніпровського державного медичного університету, кафедри інфекційних хвороб та епідеміології Буковинського державного медичного університету, кафедри інфекційних хвороб та епідеміології Івано-Франківського національного медичного університету.

Особистий внесок автора

Дисертаційна робота є самостійним завершеним науковим дослідженням. Автором особисто здійснено патентно-інформаційний пошук, аналіз вітчизняної та зарубіжної літератури за темою дисертації, визначено напрям наукового дослідження, проведено підбір тематичних хворих, здійснено повне клінічне обстеження осіб контрольної групи, забезпечено проведення додаткових лабораторних та інструментальних обстежень. Автором сформовано комп'ютерну базу даних, виконано статистичну обробку отриманих результатів, їх аналіз і теоретичне узагальнення. Автором написано всі розділи дисертації, забезпечено їх впровадження, підготовлені та направлені до друку наукові праці, підготовлені виступи на конференціях. Висновки і практичні рекомендації сформульовано разом із науковим керівником. Запозичень ідей та розробок співавторів у публікаціях не було.

Визначення загальноклінічних показників проводилось в лабораторії Комунального неприбуткового підприємства «Обласна інфекційна клінічна лікарня» Запорізької обласної ради; імуноферментні дослідження проводили на базі Навчально-лабораторного центру Запорізького державного медичного університету (завідувач – доктор медичних наук, професор Абрамов А.В.).

Апробація результатів дисертації

Основні положення дисертаційної роботи і результати дослідження висвітлені на Науково-практичній конференції з міжнародною участю молодих вчених та студентів «Актуальні питання сучасної медицини і

фармації 2019» (м. Запоріжжя, 2019 р.); Всеукраїнській науково-практичній конференції «Діагностика, лікування і профілактика інфекційних хвороб у період медичної реформи» (м. Кропивницький, 2019 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю “Мечниковські читання - 2020” (м. Харків, 2020 р.); Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю спільно з асоціацією гінекологів-ендокринологів України «Медико-соціальні, правові проблеми репродуктивної медицини та ефективні шляхи їх подолання в умовах реформування медичної галузі України» (м. Запоріжжя, 2020 р.); III науково-практичній конференції з міжнародною участю «Інфекційні захворювання мандрівників. Сучасні виклики і стан проблеми в Україні» (м. Одеса, 2021 р.); Науково-практичній конференції «Природно-осередкові, емерджентні та реемерджентні інфекції» (Тернопіль, 2021 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю молодих вчених та студентів «Актуальні питання сучасної медицини і фармації – 2021» (м. Запоріжжя, 2021 р.); XV Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини» (м. Запоріжжя, 2021 р.); 82 Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю молодих вчених та студентів «Актуальні питання сучасної медицини і фармації - 2022» (Запоріжжя, 2022 р.); Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Досягнення і проблеми в діагностиці, терапії та профілактиці інфекцій, які передаються кліщами» (м. Тернопіль, 2022 р.); Всеукраїнській науково-практичній конференції «Сучасний світ та інфекційні хвороби. Медицина подорожей» (м. Київ, 2022 р.); Науково-практичній конференції «Інфекційні захворювання мандрівників. Сучасні виклики і стан проблеми в Україні» (м. Одеса, 2022 р.); Всеукраїнській науково-практичній конференції «Інфекційні та паразитарні хвороби: особливості діагностики та лікування» (м. Київ, 2022 р.).

Публікації

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.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена державною мовою на 186 сторінках і складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків та практичних рекомендацій, списку використаних джерел (із них кирилицею – 25, латиницею – 143), та додатків. Роботу ілюстровано 19 таблицями, 24 рисунками.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ КОРУ У ДОРΟΣЛИХ, ІМУНОПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ ФОРМУВАННЯ ТЯЖКОГО ПЕРЕБІГУ ТА РОЗВИТКУ УСКЛАДНЕНЬ

1.1 Сучасний стан епідеміології кору та клінічного перебігу захворювання у дорослих

Кір є висококонтагіозною інфекцією вірусної етіології із значним ризиком розвитку тяжких ускладнень. До початку обов'язкової імунізації кір була виключно «дитяча» інфекція, при цьому щорічно в світі реєструвалося до 6 млн летальних випадків від цієї інфекції [5, 6]. Довакцинальний період характеризувався чіткою сезонністю, а саме зміною підйомів та спадів захворюваності, високим рівнем летальності, чітким переважним ураженням дитячого населення, циклічними змінами внутрішньорічної динаміки. Поява специфічної імунопрофілактики кору та її широке впровадження з 1967 року дозволила знизити захворюваність в 50 разів, летальність в 2 рази, однак основні детермінанти епідемічного процесу залишалися збереженими [5, 6].

Завдяки широкому застосуванню вакцинації проти кору в Європейському регіоні на початку 2000-х років ВООЗ поставила за мету припинення місцевої циркуляції вірусу кору, тобто її елімінацію в країнах Європи, до 2010 року [5]. Згідно визначенню ВООЗ, елімінацією хвороби слід вважати відсутність місцевих випадків кору на певній географічній території протягом не менш, ніж 12-ти місяців, за умов функціонування системи епідемічного нагляду. При цьому елімінація кору у відповідному регіоні може бути зафіксована лише через 36 місяців відсутності місцевих випадків кору у всіх державах-членах регіону [5]. Період елімінації характеризувався подальшим зниженням захворюваності на кір та зміною основних детермінант епідемічного процесу. В цей період завдяки стабільно високому колективному

імунітету кількісні зміни параметрів епідемічного процесу перейшли в якісні. Насамперед вперше кір перестала бути «дитячою» інфекцією, стали переважати епідемічні вогнища з поодинокими випадками, сезонні фактори практично перестали впливати на прояви епідемічного процесу у внутрішньорічній динаміці [5, 6].

Незважаючи на певні досягнення у вирішенні питання щодо елімінації кору в Європейському регіоні, зокрема в Україні, епідемічний процес залишається досить інтенсивним, що не дозволяє здійснити елімінацію цієї інфекції [32, 33]. Циклічні епідемічні підйоми та виникнення окремих осередків кору зумовлені накопиченням сприйнятливої населення як наслідок недоліків імунопрофілактики попередніх років, що призвело до зниження післявакцинального імунітету [34]. За останні роки спостерігалось декілька епідемічних підйомів захворювання на кір, зокрема 2005-2006 р.р., 2012-2014 р.р., 2017-2018 р.р. [35].

З урахуванням труднощів елімінації кору у 2015 р. ВООЗ оновила свої зобов'язання щодо елімінації цієї інфекції в Європейському регіоні до 2020 р. При цьому підкреслювалося, що елімінація кору в Європі є цілком можливою, оскільки людина є єдиним резервуаром кору, а завдяки доступним ефективним вакцинам та високочутливим діагностичним тестам ендемічна передача вірусу кору вже була припинена в Америці [3]. Проте з 2015 р. по 2019 р. кількість випадків та спалахів кору значно зросла. Так, у 2015 р. в централізованій інформаційній системі ВООЗ з інфекційних захворювань європейські країни повідомили про 9010 випадків кору, 4259 госпіталізацій і 2 смерті внаслідок кору; у 2019 році – про 16485 випадків кору, 9824 госпіталізації та 8 смертей через кір; у 2018 р. – про 12352 випадки кору та 34 смерті від кору; у 2019 році було зареєстровано 13207 випадків кору та 10 смертей від кору [3].

За даними ВООЗ у 2017-2019 роках у країнах Європи, зокрема й в Україні, було відзначено значне зростання хворих на кір. За перші шість місяців 2019 року було виявлено майже 90 тис випадків кору, що більше, ніж за весь 2018 рік, в якому було зафіксовано 84 тис випадків цієї інфекції.

Україна очолила десятку країн, де у 2018 році було зареєстровано найбільшу кількість випадків кору [36].

В Україні систему лабораторного підтвердження випадків кору впроваджено в 2005 р. Під час епідемічного підйому в 2006 р. при обстеженні пацієнтів з підозрою на кір діагноз був лабораторно підтверджено в 76,9 % випадків [37]. Епідеміологічний нагляд за цією інфекцією продовжується й при зниженні захворюваності на кір зменшення цього показника на тлі 100 % лабораторного підтвердження випадків кору буде вважатися ефективним [35]. Відомо, що вірус кору являє собою одноланцюговий РНК-вмісний вірус із розміром геному 15894 нуклеотидів, який є монотипним, проте за даними ВООЗ його популяція є гетерогенною та налічує 24 генотипи [4]. Підйом захворюваності на кір в сучасних умовах характеризується зміною генотипів циркулюючих вірусів з переважанням генотипів В3, D8, D9, на відміну від переважання генотипу D6 на початку 2000-х років [1, 11, 38]. Слід відзначити, що генотип В3 є імпортованим в країни Європи із країн Африки, які розташовані на південь від Сахари, де його циркуляція є ендемічною. Так, в Бельгії, Франції, Італії, Румунії, Болгарії, Португалії, Великобританії з 2016 року поряд із циркуляцією D8 генотипу, відзначена значна кількість хворих із генотипом вірусу кору В3 [39 - 41]. З 2005-2006 р.р. в країнах Європи відзначено також спорадичні випадки кору, які обумовлені ще одним імпортованим генотипом вірусу D4. Цей генотип є ендемічним для Індії, країн Східної та південної Африки, Близького Сходу [16].

Незважаючи на певні досягнення у вирішенні питання щодо елімінації кору та краснухи в Європейському регіоні, зокрема в Україні, ця мета не була досягнута з ряду причин, що призвело до недостатнього рівня колективного імунітету, тому реальні строки досягнення елімінації цих захворювань були перенесені та обговорені на подальших сесіях Європейського регіонального комітету ВООЗ [32, 33]. Стратегічна консультативна група експертів ВООЗ з імунізації після детального аналізу наукових даних про біологічні та технічні можливості елімінації кору прийшла до висновку, що глобальна елімінація

кору є біологічно обґрунтованою та економічно ефективною. Кір повинна бути елімінована завдяки проведенню вакцинації та інтегрованого надзору за захворюваннями з лихоманкою та екзантемою [42, 43].

З урахуванням офіційного визначення терміну “елімінація” [44] для верифікації елімінації кору в Європейському регіоні запропоновано застосовувати такі критерії:

- відсутність, завдяки повному припиненню циркуляції місцевих вірусів, ендемічних випадків кору у всіх державах-членах ВООЗ протягом, не менш 36 місяців після реєстрації останнього випадку;
- наявність системи високоякісного епідемічного нагляду, достатньо чутливого і специфічного для виявлення, підтвердження та класифікації всіх випадків, які викликають підозру щодо цих захворювань;
- результати генотипування, які підтверджують припинення циркуляції ендемічних вірусів.

Для своєчасної діагностики кору слід вважати підозрілими на кір клінічні випадки, які мають симптоми, відповідні до критеріям клінічної діагностики кору: лихоманка, плямисто-папульозна висипка, кашель, нежить, кон'юнктивіт [45]. В подальшому трактовка діагнозу з урахуванням клінічних, епідеміологічних та лабораторних даних [45] повинна бути така:

- Лабораторно підтверджений випадок кору: випадок, який є підозрілим на кір, що відповідає критеріям лабораторного підтвердження діагнозу кір.
- Епідеміологічно пов'язаний випадок кору: випадок, який є підозрілим на кір, без адекватного лабораторного підтвердження, який мав контакт з лабораторно підтвердженим випадком кору за 7-18 діб до появи екзантеми.
- Клінічно сумісний випадок кору: випадок, який є підозрілим на кір, без адекватного лабораторного підтвердження, який не має епідеміологічного зв'язку з лабораторно підтвердженим випадком кору.

Особливістю останніх спалахів кору в Європейському регіоні стало переважання серед захворілих дорослих [9, 11 - 14]. Так, в Німеччині частка дорослих хворих на кір склала 52 % [11], в Італії 73 % хворих на кір були старше 15 років [12], в Бельгії 50 % пацієнтів були старше 15 років [13]. Переважання дорослих серед захворілих на кір відзначено не лише в країнах Європи. Так, в Шрі-Ланці частка пацієнтів від 12 до 29 років склала 73,3 % [14], а в Японії дорослі хворі віком від 15 до 29 років склали 45 % [15] від загальної кількості хворих на кір. До того ж, відзначено значна кількість внутрішньолікарняного інфікування медичних працівників, особливо в тих випадках, коли хворі на кір надходили до стаціонарів в продромальному періоді хвороби, а також при виникненні тяжких ускладнень, які мали атиповий перебіг [12, 39, 46]. Аналізуючи випадки кору у медичних працівників італійські дослідники [47] встановили, що випадки кору траплялися й у вакцинованих раніше осіб.

Аналізуючи особливості клінічної симптоматики кору в сучасних умовах було відзначено велику кількість госпіталізацій і неklasичних звернень. Так, за даними бельгійських дослідників [48] серед зареєстрованих у 2017 році випадків кору переважали особи старше 15 років (53 %), які або не були вакциновані раніше проти кору (41 %) або не було документального підтвердження про раніше отримані щеплення (46 %). В клінічній симптоматиці у кожного п'ятого хворого на кір (21 %) не було класичної тріади з лихоманки, висипу та нежиттю, кон'юнктивіту чи кашлю, а найбільш чутливим симптомом був висип, який був відсутній лише у 2,1 % хворих (6 із 289). Значна частина випадків (43 %) потребувала госпіталізації, при цьому у госпіталізованих пацієнтів найчастіше кір була ускладнена розвитком гепатиту (46 %), що поряд із зазначеними вище особливостями клінічних проявів, затримувало ранню діагностику кору [48].

Статистичні дані щодо частоти виникнення ускладнень кору в різних вікових групах хворих відрізняються за даними різних досліджень, що ймовірно пов'язано із аналізом госпіталізованих хворих, при цьому показання

до госпіталізації в різних країнах світу мають певні розбіжності [13, 15]. Проте майже всі дослідження демонструють залежність частоти розвитку ускладнень та їх спектру від віку хворих, а саме діти першого року життя та дорослі частіше мають ускладнений перебіг хвороби [1, 13]. Так, під час спалаху кору в 2017-2018 р.р. частота ускладненого перебігу серед госпіталізованих дітей першого року життя становила 16,7 %, в віці 1-2 років – 23,1 %, в віці 2-5 років – 17,8 %, найменшим цей показник виявився у віковій групі 6-11 років, а найвищим у віковій групі дітей старше 12 років – 21,3 %. При цьому 82,9 % ускладнень були пов'язані з органами респіраторного тракту [1].

Негоспітальна пневмонія є одним з частих та тяжких ускладнень кору, частота розвитку якої, за даними різних авторів, коливається від 14 % до 66 % [13, 48, 49]. Дані літератури свідчать, що негоспітальна пневмонія є частим ускладненням кору у дорослих старше 20 років, проте частота її розвитку у дорослих хворих на кір за даними різних дослідників відрізняється. При спорадичній захворюваності на кір автори зафіксували високий відсоток 57,1 % (8 із 14) розвитку негоспітальної пневмонії у дорослих на кір [17]. Так, іспанські дослідники діагностували пневмонію у 15,3 % пацієнтів [50], а французькі дослідники повідомляють про розвиток пневмонії у 20,6 % госпіталізованих дорослих, при цьому у осіб старше 30 років пневмонія була діагностовано у 28,8 % випадків [51]. В іншому французькому дослідженні [19] розвиток негоспітальної пневмонії було відзначено у 31 % дорослих хворих на кір, з яких 72 % пацієнтів потребували проведення оксигенотерапії. В Україні в 2017-2018 р.р. аналіз ускладнень кору у військовослужбовців показав розвиток пневмонії у 20 % випадків, незважаючи на те, що в досліджуваній когорті хворих кір мала середньотяжкий або легкий перебіг [16]. Проте дослідниками зазначено, що негоспітальна пневмонія у цих хворих на кір була запідозрена за наявності послаблення дихання у нижніх відділах легень при відсутності хрипів, а підтвердження її в ряду випадків потребувало не лише рентгенографічного дослідження, а й проведення комп'ютерної томографії [13]. На відміну від дорослих, частота розвитку пневмонії у дітей в

період спалаху кору 2017-2018 р.р. становила 4,5 %, при цьому слід відзначити, що у переважної більшості цих дітей вік був старше 12 років [1].

В сучасній літературі є значна кількість досліджень, які демонструють розвиток негоспітальної пневмонії у осіб, які були раніше вакциновані проти цієї інфекції [52 - 54]. На сьогодні в ряді досліджень здійснено спроби з'ясувати патогенетичні особливості розвитку вогнищевої пневмонії у раніше щеплених проти кору осіб. Зокрема припускається, що вірус кору у осіб, поствакцинальний імунітет яких з часом слабшає, здатний розмножуватися місцево у лімфоїдній тканині, а лише потім розповсюджується через кровотік [55, 56]. Появу вогнищ запалення в легенях пояснюють гіперчутливістю III типу, коли в процесі дисемінації вірусу кору у вакцинованих раніше пацієнтів відбувається стрімка продукція IgG проти вірусу кору, які зв'язуються з вірусом, формуючи комплекси антиген-антитіло. Оскільки вірус кору швидко розповсюджується у інші органи та системи при віремії, то аналогічні вогнища запалення, які виникають внаслідок імунокомплексних механізмів розвитку, можна побачити й в інших органах [57]. При цьому дослідники вважають, що механізм розвитку вогнищевої корової пневмонії у вакцинованих раніше осіб може відрізнитися від механізму ураження легень вірусом кору неімунних осіб [52]. Доведено, що вогнища корової пневмонії у раніше вакцинованих осіб з'являються в гострому періоді захворювання, проте в подальшому вогнища запалення дуже тривало піддаються регресу, від 2 місяців [54] до 8 місяців [53]. При цьому дослідниками було звернута увага, що у таких пацієнтів корова пневмонія найчастіше є вогнищевою та діагностується за умов проведення комп'ютерної томографії [52 - 54].

Ураження з боку шлунково-кишкового тракту при кору найбільш характерно для дітей старше 15 років та дорослих. Так, при обстеженні 140 хворих на кір дітей розвиток гепатиту, який проявився цитолітичним синдромом без клінічної симптоматики, був зафіксований лише у 1,4 % пацієнтів, вік яких був 15 та 17 років [1]. В сучасній літературі є лише незначна кількість робіт, присвячених вивченню ураження печінки при кору у дорослих,

проте всі вони вказують на високу частоту розвитку гепатиту у дорослих хворих на кір [18, 58 - 60]. Аналіз перебігу кору у 65 дорослих у 80-х роках дозволив авторам продемонструвати залежність частоти розвитку гепатиту від тяжкості перебігу захворювання [58]. В 90-х роках мексиканські дослідники при аналізі перебігу кору у 201 дорослого зафіксували розвиток гепатиту у 45 % хворих [60]. В умовах сучасного перебігу кору розвиток гепатиту у дорослих хворих на кір більшість авторів відзначають значно частіше ураження печінки [16, 18]. В роботі французьких дослідників [18] аналіз перебігу кору у 80 дорослих пацієнтів із середнім віком 30,1 років продемонстрував наявність гепатиту у 81 % пацієнтів із підвищенням активності аланінамінотрансферази (АЛАТ) у частини хворих до значного рівня, а саме вище 5-ти норм у 22,2 % та вище 10-ти норм у 6,2 % хворих, розвиток гіпербілірубінемії було відзначено у 4 % пацієнтів. Однак в цій роботі не було встановлено взаємозв'язків між частотою розвитку гепатиту та тяжкістю перебігу кору або розвитком бактеріальних ускладнень, при цьому автори вважали розвиток гепатиту у дорослих хворих на кір проявом захворювання, а не її ускладненням [18]. В дослідженні [16] за результатами обстеження 30 військовослужбовців хворих на кір, зафіксовано появу цитолітичного синдрому у 60 % пацієнтів, при цьому тяжкість перебігу кору була середньотяжкою або легкою. Крім того, у окремих хворих описано й ураження підшлункової залози. Так, за даними [61] розвиток панкреатиту зафіксовано у 1,1 % пацієнтів, а за даними [19] у 2,5 % хворих на кір дорослих. Є повідомлення мексиканських дослідників про таке ускладнення з боку шлунково-кишкового тракту як кровотеча у верхніх відділах шлунково-кишкового тракту у 13 % пацієнтів [60].

Ускладнення з боку нервової системи за частотою розвитку реєструються значно рідше, проте мають серйозне клінічне значення, обумовлюючи ризик летального результату. Коровий енцефаліт є первинним та виникає в період появи висипу з частотою 1-3 на 1000 хворих. Патогенетичні механізми розвитку цього ускладнення до кінця не вивчені,

проте розвиток ускладнення на ранній стадії хвороби вказує на первинну вірусну інвазію нервових клітин, що підтверджується виділенням РНК вірусу кору в лікворі, внаслідок якої має місце індукція хемокінів та лімфоцитарна інфільтрація [62]. При розвитку корового енцефаліту летальність сягає 15 % та має залежність від віку хворого: у дітей летальність внаслідок розвитку корового енцефаліту складає 5 %, а у дорослих 25 %. До того ж, у кожного четвертого пацієнта внаслідок перенесеного енцефаліту формується тяжкий неврологічний дефіцит [62]. За даними [1] у 2018 році енцефаліт розвинувся у 1,4 % госпіталізованих дітей, при цьому в одному випадку мав місце летальний результат захворювання.

Збільшення захворюваності на кір серед дорослих призводить до частішого виникнення захворювання у вагітних жінок. Багато авторів аналізуючи ускладнення корової інфекції вважають вагітних жінок особливою групою ризику. Адже виникає потенціювання двох станів, які призводять до імуносупресії, при якій з одного боку це корова анергія, з іншого – фізіологічна гестаційна імуносупресія [28, 63]. Важливим компонентом ведення вагітних та жінок, які планують вагітність, є визначання напруженості протикорового імунітету. Проте було доведено, що зі збільшенням строку гестації збільшується кількість серонегативних результатів по відношенню таких інфекцій як кір та краснуха [36].

Відомо, що вірус кору не має тератогенного ефекту, проте розвиток кору у вагітних збільшує ризик передчасних пологів, розвитку ускладнень у цієї категорії пацієнтів [28, 64]. Автори спостерігали у хворих на кір вагітних аборти або мертвонародження [15]. В роботі проаналізовано перебіг кору у 4-х вагітних, при цьому в одному випадку кір ускладнилася гепатитом, а у іншій пацієнтки розвинулися легеневі ускладнення та передчасні пологи [13]. Про такі ускладнення у вагітних хворих на кір як викидень, мертвонародження, мала маса тіла при народженні в термін до 37-го тижня повідомляють й інші автори [16]. За результатами французьких дослідників [65] під час епідемічного підйому кору в Ліоні було зафіксовано 13 випадків кору у

вагітних, при цьому у 30,8 % пацієток захворювання ускладнилося негоспітальною пневмонією, проте всі народили здорових новонароджених.

Найбільш масштабний аналіз клінічних даних щодо перебігу кору у вагітних наведено у публікації дослідників з Судану [66]. Ці дослідження заслуговують на особливу увагу, оскільки демонструють високу частоту ускладнень кору та результатів пологів у вагітних хворих на кір, переважна кількість яких не були вакциновані. Так, в дослідженні [66] було проаналізовано перебіг кору та пологів у 53 вагітних, з яких лише 19,7 % раніше отримували щеплення проти цієї інфекції. При цьому у кожній четвертій вагітній кір мала негативний вплив на перебіг вагітності та призвела до абортів (11,3 %), передчасних пологів (7,5 %), мертвонароджень (5,7 %). Показник материнської смертності серед вагітних на кір сягнув 18,0 %, найчастішими причинами летального результату стали розвиток негоспітальної пневмонії, а також енцефаліту й внутрішньочерепного крововиливу [66].

Етіотропне лікування кору не розроблено. В сучасній літературі є окремі повідомлення про ефективність застосування рибавіріну та високих доз вітаміну А при лікуванні хворих з тяжким ускладненим перебігом кору [67, 68]. В окремому повідомленні [1] про випадок корового менингоенцефаліту дослідники повідомляли про емпіричне застосування ацикловіру в лікуванні цього важкого ускладнення у хворої дитини 11 років, проте це не вплинуло на результат захворювання.

Таким чином, незважаючи на певні успіхи вакцинації проти кору, не вдається здійснити її елімінацію в Європейському регіоні. Суттєве зростання захворюваності на кір в 2017-2019 роках в багатьох країнах світу характеризувалося значним переважанням дорослих серед захворілих. Проте дані літератури щодо спектру та частоти розвитку навіть основних ускладнень кору, таких як негоспітальна пневмонія, гепатит, ентерит у дорослих хворих на кір в сучасних умовах варіюють у досить широких межах, що потребує проведення подальших досліджень щодо уточнення цього питання.

1.2 Роль результатів серологічних досліджень в діагностиці кору та оцінці поствакцинального імунітету

Серологічні дослідження відіграють провідну роль в клінічній практиці, оскільки згідно критеріям ВООЗ для лабораторного підтвердження діагнозу кір необхідним є визначення в крові IgM до вірусу кору. При чому для своєчасного лабораторного підтвердження кору слід вважати підозрілими на кір всі клінічні випадки, які мають симптоми, відповідні до критеріїв клінічної діагностики кору: лихоманка, плямисто-папульозна висипка, кашель, нежить, кон'юнктивіт [45]. В подальшому трактовка діагнозу відбувається з урахуванням клінічних, епідеміологічних та отриманих результатів серологічних досліджень [45].

Сучасні епідемічні підйоми захворюваності на кір характеризувалися не лише превалюванням серед захворілих дорослих, а й високим відсотком серед захворілих раніше вакцинованих осіб [12 - 14, 47]. У Європі планова вакцинація проти кору базується на двох дозах потрійної вакцини проти кору, епідемічного паротиту та краснухи. Діти отримують початкову вакцину проти кору у віці 12–15 місяців, а другу дозу у віці 3-15 років. Ефективність корового компонента вакцини висока і складає 93 % після першої дози та 97 % після другої дози у осіб старше 12 місяців [2, 4]. Вважається, що введення двох доз вакцини є необхідним для забезпечення захисту дітей, які не відповіли на першу дозу, так звана первинна невдача вакцинації, та для зменшення ослаблення вакцин-індукованого імунітету, тобто вторинної невдачі вакцинації [3]. ВООЗ рекомендує додаткову вакцинацію для усунення прогалин в імунітеті підлітків і дорослих, які пропустили можливість вакцинації в минулому. Додаткові заходи щодо вакцинації груп населення, які були сприйнятливі до кору, були розроблені в багатьох країнах Європи, але програми скринінгу та вакцинації не були впроваджені а ні на національному, а ні на регіональному рівні [3].



Епідемічний процес кору залишається досить інтенсивним, що не дозволяє здійснити його елімінацію в Європейському регіоні, зокрема в Україні, у строки, визначені ВООЗ. Циклічні епідемічні підйоми та виникнення окремих осередків кору зумовлені накопиченням сприйнятливої населення як наслідок недоліків імунопрофілактики попередніх років, що призвело до зниження післявакцинального імунітету. В Україні за останні роки спостерігалось декілька епідемічних підйомів захворювання на кір. Одна з наймасштабніших епідемій кору відбулася в 2005-2006 р.р. В 2005 р. захворюваність на кір не перевищувала 0,8 на 100 тис населення. Підйом захворюваності розпочався наприкінці 2005 р. (5,0 на 100 тис населення) та досяг рівня епідемії в 2006 р. (90,7 на 100 тис населення). Епідеміологічні дослідження щодо причин зростання захворюваності на кір в Україні [37] в цей період показали, що серед 2392 хворих на кір у 2005 р. 16,4 % не були щеплені, 18,5 % - щеплені одноразово, 39,9 % - дворазово, а у 25,1 % анамнез щеплень залишився невідомим, у 2006 р. ці показники становили 14,4 %, 15,2%, 40,0 % та 30,4 % відповідно. Серологічні дослідження щодо визначення серед населення найбільш незахищеної вікової групи дорослих дало змогу виділити хворих від 16 до 30 років, оскільки тільки 78,1 % обстежених осіб в цій віковій групі мали імунітет проти кору [8, 37]. Ці дані співпадають з високою питомою вагою цієї вікової категорії серед захворілих на кір [34, 37]. Ще однією з причин збільшення частки серонегативного дорослого населення є дуже малий відсоток вакцинованого населення серед мігрантів [69].

Щеплення проти кору здійснюється живою вакциною, яка забезпечує сероконверсію не менш ніж у 95 % вакцинованих. Проте з урахуванням вкрай високої контагіозності кору, рівень колективного імунітету повинен бути дуже високим за рахунок охоплення вакцинацією $\geq 95\%$ населення, що може забезпечити достатній рівень колективного імунітету для припинення циркуляції ендемічних вірусів та попередження відновлення циркуляції їх у випадку заносу. Тому головними компонентами для стандартизованої

верифікації припинення ендемічної циркуляції вірусу кору є чіткі дані про рівень колективного імунітету та епідеміологічна інформація [70].

Проте на сьогодні навіть країни з високим рівнем імунізації населення проти кору залишаються під загрозою епідемічного неблагополуччя, оскільки в них завдяки тривалому періоду планової імунізації відбулася зміна епідеміології кору за рахунок збільшення серед захворілих дорослого населення [71]. В країнах спостерігається зниження вмісту поствакцинальних IgG у дорослих, при цьому можливі наслідки цього явища в період елімінації залишаються недостатньо з'ясованими [7].

При цьому на особливу увагу заслуговує така група ризику як вагітні жінки. Популяційне дослідження стану протикорового імунітету у вагітних Запорізької області показало, що протягом останніх 10-ти років лише 60 % вагітних мали антитіла проти вірусу кору [72]. Вважається, що втрата поствакцинальних протикорових антитіл відбувається у більшості дорослих вже через десять років після щеплення, що в сучасних умовах епідемічного неблагополуччя обумовлює необхідність розгляду питання додаткової вакцинації проти кору саме дорослих [34, 72].

Серологічні дослідження із визначенням кількісного рівня антитіл IgG проти вірусу кору мають важливе значення не лише в оцінці колективного імунітету та розумінні рівня індивідуальної захищеності. В ряді досліджень було продемонстровано, що корелятом захисту від кору є титр специфічних нейтралізуючих антитіл до вірусу кору >120 мМО/мл, який передбачає захист від клінічного захворювання [73 - 75]. Проте, з одного боку, випадки кору у раніше імунізованих осіб викликають питання щодо субоптимального гуморального імунітету, індукованого вакциною проти кору, та/або ослаблення імунітету в середовищі з низьким рівнем зараження кором [76]. З іншого боку, було продемонстровано, що особи з низькими або невизначеними рівнями антитіл протикорових антитіл можуть бути захищені від клінічної картини кору, що свідчить про роль клітинного імунітету в захисті [77 - 79].

Вважається, що вакцина проти кору викликає синтез як нейтралізуючих, так і ненейтралізуючих антитіл проти різних білків вірусу кору, а також викликає формування клітинного імунітету, специфічного для кору, при цьому кореляція між показниками гуморального та клітинного відділів імунітету є обмеженою [76]. Тому, незважаючи на те, що визначення антитіл, специфічних до кору, корелює із захистом та є «золотим стандартом» у серології кору, але воно не оцінює параметри клітинної ланки імунної відповіді, які можуть бути пов'язані зі стійким та/або захисним імунітетом після вакцинації [76]. На сьогодні продовжується вивчення додаткових корелятив захисту та довготривалого імунітету проти кору, зокрема нових детермінант чутливості до вакцини, таких як специфічні CD46, що пов'язані з титрами нейтралізуючих антитіл після вакцинації проти кору [76].

При виникненні кору у раніше вакцинованих осіб захворювання може проявитися нетиповою для кору клінічною симптоматикою, яке не розпізнається клінічно за умов відсутності епідемічного спалаху кору. До того ж, при формуванні імунної відповіді у таких пацієнтів швидко відбувається стійкий синтез IgG до вірусу кору, тоді як синтез IgM до вірусу кору може бути номінальним або дуже короткочасним, що обумовлює труднощі серологічного підтвердження діагнозу та потребує інших методів дослідження, зокрема застосування полімеразної ланцюгової реакції для ідентифікації RNA вірусу кору [80, 81]. Проте зазначена вище динаміка синтезу специфічних антитіл у цих хворих не виключає розвитку ускладнень кору [52, 53].

Припускається, що вірус кору у раніше вакцинованих осіб здатний розмножуватися місцево у лімфоїдній тканині, і лише потім розповсюджується через кровотік, оскільки з часом поствакцинальний імунітет значно знижується [55, 56]. У вакцинованих раніше пацієнтів появу вогнищевої інфільтрації в легенях пояснюють гіперчутливістю III типу, коли в процесі дисемінації вірусу кору відбувається стрімка продукція IgG проти вірусу кору, які зв'язуються з вірусом, формуючи комплекси антиген-антитіло. При розвитку віремії аналогічні вогнища запалення, які виникають

внаслідок імунокомплексних механізмів розвитку, формуються й в інших органах [57]. Вогнища корової пневмонії у раніше вакцинованих осіб з'являються в гострому періоді захворювання, проте в подальшому вони дуже тривало піддаються регресу від 2 до 8 місяців [53, 54]. При цьому у таких пацієнтів корова пневмонія найчастіше є саме вогнищевою та може бути діагностовано за умов проведення комп'ютерної томографії [52, 53, 54]. За даними дослідників [52] у раніше вакцинованих пацієнтів асоційована з кором пневмонія була очевидною лише при відношенні $IgG/IgM > 20$, що може бути корисним для діагностики корової пневмонії при спалахах цієї інфекції [52].

Таким чином, сучасні епідемічні підйоми захворюваності на кір характеризувалися не лише превалюванням серед захворілих дорослих, а й високим відсотком серед захворілих раніше вакцинованих осіб, у яких спостерігається зниження вмісту поствакцинальних IgG у дорослих, при цьому можливі наслідки цього явища в період елімінації залишаються не з'ясованими. Залишається відкритим питання щодо прогностичної ролі вмісту IgG до вірусу кору в оцінці ризику розвитку ускладнень цієї інфекції, що потребує подальших досліджень в цьому напрямку.

1.3 Сучасні уявлення про імунопатогенетичні механізми розвитку кору та формування поствакцинального імунітету

На сьогодні вважається, що головною проблемою у вивченні корової інфекції є розуміння так званого «парадоксу кору», тобто прогресування захворювання до важкої імуносупресії ще до зникнення гострої вірусемії [22, 23]. Вірус кору є представником роду морбілівірусів, які спричиняють атипові респіраторні інфекції, при яких саме імунні клітини, а не респіраторні епітеліальні клітини є основними мішенями. Вірус кору переважно інфікує дендритні клітини та лейкоцити, що експресують рецептор $CD150+$ або сигнальну молекулу активації лімфоцитів $F1$ (SLAM/F1), тобто В-клітини та Т-клітини [22]. Циркуючі в крові інфіковані лімфоцити доставляють вірус

до органів та тканин, зокрема до шкіри, легень, печінки, головного мозку тощо. Після інкубаційного періоду розвиваються продромальні симптоми, а через 2-4 доби виникає клітинно-опосередкована реакція за участю Т-хелперів, які продукують IFN- α , інтерлейкін-2 та інші прозапальні цитокіни, що призводить до формування характерного для кору висипу [21, 62].

Оскільки вірус кору переважно реплікується в лімфоїдних тканинах, індукована вірусом загибель лімфоцитів, ймовірно, є основною причиною імуносупресії, а значне виснаження клітин-мішеней може спричиняє кліренс вірусу [22]. Корова інфекція призводить до значного збільшення специфічних до вірусу кору Т-клітин, тому припускається, що вірус-специфічний Т-клітинний імунітет відіграє головну роль при цій інфекції [22, 23]. Вважається, що IFN є першою ланкою імунного захисту від вірусної інфекції, та є ключовими цитокінами, які схиляють баланс Т-хелперів 1-го та 2-го типів саме в бік 1-го фенотипу [82]. Відомо, що вроджена імунна відповідь є першою лінією захисту від вірусної інфекції, а рецептори на клітинах хазяїна, що розпізнають антигени, здійснюють асоційовані із патогенами молекулярні паттерни, що запускають ряд сигнальних каскадів та подальшу активацію генів IFN [83, 84]. При багатьох вірусних інфекціях, зокрема й при кору, це спричиняє синтез та секрецію IFN, що має вирішальне значення для вродженого імунітету, а також має суттєвий вплив на формування адаптивних імунних реакцій [83, 85, 86]. Передача сигналів IFN, в свою чергу, індукує транскрипцію IFN-стимульованих генів, що підсилює імунну відповідь проти вірусу. Однак багато вірусів еволюціонували таким чином, що в процесі реплікації можуть вислизати чи навіть прямо втручатися в передачу сигналів інтерферону, що може спричиняти дисбаланс в імунній відповіді та впливати на перебіг інфекції [83, 87].

Дисбаланс в системі цитокінів у хворих на кір продемонстровано в ряді досліджень, проте результати цих досліджень мають певні розбіжності [88, 89]. За даними дослідників [89], які провели аналіз динаміки цитокінів Т-хелперів 1-го та 2-го типів у дітей з кором продемонстровано, що рання імунна

відповідь на вірус кору включає продукцію IFN- γ CD8⁺ Т-лімфоцитами та інтерлейкіна-2 CD4⁺ Т-лімфоцитами, що чітко свідчить про превалювання відповіді Т-хелперів 1-го типу. В динаміці спостерігалось більш тривале підвищення цитокінів Т-хелперів 2-го типу, а саме інтерлейкінів 4 та 13, однак при цьому інтерлейкін-5 реагував інакше, тобто був зниженим [89]. За даними інших авторів [88] в гострому періоді кору у дітей відзначена індукція системи інтерферону із підвищенням вмісту IFN- α у 100 % хворих та IFN- γ у 66,7 % пацієнтів. Однак при цьому активація системи інтерферону в гострому періоді поєднувалася із дисбалансом в системі цитокінової регуляції зі зниженням рівня таких прозапальних цитокінів як інтерлейкіну-2 майже в 3,9 рази й тенденції до зниження туморнекротизуючого фактору- α (TNF- α) та підвищенням вмісту інтерлейкінів 4 та 10. Однак в динаміці автори зафіксували підвищення вмісту всіх зазначених цитокінів [88].

За результатами дослідження [30] було продемонстровано, що гостра запальна реакція при кору відрізняється від класичної гострофазової реакції та характеризується лімфопенією, підвищеними концентраціями інтерлейкіну-18, IFN- γ та лактатдегідрогенази в поєднанні із помірним збільшенням концентрації інтерлейкіну-6, інтерлейкіну-1, С-реактивного протеїну, IFN- α та низькими концентраціями циркулюючих інтрелейкіну-1 β , інтерлейкіну-4, IFN- β та цитокінів Т-хелперів 17 типу.

Дисбаланс цитокінів при кору відіграє провідну роль у формуванні несприятливих наслідків цієї хвороби [90]. При цьому особливу роль в розвитку несприятливих неврологічних ускладнень кору відіграє IFN- γ [91]. Так, у більшості пацієнтів з підгострим склерозуючим паненцефалітом було виявлено дефект в продукції IFN- γ , який є одним з ключових цитокінів Т-хелперів 1-го типу, та підвищення синтезу інтерлейкіну-4, який є одним з ключових цитокінів Т-хелперів 2-го типу, незважаючи на персистенцію вірусу кору. Саме ці зміни в цитокіновому балансі в поєднанні із встановленою зворотною кореляцією між продукцією IFN- γ та прогресуванням підгострого склерозуючого паненцефаліту дали змогу авторам стверджувати про ключову

роль IFN- γ в розвитку та прогресуванні цього стану [90]. Вважається, що більшість хворих на підгострий склерозуючий паненцефаліт, який є фатальним захворюванням, що виникає внаслідок реактивації мутантного вірусу кору, мають не лише дефектну продукцію IFN- γ , а й функціонально аномальні шляхи інтерлейкін-12/IFN- γ й інтерлейкін-23/інтерлейкін-17/інтерлейкін-22 [92]. Крім того, різко підвищений рівень інтерлейкіну-29, що відноситься до IFN- λ , вказує на гіперактивовану імунну відповідь у цих хворих [93].

В дослідженні [94] здійснено спробу з'ясувати особливості імунної відповіді на вірус кору шляхом вивчення експресії патернів певних генів в забезпеченні організації взаємодії вірусу кору та клітин хазяїна. Вірус кору є важливим патогеном для людини, який викликає тимчасову імуносупресію з подальшим формуванням довічного імунітету у інфікованих осіб. Дендритні клітини, які інфікує вірус кору, є потужними антигенпрезентуючими клітинами, що ініціюють імунну відповідь та, як вважається, відіграють значну роль в імуносупресії, яка спричинена вірусом кору [22, 78, 94]. Для кращого розуміння взаємодії вірусу кору та дендритних клітин дослідники [94] визначили зміни експресії генів, які відбуваються протягом першої доби після інфікування. Було доведено, що інфіковані вірусом кору дендритні клітини посилювали експресію генів, пов'язаних із дозріванням антигенпрезентуючої функції та міграцією до лімфатичних вузлів, а також включали гени IFN-регуляторних факторів 1 і 7, 2'5' олігоаденілатсинтетази, білків Mx і пов'язаного з TNF- α ліганду, що індукує апоптоз. Вірус кору індукував гени для інтерферонів, інтерлейкінів, хемокінів, проте унікальними для вірусу кору була індукція генів широкого спектру IFN- α в поєднанні з неспроможністю посилити регуляцію dsRNA-залежної протеїнази. Ці результати дають уявлення про загальні та унікальні відповіді дендритних клітин після інфікування та висувають для обговорення механізми, завдяки яким вірус кору може модулювати імунну відповідь [94].

За результатами китайських дослідників [95] було встановлено, що корова інфекція змінює імунну відповідь хазяїна, при цьому особливості імунних змін стосуються зниження продукції IFN- γ та інтерлейкіну-17. В цьому дослідженні автори продемонстрували, що в гостру фазу кору відносний вміст CD3⁺ та CD4⁺ Т-лімфоцитів був значно нижчим, ніж в період одужання. Ці зміни в гострій фазі кору поєднувалися зі зниженням вмісту IFN- γ , інтерлейкіну-17 та підвищенням вмісту CD8⁺ лімфоцитів й інтерлейкіну-22. Інфекція, яка викликана вірусом кору, викликає розвиток тяжкої імуносупресії, що призводить до розвитку багатьох ускладнень [96]. В дослідженні [97] також було доведено, що кір призводить до зниження вмісту CD4⁺ Т-лімфоцитів, дисфункції клітинної імунної відповіді та зниженню проліферації лімфоцитів. При цьому імуносупресивний стан може тривати від декількох тижнів до декількох місяців, а патогенність вірусу кору напряду залежить від імунного статусу інфікованої людини [98]. Вміст CD3⁺ Т-лімфоцитів в крові значно знижено у хворих на кір в гострий період хвороби та відновлюється в період реконвалесценції, проте вміст CD4⁺ та CD8⁺ Т-лімфоцитів, які продукують IFN- γ , знижується протягом хвороби [95]. Ці результати співпадають із даними іншого дослідження [98], в якому також продемонстровано імунну дисфункцію у хворих на кір. При коровій інфекції змінюється баланс цитокінів Т-хелперів 1-го та 2-го типів на користь більшої активності Т-хелперів 2-го типу [98]. Важливим для розуміння патогенетичних механізмів імуносупресії при кору є встановлення зниження вмісту CD4⁺ Т-лімфоцитів, які продукують інтерлейкін-17, й відповідно має місце зниження продукції цього цитокіну [99]. Тому враховуючи провідну роль IFN- γ в протівірусному захисті та інтерлейкіну-17 в формуванні як вродженої, так і адаптивної імунної відповіді, саме зниження CD4⁺ Т-лімфоцитів вважається головною причиною розвитку імуносупресії при кору та виникнення ризику розвитку різних ускладнень цієї інфекції [95, 99].

Відомо, що альвеолярні макрофаги та дендритні клітини є «ранніми клітинами мішенями», проте вірус кору здатний уражати декілька типів



клітин, зокрема лімфоцити, моноцити/макрофаги, ендотеліальні клітини тощо [100 - 103]. В дослідженні [104] було продемонстровано, що корова інфекція пов'язана зі значною та стійкою активацією моноцитів/макрофагів, що підтверджує високий рівень sCD163 и sCD14 в крові не лише в гострий період хвороби, а й через декілька тижнів після одужання. При цьому за результатами багатьох досліджень наголошується, що імунна активація присутня разом із імунною супресією, що створює великий ризик приєднання вторинних інфекцій та розвитку ускладнень [104 - 106]. Авторами [106] було продемонстровано ключову роль макрофагів та вродженого імунітету у дітей в гострий період кору, коли чіткі ознаки імуносупресії супроводжуються розвитком «цитокінового шторму». Так, під час корової інфекції пік віремії пов'язаний зі значним зниженням вмісту як Т-лімфоцитів, так і В-лімфоцитів, при цьому лімфоцити можуть демонструвати фенотипичні зміни щодо апоптозу, а саме експресію Fas [105]. Подальше формування специфічної клітинно-опосередкованої та гуморальної відповіді дозволяє контролювати реплікацію вірусу кору та сприяє одужанню, однак відновлення кількісного вмісту лімфоцитів відбувається раніше за відновлення їх функціонального стану. В дослідженні [107] було продемонстровано збереження функціональних порушень Т-лімфоцитів протягом 3-х років після перенесеного кору. До того ж, в дослідженні [108] продемонстрована більш висока смертність дітей протягом трьох років після перенесеної корової інфекції. З огляду на той факт, що вірус кору здатний до тривалої персистенції у клітинах кишечника, що відповідно спричиняє тривалу антигенну стимуляцію, саме тривала імунна активація моноцитів/макрофагів може сприяти бактерійній транслокації в гострий період, так і маніфестації хвороби Крона в подальшому [109, 110].

Слід зазначити, що дані літератури щодо визначення клініко-патогенетичної ролі цитокінів в перебігу кору мають значні розбіжності. Так, поряд із суттєвою та тривалою активацією моноцитів/макрофагів автори відзначили відсутність суттєвих змін вмісту прозапального цитокіну TNF- α



[104]. При цьому в іншому дослідженні продемонстровано зниження продукції TNF- α у відповідь на корову інфекцію [111]. До того ж, було встановлено, що інфіковані вірусом кору моноцити периферичної крові мали змінений характер продукції таких цитокінів як інтерлейкін-1 β та TNF- α , а саме, відбувалася висока продукція інтерлейкіну-1 β при зниженні продукції TNF- α [111]. В протигагу зазначеним вище результатам, в дослідженні [106] було продемонстровано більш високі показники вмісту TNF- α в крові дітей, зокрема й інфікованих вірусом імунодефіциту людини. При цьому ці дані неможна порівнювати із даними в когорті дорослих, у яких не було зафіксовано змін цього цитокіну [104, 106]. Незважаючи на певні розбіжності результатів досліджень вмісту TNF- α в крові хворих на кір в гострому періоді хвороби, результати дослідження [112] доводять значну роль імунологічних порушень в формуванні отосклерозу при персистенції вірусу кору, що характеризуються значно підвищеними рівнями TNF- α та інтерлейкіну-1 β в отосклеротичних тканинах.

Зазначене вище свідчить, що імунологічна супресія, що пов'язана із коровою інфекцією, може тривати від декількох тижнів до декількох місяців, а механізми її розвитку складні та на сьогодні далекі від повного розуміння. Зазначається, що макрофаги та дендритні клітини, які інфіковані вірусом кору, з одного боку, змінюють передачу сигналу, що зменшує їх тривалість життя, дозрівання, порушує продукцію прозапальних цитокінів та здатність наївних Т-хелперів до диференціювання [113]. З іншого боку, інфіковані вірусом кору макрофаги та дендритні клітини здійснюють доставку цього вірусу до певних субпопуляцій лімфоцитів, інфікуючи їх [102, 114, 115]. Крім того, до імунологічних наслідків кору відноситься Т-клітинна та В-клітинна лімфопенія, гальмування проліферації Т-клітин у відповідь на неспецифічні мітогени [116], тривалий дисбаланс цитокінів в бік Т-хелперів 2-го типу із відповідною продукцією протизапальних цитокінів, зокрема інтерлейкінів 4, 10, 13 [89], а також накопичення CD4⁺ CD25⁺ регуляторних клітин в крові [117]. Інфікуючи раніше сформовані клітини пам'яті, які експерсують

рецептор CD150+, вірус кору «знешкоджує пам'ять» про минулі контакти із мікробами, тобто виникає так звана «імунна амнезія» [118]. Цей імунологічний феномен був відомий ще в довакцинальний період, що підтверджувало відсутність нормальних туберкулінових шкірних реакцій у дітей, які перехворіли на кір [118].

При формуванні протикорового імунітету привертає увагу певна різниця механізмів постінфекційних та поствакцинальних реакцій. Доведено, що віруси кору дикого типу та атенуйовані віруси кору викликають диференціальну вроджену/запальну імунну відповідь (сигнал NFκB/активація інфламасоми NLRP3 без виявленої відповіді на інтерферон типу 1 для штамів вірусу кору дикого типу та індукції стимульованих інтерфероном генів для атенуйованого штаму вірусу кору), проте наслідки цих відмінностей для розвитку адаптивного імунітету ще з'ясовуються [76, 78, 119]. Захисний імунітет проти кору забезпечується високоавідними нейтралізуючими антитілами, спрямованими до поверхневих антигенів вірусу кору, насамперед до гемаглютиніну Н (з частковим внеском антитіл до білка злиття F), які ефективно нейтралізують вірус кору дикого типу [77 - 79, 120, 121]. Атенуйована вакцина проти кору викликає формування як нейтралізуючих, так і ненейтралізуючих антитіл проти вірусу кору, а також клітинний імунітет, специфічний для кору, проте кореляція між показниками гуморальної та клітинної ланок імунітету є обмеженою [122]. Хоча CD4+ Т-лімфоцити не є основними в формуванні поствакцинального імунітету, але сприяють формуванню захисного гуморального імунітету, з активацією та диференціюванням В-клітин, що секретують антитіла [123].

Цитокіни відіграють важливу роль в формуванні імунної відповіді на імунізацію атенуйованою протикоровою вакциною [124, 125, 126]. При вакцинації дітей проти кору активно продукуються цитокіни Т-хелперів 1-го типу (IFN-γ, інтерлейкін-2 та TNF-α). Як при введенні першої дози вакцини, так і при проведенні імунізації другою дозою, переважає спрямована імунна відповідь Т-хелперів 1-го типу [124, 125, 126]. Проте за даними [124] активація



цитокінів Т-хелперів 1-го типу сильніша у раніше не вакцинованих дітей. При цьому автори [126] зафіксували й різницю у ступені виразності продукції цитокінів 1-го типу залежно від статі та етнічної приналежності. У осіб жіночої статі відзначено статистично вища продукція TNF- α , інтерлейкіну-6 та IFN- α , а продукція IFN- γ виявилася вищою у осіб європеїдної раси [126].

Таким чином, головною проблемою у вивченні корової інфекції є розуміння так званого «парадоксу кору», тобто прогресування захворювання до важкої імуносупресії ще до зникнення гострої вірусемії. Дисбаланс в системі цитокінів у хворих на кір продемонстровано в ряді досліджень, проте результати цих досліджень мають певні розбіжності. Зазначене вище обумовило напрямок нашого дослідження щодо отримання нових наукових даних про клініко-патогенетичну значимість змін цитокінів у дорослих хворих на кір.

Резюме

Кір залишається інфекційною хворобою, яка здатна до епідемічного розповсюдження та характеризується розвитком певних ускладнень. Незважаючи на певні успіхи вакцинації проти кору, не вдається здійснити її елімінацію в європейському регіоні. До того ж, в 2017-2019 роках було відзначено суттєве зростання захворюваності на кір в багатьох країнах світу, що характеризувалося значним переважанням дорослих серед захворілих. Відомо, що кір у дорослих характеризується більш тяжким перебігом хвороби, ніж у дітей, із розвитком певних ускладнень. При цьому дані різних дослідників щодо спектру та частоти розвитку навіть основних ускладнень кору, таких як негоспітальна пневмонія, гепатит, ентерит у дорослих хворих на кір в сучасних умовах варіюють у досить широких межах. Це потребує проведення подальших досліджень щодо уточнення цього питання.

Сучасні епідемічні підйоми захворюваності на кір характеризувалися не лише превалуванням серед захворілих дорослих, а й високим відсотком серед захворілих раніше вакцинованих осіб. Циклічні епідемічні підйоми та

виникнення окремих осередків кору зумовлені накопиченням сприйнятливого населення як наслідок недоліків імунопрофілактики попередніх років, що призвело до зниження післявакцинального імунітету. В багатьох країнах світу спостерігається зниження вмісту поствакцинальних IgG у дорослих, при цьому можливі наслідки цього явища в період елімінації залишаються недостатньо з'ясованими. Залишається відкритим питання щодо прогностичної ролі вмісту IgG до вірусу кору в оцінці ризику розвитку ускладнень цієї інфекції, що потребує подальших досліджень в цьому напрямку.

На сьогодні вважається, що головною проблемою у вивченні корової інфекції є розуміння так званого «парадоксу кору», тобто прогресування захворювання до важкої імуносупресії ще до зникнення гострої вірусемії. Вважається, що IFN є першою ланкою імунного захисту від вірусної інфекції, та є ключовим цитокіном, що схиляє баланс Т-хелперів 1-го та 2-го типів саме в бік 1-го фенотипу. Однак при коровій інфекції має місце дисбаланс в системі цитокінової регуляції, що відіграє провідну роль у формуванні несприятливих наслідків цієї хвороби. Дисбаланс в системі цитокінів у хворих на кір продемонстровано в ряді досліджень, проте результати цих досліджень мають певні розбіжності. Зазначене вище обумовило напрямок нашого дослідження щодо отримання нових наукових даних про клініко-патогенетичну та прогностичну значимість змін цитокінів у дорослих хворих на кір.

Матеріали даного розділу висвітлені в науковій праці [143].

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Загальна клінічна та лабораторна характеристика дорослих хворих на кір та здорових осіб контрольної групи, включених в дослідження

В дослідження включено 175 дорослих хворих на кір. Усі пацієнти проходили стаціонарне лікування на базі Комунальної установи «Запорізька обласна інфекційна клінічна лікарня» Запорізької обласної ради. Дослідження проспективне, відкрите, когортне. Усі хворі включені в дослідження за випадковою ознакою та інформованою письмовою згодою.

Критерії включення хворих на кір в дослідження:

- ✓ вік хворих старше 18 років;
- ✓ відсутність інфікування вірусом імунодефіциту людини;
- ✓ відсутність хронічної супутньої патології в стадії декомпенсації;
- ✓ наявність згоди пацієнта на включення в дослідження.

Критерії виключення пацієнтів на кір з дослідження були наступні:

- ✓ хворі віком менше 18 років;
- ✓ наявність інфікування вірусом імунодефіциту людини;
- ✓ наявність хронічної соматичної патології в стадії декомпенсації;
- ✓ відсутність письмової інформованої згоди пацієнта.

При постановці діагнозу кір користувалися критеріями ВООЗ (2013) [45], які враховують клінічні, клініко-епідеміологічні критерії та лабораторні методи дослідження, а саме результати імуноферментного аналізу (ІФА) з визначення імуноглобулінів класу IgM до вірусу кору. Згідно цим критеріям, для своєчасної діагностики кору слід вважати підозрілими на кір клінічні випадки, які мають симптоми, відповідні до критеріям клінічної діагностики кору: лихоманка, плямисто-папульозна висипка, кашель, нежить,



кон'юнктивіт. В подальшому трактовка діагнозу з урахуванням клінічних, епідеміологічних та лабораторних даних [45] повинна бути така:

- Лабораторно підтверджений випадок кору: випадок, який є підозрілим на кір, що відповідає критеріям лабораторного підтвердження діагнозу кір.
- Епідеміологічно пов'язаний випадок кору: випадок, який є підозрілим на кір, без адекватного лабораторного підтвердження, який мав контакт з лабораторно підтвердженим випадком кору за 7-18 діб до появи екзантеми.
- Клінічно сумісний випадок кору: випадок, який є підозрілим на кір, без адекватного лабораторного підтвердження, який не має епідеміологічного зв'язку з лабораторно підтвердженим випадком кору.

У кожного четвертого пацієнта, включеного в дослідження, кір діагностовано як епідеміологічно пов'язаний випадок кору (43 – 24,6 %), у кожного третього хворого (57 – 32,6 %), випадок кору був лабораторно підтверджений наявністю позитивного результату дослідження IgM проти вірусу кору в сироватці крові методом ІФА. Всі інші випадки трактувались як клінічно сумісні (75 – 42,8 %). (рис. 2.1). Слід зазначити, що серед пацієнтів з лабораторним підтвердженням діагнозу більшість мали й чіткий епідеміологічний контакт з хворими на кір (46 із 57 пацієнтів).

Підтвердження етіології захворювання проводилось за допомогою ІФА – визначали специфічні імуноглобуліни класу М проти нуклеокапсиду вірусу кору. Дослідження проводились: в вірусологічному відділі Державної установи «Запорізький обласний лабораторний центр» (завідувач відділом - Зеленухіна О.В.) та на базі Навчального медико-лабораторного центру Запорізького державного медичного університету (завідувач – д.мед.н., професор Абрамов А.В.).

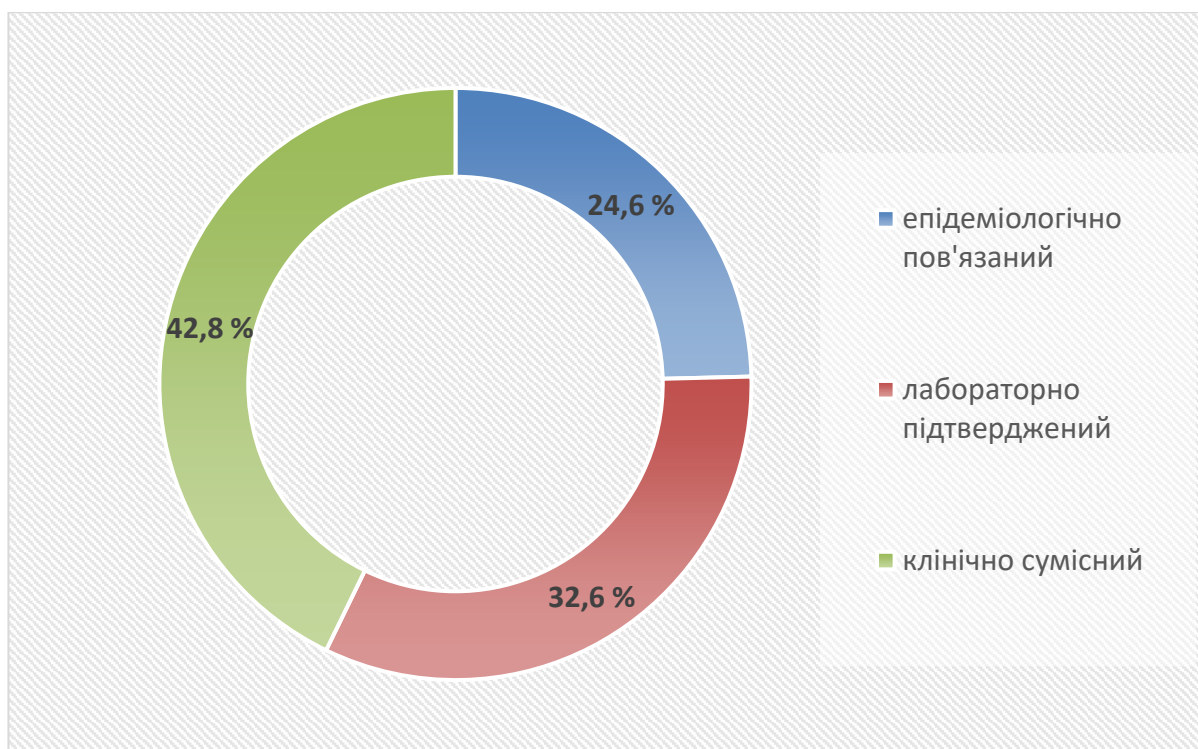


Рисунок 2.1 - Підтвердження діагнозу кір у дорослих хворих згідно критеріїв ВООЗ (2013) (%).

Серед обстежених дорослих пацієнтів, хворих на кір відзначено тенденцію до переважання жінок, частка яких склала 53,7 % (94 із 175), відповідно частка чоловіків була 46,3 % (81 із 175).

Вік дорослих хворих на кір коливався від 18 до 58 років, медіана віку склала 30,5 [23,0; 37,0] років. Переважали пацієнти молодого (25-44 роки) віку – 99 (56,6 %), кожен третій пацієнт був юного (18-24 роки) віку - 65 (37,1 %), 11 (6,3 %) хворих були середнього (45-60 роки) віку.

Розподіл дорослих хворих на кір за віковими групами та статтю представлено на рис. 2.2.

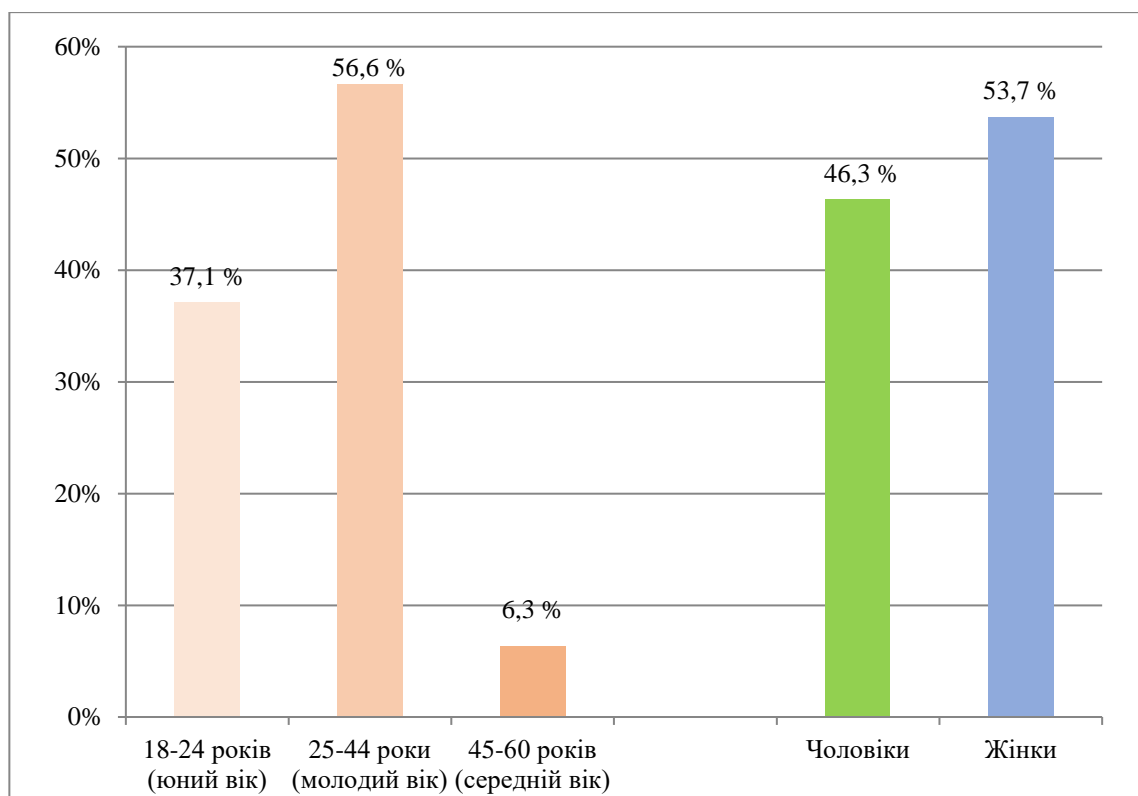


Рисунок 2.2 – Розподіл хворих на кір за віковими групами та статтю (%).

Аналіз розподілу хворих на кір залежно від статі та віку, який представлений в таблиці 2.1, показав серед пацієнтів юного віку частіше у 2 рази хворіли чоловіки, аніж жінки, а серед осіб молодого віку навпаки захворювання вдвічі частіше реєструвалось у жінок.

Таблиця 2.1 – Розподіл хворих на кір залежно від статі та віку, абс (%)

Групи	Вік хворих		
	Юний (18-24) (n=65)	Молодий (25-44) (n=99)	Середній (45-60) (n=11)
Чоловіки (n=81)	45 (25,7 %)	34 (19,4 %)	2 (1,1 %)
Жінки (n=94)	20 (11,4 %)	65 (37,1 %)	9 (5,1 %)

Аналіз епідеміологічних даних показав, що більшість дорослих хворих на кір були із організованих колективів – 54,3 % (95 хворих), а саме: військовослужбовці – 22,0 % (38 хворих), медичні працівники – 16,6 % (29

пацієнтів), мешканці гуртожитку – 4,6 % (8 хворих), мали тісний контакт за місцем роботи – 11,4 % (20 пацієнтів) та перебували в сімейному осередку – 16,6 % (29 хворих).

За ступенем тяжкості перебіг захворювання був середньотяжким у 148 (84,6 %) хворих та тяжким – у 27 (15,4 %) хворих.

Ускладнення спостерігались у 127 (72,6 %) хворих. Спектр ускладнень кору був представлений переважно ураженням респіраторного тракту – 111 (61,7 %) хворих, зокрема гострим бронхітом – 97 (55,4 %) та негоспітальною пневмонією 15 (7,4 %). Спостерігались ускладнення з боку шлунково-кишкового тракту у 77 (44,0 %) пацієнтів, а саме – гепатит – 74 (42,3 %), ентерит – 15 (8,6 %) та 1 (0,6%) випадок синдрому Мелорі-Вейса. Зареєстровано поодинокі випадки ускладнень з боку центральної нервової системи – серозний менінгіт - 1 (0,6 %) та органів зору – цикліт - 1 (0,6 %). Частота та спектр ускладнень наведені в таблиці 2.2.

Таблиця 2.2 – Частота та спектр ускладнень кору у дорослих хворих, абс., %

	Респіраторний тракт		Шлунково-кишковий тракт			менінгіт	цикліт
	бронхіт	пневмонія	гепатит	ентерит	синдром Мелорі-Вейса		
Абс.	97	15	74	15	1	1	1
%	55,4	7,4	42,3	8,6	0,6	0,6	0,6

Всі клінічні лабораторні обстеження у хворих на кір проводились у клінічній лабораторії Комунальної установи «Обласна інфекційна клінічна лікарня» Запорізької обласної ради, а саме загальний аналіз крові та загальний аналіз сечі; біохімічний аналіз крові: загальний білірубін, аланінамінотрансфераза (АлАТ), аспартатамінотрансфераза (АсАТ), лужна фосфатаза (ЛФ), γ -глутамілтранспептидаза (ГГТП), тимолова проба, глюкоза,

сечовина, креатинін, коагулограма, протеїнограма. Хворі на кір, у яких спостерігались зміни в печінкових пробах, були додатково обстежені на маркери вірусних гепатитів методом ІФА (HBsAg, anti-HCV, IgM anti-HAV).

У разі виявлення скарг з боку центральної нервової системи, а саме нудоти, блювоти, цефалгії, за наявності позитивних менінгеальних знаків при об'єктивному обстеженні було проведено люмбальну пункцію з діагностичною метою. За результатами цього обстеження було зареєстровано 1 випадок серозного менінгіту.

Всім пацієнтам з кором, при наявності скарг – кашель сухий чи вологий, біль в грудній клітці при диханні, наявності задухи та даних аускультатії (наявність хрипів – сухих, вологих; жорсткого дихання або ж ослаблення дихання у відділах легень; наявності крепітації) було проведено оглядову рентгенографію органів грудної клітки для діагностики таких ускладнень як гострий бронхіт та негоспітальна пневмонія. У разі виявлення негоспітальної пневмонії повторне контрольне рентгенологічне дослідження було проведено в динаміці через 10-14 діб.

При наявності скарг з боку шлунково-кишкового тракту (діарея, нудота, блювота) пацієнтам було проведено бактеріологічне дослідження калу на наявність патогенних та умовно-патогенних бактерій. Дослідження проводилось в бактеріологічній лабораторії на базі Комунальної установи «Обласна інфекційна клінічна лікарня» Запорізької обласної ради.

Враховуючи критерії включення та виключення у дослідження, пацієнтам було проведено обстеження до вірусу імунодефіциту людини (виявлення антитіл в крові методом ІФА). Всі хворі мали негативний результат аналізу. Забір матеріалу для дослідження проводився в стаціонарі Комунальної установи «Обласна інфекційна клінічна лікарня» Запорізької обласної ради, а саме дослідження - в лабораторії Комунальної установи «Запорізький обласний центр з профілактики та боротьби зі СНІДом» Запорізької обласної ради (головний лікар – Петровська О.Д.). Дослідження проводилось за наявності добровільної письмової інформованої згоди.

Усі хворі на кір, перебуваючи на стаціонарному лікуванні, отримували базисну патогенетичну та симптоматичну терапію. При наявності ускладнень та клінічних показань додатково призначались антибактеріальні препарати широкого спектру дії, гепатопротектори, дезінтоксикаційна терапія, в поодиноких випадках застосовано нормальний людський імуноглобулін.

Для оцінки результатів спеціальних методів дослідження було сформовано контрольну групу, яку склали 30 здорових осіб, котрі проживають на території України, із них 11 (36,6 %) чоловіків та 19 (63,3 %) жінок, вік складав від 23 до 67 років. Критеріями включення до контрольної групи здорових людей були наступні: відсутність хронічної патології з тяжким перебігом або у стадії декомпенсації, відсутність інфікування вірусом імунодефіциту людини, відсутність гострих захворювань, в тому числі гострої респіраторної вірусної інфекції. Відбір крові здорових осіб контрольної групи в дослідження було здійснено за умов наявності інформованої письмової згоди.

2.2 Спеціальні методи дослідження

Всі спеціальні дослідження проводились на базі Навчально-лабораторного центру Запорізького державного медичного університету (завідувач – доктор медичних наук, професор Абрамов А.В.).

Визначення Ig M та Ig G до вірусу кору в сироватці крові хворих на кір та здорових осіб проводили за допомогою ІФА з використанням високочутливого ELISA G/M1001 (VircellMicrobiologists, Spain) згідно методики виробника.

Дослідження розпочиналось з підготовки пластини з лунками: визначення кількості лунок, котрі потрібно використати, враховуючи необхідні лунки для контролю.

Для тесту на Ig G до вірусу кору додавали 100 мкл розчинника сироватки у всі лунки. Далі додали 5 мкл кожного зразка та 5 мкл позитивного контролю, 5 мкл відрізаного контролю та 5 мкл негативного контролю у відповідні лунки.

Щоб досягти однорідної суміші реагентів, проводили попереднє розведення зразка в окремій планшеті, використовуючи подвійний об'єм розчинника сироватки та зразок. Перемішували до гомогенного стану за допомогою піпетки та додавали по 105 мкл кожного розведеного зразка в лунки.

Для тесту на Ig M до вірусу кору додавали 25 мкл сорбенту VIRCELL IgG до кожної необхідної лунки, за винятком лунок, у яких був розподілений контроль. Далі додали 5 мкл зразка, а потім 75 мкл розчинника сироватки у кожен лунку.

Підготували контрольні лунки, додавши спочатку 100 мкл розчинника сироватки у кожен лунку, а потім 5 мкл позитивного контролю, 5 мкл відрізаного контролю та 5 мкл негативного контролю у відповідні лунки.

Наступним етапом було інкубування при температурі $37 \pm 1^\circ\text{C}$ протягом 45 хвилин. Далі відібрали рідину з усіх лунок і промили 5 разів за допомогою промивного розчину в об'ємі 0,3 мл. Злили залишки рідини.

В подальшому негайно додали 100 мкл розчину-кон'югату VIRCELL IgG та розчину-кон'югату VIRCELL IgM у кожен лунку відповідно. Накрили ущільнювальним листом та інкубували при температурі $37 \pm 1^\circ\text{C}$ протягом 30 хвилин.

Після інкубування, відсмоктали рідину з усіх лунок та промили 5 разів, використовуючи промивний розчин в об'ємі 0,3 мл. Залишок рідини злили, з наступним негайним додаванням 100 мкл субстрату в кожен лунку.

Наступним етапом було інкубування при кімнатній температурі протягом 20 хвилин у захищеному від світла місці. Після чого негайно додали у всі лунки стоп-реагент.

Розраховували поглинання кожної лунки на спектрофотометрі, використовуючи 450 нм у якості основної довжини хвилі. Останнім етапом

було визначення оптичної щільності зразків та стандартів, та оформлення результатів дослідження.

Визначення IFN- γ в сироватці крові хворих на кір та здорових осіб проводили з використанням високочутливого ELISA Kit BMS228HS (Vienna, Austria) згідно методики виробника.

Дослідження розпочиналось з підготовки пластини з мікролунками: визначення кількості мікролунок, котрі потрібно використати та їх промивання за допомогою промивного буферу двічі. Після промивання лунок, послідовно спорожнили мікролунки, а потім висушили за допомогою адсорбуючого паперу.

Наступним етапом було стандартне розведення на мікропланшеті. Додали 100 мкл розчинника для зразків у двох примірниках у всі стандартні лунки. Аспірували 100 мкл приготованого стандарту. Перемішали вміст лунок A1 та A2 шляхом повторної аспірації та викиду (концентрація стандарту 1, S1 – 10 pg/ml) та переносили 100 мкл до наступних лунок B1 та B2 відповідно. Дану процедуру повторили 5 разів, створюючи два ряди стандартних розведень IFN- γ людини, що варіюють від 10,0 до 0,16 pg/ml. Далі додали по 100 мкл розчинника зразка в двох примірниках до порожніх лунок, потім по 50 мкл біотинового кон'югату.

Наступним етапом була герметизація та інкубування при кімнатній температурі (18-25° C) протягом 2 годин на струшувачі для мікропланшет.

Підготували стрептавідин-HRP.

Після інкубування, видалили клейку плівку з планшет та промили смужки мікролунок 6 разів згідно протоколу. Та негайно перейшли до наступного етапу.

Додали 100 мкл розведеного стрептавідину-HRP у всі лунки, включаючи порожні. Накрили клейкою плівкою та інкубували при кімнатній температурі (18-25° C) протягом 1 години на струшувачі для мікропланшет.

Підготували розчин для ампліфікації I (розчин для посилення).

Зняли клейку плівку та промили мікролунки 6 разів, з подальшим додаванням розчину для посилення і знову інкубували при кімнатній температурі протягом 15 хвилин на струшувачі.

Приготували розчин для ампліфікації II. Після останньої інкубації, промили лунки 6 разів згідно протоколу та додали 100 мкл розчину для ампліфікації II з подальшим інкубуванням при кімнатній температурі протягом 30 хвилин на струшувачі. Повторили етап промивання.

Наступним етапом було піпетування по 100 мкл розчину субстрату ТМВ до всіх мікролунок та інкубування 10-20 хвилин, уникаючи прямого впливу світла. При цьому необхідно контролювати колір пластини. Рекомендовано додати стоп-розчин 100 мкл, коли найвищий стандарт став темно-синього кольору.

Розраховували поглинання кожної мікролунки на спектрофотометрі, використовуючи 450 нм у якості основної довжини хвилі. Останнім етапом було визначення оптичної щільності зразків та стандартів, та оформлення результатів дослідження.

Визначення TNF- α в сироватці крові хворих на кір та здорових осіб проводили з використанням високочутливого ELISA Kit BMS223HS (Vienna, Austria) згідно методики виробника.

Першим етапом була підготовка всіх реактивів (довели до кімнатної температури 18-25 °C. Далі підготували: промивний буфер - розвели 30 мл концентрованого промивного буферу 720 мл дистильованою водою; та стандартний робочий розчин – центрифугували стандартний розчин при 10000 *g протягом 1 хвилини, додали 1 мл еталонного стандартного розчинника для зразків, витримали 10 хвилин та обережно перевернули його кілька разів для розчинення (отримали робочий розчин – 500 pg/ml) .

Після підготовки всіх розчинів, перейшли до наступного етапу. Додали стандартний робочий розчин 100 мкл до кожної лунки, далі додали зразки 100 мкл. Накрили пластину герметиком, що входить до комплекту та інкубували 90 хвилин при температурі 37 °C. Після цього видалили рідину з кожної лунки,

не промиваючи їх та відразу додали 100 мкл біотинільзованого робочого розчину до кожної лунки. Накрили пластинчатим скейлером та обережно перемішали. Потім інкубували 1 годину при температурі 37 °С.

Наступним етапом – відібрали розчин з кожної лунки та додали 350 мкл промивного буферу в кожну лунку, витримали 1-2 хвилини, потім злили розчин та висушили лунки за допомогою вбираючого паперу. Цей етап повторили тричі.

Далі додали 100 мкл робочого розчину кон'югату HPR до лунок, накрили герметичною пластиною та інкубували 30 хвилин при температурі 37 °С. Після цього злили розчин з кожної лунки та повторили процес промивання 6 разів. Потім додали 90 мкл субстратного реагенту, накрили пластинчатим скейлером та інкубували 15 хвилин при температурі 37 °С, захищаючи пластину від світла.

Останнім етапом було додавання 50 мкл стоп-розчину та розрахування поглинання кожної мікролунки на спектрофотометрі, використовуючи 450 нм у якості основної довжини хвилі. Далі визначили оптичну щільність зразків та стандартів, та оформили результати дослідження.

2.3 Методи статистичної обробки даних досліджень

Статистичну обробку даних здійснювали з використанням сформованої бази даних пацієнтів в програмі «STATISTICA for Windows 13» (StatSoftInc., №JPZ804I382130ARCN10-J).

Вибір методів статистичної обробки даних ґрунтувався на нормальності розподілу показників у вибірці. Нормальність розподілу оцінювали за допомогою тесту Shapiro-Wilk, як найбільш точного та універсального методу оцінки розподілу даних. Відмінність розподілу досліджуваної ознаки від нормального закону розподілу обумовило використання непараметричних методів статистичної обробки отриманих даних. Результати кількісних даних були представлені у вигляді медіани та

міжквартильних розмахів – $Me [Q_{25}; Q_{75}]$. Для оцінки достовірності відмінностей між кількісними ознаками в незалежних групах використовувався критерій Мана-Уїтні, в залежних групах – критерій Вілкоксона, метод χ^2 – для якісних ознак. Кореляційні зв'язки між кількісними ознаками визначалися за допомогою кореляції Спірмена (r), між кількісними та ранговими ознаками – коефіцієнт гамма. Для встановлення впливу вмісту IgG до вірусу кору, вмісту IFN- γ , TNF- α в сироватці крові та визначення ступеню надійності цих параметрів для прогнозування тяжкого перебігу кору та розвитку ускладнень було проведено ROC-аналіз із визначенням точки відсічення. Достовірно значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.

РОЗДІЛ 3

КЛІНІЧНА ТА ЛАБОРАТОРНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДОРΟΣЛИХ ХВОРИХ НА КІР ЗАЛЕЖНО ВІД ТЯЖКОСТІ ПЕРЕБІГУ ТА НАЯВНОСТІ УСКЛАДНЕНЬ

3.1 Клініко-параклінічна характеристика перебігу кору у дорослих залежно від тяжкості перебігу

Для аналізу клініко-лабораторних особливостей перебігу кору у дорослих хворих в залежності від тяжкості перебігу, пацієнти були розділені на групи: 148 хворих із середньотяжким та 27 пацієнтів із тяжким перебігом кору.

Результати проведеного аналізу показали чітке переважання серед госпіталізованих дорослих хворих на кір пацієнтів із середньотяжким перебігом захворювання, частка яких склала 84,6 % (148 із 175), відповідно пацієнтів із тяжким перебігом кору було 15,4 % (27 із 175). Розподіл пацієнтів залежно від тяжкості перебігу кору наведений на рис. 3.1.

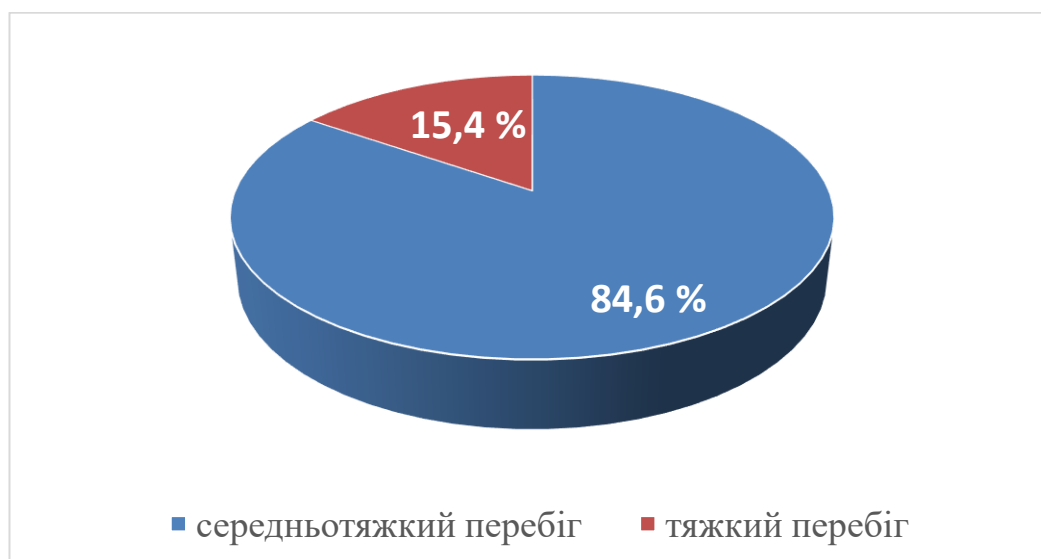
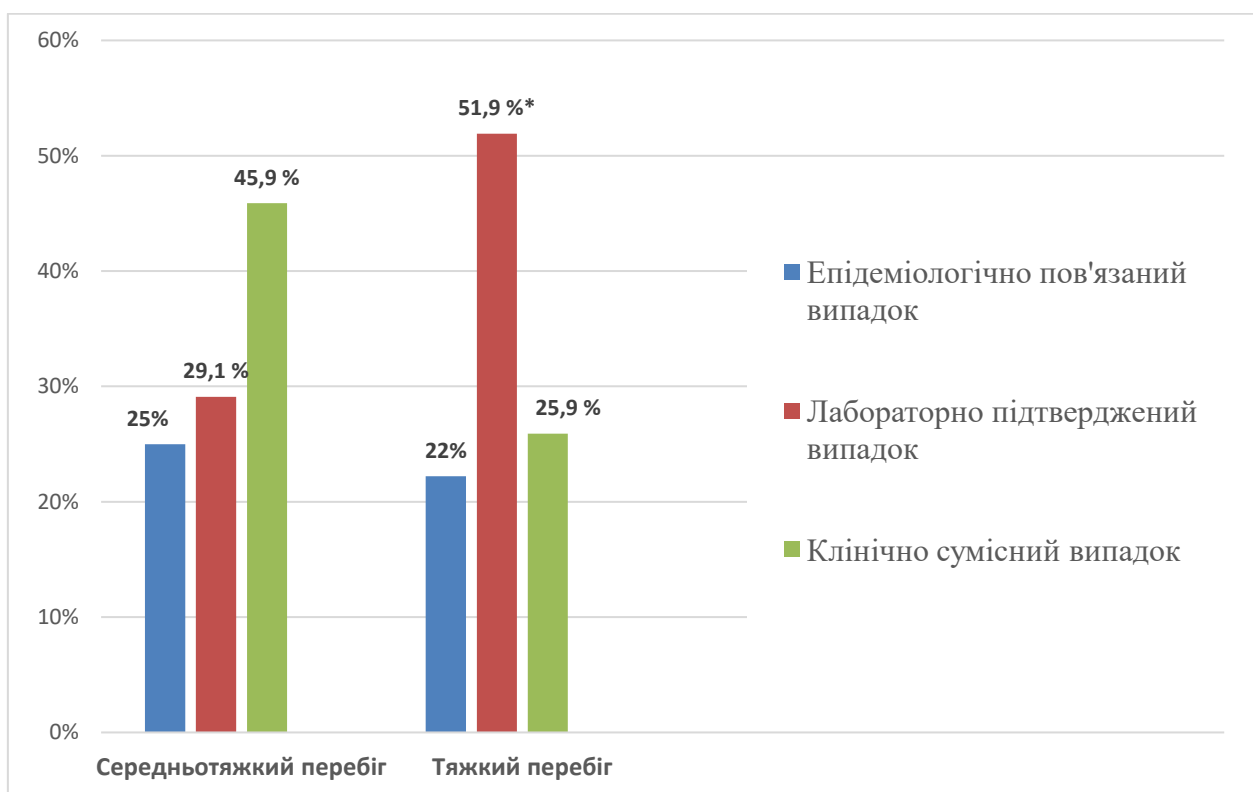


Рисунок 3.1 – Частота різної тяжкості перебігу кору у дорослих хворих (%).

Проаналізувавши трактовку діагнозу кір у дорослих хворих, в залежності від тяжкості перебігу хвороби, треба відмітити, що лабораторне підтвердження, а саме виявлення Ig M до вірусу кору, було зафіксовано в половини випадків при тяжкому перебігу (51,9 % - 14 хворих), порівняно з середньотяжким перебігом (29,1 % - 43 хворих), показники виявились статистично значущими ($\chi^2 = 5,40$, $p=0,02$). Крім лабораторного підтвердженням діагнозу, при різній тяжкості перебігу хвороби, більшість хворих мали й чіткий епідеміологічний контакт з хворими на кір: при середньотяжкому перебігу – 81,4 % (35 із 43) випадків, при тяжкому перебігу – 78,6 % (11 із 14) відповідно (рис. 3.2).



Примітка. * - різниця достовірна, порівняно із середньотяжким перебігом ($p<0,05$).

Рисунок 3.2 – Підтвердження діагнозу кір у хворих згідно критеріїв ВООЗ (2013) залежно від тяжкості перебігу захворювання, (%).

Епідеміологічно пов'язаний випадок захворювання було зареєстровано у 37 (25,0 %) хворих з середньотяжким перебігом та у 6 (22,2 %) хворих при

тяжкому перебігу, проте статистично значущої різниці показників не відзначено ($p > 0,05$). Трактовка діагнозу кір як клінічно сумісний випадок була зареєстрована з однаковою частотою ($p > 0,05$) як при середньотяжкому перебігу (68 – 45,9 %), так і при тяжкому перебігу (7 – 25,9 %) кору (рис. 3.2).

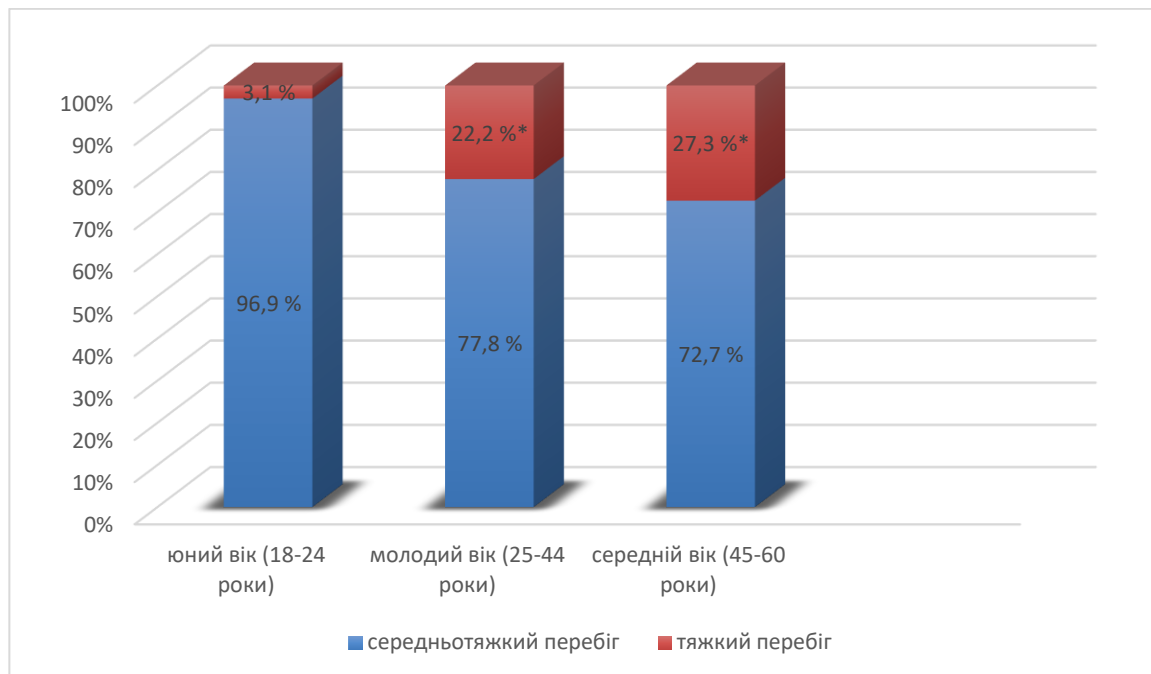
Аналіз розподілу за статтю дорослих пацієнтів із різним ступенем тяжкості кору виявився таким: у жінок захворювання мало середньотяжкий перебіг у 79 (84,0 %) хворих та тяжкий – 15 (16,0 %) хворих, у чоловіків середньотяжкий перебіг зареєстровано у 69 (85,0 %) пацієнтів та тяжкий – 12 (15,0 %) хворих. Не було встановлено залежності тяжкості перебігу кору від статі пацієнтів ($p > 0,05$).

Вік хворих коливався від 18 до 58 років, медіана віку склала 30,5 [23,0; 37,0] років. Порівняння медіани віку у дорослих хворих на кір залежно від тяжкості перебігу захворювання показало, що цей показник у хворих з тяжким перебігом захворювання був в 1,3 рази вищим на відміну від пацієнтів з середньотяжким перебігом кору та склав 35,0 [28,0; 39,0] років проти 27,0 [22,0; 37,0] років відповідно ($p = 0,005$).

Тяжкість перебігу кору у дорослих залежно від вікової структури була розподілена так, що середньотяжкий перебіг спостерігався у більшості в юному (18-24 роки) – 42,6 % (63 хворих) та молодому (25-44 роки) – 52,0 % (77 хворих) віці, у осіб середнього віку (45-60 років) лише в 5,4 % (8 хворих). Тяжкий перебіг кору переважав у осіб молодого віку (25-44 роки) – 81,5 % (22 хворих), у пацієнтів юного (18-24 роки) та середнього віку (45-60 роки) – зареєстровано 2 та 3 випадка (7,4 % та 11,1 % відповідно). Слід відмітити, що у хворих на кір з середньотяжким перебігом в 5,8 разів частіше реєструвався юний вік (18-24 роки), порівняно з хворими з тяжким перебігом захворювання (42,6 % проти 7,4 % хворих, відповідно) ($p = 0,009$).

Порівняння частоти тяжкого перебігу кору серед пацієнтів юного та молодого віку, тяжкий перебіг переважав у осіб молодого віку ($\chi^2 = 11,51$, $p = 0,001$). Аналізуючи перебіг захворювання серед осіб юного та середнього віку, тяжкий перебіг захворювання спостерігається в 9 разів частіше серед

пацієнтів середнього віку ($\chi^2 = 8,96$, $p=0,003$). При порівнянні тяжкості перебігу серед осіб молодого та середнього віку статистично значущих відмінностей не було зареєстровано ($\chi^2 = 0,14$, $p=0,7$) (рис. 3.3).



Примітка. * - різниця достовірна, порівняно із пацієнтами юного віку ($p<0,05$).

Рисунок 3.3 – Розподіл дорослих хворих на кір з урахуванням віку залежно від тяжкості перебігу (%).

За результатами проведеного аналізу було встановлено, що хворі були госпіталізовані в середньому на $4,7 \pm 0,2$ день хвороби переважно при появі екзантеми, а саме на 1-3 день висипки (155 – 88,6 %) і навіть на 4-9 добу висипу (16 - 9,1 %). Лише окремі хворі (4 – 2,3%) були госпіталізовані у продромальному періоді при встановленні діагнозу за наявності патогномонічного симптому Філатова-Копліка з урахуванням даних епідеміологічного анамнезу.

Порівнявши строки госпіталізації дорослих хворих на кір, залежно від тяжкості перебігу захворювання, слід зазначити, що хворі з тяжким перебігом були госпіталізовані в більш пізній термін захворювання на $6,0 [4,0; 7,0]$ день

хвороби проти 4,0 [3,0; 6,0] дня пацієнтів із середньотяжким перебігом ($p=0,003$).

Аналізуючи продромальний період захворювання, треба відмітити, що його тривалість була від 1 до 8 днів, медіана склала 3,0 [2,0; 4,0] дні. Аналізуючи медіану в залежності від тяжкості перебігу кору, встановлено, що при середньотяжкому перебігу захворювання вона склала 3,0 [2,0; 4,0] дні, а при тяжкому перебігу 4,0 [2,0; 5,0] дні ($p=0,01$).

В клінічній симптоматиці кору характерним було розвиток інтоксикаційного, катарального, астеновегетативного та диспептичного синдромів.

Інтоксикаційний синдром характеризувався підвищенням температури тіла до високих цифр ($39-41^{\circ}\text{C}$) у половини хворих – 84 (48,0 %), фебрильною ($38-39^{\circ}\text{C}$) лихоманкою – у 68 пацієнтів (38,9 %) та субфебрилітетом (до 38°C) – у 23 (13,1 %) пацієнтів відповідно. Аналіз рівня підвищення температури тіла у хворих на кір, залежно від тяжкості перебігу захворювання показав, що із однаковою частотою реєструвалось підвищення температури до фебрильних (56 - 37,8 % середньотяжкий перебіг та 12 - 44,4 % тяжкий перебіг) та високих цифр (70 - 47,3 % та 14 - 51,9 % відповідно) при середньотяжкому та тяжкому перебігу. Субфебрильна температура тіла у 4 рази частіше відмічалась при середньотяжкому перебігу кору, аніж при тяжкому (14,9 % проти 3,7 % відповідно), проте достовірно значущої різниці не виявлено ($p>0,05$) (табл. 3.1).

Астеновегетативний синдром (слабкість, втомлюваність, розбитість, ломота в тілі, сонливість), незалежно від тяжкості перебігу захворювання, реєструвався майже у всіх хворих на кір. Катаральний синдром в продромальному періоді захворювання проявлявся: сухим кашлем, різью в очах та світлобоязню, осиплістю голосу, нежиттю, енантемою та патогномонічним симптомом Філатова-Копліка. Наявність кашлю спостерігалась у 172 (98,3 %) хворих на кір та однаково реєструвалась при середньотяжкому та тяжкому перебігу. Різи в очах, світлобоязнь відмічалась у

124 (70,9 %) хворих: аналіз показав, що дані симптоми у 1,5 рази частіше відмічались при тяжкому перебігу кору, ніж при середньотяжкому ($\chi^2=10,01$, $p=0,001$). Осиплість голосу спостерігалась у 62 (35,4 %) пацієнтів на кір: відмічається превалювання даного симптому у 2 рази серед осіб з тяжким перебігом кору, у порівнянні з середньотяжким (59,3 % проти 31,1 % відповідно), ($\chi^2=7,93$, $p=0,004$) (табл. 3.1).

Таблиця 3.1 – Клінічні прояви кору у дорослих хворих залежно від тяжкості перебігу

Показник, одиниці виміру	Хворі на кір	
	Середньотяжкий перебіг (n=148)	Тяжкий перебіг (n=27)
1	2	3
Температура тіла, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅] °C	38,8 [38,0; 39,0]	39,0 [38,4; 39,0]
Рівень підвищення температури тіла, абс. (%):		
Субфебрильна	22 (14,9)	1 (3,7)
Фебрильна	56 (37,8)	12 (44,4)
Гіпертермія	70 (47,3)	14 (51,9)
Астеновегетативний синдром, абс (%)	147 (99,3)	27 (100)
Катаральний синдром:		
Кашель, абс (%)	145 (98,0)	27 (100)
Різи в очах, абс (%)	98 (66,2)	26 (96,3) *
Осиплість голосу, абс (%)	46 (31,1)	16 (59,3) *
Симптом Філатова-Копліка, абс (%)	111 (75,0)	25 (92,6) *

Продовження таблиці 3.1

1	2	3
Диспептичні прояви:		
Зниження апетиту, абс (%)	41 (27,7)	20 (74,1)*
Нудота, абс (%)	12 (8,1)	9 (33,3)*
Блювота, абс (%)	8 (5,4)	7 (26,0)*
Діарея, абс (%)	6 (4,1)	11 (40,7)*

Примітка. * - різниця достовірна, порівняно з середньотяжким перебігом захворювання ($p < 0,05$).

При огляді слизових оболонок ротоглотки хворих на кір спостерігалась їх гіперемія, яка чітко зберігалась і в подальшому. В катаральному періоді та в періоді висипу на м'якому та твердому піднебінні у 172 (98,3 %) хворих спостерігалась енантема у вигляді окремих невеликих червоних плям, достовірної статистичної різни при порівнянні середньотяжкого та тяжкого перебігу кору не відмічалось ($p > 0,05$). Симптом Філатова-Копліка, що зберігався й в періоді висипу, відмічався частіше при тяжкому перебігу, порівняно з середньотяжким перебігом кору (92,6 % проти 75,0 % відповідно), ($\chi^2 = 4,08$, $p = 0,04$) (табл. 3.1).

Аналіз диспепсичних проявів (нудота, блювота, діарея) показав частішу їх реєстрацію при тяжкому перебігу захворювання, аніж при середньотяжкому. Зниження апетиту спостерігалось у 61 (34,9 %) пацієнта, при чому у 2,7 рази частіше при тяжкому перебігу хвороби, аніж середньотяжкому ($\chi^2 = 21,62$, $p = 0,001$). Нудота відмічалась у кожного третього хворого на кір з тяжким перебігом (9 – 33,3 %) у порівнянні з середньотяжким (12 – 8,1 %) перебігом ($\chi^2 = 13,76$, $p = 0,0002$). Також у пацієнтів з тяжким перебігом у 4,8 разів частіше, чим у хворих з середньотяжким перебігом реєструвалась блювота ($\chi^2 = 12,27$, $p = 0,001$). Діарея також спостерігалась достовірно частіше у хворих з тяжким перебігом, аніж із середньотяжким перебігом хвороби ($\chi^2 = 35,04$, $p = 0,001$) (табл. 3.1).

Аналіз гемограми дорослих хворих на кір показав, що у більшості пацієнтів в періоді розпалу хвороби не було відзначено змін кількості еритроцитів крові. Лейкопенія спостерігалась у половини (90 із 175) хворих на кір, а частота її появи залежала від тяжкості перебігу хвороби. Лейкопенія відмічалась в 2,2 рази частіше при середньотяжкому перебігу, порівняно з тяжким перебігом кору, ($\chi^2=8,31$, $p=0,003$). Лейкоцитоз в 3,2 рази частіше спостерігався при тяжкому перебігу хвороби, проте ця різниця виявилася статистично не достовірною ($p>0,05$). Медіана лейкоцитів в залежності від тяжкості перебігу кору при середньотяжкому перебігу захворювання виявилася нижче, ніж при тяжкому перебігу та склала $3,7 [3,05; 5,35] \times 10^9/\text{л}$ проти $5,1 [3,4; 6,3] \times 10^9/\text{л}$ ($p=0,01$) (табл. 3.2).

Таблиця 3.2 – Зміни в загальному аналізі крові у дорослих хворих на кір в залежності від тяжкості перебігу

Показник, одиниці виміру	Хворі на кір	
	Середньотяжкий перебіг (n=148)	Тяжкий перебіг (n=27)
1	2	3
Еритроцити, $\times 10^{12}/\text{л}$, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	4,5 [4,2; 4,6]	4,5 [4,1; 4,9]
Гемоглобін, г/л, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅] %	140,0 [126,0; 150,0]	147,0 [128,0; 154,0]
Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	3,7 [3,1; 5,4]	5,1 [3,4; 6,3] *
Лейкопенія, абс. (%)	83 (56,1)	7 (26,0) *
Лейконорма, абс. (%)	60 (40,5)	17 (63,0)*
Лейкоцитоз, абс. (%)	5 (3,4)	3 (11,0)
Паличкоядерні нейтрофіли, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅] %	7,0 [4,0; 10,5]	14,0 [12,0; 20,0] *
Зсув вліво, абс. (%)	78 (52,7)	24 (88,9) *

Продовження таблиці 3.2

1	2	3
Лімфоцити, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅] %	31,5 [21,0; 42,5]	15,0 [9,0; 26,0] *
Лімфопенія, абс. (%)	33 (22,3)	15 (55,6) *
Норма, абс. (%)	59 (39,9)	10 (37,0)
Лімфоцитоз, абс. (%)	56 (37,8)	2 (7,4) *
Моноцити, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅] %	7,0 [4,0; 9,0]	3,0 [2,0; 6,0] *
Норма, абс. (%)	120 (81,1)	24 (88,9)
Моноцитоз, абс. (%)	28 (18,9)	3 (11,1)
Атипові мононуклеари, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅] %	4,0 [3,0; 5,0]	4,0 [3,0; 5,0]
Виявлення, абс. (%)	14 (9,5)	5 (18,5)
ШОЕ, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅] мм/год	11,0 [6,5; 15,5]	16,0 [10,0; 24,0] *
Підвищення ШОЕ, абс. (%)	37 (25,0)	14 (51,9) *

Примітка. * - різниця достовірна, порівняно з середньотяжким перебігом захворювання (p<0,05).

Аналіз лейкоформули показав, що у хворих на кір з тяжким перебігом зсув лейкоцитарної формули вліво за рахунок паличкоядерних нейтрофілів у 1,7 рази частіше реєструвався, аніж при середньотяжкому перебігу, ($\chi^2=12,30$, p=0,005). Лімфоцитоз спостерігався у кожного третього хворого на кір (58 із 175). Аналіз частоти виявлення підвищеної відносної кількості лімфоцитів в периферійній крові пацієнтів з кором, в залежності від тяжкості перебігу захворювання, показав, що лімфоцитоз у хворих з середньотяжким перебігом реєструвався у 5 разів частіше, порівняно з хворими з тяжким перебігом ($\chi^2=4,49$, p=0,03), в той же час лімфопенія, навпаки, спостерігалась у 2,5 рази частіше при тяжкому перебігу кору, в порівнянні з середньотяжким перебігом захворювання ($\chi^2=4,73$, p=0,02). Зазначені зміни підтверджувало статистично значуща різниця медіани відносної кількості лімфоцитів, яка склала 31,5 [21,0;

42,5] % при середньотяжкому перебігу проти 15,0 [9,0; 26,0] % при тяжкому перебігу кору ($p=0,001$). Аналізуючи кількість моноцитів в периферичній крові хворих на кір, в залежності від тяжкості перебігу, моноцитоз спостерігався в 1,7 рази частіше при середньотяжкому перебігу, аніж тяжкому перебігу кору, проте статистичної значущості не відмічалось ($p>0,05$) (табл. 3.2).

Атипові мононуклеари, в залежності від тяжкості перебігу кору, реєструвались у 2 рази частіше при тяжкому перебігу кору в порівнянні з середньотяжким перебігом хвороби, проте статистичної значущості показників не відмічалось ($p>0,05$) (табл. 3.2). Медіана показника як при середньотяжкому, так і при тяжкому перебігу кору склала 4,0 [3,0; 5,0].

Аналіз медіани ШОЕ в залежності від тяжкості перебігу кору, показав, що при середньотяжкому перебігу захворювання вона склала 11,0 [6,5; 15,5] мм/год проти 16,0 [10,0; 24,0] мм/год при тяжкому перебігу ($p=0,0002$). Підвищення ШОЕ при тяжкому перебігу кору реєструвалось в 2 рази частіше, аніж при середньотяжкому перебігу ($\chi^2=7,97$, $p=0,004$) (табл. 3.2).

Аналіз біохімічних показників, які відображають функціональний стан печінки показав, що наявність гепатиту було зафіксовано більш ніж у половини хворих (91 із 175). При цьому слід зазначити, що ураження печінки у дорослих хворих на кір на момент госпіталізації не супроводжувалося клінічними проявами гепатиту. Порівняння частоти появи цитолітичного синдрому залежно від тяжкості перебігу кору показало, що підвищення активності аланінамінотрансферази (АлАТ) в сироватці крові в 2 рази частіше реєструвалось серед пацієнтів з тяжким перебігом кору, в порівнянні з середньотяжким перебігом ($\chi^2=16,90$, $p=0,001$). Підвищення рівня АлАТ до 3-х норм відмічалась у 40,3 % (27) пацієнтів при середньотяжкому перебігу кору та у 25,0 % (6) пацієнтів при тяжкому перебігу ($p>0,05$). Частота підвищення АлАТ від 3-х до 10-ти норм спостерігалась у половини хворих як при середньотяжкому, так і при тяжкому перебігу кору (56,7 % та 54,2 % відповідно). Підвищення АлАТ більше 10-ти норм відзначалось у 7 разів

частіше при тяжкому перебігу хвороби в порівнянні з середньотяжким ($\chi^2 = 7,93$, $p=0,004$). Зазначені зміни підтверджувало статистично значуща різниця медіани показника активності АЛАТ в сироватці крові, яка склала 0,68 [0,45; 2,15] ммоль/(год.л) при середньотяжкому перебігу проти 3,30 [1,54; 6,25] ммоль/(год.л) при тяжкому перебігу хору ($p=0,001$) (табл. 3.3).

Таблиця 3.3 – Біохімічні показники функціонального стану печінки у дорослих хворих на кір залежно від тяжкості перебігу

Показники, одиниці виміру	Хворі на кір	
	Середньотяжкий перебіг (n=148)	Тяжкий перебіг (n=27)
1	2	3
Загальний білірубін, Ме [Q ₂₅ ; Q ₇₅] мкмоль/л	12,5 [10,9; 14,8]	14,4 [10,9; 17,1]
Підвищення загального білірубіну, абс. (%)	2,1 %(3 із 145)	5 (18,5 %) *
Прямий білірубін, Ме [Q ₂₅ ; Q ₇₅] мкмоль/л	2,4 [2,0; 3,1]	2,8 [2,0; 4,4] *
Підвищення прямого білірубіну, абс. (%)	0,7 % (1 із 145)	6 (22,3 %) *
Активність АЛАТ, Ме [Q ₂₅ ; Q ₇₅] ммоль/(год.л)	0,68 [0,45; 2,15]	3,30 [1,54; 6,25] *
Підвищення активності АЛАТ, абс. (%), до 3-х норм від 3-х до 10-ти норм більше 10 норм	45,9 (67 із 146) 27 (40,3) 38 (56,7) 2 (1,4)	24 (89,0 %) * 6 (25,0) 13 (54,2) 5 (20,8) *
Активність ГГТП, Ме [Q ₂₅ ; Q ₇₅] МО/л	45,3 [24,9; 77,6]	202,0 [67,5; 380,8] *

Продовження таблиці 3.3

1	2	3
Підвищення активності ГГТП, абс. (%)	47,5 % (19 із 40)	81,8 % (9 із 11) *
Активність ЛФ, Ме [Q ₂₅ ; Q ₇₅] МО/л	66,4 [43,2; 104,5]	78,5 [65,5; 173,0] *
Підвищення активності ЛФ, абс. (%)	20,0 % (8 із 40)	45,5 % (5 із 11)
Показник тимолової проби, Ме [Q ₂₅ ; Q ₇₅] Од	2,5 [1,5; 4,0]	2,5 [1,6; 3,6]
Підвищення показника тимолової проби, абс. (%)	19,3 % (28 із 145)	4 (14,8 %)

Примітка. * - різниця достовірна, порівняно з середньотяжким перебігом захворювання ($p < 0,05$).

Поява цитолітичного синдрому у частини пацієнтів супроводжувалося появою біохімічних ознак синдрому внутрішньопечінкового холестазу. Аналіз частоти підвищення активності ГГТП, в залежності від тяжкості перебігу кору, показав, що зміни в біохімічному аналізі у 1,7 рази частіше відмічалися при тяжкому перебігу, аніж при середньотяжкому перебігу хвороби ($\chi^2 = 4,10$, $p = 0,04$). Зазначені зміни підтверджувало статистично значуща різниця медіани активності ГГТП, яка склала 45,3 [24,9; 77,6] Од/л при середньотяжкому перебігу проти 202,0 [67,5; 380,8] Од/л при тяжкому перебігу кору ($p = 0,001$) (табл. 3.3). Підвищення активності лужної фосфатази (ЛФ) в сироватці крові у 2,3 рази частіше спостерігалось у хворих з тяжким перебігом кору, в порівнянні з середньотяжким перебігом хвороби, проте статистично значущої різниці показників не відмічалось ($p > 0,05$). При цьому медіана показника активності ЛФ склала 66,4 [43,2; 104,5] Од/л при середньотяжкому перебігу про 78,5 [65,5; 173,0] Од/л при тяжкому перебігу кору, що виявилось статистично значущим ($p = 0,03$) (табл. 3.3).

Підвищення рівня білірубину відмічалось лише у окремих пацієнтів (8 із 175) пацієнтів з кором. Рівень підвищення цього показника був в межах від 21,1 мкмоль/л до 40,0 мкмоль/л. Частота виявлення підвищення загального білірубину, в залежності від тяжкості перебігу захворювання, показала, що у хворих з тяжким перебігом реєструвалась у 8,8 разів частіше, порівняно з середньотяжким перебігом ($\chi^2 = 13,89$, $p = 0,002$). Аналізуючи підвищення прямого білірубину, в залежності від тяжкості перебігу захворювання, треба відмітити, що при тяжкому перебігу кору зміни спостерігались у 22,3 % хворих, а при середньотяжкому перебігу лише у 0,7 % хворих, ($\chi^2 = 27,03$, $p = 0,0001$) (табл. 3.3).

Аналіз ступеня виразності мезенхімально-запальної реакції за показником тимолової проби не встановив залежності змін цього параметру від тяжкості перебігу кору у дорослих ($p > 0,05$) (табл. 3.3).

Аналіз біохімічних показників функціонального стану нирок на момент госпіталізації дорослих хворих на кір показав, що підвищення рівня креатиніну від 107 мкмоль/л до 437 мкмоль/л мало місце у половини пацієнтів (85 із 159). Проте не було встановлено статистично значущої різниці при порівнянні частоти підвищення цього показника при середньотяжкому (53,0 %) та тяжкому (56,0 %) перебігу кору ($p > 0,05$). Підвищення рівня сечовини крові до 9,0 ммоль/л було зареєстровано лише у 1 (3,7 %) пацієнта при тяжкому перебігу кору (табл. 3.4).

При госпіталізації хворих транзиторне підвищення рівня глюкози крові від 5,6 ммоль/л до 14,3 ммоль/л було відзначено у частини хворих як із середньотяжким перебігом, так і з тяжким перебігом кору (16,7 % та 21,1 % відповідно, $p > 0,05$) (табл. 3.4).

Аналіз коагулограми при госпіталізації хворих на кір показав, що у пацієнтів із тяжким перебігом кору підвищення протромбінового індексу було виявлено в 1,5 рази частіше, ніж у хворих із середньотяжким перебігом (29,4 % проти 20,0 %), проте статистичної значущості різниці не було ($p > 0,05$). Підвищення рівня фібриногену від 4,1 г/л до 6,13 г/л частіше було виявлено

при тяжкому перебігу, порівняно із середньотяжким перебігом (47,4 % проти 33,3 %), проте без статистично значущої різниці ($p>0,05$) (табл. 3.4).

Таблиця 3.4 – Показники біохімічного аналізу крові у дорослих хворих на кір в залежності від тяжкості перебігу

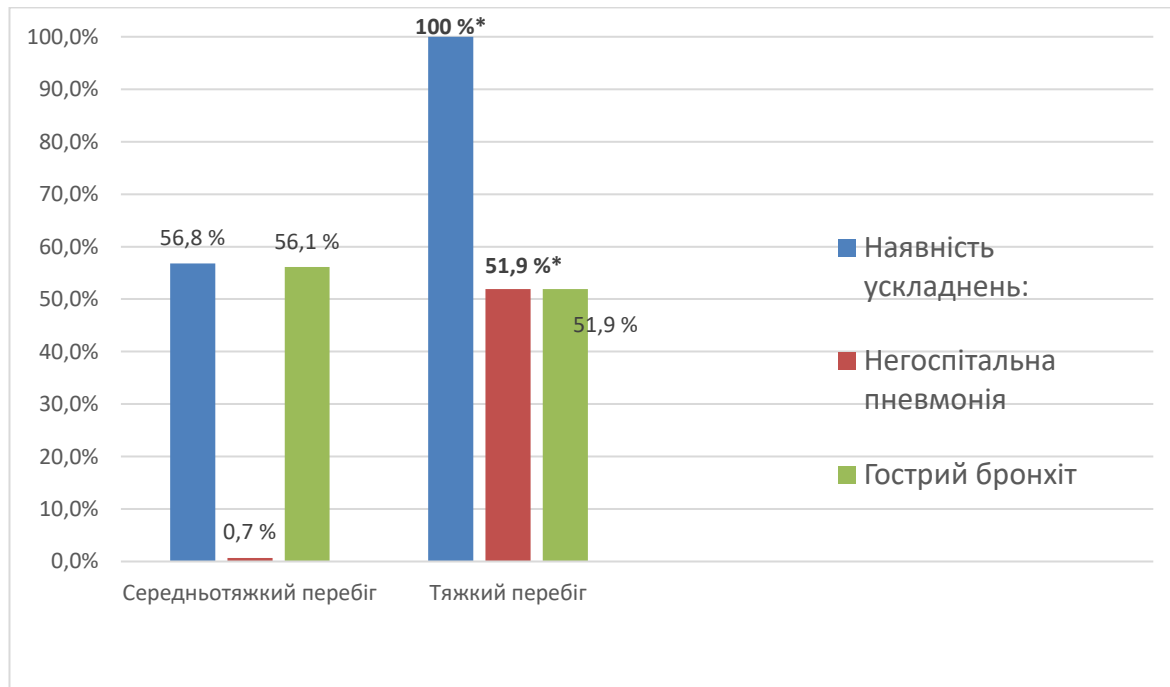
Показники, одиниці виміру	Хворі на кір	
	Середньотяжкий перебіг (n=148)	Тяжкий перебіг (n=27)
Сечовина, Ме [Q ₂₅ ; Q ₇₅] ммоль/л	4,6 [3,6; 5,1]	5,0 [3,9; 5,5]
Підвищення рівня сечовини, абс. (%)	-	4,0 % (1 із 25)
Креатинін, Ме [Q ₂₅ ; Q ₇₅] мкмоль/л	108,0 [87,0; 124,0]	108,0 [94,0; 129,1]
Підвищення креатиніну крові, абс. (%)	53,0 % (71 із 134)	56,0 % (14 із 25)
Амілаза, Ме [Q ₂₅ ; Q ₇₅] Од/л	26,0 [17,2; 32,0]	23,7 [15,0; 24,7]
Глюкоза, Ме [Q ₂₅ ; Q ₇₅] ммоль/л	4,5 [3,8; 5,3]	5,1 [4,3; 5,6]
Підвищення глюкози, абс. (%)	16,7 % (13 із 78)	21,1 % (4 із 19)
Протромбіновий індекс, Ме [Q ₂₅ ; Q ₇₅] %	103,0 [102,0; 107,0]	100,0 [95,0; 111,0]
Підвищення протромбінового індексу, абс. (%)	20,0 % (3 із 15)	29,4 % (5 із 17)
Фібриноген, Ме [Q ₂₅ ; Q ₇₅] г/л	3,7 [3,27; 4,2]	3,7 [3,1; 4,7]
Підвищення, абс. (%)	33,3 % (6 із 18)	47,4 % (9 із 19)

Примітка. * - статистично значущої різниці не встановлено ($p>0,05$).

Ускладнення спостерігались у 72,6 % (127 із 175) хворих на кір. Аналіз частоти формування ускладнень залежно від тяжкості перебігу кору показав,

що у хворих з тяжким перебігом (100 – 67,6 %) у 1,5 рази частіше реєструвався ускладнений перебіг кору, порівняно з середньотяжким перебігом захворювання (27 – 100 %), ($p=0,007$).

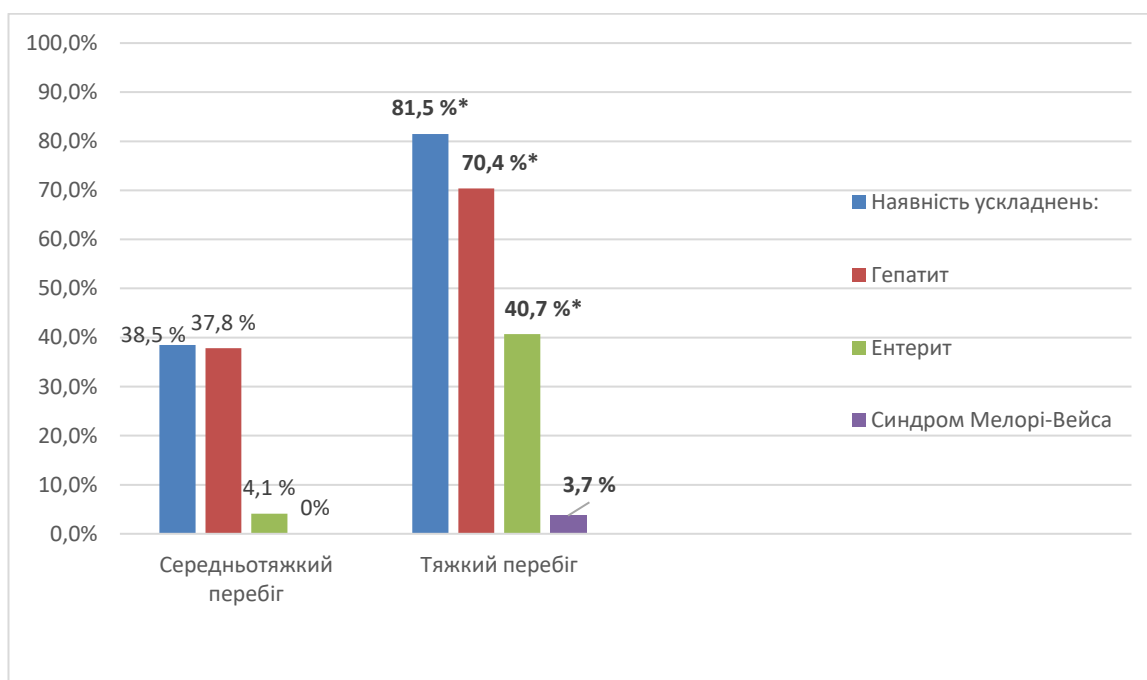
Проаналізувавши спектр ускладнень, що розвинулись у дорослих хворих на кір, залежно від тяжкості перебігу, нами було встановлено, що розвиток ускладнень з боку органів дихання частіше відбувалося у хворих з тяжким перебігом хвороби, порівняно із середньотяжким перебігом кору (100 % проти 56,8 %, $\chi^2=18,41$, $p=0,001$). При цьому негоспітальна пневмонія при тяжкому перебігу кору була зареєстрована у половини 51,9 % (14) хворих, в порівнянні з середньотяжким перебігом лише у 0,7 % (1) хворих, що виявилось статистично значущим ($\chi^2=76,31$, $p=0,001$). Розвиток гострого бронхіту як при середньотяжкому перебігу, так і при тяжкому перебігу спостерігався у половини дорослих (56,1 % - 83 хворих та 51,9 % - 14 хворих відповідно), статистичної значущості показників не відмічалось ($p>0,05$). (рис.3.4).



Примітка. * - різниця достовірна, порівняно із середньотяжким перебігом ($p<0,05$).

Рисунок 3.4 – Частота та спектр ускладнень кору з боку органів дихання у дорослих хворих на кір, залежно від тяжкості перебігу захворювання (%).

Ускладнення з боку шлунково-кишкового тракту в 2,1 рази частіше реєструвались при тяжкому перебігу кору, в порівнянні із середньотяжким перебігом, що виявилось статистично значущим (81,5 % проти 38,5 %, $\chi^2 = 17,02$, $p=0,001$). Гепатит у 1,9 частіше реєструвався при тяжкому перебігу, в порівнянні з середньотяжким перебігом (70,4 % проти 37,8 %, $\chi^2 = 9,87$, $p=0,001$). Аналіз розвитку ентериту, в залежності від тяжкості перебігу кору, показав у 10 разів частішу реєстрацію у хворих при тяжкому перебігу, в порівнянні з середньотяжким перебігом, (40,7 % проти 4,1 %, $\chi^2 = 35,04$, $p=0,001$). Синдром Мелорі-Вейса був зареєстрований у одного пацієнта з тяжким перебігом кору (рис.3.5).



Примітка. * - різниця достовірна, порівняно із середньотяжким перебігом ($p < 0,05$).

Рисунок 3.5 – Частота та спектр ускладнень кору з органів шлунково-кишкового тракту у дорослих хворих, залежно від тяжкості перебігу захворювання (%).

Ускладнення з боку центральної нервової системи було зафіксовано у однієї пацієнтки з тяжким перебігом хвороби (1 – 3,7 %). Ускладнення з боку



органів зору у вигляді цикліту було зареєстровано також в одному випадку у пацієнта з тяжким перебігом кору (1 – 3,7 %).

Аналізуючи гемограму дорослих хворих на кір в динаміці слід відмітити, що при виписці зі стаціонару у більшості хворих не було відзначено змін кількості еритроцитів крові (табл. 3.5). Лейкопенія зберігалась у 20,8 % (33 із 158) хворих, при чому у 1,4 рази частіше у хворих з тяжким перебігом в порівнянні з середньотяжким перебігом кору, проте статистичною значущості показників не відмічалось ($p > 0,05$). Лейкоцитоз відмічався в поодиноких випадках як при середньотяжкому перебігу, так і при тяжкому перебігу (табл. 3.5).

Аналіз лейкоформули в динаміці відмічався в нормі у 96,2 % (152 із 158) хворих, проте зсув лейкоцитарної формули вліво за рахунок паличкоядерних нейтрофілів зберігався у 3,8 % (6 із 158) хворих, при чому з однаковою частотою як при середньотяжкому перебігу, так і при тяжкому перебігу кору, проте статистичної значущості не відмічалось ($p > 0,05$) (табл. 3.5).

Лімфоцитоз зберігався при виписці у 48,7 % (77 із 158) хворих на кір. Аналіз частоти виявлення підвищеної відносної кількості лімфоцитів в динаміці у хворих на кір, в залежності від тяжкості перебігу захворювання, показав, що лімфоцитоз спостерігався з однаковою частотою у хворих як з середньотяжким перебігом, так і з тяжким перебігом, статистичної значущості показників не відмічалось ($p > 0,05$). Лімфопенія у 6,2 рази частіше відмічалась у хворих з тяжким перебігом кору, порівняно з хворими з середньотяжким перебігом ($\chi^2 = 10,61$, $p = 0,001$) (табл. 3.5).

Аналізуючи кількість моноцитів в периферичній крові хворих на кір в динаміці, в залежності від тяжкості перебігу, моноцитоз спостерігався в 1,5 рази частіше при тяжкому перебігу, аніж при середньотяжкому перебігу, проте статистичної значущості не відмічалось ($p > 0,05$) (табл. 3.5).

Таблиця 3.5 – Зміни в загальному аналізі крові при виписці зі стаціонару у дорослих хворих на кір в залежності від тяжкості перебігу

Показник, одиниці виміру	Хворі на кір	
	Середньотяжкий перебіг (n=148)	Тяжкий перебіг (n=27)
Еритроцити, $\times 10^{12}$ /л, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	4,5 [4,2; 4,6]	4,35 [4,2; 4,5]
Гемоглобін, г/л, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	140,0 [126,5; 150,0]	138,0 [127,0; 147,0]
Лейкоцити, $\times 10^9$ /л, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	5,0 [4,0; 6,2]	5,1 [3,7; 6,4]
Лейкопенія, абс. (%)	19,7 %(26 із 132)	27,0 %(7 із 26)
Лейконорма, абс. (%)	79,5 %(105 із 132)	69,2 %(18 із 26)
Лейкоцитоз, абс. (%)	0,8 %(1 із 132)	3,8 %(1 із 26)
Паличкоядерні нейтрофіли, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅] %	2,0 [1,5; 4,0]	2,0 [2,0; 4,0]
Зсув вліво, абс. (%)	3,8 % (5 із 132)	3,8 % (1 із 26)
Лімфоцити, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅] %	37,0 [28,0; 47,0]	33,0 [22,0; 43,0]
Лімфопенія, абс. (%)	3,1 %(4 із 132)	19,2 %(5 із 26) *
Норма, абс. (%)	47,7 % (63 із 132)	34,6 %(9 із 26)
Лімфоцитоз, абс. (%)	49,2 %(65 із 132)	46,2 %(12 із 26)
Моноцити, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅] %	6,0 [3,0; 8,0]	5,5 [4,0; 8,0]
Норма, абс. (%)	87,1 % (115 із 132)	80,8 % (21 із 26)
Моноцитоз, абс. (%)	12,9 % (17 із 132)	19,2 % (5 із 26)
ШОЕ, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅] мм/год	10,0 [5,0; 15,0]	15,5 [10,0; 30,0] *
Підвищення ШОЕ, абс. (%)	21,2 % (28 із 132)	50,0 % (13 із 26) *

Примітка. * - різниця достовірна, порівняно з середньотяжким перебігом захворювання (p<0,05).

Біохімічні показники, котрі відображали функціональний стан печінки, зокрема загальний білірубін не перевищував норму майже у всіх пацієнтів, зберігалось підвищення загального білірубину лише у одного пацієнта при тяжкому перебігу кору. Аналіз цитолітичного синдрому в залежності від тяжкості перебігу кору, показав що підвищення АлАТ у 1,4 рази частіше зберігалось при тяжкому перебігу кору, порівняно з середньотяжким перебігом ($\chi^2=6,16$, $p=0,01$) (табл. 3.6).

Таблиця 3.6 – Біохімічні показники функціонального стану печінки при виписці у дорослих хворих на кір залежно від тяжкості перебігу

Показник, одиниці виміру	Хворі на кір	
	Середньотяжкий перебіг (n=148)	Тяжкий перебіг (n=27)
1	2	3
Загальний білірубін, Ме [Q ₂₅ ; Q ₇₅] мкмоль/л	12,75 [10,7; 14,4]	11,4 [10,0; 14,0]
Підвищення загального білірубину, абс. (%)	-	4,5 % (1 із 22)
Прямий білірубін, Ме [Q ₂₅ ; Q ₇₅] мкмоль/л	2,25 [2,0; 3,0]	2,1 [1,9; 2,5]
Підвищення прямого білірубину, абс. (%)	-	4,8 % (1 із 21)
Активність АлАТ, Ме [Q ₂₅ ; Q ₇₅] ммоль/(год.л)	0,9 [0,54; 2,1]	1,75 [1,26; 4,1] *
Підвищення активності АлАТ, абс. (%)	63,4 % (52 із 82)	90,9 % (20 із 22) *
Активність ГГТП, Ме [Q ₂₅ ; Q ₇₅] МО/л	40,3 [23,4; 171,6]	204,2 [172,0; 266,0]
Підвищення активності ГГТП, абс. (%)	41,7 % (5 із 12)	100,0 % (6 із 6) *

Продовження таблиці 3.6

1	2	3
Активність ЛФ, Ме [Q ₂₅ ; Q ₇₅] МО/л	41,8 [31,3; 63,5]	99,0 [74,6; 113,1]
Підвищення активності ЛФ, абс. (%)	16,7 % (2 із 12)	42,9 % (3 із 7)
Показник тимолової проби, Ме [Q ₂₅ ; Q ₇₅] Од	4,0 [2,2; 5,4]	3,75 [2,9; 6,8]
Підвищення показника тимолової проби, абс. (%)	45,7 % (37 із 81)	40,9 % (9 із 22)

Примітка. * - різниця достовірна, порівняно з середньотяжким перебігом захворювання ($p < 0,05$).

Мезенхімально-запальна реакція за показником тимолової проби зберігалась у 45,7 % (37 із 81) хворих при середньотяжкому перебігу кору та у 40,9 % (9 із 22) хворих при тяжкому перебігу ($p > 0,05$) (табл. 3.6).

Внутрішньопечінковий холестаза зберігався та підвищення ГГТП у 2,4 рази частіше реєструвався при тяжкому перебігу кору, порівняно з середньотяжким перебігом ($\chi^2 = 5,73$, $p = 0,01$). Підвищення активності ЛФ у 2,6 рази частіше було при тяжкому перебігу, порівняно з середньотяжким перебігом, проте без статистично значущої різниці ($p > 0,05$) (табл. 3.6).

Кореляційний аналіз показав наявність зворотної кореляції між активністю АЛАТ в сироватці крові та кількісним вмістом тромбоцитів крові ($r = -0,38$, $p < 0,05$), що підтверджувало взаємозв'язок розвитку гепатиту у дорослих хворих на кір з тяжкістю перебігу захворювання. Виявлені прямі кореляції активності АЛАТ з такими параметрами як ГГТП ($r = +0,71$, $p < 0,01$), ЛФ ($r = +0,33$, $p < 0,05$), загальний білірубін ($r = +0,43$, $p < 0,05$) підтверджували виявлені закономірності біохімічних змін функціонального стану печінки при розвитку гепатиту у дорослих хворих на кір.

Таким чином, серед дорослих хворих на кір переважають пацієнти із середньотяжким перебігом, при цьому ризик розвитку тяжкого перебігу збільшувався з віком. Рівень лихоманки не відрізнявся у хворих з різним ступенем тяжкості перебігу, проте виразність ознак катарального синдрому та диспепсичних проявів вище за умов тяжкого перебігу хвороби. При тяжкому перебігу кору, на відміну від середньотяжкого, частіше реєструвалися лімфопенія та паличкоядерний зсув. При середньотяжкому перебігу навпаки, частіше реєструвалися лейкопенія та лімфоцитоз. При тяжкому перебігу кору у дорослих частіше виникало ураження печінки.

3.2 Клініко-параклінічна характеристика перебігу кору у дорослих залежно від розвитку ускладнень

Результати аналізу показали переважання серед госпіталізованих дорослих хворих на кір пацієнтів із ускладненим перебігом захворювання, частка яких склала 72,6 % (127 із 175), відповідно пацієнтів з перебігом кору без ускладнень було 27,4 % (48 із 175) (рис. 3.6).

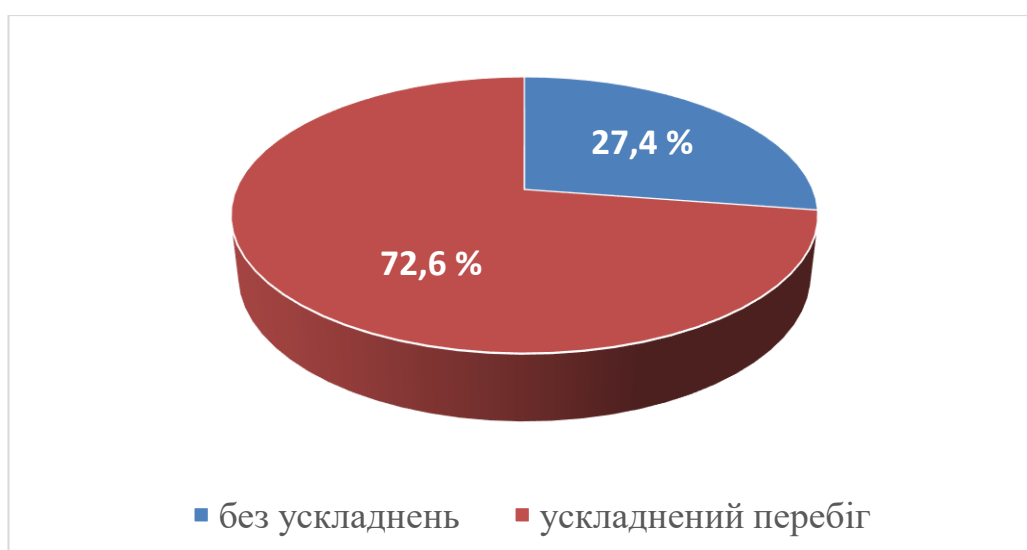
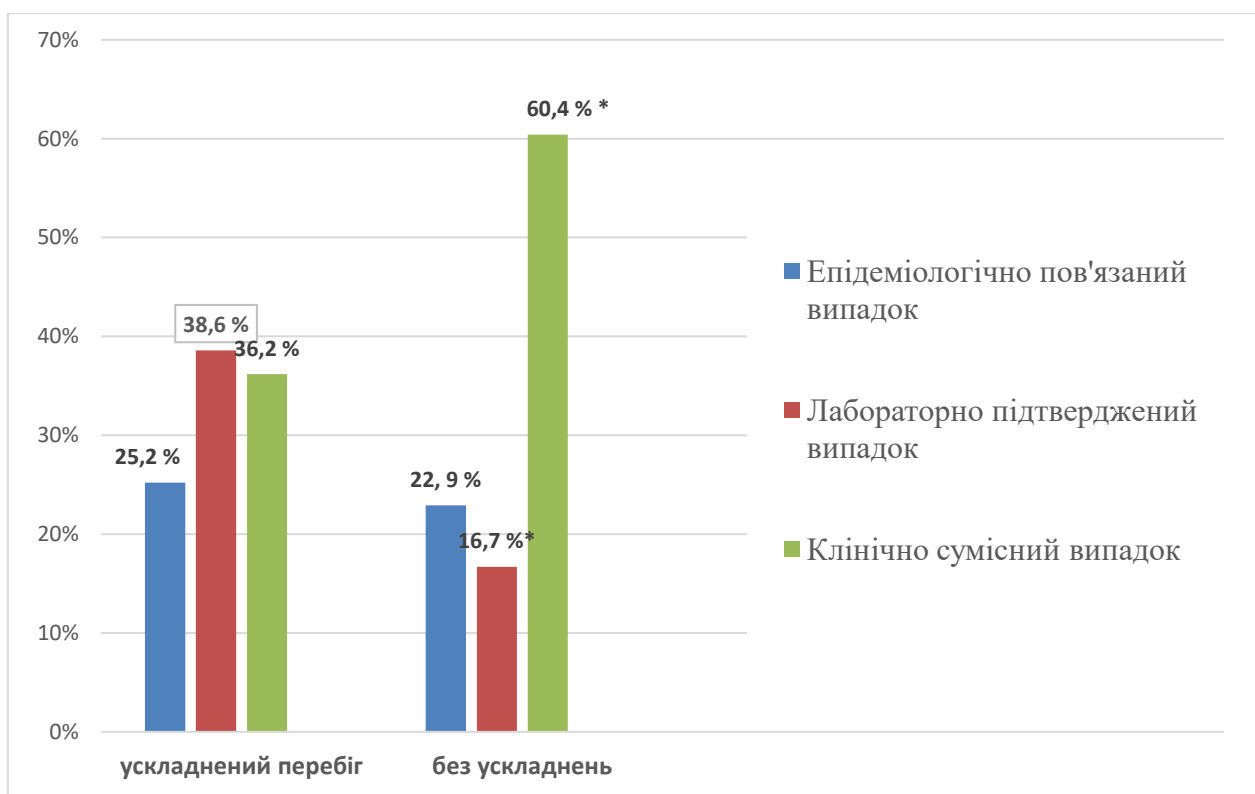


Рис. 3.6 Частота ускладненого перебігу кору у дорослих (%).

Аналізуючи трактовку діагнозу кір, в залежності від наявності ускладнень, лабораторне підтвердження (виявлення IgM до вірусу кору) відмічалось у 38,6 % (49 із 127) хворих з ускладненнями та у 16,7 % (8 із 48) у хворих без ускладнень, показники виявились статистично значущими ($\chi^2 = 7,62$, $p = 0,005$). Епідеміологічно пов'язаний випадок захворювання було зареєстровано у 32 (25,2 %) хворих з кором з ускладненнями та у 11 (22,9 %) хворих без ускладнень, проте статистично значущої різниці показників не відзначено ($p > 0,05$). Клінічно сумісний випадок був зареєстрований у 46 (36,2 %) хворих на кір з ускладненнями, в порівнянні з 29 (60,4 %) хворими без ускладнень ($\chi^2 = 8,33$, $p = 0,003$) (рис. 3.7).



Примітка: * - різниця достовірна, порівняно із ускладненим перебігом ($p < 0,05$).

Рисунок 3.7 – Підтвердження діагнозу кір у хворих згідно критеріїв ВООЗ (2013) в залежності від наявності ускладнень (%).

Спектр ускладнень був представлений найчастіше ускладненнями з боку дихальної системи – 88,2 % (112 із 127), зокрема гострим бронхітом – 76,4 % (97 із 127) та негоспітальною пневмонією – 11,8 % (15 із 128) (рис 3.7 А), а також ускладненнями з боку органів шлунково-кишкового тракту – 70,9 % (90 із 127), зокрема гепатитом – 58,3 % (74 із 127), ентеритом – 11,8 (15 із 127), синдромом Мелорі-Вейса – 0,8 % (1 із 127). В поодиноких випадках зафіксовано ускладнення з боку центральної нервової системи у вигляді серозного менінгіту (1 із 127) та з боку органів зору у вигляді цикліту (1 із 127) (рис. 3.8).

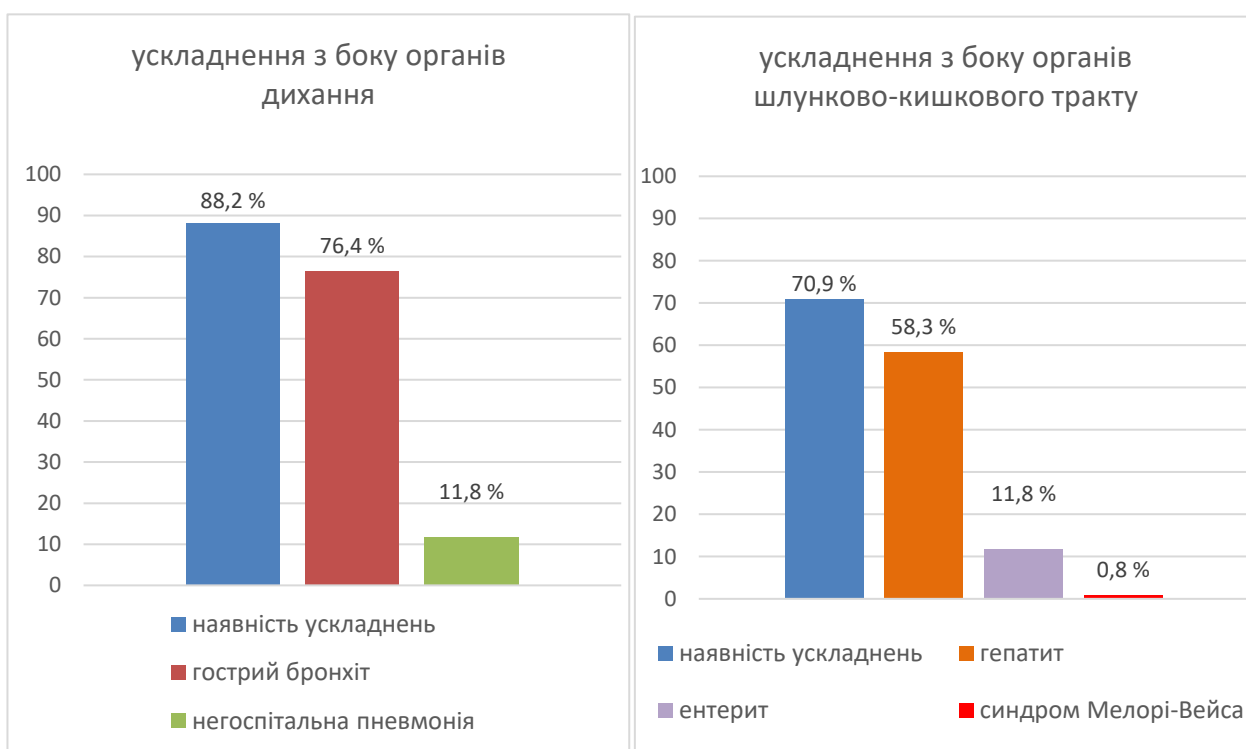


Рис. 3.8 Спектр ускладнень у дорослих хворих на кір (%).

Ризик розвитку ускладнень кору у дорослих не залежав від статі пацієнтів ($p > 0,05$). Так, серед пацієнтів з ускладненим перебігом кору жінок було 65 (51,2 %) та чоловіків – 62 (48,8 %), а серед пацієнтів без ускладнень жінок було 29 (60,4 %) та 19 (39,6 %) чоловіків.

Проте аналізуючи вік пацієнтів встановлено, що медіана віку у дорослих хворих на кір з ускладненим перебігом була вище ($p=0,005$), порівняно із пацієнтами без ускладнень та склала відповідно 31,0 [22,0; 38,0] років проти 29,0 [23,0; 37,0] років.

Порівняння клінічної картини кору у дорослих залежно від розвитку ускладнень показало, що медіана тривалості продромального періоду у пацієнтів без ускладнень виявилася коротше, ніж у хворих з ускладненим перебігом, а саме 2,0 [1,0; 3,0] дні проти 3,0 [2,0; 4,0] дні ($p=0,001$) відповідно. Ускладнений перебіг характеризувався вищим рівнем гіпертермії ($p=0,001$), більшою виразністю маніфестації катарального синдрому за рахунок частішої появи кашлю (100 % проти 93,8 %, $\chi^2=8,08$, $p=0,001$), різі в очах (80,3 % проти 45,8 %, $\chi^2=20,06$, $p=0,0001$), осиплості голосу (46,5 % проти 6,3 %, $\chi^2=24,62$, $p=0,0001$), частішим збереженням симптому Філатова-Копліка в періоді висипу (82,7 % проти 64,6 %, $\chi^2=6,58$, $p=0,01$). Мала місце більша виразність диспепсичного синдрому за рахунок частішого зниження апетиту (44,1 % проти 10,4 %, $\chi^2=17,4$, $p=0,0001$) та розвитку діареї у 13,4 % (табл. 3.7).

Таблиця 3.7 – Клінічні прояви кору у дорослих хворих залежно від наявності ускладнень

Показник, одиниці виміру	Хворі на кір	
	З ускладненнями (n=127)	Без ускладнень (n=48)
1	2	3
Температура тіла, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅] °C	39,0 [38,5; 39,0]	38,4* [37,8; 39,0]
Рівень підвищення температури тіла, абс. (%):		
Субфебрильна	10 (7,9)	13 (27,1)
Фебрильна	91 (71,7)	31 (64,6)
Гіпертермія	26 (20,4)	4 (8,3)

Продовження таблиці 3.1

1	2	3
Астеновегетативний синдром, абс (%)	127 (100)	47 (97,9)
Катаральний синдром:		
Кашель, абс (%)	127 (100)	45 (93,8) *
Різи в очах, абс (%)	102 (80,3)	22 (45,8) *
Осиплість голосу, абс (%)	59 (46,5)	3 (6,3) *
Симптом Філатова-Копліка, абс (%)	105 (82,7)	31 (64,6) *
Диспептичні прояви:		
Зниження апетиту, абс (%)	56 (44,1)	5 (10,4)*
Нудота, абс (%)	19 (15,0)	2 (4,2)
Блювота, абс (%)	15 (11,8)	0
Діарея, абс (%)	17 (13,4)	-

Примітка. * - різниця достовірна, порівняно з хворими з наявністю ускладнень ($p < 0,05$).

Аналізуючи загальний аналіз крові дорослих хворих на кір було встановлено, що за відсутності ускладнень мав місце частіший розвиток лейкопенії (62,5 % проти 47,2 %, $\chi^2 = 4,05$, $p = 0,04$) із вищим рівнем лімфоцитозу ($p = 0,007$) та моноцитозу ($p = 0,02$), проте як при ускладненому перебігу захворювання частіше реєструвався паличкоядерний зсув (64,6 % проти 41,7 %, $\chi^2 = 7,51$, $p = 0,006$) із більшим рівнем підвищення медіани паличкоядерних лімфоцитів ($p = 0,0008$) (табл. 3.8).

Таблиця 3.8 – Зміни в загальному аналізі крові у дорослих хворих на кір залежно від наявності ускладнень

Показник, одиниці виміру	Хворі на кір	
	Наявність ускладнень (n=127)	Без ускладнень (n=48)
1	2	3
Еритроцити, $\times 10^{12}$ /л, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	4,5 [4,2; 4,7]	4,45 [4,0; 4,65]
Гемоглобін, г/л, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅] %	141,0 [127,0; 151,0]	140,0 [124,0; 150,5]
Лейкоцити, $\times 10^9$ /л, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	4,0 [3,3; 6,0]	3,65 [3,0; 4,95]
Лейкопенія, абс. (%)	60 (47,2)	30 (62,5)*
Лейконорма, абс. (%)	62 (48,8)	15 (31,3)
Лейкоцитоз, абс. (%)	5 (4,0)	3 (6,2)
Паличкоядерні нейтрофіли, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅] %	9,0 [5,0; 14,0]	6,0 [3,0; 10,0] *
Зсув вліво, абс. (%)	82 (64,6)	20 (41,7) *
Лімфоцити, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅] %	26,0 [15,0; 40,0]	36,0 [24,0; 47,0] *
Лімфопенія, абс. (%)	39 (30,7)	9 (18,8)
Норма, абс. (%)	52 (41,0)	17 (35,4)
Лімфоцитоз, абс. (%)	36 (28,3)	22 (45,8)
Моноцити, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅] %	6,0 [3,0; 8,0]	8,0 [4,5; 10,0] *
Норма, абс. (%)	110 (86,6)	34 (70,8)
Моноцитоз, абс. (%)	17 (13,4)	14 (29,2)*

Продовження таблиці 3.8

1	2	3
Атипові мононуклеари, Ме [Q ₂₅ ; Q ₇₅] %	4,0 [3,0; 5,0]	4,5 [4,0; 5,0]
Виявлення, абс. (%)	17 (13,4)	2 (4,2)
ШОЕ, Ме [Q ₂₅ ; Q ₇₅] мм/год	11,0 [7,0; 17,0]	12,0 [7,0; 16,0]
Підвищення ШОЕ, абс. (%)	38 (30,0)	13 (27,1)

Примітка. * - різниця достовірна, порівняно з хворими з наявністю ускладнень (p<0,05).

Показники функціонального стану печінки у дорослих хворих на кір за наявності розвитку ускладнень характеризувалися вищою активністю АЛАТ (p=0,0001) та ГГТП (p=0,02) в сироватці крові, а також вищим рівнем показника тимолової проби (p=0,004), порівняно із хворими без ускладнень кору. Крім того, за умов ускладненого перебігу в 6,3 % випадків було зафіксовано підвищення рівня загального білірубину від 24,5 мкмоль/л до 40,0 мкмоль/л. При цьому рівень підвищення та частота підвищення активності ферменту ЛФ статистично не відрізнялася (p>0,05) при порівнянні досліджуваних груп (табл. 3.9).

Таблиця 3.9 – Біохімічні показники функціонального стану печінки у дорослих хворих на кір залежно від наявності ускладнень

Показники, одиниці виміру	Хворі на кір	
	Наявність ускладнень (n=127)	Без ускладнень (n=48)
1	2	3
Загальний білірубін, Ме [Q ₂₅ ; Q ₇₅] мкмоль/л	12,9 [10,9; 15,0]	12,7 [10,9; 14,7]
Підвищення загального білірубину, абс. (%)	6,3 % (8 із 126)	-

Продовження таблиці 3.9

1	2	3
Прямий білірубін, Ме [Q ₂₅ ; Q ₇₅] мкмоль/л	2,4 [2,0; 3,1]	2,6 [2,0; 2,9]
Підвищення прямого білірубіну, абс. (%)	4,8 % (6 із 124)	2,1 % (1 із 47)
Активність АлАТ, Ме [Q ₂₅ ; Q ₇₅] ммоль/(год.л)	1,59 [0,62; 3,3]	0,48 [0,23; 0,62] *
Активність ГГТП, Ме [Q ₂₅ ; Q ₇₅] МО/л	71,95 [30,9; 173,0]	40,4 [22,1; 56,2] *
Підвищення активності ГГТП, абс. (%)	61,8 % (21 із 34)	41,2 % (7 із 17)
Активність ЛФ, Ме [Q ₂₅ ; Q ₇₅] МО/л	74,3 [59,0; 134,0]	48,1 [43,5; 72,2]
Підвищення активності ЛФ, абс. (%)	32,4 % (11 із 34)	11,8 % (2 із 17)
Показник тимолової проби, Ме [Q ₂₅ ; Q ₇₅] Од	2,7 [1,7; 4,0]	1,8 [1,3; 3,2]*
Підвищення показника тимолової проби, абс. (%)	23,2 % (29 із 125)	6,4 % (3 із 47)*

Примітка. * - різниця достовірна, порівняно з хворими з наявністю ускладнень кору (p<0,05).

Аналіз інших біохімічних показників, які відображають функціональний стан нирок та стан системи гемостазу не виявив статистично значущих змін (p>0,05) при порівнянні груп пацієнтів із наявністю ускладнень та без розвитку ускладнень кору (табл. 3.10).

Таблиця 3.10 – Показники біохімічного аналізу крові у дорослих хворих на кір в залежності від наявності ускладнень

Показник, одиниці виміру	Хворі на кір	
	Наявність ускладнень (n=127)	Без ускладнень (n=48)
Сечовина, Ме [Q ₂₅ ; Q ₇₅] ммоль/л	4,65 [3,6; 5,3]	4,5 [3,6; 4,9]
Підвищення рівня сечовини, абс. (%)	0,8 % (1 із 118)	-
Креатинін, Ме [Q ₂₅ ; Q ₇₅] мкмоль/л	108,0 [90,0; 128,0]	106,0 [90,0; 115,0]
Підвищення креатиніну крові, абс. (%)	55,0 % (65 із 118)	48,8 % (20 із 41)
Глюкоза, Ме [Q ₂₅ ; Q ₇₅] ммоль/л	4,6 [4,0; 5,4]	4,15 [3,5; 5,05]
Підвищення глюкози, абс. (%)	20,5 % (15 із 73)	16,7 % (4 із 24)
Протромбіновий індекс, Ме [Q ₂₅ ; Q ₇₅] %	102,0 [95,2; 111,0]	103,0 [102,0; 103,0]
Підвищення протромбінового індексу, абс. (%)	27,6 % (8 із 29)	-
Фібриноген, Ме [Q ₂₅ ; Q ₇₅] г/л	3,72 [3,25; 4,65]	3,55 [3,08; 4,12]
Підвищення фібриногену, абс. (%)	40,6 % (13 із 32)	40,0 % (2 із 5)

Примітка. * - різниця достовірна, порівняно з хворими з наявністю ускладнень (p<0,05).

Під нашим спостереженням було 4 вагітних хворих на кір віком від 19 до 30 років. Всі вагітні хворі на кір мали дані епідеміологічного анамнезу щодо контакту з хворими на кір та у всіх випадках діагноз кір був підтверджений виявленням IgM до вірусу кору.

За результатами проведеного аналізу встановлено, що у всіх вагітних, які були включені в дослідження, кір розвинувся в третьому триместрі вагітності із коливанням строків гестації від 27 до 32 тижнів, при цьому одна пацієнтка була вагітна двійнею. Розвиток кору супроводжувався появою типової симптоматики з наявністю продромального періоду протягом від 1 до 5 діб з катаральними проявами, появою склерокон'юнктивіту, характерної патогномонічної енантеми у вигляді плям Філатова-Копліка, періоду висипу з етапністю рясної екзантеми макуло-папульозного характеру, яка мала зливний характер та супроводжувалася фебрильною лихоманкою. Перебіг захворювання мав як середньотяжкий (2), так й тяжкий (2) перебіг. Слід зазначити, що одна вагітна не була протягом життя жодного разу щеплена проти кору, інші три пацієнтки не могли надати будь-яке документальне підтвердження раніше проведеної вакцинації проти кору.

У більшості вагітних (75,0 %, 3 із 4) мали місце ускладнення кору з боку респіраторної системи: гострий бронхіт (1), гострий бронхіт з набряком легень та дихальною недостатністю I-II ступеню (1), негоспітальна правобічна нижньодольова пневмонія, ателектаз лівого легкого, дихальна недостатність III ступеню (1). Лише у однієї вагітної Л. 26 років (карта стаціонарного хворого № 7820) кір мала середньотяжкий перебіг без ускладнень із розвитком лейкопенії $3,7 \times 10^9/\text{л}$.

У пацієнтки Г. 19 років (карта стаціонарного хворого № 1055) середньотяжкий перебіг кору ускладнився гострим бронхітом, що супроводжувалося лейкемоїдною реакцією з вираженим зсувом лейкоцитарної формули вліво з появою 1 % міелоцитів, 1 % метаміелоцитів, збільшенням паличкоядерних форм до 18 %, помірно вираженою тромбоцитопенією $146 \times 10^9/\text{л}$.

У двох вагітних розвиток ускладнень потребував лікування у реанімаційному відділенні. У вагітної двійнею Ц. 30 років з терміном гестації 27-28 тижнів (карта стаціонарного хворого № 2809) з першого дня висипу з'явилися рідкі випорожнення до 4-х разів на добу, що свідчило про розвиток

ентериту, а з другого дня висипу, макуло-папульозна екзантема була дуже рясною, з'явилася задуха до 42 за 1 хвилину в стані спокою, аускультативно жорстке дихання із ослабленням в нижніх відділах, зниження сатурації O₂ до 93 %, рентгенологічно було виявлено підсилення легеневого рисунку, деформованість за рахунок судинного компонента, дрібнофокусні зливні тіні, повнокров'я коренів легень, що свідчило про розвиток набряку легень. В гемограмі цієї пацієнтки було також відзначено розвиток лейкоїдної реакції з лейкоцитозом $11,7 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофіліозом 97 % із токсичною зернистістю нейтрофілів, зсувом лейкоформули вліво з появою мієлоцитів 1 %, метамієлоцитів 1 %, збільшенням паличкоядерних форм 20 %, з розвитком вираженої лімфопенії 2 %. Крім того, була зафіксована мононуклеарна реакція з транзиторною появою протягом трьох діб 1 % атипівних мононуклеарів. Проводилася оксигенотерапія, комбінована антибактеріальна терапія внутрішньовенно цефепімом та азитроміцином, внутрішньовенно імуноглобулін та L-аргінін, що супроводжувалося позитивною динамікою. Пацієнтка була виписана з одужанням, вагітність перебігала без ускладнень.

Проте у пацієнтки К., 25 років кір мала тяжкий перебіг з розвитком ускладнень, однак крім цього розвинулися й несприятливі наслідки на перебіг вагітності. Так, зазначена пацієнтка (карта стаціонарного хворого № 7554) була госпіталізована до інфекційного стаціонару 21 грудня 2018 р. зі скаргами лихоманку до 39,2 °С, кашель, утруднення дихання, відчуття дискомфорту в області грудної клітки, біль в очних яблуках, рясний висип на шкірі.

З анамнезу вдалося дізнатися, що захворіла 16 грудня 2018 р. з гіпертермії 39,0-39,5 °С, надсадного кашлю, болю в очних яблуках. Зазначені прояви тривали чотири доби, що змусило пацієнтку 19 грудня 2018 р. звернутися до сімейного лікаря, який спрямував її до «Обласного перинатального центру» з діагнозом «гостра респіраторна вірусна інфекція», враховуючи вагітність 30 тижнів. Проведене рентгенологічне дослідження органів грудної клітки засвідчило наявність правобічної нижньодольової пневмонії, яка була трактована як ускладнення грипу. Одразу ж було

розпочато лікування осельтамівіром по 150 мг 2 рази на добу, оксигенотерапія, антибактеріальна терапія меропенемом, симптоматична терапія. Ввечері 20 грудня 2018 р. спочатку на шкірі обличчя було зафіксовано появу рясного макуло-папульозного висипу, відзначено збільшення інтенсивності інтоксикаційних проявів, появу ознак токсичної енцефалопатії, гострої дихальної недостатності I-II ступеня, про що свідчило поява задухи до 38-40 на хвилину, зниження сатурації O₂ до 92-93 %, незважаючи на триваючу оксигенотерапію. З урахуванням появи характерного макуло-папульозного висипу, позитивного симптому Філатова-Копліка у пацієнтки було діагностовано «Кір, період висипу, тяжкий перебіг, що ускладнився негоспітальною правобічною нижньодольовою пневмонією, гостра дихальна недостатність I-II ступеня».

Хвора одразу ж 21 грудня 2018 р. була переведена до реанімаційного відділення Комунальної установи «Обласна інфекційна клінічна лікарня». При огляді стан вагітної хворої розцінено як вкрай тяжкий, лихоманка 38,8 °С, наявні прояви токсико-гіпоксичної енцефалопатії, а саме зафіксовано епізоди загальмованості, що змінювалися агресією. На шкірі обличчя, тулуба рясний макуло-папульозний висип, обличчя одутле, склерит, кон'юнктивіт, гемодінаміка стабільна із параметрами артеріального тиску 110/70 мм.рт.ст та частоти серцевих скорочень 110 на хвилину. В динаміці стан хворої погіршувався за рахунок наростання проявів гострої дихальної недостатності: задишка збільшилася до 46-48 на хвилину, сатурація O₂ знизилася до 90 % при проведенні оксигенотерапії в масковому режимі, з'явився акроціаноз, послаблення дихання з обох сторін. З урахуванням наростання ознак гострої дихальної недостатності до II-III ступеня пацієнтка була переведена на штучну вентиляцію легень, при проведенні якої сатурація O₂ підвищилася до 98 %. Дані епідеміологічного анамнезу були уточнені у родичів: контакт з дитиною, хворою на кір близько десяти днів тому тому, вагітна проти кору раніше вакцинацію не отримувала. За даними лабораторних досліджень при госпіталізації: помірна анемія (еритроцити - $3,9 \times 10^{12}/л$, Нб – 106 г/л),

лейкоцитоз $10,8 \times 10^9/\text{л}$, лімфопенія – 8 %, нейтрофільоз – 89 %, паличкоядерних лейкоцитів – 18 %, прискорення ШОЕ – 57 мм/год, тромбоцити в межах норми $363 \times 10^9/\text{л}$; в печінкових пробах показники без відхилення від референтних значень. При обстеженні на маркери вірусних гепатитів було вперше діагностовано хронічний гепатит С «anti-HCV +». Діагноз грипу був скасований лабораторно методом полімеразної ланцюгової реакції, дослідження на anti-HIV в крові показало негативний результат.

В реанімаційному відділенні 21 грудня 2018 р. повторне рентгенологічне дослідження органів грудної клітки показало інфільтрацію легеневої тканини в проекції нижньої долі правої легені. Припинено лікування осельтамівіром, продовжено антибактеріальну терапію, додано додатково амброксол, 10 % імуноглобулін внутрішньовенно, глюкокортикостероїди 2 мг/кг на добу.

22 грудня 2018 р. раптово заіксовано зниження сатурації O_2 до 93 %, аускультативно відсутність дихання зліва. Контрольне рентгенологічне дослідження показало тотальний ателектаз лівої легені, нижньодольову пневмонію справа, інтубаційна трубка зафіксована на рівні Th5. При проведенні бронхоскопії встановлено гіперемію слизової оболонки трахеї з фібринозними нашаруваннями, гіперемію слизової оболонки бронхів, набряклість її, наявність фібринозних нашарувань, наявність слизово-гнійного рідкого секрету без домішок крові, здійснено санацію. Висновок: двобічний ендобронхіт I-II ступеня. Після проведення санаційної бронхоскопії дихання в лівій легені відновилося, зафіксовано підвищення сатурації O_2 до 98 %. Вагітна хвора на кір була проконсультована лікарем акушером-гінекологом, який встановив ритмічне серцебиття плоду 136-142 на хвилину, оцінка по Fisher 8 балів при кардіотокографічному моніторингу.

23 грудня 2018 р. з 14.00 зі статевих шляхів відзначено появу слизово-кров'янистих виділень. При огляді лікарем акушером-гінекологом встановлено, що матка приходить в тонус, поздовжнє положення плоду, серцебиття плоду 148 на хвилину, підтікають світлі навколоплідні води, має

місце розкриття шийки матки 5 см, відсутній плодовий пузир, передлежить головка. Було прийнято рішення щодо консервативного ведення пологів з активною тактикою в третьому періоді із стимуляцією окситоцином. Ввечері об 19.45 народилася жива недоношена дитина вагою 1560 гр та з оцінкою за шкалою Апгар 4-5 бали. Новонароджена дитина оглянута неонатологом, стан дитини визначено як тяжкий зі значними кардіо-респіраторними й неврологічними порушеннями, в легенях з обох сторін вислуховувалася крепітація, мала місце недоношеність 30 тижнів.

Після пологів корекція антибактеріальної терапії, що проводилася, включала призначення метронідазолу внутрішньовенно по 500 мг 3 рази на добу, ванкоміцину по 1,0 гр 2 рази на добу, продовжено застосування меропенему. Лабораторно 24 грудня 2018 р. зафіксовано поглиблення анемії (еритроцити - $3,1 \times 10^{12}/\text{л}$, Нь - 97 г/л), зменшення виразності лейкоцитозу - $9,4 \times 10^9/\text{л}$, відновлення показників лейкоформули, проте зафіксовано прискорення ШОЕ - 57 мм/год; показники печінкових проб та функціональних проб нирок залишалися в межах референтних значень.

Пацієнтка до 27 грудня 2018 р. була на апараті штучної вентиляції легень, сатурація O_2 зберігалася в межах 96-98 %, рентгенологічно було встановлено наявність позитивної динаміки: ліва легенея без патологічних змін, в проекції нижньої долі справа зберігалася інфільтрація легеневої тканини, інтубаційна трубка була на рівні Th3. В загальному аналізі крові від 27 грудня 2018 р. транзиторно зафіксовано подальше поглиблення анемії (еритроцити - $2,8 \times 10^{12}/\text{л}$, Нь - 84 г/л), відзначено появу лейкемоїдної реакції зі збільшенням лейкоцитозу до $11,7 \times 10^9/\text{л}$, появою 1 % мієлоцитів, 1 % метамієлоцитів, появою токсичної зернистості нейтрофілів. Крім того, відзначено наявність 1-2 % атипових мононуклеарів протягом двох діб.

27 грудня 2018 р. була екстубована. Стан хворої тяжкий, частота дихання 22 на хвилину, сатурація O_2 була 95 % при проведенні в масковому режимі оксигенотерапії, гемодинаміка стабільна, свідомість ясна, оцінка за шкалою Глазго 12 балів.

28-31 грудня 2018 р. стан хворої стабільно тяжкий, функція зовнішнього дихання компенсована, аускультативно в нижніх відділах легень зберігалися поодинокі хрипи. При контрольному рентгенологічному дослідженні встановлено збереження інфільтрації легеневої тканини в нижньої долі справа. Діагноз кору був лабораторно підтверджений виділенням позитивних IgM до вірусу кору (№ 203 від 28 грудня 2018 р.).

Остаточний діагноз: «Кір (IgM до вірусу кору +), тяжкий перебіг. Негоспітальна правобічна пневмонія, IV група. Ателектаз лівої легені. Гостра дихальна недостатність III ступеню (штучна вентиляція легень). Токсико-гіпоксична енцефалопатія. набряк-набухання головного мозку. Вагітність I 30 тижнів, пологи I. Хронічний гепатит C (anti-HCV +)». В подальшому 31 грудня 2018 р. пацієнтка була переведена до «Обласної клінічної лікарні» в пульмонологічне відділення. Клінічне спостереження, що наведено, продемонструвало формування тяжкого перебігу кору у нещепленої раніше вагітної, що ускладнилося пневмонією з гострою дихальною недостатністю, що призвело до передчасних пологів.

Таким чином, серед госпіталізованих дорослих хворих на кір переважали пацієнти з ускладненим перебігом. Спектр ускладнень був представлений найчастіше ускладненнями з боку дихальної системи та з боку органів шлунково-кишкового тракту. Ризик розвитку ускладнень кору у дорослих збільшувався з віком. Клініка кору при ускладненому перебігу характеризувалася вищим рівнем гіпертермії, більшою виразністю катарального та диспепсичного синдромів. Зміни в гемограмі за відсутності ускладнень характеризувалися частішим розвитком лейкопенії із вищим рівнем лімфоцитозу, проте як при ускладненому перебігу з частіше був паличкоядерний зсув із більшим рівнем паличкоядерних лейкоцитів. Показники функціонального стану печінки у дорослих хворих на кір за наявності розвитку ускладнень характеризувалися вищою активністю АЛТ та ГГТ.

Резюме.

Серед дорослих хворих на кір переважають пацієнти із середньотяжким перебігом захворювання (84,6 %). Лабораторне підтвердження з виявленням IgM до вірусу кору, при тяжкому перебігу зафіксовано частіше, ніж при середньотяжкому перебігу (51,9 % проти 29,1 %, $p=0,02$). Медіана віку у дорослих хворих на кір з тяжким перебігом в 1,3 рази вищим на відміну від пацієнтів з середньотяжким перебігом ($p=0,005$). Юний вік в 5,8 разів частіше реєструвався серед хворих з середньотяжким перебігом, ніж з тяжким перебігом, ($p=0,009$). При цьому тяжкий перебіг кору статистично значуще рідше реєструвався серед пацієнтів юного віку, на відміну від хворих молодого ($p=0,0007$) та середнього віку ($p=0,0028$).

Рівень підвищення температури тіла та виразність астено-вегетативних проявів не відрізнялися ($p>0,05$) у хворих з різним ступенем тяжкості перебігу хвороби. Проте такі ознаки катарального синдрому як різі в очах (96,3 % проти 66,2 %, $p=0,001$), осиплість голосу (59,3 % проти 31,1 %, $p=0,004$) та збереження позитивного симптому Філатова-Копліка в періоді висипу (92,6 % проти 75,0 %, $p=0,04$) частіше зберігалися при тяжкому перебігу кору, ніж при середньотяжкому. В клінічній симптоматиці кору, окрім характерного плямисто-папульозного висипу, мали місце ознаки диспепсичного синдрому, частота розвитку яких залежала від тяжкості перебігу хвороби. А саме, зниження апетиту (74,1 % проти 27,7 %, $p=0,001$), нудота (33,3 % проти 8,1 %, $p=0,0002$), блювота (26,0 % проти 5,4 %, $p=0,001$), діарея (40,7 % проти 4,1 %, $p=0,001$) частіше реєструвалися при тяжкому перебігу кору.

При тяжкому перебігу кору, на відміну від середньотяжкого перебігу, в гемограмі частіше реєструвалася лімфопенія (55,6 % проти 22,3 %, $p=0,02$), наявність паличкоядерного зсуву (88,9 % проти 52,7 %, $p=0,005$) із більш високим підвищенням їх відносного рівня ($p<0,05$), пришвидшення ШОЕ ($p<0,05$). При середньотяжкому перебігу навпаки, частіше, ніж при тяжкому перебігу, реєструвалися лейкопенія (56,1 % проти 26,0 %, $p=0,003$) та лімфоцитоз (37,7 % проти 7,4 %, $p=0,03$). При тяжкому перебігу кору у

дорослих частіше, ніж при середньотяжкому, було ураження печінки із розвитком цитолітичного синдрому (89,0 % проти 45,9 %, $p=0,001$) та вищим рівнем активності АЛАТ ($p<0,05$), а також синдрому внутрішньопечінкового холестазу із підвищенням активності ГГТП (81,8 % проти 47,5 %, $p=0,04$) та вищого рівня як ГГТП ($p<0,05$), так і ЛФ ($p<0,05$).

Серед госпіталізованих дорослих хворих на кір пацієнтів частка хворих з ускладненим перебігом захворювання склала 72,6 %. У хворих з ускладненим перебігом кору діагноз був лабораторно підтверджений у 38,6 % виявлення IgM до вірусу кору, у 25,2 % трактувався як епідеміологічно пов'язаний випадок та у 36,2 % був клінічно сумісним. 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 %), синдромом Мелорі-Вейса (0,8 %). В поодиноких випадках зафіксовано розвиток серозного менінгіту та цикліту. Ризик розвитку ускладнень кору у дорослих не залежав від статі пацієнтів ($p>0,05$). Проте медіана віку у дорослих хворих на кір з ускладненим перебігом була вище ($p=0,005$), порівняно із пацієнтами без ускладнень та склала відповідно 31,0 [22,0; 38,0] років проти 29,0 [23,0; 37,0] років.

У пацієнтів без ускладнень продромальний період виявився коротшим, ніж у хворих з ускладненим перебігом ($p=0,001$). При цьому ускладнений перебіг характеризувався вищою гіпертермією ($p=0,001$), більшою виразністю катарального синдрому за рахунок частішої появи кашлю (100 % проти 93,8 %, $p=0,001$), різі в очах (80,3 % проти 45,8 %, $p=0,0001$), осиплості голосу (46,5 % проти 6,3 %, $p=0,0001$), частішим збереженням симптому Філатова-Копліка в періоді висипу (82,7 % проти 64,6 %, $p=0,01$) та більшої виразності диспепсичного синдрому за рахунок частішого зниження апетиту (44,1 % проти 10,4 %, $p=0,0001$) та розвитку діареї (13,4 %).

Зміни в гемограмі за відсутністю ускладнень характеризувалися частішим розвитком лейкопенії (62,5 % проти 47,2 %, $p=0,04$) із вищим рівнем

лімфомоноцитозу ($p=0,007$), проте як при ускладненому перебігу з частіше був паличкоядерний зсув (64,6 % проти 41,7 %, $p=0,006$) із більшим рівнем паличкоядерних лейкоцитів ($p=0,0008$). Показники функціонального стану печінки у дорослих хворих на кір з ускладненнями характеризувалися вищою активністю АлАТ ($p=0,0001$) та ГГТП ($p=0,02$), а також вищим рівнем тимолової проби ($p=0,004$), порівняно із хворими без ускладнень кору.

Матеріали даного розділу висвітлені в наукових працях та доповідях [144 - 161].

РОЗДІЛ 4

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКИ СЕРОЛОГІЧНИХ ПАРАМЕТРІВ З ТЯЖКІСТЮ ПЕРЕБІГУ ТА РОЗВИТКОМ УСКЛАДНЕНЬ У ДОРΟΣЛИХ ХВОРИХ НА КІР

4.1 Серологічний профіль у дорослих хворих на кір залежно від тяжкості перебігу

Для з'ясування ролі наявності, ймовірно поствакцинальних IgG до вірусу кору на момент надходження дорослих хворих на кір до стаціонару на $(4,8 \pm 0,2)$ день хвороби, нами було проаналізовано вміст цих антитіл у 88 пацієнтів. Вік хворих був від 21 до 53 років, середній вік склав $(30,9 \pm 0,9)$ років. Чоловіків було 36, жінок відповідно було 52.

При госпіталізації на $(4,8 \pm 0,2)$ день захворювання більшість хворих (63 – 71,6 %) були серопозитивні з наявністю IgG до вірусу кору, а 25 (28,4 %) хворих мали негативний результат (рис. 4.1).

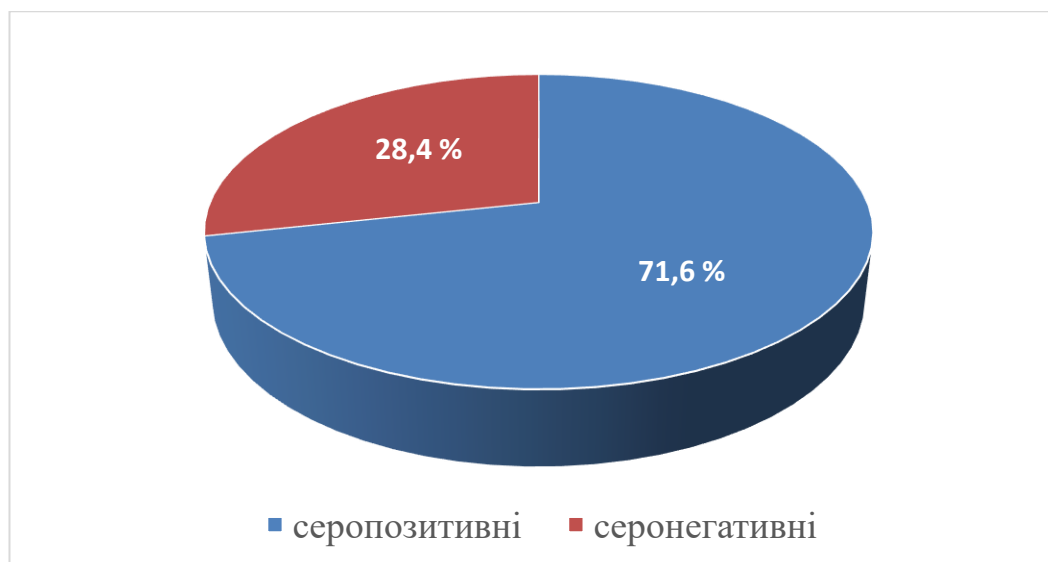
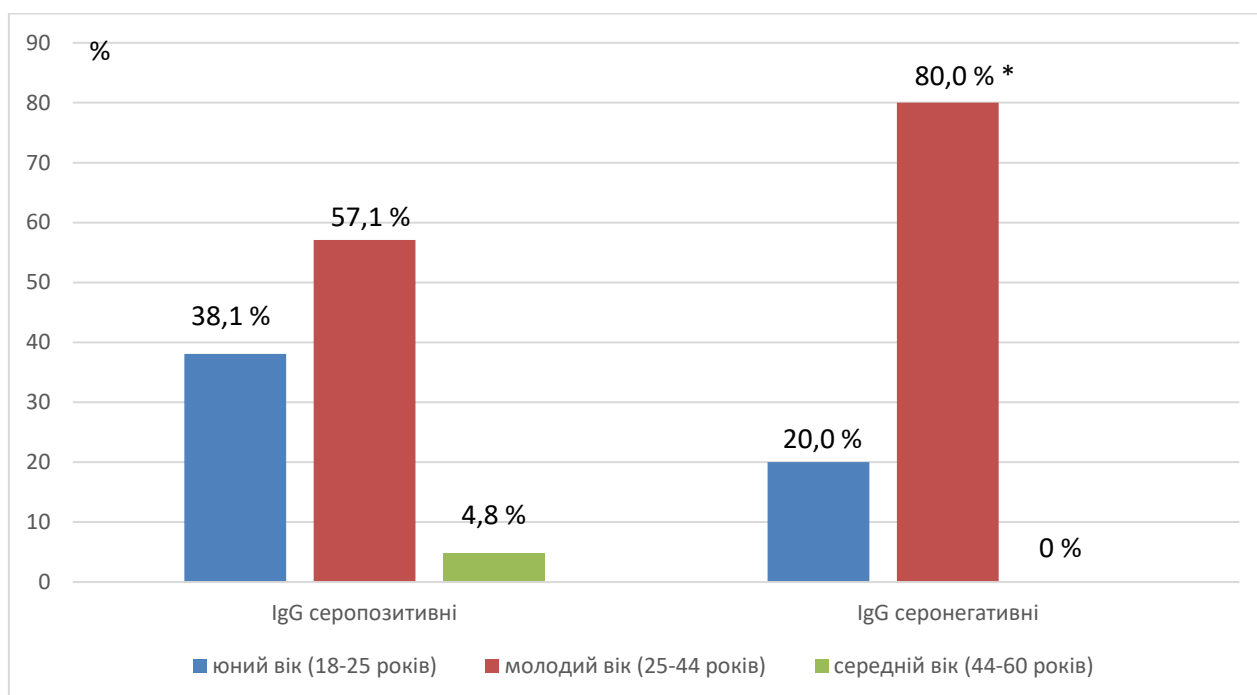


Рисунок 4.1 – Частота серопозитивності з наявністю IgG до вірусу кору при госпіталізації пацієнтів (%).

Серед обстежених дорослих хворих на кір переважали пацієнти молодого віку (56 – 63,6 %), лише кожен третій пацієнт був юного віку – 29 (33,0 %), в поодиноких випадках була зафіксована кір у дорослих середнього віку (3 – 3,4 %). При цьому аналіз наявності IgG до вірусу кору показав, що серед серонегативних пацієнтів була найбільша частка ($\chi^2=4,04$, $p<0,01$) хворих віком від 25 до 44 років, яка склала 80,0 % (20 із 25) проти 57,1 % (36 із 63) серопозитивних хворих (рис. 4.2).



Примітка. * - різниця достовірна, порівняно із серопозитивними пацієнтами відповідної вікової групи ($p<0,05$).

Рисунок 4.2 – Вікова структура дорослих хворих на кір залежно від наявності IgG до вірусу кору на момент госпіталізації (%).

Аналіз частоти серопозитивності дорослих хворих на кір при госпіталізації залежно від тяжкості перебігу показав, що більша частина хворих при надходженні до стаціонару на $(4,8\pm 0,2)$ день хвороби мали в крові IgG до вірусу кору як при середньотяжкому (51 – 72,9 %), так і при тяжкому перебігу хвороби (12 – 66,7 %). При цьому частота серопозитивності серед хворих з тяжким перебігом кору мала лише тенденцію до нижчого рівня

($p > 0,05$), порівняно із середньотяжким перебігом кору. Порівняння медіани вмісту IgG до вірусу кору при госпіталізації пацієнтів із різним ступенем тяжкості перебігу хвороби продемонструвало тенденцію до нижчого рівня цього показника у хворих з тяжким перебігом, порівняно із середньотяжким перебігом кору ($p > 0,05$), який склав 14,58 [10,70; 20,26] опт.од проти 21,07 [10,25; 24,73] опт.од відповідно. Результати аналізу вмісту IgG до вірусу кору при госпіталізації на $(4,8 \pm 0,2)$ день хвороби наведені на рисунку 4.3.

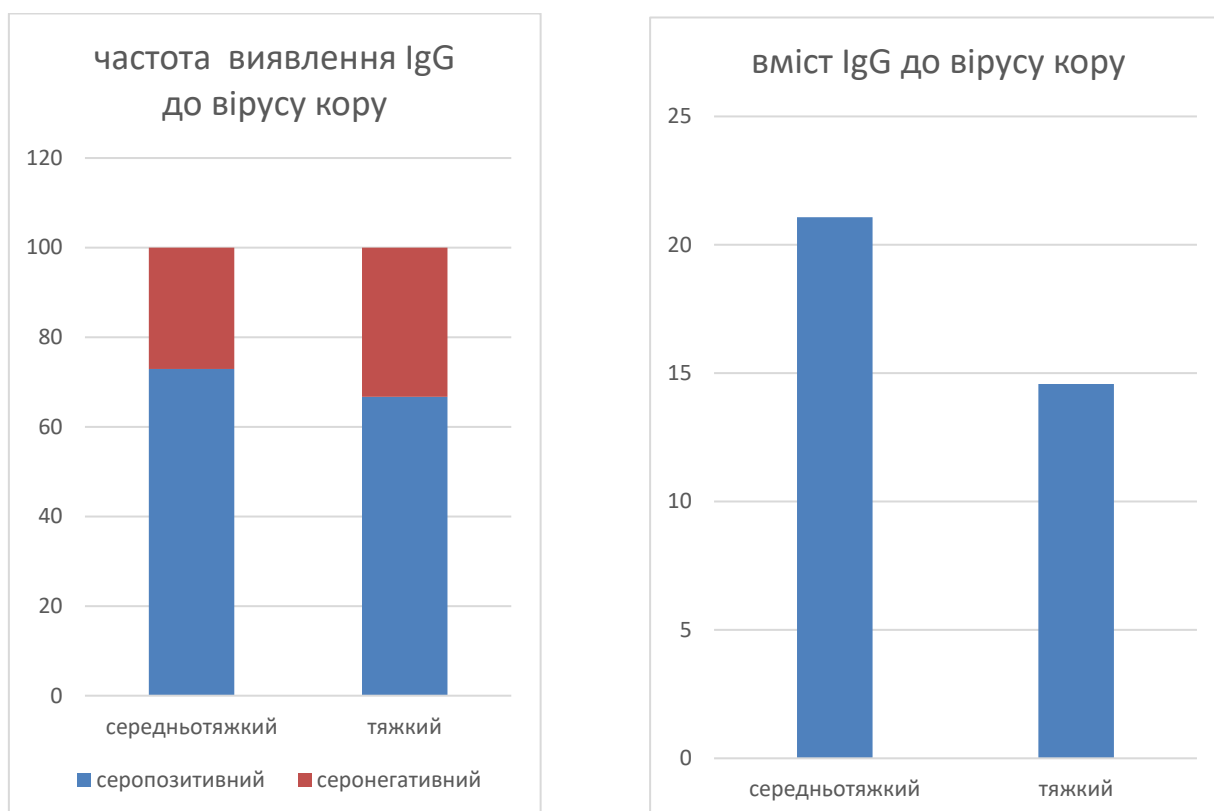


Рисунок 4.3 – Порівняння частоти виявлення IgG до вірусу кору (А) та їх вмісту (Б) при госпіталізації дорослих хворих залежно від тяжкості перебігу.

Для встановлення ефективності впливу вмісту антитіл IgG до вірусу кору при госпіталізації пацієнтів на формування тяжкого перебігу хвороби було проведено ROC-аналіз із визначенням точки відсічення. За результатами проведеного ROC-аналізу була встановлена діагностична цінність цього показника, а саме межовий рівень вмісту IgG до вірусу кору при госпіталізації пацієнтів, який вказує на високу ймовірність тяжкого перебігу кору, склав

21,56 опт.од. (AUC=0,636 (p=0,042)). Тобто за умов вмісту IgG до вірусу кору при госпіталізації дорослих пацієнтів $\leq 21,56$ опт.од. (AUC=0,636; чутливість – 83,3 %, специфічність – 48,6 %) ймовірність розвитку тяжкого перебігу кору є значимою (p=0,042) (рис. 4.4).

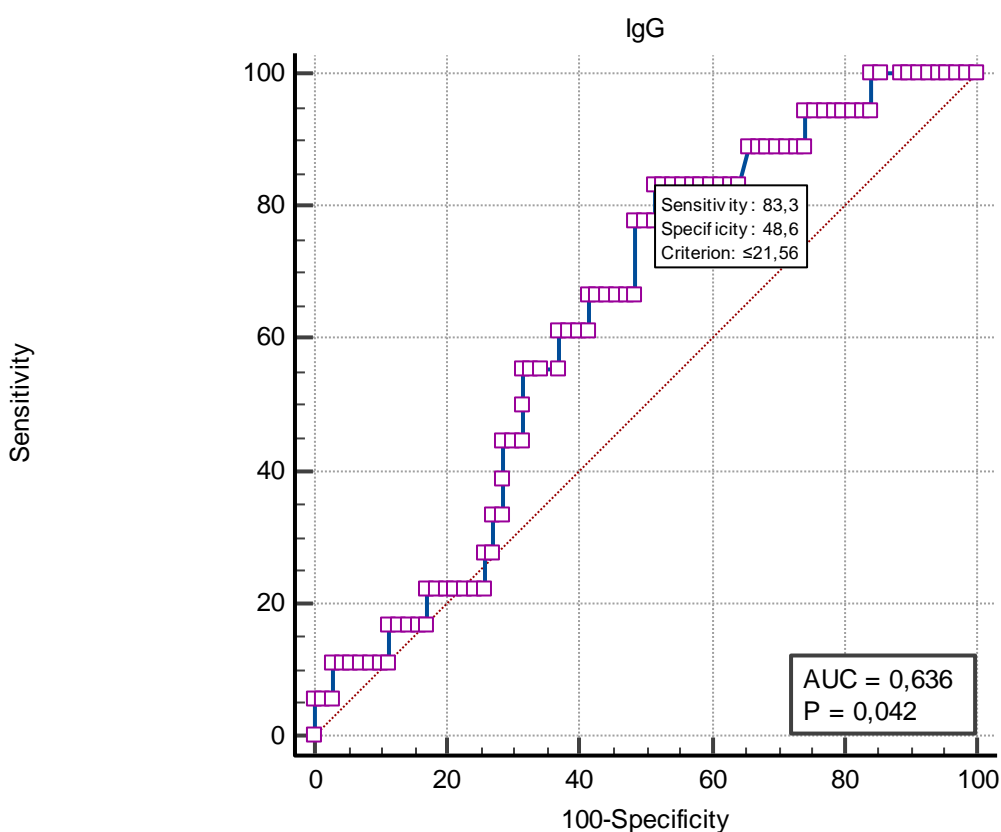
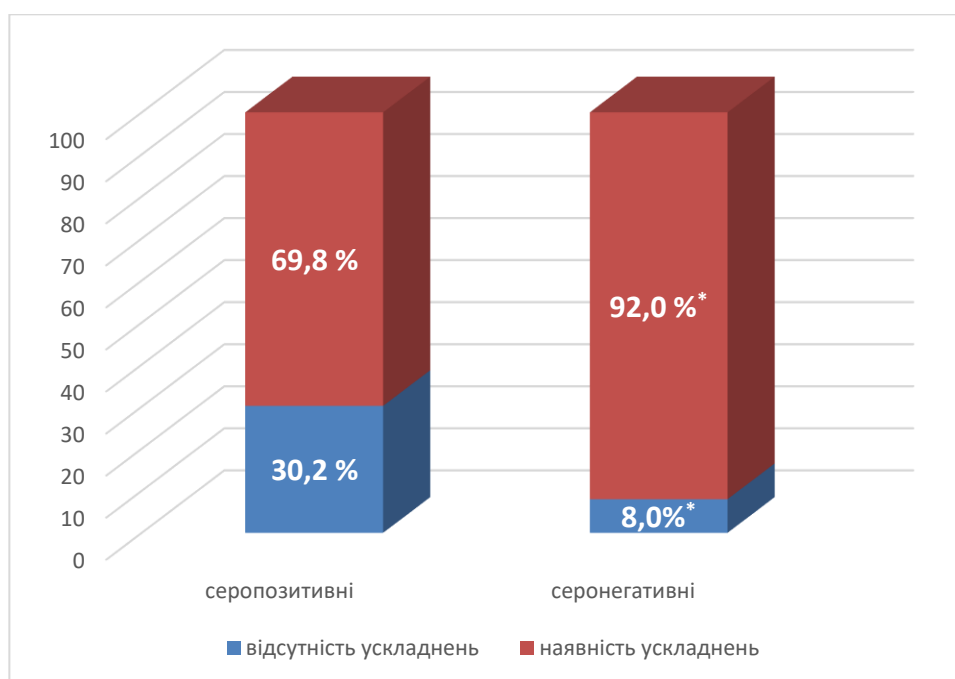


Рисунок 4.4 – Прогнозування ймовірності розвитку тяжкого перебігу кору за вмістом IgG до вірусу кору у дорослих хворих при госпіталізації на $(4,8 \pm 0,2)$ день хвороби.

Таким чином, більшість дорослих хворих на кір при госпіталізації на $(4,8 \pm 0,2)$ день захворювання є серопозитивними за наявністю IgG до вірусу кору (71,6 %). При цьому вміст цих антитіл в зазначений термін обстеження має значення щодо прогнозування розвитку тяжкого перебігу кору. 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).

4.2 Серологічний профіль у дорослих хворих на кір залежно від розвитку ускладнень

Ускладнення кору розвинулися у більшості дорослих хворих (67 – 76,1 %). Порівняння частоти розвитку ускладнень у дорослих хворих на кір показало взаємозв'язок ($\chi^2=4,84$, $p<0,01$) із серопозитивністю, а саме розвиток ускладнень достовірно частіше зафіксовано у серонегативних хворих – 23 (92,0 %) проти 44 (69,8 %) серопозитивних пацієнтів (рис. 4.5).



Примітка. * – різниця достовірна, порівняно з IgG-позитивні хворими ($p<0,05$).

Рисунок 4.5 – Порівняння частоти розвитку ускладнень у дорослих хворих на кір залежно від наявності IgG до вірусу кору при госпіталізації, абс (%).

Аналіз спектру ускладнень кору у дорослих показав, що у серонегативних пацієнтів частіше, ніж у хворих з наявністю IgG до вірусу кору в зазначений термін спостереження мали місце ускладнення з боку шлунково-кишкового тракту (68,0 % проти 30,2 %, $\chi^2=10,60$, $p<0,001$), насамперед за



рахунок частішого розвитку ураження печінки у вигляді гепатиту (68,0 % проти 28,6 %, $\chi^2=11,61$, $p<0,001$). При цьому порівняння частоти розвитку ускладнень з боку дихальної системи не виявило статистично значущого впливу серопозитивності за IgG до вірусу кору на момент госпіталізації пацієнтів. Проте частота розвитку поєднання двох та більше ускладнень чітко залежала від наявності IgG до вірусу кору у пацієнтів на $(4,8\pm 0,2)$ день захворювання та склала 64,0 % (16 із 25) у серонегативних пацієнтів проти 31,7 % (20 із 63) у серопозитивних хворих ($\chi^2=7,70$, $p<0,01$) (табл. 4.1).

Таблиця 4.1 – Порівняння спектру ускладнень у дорослих хворих на кір залежно від наявності IgG до вірусу кору при госпіталізації, абс (%).

Показник	Хворі на кір (n=88)	Хворі на кір	
		IgG – позитивні (n=63)	IgG – негативні (n=25)
З боку органів дихання, зокрема:	25 (28,4 %)	19 (30,2 %)	6 (24,0 %)
Негоспітальна пневмонія	5 (5,7 %)	3 (4,8 %)	2 (8,0 %)
Гострий бронхіт	20 (22,7 %)	16 (25,4 %)	4 (16,0 %)
З боку органів шлунково-кишкового тракту, в тому числі:	36 (40,9 %)	19 (30,2 %)	17 (68,0 %) *
Ентерит	10 (11,4 %)	6 (9,5 %)	4 (16,0 %)
Гепатит	35 (39,8 %)	18 (28,6 %)	17 (68,0 %) *
Поєднання двох та більше ускладнень	36 (40,9 %)	20 (31,7 %)	16 (64,0 %) *

Примітка. * – різниця достовірна, порівняно з IgG-позитивні хворими ($p<0,05$).

Порівняння кількісного вмісту IgG до вірусу кору у серопозитивних дорослих хворих на кір показало залежність від розвитку ускладнень. Так, проведений аналіз вмісту IgG до вірусу кору показав, що за найвищий їх рівень



зафіксовано у пацієнтів, які мали неускладнений перебіг кору, що склав 23,58 [21,87; 26,78] опт.од. У серопозитивних дорослих хворих на кір, яка ускладнилася гепатитом, вміст IgG до вірусу кору був статистично значуще нижчим та склав 18,67 [15,02; 24,05] опт.од. ($p=0,004$), ніж у пацієнтів з неускладненим перебігом кору. Аналогічна закономірність відзначено й при розвитку негоспітальної пневмонії, а саме у цих хворих рівень IgG до вірусу кору склав 16,80 [14,68; 20,26] опт.од. ($p=0,0002$) (табл. 4.2).

Таблиця 4.2 – Вміст IgG до вірусу кору у серопозитивних дорослих хворих на кір залежно від розвитку ускладнень, Me [Q₂₅; Q₇₅] опт.од.

Показник, одиниці виміру	Хворі на кір		
	без ускладнень (n=36)	пневмонія (в т.ч. поєднання з іншими ускладненнями) (n=9)	гепатит (в т.ч. поєднання з іншими ускладненнями) (n=18)
IgG до вірусу кору, опт.од	23,58 [21,87; 26,78]	16,80 [14,68; 20,26] *	18,67 [15,02; 24,05] *

Примітка. * - різниця достовірна порівняно з відповідними показниками хворих без ускладнень ($p<0,01$).

Для встановлення ефективності впливу вмісту антитіл IgG до вірусу кору при госпіталізації дорослих пацієнтів на формування ускладнень хвороби було проведено ROC-аналіз із визначенням точки відсічення. За результатами проведеного ROC-аналізу була встановлена діагностична цінність цього параметру, а саме межовий рівень вмісту IgG до вірусу кору при госпіталізації пацієнтів, який вказує на високу ймовірність розвитку ускладнень кору, склав 20,26 опт.од. (AUC=0,729 ($p<0,01$)). Тобто за умов вмісту IgG до вірусу кору при госпіталізації дорослих пацієнтів $\leq 20,26$ опт.од. (AUC=0,729; чутливість – 65,7 %, специфічність – 81,0 %) ймовірність розвитку ускладненого перебігу кору є значимою ($p<0,01$) (рис. 4.6).

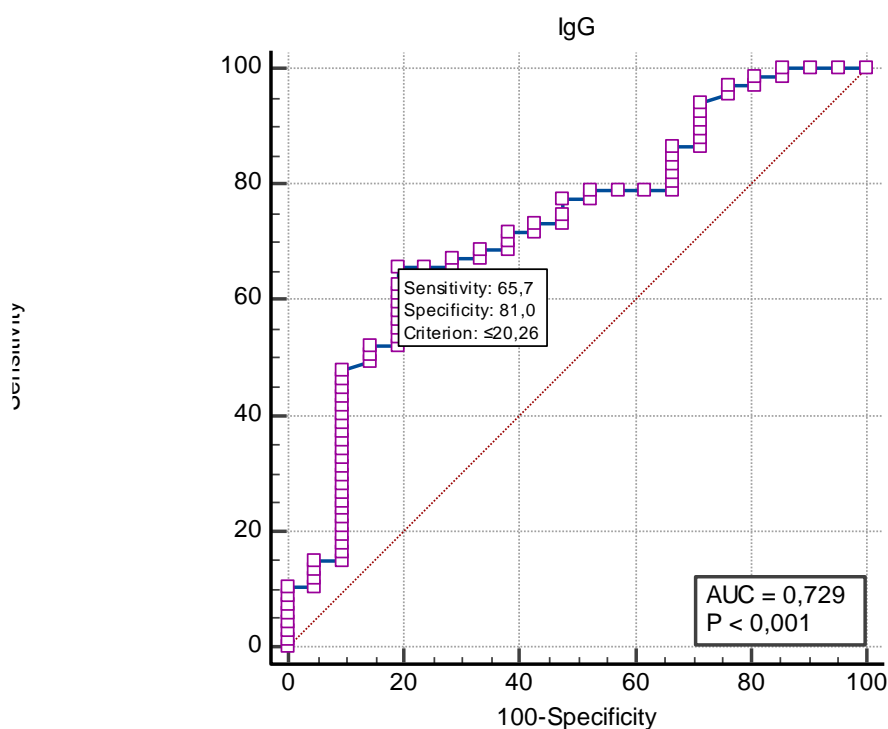


Рисунок 4.6 – Прогнозування ймовірності розвитку ускладнень кору за вмістом IgG до вірусу кору у дорослих хворих при госпіталізації на $(4,8 \pm 0,2)$ день хвороби.

За результатами проведеного ROC-аналізу була встановлена діагностична цінність цього параметру як для прогнозування розвитку ускладнень з боку дихальної системи, так і з боку шлунково-кишкового тракту при госпіталізації дорослих пацієнтів на $(4,8 \pm 0,2)$ день хвороби. Так, за умов вмісту IgG до вірусу кору при госпіталізації дорослих пацієнтів $\leq 20,26$ опт.од. (AUC=0,673; чутливість – 65,6 %, специфічність – 70,4 %) ймовірність розвитку ускладнень кору з боку органів дихальної системи (гострий бронхіт, негоспітальна пневмонія) є значимою ($p < 0,01$) (рис. 4.7).

За умов вмісту IgG до вірусу кору при госпіталізації $\leq 20,26$ опт.од. (AUC=0,650; чутливість – 92,3 %, специфічність – 52,0 %) ймовірність розвитку негоспітальної пневмонії є значимою ($p = 0,016$) (рис. 4.8).

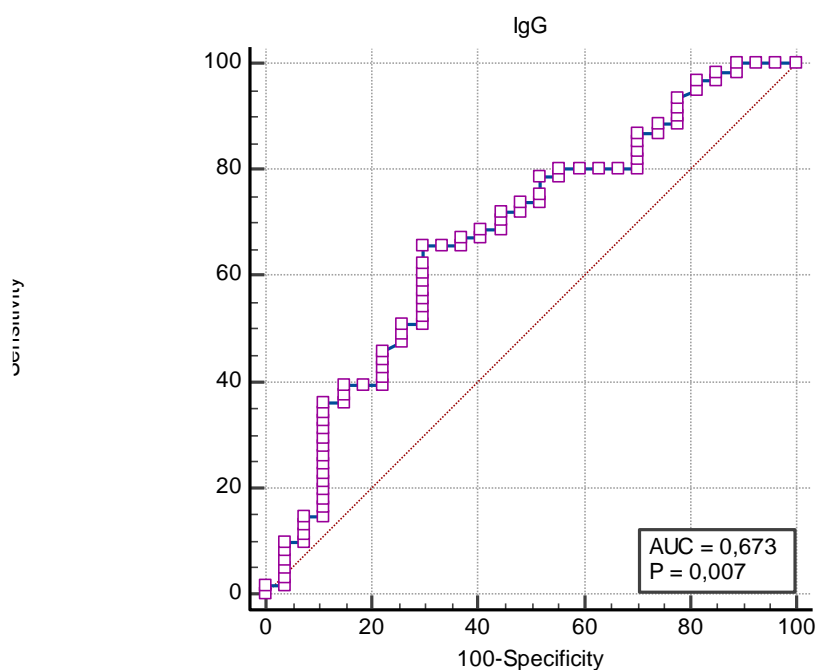


Рисунок 4.7 – Прогнозування ймовірності розвитку ускладнень кору з боку органів дихальної системи за вмістом IgG до вірусу кору у дорослих хворих при госпіталізації.

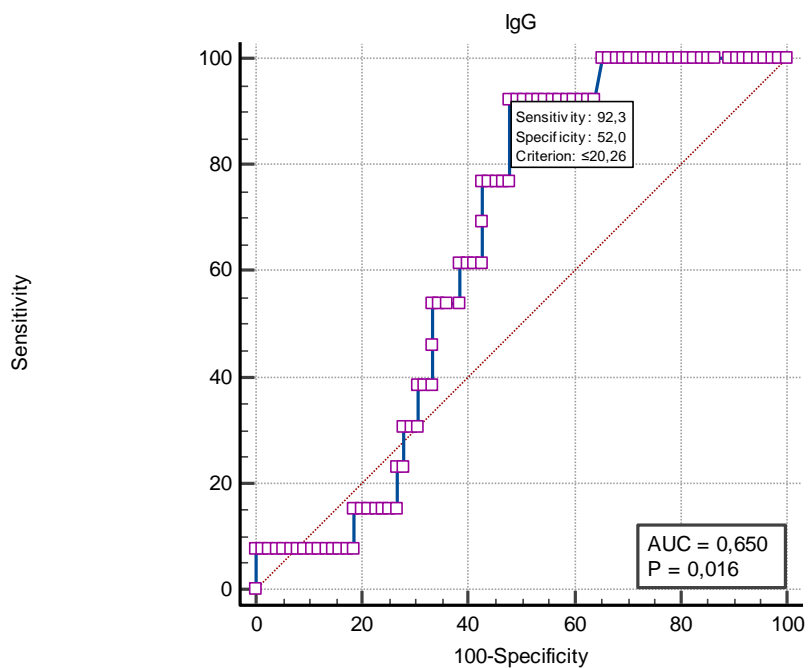


Рисунок 4.8 – Прогнозування ймовірності розвитку негоспітальної пневмонії за вмістом IgG до вірусу кору у дорослих хворих при госпіталізації.

За умов вмісту IgG до вірусу кору при госпіталізації дорослих пацієнтів $\leq 20,26$ опт.од. (AUC=0,755; чутливість – 81,0 %, специфічність – 69,6 %) ймовірність розвитку ускладнень кору з боку органів шлунково-кишкового тракту (гепатит, ентерит) є значимою ($p < 0,001$) (рис. 4.9).

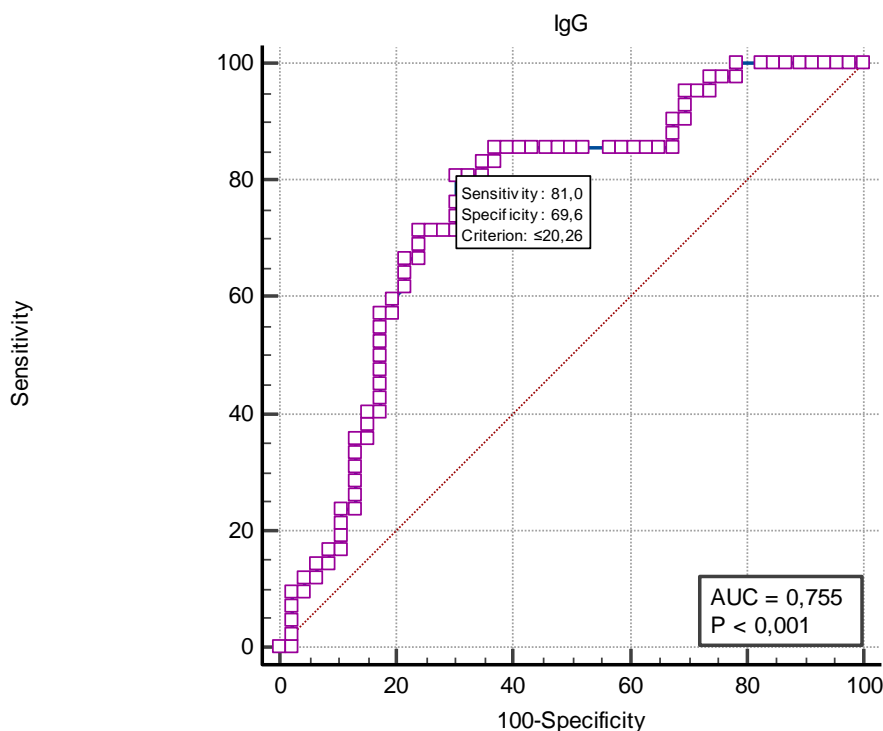


Рисунок 4.9 – Прогнозування ймовірності розвитку ускладнень з боку шлунково-кишкового тракту за вмістом IgG до вірусу кору у дорослих хворих при госпіталізації.

Зазначений межовий рівень IgG до вірусу кору при госпіталізації дорослих пацієнтів $\leq 20,26$ опт.од. є значимим як для прогнозування розвитку як гепатиту (AUC=0,749, $p < 0,001$; чутливість – 80,5 %, специфічність – 68,1 %) (рис. 4.10), так і ентериту (AUC=0,649, $p = 0,04$; чутливість – 90,0 %, специфічність – 50,0 %) (рис. 4.11).

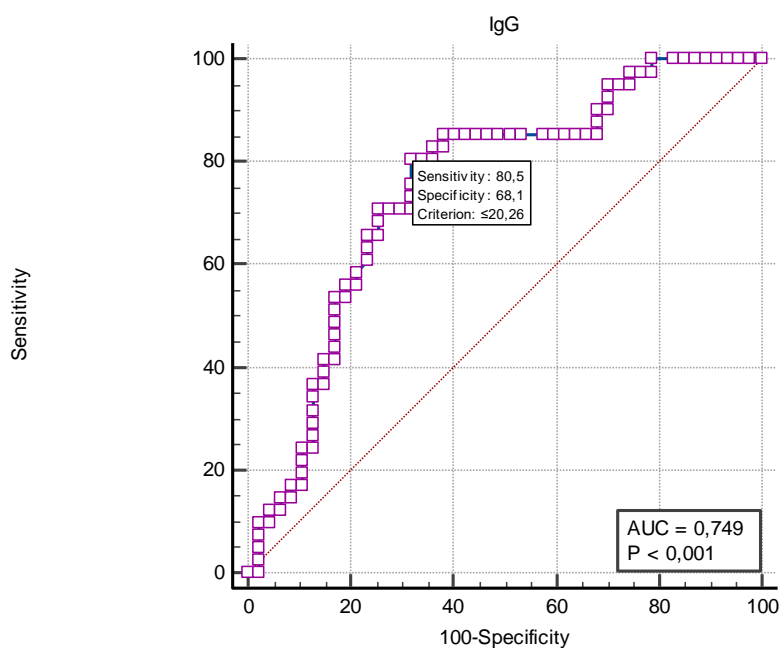


Рисунок 4.10 – Прогнозування ймовірності розвитку гепатиту за вмістом IgG до вірусу кору у дорослих хворих при госпіталізації.

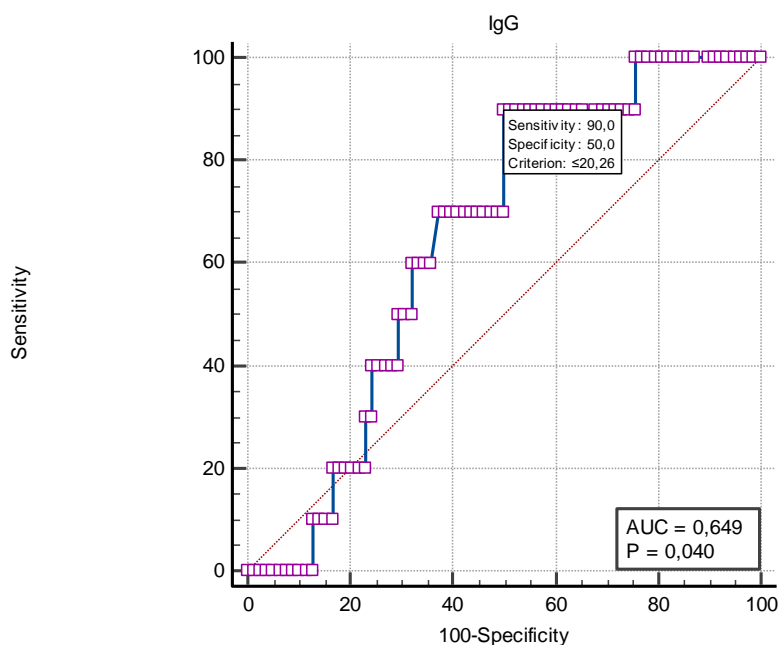


Рисунок 4.11 – Прогнозування ймовірності розвитку ентериту за вмістом IgG до вірусу кору у дорослих хворих при госпіталізації.

Проведений корелятивний аналіз підтвердив взаємозв'язок вмісту IgG до вірусу кору з гематологічними параметрами, які відображають тяжкість перебігу та розвиток ускладнень захворювання. Так, кількісний вміст IgG до вірусу кору мав прямий корелятивний зв'язок з вмістом тромбоцитів ($r = +0,32$, $p < 0,05$) та відносною кількістю лімфоцитів ($r = +0,46$, $p < 0,05$), а також зворотній зв'язок з активністю АЛАТ в сироватці крові ($r = -0,45$, $p < 0,05$) та відносною кількістю паличкоядерних лейкоцитів ($r = -0,36$, $p < 0,05$).

Таким чином, більшість дорослих хворих на кір при госпіталізації на $(4,8 \pm 0,2)$ день захворювання є серопозитивними за наявністю IgG до вірусу кору (71,6 %). Частота розвитку ускладнень залежала від серопозитивності з наявністю IgG до вірусу кору на $(4,8 \pm 0,2)$ день захворювання, а саме розвиток ускладнень частіше зафіксовано у серонегативних, ніж у серопозитивних пацієнтів (92,0 % проти 69,8 %, $\chi^2 = 4,84$, $p < 0,01$). Розвиток таких ускладнень кору як негоспітальна пневмонія ($p < 0,01$) та гепатит ($p < 0,01$) асоціюються 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; чутливість – 65,6 %, специфічність – 70,4 %) ймовірність розвитку ускладнень кору є значимою ($p < 0,01$), в тому числі стосовно негоспітальної пневмонії (AUC=0,650, $p = 0,016$; чутливість – 92,3 %, специфічність – 52,0 %), гепатиту (AUC=0,749, $p < 0,001$; чутливість – 80,5 %, специфічність – 68,1 %), ентериту (AUC=0,649, $p = 0,04$; чутливість – 90,0 %, специфічність – 50,0 %).

Резюме.

У дорослих хворих на кір на $(4,8 \pm 0,2)$ день захворювання серопозитивність з наявністю IgG до вірусу кору відзначається 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 має 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).

Частота розвитку ускладнень має зв'язок із серопозитивністю з наявністю IgG до вірусу кору на $(4,8 \pm 0,2)$ день захворювання, а саме розвиток ускладнень частіше зафіксовано у серонегативних, ніж у серопозитивних пацієнтів (92,0 % проти 69,8 %, p<0,01). Розвиток таких ускладнень кору як негоспітальна пневмонія (p<0,01) та гепатит (p<0,01) асоціюються з найнижчим рівнем IgG до вірусу кору (p<0,05). За результатами проведеного ROC-аналізу встановлена діагностична цінність показника вмісту IgG до вірусу кору при госпіталізації дорослих пацієнтів в зазначений термін як для прогнозування розвитку ускладнень з боку дихальної системи, так і з боку шлунково-кишкового тракту. Так, 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).

Матеріали даного розділу висвітлені в наукових працях та доповідях [162 - 165].

РОЗДІЛ 5

ПАРАМЕТРИ ЦИТОКІНОВОЇ РЕГУЛЯЦІЇ У ДОРΟΣЛИХ ХВОРИХ НА КІР ЗАЛЕЖНО ВІД ТЯЖКОСТІ ПЕРЕБІГУ ТА РОЗВИТКУ УСКЛАДНЕНЬ

5.1 Динаміка вмісту TNF- α та IFN- γ у дорослих хворих на кір залежно від тяжкості перебігу захворювання

Аналіз вмісту TNF- α в сироватці крові дорослих хворих на кір показав, що на момент госпіталізації на $(4,8 \pm 0,2)$ день хвороби в період висипу цей показник був підвищеним у хворих обох досліджуваних груп, проте рівень підвищення чітко залежав від ступеня тяжкості перебігу захворювання. Так, у пацієнтів з тяжким перебігом кору вміст TNF- α в сироватці крові перевищував як відповідний показник здорових осіб ($p < 0,05$), так й хворих на кір з середньотяжким перебігом ($p < 0,05$).

В динаміці захворювання через 10 діб лікування у хворих з тяжким перебігом кору вміст TNF- α в сироватці крові знизився ($p < 0,05$), порівняно із госпіталізацією, проте й на момент виписки залишався вищим ($p < 0,05$), ніж у здорових осіб. Крім того, слід зазначити, що через 10 діб лікування вміст TNF- α в сироватці крові пацієнтів з тяжким перебігом в 2,2 рази перевищував відповідний показник хворих з середньотяжким перебігом захворювання ($p < 0,05$) (табл. 5.1).

При використанні статистичного методу рангової кореляції гама була виявлена пряма кореляція між тяжкістю перебігу кору та кількісним вмістом TNF- α в сироватці крові хворих при госпіталізації в період висипу ($p < 0,05$). Встановлені кореляційні зв'язки дозволяють стверджувати про асоціацію вищого рівня TNF- α в сироватці крові хворих на кір в період висипу з тяжким перебігом захворювання (коефіцієнт гамма 0,38, $p = 0,008$).

Таблиця 5.1 – Динаміка вмісту TNF- α в сироватці крові дорослих хворих на кір залежно від тяжкості перебігу захворювання, Me [Q₂₅; Q₇₅] pg/ml

Строки обстеження	Здорові люди (n=30)	Хворі на кір	
		з середньотяжким перебігом (n=148)	з тяжким перебігом (n=27)
При госпіталізації	0,04 [0,02; 0,04]	0,06 [0,04; 0,44] ¹	1,73 [0,26; 4,48] ^{1,2}
Через 10 діб лікування		0,06 [0,04; 0,14] ¹	0,13 [0,04; 3,54] ^{1,2,3}

Примітки: 1 - різниця достовірна, порівняно зі здоровими людьми (p<0,05); 2 – порівняно з пацієнтами з середньотяжким перебігом (p<0,05); 3 – порівняно з показниками відповідної групи при госпіталізації (p<0,05).

На момент госпіталізації дорослих хворих на кір на (4,8 \pm 0,2) день хвороби 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 цей період спостереження вміст IFN- γ в сироватці крові хворих з тяжким перебігом в 3,6 рази перевищував відповідний показник хворих з середньотяжким перебігом, проте ця різниця виявилася статистично не достовірною (p>0,05). В динаміці через 10 діб на тлі лікування, що проводилося, вміст IFN- γ в сироватці крові пацієнтів обох досліджуваних груп знизився (p<0,05), порівняно із госпіталізацією, та на момент виписки статистично не відрізнявся від показника здорових людей (p>0,05) (табл. 5.2).

Проведений кореляційний аналіз із визначенням коефіцієнту кореляції Спірмена показав наявність кореляцій між вмістом досліджуваних цитокінів та показниками гемограми хворих на кір. Так, вміст INF- γ в сироватці крові мав пряму кореляцію із відносним вмістом паличкоядерних лейкоцитів (r=0,38, p<0,001), відносним вмістом лімфоцитів (r=0,31, p<0,01), активністю аланінамінотрансферази (r=0,25, p<0,05) та зворотню кореляцію з відносним вмістом сегментоядерних лейкоцитів (r= -0,32, p<0,01). Вміст TNF- α в

сироватці крові мав зворотню кореляцію із відносним вмістом лімфоцитів крові ($r = -0,30$, $p < 0,05$).

Таблиця 5.2 – Динаміка вмісту IFN- γ в сироватці крові дорослих хворих на кір залежно від тяжкості перебігу захворювання, Me [Q₂₅; Q₇₅] pg/ml

Строки обстеження	Здорові люди (n=30)	Хворі на кір	
		з середньотяжким перебігом (n=148)	з тяжким перебігом (n=27)
При госпіталізації	0,09 [0,08; 0,20]	1,20 [0,18; 11,42] ¹	4,26 [0,70; 10,72] ¹
Через 10 діб лікування		0,17 [0,08; 0,44] ²	0,09 [0,04; 0,31] ²

Примітки: 1 - різниця достовірна, порівняно зі здоровими людьми ($p < 0,05$); 2 - порівняно з показниками відповідної групи при госпіталізації ($p < 0,05$).

За результатами проведеного ROC-аналізу не було встановлено діагностичної цінності як вмісту TNF- α (AUC=0,528, $p > 0,05$), так і IFN- γ (AUC=0,505, $p > 0,05$) в сироватці крові дорослих хворих на кір на момент госпіталізації на (4,8 \pm 0,2) день хвороби щодо прогнозування тяжкості перебігу хвороби.

Таким чином, у пацієнтів з тяжким перебігом кору вміст TNF- α в сироватці крові є найвищим та перевищує 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 є вищим ($p < 0,05$), ніж у здорових осіб, незалежно від тяжкості перебігу хвороби. В динаміці вміст IFN- γ в сироватці крові пацієнтів обох досліджуваних груп знижувався ($p < 0,05$), та на момент виписки не відрізнявся від показника здорових людей ($p > 0,05$).

5.2 Динаміка вмісту TNF- α та IFN- γ у дорослих хворих на кір залежно від розвитку ускладнень

Аналіз вмісту TNF- α в сироватці крові дорослих хворих на кір показав, що на момент госпіталізації на (4,8 \pm 0,2) день хвороби в період висипу зміна вмісту даного цитокіну чітко залежала від наявності ускладнень. Так, 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 ($p < 0,05$). Слід зазначити, що на (4,8 \pm 0,2) день хвороби у пацієнтів з неускладненим перебігом кору вміст TNF- α в сироватці крові статистично не відрізнявся від показника здорових осіб ($p > 0,05$). В динаміці захворювання через 10 діб у хворих з ускладненим перебігом кору вміст TNF- α в сироватці крові знизився ($p < 0,05$), порівняно із госпіталізацією, проте й на момент виписки залишався вищим ($p < 0,05$), ніж у здорових осіб (табл. 5.3).

Таблиця 5.3 – Динаміка вмісту TNF- α в сироватці крові дорослих хворих на кір залежно від розвитку ускладнень, Me [Q₂₅; Q₇₅] pg/ml

Строки обстеження	Здорові люди (n=30)	Хворі на кір	
		з ускладненнями (n=127)	без ускладнень (n=48)
При госпіталізації	0,04 [0,02; 0,04]	0,44 [0,08; 2,17] ^{1,2}	0,04 [0,04; 0,12]
Через 10 діб лікування		0,07 [0,04; 1,52] ^{1,3}	0,06 [0,04; 0,10] ¹

Примітки: 1 - різниця достовірна, порівняно зі здоровими людьми ($p < 0,05$); 2 - порівняно з пацієнтами без ускладнень ($p < 0,05$); 3 - порівняно з показниками відповідної групи при госпіталізації ($p < 0,05$).

При використанні статистичного методу рангової кореляції гама була виявлена пряма кореляція між ускладненим перебігом кору та кількісним вмістом TNF- α в сироватці крові хворих на (4,8 \pm 0,2) день хвороби та через 10

діб спостереження ($p < 0,05$). Тобто, встановлені кореляційні зв'язки дозволяють стверджувати про асоціацію розвитку ускладнень у хворих з вищим рівнем TNF- α в сироватці крові як при госпіталізації (гамма 0,77, $p = 0,003$), так і в динаміці захворювання (гамма 0,56, $p = 0,005$).

Аналіз динаміки вмісту IFN- γ в сироватці крові дорослих хворих на кір показав, що на момент госпіталізації на $(4,8 \pm 0,2)$ день хвороби вміст цього цитокіну був вищим ($p < 0,05$), ніж у здорових осіб, як у хворих з наявністю ускладнень ($p < 0,05$), так й при неускладненому перебігу кору ($p < 0,05$). Проте найвищим виявився вміст IFN- γ в сироватці крові у пацієнтів з ускладненим перебігом кору, перевищуючи відповідний показник у пацієнтів без ускладнень в 19,3 разів ($p < 0,05$). Слід зазначити, що значне підвищення вмісту IFN- γ в сироватці крові виявилось короткочасним та в динаміці захворювання через 10 діб у хворих з ускладненим перебігом кору відбулося зниження ($p < 0,05$) цього показника, порівняно з госпіталізацією. На момент виписки зі стаціонару у хворих обох досліджуваних груп вміст IFN- γ в сироватці крові статистично не відрізнявся від показника здорових осіб ($p > 0,05$) (табл. 5.4).

Таблиця 5.4 – Динаміка вмісту IFN- γ в сироватці крові дорослих хворих на кір залежно від розвитку ускладнень, Me [Q₂₅; Q₇₅] pg/ml

Строки обстеження	Здорові люди (n=30)	Хворі на кір	
		з ускладненнями (n=127)	без ускладнень (n=48)
При госпіталізації	0,09	4,83 [0,29; 12,86] ^{1,2}	0,25 [0,13; 1,14] ¹
Через 10 діб лікування	[0,08; 0,20]	0,14 [0,08; 0,58] ³	0,12 [0,08; 0,24]

Примітки: 1 - різниця достовірна, порівняно зі здоровими людьми ($p < 0,05$); 2 - порівняно з пацієнтами без ускладнень ($p < 0,05$); 3 - порівняно з показниками відповідної групи при госпіталізації ($p < 0,05$).



При використанні статистичного методу рангової кореляції гама була виявлена пряма кореляція між ускладненим перебігом кору та кількісним вмістом INF- γ в сироватці крові хворих при госпіталізації на $(4,8\pm 0,2)$ день хвороби ($p < 0,05$). Встановлені кореляційні зв'язки дозволяють стверджувати про асоціацію вищого рівня INF- γ в сироватці крові розвитком ускладнень в період розпалу кору (коефіцієнт гамма 0,46, $p = 0,0001$).

Кореляційний аналіз за коефіцієнтом кореляції Спірмена показав наявність достовірних зв'язків вмісту цитокінів, що вивчалися, із показниками гемограми дорослих хворих на кір. А саме, вміст INF- γ в сироватці крові мав прямий корелятивний зв'язок із кількістю паличкоядерних лейкоцитів ($r = 0,38$, $p < 0,001$), вмістом лімфоцитів ($r = 0,31$, $p < 0,01$), активністю АЛТ ($r = 0,25$, $p < 0,05$) та зворотній зв'язок з кількістю сегментоядерних лейкоцитів ($r = -0,32$, $p < 0,01$). Вміст TNF- α в сироватці крові мав зворотній корелятивний зв'язок із кількістю лімфоцитів крові ($r = -0,30$, $p < 0,05$).

За результатами проведеного ROC-аналізу не було встановлено діагностичної цінності показника вмісту TNF- α в сироватці крові дорослих хворих на кір на момент госпіталізації на $(4,8\pm 0,2)$ день хвороби щодо прогнозування розвитку ускладнень хвороби ($AUC = 0,584$, $p > 0,05$), зокрема як з боку органів дихальної системи ($AUC = 0,522$, $p > 0,05$), так і органів шлунково-кишкового тракту ($AUC = 0,546$, $p > 0,05$).

Проведений ROC-аналіз встановив діагностичну цінність показника вмісту INF- γ в сироватці крові дорослих хворих на кір щодо прогнозування розвитку ускладнень. Так, за умов вмісту INF- γ в сироватці крові при госпіталізації дорослих пацієнтів $> 1,82$ pg/ml ($AUC = 0,682$; чутливість – 60,0 %, специфічність – 86,7 %) ймовірність розвитку ускладнень кору є значимою ($p = 0,011$) (рис. 5.1), а за умов вмісту INF- γ в сироватці крові $> 1,90$ pg/ml ($AUC = 0,643$; чутливість – 61,2 %, специфічність – 81,0 %) ймовірність розвитку ускладнень з боку органів дихальної системи (негоспітальна пневмонія, гострий бронхіт) є значимою ($p = 0,038$) (рис. 5.2).

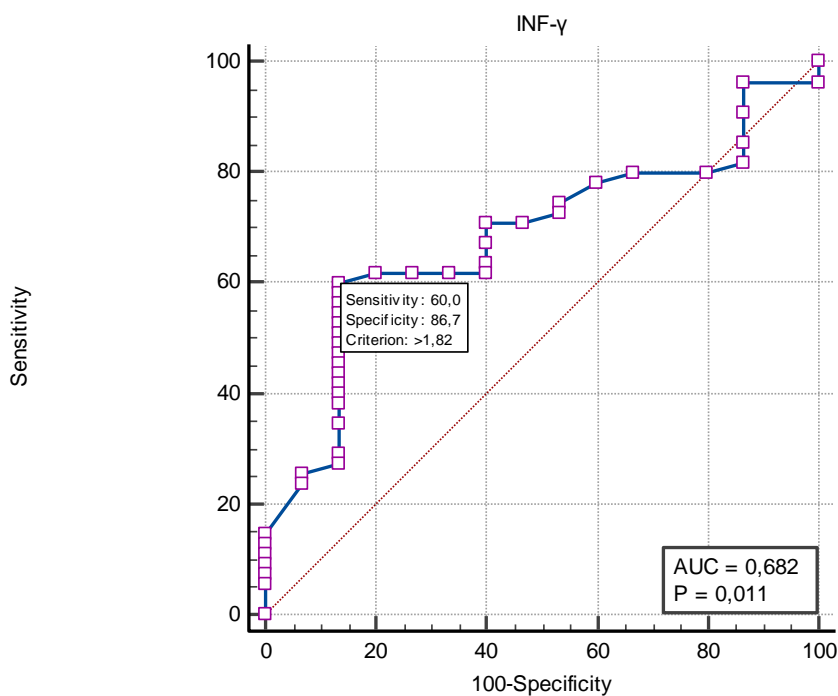


Рисунок 5.1 – Прогнозування ймовірності розвитку ускладнень за вмістом INF-γ в сироватці крові дорослих хворих при госпіталізації.

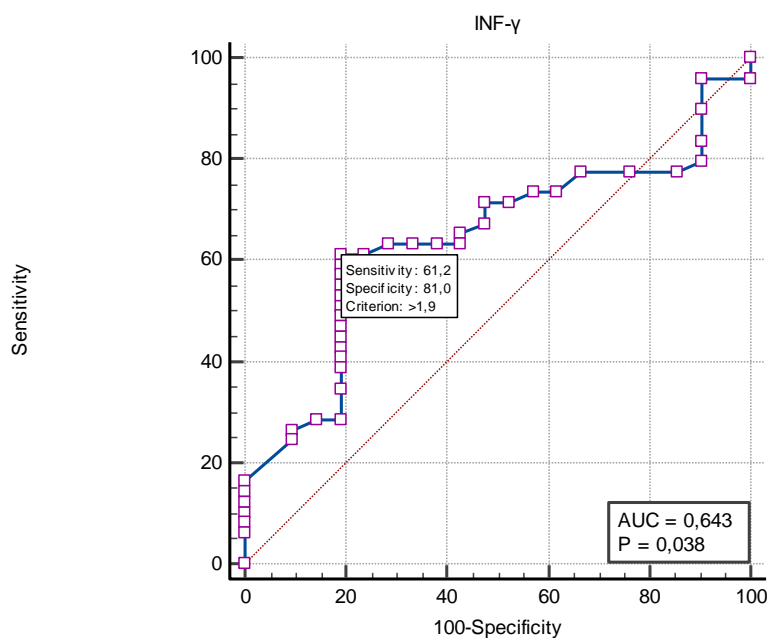


Рисунок 5.2 – Прогнозування ймовірності розвитку ускладнень з боку органів дихальної системи за вмістом INF-γ в сироватці крові дорослих хворих при госпіталізації.

При цьому за результатами проведеного ROC-аналізу не було встановлено діагностичної цінності вмісту IFN- γ в сироватці крові дорослих хворих на кір на момент госпіталізації на $(4,8 \pm 0,2)$ день хвороби щодо прогнозування розвитку ускладнень з боку органів шлунково-кишкового тракту ($AUC=0,624$, $p>0,05$), зокрема як гепатиту ($AUC=0,621$, $p>0,05$), так і ентериту ($AUC=0,531$, $p>0,05$).

Клінічне спостереження. Хворий Т., 55 років (карта стаціонарного пацієнта № 188) був госпіталізований до інфекційного стаціонару 10.01.2019 року (7-й день хвороби) зі скаргами на підвищення температури тіла до $39,5^{\circ}\text{C}$, виражену слабкість, задишку у спокої, рясний висип на шкірі, сухий надсадний кашель із відчуттям болю за грудиною, зниження апетиту.

Із анамнезу хвороби стало відомо, що захворів 04.01.2019 року із підвищення температури тіла до $40,0^{\circ}\text{C}$, різі в очах, сухого кашлю. Самостійно приймав жарознижувальні препарати, проте на тлі збереження лихоманки 08.01.2019 р. з'явилася задишка, а 09.01.2019 р. з'явився висип на шкірі обличчя та одутлість обличчя, 10.01.2019 р. з'явився висип на шкірі тулуба та рук, підсилилася задишка, у зв'язку з чим хворий звернувся за медичною допомогою та був госпіталізований.

В анамнезі життя: має супутню патологію, а саме хронічне обструктивне захворювання легень, ожиріння II ступеня (індекс маси тіла $36,1 \text{ кг/м}^2$), цукровий діабет 2-го типу. Документального підтвердження щодо раніше отриманих щеплень отримати не вдалося.

В епідеміологічному анамнезі: контакт із сином, який хворий на кір та має лабораторне підтвердження діагнозу.

При надходженні до стаціонару 10.01.2019 р. стан хворого тяжкий за рахунок виражених ознак інтоксикаційного синдрому та гострої дихальної недостатності. Температура тіла $39,0^{\circ}\text{C}$, тахікардія 112 на хвилину, артеріальний тиск 130/70 мм.рт.ст, частота дихання 44 на хвилину, сатурація кисню 86 % (при підключенні кисневої терапії у масковому режимі сатурація

кисню склала 96 %, задишка зменшилася до 28 на хвилину). Свідомість ясна, виражені явища склериту й кон'юнктивіту, обличчя набрякле, на шкірі обличчя, тулуба, кінцівок яскравий рясний плямисто-папульозний висип, місцями висип із геморагічним компонентом. Слизова оболонка порожнини має енантему, позитивний симптом Філатова-Копліка. Аускультативно над легенями жорстке дихання, послаблене в нижніх відділах з обох сторін, справа вислуховується крепітація.

На підставі клініко-анамнестичних даних при первинному огляді пацієнта було встановлено діагноз: Кір (епідеміологічно пов'язаний випадок), період висипу, тяжкий перебіг, ускладнений розвитком негоспітальної пневмонії. Пацієнт був госпіталізований до відділення реанімації та інтенсивної терапії для проведення лікування.

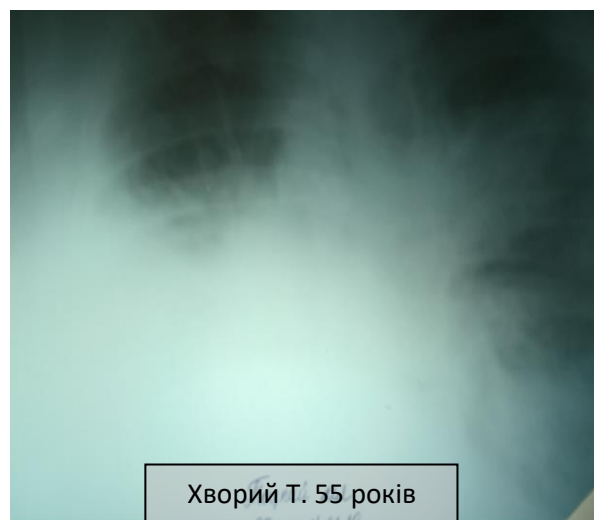
Рентгенологічно від 10.01.2019 р. справа було виявлено в проекції середньої долі інфільтрацію легеневої тканини, що підтверджувало розвиток правобічної середньодольової пневмонії (рис. 5.3 А).

В загальному аналізі крові: еритроцити – $4,7 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобін – 150 г/л, лейкоцити – $6,0 \times 10^9/\text{л}$, паличкоядерні – 14 %, сегментоядерні – 71 %, лімфоцити – 13 % (абс. $0,78 \times 10^9/\text{л}$), моноцити – 2 %, тромбоцити - $138 \times 10^9/\text{л}$, плазматичні клітини – 3 %, ШОЕ – 50 мм/год. В біохімічних показниках: протромбіновий індекс - 107,7 %, фібриноген – 5,1 г/л, фібриноген Б ++, загальний білірубін – 14,7 мкмоль/л, АЛАТ – 41,3 од., тимолова проба – 0,7 од, сечовина – 8,2 ммоль/л, креатинін – 130,0 мкмоль/л, глюкоза – 14,3 ммоль/л. В загальному аналізі сечі відзначено протеїнурію 0,264 г/л.

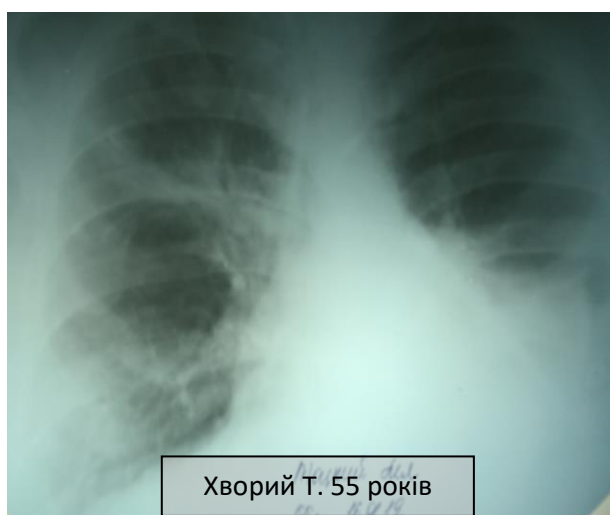
З урахуванням слабопозитивних менінгеальних симптомів (ригідність потиличних м'язів та симптом Кернига) із діагностичною метою було проведено люмбальну пункцію. В лікворі цитоз 1 клітина в мкл, лімфоцит, білок 0,09 г/л, що дозволило виключити наявність менінгіту.



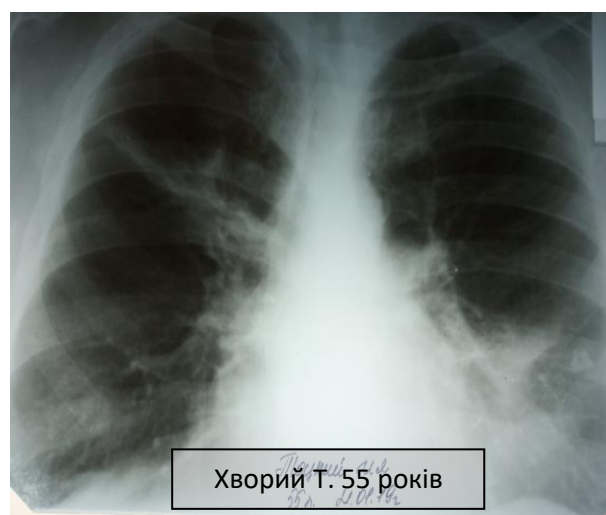
А



В



С



D

Рисунок 5.3 Динаміка рентгенологічної картини органів грудної клітки у хворого Т., 55 років (А – від 10.01.2019 р; В – від 14.01.2019 р.; С – від 16.01.2019 р.; D – від 21.01.2019 р.).

При надходженні пацієнта до стаціонару було проведено визначення в сироватці крові IgG до вірусу кору, вміст TNF- α та IFN- γ в сироватці крові (табл. 5.5). За результатами цих досліджень було встановлено, що у хворого Т., 55 років вміст IgG до вірусу кору був $\leq 21,56$ опт. од, що свідчило про високий ризик розвитку тяжкого перебігу хвороби, а вміст цих антитіл $\leq 20,26$

опт. од. свідчив про ризик розвитку ускладнень, зокрема негоспітальної пневмонії. В той же час вміст IFN- γ в сироватці крові > 1,82 pg/ml також свідчив про високий ризик розвитку ускладнень.

Таблиця 5.5 – Показники вмісту IgG до вірусу кору, TNF- α та IFN- γ в сироватці крові хворого на кір Т., 55 років

Показник, одиниці виміру	Здорові люди (n=30)	Прогнозування згідно ROC-аналізу	Хворий Т., 55 років
IgG до вірусу кору, опт.од	–	$\leq 20,26$	16,64
TNF- α , pg/ml	0,04 [0,02; 0,04]	–	4,91
IFN- γ , pg/ml	0,09 [0,08; 0,20]	> 1,9	12,86

Було призначено лікування: киснева терапія у масковому режимі, інфузійна терапія в обсязі 400,0 мл, антибактеріальна терапія цефтріаксоном в дозі 2,0 г двічі на добу внутрішньовенно, низькомолекулярний гепарин в профілактичній дозі еноксапарин 4000 анти-Ха МО/0,4 мл підшкірно один раз на добу, амброксол перорально, жарознижувальні препарати за наявністю показань.

Незважаючи на призначене лікування протягом перших п'яти діб зберігалися клінічні ознаки гострої дихальної недостатності I ступеня: задишка 28-30 на хвилину, сатурація кисню 90 % без кисню, при кисневій підтримці до 96-97 %. Крім того, на тлі збереження субфебрилітету при аускультатії легень було відзначено негативну динаміку: послаблення дихання у нижніх відділах та крепітація з обох сторін. В цей час рентгенологічно від 14.01.2019 р. було зафіксовано також негативну динаміку, про що свідчало підсилення інфільтрації легеневої тканини: справа в проекції середньої та нижньої часток та зліва в проекції обох часток визначалася наявність інфільтрації легеневої тканини. Корні легень ущільнені,



безструктурні. Синуси та органи середостіння чітко не візуалізувалися. Заключення: двобічна полісегментарна пневмонія (рис. 5.3 В).

При лабораторному обстеженні від 13.01.2019 р. в загальному аналізі крові було відзначено негативну динаміку за рахунок збільшення виразності нейтрофіліозу, паличкоядерного зсуву вліво, виразності відносної та абсолютної лімфопенії, зберігалася тромбоцитопенія: еритроцити – $4,2 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобін – 136 г/л, лейкоцити – $8,1 \times 10^9/\text{л}$, паличкоядерні – 21 %, сегментоядерні – 69 %, лімфоцити – 6 % (абс. $0,49 \times 10^9/\text{л}$), моноцити – 4 %, тромбоцити - $145 \times 10^9/\text{л}$, плазматичні клітини – 2 %, ШОЕ – 41 мм/год. В біохімічних показниках: протромбінний індекс – 87,6 %, фібриноген – 3,6 г/л, фібриноген Б +, сечовина – 8,7 ммоль/л, креатинін – 77,0 мкмоль/л, глюкоза – 12,7 ммоль/л.

В лікуванні 14.01.2019 р. було проведено корекцію: призначено комбіновану антибактеріальну терапію левофлоксацином по 500 мг двічі на добу внутрішньовенно та цефтріаксоном в дозі 2,0 г двічі на добу внутрішньовенно, призначено глюкокортикостероїди в дозі 2 мг/кг маси тіла за преднізолоном (протягом трьох діб), призначено інфузію 10 % імуноглобуліну для внутрішньовенного введення в дозі 200,0 мл одноразово.

Після корекції лікування протягом 14.01.2019 – 16.01.2019 р.р. було отримано чітку позитивну динаміку: стійка нормалізація температури тіла, з 16.01.2019 р. зникла киснева залежність, сатурація кисню 95-96 % без кисневої підтримки, частота дихальних рухів 22-24 на хвилину, аускультативно зменшилася крепітація, висип на шкірі значно став менш яскравим. З 17.01.2019 р. пацієнт для подальшого лікування переведений до відділення.

Результати досліджень також чітко демонстрували позитивну динаміку. Так, за результатами рентгенологічного дослідження органів грудної клітки від 16.01.2019 р. було відзначено зменшення інфільтрації легеневої тканини у всіх відділах легень. Заключення: лівобічна нижньодольова та правобічна середньодольова та нижньодольова пневмонія (рис. 5.3 С).

При лабораторному обстеженні в загальному аналізі крові 15.01.2019 р. було відзначено чітку позитивну динаміку за рахунок значного зменшення паличкоядерного зсуву вліво, підвищення рівня відносної та абсолютної кількості лімфоцитів, зникнення плазматичних клітин, збільшення кількості тромбоцитів, зменшення ШОЕ: еритроцити – $4,5 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобін – 151 г/л, лейкоцити – $3,8 \times 10^9/\text{л}$, паличкоядерні – 7 %, сегментоядерні – 67 %, лімфоцити – 20 % (абс. $0,76 \times 10^9/\text{л}$), моноцити – 6 %, тромбоцити – $168 \times 10^9/\text{л}$, ШОЕ – 35 мм/год. В біохімічних показниках без відхилень від реферативних значень.

На тлі подальшого лікування зберігалася чітка позитивна динаміка клініко-лабораторних та рентгенологічних даних. При проведенні контрольного рентгенологічного дослідження 21.01.2019 р. відзначено подальше зменшення інфільтрації легеневої тканини, а саме ознаки інфільтрації зберігалися зліва в нижній долі та справа у середній долі (рис. 5.3 D). В загальному аналізі крові від 21.01.2019 р. зберігалася лейкопенія $3,2 \times 10^9/\text{л}$, помірна лімфопенія – 18 %, прискорене ШОЕ – 30 мм/год. Пацієнт був виписаний із рекомендаціями для продовження лікування в амбулаторних умовах.

Як видно з наведеного клінічного прикладу, у хворого 55 років, мав місце тяжкий перебіг кору із розвитком ускладнення з боку органів дихальної системи, а саме негоспітальної пневмонії. При госпіталізації на 7-й день хвороби наявність рівня антитіл IgG до вірусу кору 16,64 опт. од свідчило про високий ризик формування тяжкого перебігу хвороби та високий ризик розвитку негоспітальної пневмонії, оскільки рівень цих антитіл був $\leq 20,26$ опт. од. Про високий ризик розвитку ускладнень свідчив також рівень IFN- γ в сироватці крові, який склав 12,86 pg/ml (тобто $> 1,82$ pg/ml). Розвиток та прогресування негоспітальної пневмонії протягом перших п'яти діб супроводжувалося наростанням інфільтративних змін тканини легень за даними рентгенологічного дослідження, появою ознак дихальної недостатності I ступеню, запальними змінами в загальному аналізі крові з наявністю паличкоядерного зсуву вліво, появою плазматичних клітин.

Зазначені зміни потребували призначення комбінованої антибактеріальної терапії, застосування глюкокортикоїдів, внутрішньовенного імуноглобуліну.

Резюме.

У пацієнтів з тяжким перебігом кору вміст TNF- α в сироватці крові є найвищим та перевищує 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 асоціюється 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 є 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 знижується ($p < 0,05$), порівняно із госпіталізацією, та на момент виписки статистично не відрізняється від показника здорових людей ($p > 0,05$).

В період висипу кору на $(4,8 \pm 0,2)$ день хвороби за наявності ускладнень вміст TNF- α в сироватці крові в 11 разів перевищує як відповідний показник здорових осіб ($p < 0,05$), так й хворих на кір без ускладнень ($p < 0,05$), а за відсутності ускладнень не відрізняється від показника здорових осіб ($p > 0,05$). Розвиток ускладнень кору у дорослих хворих асоціюється з вищим рівнем TNF- α в сироватці крові як при госпіталізації (гамма 0,77, $p = 0,003$), так і в динаміці захворювання 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 в період висипу перевищує показники здорових осіб, як за наявності ускладнень ($p < 0,05$), так й при неускладненому перебігу кору ($p < 0,05$). Найвищим є вміст IFN- γ в сироватці крові у пацієнтів з ускладненим перебігом кору, перевищуючи відповідний показник у пацієнтів без ускладнень в 19,3 разів ($p < 0,05$). Високий рівень INF- γ в сироватці крові асоціюється з розвитком ускладнень в період розпалу кору (коефіцієнт гамма 0,46, $p = 0,0001$).

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

Матеріали даного розділу висвітлені в наукових працях та доповідях [166 - 168].

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Кір залишається актуальною проблемою сучасної інфектології [127]. Незважаючи на певні досягнення вакцинації проти кору щодо зниження захворюваності на кір, поки ще не вдається досягти її елімінації в Європейському регіоні [4 – 6, 128, 129]. Тривалий період планової імунізації дитячого населення обумовив певну зміну епідеміології цієї інфекції, а саме з початку 2000-х років кір перестала бути «дитячою» інфекцією, а частка дорослого населення, яка залучена до епідемічного процесу значно зросла [6, 130]. На сьогодні ця закономірність пояснюється зниженням рівня поствакцинальних протикорових IgG у дорослих з віком, при цьому наслідки цього явища залишаються недостатньо з'ясованими [7]. Перебіг кору у дорослих характеризується більш високим ризиком розвитку ускладнень, ніж у дітей [16, 17], однак результати різних досліджень щодо частоти формування певних ускладнень кору у дорослих мають значні розбіжності. Триває вивчення імунопатогенетичних механізмів розвитку ускладнень кору. Вважається, що критичною проблемою є розуміння так званого «парадоксу кору», а саме прогресування захворювання до важкої імуносупресії ще до зникнення гострої вірусемії [22, 23]. В формуванні імунної відповіді особливе значення має стан системи цитокінів, оскільки саме порушення продукції протизапальних цитокінів в гострому періоді інфекції може призвести до зниження ефективності протиінфекційного захисту та сприяти прямій дії вірусу, що ушкоджує [25 - 27].

В наше дослідження було включено 175 хворих на кір, які лікувалися в Комунальній установі «Обласна інфекційна лікарня» Запорізької обласної ради. При постановці діагнозу кір користувалися критеріями ВООЗ (2013) [45], які враховують клінічні, клініко-епідеміологічні критерії та лабораторні методи дослідження, а саме результати ІФА з визначення імуноглобулінів класу IgM до вірусу кору. Згідно цим критеріям у 57 (32,6 %) пацієнтів випадок

кору був лабораторно підтверджений виявленням IgM проти вірусу кору в сироватці крові методом ІФА, у 43 (24,6 %) пацієнтів кір діагностовано як епідеміологічно пов'язаний випадок, 75 (42,8 %) випадків кору трактувались як клінічно сумісні. Серед обстежених пацієнтів жінок було 94 (53,7 %), чоловіків – 81 (46,3 %). Вік хворих коливався від 18 до 58 років, медіана віку склала 30,5 [23,0; 37,0] років. Усі хворі включені в дослідження за випадковою ознакою та інформованою письмовою згодою.

За результатами проведених нами досліджень було встановлено, що кір у дорослих в період епідемічної сезонності 2017-2019 р.р. зберігала типові для цієї інфекції ознаки. У всіх пацієнтів мав місце продромальний період тривалістю від 1 до 8 днів, медіана тривалості якого склала при середньотяжкому перебігу захворювання 3,0 [2,0; 4,0] дні, а при тяжкому перебігу 4,0 [2,0; 5,0] дні ($p=0,01$). Продромальний період характеризувався лихоманкою до фебрильного рівня з медіаною 38,8 [38,0; 39,0] °С, сухим надсадним кашлем, ознаками склерокон'юнктивіту. Дані літератури також свідчать про певні відмінності тривалості продромального періоду різних категорій хворих. Так, за даними [1] тривалість продромального періоду не мала залежності від віку хворих, проте цей період був достовірно довший у нещеплених осіб.

Період висипу у всіх госпіталізованих дорослих хворих характеризувався етапною появою плямисто-папульозної висипки із злиттям елементів. Серед дорослих хворих на кір переважали пацієнти із середньотяжким перебігом захворювання, частка яких склала 84,6 %. При цьому нами було встановлено залежність тяжкості перебігу цієї інфекції від віку пацієнтів, а саме медіана віку у дорослих хворих на кір з тяжким перебігом була в 1,3 рази вище, ніж у пацієнтів із середньотяжким перебігом кору ($p=0,005$). Тяжкий перебіг кору значно рідше реєструвався серед пацієнтів юного віку, на відміну від хворих молодого ($p=0,0007$) та середнього віку ($p=0,0028$). Про високу захворюваність на кір серед дорослих повідомляють багато дослідників, що вважається особливістю останніх

спалахів кору в Європейському регіоні [9, 11 – 14, 131]. Зокрема частка дорослих хворих на кір в Німеччині склала 52 % [11], в Італії - 73 % [12], в Бельгії - 50 % [13], а в Італії середній вік підтверджених випадків кору становив 21 рік, при цьому більш ніж половина всіх зареєстрованих випадків кору припадала на осіб дорослого віку [131]. В дослідженні [132] ліванські автори висувають одним з пояснень збільшення серед захворілих дорослих значну міграцію населення, зокрема біженців.

Проведений нами порівняльний аналіз провідних клінічних симптомів кору залежно від тяжкості перебігу хвороби зазначив, що рівень лихоманки та виразність астено-вегетативних проявів не відрізнялися ($p > 0,05$) у хворих з різним ступенем тяжкості перебігу хвороби. Проте такі ознаки катарального синдрому як різі в очах (96,3 % проти 66,2 %, $p = 0,001$), осиплість голосу (59,3 % проти 31,1 %, $p = 0,004$) та збереження позитивного симптому Філатова-Копліка в періоді висипу (92,6 % проти 75,0 %, $p = 0,04$) частіше зберігалися при тяжкому перебігу кору, ніж при середньотяжкому. В провідних клінічних проявів кору, окрім характерного плямисто-папульозного висипу, мали місце ознаки диспепсичного синдрому, частота розвитку яких чітко залежала від тяжкості перебігу хвороби. При тяжкому перебігу кору такі прояви як зниження апетиту (74,1 % проти 27,7 %, $p = 0,001$), нудота (33,3 % проти 8,1 %, $p = 0,0002$), блювота (26,0 % проти 5,4 %, $p = 0,001$), діарея (40,7 % проти 4,1 %, $p = 0,001$) реєструвалися частіше, ніж при середньотяжкому перебігу.

При тяжкому перебігу кору, на відміну від середньотяжкого перебігу, в гемограмі частіше реєструвалася лімфопенія (55,6 % проти 22,3 %, $p = 0,02$), наявність паличкоядерного зсуву (88,9 % проти 52,7 %, $p = 0,005$) із більш високим підвищенням їх відносного рівня ($p < 0,05$), пришвидшення ШОЕ ($p < 0,05$). При середньотяжкому перебігу навпаки, частіше, ніж при тяжкому перебігу, реєструвалися лейкопенія (56,1 % проти 26,0 %, $p = 0,003$) та лімфоцитоз (37,7 % проти 7,4 %, $p = 0,03$). Виявлена різниця певних параметрів гемограми, ймовірно, пов'язана із ризиком приєднання вторинної

бактеріальної мікрофлори в умовах імуносупресії при тяжкому перебігу кору [132].

При тяжкому перебігу кору у дорослих частіше, ніж при середньотяжкому, було ураження печінки із розвитком цитолітичного синдрому (89,0 % проти 45,9 %, $p=0,001$) та вищим рівнем активності АлАТ ($p<0,05$), а також синдрому внутрішньопечінкового холестазу із підвищенням активності ГГТП (81,8 % проти 47,5 %, $p=0,04$) та вищого рівня як ГГТП ($p<0,05$), так і ЛФ ($p<0,05$). Кореляційний аналіз показав наявність зворотної кореляції між активністю АлАТ в сироватці крові та кількісним вмістом тромбоцитів крові ($r= -0,38$, $p<0,05$), що підтверджувало взаємозв'язок розвитку гепатиту у дорослих хворих на кір з тяжкістю перебігу захворювання. Виявлені прямі кореляції активності АлАТ з такими параметрами як ГГТП ($r= +0,71$, $p<0,01$), ЛФ ($r= +0,33$, $p<0,05$), загальний білірубін ($r= +0,43$, $p<0,05$) підтверджували виявлені закономірності біохімічних змін функціонального стану печінки при розвитку гепатиту у дорослих хворих на кір.

Отримані в нашому дослідженні дані щодо ураження печінки у хворих на кір та певного зв'язку цього прояву із тяжкістю перебігу кору стикуються із дослідженнями інших авторів. Так, в дослідженні [60] було продемонстровано розвиток гепатиту у 45 % дорослих пацієнтів з кором. За результатами іншого дослідження, в якому проведено аналіз перебігу кору в умовах спалаху цієї інфекції серед військовослужбовців, було зафіксовано розвиток цитолітичного синдрому у 60 % пацієнтів, незважаючи на те, що всі вони мали середньотяжкий або легкий перебіг кору [16]. В умовах сучасного перебігу кору більшість дослідників акцентують увагу на значно частіше ураження печінки у дорослих хворих на кір, ніж у дітей [16, 18]. Так, автори [18] продемонстрували наявність гепатиту у 81 % пацієнтів з кором, середній вік яких склав 30,1 років, при цьому у частини хворих було зафіксовано значне підвищення активності АлАТ, а саме у 22,2 % пацієнтів - вище 5-ти норм та у 6,2 % хворих - вище 10-ти норм, що супроводжувалося розвитком

гіпербілірубінемії в 4 % випадків. В цій роботі не було встановлено взаємозв'язків між частотою розвитку гепатиту та тяжкістю перебігу кору або розвитком бактеріальних ускладнень, на підставі чого автори навіть запропонували розвиток гепатиту у дорослих хворих на кір вважати проявом захворювання, а не її ускладненням [18].

В подальшій частині нашої роботи було проведено порівняльний аналіз перебігу кору у дорослих хворих залежно від розвитку ускладнень. Було встановлено, що частота реєстрації ускладненого перебігу кору у дорослих склала 72,6 % серед госпіталізованих хворих. У хворих з ускладненим перебігом кору діагноз був лабораторно підтверджений у 38,6 % виявлення IgM до вірусу кору, у 25,2 % трактувався як епідеміологічно пов'язаний випадок та у 36,2 % був клінічно сумісним.

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 %), синдромом Мелорі-Вейса (0,8 %). В поодиноких випадках зафіксовано ускладнення розвиток серозного менінгіту та цикліту. Ризик розвитку ускладнень кору у дорослих не залежав від статі пацієнтів ($p > 0,05$). Проте ризик розвитку ускладнень чітко підвищувався із збільшенням віку пацієнтів. Так, медіана віку у дорослих хворих на кір з ускладненим перебігом була вище ($p = 0,005$), порівняно із пацієнтами без ускладнень та склала відповідно 31,0 [22,0; 38,0] років проти 29,0 [23,0; 37,0] років.

Дані сучасної літератури [11, 12, 13] доводять, що під час епідемічного підйому захворюваності на кір в 2017-2019 р.р. серед захворілих чітко переважали дорослі. Відомо, що кір у дорослих має тяжкий та ускладнений перебіг частіше, ніж у дітей. Серед ускладнень, які найчастіше діагностуються, є ускладнення з боку дихальної системи та шлунково-кишкового тракту [17, 18, 50, 60]. Проте дані літератури щодо частоти ускладнень кору у дорослих значно варіюють, що ймовірно можна пояснити з одного боку різними

показаннями до госпіталізації пацієнтів, а з іншого боку різними методами діагностики, які застосовувалися для верифікації наявності інфільтративних змін в легенях (комп'ютерна томографія або рентгенологічне дослідження) [17, 18, 50]. Тому за даними літератури частота розвитку негоспітальної пневмонії у дорослих пацієнтів з кором коливається в дуже широких межах від 15,3 % [50] до 81 % [18], а частота розвитку гепатиту від 45 % [60] до 81 % [18]. За результатами нашого дослідження, частота розвитку негоспітальної пневмонії у дорослих хворих на кір склала 11,8 %, при цьому слід зазначити, що для підтвердження цього ускладнення нами було застосовано лише рентгенологічне дослідження органів грудної клітки. Результати нашого дослідження показали виявлення гепатиту у 58,3 % хворих на кір, який діагностували на підставі виявленого цитолітичного синдрому.

З результатами порівняння провідних клінічних проявів кору залежно від розвитку ускладнень, нами було встановлено, що за умов наявності ускладнень вищою була лихоманка ($p=0,001$), більшою виразність катарального синдрому за рахунок частішої появи кашлю (100 % проти 93,8 %, $p=0,001$), різі в очах (80,3 % проти 45,8 %, $p=0,0001$), осиплість голосу (46,5 % проти 6,3 %, $p=0,0001$), частішим збереженням симптому Філатова-Копліка в періоді висипу (82,7 % проти 64,6 %, $p=0,01$) та більшої виразності диспепсичного синдрому за рахунок частішого зниження апетиту (44,1 % проти 10,4 %, $p=0,0001$) та розвитку діареї (13,4 %).

Зміни в гемограмі за відсутністю ускладнень характеризувалися частішим розвитком лейкопенії (62,5 % проти 47,2 %, $p=0,04$) із вищим рівнем лімфомоноцитозу ($p=0,007$), проте як при ускладненому перебігу з частіше був паличкоядерний зсув (64,6 % проти 41,7 %, $p=0,006$) із більшим рівнем паличкоядерних лейкоцитів ($p=0,0008$). Зазначені відмінності в показниках гемограми у дорослих хворих на кір з ускладненим перебігом та без ускладнень, на наш погляд можна пояснити ймовірним приєднанням вторинної бактерійної мікрофлори та високим ступенем виразності інтоксикаційного синдрому. Про високий ризик приєднання вторинної

бактеріальної мікрофлори в умовах імуносупресії при тяжкому перебігу кору повідомляють й інші дослідники [132]. В патогенезі кору важливою ланкою є розвиток імуносупресії, яка корелює з ризиком розвитку ускладнень. Механізми формування імуносупресії на сьогодні вивчаються, при цьому до провідних ланок дослідники відносять пригнічення гемопоезу, порушення процесів проліферації лімфоцитів та імунологічної пам'яті, руйнування епітеліального бар'єру тощо [24, 133 - 135].

В нашому дослідженні ми провели оцінку перебігу кору у 4 вагітних У 3 із 4 вагітних хворих на кір мали місце ускладнення кору з боку респіраторної системи, а саме гострий бронхіт (1), гострий бронхіт з набряком легень та дихальною недостатністю I-II ступеню (1), негоспітальна правобічна нижньодольова пневмонія, ателектаз лівого легкого, дихальна недостатність III ступеню (1). Лише у однієї вагітної 26 років кір мала середньотяжкий перебіг без ускладнень із розвитком лейкопенії $3,7 \times 10^9/\text{л}$. Слід зазначити, що 3 із 4 вагітних стверджували про раніше отримані щеплення проти кору в дитинстві, проте не могли надати документального підтвердження. Лише 1 вагітна 25 років не була раніше щепленою проти кору, саме у цій пацієнтки кір мала вкрай тяжкий ускладнений перебіг із розвитком негоспітальної пневмонії, гострої дихальної недостатності, яка потребувала проведення штучної вентиляції легень, що призвело до передчасних пологів в термін гестації 30 тижнів.

Дані літератури також свідчать, що вагітні є групою ризику щодо несприятливого перебігу кору [15, 28, 64, 65, 136]. В дослідженні [136] проведений аналіз перебігу серологічно підтверджених випадків кору у 55 вагітних, які лікувалися в 6 клінічних закладах Намібії. Більшість вагітних (67 %), які захворіли на кір, раніше не були щеплені проти цієї інфекції. Автори [136] продемонстрували високу частоту розвитку ускладнень у вагітних, хворих на кір, а саме діареї (60 %), пневмонії (40 %), енцефаліту (5 %). Проведення дослідниками [136] порівняння перебігу вагітності у жінок хворих на кір та вагітних без кору було доведено, що кір вірогідно підвищує ризик

народження дитини з низькою вагою тіла, мимовільних абортів, внутрішньоутробної загибелі плоду, материнської смертності. Показник летальності серед вагітних жінок, хворих на кір, склав 9,3 %, що обумовлено ускладненням як кору, так й вагітності.

В наступній частині нашої роботи нами проведено з'ясування особливостей серологічного профілю у дорослих хворих на кір залежно від тяжкості перебігу інфекції та розвитку ускладнень. Нами було встановлено, що у дорослих хворих на кір, які були госпіталізовані на $(4,8 \pm 0,2)$ день захворювання, та відповідно в цей термін були обстежені, 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 була значимою ($AUC=0,636$, $p=0,042$).

Частота розвитку ускладнень мала чіткий зв'язок із серопозитивністю з наявністю IgG до вірусу кору на $(4,8 \pm 0,2)$ день захворювання, а саме розвиток ускладнень частіше було зафіксовано у серонегативних, ніж у серопозитивних пацієнтів (92,0 % проти 69,8 %, $p < 0,01$). 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 результатами проведеного ROC-аналізу нами була встановлена діагностична цінність показника вмісту IgG до вірусу кору при госпіталізації дорослих пацієнтів в зазначений термін як для прогнозування розвитку ускладнень з боку дихальної системи, так і з боку шлунково-кишкового тракту. Так, 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 ($AUC=0,649$, $p=0,04$). Проведений корелятивний аналіз

підтвердив взаємозв'язок вмісту IgG до вірусу кору з гематологічними параметрами, які відображають тяжкість перебігу та розвиток ускладнень захворювання. Так, кількісний вміст IgG до вірусу кору мав прямий корелятивний зв'язок з вмістом тромбоцитів ($r = +0,32$, $p < 0,05$) та відносною кількістю лімфоцитів ($r = +0,46$, $p < 0,05$), а також зворотній зв'язок з активністю АЛАТ в сироватці крові ($r = -0,45$, $p < 0,05$) та відносною кількістю паличкоядерних лейкоцитів ($r = -0,36$, $p < 0,05$).

Вважається, що зниження рівня поствакцинальних протикорових антитіл відбувається вже через десять років після щеплення [34, 72]. Серологічні дослідження із визначенням кількісного рівня антитіл IgG проти вірусу кору мають важливе значення не лише в оцінці колективного імунітету, а й в розумінні рівня індивідуальної захищеності. В дослідженні було продемонстровано, що корелятом захисту від кору можна вважати титр специфічних нейтралізуючих антитіл до вірусу кору >120 мМО/мл, що передбачає захист від клінічного захворювання [73]. Однак цей критерій не є абсолютним. З одного боку, випадки кору у раніше імунізованих осіб викликають питання щодо субоптимального гуморального імунітету, індукованого вакциною проти кору, та/або ослаблення імунітету в середовищі з низьким рівнем зараження кором, що є актуальним у періоді елімінації кору [76]. З іншого боку, особи з низькими або невизначеними рівнями антитіл протикорових антитіл можуть бути захищені від клінічної картини кору, що свідчить про роль клітинного імунітету в захисті [77 - 79].

На сьогодні в сучасній літературі розглядається ще одна проблема неефективності поствакцинального імунітету, що пов'язано із циркуляцією різних генотипів вірусу кору. В італійському дослідженні [131] проведений філогенетичний аналіз 221 нуклеотидної послідовності вірусу кору виявив спорадичне виявлення генотипів D4 і H1, тоді як було задокументовано ендемічну циркуляцію генотипів D8 і B3. Генотип D8 був пов'язаний з епідеміями, що виникли між 2013 і 2016 роками, тоді як циркуляція генотипу B3 в країні була виявлена нещодавно, що свідчило про його завезення в країну.

Результати цього дослідження підтвердили автохтонну спільну циркуляцію різних генетичних типів вірусу кору протягом досліджуваного періоду. Зазначене вище свідчить про необхідність постійного епіднагляду за кором для оцінки змін циркуляції різних генотипів збудника, що дозволить в кінцевому підсумку, удосконалити рецептуру вакцини [131, 137].

В подальшій частині нашого дослідження було проведено визначення вмісту TNF- α та IFN- γ в сироватці крові дорослих хворих на кір в динаміці хвороби залежно від тяжкості та розвитку ускладнень, а також на підставі проведеного ROC-аналізу було визначено прогностичну значущість змін цих цитокінів. Нами було встановлено, що 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 ($p < 0,05$), порівняно із госпіталізацією, та на момент виписки статистично не відрізнявся від показника здорових людей ($p > 0,05$).

В період висипу кору на $(4,8 \pm 0,2)$ день хвороби 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 у дорослих хворих асоціювався з вищим рівнем TNF- α в сироватці крові як при госпіталізації (гамма 0,77, $p = 0,003$), так і в динаміці захворювання 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 в період висипу 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 в сироватці крові у пацієнтів з ускладненим перебігом кору, перевищуючи відповідний показник у пацієнтів без ускладнень в 19,3 разів ($p < 0,05$). Високий рівень INF- γ в сироватці крові асоціювався з розвитком ускладнень в період розпалу кору (коефіцієнт гамма 0,46, $p = 0,0001$).

На сьогодні імунопатогенетичні механізми формування ускладнень у хворих на різні респіраторні вірусні інфекції, зокрема на кір, продовжують інтенсивно вивчатися, при цьому звертається увага на провідну роль цитокінів в розвитку ускладнень, зокрема в ураженні легень [138-142]. Інфікування різними респіраторними вірусами є складною імунологічною проблемою для організму людини, оскільки для сприятливого перебігу хвороби головним є встановлення балансу між контролем за реплікацією вірусу та обмеженням інфільтративних уражень легень [138, 140, 141]. Саме реакція цитокінів на реплікацію респіраторних вірусів має провідне значення в формуванні різної тяжкості перебігу хвороби. При вірус-індукованому гострому респіраторному дистрес синдромі інфільтрація легеневої тканини імунокомпетентними клітинами пов'язана із вивільненням прозапальних цитокінів та інших прозапальних медіаторів. Підвищені рівні прозапальних цитокінів та хемокінів в сироватці крові, зокрема інтерлейкінів 1 β , 6, 8, TNF- α , інтерфероніндукованого протеїну 10 були ідентифіковані як маркери тяжкості вірусіндукованих інфільтративних змін в легенях [138 – 142]. IFN типу I, IFN- α та IFN- β експресуються на ранніх стадіях респіраторних вірусних інфекцій та в подальшому стимулюють та підтримують продукцію інших прозапальних цитокінів, зокрема інтерлейкіну-6, TNF- α . З одного боку, продукція IFN типу I важлива для ініціації противірусного імунітету, а з іншого боку, висока продукція цього цитокіну в гостру фазу інфекції може призвести до загострення патології за рахунок підсилення прозапальних реакцій [138].

В умовах розвитку вторинної вірусемії, яка обумовлює маніфестацію клінічних проявів, вірус кору створює максимальну концентрацію патогену в

клітинах лімфоїдних структур, дихальної системи, органів шлунково-кишкового тракту та епітелії очей, що й пояснює особливості спектру ускладнень, що формуються [24]. При формуванні ускладнень з боку дихального та шлунково-кишкового тракту, розвиток яких є закономірним у хворих на кір, запальний процес у відповідних органах характеризується як серозно-макрофагальний та супроводжується лімфоцитарною інфільтрацією й васкулітом дрібних судин [28]. Відомо, що IFN- γ є одним з ключових цитокінів, який визначає формування імунної відповіді Т-хелперів 1-го типу та бере участь у розвитку системних і місцевих запальних та імунопатологічних реакцій, що обумовлює появу характерного корового висипу та подальший кліренс вірусу кору [29]. Проте імунологічною особливістю гострої фази кору є відмінність від класичної реакції, оскільки формування лейкопенії, яка характеризує розвиток імуносупресії, поєднується з високим рівнем IFN- γ [30]. За результатами нашого дослідження найвищі рівні підвищення TNF- α та IFN- γ в сироватці крові було встановлено саме у дорослих хворих на кір з наявністю ускладнень. Дані літератури свідчать, що збільшення продукції прозапальних цитокінів відіграє важливу роль у формуванні ускладнень з боку різних органів та систем при вірусних інфекціях за рахунок посилення агрегації лейкоцитів із судинним епітелієм, стимуляції його прокоагулянтної активності, залучення до зони запалення ефektorних клітин, що посилює імунопатологічний процес і призводить до цитокінопосередкованого ураження різних органів [25, 138 - 141].

Нами було відзначено в динаміці захворювання через 10 діб лікування у хворих з ускладненим перебігом кору достовірне зниження вмісту досліджуваних цитокінів, порівняно із відповідними показниками при госпіталізації, при цьому вміст TNF- α в зазначений термін спостереження залишився вище ($p < 0,05$), ніж у здорових осіб. Слід зазначити, що у пацієнтів без ускладнень, вміст TNF- α в сироватці крові в динаміці зростав та став вище, ніж у здорових осіб ($p < 0,05$). Останніми роками в науковій літературі з'являються результати досліджень інших авторів щодо вивчення динаміки

цитокинового профілю у дорослих хворих на кір. Так, в дослідженні [31] було проаналізовано динаміку ряду прозапальних та протизапальних цитокінів у дорослих хворих на кір з урахуванням одразу двох факторів, а саме тяжкості перебігу та наявності ускладнень. В цьому дослідженні [31] було доведено, що в динаміці захворювання найвищий рівень IFN- γ в сироватці крові встановлений у пацієнтів з середньотяжким перебігом без ускладнень, а найнижчий у пацієнтів з тяжким перебігом та наявністю пневмонії.

Нами було проведений ROC-аналіз, який 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 (негоспітальна пневмонія, гострий бронхіт) виявилася значимою ($p=0,038$). Нами також наведено клінічний приклад у якості доказів діагностичної значимості цього параметру щодо прогнозування ризику розвитку негоспітальної пневмонії у дорослого хворого на кір.

ВИСНОВКИ

Актуальність кору обумовлена зростанням захворюваності на кір як у світі, так і в Україні та збільшенням серед захворілих дорослих, у яких частіше, ніж у дітей, захворювання має ускладнений перебіг. Наявність розбіжностей даних щодо частоти та спектру ускладнень кору у дорослих та недостатність вивчення імунопатогенетичних механізмів розвитку тяжкого перебігу та формування ускладнень обумовили поглиблення досліджень в цьому напрямку із визначенням діагностичної значимості імунологічних змін в прогнозуванні перебігу кору у дорослих.

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення наукового завдання, яке полягає в удосконаленні прогнозування розвитку ускладнень кору у дорослих на підставі з'ясування клініко-лабораторних особливостей та визначення діагностичного значення імунологічних змін в прогнозуванні розвитку тяжкого перебігу та певних ускладнень.

1. Кір у дорослих хворих характеризується переважанням середньотяжкого перебігу (84,6 %), при цьому тяжкість перебігу залежить від віку ($p=0,01$). Тяжкий перебіг характеризується більш вираженим катаральним синдромом за рахунок різі в очах (96,3 % проти 66,2 %, $p=0,001$), осиплості голосу (59,3 % проти 31,1 %, $p=0,004$) та збереження позитивного симптому Філатова-Копліка в періоді висипу (92,6 % проти 75,0 %, $p=0,04$); диспепсичного синдрому за рахунок зниження апетиту (74,1 % проти 27,7 %, $p=0,001$), нудоти (33,3 % проти 8,1 %, $p=0,0002$), блювоти (26,0 % проти 5,4 %, $p=0,001$), діареї (40,7 % проти 4,1 %, $p=0,001$), ніж при середньотяжкому. Тяжкий перебіг, на відміну від середньотяжкого, характеризуються лімфопенією (55,6 % проти 22,3 %, $p=0,02$) та паличкоядерним зсувом (88,9 % проти 52,7 %, $p=0,005$), а середньотяжкий перебіг навпаки, частіше лейкопенією (56,1 % проти 26,0 %, $p=0,003$) та лімфоцитозом (37,7 % проти 7,4 %, $p=0,03$). При тяжкому перебігу кору частіше відбувається ураження

печінки із розвитком цитолітичного синдрому (89,0 % проти 45,9 %, $p=0,001$) з вищим рівнем АлАТ ($p<0,05$) та синдрому внутрішньопечінкового холестазу (81,8 % проти 47,5 %, $p=0,04$) із вищою активністю ГГТП ($p<0,05$) та ЛФ ($p<0,05$), на відміну від середньотяжкого перебігу.

2. Частота ускладненого перебігу кору у дорослих 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 ($p=0,005$). При ускладненому перебігу кору у дорослих більш тривалий продромальний період ($p=0,001$), вищий рівень гіпертермії ($p=0,001$), більша виразність катарального синдрому за рахунок частішої появи кашлю (100 % проти 93,8 %, $p=0,001$), різі в очах (80,3 % проти 45,8 %, $p=0,0001$), осиплість голосу (46,5 % проти 6,3 %, $p=0,0001$), частішим збереженням симптому Філатова-Копліка в періоді висипу (82,7 % проти 64,6 %, $p=0,01$) та більшої виразності диспепсичного синдрому за рахунок частішого зниження апетиту (44,1 % проти 10,4 %, $p=0,0001$) та розвитку діареї (13,4 %). Зміни в гемограмі за відсутністю ускладнень характеризувалися частішим розвитком лейкопенії (62,5 % проти 47,2 %, $p=0,04$) із вищим рівнем лімфоцитозу ($p=0,007$) та моноцитозу ($p=0,02$), проте як при ускладненому перебігу з частіше був паличкоядерний зсув (64,6 % проти 41,7 %, $p=0,006$) із більшим рівнем паличкоядерних лімфоцитів ($p=0,0008$). Показники функціонального стану печінки у дорослих хворих на кір за наявності розвитку ускладнень характеризувалися вищою активністю АлАТ ($p=0,0001$) та ГГТП ($p=0,02$) в сироватці крові.

3. У дорослих хворих на кір на $(4,8\pm 0,2)$ день захворювання наявність IgG до вірусу кору відзначається в 71,6 % випадках. За умов вмісту цих антитіл $\leq 21,56$ опт.од. ймовірність розвитку тяжкого перебігу є значимою ($AUC=0,636$, $p=0,042$). Частота розвитку ускладнень має зв'язок із наявністю

IgG до вірусу кору, а саме ускладнення частіше розвиваються у серонегативних, ніж у серопозитивних пацієнтів (92,0 % проти 69,8 %, $\chi^2=4,84$, $p<0,01$). 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; $p<0,01$), в тому числі негоспітальної пневмонії (AUC=0,650, $p=0,016$), гепатиту (AUC=0,749, $p<0,001$), ентериту (AUC=0,649, $p=0,04$).

4. У пацієнтів з тяжким перебігом кору вміст TNF- α в сироватці крові є найвищим як порівняно зі здоровими особами ($p<0,05$), так й з хворими з середньотяжким перебігом ($p<0,05$) на момент госпіталізації. Вищий рівень TNF- α в сироватці крові в період висипу асоціюється з тяжким перебігом захворювання (коефіцієнт гамма 0,38, $p=0,008$). В період висипу кору за наявності ускладнень вміст TNF- α в сироватці крові перевищує як відповідний показник здорових осіб ($p<0,05$), так й хворих на кір без ускладнень ($p<0,05$), а за відсутності ускладнень не відрізняється від показника здорових осіб ($p>0,05$). Розвиток ускладнень кору у дорослих хворих асоціюється з вищим рівнем TNF- α в сироватці крові як при госпіталізації (гамма 0,77, $p=0,003$), так і в динаміці захворювання через 10 діб (гамма 0,56, $p=0,005$).

5. Вміст IFN- γ в сироватці крові хворих на кір, незалежно від тяжкості перебігу хвороби та наявності ускладнень, є вищим ($p<0,05$), ніж у здорових осіб. Найвищим є вміст IFN- γ в сироватці крові у пацієнтів з ускладненим перебігом кору, перевищуючи відповідний показник у пацієнтів без ускладнень в 19,3 разів ($p<0,05$). Високий рівень INF- γ в сироватці крові асоціюється з розвитком ускладнень в період розпалу кору (коефіцієнт гамма 0,46, $p=0,0001$). Згідно результатам ROC-аналізу, 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; $p=0,038$) значимою є ймовірність розвитку ускладнень з боку органів дихальної системи (гострий бронхіт, негоспітальна пневмонія).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для своєчасної діагностики ускладнень кору у дорослих практичним лікарям слід враховувати сучасні особливості перебігу кору у дорослих, а саме розвиток ускладнень у 72,6 %, спектр яких переважно 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 %).

2. Для виділення пацієнтів з високим ризиком розвитку тяжкого та ускладненого перебігу хвороби рекомендовано визначати IgG до вірусу кору при надходженні дорослих пацієнтів з кором до стаціонару. Якщо вміст IgG до вірусу кору $\leq 21,56$ опт.од., слід 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.

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

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Клінічна картина кору в дітей, госпіталізованих під час спалаху 2017-2018 р.р. / Крамарьов С. О., Євтушенко В. В., Ковалюх І. Ю. та ін. *Актуальна інфектологія*. 2018. Т. 6, № 5. С. 55–60.
2. Factors Associated With Measles Transmission in the United States During the Postelimination Era Author Affiliations Article Information / Gastañaduy P. A., Funk S., Lopman B. A. et al. *JAMA Pediatr.* 2020. Vol. 174 (1). P. 56–62. DOI : 10.1001/jamapediatrics.2019.4357
3. Plans-Rubió P. Are the Objectives Proposed by the WHO for Routine Measles Vaccination Coverage and Population Measles Immunity Sufficient to Achieve Measles Elimination from Europe?. *Vaccines*. 2020, Vol. 8 (2). 218. DOI : 10.3390/vaccines8020218
4. Measles in the 21st Century: Progress Toward Achieving and Sustaining Elimination / Gastañaduy P. A., Goodson J. L., Panagiotakopoulos L. et al. *The Journal of Infectious Diseases*. 2021. Vol. 224, issue 4. P. S420–S428. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa793>
5. Strategic plan for measles and congenital rubella infection in the European Region of WHO. Copenhagen : WHO Regional Office for Europe, 2003. http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0020/79022/E81567.pdf
6. Hayman D. T. S. Measles vaccination in an increasingly immunized and developed world. *Hum. Vaccin. Immunother.* 2019. Vol. 5 (1). P. 28–33. <https://doi.org/10.1080/21645515.2018.1517074>.
7. Declining measles antibodies in the era of elimination: Australia's experience / Gidding H. F., Quinn H. E., Hueston L. et al. *Vaccine*. 2018. Vol. 36 (4). P. 507–513. DOI : 10.1016/j.vaccine.2017.12.002
8. Моніторинг популяційного імунітету проти кору населення України / Г. В. Мойсеева, В. І. Задорожна, І. В. Демчишина, Л. В. Новие. *Інфекційні хвороби*. 2010. № 3. С. 5–13.

9. Ongoing measles outbreak in Greece related to the recent European-wide epidemic / Georgakopoulou T., Horefti E., Vernardaki A. et al. *Epidemiology and Infection*. 2018. Vol. 146. P. 1692–1698. <https://doi.org/10.1017/S0950268818002170>

10. Measles and rubella serosusceptibility among population vaccinated with different schedules: the potential impact on measles-rubella elimination in Iran / Saffar H., Khalifeloo M., Saffar M.-J. et al. *BMC Infectious Diseases*. 2021. Vol. 21. P. 305. DOI : doi.org/10.1186/s12879-021-05970-7

11. Large measles outbreak introduced by asylum seekers and spread among the insufficiently vaccinated resident population, Berlin, October 2014 to August 2015 / Werber D., Hoffmann A., Santibanez S. et al. *Euro Surveill*. 2017. Vol. 22 (34). P. 30599. DOI : [10.2807/1560-7917.ES.2017.22.34.30599](https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2017.22.34.30599)

12. Measles lessons in an anti-vaccination era: public health is a social duty, not a political option / Lancella L., Di Camillo C., Vittucci A. C. et al. *Ital. J. Pediatr*. 2017. Vol. 43. P. 102. DOI : [10.1186/s13052-017-0420-6](https://doi.org/10.1186/s13052-017-0420-6).

13. Ongoing measles outbreak in Wallonia, Belgium, December 2016 to March 2017: characteristics and challenges / Grammens T., Schirvel C., Leenen S. et al. *Euro Surveill*. 2017. Vol. 22 (17). P. 30524.

14. The 2013 measles outbreak in Sri Lanka: experience from a rural district and implications for measles elimination goals / Dahanayaka N. J., Pahalagamage S., Ganegama R. M. et al. *Infect. Dis. Poverty*. 2015. Vol. 4. P. 51. DOI : [10.1186/s40249-015-0084-7](https://doi.org/10.1186/s40249-015-0084-7).

15. Measles-related hospitalizations and complications in Japan, 2007-2008 / Yasunaga H., Shi Y., Takeuchi M. et al. *Intern. Med*. 2010. Vol. 49 (18). P. 1965–1970.

16. Особливості клінічних проявів та перебігу кору / Трихліб В. І., Щур А. Б., Грушкевич В. В. та ін. *Актуальна інфектологія*. 2018. Т. 6, № 3. С. 36–47.

17. Sporadic cases of adult measles: a research article / Premaratna R., Luke N., Perera H. et al. *BMC*. 2017. Vol. 10. P. 38. DOI : [10.1186/s13104-017-2374-6](https://doi.org/10.1186/s13104-017-2374-6)

18. Dinh A., Fleuret V., Hanslik T. Liver involvement in adults with measles. *Int. J. Infectious Diseases*. 2013. Vol. 17 (12). P. 1243–1244. DOI : 10.1016/j.ijid.2013.06.014
19. French 2010-2011 measles outbreak in adults: report from a Parisian teaching hospital / Caseries M., Houhou N., Longuet P. et al. *Clin. Microbiol. Infect.* 2014. Vol. 20 (4). P. 242–244. DOI : 10.1111/1469-0691.12384.
20. The pathogenesis of measles / de Vries R. D., Mesman A. W., Geijtenbeek T. B. et al. *Curr. Opin. Virol.* 2012. Vol. 2. P. 248–255.
21. Buchanan R., Bonthius D. J. Measles virus and associated central nervous system sequelae. *Semin. Pediatr. Neurol.* 2012. Vol. 19. P. 107–14
22. Control theory helps to resolve the measles paradox / Anelone A. J. N., Hancock E. J., Klein N. et al. *R. Soc. Open Sci.* 2021. Vol. 8. P. 201891. <https://doi.org/10.1098/rsos.201891>
23. Modeling the measles paradox reveals the importance of cellular immunity in regulating viral clearance / Morris S. E., Yates A. J., de Swart R. L. et al. *PLoS Pathog.* 2018. Vol. 14. P. 1–26. DOI : 10.1371/journal.ppat.1007493
24. Measles Virus Host Invasion and Pathogenesis / Laksono B. M., de Vries R. D., McQuaid S. et al. *Viruses*. 2016. Vol. 8 (8). P. 231. DOI : 10.3390/v8080210
25. Андрейчин М. А., Васильєва Н. А., Йосик Я. І. Роль інтерлейкінів у патогенезі грипу та інших гострих респіраторних вірусних інфекціях. *Журнал НАМН України*. 2015. Т. 21, №1. С. 122–127.
26. Single and multipathogen viral infections in hospitalized children with acute respiratory infections / Tecu C., Mihai M. E., Alexandrescu V. I. et al. *Roum. Arch. Microbiol. Immunol.* 2013. Vol. 72, № 4. P. 242–249.
27. Human rhinovirus induced cytokine/chemokine responses in human airway epithelial and immune cells / Rajan D., McCracken C. E., Kopleman H. B. et al. *PLoS One*. 2014. Vol. 9, № 12. P. e114322. DOI : 10.1371/journal.pone.0114322

28. Кір (лекція, продовження) / Шостакович-Корецька Л. Р., Маврутенков В. В., Чергінець А. В. та ін. *Медичні перспективи*. 2013. Т. XVIII, № 4. С. 4–15.

29. Griffin D. E. Measles virus-induced suppression of immune responses. *Immunol. Rev.* 2010. Vol. 236. P. 176–189.

30. Characterization of the Acute Inflammatory Response in Measles Infection / J. T. Oever, A. Riza, M. Sabou et al. *J. Pediatric. Infect. Dis. Soc.* 2014. Vol. 3 (3). P. 197–200. URL : [https:// doi: 10.1093/jpids/pit082](https://doi.org/10.1093/jpids/pit082)

31. Цитокіновий профіль пацієнтів коровою інфекцією різного ступеня тяжкості / Веклич К. А., Попов М. М., Лядова Т. І. та ін. *Патологія*. 2021. Т. 18, № 1. С. 66–71.

32. Report of the sixty-third session of the WHO Regional Committee for Europe. Çeşme Izmir, Turkey, 16-19 September 2013. Copenhagen : WHO Regional Office for Europe, 2014
http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0005/234734/Report-of-the-sixty-third-session-of-the-WHO-Regional-Committee-for-Europe-Eng.pdf

33. World Health Organization. Europe launches plan for accelerated action to eliminate measles and rubella. Copenhagen : WHO Regional Office for Europe, 2014. <http://www.euro.who.int/en/health-topics/communicable-diseases/measles-and-rubella/news/news/2013/09/who-europe-launches-plan-for-accelerated-action-to-eliminate-measles-and-rubella>

34. Оцінка стану популяційного імунітету проти кору та визначення вікових груп ризику / Г. В. Мойсеєва, В. І. Задорожна, Л. В. Новик та ін. *Здоровье ребенка*. 2009. Т. 19, № 4. С. 23–26.

35. Мойсеєва Г.В. Розробка концепції щодо елімінації кору в умовах України. *Современная педиатрия*. 2010. № 6. С. 21–24.

36. Епідемічна ситуація по захворюваності на кір в Україні у 2017-2018 р.р. / Задорожна В. І., Маричев І. Л., Процап О. І., Брижата С. І. *Інфекційні хвороби сучасності: етіологія, епідеміологія, діагностика, лікування*,

профілактика, біологічна безпека : матеріали наук.-практ. конф., присвяч. пам'яті Л.В. Громашевського (Київ, 10-11 жовт. 2019 р.). К., 2019. С. 76–79.

37. Мойсеєва Г. В. Концепція елімінації кору в умовах України : автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня докт. мед. наук. Київ, 2011. 36 с.

38. Global Distribution of Measles Genotypes and Measles Molecular Epidemiology / Rota P. A., Brown K., Mankertz A. et al. *J. Infect. Dis.* 2011. Vol. 204 (suppl. 1). P. 514–523. DOI : 10.1093/infdis/jir118

39. Different measles outbreaks in Belgium, January to June 2016 - a challenge for public health / T. Grammens, V. Maes, V. Huste et al. *Euro Surveill.* 2016. Vol. 21 (32). 30313. DOI : 10.2807/1560-7917.ES.2016.21.32.30313

40. Preliminary finding indicate nosocomial transmission and Roma population as most affected group in ongoing measles B3 genotype outbreak in Bulgaria, March to August 2017 / A. Kurchatova, S. Krumova, N. Vladimirova et al. *Euro Surveill.* 2017. Vol. 22 (36). DOI : 10.2807/1560-7917.ES.2017.22.36.30611

41. Measles outbreak after 12 years without endemic transmission, Portugal, February to May 2017 / F. George, J. Valente, G.F. Augusto et al. *Euro Surveill.* 2017. Vol. 22 (23). DOI : 10.2807/1560-7917.ES.2017.22.23.30548

42. Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on immunization, April 2011 - conclusions and recommendations. *Wkly Epidemiol Rec.* 2011. Vol. 86 (21). C. 205–220. <http://www.who.int/wer/2011/wer8621.pdf>

43. Global eradication of measles. Report by the Secretariat. Sixty-third World Health Assembly. Geneva : World Health Organization, 2010 http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA63/A63_18-en.pdf

44. Framework for verifying elimination of measles and rubella. *Wkly Epidemiol. Rec.* 2013. Vol. 88 (9). P. 89–98 <http://www.who.int/wer/2013/wer8809.pdf>

45. Surveillance guidelines for measles, rubella and congenital rubella syndrome in the WHO European Region. Update December 2012. Copenhagen :

WHO Regional Office for Europe, 2013.

http://www.euro.who.int/data/assets/pdf_file/0018/79020/e93035-2013.pdf

46. A nosocomial measles outbreak in Italy, February-April 2017 / Porretta A., Quattrone F., Aquino F. et al. *Euro surveill.* 2017. Vol. 22 (33). P. 30597. DOI : 10.2807/1560-7917.ES.2017.22.33.30597

47. Ongoing large measles outbreak with nosocomial transmission in Milan, northern Italy, March - August 2017 / A. Amendola, S. Bianchi, E.R. Frati et al. *Euro Surveill.* 2017. Vol. 22 (33). DOI : 10.2807/1560-7917.ES.2017.22.33.30596

47. High number of hospitalisations and non-classical presentations: lessons learned from a measles outbreak in 2017, Belgium / Cornelissen L., Grammens T., Leenen S. et al. *Epidemiology and Infection.* 2020. Vol. 148. P. e35, 1–10. <https://doi.org/10.1017/S0950268820000278>.

48. Measles Outbreak in Pediatric Hematology and Oncology Patients in Shanghai, 2015 / Ge Y. L., Zhai X. W., Zhu Y. F. et al. *Clin. Med. J.* 2017. Vol. 130 (11). P. 1320–1326. DOI : 10.4103/0366-6999.206358

49. The epidemiological and clinical characteristics of measles in Wenzhou, China, 2000-2010 / Xu Z. W., Chen Y. P., Yang M. G. et al. *Epidemiol. Infect.* 2013. Vol. 142. (1). P. 1–8. DOI : 10.1017/S0950268813000411

50. Measles outbreak in Barselona. Clinical and epidemiological characteristics / L. Montfort, D. Munoz, V. Trenches et al. *Enferm. Infec. Microbiol. Clin.* 2010. Vol. 28 (2). P. 82–86.

51. Measles Elimination Efforts and 2008-2011 Outbreak, France / D. Antona, D. Levy-Bruhl, C. Baudon et al. *Emerg. Infect. Dis.* 2013. Vol. 19 (3). P. 357–364. DOI : 10.3201/eid1903.121360

52. High ratio of measles-specific IgG/IgM associated with nodular pneumonia in vaccinated individuals / Donghao Yu, Guangmei Zhang, Lingyu Gao et al. *Int. J. Infect. Dis.* 2018. Vol. 76. P. 38–44. DOI : doi.org/10.1016/j.ijid.2018.08.01

53. A typical measles pneumonia presenting with multiple nodular opacities on chest radiographs / Okano Y., Motoki T., Hatakeyama N. et al. *Jpn. J. Chest. Dis.* 2005. Vol. 64 (2). P. 167–172. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10921293>

54. Clinical analysis of 51 cases of atypical measles syndrome characterized by fever and multiple lung lesions / Pang M., Xu J. Y., Li P. et al. *Zhonghua jiehe he huxi zazhi = Chinese journal of tuberculosis and respiratory diseases.* 2008. Vol. 31 (10). P. 731–735. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19080597>

55. Moss W. J. Measles. *Lancet.* 2017. Vol. 390. P. 2490–2502. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28673424>

56. Measles / Rota P. A., Moss W. J., Takeda M. et al. *Nat. Rev. Dis. Prim.* 2016. Vol. 2. P. 16049. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27411684>

57. Atypical measles syndrome in adults: still around / Melenotte C., Cassir N., Tessonier L., Brouqui P. *BMJ Case Rep.* 2015. bcr2015211054. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26400591>. DOI : 10.1136/bcr-2015-211054

58. Hepatitis and jaundice associated with measles in young adults an analysis of 65 cases / Gavish D., Kleinman Y., Morag A., Chajek-Shaul T. *Arch. Intern. Med.* 1983. Vol. 143. P. 674–677.

59. Measles in adults: an emerging disease not sparing medical staff / G. Monsel, C. Rapp, T. A. Duong et al. *Ann. Dermatol. Venerol.* 2011. Vol. 138. P. 107–110

60. Casanova-Cardiel L. J., Hermida-Escobedo C. Measles in young adult. Clinical features of 201 cases. *Rev. Invest. Clin.* 1994. Vol. 46 (2). P. 93–98.

61. Fusilli G., De Mitri B. Acute pancreatitis associated with the measles virus: case report and review of literature date. *Pancreas.* 2009. Vol. 38 (4). P. 478–480.

62. Fisher D. L., Defres S., Solomon T. Measles-induced encephalitis. *QJM.* 2015. Vol. 108 (3). P. 177–182. DOI : 10.1093/qjmed/hcu113

63. Гнатюк В. В., Покровська Т. В. Ускладнення кору в дітей і дорослих. *Буковинський медичний вісник.* 2015. Т. 19. № 2. С. 48–51.

64. Кір (лекція) / Шостакович-Корецька Л. Р., Маврутенков В. В., Чергінець А. В. та ін. *Медичні перспективи*. 2013. Т. XVIII, № 3. С. 4–15.
65. Measles in pregnancy in Lyon France 2011 / Casalegno J. S., Huissoud C., Rudigoz R. et al. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2014. Vol. 126 (3). P. 248–251. DOI : 10.1016/j.ijgo.2014.03.021
66. Ali A. A., Abdelhameed O., Abdallah T. M. Case fatality rate associated with measles during pregnancy in Kassala, eastern. *Sudan. Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2014. Vol. 124 (3). P. 261–262. DOI :10.1016/j.ijgo.2013.09.015
67. Case report: Ribavirin and vitamin A in a severe case of measles / A. Bichon, C. Aubry, L. Benarous et al. *Medicine (Baltimore)*. 2017. Vol. 96 (50). DOI : 10.1097/MD.00000000000009154
68. Ortac Ersoy E., Tanriover M. D., Ocal S. et al. Severe measles pneumonia in adults with respiratory failure: role of ribavirin and high-dose vitamin A. *Clin. Respir. J.* 2016 Vol. 10 (5). P. 673–675. DOI : 10.1111/crj.12269
69. Vaccinationstatusandneedsof asylum-seekingchildreninDenmark: a retrospective data analysis / Nakken C. S., Skovdal M., Nellums L. B., Fried J.S. *Public Health*. 2018. Vol. 158. P. 110–116.
70. WHO Regional Committee for Europe resolution EUR/RC60/R12 on renewed commitment to elimination of measles and rubella and prevention of congenital rubella syndrome by 2015 and sustained support for polio-free status in the WHO European Region. Copenhagen : WHO Regional Office for Europe, 2010. http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0016/122236/RC60_eRes12.pdf
71. The effect of time since measles vaccination and age at first dose on measles vaccine effectiveness - A systematic review / Hughes S. L., Bolotin S., Khan S. et al. *Vaccine*. 2020. Vol. 38, issue 3. P. 460–469. DOI : 10.1016/j.vaccine.2019.10.090
72. Кір - керована інфекція! Деякі епідеміологічні парадигми кору у Запорізькій області / Усачова О. В., Сіліна Є. А., Пахольчук Т. М. та ін. *Современная педиатрия*. 2019. № 1 (97). С. 13–18. DOI : 10.15574/SP.2019.97.13

73. Measles antibody: reevaluation of protective titers / Chen R. T., Markowitz L. E., Albrecht P. et al. *J. Infect. Dis.* 1990. Vol. 162 (5). P. 1036–1042. DOI : 10.1093/infdis/162.5.1036

74. Plotkin S. A. Correlates of protection induced by vaccination. *Clin. Vaccine Immunol.* 2010. Vol. 17 (7). P. 1055–1065. DOI : 10.1128/CVI.00131-10

75. A large observational study to concurrently assess persistence of measles specific B-cell and T-cell immunity in individuals following two doses of MMR vaccine / Haralambieva I. H., Ovsyannikova I. G., O’Byrne M. et al. *Vaccine.* 2011. Vol. 29 (27). P. 4485–4491. DOI : 10.1016/j.vaccine.2011.04.037

76. Current perspectives in assessing humoral immunity after measles vaccination / Haralambieva I. H., Kennedy R. B., Ovsyannikova I. G. et al. *Expert Rev. Vaccines.* 2018. Vol. 18 (1). P. 75–87. doi:10.1080/14760584.2019.1559063

77. Griffin D. E. Measles Vaccine. *Viral Immunology.* 2018. Vol. 31 (2). P. 86–95. DOI : 10.1089/vim.2017.0143

78. Griffin D. E. The Immune Response in Measles: Virus Control, Clearance and Protective Immunity. *Viruses.* 2016. Vol. 8 (10). P. 282. <https://doi.org/10.3390/v8100282>

79. de Swart R. L., Yuksel S., Osterhaus A. D. Relative contributions of measles virus hemagglutinin and fusion protein-specific serum antibodies to virus neutralization. *J. Virol.* 2005. Vol. 79 (17). P. 11547–11551. DOI : 10.1128/JVI.79.17.11547-11551.2005

80. Laboratory characterization of measles virus infection in previously vaccinated and unvaccinated individuals / Hickman C. J., Hyde T. B., Sowers S. B. et al. *J. Infect. Dis.* 2011. Vol. 204, suppl 1. P. S549–558. DOI : 10.1093/infdis/jir106

81. Emergence of Attenuated Measles Illness Among IgG-positive/IgM-negative Measles Cases: Victoria, Australia, 2008-2017 / Gibney K. B., Attwood L. O., Nicholson S. et al. *Clin. Infect. Dis.* 2020. Vol. 70 (6). P. 1060–1067. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz363>

82. Type III Interferons in Viral Infection and Antiviral Immunity / J-H. Zhou, Y-N. Wang, Qiu-Yan Chang, Peng Ma et al. *Cell Physiol. Biochem.* 2018. Vol. 51 (1). P. 173–185. [https:// doi: 10.1159/000495172](https://doi.org/10.1159/000495172)

83. Mesev E. V., LeDesma R. A., Ploss A. Decoding type I and III interferon signalling during viral infection. *Nat. Microbiol.* 2019. Vol. 4 (6). P. 914–924. DOI :10.1038/s41564-019-0421-x

84. Pattern recognition receptors and the innate immune response to viral infection / Thompson M. R., Kaminski J. J., Kurt-Jones E. A., Fitzgerald K. A. *Viruses.* 2011. Vol. 3. P. 920–940. DOI : 10.3390/v3060920

85. Garcia-Sastre A. Ten strategies of interferon evasion by viruses. *Cell Host Microbe.* 2017. Vol. 22. P. 176–184. DOI: 10.1016/j.chom.2017.07.012

86. Lei J., Hilgenfeld R. RNA-virus proteases counteracting host innate immunity. *FEBS Lett.* 2017. Vol. 591. P. 3190–3210. DOI : 10.1002/1873-3468.12827

87. Type I interferons in infectious disease / F. McNab, K. Mayer-Barber, A. Sher et al. *Nat. Rev. Immunol.* 2015. Vol. 15 (2). P. 87–103. [https:// doi: 10.1038/nri3787](https://doi.org/10.1038/nri3787)

88. Состояние некоторых цитокинов при кори у детей / Крамарев С. А., Выговская О. В., Шпак И. В. и др. *Актуальна інфектологія.* 2019. Т. 7 (4). С. 196–203. DOI : 10.22141/2312-413x.7.4.2019.178880

89. Differential regulation of interleukin (IL)-4, IL-5, and IL-10 during measles in Zambian Children / W. J. Moss, J. J. Ryon, M. Monze, D. E. Griffin. *J. Infect. Dis.* 2002. Vol. 186 (7). P. 879–887. [http:// doi: 10.1086/344230](http://doi.org/10.1086/344230)

90. Measles virus-specific T helper 1/T helper 2-cytokine production in subacute sclerosing panencephalitis / T. Hara, S. Yamashita, H. Aiba et al. *J. Neurovirology.* 2000. Vol. 6 (2). P. 121–126. DOI : 10.3109/13550280009013155

91. Interferon gamma protects neonatal neural stem/progenitor cells during measles virus infection of the brain / K. N. Fantetti, E. L. Gray, P. Ganesan et al. *J. Neuroinflammation.* 2016. Vol. 13 (1). P. 107. DOI : 10.1186/s12974-016-0571-1

- 92.. Role of the Th1 and Th17 Pathway in Subacute Sclerosing Panencephalitis / D. F. K. Uygun, V. Uygun, D. Burgucu et al *J. Child. Neurol.* 2019. Vol. 34 (13). P. 815–819. DOI : 10.1177/0883073819860631
93. IL28B, IL29 and micro-RNA 548 in subacute sclerosing panencephalitis as a rare disease / G. C. Genc, A. Dursun, S. K. Celik et al. *Gene.* 2018. Vol. 15. P. 678:73–78. DOI : 10.1016/j.gene.2018.07.062
94. Zilliox M. J., Parmigiani G., Griffin D. E. Gene expression patterns in dendritic cells infected with measles virus compared with other pathogens / *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2006. Vol. 103 (9). P. 3363–3368. DOI : 10.1073/pnas.0511345103
95. Clinical and immunological analysis of measles patients admitted to a Beijing hospital in 2014 during an outbreak in China / B. Tu, J.-J. Zhao, Y. Hu et al. *Epidemiol. Infect.* 2016. Vol. 144 (12). P. 2613–2620. DOI : 10.1017/S0950268816001114
96. Permar S. R., Griffin D. E., Letvin N. L. Immune containment and consequences of measles virus infection in healthy and immunocompromised individuals. *Clin. Vaccine Immunol.* 2006. Vol. 13. P. 437–443. DOI : 10.1128/CVI.13.4.437-443.2006
97. Suppression of antigen-specific T cell proliferation by measles virus infection: role of a soluble factor in suppression / Sun X., Burns J. B., Howell J. M., Fujinami R. S. *Virology.* 1998. Vol. 246. P. 24–33. DOI : 10.1006/viro.1998.9186
98. Measles virus-induced immunosuppression in SLAM knock-in mice / Koga R., Ohno S., Ikegame S., Yanagi Y. *J. Virol.* 2010. Vol. 84. P. 5360–5367. DOI : doi.org/10.1128/JVI.02525-09
99. Jin W., Dong C. IL-17 cytokines in immunity and inflammation. *Emerging Microbes & Infections.* 2013. Vol. 2. P. e60. DOI: 10.1038/emi.2013.58
100. Predominant infection of CD150+ lymphocytes and dendritic cells during measles virus infection of macaques / de Swart R. L., Ludlow M., de Witte L. et al. *PLoS Pathog.* 2007. Vol. 3 (11). P. e178. DOI : 10.1371/journal.ppat.0030178

101. In Vivo Tropism of Attenuated and Pathogenic Measles Virus Expressing Green Fluorescent Protein in Macaques / De Vries R. D., Lemon K, Ludlow M. et al. *J. Virol.* 2010. Vol. 84 (9). P. 4714–24. DOI : 10.1128/JVI.02633-09

102. A prominent role for DC-SIGN⁺ dendritic cells in initiation and dissemination of measles virus infection in non-human primates / Mesman A. W., de Vries R. D., McQuaid S. et al. *PLoS One.* 2012. Vol. 7 (12). P. e49573. DOI : [10.1371/journal.pone.0049573](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0049573)

103. Infection of monocytes during measles / Esolen L. M., Ward B. J., Moench T. R., Griffin D. E. *J. Infect. Dis.* 1993. Vol. 168 (1). P. 47–52. DOI : 10.1093/infdis/168.1.47

104. Persistent high plasma levels of sCD163 and sCD14 in adult patients with measles virus infection / Mascia C., Pozzetto I., Kertusha B. et al. *PLoS ONE.* 2018. Vol. 13 (5). P. e0198174. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198174>

105. Measles immune suppression: lessons from the macaque model / de Vries R. D., McQuaid S., van Amerongen G. et al. *PLoS Pathog.* 2012. Vol. 8 (8). P. e1002885. DOI : 10.1371/journal.ppat.1002885

106. Plasma Cytokines and Chemokines in Zambian Children With Measles: Innate Responses and Association With HIV-1 Coinfection and In-Hospital Mortality / Lin W. W., Nelson A. N., Ryon J. J. et al. *J. Infect. Dis.* 2017. Vol. 215 (5). P. 830–839. DOI : 10.1093/infdis/jix012

107. Induction of maturation of human blood dendritic cell precursors by measles virus is associated with immunosuppression / Schnorr J.-J., Xanthakos S., Keikavoussi P. et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1997. Vol. 94. P. 5326–5331. <https://doi.org/10.1073/pnas.94.10.5326>

108. Long-term measles-induced immunomodulation increases overall childhood infectious disease mortality / Mina M. J., Metcalf C. J., de Swart R. L. et al. *Science.* 2015. Vol. 348 (6235). P. 694–699. DOI : 10.1126/science.aaa3662

109. Persistent measles virus infection of the intestine: confirmation by immunogold electron microscopy / Lewin J., Dhillon A. P., Sim R. et al. *Gut*. 1995. Vol. 36 (4). P. 564–569. DOI : 10.1136/gut.36.4.564

110. Perinatal measles infection and subsequent Crohn's disease / Ekblom A., Wakefield A. J., Zack M., Adami H. O. *Lancet*. 1994. Vol. 344 (8921). P. 508–510. DOI : 10.1016/s0140-6736(94)91898-8

111. Measles virus infection enhances IL-1 beta but reduces tumor necrosis factor-alpha expression in human monocytes / Leopardi R., Vainionpää R., Hurme M. et al. *J. Immunol.* 1992. Vol. 149 (7). P. 2397–401.

112. Expression of TNF- α , OPG, IL-1 β and the presence of the measles virus RNA in the stapes of the patients with otosclerosis / M. Potocka-Bakłażec, M. Sakowicz-Burkiewicz, J. Kuczkowski et al. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2015. Vol. 272 (8). P. 1907–1912. DOI : 10.1007/s00405-014-3008-4

113. Measles virus hemagglutinin triggers intracellular signaling in CD150-expressing dendritic cells and inhibits immune response / Romanets-Korbut O., Kovalevska L. M., Seya T. et al. *Cell Mol. Immunol.* 2016. Vol. 13 (6). P. 828–838. DOI : 10.1038/cmi.2015.55

114. Measles virus infection of alveolar macrophages and dendritic cells precedes spread to lymphatic organs in transgenic mice expressing human signaling lymphocytic activation molecule (SLAM, CD150) / Ferreira C. S., Frenzke M., Leonard V. H. et al. *J. Virol.* 2010. Vol. 84 (6). P. 3033–42. DOI : 10.1128/JVI.01559-09

115. Macrophages and Dendritic Cells Are the Predominant Cells Infected in Measles in Humans / Allen I. V., McQuaid S., Penalva R. et al. *mSphere*. 2018. Vol. 3 (3). P. e00570-17. DOI : 10.1128/mSphere.00570-17

116. Nanche D., Reed S. I., Oldstone M. B. Cell cycle arrest during measles virus infection: a G0-like block leads to suppression of retinoblastoma protein expression. *J. Virol.* 1999; Vol. 73 (3). P. 1894–1901. DOI : 10.1128/JVI.73.3.1894-1901.1999

117. Measles virus infection in adults induces production of IL-10 and is associated with increased CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells / Yu X. L., Cheng Y. M., Shi B. S. et al. *J. Immunol.* 2008. Vol. 181 (10). P. 7356–766. DOI : 10.4049/jimmunol.181.10.7356

118. Haeryfar S. M. M. On invariant T cells and measles: A theory of “innate immune amnesia”. *PLoS Pathog.* 2020. Vol. 16 (12). P. e1009071. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1009071>

119. Differential cellular immune responses to wild-type and attenuated edmonston tag measles virus strains are primarily defined by the viral phosphoprotein gene / Haralambieva I. H., Ovsyannikova I. G., Dhiman N. et al. *J. Med. Virol.* 2010. Vol. 82 (11). P. 1966–1975. DOI : 10.1002/jmv.21899

120. Successful DNA immunization against measles: Neutralizing antibody against either the hemagglutinin or fusion glycoprotein protects rhesus macaques without evidence of atypical measles / Polack F. P., Lee S. H., Permar S. et al. *Nat. Med.* 2000. Vol. 6 (7). P. 776–781. DOI : 10.1038/77506

121. Bouche F. B., Ertl O. T., Muller C. P. Neutralizing B cell response in measles. *Viral Immunol.* 2002. Vol. 15 (3). P. 451–471. DOI : 10.1089/088282402760312331

122. de Vries R. D., de Swart R. L. Evaluating measles vaccines: can we assess cellular immunity? *Exp. Rev. Vaccines.* 2012. Vol. 11 (7): P. 779–782. DOI : 10.1586/erv.12.45

123. Crotty S. A brief history of T cell help to B cells. *Nat. Rev. Immunol.* 2015. Vol. 15 (3). P. 185–9. DOI : 10.1038/nri3803

124. Cytokine production patterns and antibody response to measles vaccine / I. G. Ovsyannikova, K. C. Reid, R. M. Jacobson et al. *Vaccine.* 2003. Vol. 21 (25-26). P. 3946–53. [https:// doi: 10.1016/s0264-410x\(03\)00272-x](https://doi.org/10.1016/s0264-410x(03)00272-x)

125. Gamma interferon levels among Bangladeshi children after measles vaccination / S. Sultana, S. Tabassum, A. Nessa, M. Jahan. *Bangladesh Med. Res. Counc. Bull.* 2014. Vol. 40 (3). P. 118–21. [https:// doi: 10.3329/bmrcb.v40i3.25234](https://doi.org/10.3329/bmrcb.v40i3.25234)

126. Associations Between Demographic Variables and Multiple Measles-Specific Innate and Cell-Mediated Immune Responses After Measles Vaccination / B. J. Umlauf, I. H. Haralambieva, I. G. Ovsyannikova et al. *Viral Immunology*. 2012. Vol. 25 (1). P. 29–36. <https://doi.org/10.1089/vim.2011.0051>

127. Kornbluh R., Davis R. Global trends in measles publications. *Pan African Med. J.* 2020. Vol. 35 (1). P. 14. DOI : 10.11604/pamj.suppl.2020.35.1.18508

128. Plans-Rubió P. Low percentages of measles vaccination coverage with two doses of vaccine and low herd immunity levels explain measles incidence and persistence of measles in the European Union in 2017-2018 / *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2019. Vol. 8. P. 1719–1729. DOI :10.1007/s10096-019-03604-0

129. Wilder-Smith A. B., Qureshi K. Resurgence of measles in Europe: A systematic review on parental attitudes and beliefs of measles vaccine. *J. Epidemiol. Glob. Health.* 2020. Vol. 10. P. 46–58. DOI : 10.2991/jegh.k.191117.001

130. The basic reproduction number (R_0) of measles: A systematic review / Guerra F., Bolotin S., Lim G. et al. *Lancet Infect. Dis.* 2017. Vol. 17 (12). P. e420–e428. DOI :10.1016/s1473-3099(17)30307-9

131. Case-based surveillance of measles in Sicily during 2012-2017: The changing molecular epidemiology and implications for vaccine strategies / Tramuto F., Maida C. M., Pojero F. et al. *PLoS One*. 2018. Vol. 13 (4). P. e0195256. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195256>

132. Measles and mumps outbreaks in Lebanon: trends and links / El Zarif T., Kassir M. F., Bizri N. et al. *BMC Infectious Diseases*. 2020. Vol. 20. Article 244. DOI : 10.1186/s12879-020-04956-1

133. Pathological consequences of systemic measles virus infection / Ludlow M., McQuaid S., Milner D. et al. *J. Pathol.* 2015. Vol. 235 (2). P. 253–265. DOI : 10.1002/path.4457

134. De Vries R. D., de Swart R. L. Measles immune suppression: functional impairment or numbers game?. *PLoS Pathog.* 2014. Vol. 10 (12). P. e1004482. DOI : 10.1371/journal.ppat.1004482

135. In Vitro Measles Virus Infection of Human Lymphocyte Subsets Demonstrates High Susceptibility and Permissiveness of both Naïve and Memory B Cells / Laksono B. M., Grosserichter-Wagener C., de Vries R. D. et al. *J. Virol.* 2018. Vol. 92 (8). P. e00131–18. DOI : 10.1128/JVI.00131-18

136. Maternal, Fetal, and Neonatal Outcomes Associated With Measles During Pregnancy: Namibia, 2009-2010 / I. U. Ogbuanu, S. Zeko, S. Y. Chu et al. *Clin. Infect. Dis.* 2014. Vol. 58, issue 8. P. 1086–1092. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu037>

137. Measles and rubella global strategic plan 2012-2020 midterm review report: background and summary / Orenstein W. A., Cairns L., Hinman A. et al. *Vaccine.* 2018. Vol. 36 (suppl. 1). P. A35–42. DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.09.026

138. Forbester J. L., Humphreys I. R. Genetic influences on viral-induced cytokine responses in the lung. *Mucosal Immunol.* 2021. Vol. 14 (1). P. 14–25. <https://doi.org/10.1038/s41385-020-00355-6>

139. Host and viral determinants of influenza A virus species specificity / Long J. S., Mistry B., Haslam S. M., Barclay W. S. *Nat. Rev. Microbiol.* 2019. Vol. 17. P. 67–81. DOI : 10.1038/s41579-018-0115-z

140. Guo Xz. J., Thomas P. G. New fronts emerge in the influenza cytokine storm. *Semin Immunopathol.* 2017. Vol. 39. P. 541–550. <https://doi.org/10.1007/s00281-017-0636-y>

141. Makris S., Paulsen M., Johansson C. Type I interferons as regulators of lung inflammation. *Front. Immunol.* 2017. Vol. 8. P. 259. DOI : 10.3389/fimmu.2017.00259

142. M1-like monocytes are a major immunological determinant of severity in previously healthy adults with life-threatening influenza / Cole S. L., Dunning J., Kok, W. L. et al. *JCI Insight.* 2017. Vol. 2. P. e91868. DOI : 10.1172/jci.insight.91868

143. Riabokon Yu. Yu., Bilokobyla S. O., Riabokon O. V. Current course of measles in adult (a literature review). *Запорожский медицинский журнал.* 2019. Т. 21, № 5 (116). С. 697–701. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2019.5.179480>

144. Riabokon Yu.Yu., Bilokobyla S. O., Riabokon O. V. Clinical description of measles complications in adults in connection with changes in the functional state of the autonomic nervous system. *Патологія*. 2019. Т. 16, № 3 (47). С. 339–344. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2019.3.188835>

145. Clinical cases of measles in pregnant women / O. V. Ryabokon, N. H. Izbytska, S. O. Bilokobyla, T. Ye. Onishchenko, Yu.Yu. Riabokon. *Патологія*. 2020. Т. 17, № 2 (49). С. 269–274. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2020.2.212815>

146. Особливості ураження печінки у дорослих хворих на кір залежно від тяжкості перебігу / О. В. Рябоконт, С. О. Білокобила, О. М. Фірюліна, Ю. Ю. Рябоконт. *Гепатологія*. 2019. № 1 (43). С. 47–55.

147. Сучасні клініко-лабораторні особливості кору у дорослих залежно від тяжкості перебігу / О. В. Рябоконт, С. О. Білокобила, Ю. Ю. Рябоконт, Н. В. Оніщенко. *Буковинський медичний вісник*. 2020. Т. 24, № 2 (94). С. 113–120. <https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXIV.2.94.2020.51>

148. Рябоконт О. В., Білокобила С. О. Клінічна характеристика перебігу кору в дорослих у сучасних умовах. *Актуальна інфектологія*. 2018. Т. 6, № 5 : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Актуальні інфекційні захворювання. Сучасні аспекти клініки, діагностики, лікування та профілактики» (29-30 листоп. 2018 р., м. Київ). С. 109–110.

149. Федько К. О., Білокобила С. О., Рябоконт О. В. Порівняльний аналіз перебігу кору у дорослих у епідемічні сезони 2012-2014 та 2017-2018 років. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації 2019* : зб. тез доп. наук.-практ. конф. з міжнар. участю молодих вчених та студентів (м. Запоріжжя, 13-17 трав. 2019 р.). Запоріжжя: ЗДМУ, 2019. С. 125.

150. Функціональний стан вегетативної нервової системи у дорослих, хворих на кір, залежно від наявності ускладнень / С. О. Білокобила, О. В. Рябоконт, О. М. Фірюліна, Ю. Ю. Рябоконт. *Діагностика, лікування і профілактика інфекційних хвороб у період медичної реформи* : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. і пленуму ГО «Всеукраїнська асоціація

інфекціоністів» (3-4 жовт. 2019 р., м. Кропивницький). Тернопіль : ТДМУ «Укрмедкнига». 2019. С. 11–13.

160. Випадок тяжкого перебігу кору у вагітної / С. О. Білокобила, О. В. Рябоконт, Н. Г. Ізбицька, Т. Є. Оніщенко, Ю. Ю. Рябоконт. *Медико-соціальні, правові проблеми репродуктивної медицини та ефективні шляхи їх подолання в умовах реформування медичної галузі України* : збірка тез Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю спільно з асоціацією гінекологів-ендокринологів України (23 жовт. 2020 р., м. Запоріжжя). Запоріжжя, 2020. С. 22–25.

161. Білокобила С. О. Аналіз ураження печінки у дорослих хворих на кір. *Актуальні питання клінічної медицини* : матеріали XV Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених з міжнар. участю (19 листоп. 2021 р., м. Запоріжжя). Запоріжжя, 2021. С. 20–21.

162. Characteristics of serological profile in adult measles patients depending on the development of complications / S. O. Bilokobyla, O. V. Ryabokon, Yu. Yu. Riabokon, N. V. Onishchenko. *Запорожский медицинский журнал*. 2020. Т. 22, № 6 (123). С. 823–827. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2020.6.218457>

163. Білокобила С. О., Рябоконт О. В., Рябоконт Ю. Ю. Особливості серологічного профілю у дорослих хворих на кір залежно від розвитку ускладнень. *Мечниковські читання - 2020* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю (5-6 листоп. 2020 р., м. Харків). С. 12–13.

164. Білокобила С. О., Рябоконт О. В., Рябоконт Ю. Ю. Взаємозв'язок серологічного профілю дорослих хворих на кір із розвитком ускладнень. *Актуальна інфектологія*. 2021. Т. 9, № 1 : матеріали третьої наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Інфекційні захворювання мандрівників. Сучасні виклики і стан проблеми в Україні» (12-13 бер. 2021 р., м. Одеса, Україна). С. 66–67.

165. Білокобила С. О. Взаємозв'язок серологічного профілю дорослих хворих на кір із розвитком ускладнень. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації - 2022* : матеріали 82 Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю

молодих вчених та студентів (м. Запоріжжя, 17 трав. 2022 р.). Запоріжжя, 2022. С. 11–12.

166. Dynamics of TNF- α and IFN- γ in adult patients with measles depending on the development of complications / S. O. Bilokobyla, O. V. Ryabokon, Yu. Yu. Riabokon, N. V. Onishchenko. *Запорожский медицинский журнал*. 2021. Т. 23, № 6. С. 834–838. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2021.6.237573>

167. The dynamics of TNF- α and IFN- γ content in adult patients with measles depending on the severity of the disease / O. V. Riabokon, S. O. Bilokobyla, Yu. Yu. Riabokon, N. V. Onishchenko. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021. Vol. 11(04). P. 72–79. <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2021.11.04.008>

168. Білокобила С. О. Вміст TNF- α та INF- γ у дорослих хворих на кір залежно від розвитку ускладнень. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації - 2021* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю молодих вчених та студентів (м. Запоріжжя, 15-16 квіт. 2021 р.). Запоріжжя, 2021. С. 42.

ДОДАТОК А2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КНП «Міська клінічна лікарня
№ 21 ім. проф. Є.Г. Попкової» ДМР
Микола ТУРЧИН

« 24 » 10 2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб прогнозування тяжкого та ускладненого перебігу кору у дорослих
(назва пропозиції для впровадження)
2. Запорізький державний медичний університет, м.Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035, Білокобила Світлана Олександрівна
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)
3. Джерело інформації: Bilokobyla S.O., Ryabokon O.V., Riabokon Yu.Yu., Onishchenko N.V. Characteristics of serological profile in adult measles patients depending on the development of complications // Запорозький медичний журнал. – 2020. – Том 22, № 6 (123). – С. 823-827. DOI: 10.14739/2310-1210.2020.6.218457.
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2020-2021 р. в Дирекційному Відділенні
(назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження з _____ 2020 р. по _____ 2021 р.
6. Загальна кількість спостережень: 18
7. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п.3) підвищення ефективності прогнозування тяжкого перебігу кору та певного спектру розвитку можливих ускладнень у дорослих хворих на кір, з подальшою їх своєчасною діагностикою та індивідуалізацією терапії.
8. Зауваження, додатки: немає


« 24 » 10 2022 р.

Відповідальний за впровадження:

медичний директор

КНП «Міська клінічна лікарня № 21

ім. проф. Є.Г. Попкової» ДМР

 Дмитро АЛЕЙНИК



ДОДАТОК АЗ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Директор ОКНП «Чернівецька
 обласна клінічна лікарня»
 Д.Б. Домбровський

reobmiz 2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб прогнозування тяжкого та ускладненого перебігу кору у дорослих.
 (назва пропозиції для впровадження)
2. Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035, Білокобила Світлана Олександрівна.
 (установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)
3. Джерело інформації: Bilokobyla S.O., Ryabokon O.V., Riabokon Yu.Yu., Onishchenko N.V. Characteristics of serological profile in adult measles patients depending on the development of complications // Запорізький медичний журнал. – 2020. – Том 22, № 6 (123). – С. 823-827. DOI: 10.14739/2310-1210.2020.6.218457.
 (назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2020-2021 р. в інфекційний підрозділ
 (назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження з 01.09.2020 р. по 30.06. 2021 р.
6. Загальна кількість спостережень: 25
7. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п. 3) підвищення ефективності прогнозування тяжкого перебігу кору та певного спектру розвитку можливих ускладнень у дорослих хворих на кір, з подальшою їх своєчасною діагностикою та індивідуалізацією терапії.
8. Зауваження, додатки: немає

Відповідальний за впровадження:
 Керівник інфекційного підрозділу

Валентина МИНДРЕСКУ

27 жовтня 2022 р.

ДОДАТОК А4

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор КНП «Івано-
Франківська обласна клінічна інфекційна
лікарня Івано-Франківської обласної ради»

Микола СТОВБАН

«31» 10 2022 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб прогнозування тяжкого та ускладненого перебігу кору у дорослих
(назва пропозиції для впровадження)
2. Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя,
пр. Маяковського, 26, 69035, Білокобила Світлана Олександрівна
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)
3. Джерело інформації: Bilokobyla S.O., Ryabokon O.V., Riabokon Yu.Yu.,
Onishchenko N.V. Characteristics of serological profile in adult measles patients
depending on the development of complications // Запорожский медицинский
журнал. – 2020. – Том 22, № 6 (123). – С. 823-827. DOI: 10.14739/2310-
1210.2020.6.218457.
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2020-2021 р. в КНП «Івано-Франківська обласна клінічна
інфекційна лікарня Івано-Франківської обласної ради»
(назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження з 09. 2020 р. по 04. 2021р.
6. Загальна кількість спостережень: 4
7. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі
інформації (п.3) підвищення ефективності прогнозування тяжкого перебігу
кору та певного спектру розвитку можливих ускладнень у дорослих хворих
на кір, з подальшою їх своєчасною діагностикою та індивідуалізацією
терапії.
8. Зауваження, додатки: немає

« 31 » 10 2022 р.

Відповідальний за впровадження:

Заступник директора КНП «Івано-
Франківська обласна клінічна інфекційна
лікарня Івано-Франківської обласної ради»
з медичної частини

Іванна КЛИМ

ДОДАТОК А5



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб прогнозування тяжкого та ускладненого перебігу кору у дорослих
(назва пропозиції для впровадження)
2. Запорізький державний медичний університет, м.Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035. Білокобила Світлана Олександрівна
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)
3. Джерело інформації: Bilokobyla S.O., Ryabokon O.V., Riabokon Yu.Yu., Onishchenko N.V. Characteristics of serological profile in adult measles patients depending on the development of complications // Запоріжський медичний журнал. – 2020. – Том 22, № 6 (123). – С. 823-827. DOI: 10.14739/2310-1210.2020.6.218457.
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2020-2021 р. в Інфекційному відділенні
(назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження з _____ 2020 р. по _____ 2021 р.
6. Загальна кількість спостережень: 24
7. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п.3) підвищення ефективності прогнозування тяжкого перебігу кору та певного спектру розвитку можливих ускладнень у дорослих хворих на кір, з подальшою їх свочасною діагностикою та індивідуалізацією терапії.
8. Зауваження, додатки: немає

« 15 » 11 2022 р.

Відповідальний за впровадження:



ДОДАТОК А6

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної
роботи Запорізького державного
медичного університету



проф. В.А. Візір
«27» жовтня 2022 р.

АКТ

впровадження у навчальний процес

1. Назва впровадження: «Спосіб прогнозування тяжкого та ускладненого перебігу кору у дорослих».

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці:

кафедра інфекційних хвороб Запорізького державного медичного університету (м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035) Білокобила Світлана Олександрівна.

3. Джерело інформації: Bilokobyla S.O., Ryabokon O.V., Riabokon Yu.Yu., Onishchenko N.V. Characteristics of serological profile in adult measles patients depending on the development of complications // Запорожский медицинский журнал. – 2020. – Том 22, № 6 (123). – С. 823-827. DOI: 10.14739/2310-1210.2020.6.218457.

4. Де впроваджено (назва навчального закладу):

в навчальний процес кафедри інфекційних хвороб Запорізького державного медичного університету при викладанні лекційного матеріалу та проведенні практичних занять для студентів 5 курсу медичних факультетів та лікарів інтернів за темою «Дитячі» інфекційні хвороби у дорослих».

5. Термін впровадження: 2021-2022 навчальний рік.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри інфекційних хвороб
д.мед.н., професор

О. В. Рябоконт

ДОДАТОК А7



ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор ДДМУ

професор Ігор ШПОНЬКА

2022 р.

АКТ

впровадження у навчальний процес

1. Назва впровадження: «Спосіб прогнозування тяжкого та ускладненого перебігу кору у дорослих».

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці:

кафедра інфекційних хвороб Запорізького державного медичного університету (м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035) Білокобила Світлана Олександрівна.

3. Джерело інформації: Bilokobyla S.O., Ryabokon O.V., Riabokon Yu.Yu., Onishchenko N.V. Characteristics of serological profile in adult measles patients depending on the development of complications // Запорізький медичний журнал. – 2020. – Том 22, № 6 (123). – С. 823-827. DOI: 10.14739/2310-1210.2020.6.218457.

4. Де впроваджено (назва навчального закладу):

в навчальний процес кафедри інфекційних хвороб Дніпровського Державного медичного університету при викладанні лекційного матеріалу та проведенні практичних занять для студентів 5 курсу медичних факультетів та лікарів інтернів за темою «Дитячі» інфекції у дорослих».

5. Термін впровадження: 2020-2021 навчальний рік.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри інфекційних хвороб ДДМУ

професор

Катерина ЛИТВИН



ДОДАТОК А8

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти
з науково-педагогічної роботи
Буковинського державного
медичного університету

І.В. Геруш

«10» березня 2022 р.

АКТ

впровадження у навчальний процес

1. Назва впровадження: «Спосіб прогнозування тяжкого та ускладненого перебігу кору у дорослих».

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці:

кафедра інфекційних хвороб Запорізького державного медичного університету (м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035) Білокобила Світлана Олександрівна.

3. Джерело інформації: Bilokobyla S.O., Ryabokon O.V., Riabokon Yu.Yu., Onishchenko N.V. Characteristics of serological profile in adult measles patients depending on the development of complications // Запорізький медичний журнал. – 2020. – Том 22, № 6 (123). – С. 823-827. DOI: 10.14739/2310-1210.2020.6.218457.

4. Де впроваджено (назва навчального закладу):

в навчальний процес кафедри інфекційних хвороб та епідеміології Буковинського державного медичного університету при викладанні лекційного матеріалу та проведенні практичних занять для студентів 5 курсу медичних факультетів та лікарів-інтернів за темою «Дитячі» інфекції у дорослих».

5. Термін впровадження: 2020-2021 навчальний рік.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри інфекційних хвороб
та епідеміології, д.мед.н., професор

В.Д. Москалюк

**ДОДАТОК А9**

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор з науково-педагогічної
 та лікувальної роботи
 проф. Логорітій В.В.
 «18» 11 2022 р.

**АКТ****впровадження у навчальний процес**

1. Назва впровадження: «Спосіб прогнозування тяжкого та ускладненого перебігу кору у дорослих».

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці:
 кафедра інфекційних хвороб Запорізького державного медичного університету (м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035) Білокобила Світлана Олександрівна.

3. Джерело інформації: Bilokobyla S.O., Ryabokon O.V., Riabokon Yu.Yu., Onishchenko N.V. Characteristics of serological profile in adult measles patients depending on the development of complications // Запорізький медичний журнал. – 2020. – Том 22, № 6 (123). – С. 823-827. DOI: 10.14739/2310-1210.2020.6.218457.

4. Де впроваджено (назва навчального закладу):
 в навчальний процес кафедри інфекційних хвороб при викладанні лекційного матеріалу та проведенні практичних занять для студентів 5 курсу медичних факультетів та лікарів інтернів за темою «Дитячі» інфекції у дорослих».

5. Термін впровадження: 2020-2021 навчальний рік.

Відповідальний за впровадження:
 Завідувач кафедри інфекційних хвороб

д.мед.н., професор

Світлана Білокобила

ДОДАТОК А10

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної та лікувальної роботи



доцент Тарас КОБРИН

2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ У НАВЧАЛЬНИЙ ПРОЦЕС

1. Назва впровадження: «Спосіб прогнозування тяжкого та ускладненого перебігу кору у дорослих».

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці:

кафедра інфекційних хвороб Запорізького державного медичного університету (м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035)
Білокобила Світлана Олександрівна.

3. Джерело інформації: Bilokobyla S.O., Ryabokon O.V., Riabokon Yu.Yu., Onishchenko N.V. Characteristics of serological profile in adult measles patients depending on the development of complications // Запорізький медичний журнал. – 2020. – Том 22, № 6 (123). – С. 823-827. DOI: 10.14739/2310-1210.2020.6.218457.

4. Де впроваджено (назва навчального закладу):

в навчальний процес кафедри інфекційних хвороб та епідеміології при викладанні лекційного матеріалу та проведенні практичних занять для студентів 5 курсу медичних факультетів та лікарів інтернів за темою «Дитячі» інфекції у дорослих».

5. Термін впровадження: 2021-2022 навчальний рік.

Відповідальний за впровадження:

Завідувачка кафедри інфекційних хвороб та епідеміології,
д.мед.н., професор

Олександра ПРИШЛЯК

ДОДАТОК Б
СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ НА ТЕМУ
ДИСЕРТАЦІЇ

1. Characteristics of serological profile in adult measles patients depending on the development of complications / S. O. Bilokobyla, O. V. Ryabokon, Yu. Yu. Riabokon, N. V. Onishchenko. *Запорозьский медицинский журнал*. 2020. Т. 22, № 6 (123). С. 823–827. (Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку). <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2020.6.218457>

2. Dynamics of TNF- α and IFN- γ in adult patients with measles depending on the development of complications / S. O. Bilokobyla, O. V. Ryabokon, Yu. Yu. Riabokon, N. V. Onishchenko. *Запорозьский медицинский журнал*. 2021. Т. 23, № 6. С. 834–838. (Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку). <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2021.6.237573>

3. Riabokon Yu.Yu., Bilokobyla S. O., Riabokon O. V. Clinical description of measles complications in adults in connection with changes in the functional state of the autonomic nervous system. *Патологія*. 2019. Т. 16, № 3 (47). С. 339–344. (Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку). <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2019.3.188835>

4. Riabokon Yu. Yu., Bilokobyla S. O., Riabokon O. V. Current course of measles in adult (a literature review). *Запорозьский медицинский журнал*. 2019. Т. 21, № 5 (116). С. 697–701. (Дисертантом проведено аналіз літератури, підготовка статті до друку). <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2019.5.179480>

5. Clinical cases of measles in pregnant women / O. V. Ryabokon, N. H. Izbytska, S. O. Bilokobyla, T. Ye. Onishchenko, Yu.Yu. Riabokon. *Патологія*. 2020. Т. 17, № 2 (49). С. 269–274. (Дисертантом проведено аналіз літератури, аналіз клінічного випадку, підготовка статті до друку).

<https://doi.org/10.14739/2310-1237.2020.2.212815>

6. Особливості ураження печінки у дорослих хворих на кір залежно від тяжкості перебігу / О. В. Рябоконт, С. О. Білокобила, О. М. Фірюліна, Ю. Ю. Рябоконт. *Гепатологія*. 2019. № 1 (43). С. 47–55. (Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).

7. Сучасні клініко-лабораторні особливості кору у дорослих залежно від тяжкості перебігу / О. В. Рябоконт, С. О. Білокобила, Ю. Ю. Рябоконт, Н. В. Оніщенко. *Буковинський медичний вісник*. 2020. Т. 24, № 2 (94). С. 113–120. (Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку). <https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXIV.2.94.2020.51>

8. The dynamics of TNF- α and IFN- γ content in adult patients with measles depending on the severity of the disease / O. V. Riabokon, S. O. Bilokobyla, Yu. Yu. Riabokon, N. V. Onishchenko. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021. Vol. 11(04). P. 72–79. (Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку). <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2021.11.04.008>

9. Рябоконт О. В., Білокобила С. О. Клінічна характеристика перебігу кору в дорослих у сучасних умовах. *Актуальна інфектологія*. 2018. Т. 6, № 5 : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Актуальні інфекційні захворювання. Сучасні аспекти клініки, діагностики, лікування та профілактики» (29-30 листоп. 2018 р., м. Київ). С. 109–110. (Дисертантом

проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку).

10. Федько К. О., Білокобила С. О., Рябоконт О. В. Порівняльний аналіз перебігу кору у дорослих у епідемічні сезони 2012-2014 та 2017-2018 років. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації 2019* : зб. тез доп. наук.-практ. конф. з міжнар. участю молодих вчених та студентів (м. Запоріжжя, 13-17 трав. 2019 р.). Запоріжжя: ЗДМУ, 2019. С. 125. *(Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку).*

11. Функціональний стан вегетативної нервової системи у дорослих, хворих на кір, залежно від наявності ускладнень / С. О. Білокобила, О. В. Рябоконт, О. М. Фірюліна, Ю. Ю. Рябоконт. *Діагностика, лікування і профілактика інфекційних хвороб у період медичної реформи* : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. і пленуму ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів» (3-4 жовт. 2019 р., м. Кропивницький). Тернопіль : ТДМУ «Укрмедкнига». 2019. С. 11–13. *(Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку).*

12. Білокобила С. О., Рябоконт О. В., Рябоконт Ю. Ю. Особливості серологічного профілю у дорослих хворих на кір залежно від розвитку ускладнень. *Мечниковські читання - 2020* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю (5-6 листоп. 2020 р., м. Харків). С. 12–13. *(Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку).*

13. Випадок тяжкого перебігу кору у вагітної / С. О. Білокобила, О. В. Рябоконт, Н. Г. Ізбицька, Т. Є. Оніщенко, Ю. Ю. Рябоконт. *Медико-соціальні, правові проблеми репродуктивної медицини та ефективні шляхи їх подолання в умовах реформування медичної галузі України* : збірка тез Всеукр. наук.-

практ. конф. з міжнар. участю спільно з асоціацією гінекологів-ендокринологів України (23 жовт. 2020 р., м. Запоріжжя). Запоріжжя, 2020. С. 22–25. *(Дисертантом проведено аналіз літератури, аналіз клінічного випадка, підготовка тез до друку).*

14. Білокобила С. О., Рябоконт О. В., Рябоконт Ю. Ю. Взаємозв'язок серологічного профілю дорослих хворих на кір із розвитком ускладнень. *Актуальна інфектологія*. 2021. Т. 9, № 1 : матеріали третьої наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Інфекційні захворювання мандрівників. Сучасні виклики і стан проблеми в Україні» (12-13 бер. 2021 р., м. Одеса, Україна). С. 66–67. *(Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку).*

15. Білокобила С. О. Аналіз ураження печінки у дорослих хворих на кір. *Актуальні питання клінічної медицини* : матеріали XV Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених з міжнар. участю (19 листоп. 2021 р., м. Запоріжжя). Запоріжжя, 2021. С. 20–21.

16. Білокобила С. О. Вміст TNF- α та INF- γ у дорослих хворих на кір залежно від розвитку ускладнень. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації - 2021* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю молодих вчених та студентів (м. Запоріжжя, 15-16 квіт. 2021 р.). Запоріжжя, 2021. С. 42. *(Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку, усна доповідь на конференції).*

17. Білокобила С. О. Взаємозв'язок серологічного профілю дорослих хворих на кір із розвитком ускладнень. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації - 2022* : матеріали 82 Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю молодих вчених та студентів (м. Запоріжжя, 17 трав. 2022 р.). Запоріжжя, 2022. С. 11–12.

ДОДАТОК В

АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Науково-практична конференція з міжнародною участю молодих вчених та студентів на тему: «Актуальні питання сучасної медицини і фармації 2019», м. Запоріжжя, 13-17 травня 2019 р. (публікація тез);

2. Всеукраїнська науково-практична конференція і пленум ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів» на тему: «Діагностика, лікування і профілактика інфекційних хвороб у період медичної реформи», м. Кропивницький, 3-4 жовтня 2019 р. (публікація тез);

3. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю спільно з асоціацією гінекологів-ендокринологів України на тему: «Медико-соціальні, правові проблеми репродуктивної медицини та ефективні шляхи їх подолання в умовах реформування медичної галузі України», м. Запоріжжя, 23 жовтня 2020 р. (публікація тез);

4. Науково-практична конференція з міжнародною участю “Мечниковські читання - 2020”, м. Харків, 5-6 листопада 2020 р. (публікація тез);

5. III Науково-практична конференція з міжнародною участю на тему: «Інфекційні захворювання мандрівників. Сучасні виклики і стан проблеми в Україні», м. Одеса, 12–13 березня 2021 р. (публікація тез);

6. Науково-практична конференції з міжнародною участю молодих вчених та студентів «Актуальні питання сучасної медицини і фармації – 2021», м. Запоріжжя, 15-16 квітня 2021 р. (публікація тез та усна доповідь на конференції);

7. Науково-практична конференція і Пленум ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів» на тему: «Природно-осередкові, емерджентні та реемерджентні інфекції», м. Тернопіль, 13-14 травня 2021 р. (стендова доповідь).

8. XV Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю на тему: «Актуальні питання клінічної медицини», м. Запоріжжя, 19 листопада 2021 р. (публікація тез та стендова доповідь);

9. 82 Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю молодих вчених та студентів на тему: «Актуальні питання сучасної медицини і фармації - 2022», м. Запоріжжя, 17 травня 2022 р. (публікація тез);

10. Всеукраїнська науково-практична конференція і Пленум ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів» на тему: «Сучасний світ та інфекційні хвороби. Медицина подорожей», м. Київ, 22-23 червня 2022 р. (стендова доповідь);

11. Науково-практична конференція на тему: «Інфекційні захворювання мандрівників. Сучасні виклики і стан проблеми в Україні», м. Одеса, 22-23 вересня 2022 р. (стендова доповідь);

12. Всеукраїнська науково-практична конференція і Пленум ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів» на тему: «Інфекційні та паразитарні хвороби: особливості діагностики та лікування», м. Київ, 6-7 жовтня 2022 р. (стендова доповідь);

13. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю на тему: «Досягнення і проблеми в діагностиці, терапії та профілактиці інфекцій, які передаються кліщами», м. Тернопіль, 12 жовтня 2022 р. (стендова доповідь).

На електронний документ накладено: 1 (Один) підписи чи печатки:
На момент друку копії, підписи чи печатки перевірено:
Програмний комплекс: eSign v. 2.3.0;
Засіб кваліфікованого електронного підпису чи печатки: ІТ Користувач ЦСК-1
Експертний висновок: №05/02/02-1424 від 05.04.2016;
Цілісність даних: не порушена;

Підпис № 1 (реквізити підписувача та дані сертифіката)
Підписувач: БЛОКОБИЛА СВІТЛАНА ОЛЕКСАНДРІВНА 3412302043;
Належність до Юридичної особи: ФІЗИЧНА ОСОБА;
Код юридичної особи в ЄДР: 3412302043;
Серійний номер кваліфікованого сертифіката: 248197DDFAB977E5040000004BA5E100654FC403;
Видавець кваліфікованого сертифіката: АЦСК АТ КБ «ПРИВАТБАНК»;
Тип носія особистого ключа: Незахищений;
Тип підпису: Удосконалений;
Сертифікат: Кваліфікований;
Час та дата підпису: 10:01 20.12.2022;
Чинний на момент підпису. Підтверджено позначкою часу для підпису від АЦСК (кваліфікованого надавача електронних довірчих послуг)

6907446659754946

