

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
Вінницький національний медичний університет
ім.М.І.Пирогова

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
Вінницький національний медичний університет
ім. М.І.Пирогова

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

БОБРУК СВІТЛАНА ВОЛОДИМИРІВНА

УДК: 616.988.55- 053.2-08:579.262+632.938:616.327.3

ДИСЕРТАЦІЯ
ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ТА УДОСКОНАЛЕННЯ ЛІКУВАННЯ
ІНФЕКЦІЙНОГО МОНОНУКЛЕОЗУ У ДІТЕЙ З УРАХУВАННЯМ
МІКРОБІОЦЕНОЗУ ТА МІСЦЕВОГО ІМУНІТЕТУ СЛИЗОВИХ
ОБОЛОНОК ОРОФАРИНГЕАЛЬНОЇ ЗОНИ

14.01.13 – інфекційні хвороби

22Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

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

_____ С.В. Бобрук

Науковий керівник:Незгода Ірина Іванівна,доктор медичних наук,
професор

Вінниця 2017

АНОТАЦІЯ

Бобрук Світлана Володимирівна. Особливості перебігу та удосконалення лікування інфекційного мононуклеозу у дітей з урахуванням мікробіоценозу та місцевого імунітету слизових оболонок орофарингеальної зони. –Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.13 «інфекційні хвороби»(22 Охорона здоров'я)–Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова, Вінниця, 2017.

У ході проведеного дослідження було вивчено зростання числа хворих на інфекційний мононуклеоз серед дитячого населення у період з 2010 по 2015 рр. Здійснено порівняння рівнів захворюваності по м. Вінниці та Вінницькій області в зазначені роки. Досліджуючи показники захворюваності на ІМ серед дитячого населення, було з'ясувано, що найбільший рівень захворюваності по Вінницькій області спостерігався в 2010 році, він сягав 106,85 на 100 тисяч дитячого населення, а найнижчий – у 2015 році і складав 88,58 на 100 тисяч населення. Зворотню тенденцію спостерігали по м. Вінниці: з роками захворюваність зростала і набула максимального значення у 2014 році – 294,87 на 100 тис. дитячого населення.

У процесі наукової роботи проведено обстеження дітей з ІМ, які знаходилися на лікуванні у Вінницькій обласній клінічній дитячій інфекційній лікарні (ВОКДІЛ). За допомогою сучасних методів діагностики вдалося розшифрувати етіологічну структуру даного захворювання. Детально з'ясовано особливості клінічного перебігу моно-та асоційованих форм захворювання у дітей різного віку. Проведено аналіз лабораторних змін (при цьому особливу увагу приділено мікробіологічним порушенням та імунологічним показникам, які визначалися у всіх обстежених дітей). У роботі обґрунтовано нові підходи щодо корекції виявлених порушень та

оптимізовано схему лікування.

Результати власних досліджень. Під спостереженням знаходилось 110 дітей хворих на ІМ у віці від 1 до 17 років. Переважна кількість хворих 52 (47,3%) були діти віком від 3 до 6 років, 31 дитина (28,2%) – перших трьох років, та лише 27 хворих (24,5%) складала діти віком від 6 до 17 років. У 100% випадків перебіг хвороби був з середнім ступенем важкості. Серед обстежених пацієнтів моноформа мала місце у 80,9% (89 дітей), у 19,1% – це були асоційовані форми ІМ. Серед дітей, які мали моноформу EBV виділений у 47 хворих (42,7%), у 29 дітей (26,4% випадків) етіологічним чинником виступав CMV, та у 13 дітей (11,8%) виділявся герпес 6 типу (HHV6). Проаналізувавши асоційовані форми, нами встановлено, що у 12 дітей (11,0%) ІМ обумовлений асоціацією вірусів EBV та HHV6, а у 9 дітей (8,2%) EBV поєднувався з CMV. Отже, в переважній більшості випадків етіологічним чинником ІМ виступав EBV.

У більшості хворих із моноформою (87,6%) захворювання розпочиналося гостро, з яскравими клінічними проявами, які з'являлися з першого дня хвороби і лише у 11 дітей (12,4%) спостерігали поступовий розвиток клінічної симптоматики. При асоційованій формі ІМ у переважній більшості хворих початок захворювання був поступовим (61,9%), що достовірно вище, ніж при моноформі (87,6%) ($p < 0,05$).

Одним із основних симптомів ІМ був тонзиліт. Мигдалики у всіх обстежених дітей були гіпертрофовані та гіперимовані. У 70 хворих із моноформою (78,7%) на мигдаликах спостерігали жовто-білого кольору нашарування, які легко знімалися шпателем не залишаючи по собі слідів. У хворих із асоційованою етіологією ІМ нашарування зустрічалися у 20 дітей (95,2%). Найбільш виражені зміни зі сторони мигдаликів виявлені у хворих із ІМ, обумовленим CMV. Так, лакунарний тонзиліт зустрічався у таких дітей достовірно частіше (у 69,0%) у порівнянні з хворими з EBV(44,7%). У цієї категорії хворих спостерігалася найменша кількість дітей із катаральним тонзилітом – 7,0% у порівнянні з дітьми, які мали ІМ іншої етіології(EBV -

19,1%, ННВ6-61,5%).

Видовий склад мікробіоценозу слизової оболонки піднебінних мигдаликів у дітей хворих на ІМ показав перевагу грам-позитивної (Гр.+) кокової мікрофлори, представленої *Str. pyogenes*, які виділялися із слизової піднебінних мигдаликів у 95,5% (105 хворих). При цьому щільність колонізації цих бактерій у основній групі була в 3 рази вищою ніж у групі контролю ($4,35 \pm 0,19$) lg КУО/мл та ($1,38 \pm 0,06$) lg КУО/мл відповідно.

Решта Гр.(-) флори представлена паличками: *E.coli*, *Enterobacterspp.* та *K.pneumoniae* з високою щільністю колонізації.

Мікрофлора, що колонізує слизову оболонку дослідженої групи хворих на ІМ характеризується високим рівнем резистентності до антибіотиків, у тому числі цефотаксиму і кларитроміцину, які широко використовуються у клініці дитячих інфекційних хвороб. З числа антисептичних препаратів, що застосовуються для санації слизових оболонок, високою активністю у відношенні виділених штамів бактерій характеризуються поверхнево-активні сполуки і серед них найвищим рівнем – декаметоксин.

У дітей хворих на ІМ в наслідок вірусного ураження страждають механізми місцевого захисту слизової оболонки орофарингеальної зони, виникають прояви місцевого запалення, лабораторним підтвердженням якого є зростання лактоферрину ($4107,2 \pm 117,8$) нг/мл та α -інтерферону-I ($27,1 \pm 1,4$ пг/мл). Імунодіфіцитний прояв хвороби виражається у зниженні показників ФНП- α ($9,96 \pm 1,25$ пг/мл), IgA $0,19 \pm 0,05$ г/л та sIgA $0,32 \pm 0,05$ г/л, що створює умови для хронізації запального процесу.

Наукова новизна одержаних результатів дослідження. Проведено комплексне дослідження інфекційного мононуклеозу у дітей на сучасному етапі, яке передбачало вивчення клінічних проявів захворювання залежно від етіологічного чинника, віку дітей, бактеріологічних та імунологічних показників; обґрунтовано можливі підходи щодо корекції виявлених порушень та оптимізовано лікування таких хворих, шляхом використання сучасного антисептика.

При вивченні етіологічної структури ІМ у дітей доведено, що окрім EBV захворювання може викликатися CMV та HHV6 типу. Разом з тим встановлено, що ІМ може бути зумовлений не лише одним типом герпесвірусу, а й їх поєднанням.

Встановлено, що серед факторів, які сприяють важкості перебігу ІМ у дітей, зміни мікробного пейзажу слизових оболонок піднебінних мигдаликів. Дисбіотичні порушення характеризуються збільшенням питомої ваги мікроорганізмів як Гр.(+) (*Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Enterococcus*), так і Гр.(-) (*Alcaligenes*, *Pseudomonas*, *Enterobacter*, *Escherichia*, *Klebsiella*) з високою щільністю колонізації і низькою чутливістю до сучасних антибактеріальних засобів, які найчастіше використовуються при ІМ у дітей, серед них: цефотаксиму, цефуроксиму, азитроміцину та кларитроміцину. Доведено високу чутливість виявленої мікрофлори до сучасного антисептика декаметоксину.

Вперше у дітей різного віку з моно-та асоційованими формами ІМ проведено комплексне дослідження стану місцевого імунітету з визначенням лактоферрину, α -інтерферону-I, ФНП- α , IgA та sIg A в орофарингеальному секреті. Встановлено, що одним із критеріїв важкості перебігу ІМ у дітей є підвищення у 5 разів лактоферрину і вдвічі α -інтерферону-I. Ці рівні залишалися аберантними у хворих після завершення лікування при знижених показниках ФНП- α (1,89 [1,57-2,21] пг/мл) та нормальному рівні IgA (0,12 [0,06-0,18] г/л) та sIg A (0,27[0,23-0,31]) в ротовій рідині. Визначені показники можуть вказувати на затяжний перебіг захворювання та можливий розвиток хронізації процесу у пацієнтів.

Практичне значення одержаних результатів дослідження. Застосування таких сучасних методів діагностики, як ІФА та ПЛР, дає можливість покращити розшифровку етіологічної структури ІМ у дітей.

Виявлені на сучасному етапі особливості клінічної симптоматики ІМ у залежності від етіології та віку хворих дітей дають можливість практичним лікарям вчасно встановити діагноз ІМ та призначати адекватне лікування.

За допомогою проведеного моніторингу чутливості виділеної бактеріальної мікрофлори зі слизової піднебінних мигдаликів до антибактеріальних препаратів стало можливим в лікуванні хворих на ІМ, у яких має місце тонзиліт із встановленим бактеріальним чинником, призначати раціональні антибіотики, а виявлені змінипоказників місцевого імунітету дають змогу прогнозувати перебіг хвороби та доцільність реабілітації дітей, які перенесли ІМ, з метою запобігання повторних випадків захворювання.

Отримані клінічні докази ефективності декаметоксину у лікуванні хворих на ІМ дозволили вдосконалити їх патогенетичну терапію, що підтверджено деклараційним патентом України (№69854 UA, МПК А61К 31/14; заявник та патентовласник ВНМУ ім. М.І. Пирогова –заявл. 30.11.2011; опубл. 10.05.2012, Бюл. №9 Ковальчук В.П., Палій Г.К., Гріжимальська К.Ю., Андрушкова О.О., Фоміна Н.С., Бобрук С.В., Трет'яков М.С., Палій Д.В.).

Шляхом упровадження в медичну практику зазначеного антисептика вдалося зменшити тривалість таких симптомів захворювання, як гіпертермії, проявів тонзиліту, а також скоротити тривалість застосування симптоматичних засобів та перебування у стаціонарі хворих на ІМ.

Ключові слова: діти, інфекційний мононуклеоз, орофарингеальний секрет, мікробіоценоз, лактоферрин, α -інтерферон-І, фактор некрозу пухлин- α , декаметоксин, тонзиліт.

Список публікацій здобувача:

1. Незгода І.І., Бобрук С.В. Рівень порушення місцевого імунітету слизових ротової порожнини у дітей хворих на інфекційний мононуклеоз. Інфекційні хвороби. 2017. №2 (88). С. 27-31.
2. Bobruk S.V. The degree of indicators level violation of local immunity in children with infectious mononucleosis. Journal of Education, Health and Sport. 2017. №3. С.576-585.
3. Незгода І.І., Бобрук С.В. Клініко-лабораторна характеристика проявів

інфекційного мононуклеозу у дітей. Інфекційні хвороби. 2016. №2 (84). С.35-39.

4. Етіологічна структура тонзилофарингіту у дітей, хворих на інфекційний мононуклеоз / В.В. Кіщук, В.П. Ковальчук, І.І. Незгода, С.В. Бобрук. Журнал вушних, носових і горлових хвороб. 2013. № 2. С. 34-35.

5. Перспективи застосування декасану в комплексному лікуванні дітей, хворих на інфекційний мононуклеоз / В.П. Ковальчук, С.В. Бобрук, О.Л. Юнусова, Н.І. Волощук. Biomedicalandbiosocialanthropology. 2012. № 15. С. 139-141.

6. Антисептичний засіб для санації слизових оболонок: пат. 69854 Україна. №201114186; заявл. 30.11.2011; опубл. 10.05.2012, Бюл. №9. 18 с.

7. Ковальчук В.П., Бобрук С.В., Трет'яков М.С. Роль протимікробних засобів місцевого застосування у лікуванні інфекційного мононуклеозу. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю (Харків, 14-15.05.2015р.). Харків, 2015. С. 51.

8. Посилення протимікробної активності антибіотиків сполуками четвертинного амонію / В.П.Ковальчук, Ю.Ю.Трофіменко, Н.С.Фоміна, С.В.Бобрук. Матеріали XV конгресу СФУЛТ (Чернівці, 16-18.10. 2014 р.). Чернівці, 2014. С.406.

9. Бобрук С.В. Особливості клінічного перебігу та імунної реакції слизових оболонок орофарингеальної ділянки в дітей, хворих на інфекційний мононуклеоз. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної інтернет-конференції інфекціоністів (Тернопіль, 23.10.2014 р.) Тернопіль, 2014. С.15-16.

10. Бобрук С.В. Клінічні особливості перебігу інфекційного мононуклеозу у дітей на сучасному етапі. Матеріали IV Міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених (Вінниця, 17-18.05. 2013 р.). Вінниця, 2013. С.10.

11. Ковальчук В.П., Фоміна Н.С., Бобрук С.В. Шляхи посилення протимікробної активності лізоциму. Матеріали XIII з'їзду товариства

мікробіологів України ім. С. М. Виноградського (Ялта, 01-06.10. 2013 р.).
Ялта, 2013. С. 260.

SUMMARY

Bobruk S.V. Features of the course and improvement of the treatment of infectious mononucleosis in children, taking into account microbiome and local immunity of the mucous membranes of the oropharyngeal zone. -The manuscript.

The dissertation for a scientific degree of Candidate of Medical Sciences on the specialty 14.01.13 Infectious Diseases. National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine, Ministry of Health of Ukraine, Vinnytsya, 2017.

In the course of the study, we assessed that the number of patients with infectious mononucleosis (IM) increased in the period from 2010 to 2015. Comparison of the morbidity for IM was performed in the Vinnytsya and Vinnytsya region during the same period. Investigating the incidence of IM found that the highest morbidity rate in the Vinnytsya region was observed in 2010, it was 106.85 per 100 000 population, and the lowest - in 2015 and amounted to 88.58 per 100 000 population. The reverse correlation was observed in Vinnytsya: over the years, the morbidity increased and reached the maximum value in 2014 - 294.87 per 100 000 population.

In the process of scientific work, a comprehensive survey of children with IM treated at Vinnytsya Regional Pediatric Infectious Hospital was performed. Based on modern diagnostic tests it was possible to analyze the etiological structure of this disease. There are explained in details the clinical features of mono- and associated forms of disease in patients in different age groups. The analysis of laboratory changes was carried out (with special attention to microbiological changes and immunological parameters that were determined in all examined children). An investigation was performed to reasoning the new approaches in correction of the revealed violations and to optimize treatment scheme.

Results of own research. Under observation there were 110 children with IM aged 1 to 17 years. The majority of patients 52 (47.3%) were children aged 3 to 6 years, 31 children (28.2%) - the first three years, and only 27 patients (24.5%)

were children aged 6 to 17 years. In 100% of cases the disease had moderate severity. Among the examined patients, the monoform occurred in 80,9% (89 children), in 19,1% - these were associated forms of IM. Among children a EBV etiology occurred in 47 patients (42.7%), 29 (26.4% of cases) had an etiological factor CMV, and 13 children (11.8%) had HHV6.

Having analyzed the associated forms, we found that in 12 children (11.0%), the IM was due to the association of EBV and HHV6 viruses, and in 9 children (8.2%) EBV was combined with CMV. Consequently, in the vast majority of cases, the etiological factor of the immune deficiency was EBV.

In the majority of patients with monoforms (87.6%) the disease began acutely, with vivid clinical manifestations that appear on the first day of the illness, and only 11 children (12.4%) observed a gradual development of clinical symptoms. In the associated form of IM in the overwhelming majority of patients, the onset to the disease was progressive (61.9%), which is significantly higher than in patients with monoform (87.6%) ($p < 0.05$).

One of the main symptoms of IM was tonsillitis. The tonsils in all examined children were hypertrophic and hypertensive. In 70 patients with monoforms (78.7%), there were patches on the tonsils, which were easily removed with a spatula without leaving traces. In patients with associated etiology, IM patches were found in 20 children (95.2%). The most significant changes in the tonsils are found in patients with CMV. Thus, lacunar tonsillitis was more common in such children (69.0%) compared with patients with EBV (44.7%). In this category of patients, the smallest number of children with catarrhal tonsillitis was observed at 7.0% compared with children who had a different etiology (EBV - 19.1%, HHV6-61.5%).

The species composition of the microbiocenosis of the palatine tonsil mucosa in children with IM showed an advantage of gram-positive (G+) coccal microflora presented by *Str. Pyogenes* that excreted from the mucous membranes of the palatine tonsils in 95.5% (105 patients). At the same time, the colonization

density of the bacteria in the main group was 3 times higher than in the control group (4.35 ± 0.19) lg CFU / ml and (1.38 ± 0.06) lg CFU / ml, respectively.

The rest of the Gr.(-) flora are represented by: *E.coli*, *Enterobacterspp.* And *K.pneumoniae* with high density of colonization.

The microflora colonizing the mucous membrane of the study group of patients with IM is characterized by a high level of resistance to antibiotics, including cefotaxime and clarithromycin, which are widely used in the clinic of infectious diseases of children. Of the antiseptic drugs used for mucosal sanitation, high activity against isolated strains of bacteria is characterized by surface-active compounds and among them the highest level has decamethoxin.

Patients with IM due to all lesions have mechanisms of local protection of the mucous membrane of the oropharyngeal zone, there are manifestations of local inflammation, the laboratory confirmation of which is the increase value of lactoferrin ($4107,2 \pm 117,8$) ng / ml and α -interferon-I ($27, 1 \pm 1.4$ pg / ml). Immunodeficiency syndrome is expressed in decrease value of TNF- α (9.96 ± 1.25 pg / ml), Ig A 0.19 ± 0.05 g / l and Ig A 0.32 ± 0.05 g / l, which is creating conditions for chronic inflammatory process.

Scientific novelty. Complex research of IM for children on the modern stage included the study of clinical displays of disease depending on an etiologic factor and age of children. There were the observed changes from the side of bacteriological and immunological indexes and possible approaches are reasonable in relation to the correction of the observed violations and treatment of such patients is optimized, by adding to the base chart of modern antiseptic.

The etiologic structure of IM is deciphered for children were on treatment in at Vinnytsya Regional Pediatric Infectious Hospital. Therefore, 47 children (42,7%) patients of IM, the etiological factor was Epstein-Barr virus (EBV). Cytomegalovirus (CMV) was found in 26.4% of cases (29 children). Herpes type 6 (HHV6) took place in 13 children, which was 11.8%. 9 children (8,2%) EBV is combined with cytomegalovirus (CMV), 12 patients (11.0%), IM was conditioned by a combination of EBV and HHV6 type.

The species composition of the microbiocenosis of the mucous membranes of the tonsils in pediatric patients IM. At the same time, revealed an increase in the proportion of organisms with high pathogenic potential (*Str.pyogenus*, *S. aureus*, *P.aeruginosa*) and a predominance of gram-negative bacterial flora, represented by enterobacteria (*E. coli*, *Enterobacter* and *Klebsiella*), which is not typical for this biotope.

Bacterial microflora isolated from inflamed mucous membranes of the tonsils of children with IM was characterized by different sensitivity to antibiotics. Microorganisms of the genus *Streptococcus* showed the highest sensitivity to Ceftriaxone, whereas bacteria of the genus *Staphylococcus* this level was shown towards oxacillin. Enterococci were sensitive to vancomycin, whereas microorganisms of the genus *Alkaligenes* to Cefazolin. When studying the antibiogram *Escherichia*, enterobacteria and *Klebsiella*, it was determined the absolute resistance to macrolides and high percentage of resistant strains to oxacillin. To cefuroxime, and Cefazolin was moderate sensitivity. Highly sensitive, these organisms have turned out to cefepime. Proven high sensitivity of selected microorganisms to antiseptic the Decamethoxinum.

For the first time in patients with IM was used the method of non-invasive sampling material - oropharyngeal secret with the purpose of determining therein the level of violations of such immunological parameters as lactoferrin, α -interferon-I, tumor necrosis factor- α and immunoglobulin A - serum and secretory. Lactoferrin in children with IM in responseto infectious process grew almost 5 times, which was aimed at reducing inflammation in the oropharynx. Appropriate was to increase in oropharyngeal secret of α -Interferon-I, while TNF- α decreased on the background of normal levels of Ig A and sIgA in oral fluid. Determined indicators may indicate a prolonged duration of the disease and the possible development of chronicity of the process in patients.

The practical value of the research results. Application of diagnostics methods of IFA and PCR is given by possibility to decrease a percent etiologic the deciphered not cases, but the found out the features of clinical symptomatic of IM

in dependence on etiology and age of sick children enable practical doctors in time to set the diagnosis of IM and appoint adequate treatment.

The conducted monitoring of the sensitivity of the selected bacterial microflora from the mucous membrane of palatal tonsils to the antibiotics and antiseptics gives an opportunity to appoint rational treatment of patients with IM, in which tonsillitis takes place with the set of bacterial factor.

The revealed changes of indicators of local immunity enable to predict the course of the disease and the feasibility of rehabilitation of children with IM, with the aim of preventing further cases of the disease.

Key words: children, infectious mononucleosis, oropharyngeal secret, microbiome, lactoferrin, α -interferon-I, TNF- α , decamethoxin, tonsillitis.

ЗМІСТ

	Стор.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	16
ВСТУП.....	17
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ПРОБЛЕМУ ІНФЕКЦІЙНОГО МОНОНУКЛЕОЗУ У ДІТЕЙ, ЙОГО ЕТІОЛОГІЮ, КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ ТА ЛІКУВАННЯ (<i>АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ</i>).....	25
1.1 Епідеміологія та етіологічні чинники інфекційного мононуклеозу у дітей.....	25
1.2 Клінічні особливості перебігу та діагностики інфекційного мононуклеозу у дітей	31
1.3 Підходи до лікування інфекційного мононуклеозу у дітей.....	37
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	42
2.1 Матеріали досліджень.....	42
2.2 Клінічна характеристика хворих.....	45
2.3 Методи досліджень та їх обґрунтування.....	50
2.3.1 Клінічні та загальноприйняті параклінічні методи досліджень.....	50
2.3.2. Мікробіологічні методи дослідження.....	51
2.3.3 Імунологічні методи досліджень.....	52
2.3.4 Метод статистичної обробки матеріалу.....	55
РОЗДІЛ 3 КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ХАРАКТЕРИСТИКА ІНФЕКЦІЙНОГО МОНОНУКЛЕОЗУ У ДІТЕЙ.....	56
3.1 Особливості розподілу дітей хворих на ІМ за віком та етіологічним чинником.....	56
3.2 Особливості клінічної маніфестації ІМ у дітей різного віку взаємності від моно- чи асоційованої форми.....	59

	14
3.3 Клінічна характеристика перебігу ІМ зумовленого моноформами.....	63
3.4 Асоційовані форми перебігу ІМ у дітей, особливості клінічної маніфестації у порівнянні з моноформами хвороби.....	77
3.5 Показники лабораторних досліджень у дітей хворих на інфекційний мононуклеоз.....	79
РОЗДІЛ 4 ХАРАКТЕРИСТИКА СТАНУ МІКРОБІОЦЕНОЗУ СЛИЗОВИХ ОБОЛОНОК ПІДНЕБІННИХ МИГДАЛИКІВ У ДІТЕЙ ХВОРИХ НА ІНФЕКЦІЙНИЙ МОНОНУКЛЕОЗ.....	
4.1 Видовий склад мікробіоценозу слизової оболонки піднебінних мигдаликів у дітей хворих на ІМ.....	83
4.2 Характеристика чутливості штамів мікроорганізмів, виділених зі слизових оболонок мигдаликів, хворих на ІМ дітей до протимікробних засобів.....	86
4.2.1 Характеристика чутливості виділеної мікрофлори до антибіотиків.....	86
4.2.2 Характеристика чутливості виділеної мікрофлори до антисептиків.....	95
4.2.3 Результати дослідження сумісного впливу антибіотиків і декаметоксину на мікрофлору слизової оболонки піднебінних мигдаликів у дітей хворих на ІМ (invitro!).....	98
4.3 Вивчення клінічної ефективності та можливість відновлення мікробіоценозу слизової піднебінних мигдаликів та стану місцевого імунітету ротової порожнини при застосуванні антисептика декаметоксину.....	101
РОЗДІЛ 5 СТАН МІСЦЕВОГО ІМУНІТЕТУ СЛИЗОВИХ ОРОФАРИНГЕАЛЬНОЇ ЗОНИ У ХВОРИХ НА ІНФЕКЦІЙНИЙ МОНОНУКЛЕОЗ ТА У ЗДОРОВИХ ДІТЕЙ.....	
	105

5.1	Визначення показників місцевого імунітету в орофарингеальному секреті у дітей із моно- та асоційованою формою ІМ, а також у залежності від віку.....	105
5.2	Визначення рівня імуноглобулінів в орофарингеальному секреті ухворих на ІМ та у здорових дітей.....	120
5.3	Визначення кореляційних зв'язків між концентрацією α -інтерферону-I, фактору некрозу пухлин- α , сироваткового та секреторного імуноглобуліну А в орофарингеальному секреті у здорових та хворих на ІМ дітей.....	127
РОЗДІЛ 6 ВИЗНАЧЕННЯ КЛІНІЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ АНТИСЕПТИКА ДЕКАМЕТОКСИНУ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ІМ У ДІТЕЙ.....		
6.1	Ефективність застосування антисептика декаметоксину у комплексному лікуванні хворих на інфекційний мононуклеоз, опираючись на клінічні та лабораторні показники.....	133
6.2	Обґрунтування необхідності застосування антисептика декаметоксину у комплексному лікуванні ІМ у дітей, опираючись на дані імунологічних та мікробіологічних досліджень.....	137
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ.....		149
ВИСНОВКИ.....		164
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....		167
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....		168
ДОДАТОК А.....		181
ДОДАТОК Б.....		182

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ВОКДІЛ	– Вінницька обласна клінічна дитяча інфекційна лікарня
ДН	- декаметоксин
ІМ	– інфекційний монопуклеоз
ІФА	– імуноферментний аналіз
ІХА	– імунохроматографічний аналіз
МБцК	– мінімальна бактерицидна концентрація
ПЛР	– полімеразно-ланцюгова реакція
ФНП- α	– фактор некрозу пухлин- α
СМV	- цитомегаловірус
ЕВV	– Епштейна – Барр вірус
ННV 6	– герпес 6 типу
НІV	– вірус імунодефіциту людини
IgA	– імуноглобулін А
Ig G	– імуноглобулін G
Ig M	– імуноглобулін M
sIgA	– секреторний імуноглобулін А

ВСТУП

Актуальність проблеми. В інфекційній паталогії людини серед маси захворювань все більшого значення набувають герпесвіруси (Богадельников І.В., 2016, FeiginRalphD., 2014, BowdenRaleighA., 2010). Не останнім серед них є вірус Епштейна-Барр (ВЕБ), який усе більше привертає увагу вітчизняних та іноземних учених, етіологічну роль якого доведено у виникненні ряду захворювань [116, 122, 130]. Серед цих хвороб неабияку цікавість представляє інфекція імунної системи – інфекційний мононуклеоз (ІМ) (Крамарев С.О., 2014, PapeschM., 2010, Sitki-GreenD.L., 2014). За даними ВООЗ щороку ВЕБ інфікується від 16 до 800 осіб на 100 тис. населення, більше 50% дітей перших 10 років життя; 80-90% дорослих мають специфічні до вірусу антитіла (АТ) як маркер попереднього інфікування [52, 74]. Від 50 до 75% випадків первинної EBV-інфекції у дітей супроводжуються проявами ІМ [119, 124]. Захворюваність на цю патологію невинно зростає як у всьому світі [98, 123], так і в Україні: протягом останніх 10 років вона зростає більше ніж удвічі (Маврутенков В.В., 2015, MaedaA., 2016), та складає більше 50% серед дитячого населення [41]. Показники захворюваності за останні два роки коливаються у межах 9,38-9,56 на 100000 дитячого населення [75]. Зазнає змін цей показник і серед дитячого населення м.Вінниці. Так, за останні 5 років приріст складає 48,9%. Ріст захворюваності можна пояснити появою нових сучасних методів дослідження, проведення яких стало можливим у приватних лабораторіях.

Інфекційний мононуклеоз (ІМ) часто має атиповий чи субклінічний перебіг, характеризується низкою патогномонічних симптомів, які маніфестують в умовах первинного та вторинного імунодефіциту [68, 81, 93]. Збудник захворювання характеризується довічною персистенцією в організмі людини із ризиком реактивації вірусу, розвитком лімфопроліферативних та злоякісних захворювань (Возіанова Ж.І., 2012; Исаков В.А., 2006; Малый

В.П., 2008).

До останнього часу розвиток ІМ пов'язували виключно з вірусом Епштейна-Барр (EBV). З появою сучасних методів діагностики стало зрозумілим, що ІМ, окрім EBV, може бути викликаний і іншими збудниками, переважно представниками родини герпесвірусів (CMV, HHV6 типу), які зумовлюють особливості специфічної клінічної симптоматики [38, 90]. Носіями цих вірусів є більше 90% населення світу, однак, гостра форма захворювання більше характерна для дитячого віку [96, 134]. Разом із тим, мононуклеозоподібний синдром можуть викликати і віруси герпесу людини 8-го типу (HHV-8), та віруси простого герпесу 1-го та 2-го типу (HSV-1, HSV-2) [35]. Для збудників ІМ характерними є багаточисельність шляхів передачі, загальна варіабельність, убіквітарність, висока контагіозність, латентність, низька імуногенність, тропність до шкіри та слизових, клітин нервової та імунної системи, вісцеротропність, асоціація з розвитком хронічних рецидивуючих запальних процесів, онкогенність та відносна резистентність до терапії [22, 26]. Однак, у 32% випадків причину захворювання встановити не вдається [67]. Тому і виникла нагальна потреба у вивченні клінічної симптоматики ІМ різної етіології у дітей.

Різноманітність клінічної картини ІМ обумовлена, перш за все, індивідуальною особливістю імунної реакції, а також специфічною тропністю EBV до ретикуло-ендотеліальної та лімфатичної системи (Боковой А.Г., 2006; Kimura Н., 2006). Персистуючи не лише в В-лімфоцитах (де збудник взаємодіє із специфічними рецепторами CD21), але й у першу чергу, персистенція в Т-лімфоцитах та природніх кіллерах (NK-клетках) призводить до продукції ряду цитокінів: інтерлейкіна-1- β (ІЛ-1 β), інтерферона $-\gamma$, фактора некрозу пухлин $-\alpha$ (ФНП- α), що опосередковано призводить до активації тканинних макрофагів та продукції прозапальних цитокінів: ІЛ – 1, 6, 10 [115, 133]. Гіперпродукцією останніх і пояснюється різноманітність клінічних проявів [87].

Основними клінічними проявами захворювання є висока температура

тіла, збільшення всіх груп лімфатичних вузлів, печінки та селезінки. Разом із тим, одним із яскравих проявів захворювання є також тонзиліт, який може бути як катаральним, фолікулярним, так і лакунарним. У розвитку тонзиліту важливе значення має прямий деструктивний вплив герпесвірусів у вхідних воротах інфекції, а також діяльність бактеріальної флори, що густо заселяє слизову оболонку ротоглотки [3].

На сьогодні малодослідженим є видовий склад бактеріальної мікрофлори, яка колонізує скомпromетовану вірусним інфекційним процесом слизову оболонку ротової порожнини, це ускладнює визначення пріоритетної ролі вірусної чи бактеріальної етіології складових у виникненні місцевих патологічних змін. Відсутня інформація щодо чутливості та резистентності цієї мікрофлори до сучасного арсеналу протимікробних засобів (Нікіфорова Т.О., 2010, Дикий О.Б., 2010), тому це питання також потребує вивчення.

Зміни у системному імунітеті обумовлені імуносупресією при ІМ. Вони проявляються лімфоцитарним типом лейкоцитозу, супресією Т-клітинної ланки імунітету, підвищенням вмісту імуноглобулінів усіх класів у крові. Вочевидь, показники місцевого імунітету також зазнають змін, що зменшують бар'єрну функцію слизових оболонок і дають можливість реалізації патогенного потенціалу бактеріальної мікрофлори[60].

Однак, показники стану місцевого імунітету слизової оболонки орофарингеальної зони мало досліджені та потребують додаткового вивчення (Савичук Н.О. та ін., 2010).

Класичні схеми лікування ІМ вбачають застосування симптоматичного лікування та лише в разі приєднання бактеріальних ускладнень рекомендовано певні групи антибактеріальних засобів. Специфічні протигерпетичні препарати мають лікувальну ефективність досить низьку, оскільки у патогенезі захворювання значну питому вагу складають імунопатологічні механізми. Системне застосування антибіотиків з метою пригнічення активності бактеріальної мікрофлори може бути ефективним тільки якщо ґрунтується на результатах постійного моніторингу

резистентності. Методи місцевої санації уражених запаленням слизових оболонок не передбачені протоколами лікування і потребують наукового обґрунтування.

Таким чином, у актуальній для сучасності проблемі ІМ залишається досить великий перелік питань, що потребують вирішення.

Зв'язок проблеми з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота є фрагментом наукової праці кафедри дитячих інфекційних хвороб Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова «Сучасні аспекти етіології, патоморфології, клініки, діагностики та лікування вірусних інфекцій у дітей», номер державної реєстрації 0109V004521.

Мета дослідження–підвищити ефективність лікування ІМ у дітей на основі вивчення особливостей клінічної маніфестації, мікробіоценозу і показників імунітету слизової оболонки орофарингеальної зони.

Для досягнення мети потрібно було вирішити такі **завдання**:

- 1) з'ясувати етіологічну структуру ІМ у дітей;
- 2) вивчити особливості клінічної симптоматики сучасного перебігу ІМ в залежності від віку дітей і моно-таасоційованих форм захворювання;
- 3) проаналізувати видовий склад бактеріальної мікрофлори, що колонізує слизову піднебінних мигдаликів у дітей хворих на ІМ та вивчити її чутливість до сучасного арсеналу антибіотиків та антисептиків;
- 4) дослідити показники стану місцевого імунітету слизових орофарингеальної зони у дітей хворих на ІМ у залежності від віку та форм захворювання;
- 5) з'ясувати кореляційні зв'язки між основними показниками місцевого імунітету слизових орофарингеальної зони у дітей;
- 6) вивчити клінічну ефективність удосконаленої схеми лікування ІМ із урахуванням мікробіологічних та імунологічних досліджень стану слизових орофарингеальної зони.

Об'єкт дослідження-інфекційний моноклеоз у дітей.

Предмет дослідження-клініко-лабораторна характеристика хворих на ІМ, стан місцевого імунітету слизових оболонок орофарингеальної зони, бактеріальна мікрофлора слизових мигдаликів та її чутливість до протимікробних засобів, розробка раціональної схеми лікування із застосуванням сучасного антисептика.

Методи дослідження: загальноклінічні (загального аналізу крові, загального аналізу сечі), інструментальні (ультразвукового дослідження органів черевної порожнини), імунологічні (визначення сироваткового ІgА та секреторного ІgА, фактору некрозу пухлин- α (ФНП- α), α -інтерферону-I та лактоферрину в орофарингеальному секреті), мікробіологічні (бактеріологічний посів виділень із слизової піднебінних мигдаликів), серологічний метод (ІgМ CMV, Іg G CMV, Іg М EBV, Іg G EBV, Іg G HHV6 методом ІФА), молекулярно-генетичні (методом ПЛР ДНК EBV, CMV, HHV6 типу у крові), статистичні.

Наукова новизна дослідження. Проведено комплексне дослідження інфекційного мононуклеозу у дітей на сучасному етапі, яке передбачало вивчення клінічних проявів захворювання залежно від етіологічного чинника, віку дітей, бактеріологічних та імунологічних показників; обґрунтовано можливі підходи щодо корекції виявлених порушень та оптимізовано лікування таких хворих, шляхом використання сучасного антисептика.

При вивченні етіологічної структури ІМ у дітей доведено, що окрім EBV захворювання може викликатися CMV та HHV6 типу. Разом з тим встановлено, що ІМ може бути зумовлений не лише одним типом герпесвірусу, а й їх поєднанням.

Встановлено, що серед факторів, які сприяють важкості перебігу ІМ у дітей, зміни мікробного пейзажу слизових оболонок піднебінних мигдаликів. Дисбіотичні порушення характеризуються збільшенням питомої ваги мікроорганізмів як Гр.(+) (*Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Enterococcus*), так і Гр.(-) (*Alcaligenes*, *Pseudomonas*, *Enterobacter*, *Escherichia*,

Klebsiella) з високою щільністю колонізації і низькою чутливістю до сучасних антибактеріальних засобів, які найчастіше використовуються при ІМ у дітей, серед них: цефотаксиму, цефуроксиму, азитроміцину та кларитроміцину. Доведено високу чутливість виявленої мікрофлори до сучасного антисептика декаметоксину.

Вперше у дітей різного віку з моно-та асоційованими формами ІМ проведено комплексне дослідження стану місцевого імунітету з визначенням лактоферрину, α -інтерферону-I, ФНП- α , Ig A та sIg A в орофарингеальному секреті. Встановлено, що одним із критеріїв важкості перебігу ІМ у дітей є підвищення у 5 разів лактоферрину і вдвічі α -інтерферону-I. Ці рівні залишалися аберантними у хворих після завершення лікування при знижених показниках ФНП- α (1,89 [1,57-2,21] пг/мл) та нормальному рівні IgA (0,12 [0,06-0,18] г/л) та sIg A (0,27[0,23-0,31]) в ротовій рідині. Визначені показники можуть вказувати на затяжний перебіг захворювання та можливий розвиток хронізації процесу у пацієнтів.

Практичне значення отриманих результатів. Застосування таких сучасних методів діагностики, як ІФА та ПЛР, дає можливість покращити розшифровку етіологічної структури ІМ у дітей.

Виявлені на сучасному етапі особливості клінічної симптоматики ІМ у залежності від етіології та віку хворих дітей дають можливість практичним лікарям вчасно встановити діагноз ІМ та призначати адекватне лікування.

За допомогою проведеного моніторингу чутливості виділеної бактеріальної мікрофлори зі слизової піднебінних мигдаликів до антибактеріальних препаратів стало можливим в лікуванні хворих на ІМ, у яких має місце тонзиліт із встановленим бактеріальним чинником, призначати раціональні антибіотики, а виявлені зміни показників місцевого імунітету дають змогу прогнозувати перебіг хвороби та доцільність реабілітації дітей, які перенесли ІМ, з метою запобігання повторних випадків захворювання.

Отримані клінічні докази ефективності декаметоксину у лікуванні

хворих на ІМ дозволили вдосконалити їх патогенетичну терапію, що підтверджено деклараційним патентом України (№69854 UA, МПК А61К 31/14; заявник та патентовласник ВНМУ ім. М.І. Пирогова – заявл. 30.11.2011; опубл. 10.05.2012, Бюл. №9 Ковальчук В.П., Палій Г.К., Гріжимальська К.Ю., Андрушкова О.О., Фоміна Н.С., Бобрук С.В., Трет'яков М.С., Палій Д.В.).

Шляхом упровадження в медичну практику зазначеного антисептика вдалося зменшити тривалість таких симптомів захворювання, як гіпертермії, проявів тонзиліту, а також скоротити тривалість застосування симптоматичних засобів та перебування у стаціонарі хворих на ІМ.

Впровадження результатів дослідження в практику. Результати дослідження впроваджено в практику Вінницької обласної клінічної дитячої інфекційної лікарні, Житомирської обласної дитячої клінічної лікарні, Коростишівської, Андрушівської та Любарської центральних районних лікарень. Отримані дані використовуються у навчальному процесі Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова на кафедрі дитячих інфекційних хвороб.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням автора. Дисертантом визначено напрямки наукового дослідження, сформульовано мету та завдання дослідження, окреслено обсяг лабораторного обстеження. Здійснено аналітичний огляд літератури, патентний пошук за темою дисертації, розроблено та заповнено карти обстеження дітей хворих на ІМ. Особисто проведено клінічну частину роботи, яка передбачала детальний збір анамнезу, повний клінічний огляд, комплексне обстеження і лікування хворих. Також здійснено забір та підготовку клінічного матеріалу для запланованих досліджень: мазків з слизової піднебінних мигдаликів для бактеріологічного та орофарингеального секрету з метою проведення імунологічного дослідження. Мікробіологічне дослідження проводилось на базі акредитованої мікробіологічної лабораторії кафедри мікробіології Вінницького національного медичного університету

ім. М.І. Пирогова. Орофарингеальний секрет досліджувався в лабораторії патофізіології та імунології при інституті отоларингології м. Київ. Автором створено базу даних, здійснено обробку результатів дослідження, їх логічний та статистичний аналіз, написано всі розділи дисертації, спільно з науковим керівником сформульовано та обґрунтовано висновки і практичні рекомендації. Здобувачем оформлено дисертацію та автореферат. Усі розділи дисертації висвітлено у фахових журналах, рекомендованих ДАК України.

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертації доповідалися та обговорювалися на науково-практичній конференції за участю міжнародних спеціалістів «Актуальні питання стратегії, тактики застосування та дослідження антибіотиків, антисептиків, дезінфектантів» (м. Вінниця, 2012, 2016), на XIII з'їзді товариства мікробіологів України ім. С.М. Виноградського (Ялта, 2013 р.).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 11 наукових робіт: 4 статті у виданнях, що входять до переліку наукових фахових видань України, з них 1 – одноосібна; 1 стаття – у зарубіжному фаховому виданні, 5 наукових праць надруковано в збірниках матеріалів науково-практичних конференцій та з'їздів. Отримано 1 деклараційний патент України на корисну модель.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена на 183 сторінках друкованого тексту, складається із вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, із них 101 кирилицею та 34 латиницею. Робота ілюстрована 53 таблицями та 19 рисунками.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ПРОБЛЕМУ ІНФЕКЦІЙНОГО МОНОНУКЛЕОЗУ У ДІТЕЙ, ЙОГО ЕТІОЛОГІЮ, КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ ТА ЛІКУВАННЯ (АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Епідеміологія та етіологічні чинники інфекційного мононуклеозу у дітей

Понад 130 років пройшло з дня першого повідомлення російського педіатра М.Ф. Філатова про інфекційний мононуклеоз (ІМ) – захворювання, яке автор назвав «ідіопатичне запалення шийних залоз». Полісимптомність цієї нозології та труднощі диференціальної діагностики яскраво ілюструє наявність великої кількості назв (більше ніж 60), які в різні роки було дано цьому захворюванню.[23, 109]. У 1889 р. Пфейффер назвав захворювання «залозиста лихоманка», а у 1920 р. Sprunt описав захворювання з бластоподібними клітинами крові і дав назву «інфекційний мононуклеоз». Шульц у 1922 р. – «моноцитарна ангіна». Та лише у 1995 р. у Міжнародну статистичну класифікацію хвороб і проблем, пов'язаних із здоров'ям десятого перегляду (МКХ-10) (ВОЗ Женева, 1995) ІМ включено в рубрику В 27, де поняття ІМ об'єднує такі хвороби як залозиста лихоманка, моноцитарна ангіна, хвороба Пфейффера, що існували раніше.

Актуальність проблеми інфекційного мононуклеозу зумовлено високою інфікованістю населення світу герпесвірусами, поліорганичним ураженням, великою варіабельністю клінічного перебігу хвороби та складністю специфічної діагностики [5, 9]. Здатність збудників уражати імунну систему та призводити до значного імунодефіциту на фоні позитивної персистенції давно настановує науковців віднести ІМ до імунопатології[120].

Джерелом інфікування є орофарингеальний секрет, який виділяє

хворий або вірусоносії. Механізм передачі повітряно-краплинний. Вірус потрапляє до організму з інфікованою ротовою рідиною під час поцілунків («хвороба поцілунків» або «брудних склянок»). Діти можуть заражатися вірусами через іграшки, предмети побуту, а також гемотрансфузійним та статевим шляхом[79].

Первинне інфікування у 60–90 % відбувається в ранньому дитячому віці [53]. На інфекційний мононуклеоз серед населення світу у 65– 80% хворіють саме діти різного віку, виняток становлять діти перших 6-7 місяців життя, які захищені материнськими антитілами [79].

Інфекційний мононуклеоз (ІМ) часто має атиповий чи субклінічний перебіг. Велика варіабельність клінічного перебігу хвороби та складність специфічної діагностики, зумовлює значний відсоток діагностичних помилок.Різноманіття клінічних проявів спонукає науковців до всебічних досліджень цього захворювання [9]. Одним із головних завдань у вирішенні проблеми стало визначити етіологічний чинник.

На сьогоднішній день вважається доведеною етіологічна роль у розвитку ІМ вірусів родини *Herpesviridae*. Родина нараховує понад 100 представників, із яких 8 типів патогенні для людини [32]. Усім патогенним для людини представникам притаманний персистентний спосіб існування у макроорганізмі, що вдало описується формулою «раз інфікований – інфікований довічно». За генетично-молекулярними характеристиками родину поділяють на три підродини α , β та γ . Етіологічне значення у розвитку ІМ мають представники підродин *Betaherpesvirinae* та *Gammaherpesvirinae*, спільною характеристикою яких є лімфотропність.

Пошуки збудника захворювання довгий час були безуспішними. Та лише в 1964 р. Epstein і Barr виділили із клітин злоякісної лімфоми Беркітта вірус, що був названий на честь учених-вірус Епштейна та Барр (EBV) [89, 124]. Через чотири роки після внутрішньолaboratorного спалаху інфекційного мононуклеозу серед співробітників однієї з лабораторій США, які вивчали онкогенність EBV, Генле було встановлено причинний

взаємозв'язок між вірусом та інфекційним мононуклеозом[116, 122, 127].

Найвищу питому вагу у етіологічній структурі ІМ має представник підродини *Gammaherpesvirinae*, вірус герпесу людини IV типу – вірус Епштейн-Барр, віднесений до самостійного роду *Lymphocryptovirus*. ІМ спричинений EBV, привертає увагу як лікарів практичної охорони здоров'я, так і науковців [57, 109]. За даними ВООЗ, щороку EBV інфікується від 16 до 800 чоловік на 100 тисяч населення, понад 50 % дітей перших 10 років життя і 80–90 % дорослих мають специфічні до вірусу антитіла як маркер попереднього інфікування [72, 107]. Рівень інфікованості дорослого населення України – майже 100%, а дитячого – більше ніж 50 % [21, 84]. У представників заможних шарів населення в економічно розвинутих країнах інфікування відбувається частіше всього у віці 14-15 років, а населення країн, що розвиваються, вже до 3-5 років інфіковано на 70-100% [53].

Геном вірусу представлений ДНК, яка кодує понад 100 білків. Вірус нестійкий у зовнішньому середовищі, швидко інактивується. На сьогодні відомо два типи вірусу: EBV-1 та EBV-2, які відрізняються біологічними особливостями, географічним та етнічним поширенням [25]. EBV є нестійким ДНК-вірусом, який не може довго вижити поза живим організмом, маючи за резервуар людину та кілька видів приматів. Збудник виділяється у невеликій кількості ротовою рідиною, чим і пояснюється низька контагіозність ІМ.

Як і для всіх герпесвірусів, для EBV характерні літична (реплікативна) та латентна стадії існування [25]. Первинного ураження вірусом зазнають клітини ротового епітелію. Після того, як EBV потрапить на слизові оболонки ротоглотки, він інфікує епітеліальні клітини, чим пояснюється розвиток симптомів тонзиліту [1]. Надалі в патологічний процес залучаються слинні залози, по мірі подальшого розповсюдження збудника, враження зазнають усі лімфоїдні органи: лімфовузли, печінка, селезінка. Розвивається вірусемія, під час якої інфікуються В-лімфоцити. Однак реплікації збудника у цих клітинах не відбувається [1]. Трансформуючий вплив EBV виявляється

посиленою проліферацією В-лімфоцитів, які, будучи маркованими вірусними антигенами, стають мішенню для ефекторних імуніцитів. Початок реплікації вірусів провокує імунну відповідь як зі сторони клітинної, так і гуморальної ланки імунітету. Основним механізмом, що обмежує реплікацію вірусів є клітинні фактори. Внаслідок масивного викиду прозапальних цитокінів та розвитку синдрому системної запальної відповіді, виникають більшість симптомів хвороби – лихоманка, загальна слабкість, тощо [25].

Останні повідомлення містять інформацію про можливе інфікування вірусом Т-лімфоцитів, клітин природних кілерів, макрофагів, клітин гладеньких м'язів, ендотелію[44, 45, 125]. Вірус викликає досить суттєві і тривалі зміни структурно-метаболических і функціональних властивостей клітин лімфоцитарного ряду. Це проявляється стимуляцією В-ланки імунної системи і моноцитів, пригнічуючи при цьому функціональну активність Т-лімфоцитів[45]. У результаті враження клітин імунної системи може відбуватися порушення їх функцій, а також активування аутореактивних клонів, що призводить до запуску аутоімунних процесів [22, 45]. На сьогодні доведено, що в основі імунодефіциту, викликаного EBV лежить здатність вірусів, які активно реплікуються, виробляти білки, що блокують рецептори першого та другого класів системи головного комплексу гістосумісності (HLA). Це призводить до руйнації каскаду передачі сигналів проліферації і диференціації в усій системі специфічної імунної відповіді [130]. Після зараження EBV довічно персистує у В-лімфоцитах та епітеліальних клітинах носоглотки [25]. Можливість довічної персистенції вірусу в організмі, попри ефективність імунної відповіді при первинній інфекції, обумовлено властивостями вірусу уникати дії деяких імунних механізмів. Вірус продукує білки з властивостями цитокінів та цитокінових рецепторів, що модулюють імунну відповідь і сприяють персистенції вірусу в організмі [61]. Відомо, що найближчі та віддалені наслідки гострої інфекції, викликані EBV, залежать від наявності та ступеня вираженості імунної дисфункції, генетичної схильності до тих чи інших EBV-асоційованих захворювань, а також від дії

зовнішніх факторів (стреси, інфекції, оперативні втручання, несприятливі фактори довкілля, тощо), які негативно впливають на імунну систему [90].

Зі збільшенням можливостей вірусології та імунології, стало зрозумілим, що подібні патологічні зміни, окрім EBV, можуть викликати інші представники родини герпесвірусів [115]. І, якщо раніше, щоб не плутати з EBV-інфекцією, подібну патологію, зумовлену іншими лімфотропними вірусами описували як мононуклеозоподібний чи мононуклеозний синдром [38], то останнім часом усе частіше в літературі зустрічаються рекомендації об'єднати їх під загальною назвою «ІМ», додаючи етіологічну розшифровку [33].

До групи β -герпесвірусів, які здатні викликати ІМ, належить вірус герпесу людини V типу – цитомегаловірус (CMV). Він повільно розмножується в клітинах, викликає цитомегалію (гігантоклітинний метаморфоз), здатний до персистенції в епітеліоцитах слинних залоз і ниркових каналців, гепатоцитах. Вважається, що до 50-ти річного віку 75% людей стають інфікованими CMV [39]. Зараження у постнатальному періоді майже завжди є безсимптомним. Специфічних проявів реактивації CMV у вірусоносіїв невідомо. Клінічне значення CMV має як збудник патології плоду і новонароджених у наслідок трансплацентарного зараження [120].

Разом з тим, в останні роки з цитомегаловірусом пов'язують від 12% до 30% випадків ІМ, негативного по притаманних для цієї хвороби гетерофільних антитілах. Перші повідомлення про CMV–мононуклеоз з'явилися у Великобританії у 1965-1966 роках у роботах S. Lamb зі співавторами (E. Klemola, L. Kaariainen). Тоді був описаний ІМ у дорослих, що розвинувся після переливання крові під час операцій на серці [67].

Приблизно такий же відсоток (близько 12-30%) випадків ІМ пов'язують із відкритим в 1986 році у США вірусом герпесу людини 6 типу (HHV 6) [20]. Вірус був виділений групою американських учених із лімфоцитів периферичної крові хворих, що мали лімфопроліферативні захворювання [20]. В 1987-1988 рр. було доведено тропність виділеного

вірусу до Т-лімфоцитів та клітин моноцитарно-макрофагального ряду. На відміну від EBV, інфікуючи В-лімфоцити HHV 6 у них реплікується і визріває [20].

Сероепідеміологічні дослідження показали, що HHV 6 має широке розповсюдження. Інфікування відбувається у перші роки життя [2]. Найбільша частка хворих дітей припадає на вік від 3 до 6 років. У цей період уже відсутні материнські антитіла. У віці від 6 до 17 років з'являються власні імунні комплекси, здатні захистити організм від повторного прояву HHV 6 [66], тому в цей період і найменше число хворих із ІМ зумовлений цим вірусом.

Існують дані, що вказують на участь HHV 6 типу в розвитку злоякісної В-клітинної лімфоми, саркоїдозу, синдрому Шегрена, лімфогранулематозу, аутоімунного тиреоїдиту. HHV 6 типу вважають збудником поширеної дитячої інфекції з легким перебігом псевдокраснухи [66]. Висип є наслідком пошкодження ендотелію судин імунними комплексами, які утворюються при призначенні антибіотиків при ІМ [20]. Також, має місце пряма цитопатична дія вірусу на ендотелій судин із розвитком шкірного васкуліту [66].

Тропність HHV 6 типу до лімфоїдних та гліальних клітин указує на його можливе етіологічне значення в індукції лімфопроліферативних захворювань, у тому числі інфекційного мононуклеозу [66].

Нажаль, розшифровка етіологічної структури ІМ залишається недосконалою, а іноді навіть недоступною. Перебіг, вихід та наслідки, хоча і значною мірою залежать від етіології збудника – досить непередбачувані. Окрім того, актуальність проблеми, що досліджується, зумовлено легкістю зараження, часто субклінічним недиагностованим перебігом та довічною персистенцією герпесвірусів. Відсутність настороги лікарів у відношенні перебігу ІМ призводить до частих діагностичних помилок при первинному зверненні по медичну допомогу.

1.2 Клінічні особливості перебігу та діагностики інфекційного мононуклеозу у дітей

Сучасний підхід до визначення інфекційного мононуклеозу неоднозначний та враховує багато факторів. Перш за все, це синдромокомплекс, обумовлений неспецифічною маніфестною реакцією ретикулоендотеліальної системи у відповідь на зараження вірусами сімейства *Herpesviridae* (EBV, CMV, HHV6 типу та ін.). Аналогічні прояви реагування організму можна спостерігати при зараженні вірусом імунодефіциту людини (HIV), аденовірусами, ієрсиніями, токсоплазмами, тощо [7]. Тому виникла нагальна потреба в описанні клінічної симптоматики ІМ на сучасному етапі, враховуючи всі особливості його перебігу.

Інфекційний мононуклеоз традиційно вважають лімфопроліферативним захворюванням доброякісного характеру, що протікає циклічно [108]. Виділяють гострий перебіг хвороби – до 3 місяців, затяжний – до 6 міс. та хронічний – більше 6 міс[21, 40, 62, 108]. Діагноз інфекційного мононуклеозу встановлюють по наявності типових клінічних симптомів, змін у загальному аналізі крові, даних УЗД, а також за допомогою імуноферментного дослідження сироватки крові (IgM, IgG) та молекулярно-генетичного методу – ПЛР (полімеразно-ланцюгова реакція, за допомогою якої знаходять ДНК збудника), які дають нам можливість виділити етіологічний чинник хвороби.

Клінічна картина інфекційного мононуклеозу неодноразово описувалась у літературі, однак детальний опис симптомів захворювання та їх сукупності вперше відноситься до 1970-1975 рр. Та з того часу клінічні прояви ІМ зазнали суттєвих змін, що й призводить до постійного дослідження науковцями даного захворювання.

Серед основних симптомів хвороби виділяють тривалу лихоманку, системну лімфаденопатію, гострий тонзиліт, аденоїдит, гепатоспленомегалію[93]. Типовими також є характерні гематологічні зміни

у вигляді лейкоцитозу, лімфоцитозу, моноцитозу та наявності специфічних клітин – атипових мононуклеарів [42]. Початок захворювання може бути гострим або поступовим.

Температура тіла у дітей хворих на ІМ упродовж перших 2–5 днів частіше буває субфебрильною, а у період розпалу піднімається вище 38 °С (у 83 % дітей) і утримується упродовж перших 2-х тижнів хвороби, іноді – 1 місяць [8, 59]. Утруднене носове дихання притаманне клініці хвороби і спостерігається у всіх дітей хворих на ІМ [13]. У більшості хворих воно помірне, інколи супроводжується слизовими виділеннями з носа. Храп під час дихання вночі характерний для половини дітей [52, 59].

У всіх дітей визначається яскрава розлита гіперемія зіву [13]. У більшості хворих встановлено явище тонзиліту, частіше лакунарного, рідше – фолікулярного. Виникнення тонзилітів може бути обумовлене порушенням біологічних процесів у піднебінних мигдаликах, де для цього є всі необхідні умови: глибокі й розгалужені лакуни, щільові ходи, що порушують дренажні процеси [1].

Запальні зміни у слизовій оболонці ротоглотки також обумовлені посиленням продукції медіаторів запалення, стимуляцією чутливих нервових закінчень, розширенням кровоносних судин і збільшенням їх проникливості, клітинною інфільтрацією. У розвитку цих процесів, безумовно, провідну роль відіграє активізація опортуністичної бактеріальної мікрофлори, що завжди щільно заселяє слизові оболонки ротоглотки, на тлі імунодефіциту, обумовленого герпесвірусною інфекцією [63,64]. Серед мікробних збудників гострих інфекційних захворювань лімфоїдного кільця одне з чільних місць займають стрептококи [18, 65].

Аналіз мікробного пейзажу слизової оболонки піднебінних мигдаликів у дітей хворих на ІМ показує про наявні суттєві зміни в біоцинозі. Мікрофлорою, що превалює, є грампозитивна – стрептококи та стафілококи (*Str.pneumoniae*– у 28,2 %, *Str.pyogenes*– у 15,6 %, *S.aureus*– у 4,5 %) [12, 41]. Ці умовно-патогенні для слизових оболонок ротової порожнини збудники на

тлі відміченого в обстежених дітей зниження фагоцитарної активності нейтрофілів стають чинниками бактеріального ураження мигдаликів, обтяжуючи перебіг основного захворювання [41]. Слід відмітити, що в розвитку та підтриманні запального процесу у мигдаликах вирішальну роль відіграють не тільки мікроорганізми, а й порушення захисних механізмів мигдаликів, зміни загальної реактивності й сенсibiliзації організму дитини [40, 74, 83].

Часто антибактеріальна терапія, у зв'язку з тонзилітом у таких дітей, сприяє розвитку синдрому екзантеми, особливо коли хворим призначається терапія бета-лактамами антибіотиками. Токсико – алергічний дерматит з'являється на 3-7 добу прийому препарату і являє собою дрібно краплинну та папульозну екзантему. Причиною появи висипу є адсорбція циркулюючих імунних комплексів, що утворюються на стінках малих артеріол [17]. Він вкриває усе тіло, супроводжується свербіжем і зникає через 10-17 днів. Дуже рідко спостерігається пігментація [17].

Окрім нашарувань, у дітей відмічається гіпертрофія піднебінних мигдаликів. Згідно протоколів надання медичної допомоги хворим із гіпертрофією піднебінних мигдаликів, дітей розділяють на групи за ступенем. Першу ступінь мають хворі, у яких мигдалики розташовані на рівні передніх піднебінних дужок, другу – мигдалики на половині відстані від краю передньої піднебінної дужки до середньої лінії зліва, та коли мигдалики торкалися один одного – це відповідно була III ступінь. Слід зауважити, що у дітей, які мали III ступінь гіпертрофії піднебінних мигдаликів спостерігається аналогічне збільшення аденоїдних розрощень (аденоїдні вегетації). Це суттєво впливає на перебіг хвороби, значно погіршуючи загальне самопочуття цих дітей.

Пастозність підшкірної жирової клітковини в ділянці шиї та обличчя, в місці проекції лімфатичних вузлів, спостерігається у половини хворих дітей, а всі випадки хвороби характеризуються лімфаденопатією: частіше за все – це збільшення потиличних лімфатичних вузлів [63]. Значно більшими стають

задньошийні та нижньощелепні лімфатичні вузли, досягаючи розмірів до 5 см. Пахові та пахвинні вузли візуалізуються у розмірах із горошину [21,52].

Збільшення печінки та селезінки – один із кардинальних синдромів ІМ [100]. Враховуючи вікові особливості цих органів [10], слід відмітити, що при ІМ розвивається гепатоспленомегалія. На думку більшості учених, у дітей дошкільного віку з ІМ вона зустрічається в 100% [41]. Разом зі цим при ІМ спостерігаються зміни функціональних проб печінки та розвиток синдромуцитолізу [41]. У всіх хворих печінка виступає з-під реберної дуги по середньоключичній лінії на 1-5 см. Її консистенція еластична та щільно еластична. Нижній полюс селезінки – на 0,5-4 см нижче реберної дуги щільно еластичної консистенції. Печінка та селезінка часто щільні, безболісні при пальпації. Їх розміри досягають максимуму на 5-10 день хвороби. Тоді край печінки стає більш щільним, гострим, іноді заокругленим. Помірно виражений біль у животі частіше відмічається у невеликого відсотка дітей, з локалізацією в епігастральній ділянці і в правому підребер'ї [41].

Суттєвих змін під впливом хвороби також зазнає і периферична кров. Клініко-гематологічна маніфестація інфекційного мононуклеозу супроводжується нейтропенією у дітей усіх вікових груп [6]. Ймовірно, на фоні герпетичної інфекції відбувається посилення апоптичного потенціалу фагоцитуючих клітин [6]. Морфологія лімфоцитів вивчена й описана вченими Паулем і Буннелем. Вони виявили у сироватці хворих на ІМ антитіла, здатні вступати в неспецифічну реакцію з еритроцитами різних тварин. Їх назвали гетерофільними антитілами [89]. На сучасному етапі вони виявляються у 78% хворих на ІМ та мають назву «атипові мононуклеари» [6, 40].

Період ранньої реконвалесценції у хворих дітей розпочинається в кінці другого – на початку третього тижня захворювання. Поступово зникають ознаки захворювання, нормалізуються показники крові. У більшості дітей ІМ проходить без особливостей: усі клінічні ознаки зникають або зазнають значного зворотнього розвитку через 3 –4 тижні хвороби, рідше – на 2-му

тижні захворювання [24]. Гостра форма ІМ зазвичай має сприятливий перебіг, проте не завершується повною елімінацією збудника із організму людини. У подальшому інфекційний процес набуває латентного характеру, який може не мати жодних проявів майже все життя людини. Та деякі випадки захворювання можуть мати розвиток загрозливих ускладнень (міокардит, полінейропатія, тромбоцитопатія), а у імуноскомпрометованих дітей часто має місце генералізація процесу, небезпечні наслідки хвороби у вигляді лімфопроліферативних захворювань та автоімунних станів [110]. Тому діти які перенесли ІМ, потребують нагляду в амбулаторних умовах, а іноді й доліковування.

Діагностика ІМ базується на поєднанні даних клініко-лабораторних показників. Для підтвердження етіології захворювання використовують імуно-ферментний аналіз –ІФА (визначення маркерів ІgМ, та ІgGEBV, CMV та HHV 6 типу) [94]. Молекулярно-генетичним методом ведеться контроль та підрахунок кількості копій збудника за допомогою полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР). EBV має специфічні антигени: капсидний (VCA), ядерний (NA), ранній (EA), мембранний (MA). Час появи та біологічна значущість цих антигенів різняться[41]. Знання терміну появи різних антигенів та виявлення антитіл до них дають можливість діагностувати з достатньою вірогідністю фази хвороби: гостру, латентну та хронічну активну EBV–інфекцію[41]. Після первинного інфікування спочатку з’являються антитіла до ранніх антигенів (EA, VCA), потім – до ядерного (NA). Уже в гостру фазу хвороби в пацієнтів реєструються ІgМ до раннього та капсидного антигена. Саме ці антитіла є маркерами гострої форми інфекційного мононуклеозу [41, 55].

На 2-3 тижні хвороби з’являються ІgG до EA та VCA. При цьому антитіла класу G до VCA зберігаються протягом усього життя, а до EA — протягом 6 місяців поступово зникають із крові. Слід зазначити, що першими руйнуються ІgМ, але в деяких пацієнтів вони можуть виявлятися до 3 і більше місяців [41]. Крім того, реактивація EBV–інфекції може

супроводжуватися повторною появою IgM до VCA. Антитіла до ядерного антигена з'являються пізніше за інших – через 3-6 місяців після інфікування. Таким чином: наявність лише IgM до EA та VCA свідчить про гостру форму первинного інфікування EBV- інфекційний мононуклеоз; наявність лише IgG до VCA та NA – про перенесений інфекційний мононуклеоз; виявлення і IgG до NA, і IgM до VCA – про реактивацію хронічної EBV-інфекції [40, 62, 112].

Нажаль, в умовах сьогодення такі сучасні методи діагностики як ІФА та ПЛР для багатьох лікарів, а особливо на догоспітальному етапі, залишаються малодоступними. Діагноз ІМ продовжує базуватися на клініко-гематологічних даних.

У теперішній час ІМ розглядають як захворювання імунної системи. Збудники захворювання володіють сильною імуносупресивною дією, викликаючи порушення імунної відповіді [134]. Активна проліферація вірусів в органах, що містять лімфоїдну тканину, може призводити до змін в усіх ланках імунної системи, що, ймовірно, може бути причиною тривалого перебігу хвороби [46]. У процесі розвитку ІМ виникають істотні відхилення у кількісному співвідношенні Т- і В-популяцій лімфоцитів. Менше половини від загального числа Т-лімфоцитів складають CD8 + лімфоцити, CD4 + лімфоцити і CD16 + лімфоцити (NK-клітини), вони відповідальні за лізис інфікованих В-лімфоцитів і регулюють поліклональну секрецію імуноглобулінів інфікованими клітинами [27, 37, 126]. Тривала персистенція вірусу в організмі людини та ураження клітин імунної системи спричиняє розвиток дисбалансу її функціонування [88]. Це стає чинником імуноопосередкованих хвороб і онкогематологічних захворювань [64, 128]. Можливість розвитку загрозливих ускладнень (міокардит, полінейропатія, тромбоцитопатія) та генералізації процесу в імуноскомпрометованих дітей, небезпечні наслідки хвороби у вигляді лімфопроліферативних захворювань (лімфоми, лейкоплакія, лімфогранулематоз) та автоімунних станів (системного червоного вовчаку, ревматоїдного артриту) спонукають учених до вивчення цієї інфекційної хвороби [75].

Однак, незважаючи на існуючу інформацію про імуносупресивний вплив герпесвірусів та розвиток важких бактеріальних ускладнень, стан імунітету під час розвитку і після перенесеного інфекційного мононуклеозу вивчено недостатньо повно, а зміни з боку мікробіоцинозу піднебінних мигдаликів вимагають постійного моніторингу.

1.3 Підходи до лікування інфекційного мононуклеозу у дітей

В арсеналі сучасної медицини дотепер відсутня достатньо досконала етіотропна терапія ІМ, яка б давала змогу елімінувати персистуючий вірус із організму людини [36]. Лікування у більшості випадків залишається патогенетичним та симптоматичним із застосуванням дезінтоксикаційних, десенсибілізуючих, протизапальних препаратів, кортикостероїдів, тощо [113, 116, 132]. Проблема лікування ІМ на сьогодні потребує індивідуального та комплексного підходу з урахуванням патогенетичних особливостей захворювання, наявних імунологічних змін, ступеня важкості хвороби, віку дитини, клінічних особливостей [28, 52].

Як етіотропні засоби використовують деякі противірусні препарати (ацикловір, валацикловір) [129], які сприяють поліпшенню стану, тимчасовому зниженню виділення вірусу зі слиною, проте не викликають елімінації збудника та не попереджають можливі рецидиви захворювання [103, 121]. Тому дані препарати не можна вносити до протоколів лікування хворих на ІМ дітей.

Цитокіни є «диригентами» протигерпетичної імунної відповіді (як і будь-якої іншої відповіді імунної системи) на всіх етапах її розвитку [114]. Особлива роль серед медіаторів імунітету при вірусній інфекції, перш за все, належить інтерферонам. Вони гальмують транскрипцію вірусного геному в клітинах господаря, а також пошкоджують синтез оболонкових білків, що зменшує вірусемію та сприяє швидкій елімінації збудника [54]. Клінічне використання інтерферонів та їх індукторів найбільш доцільне, якщо

заздалегідь до початку лікування визначений стан інтерферонової системи хворого і призначена раціональна схема імунотерапії, узгоджена з лікарем-імунологом [52].

Не дивлячись на появу нових противірусних засобів, проблема профілактики та лікування герпесвірусних інфекцій залишається досить актуальною посьогодні [36, 51,52]. Сучасні методи імункорекції не можна вважати достатньо обґрунтованими. Відсутні чіткі рекомендації щодо застосування імунотуляторів, не описано їх вплив на клінічний перебіг хвороби та імунний статус, навіть доцільність застосування залишається не безсумнівною [54]. Суперечлива клінічна ефективність багатьох із них, недосконалі схеми лікування зумовлюють різні, іноді протилежні підходи до терапії [36].

Сучасні науковці пропонують різні варіанти комплексної, імунотулюючої терапії з застосуванням препаратів інтерферонового ряду сумісно з протигерпетичними [15, 26,45]. Та ефективність такого лікування не доведена, та піддається сумніву практикуючими лікарями.

Незважаючи на можливість розвитку опортуністичних інфекцій на тлі імунного дисбалансу, обумовленого ІМ, сучасні вітчизняні та зарубіжні автори й надалі дискутують щодо доцільності застосування антибіотикотерапії [1]. Протоколом лікування передбачено системне застосування антибіотиків макролідного чи цефалоспоринового рядів у випадках важкого перебігу інфекційного мононуклеозу. Однак, цей директивний документ не може врахувати особливостей локального, а тим більше індивідуального стану мікробної антибіотикорезистентності. Ефективність призначення антибіотиків хворим із ІМ залишається недостатньо дослідженою [101].

Враховуючи те, що атрибутивним проявом ІМ є запальний процес слизової оболонки орофарингеальної зони, а також надзвичайно високу чутливість дітей до болю у горлі, чисельні фахівці вважають необхідним включати у схеми комплексного лікування місцеві оральні антисептики [48,

62]. Принциповою особливістю місцевої протимікробної терапії є можливість створення високих концентрацій діючої речовини безпосередньо у зоні запалення без загрози виникнення системної побічної дії, що надзвичайно важливо для практики дитячих інфекціоністів [18]. При цьому, протоколами лікування ІМ не передбачено застосування місцевих оральних антисептиків. Лікарі на свій розсуд емпірично призначають будь-який засіб із наявного арсеналу.

Фармацевтичною промисловістю пропонується великий перелік різних лікарських форм оральних антисептиків, які характеризуються високим рівнем ефективності і безпеки завдяки низькій всмоктуваності компонентів і можуть використовуватись у комплексному лікуванні ІМ [73].

Найбільш відомими є препарати лінійки Стрепсилс, основною діючою речовиною яких є фенольне похідне амільметакрезол [92]. Препарати мають позитивний досвід застосування з метою лікування гострих інфекційно-запальних уражень верхніх дихальних шляхів у дітей та підлітків [73]. Між тим, препарати цього ряду мають вікові обмеження у застосуванні, оскільки є таблетками для розсмоктування, а також із урахуванням токсичного впливу сполук фенолу [92].

Високою лікувальною ефективністю характеризуються орофарингеальні антисептики на основі гексетидину (гексорал, стопангін) та повідон-йоду (йокс). Однак, їх застосування у дітей теж має вікові обмеження, що виключає можливість рекомендації внесення до протоколів лікування ІМ [92].

Найменшим переліком вікових обмежень до застосування характеризуються оральні антисептики, що у якості основних діючих речовин утримують катіонактивні антисептики [77]. Препарати цього ряду завдяки поверхневій активності взаємодіють із оболонками мікроорганізмів, підвищуючи їх проникливість, не абсорбуються слизовими оболонками і не всмоктуються, характеризуються широким спектром протимікробної дії, відсутністю подразнюючого впливу та низькою алергенністю [14]. Серед них

себедін на основі біглюконату хлоргексидину, септолете, що утримує цетилпиридинію хлорид, септефрил та декасан на основі декаметоксину.

Із їх числа особливу увагу привертають препарати на основі декаметоксину. Синтезований у 60-х роках минулого сторіччя препарат знайшов широке використання у медичній практиці. Переконливо доведено високу протимікробну активність декаметоксину у відношенні антибіотикорезистентних штамів стафілококів, стрептококів, ентеробактерій, неферментуючих грамнегативних паличок, дріжджоподібних грибів, дерматофітів, найпростіших [4, 19]. Особливо важливою є доведена експериментально протівірусна активність декаметоксину, у тому числі у відношенні герпесвірусів [35]. Декаметоксин також здатен підвищувати чутливість мікроорганізмів до антибіотиків, що відкриває перспективу створення ефективних комбінованих протимікробних засобів [85].

Недослідженою залишається ефективність застосування у хворих на ІМ препаратів лізоциму. Вторинний імунodefіцит, який розгортається на тлі ІМ, напевне супроводжується розвитком недостатності цього важливого фактору неспецифічного захисту слизових оболонок [49]. Компенсація дефіциту лізоциму місцевим застосуванням його лікарських форм, вочевидь, може сприяти ліквідації проявів запалення [4].

Лізоцим є ферментом, пов'язаним із функцією клітин моноцитарно-макрофагальної системи, що гідролізує глікозидні зв'язки між складовими пептидоглікану клітинних стінок бактерій [30]. Чутливість до його дії виявляють переважно грампозитивні бактерії. Однак, лізоцим здатен викликати агрегацію та пригнічувати адгезію до епітеліальних клітин чутливих і резистентних до його дії бактерій, нейтралізувати ендотоксини грамнегативних мікроорганізмів [30]. У медичній практиці лізоцим у рідких і таблетованих лікарських формах із успіхом застосовується для лікування хворих із запальними захворюваннями орофарингеальної зони [4, 92].

Підсумовуючи вище викладене, слід зазначити, що в актуальній для сучасності проблемі ІМ залишається досить великий перелік науково-

практичних завдань, що потребують вирішення. Узагальнені дані наукової літератури містять недостатньо інформації щодо особливості перебігу ІМ, стану місцевого імунітету слизових оболонок орофарингеальної зони. Лікування інфекційного мононуклеозу до цього часу залишається симптоматичним. Доцільність системного застосування антибіотиків із метою пригнічення активності бактеріальної мікрофлори потребує обґрунтування результатами дослідження мікробіоценозів біотопів, що у хворих на ІМ найчастіше мають ознаки запалення. Методи місцевої санації уражених запаленням слизових оболонок не передбачені протоколами лікування і також потребують наукового обґрунтування.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1 Матеріали досліджень

Клінічне дослідження проводилося на базі Вінницької обласної дитячої інфекційної лікарні з січня 2012 року по грудень 2014 року. Відповідно до поставленої мети та завдань обстежено 110 дітей хворих на інфекційний мононуклеоз у віці від 1 до 17 років, які перебували на стаціонарному лікуванні у діагностичному відділенні лікарні.

Під час встановлення діагнозу «інфекційний мононуклеоз» ми керувалися певними критеріями: скаргами хворих, даними анамнезу, проведеного клінічного обстеження, результатами ІФА та ПЛР.

Критеріями включення дітей були клінічні ознаки інфекційного мононуклеозу: фаринго-тонзиліт, лімфаденопатія, гепатоспленомегалія. Критеріями виключення: відсутність IgMVCA, наявність IgGEBNA, відсутність IgMCMV, наявність IgGCMV, наявність IgGHNV 6 типу, негативні результати ПЛР до EBVCMVHHV 6 типу, а також позитивні IgM та IgG до токсоплазми гондії; позитивний експрес-тест для діагностики ВІЛ інфекції, гепатитів А, В, С, грипу та аденовірусу.

У всіх обстежених дітей діагноз ІМ був обґрунтований. Ступінь важкості хвороби визначався відповідно до ступеню інтоксикаційного синдрому: порушення загального самопочуття, апетиту, сну, температурної реакції.

110 хворим із ІМ проведено дослідження бактеріологічної флори слизових оболонок піднебінних мигдаликів, при якому було виділено 321 штам мікроорганізмів, проаналізовано їх видовий склад, досліджено чутливість виділених штамів мікроорганізмів до 9 антибіотиків та 4 антисептиків.

Рівень місцевого імунітету оцінений у 110 дітей основної групи за допомогою визначення в орофарингеальному секреті концентрації

лактоферрину, α -інтерферону-I, фактору некрозу пухлин- α , sIgA та IgA.

На кожну дитину, що знаходилася під спостереженням, у стаціонарі була заведена спеціально розроблена карта. Вона в повній мірі відображала всі ключові дані щодо патології: анамнез хвороби, перенесені інфекційні захворювання та супутні патології. До карти вносилися паспортні дані, динаміка розвитку клінічних симптомів, результати огляду та лабораторних досліджень. Проводився щоденний нагляд за динамікою клінічної симптоматики в початковий період (1-3 доба) та в період розпалу (після 3 добивпродовж подальшого періоду перебування у стаціонарі). Оцінювався загальний стан кожної дитини та її самопочуття. Особливе значення приділяли інтоксикаційному синдрому, температурі тіла, стану ротоглотки, лімфатичних вузлів та розмірам печінки й селезінки.

Усі показники оцінювалися в порівнянні з відповідними у 75 здорових дітей віком від 1 до 17 років. Обстеження проводилося на базі центру медико-соціальної допомоги №3 м. Вінниці в дні здорової дитини. Воно передбачало загальний огляд, бактеріологічне дослідження мазків із поверхні піднебінних мигдаликів та дослідження основних показників місцевого імунітету в орофарингеальному секреті.

Так, у 75 здорових дітей проведено мікробіологічне дослідження мазків із слизової піднебінних мигдаликів (табл.2.1). У результаті цього було виділено 141 штамп мікроорганізмів

Серед автохтонних мікроорганізмів виділяють резидентні та транзиторні види, останні є найбільш частими збудниками інфекційних захворювань [1]. Установлено, що серед обстеженої групи дітей у 94,4% випадків показники мікрофлори відповідали нормальній резидентній флорі, тоді як транзиторна флора складала лише 5,6% від усіх виділених із поверхні піднебінних мигдаликів мікроорганізмів (табл.2.1).

Таблиця 2.1 – Мікробна флора з поверхні слизової піднебінних мигдаликів у здорових дітей

Мікроорганізми	Видовий склад, n-75		Кількісний склад IgКУО/мл.
	абс.	%	
Резидентна флора			
<i>Str.pyogenes</i>	75	53,2	1,38±0,06
<i>S. epidermidis</i>	29	20,6	2,15±0,07
<i>S.aureus</i>	9	6,4	2,25±0,12
<i>Enterococcuspp.</i>	6	4,2	2,11±0,58
<i>C.albicans</i>	14	10,0	2,0±0,28
Транзитрна флора			
<i>K.pneumoniae</i>	4	2,8	1,60±0,56
<i>P. aeruginosa</i>	-	-	-
<i>Alcaligenes spp.</i>	-	-	-
<i>E.coli</i>	2	1,4	1,30±0,12
<i>Enterobacter spp.</i>	2	1,4	1,50±0,28
<i>Усього штамів</i>	141	100	-

Також, у здорового контингенту осіб (75 дітей) оцінювали рівень місцевого імунітету за допомогою визначення концентрації в орофарингеальному секреті лактоферрину, α -інтерферону-I, фактору некрозу пухлин- α , sIgA та IgA. Показники місцевого імунітету у здорових дітей представлено в табл.2.2.

Аналізуючи показники стану місцевого імунітету можна відмітити, що в орофарингеальному секреті здорових дітей порушень не виявлено, показники коливалися в межах нормативних даних.

У процесі наукового дослідження у 55 дітей хворих на ІМ було експериментально обґрунтовано застосування антисептика декаметоксину у комплексному лікуванні даної патології.

Таблиця 2.2–Показники місцевого імунітету в орофарингеальному секреті здорових дітей, n=75

Показники	Одиниці вимірювання	Норма	M±m
Лактоферрин	нг/мл	600-900	762,9±16,2
α-Інтерферон-I	пг/мл	10-15	11,7±1,2
ФНП-α	пг/мл	0-10	7,50±1,23
IgA	г/л	0-0,2	0,14±0,02
sIgA	г/л	0,5-2,5	2,15±0,21

2.2 Клінічна характеристика хворих

Епідеміологія. Проаналізовано частоту захворюваності на інфекційний мононуклеоз дітей від 1 до 17 років у Вінницькій області, м. Вінниці, а також динаміку госпіталізації хворих в Вінницьку обласну клінічну дитячу інфекційну лікарню (ВОКДІЛ) за період із 2010 р. по 2015р.

Як видно з рис. 2.1, рівень захворюваності на ІМ у дітей із роками змінювався. Так, найбільша захворюваність по Вінницькій області спостерігалася у 2010 році і складала 106,85 на 100 тисяч населення (рис. 2.1). Саме тоді для більшості районних лікарень стали доступні основні методи діагностики ІМ. Із появою та вдосконаленням діагностичних методів вчасно виставлявся діагноз ІМ і така категорія дітей направлялася до обласних лікарень для подальшого лікування. Про це свідчить зниження показника захворюваності у області із паралельним його зростанням у м. Вінниці. Так найнижчий показник у Вінницькій області спостерігався у 2015 році і складав 88,58 на 100 тисяч населення. Тоді як у м. Вінниці захворюваність із роками зростає і набуває максимального значення у 2014 році – 294,87 на 100 тис. населення.

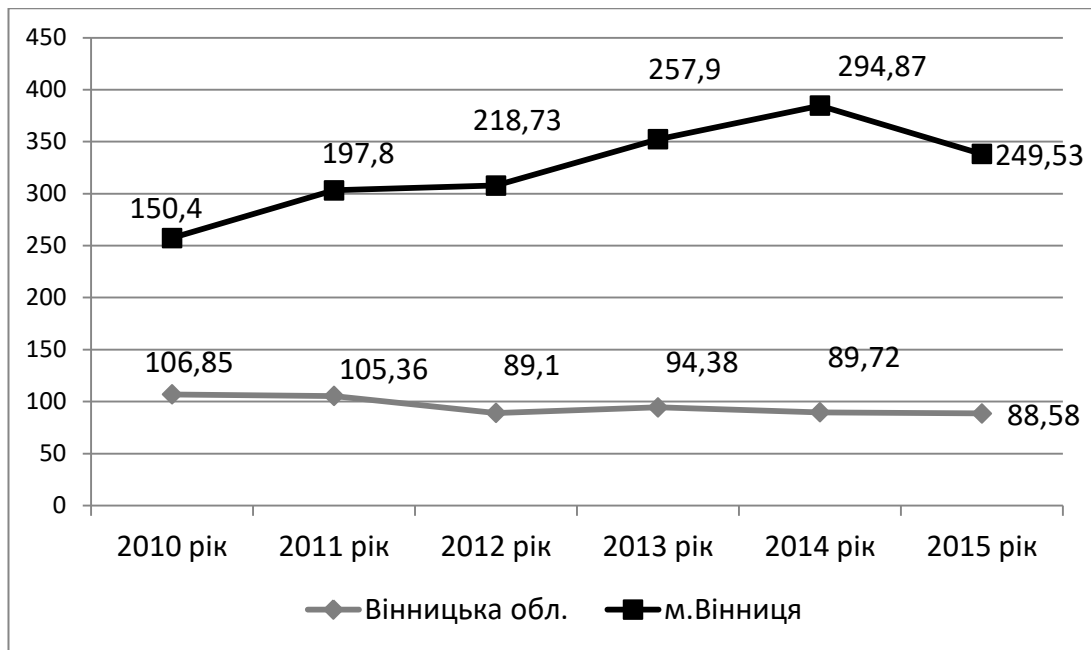


Рисунок 2.1– Динаміка захворюваності на ІМ дітей від 1 до 17 років в м. Вінниці та Вінницькій області за 2010-2015 рр.

Динаміку розподілу хворих, госпіталізованих до ВОКДІЛ по місяцям протягом 2010-2015 рр. представлено на рис.2.2. За даними діаграми, кількість госпіталізованих у стаціонар дітей із роками збільшується. Пік захворюваності припадає на прохолодні місяці: грудень, січень, лютий. Так, у 2010 році за зимовий період було госпіталізовано 17 дітей з ІМ. У 2011 році в цей же період спостерігалось збільшення числа хворих на 3 дитини. Вдвічі зріс цей показник у 2012 році і становив 44 хворих. Починаючи з 2013 року по 2015 рік, кількість госпіталізованих дітей у зимовий період зберігає незначний приріст та сягає 44, 45 та 46 дітей відповідно. У той час, кількість хворих госпіталізованих у літні місяці була мінімальною у 2010 та 2011 роках по 10 дітей, але починаючи з 2012 року значно збільшується кількість госпіталізованих в теплу пору року і відповідає 28 дітей у 2012, 30 дітей – у 2013 році, 22 дитини – у 2014 році, та 20 хворих – у 2015 році. Це свідчить про те, що хвороба втрачає притаманну їй сезонність і виникає в різні періоди року (рис.2.2).

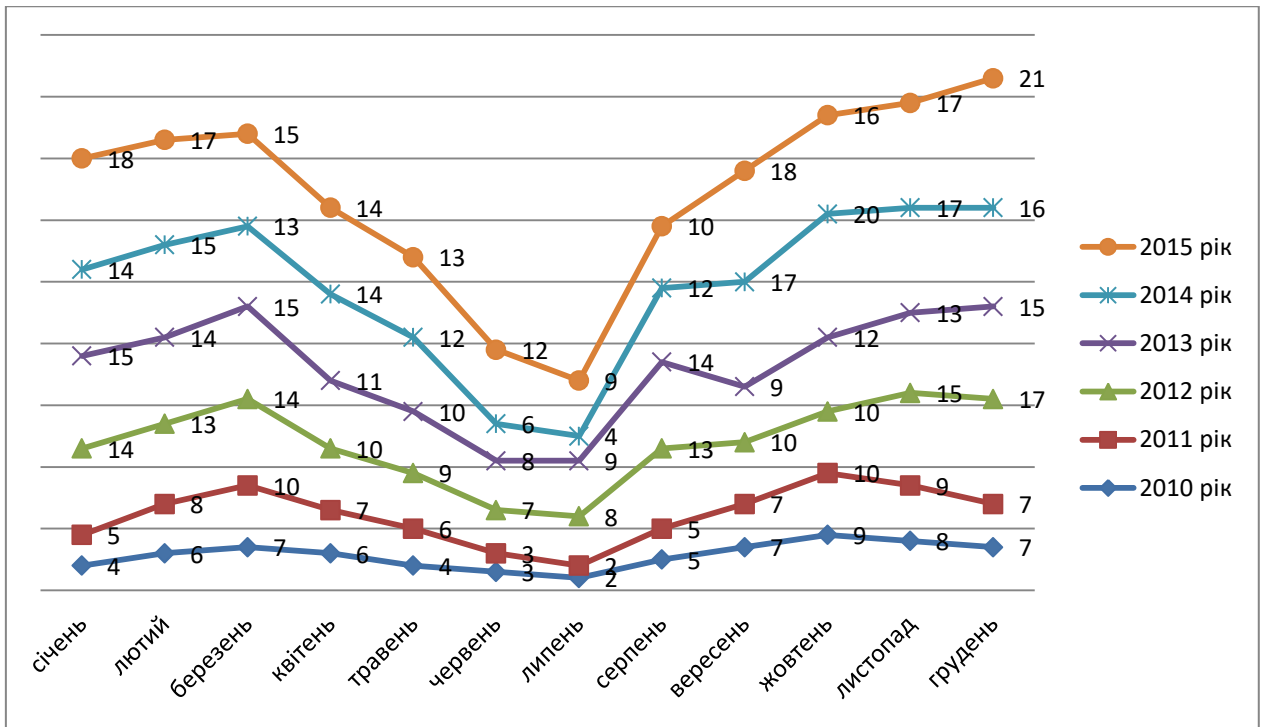


Рисунок 2.2 – Кількість пролікованих у ВОКДІЛ дітей із діагнозом інфекційний мононуклеоз по місяцях за 2010-2015 роки.

У процесі наукового дослідження розшифровано етіологічну структуру ІМ у дітей, що перебували на лікуванні у ВОКДІЛ (рис.2.3).

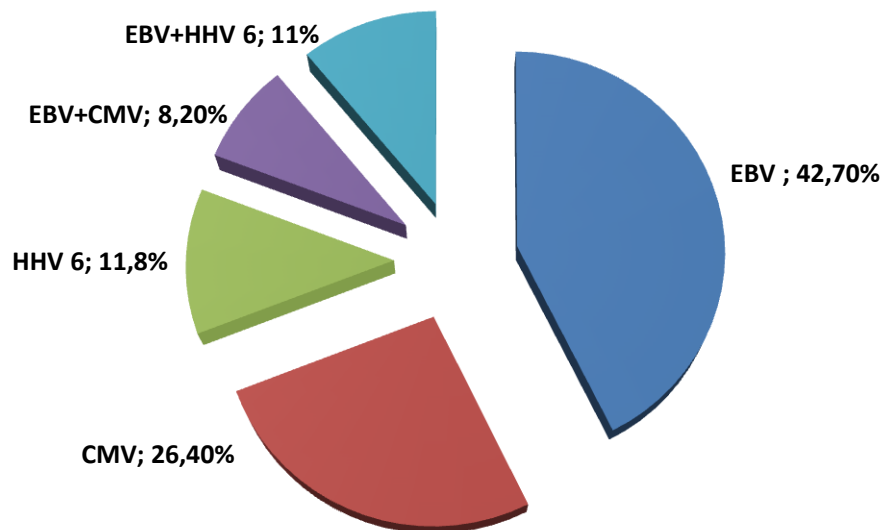


Рисунок 2.3– Етіологічна структура інфекційного мононуклеозу у обстежених дітей.

Так, із 110 дітей з ІМ у 47 із них (42,7%) етіологічним чинником був Епштейн-Барр вірус (EBV). У 9 дітей (8,2%) EBV поєднувався з цитомегаловірусом (CMV), у 12 хворих, що складало 11,0% ІМ був обумовлений поєднанням EBV та HHV6 типу. Другим по частоті виступав CMV, він зустрічався у 26,4% випадків (29 дітей). HHV6 мав місце у 13 дітей, що становило 11,8% випадків.

Із числа обстежених хлопчики склали 61%, а дівчатка-39%, така різниця є достовірною ($p < 0,05$). Переважну більшість у всіх вікових групах становили представники чоловічої статі. Найбільший відсоток хлопчиків спостерігався у віковій групі від 3 до 6 років, де їх кількість становила 65,4% (табл.2.3).

Таблиця 2.3–Розподіл дітей хворих на ІМ за віком та статтю

Вік	Діти основної групи n=110				p
	Хлопчики (61%), n=67		Дівчатка (39%), n=43		
	абс.	%	абс.	%	
Від 1 до 3 років	18	58,1	13	41,9	>0,05
від 3 до 6 років	34	65,4	18	34,6	<0,05
від 6 до 17 років	15	55,6	12	44,4	>0,05

Примітка. $P < 0,05$ -статистично достовірна різниця між показниками.

Переважну більшість хворих на ІМ –87% склали мешканці міста, значно менший відсоток дітей - 13% проживали у сільській місцевості. Як видно з рис.2.4, більшість дітей було госпіталізовано до стаціонару в досить пізні терміни захворювання: 11 хворих (10%) госпіталізовано до стаціонару в перші три доби від появи клінічних проявів, 39 хворих (35,5%) поступили до стаціонару на 4-6 добу та 60 дітей (54,5%) було госпіталізовано пізніше 6 доби від появи перших клінічних ознак.

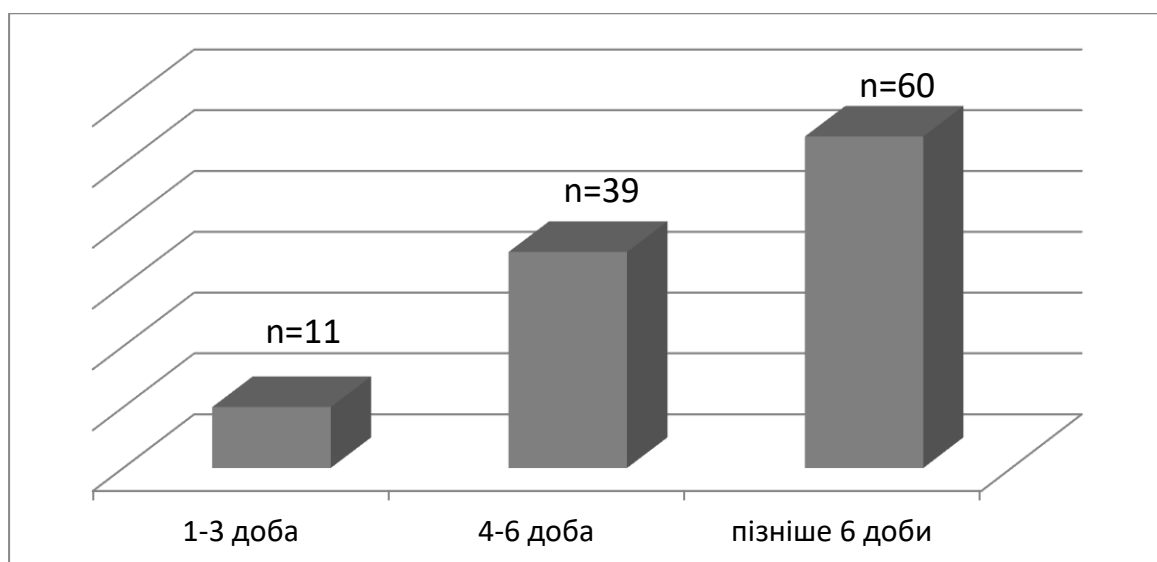


Рисунок 2.4– Розподіл хворих на ІМ в залежності від терміну госпіталізації.

Потрібно відмітити, що 50 дітей (45,5%) звернулися до стаціонару самостійно, 31 дитина (28%) була доправлена каретою швидкої медичної допомоги. Лікарем сімейної амбулаторії було направлено 23 дитини та 6 хворих звернулися за рекомендаціями лікаря КІЗ (рис.2.5).

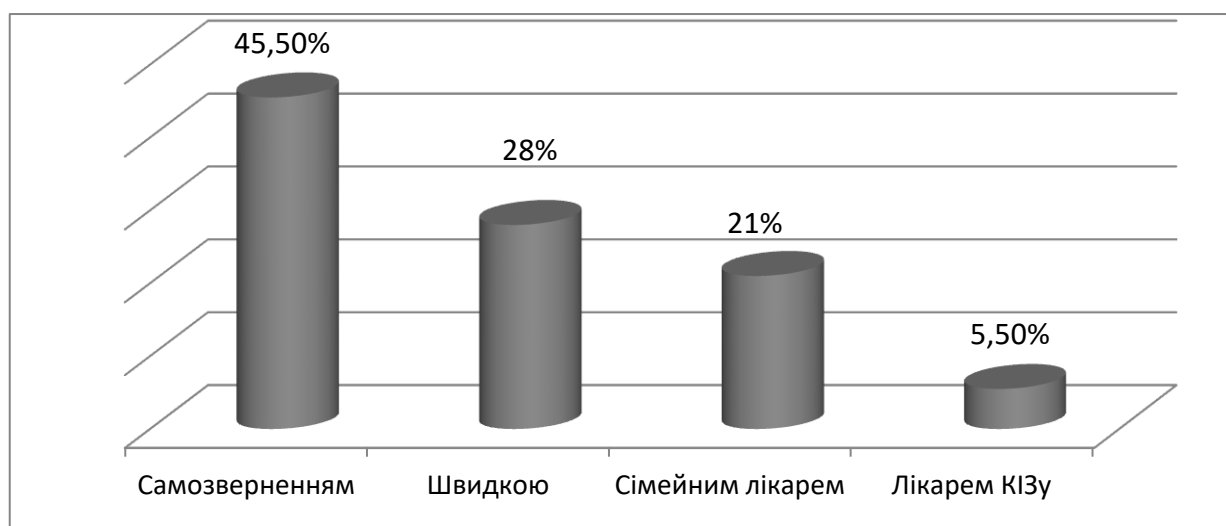


Рисунок 2.5– Розподіл дітей хворих на ІМ відповідно до способу направлення до стаціонару.

Діагноз ІМ встановлювали на основі анамнезу, скарг хворого та клініко-лабораторних даних. Усі діти, які знаходилися під спостереженням,

мали середній ступінь важкості.

Після ретельного збору анамнезу життя та хвороби, було виявлено, що всі діти були часто хворіючими, переважна більшість із них мали обтяжений преморбідний фон. Із анамнезу життя стало відомо, що 86,3% (95 дітей) були народжені від матерів, які мали ті чи інші ускладнення в період вагітності. Це суттєво впливає на формування імунної системи у дітей. Зі слів жінок, екстрагенітальна патологія, яку вони мали, була представлена хворобами серця у 46% жінок, хворобами нирок – у 38%, хронічними бронхолегеневими патологіями- у 16% жінок, разом з тим, 65 жінок (68,4%) мали інфекційні захворювання. Так, 28 із них хворіли на ГРВІ в першому триместрі вагітності, (з них 15 жінок були на антибактеріальній терапії), 32 жінки мали хронічну герпетичну інфекцію, троє жінок перенесли вітряну віспу під час вагітності, а дві жінки під час вагітності хворіли на кір.

Не менш важливим є стан дитини після народження. Так, із анамнезу життя стало відомим, що лише 7 дітей у процесі життя нічим не хворіли і потрапили до стаціонару вперше. Переважна більшість пацієнтів (93,6%-103 дитини) були часто та тривало хворіючими. Період відновлення у них тривав довго і через невеликі проміжки часу виникав новий епізод інфекції, серед яких були ГРВІ, тонзиліти, синусити. Інфекційний мононуклеоз у всіх дітей, які перебували під спостереженням, константується вперше.

2.3 Методи досліджень та їх обґрунтування

2.3.1 Клінічні та загальноприйняті параклінічні методи досліджень

Згідно сучасної класифікації, важкість стану оцінювали відповідно до змін на слизовій піднебінних мигдаликів, ступеня лімфаденопатії, гепато- та спленоменгальї, вираженості інтоксикаційного синдрому (характер температурної кривої, порушення загального самопочуття, сну, апетиту). Відповідно до цих критеріїв у 100% обстежених дітей визначався середній ступінь важкості.

Усім хворим дітям, які знаходилися під спостереженням, проводилися

загальноприйняті клінічні обстеження при госпіталізації до стаціонару та за показами в динаміці захворювання. До них відносяться загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, дослідження калу на яйця гельмінтів та найпростіших, вірусологічне дослідження змивів з носоглотки на віруси грипу, парагрипу, адено- та Rs-вірусів. Проводили аналіз крові на наявність IgM та IgG до токсоплазми, а також швидкісні тести на HIV^{1/2}, гепатити А, В, С. Дітям призначали біохімічне дослідження крові з визначенням білірубину (загальний, прямий, непрямий), АлТ та АсТ. Дослідження проводилися в клініко-біохімічній лабораторії ВОКДЛ. Усім дітям, які знаходилися під спостереженням, при госпіталізації проводили мікробіологічне дослідження мазків із слизової піднебінних мигдаликів на наявність бацили Лефлера (BL) з метою виключення дифтерії мигдаликів.

Для виділення етіологічного чинника ІМ усім хворим у 1-3 добу з моменту госпіталізації імуноферментним аналізом (ІФА) визначали IgM та IgG до EBV, CMV, HHV6, та проводили ПЛР діагностику до відповідних вірусів (методики проведення див. підрозділ 2.3.3).

2.3.2 Мікробіологічні методи дослідження

Для з'ясування етіології тонзилітів проводили ряд бактеріологічних досліджень мазків із слизової піднебінних мигдаликів. Для визначення ролі умовно-патогенної мікрофлори в розвитку запальних процесів на мигдаликах усім дітям, що знаходилися під спостереженням проводили дослідження мікропейзажу в першу добу поступлення до стаціонару, та в динаміці на 14 добу від моменту госпіталізації. Нами проводилося типування мікроорганізмів та визначення їх кількості в колоній утворюючих одиницях в мл секрету (КУО/мл). Матеріал для бактеріологічного дослідження забирали стандартними ватними тампонами, які доставляли у бактеріологічну лабораторію кафедри мікробіології ВНМУ ім.М.І.Пирогова у напіврідкому транспортному середовищі «Amies». Висіви проводили кількісним методом на

5% кров'яний м'ясо-пептонний агар та щільне середовище Сабуро [78]. Ідентифікацію виділених культур факультативно-аеробних бактерій проводили за сукупністю морфологічних, культуральних та біохімічних ознак із використанням тест-систем виробництва PLIVA – Lachema s. (Чеська республіка).

Було проведено визначення чутливості виділених культур мікроорганізмів до найбільш широко використаних антибактеріальних препаратів (оксациліну, цефазоліну, цефуроксиму, цефтриаксону, цефотаксиму, цефепіму, ванкоміцину, кларитроміцину та азитроміцину), для цього використовували диско-дифузійний метод у відповідності до Методичних рекомендацій МВ 9.9.5-143-2007 Державної санітарно-епідеміологічної служби, затверджених наказом №167 МОЗ України 05.04 2007 р.

Також було проведено кількісне визначення чутливості виділених штамів мікроорганізмів до місцевих орасептиків (цетилпіридинію хлориду, біглюконату хлоргексидину, фуразидину та декаметоксину). Для цього використовували метод послідовних серійних розведень у бульйоні у відповідності з тими ж рекомендаціями [78]. Таким чином було визначено мінімальну бактерицидну концентрацію антисептика, при якій досягається загибель збудника *invitro*.

2.3.3 Імунологічні методи досліджень

А. Визначення етіологічного чинника ІМ

Дослідження проводилося на базі лабораторії «Synevo» м. Вінниці. З метою визначення етіологічного чинника інфекційного мононуклеозу усім 110 хворим дітям із основної групи в обов'язковому порядку здійснювали забір крові для проведення імуноферментного (ІФА) та молекулярно-генетичного аналізу (ПЛР). За допомогою ІФА визначали імуноглобуліни до EBV (IgMVCA, IgGEA, IgGVCA, IgGEBNA) імуноглобуліни до CMV (IgM, та IgG), імуноглобуліни до HHV6 типу (IgG). Для цього всім дітям

здійснювали забір венозної крові в перші 3 доби від моменту госпіталізації. Кров набирали в спеціальні вакумні пробірки вакутайнер фірми GrainerBio–VACUETTE заповнені гелем та одразу ж транспортували до лабораторії в спеціальних холодкових сумках із дотриманням усіх правил термінів доставки та температурного режиму в межах 2-8⁰С. Для визначення антитіл використовували метод проточної цитофлюориметрії на аналізаторі BioPlex 2200 із використанням тест-системи BioRad (США) та методу ELISA на аналізаторі EUROIMMUN Analyzer I, з використанням тест-систем EUROIMMUN. Отримані дані виражали в одиницях індексу антитіл (AI).

Молекулярно-генетичним методом визначали кількість копій ДНК у сироватці крові методом полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР) на аналізаторі аппліфікатор «Терцек» із аналітичної чутливістю від 200 копій в мл для CMV, від 600 копій в мл для EBV та HHV 6 типу, з застосуванням тест-систем «ДНК-технологія», Росія. Отримані дані виражали в кількості копій ДНК на мл. Специфічність методу 98%.

Б. Визначення імуноглобуліну А, лактоферрину, α -інтерферону-I, секреторного імуноглобуліну А та фактору некрозу пухлин- α

У якості матеріалу для оцінки місцевого імунітету в дослідженні використовували ротову рідину. Орофарингеальний секрет (ротова рідина) є комплексною сполукою. Він складається з слинної рідини, яка проникає в ротову порожнину через протоки трьох головних (навколоушної, підщелепної, під'язикової) і малих слинних залоз та з рідини яка виробляється в щілинах ясен [30]. Ясенна рідина має склад подібний плазмі, вона містить білки, в тому числі і альбуміни, лейкоцити, sIgA та комплемент [30]. Ці два секрета надзвичайно важливі для ротової екосистеми, забезпечуючи її поживними речовинами, адгезивними та антимікробними факторами.

Дослідження проводилося на базі лабораторії патофізіології та імунології інституту отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка АМН України, м. Київ. Хворим дітям на ІМ забір здійснювали в першу добу та на

14 добу від моменту госпіталізації до ВОКДІЛ. Із метою порівняння дітям групи контролю матеріал брали одноразово на базі ЦМСД №3 м. Вінниці в день «Здорової дитини». Для дослідження використовували орофарингеальний секрет, зібраний вранці натще без ополіскування ротової порожнини та чистки зубів в один і той же час. Швидкість утворення секрету залежить від положення тіла, тому діти знаходилися у вертикальному положенні, а орофарингеальний секрет забирали вільним самопливом, оскільки жування стимулює секрецію імуноглобулінів [128]. В отриманих пробах осад відділяли центрифугуванням при 1500 об/хв. протягом 20 хвилин. Супернатант одразу ж заморожували в епіндорфах і зберігали при температурі -20°C до проведення імунологічних досліджень.

Кількісне визначення IgA та sIgA проводили методом радіальної імунодифузії в гелі за методикою Манчіні та співав.[118], використовуючи реактиви «И-ТА Иммунология», Москва, РФ. Дослідження проводилося наступним чином. На рівну поверхню рівномірним шаром наносять гель, приготовлений із агару- Diffco, що містить антитіла до імуноглобулінів, які визначалися. У гелі вирізають лунки і заповнюють їх орофарингеальним секретом, який досліджується (розчином антигену). Молекули антигену радіально дифундують із лунки і, коли вони зустрічаються з антитілами, утворюється кільце преципітації. До тих пір, поки в лунці зберігається надлишок антигенів, діаметр кільця преципітації поступово збільшується. Та площа, яку зайняв преципітат, прямо пропорційна концентрації імуноглобулінів в досліджуваному секреті. Кількість імуноглобулінів виражали в г/л.

Для визначення лактоферрину, α -інтерферону-I, та фактору некрозу пухлин- α (ФНП- α) використовували імуноферментний метод (ІФА, ELISA). Метод базується на реакції антиген-антитіло. Визначали показники за допомогою реактивів фірми «ВЕКТОР-БЕСТ», РФ, методом твердофазного ІФА, аналізатором StatFax 2100, США.

2.3.4 Метод статистичної обробки матеріалу

У пакеті електронних таблиць MSExcel 2003 було створено базу даних за результатами проведених досліджень, на основі якої проводили статистичний аналіз використовуючи пакети прикладних програм STATISTICA 6.0 (StatSoftInc., 2001) [98]. У текстовому редакторі Word проводили оформлення та друк роботи. Статистичну обробку кількісних даних здійснювали за допомогою непараметричних критеріїв. Цифрові дані всіх клінічних досліджень обробляли методом варіаційної статистики з обчисленням середньої величини (M), її помилки (m). Рівень відмінностей між двома середніми величинами (показник вірогідності) – p визначали за таблицями Стьюдента. Для всіх специфічних даних визначали медіану (Me), нижній і верхній квартилі (C_{25} - C_{75}). Порівняння двох незв'язаних груп проводили за критерієм Манна-Уїтні.

Порівняння пов'язаних двох вибірок проводили за T -критерієм Вілкоксона. Якісні ознаки характеризували визначенням відносної частоти. Порівняння частот бінарної ознаки проводили за точним критерієм Фішера. Для дослідження сили взаємозв'язків кількісних показників обчислювали коефіцієнт рангової кореляції за Спірманом. Результати статистичної обробки зведені в таблицях і використані в малюнках.

РОЗДІЛ 3

КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ХАРАКТЕРИСТИКА ІНФЕКЦІЙНОГО МОНОНУКЛЕОЗУ У ДІТЕЙ

3.1 Особливості розподілу дітей хворих на ІМ за віком та етіологічним чинником

Під спостереженням знаходилось 110 дітей хворих на ІМ у віці від 1 до 17 років. Переважна кількість хворих 52 (47,3%) були діти віком від 3 до 6 років, 31 дитина (28,2%) – перших трьох років, та 27 хворих (24,5%) склали діти віком від 6 до 17 років. Серед обстежених пацієнтів моноформа мала місце у 80,9% (89 дітей), у 19,1% – це були асоційовані форми ІМ (рис.3.1).

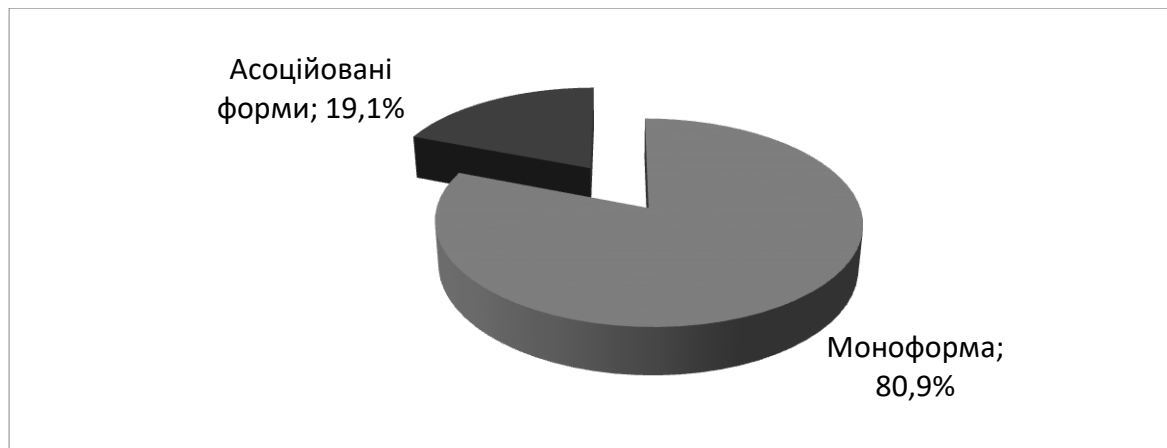


Рисунок 3.1 – Розподіл хворих на ІМ в залежності від моно- та асоційованої форми.

Серед дітей, які мали моноформу EBV був виділений у 47 хворих (42,7%), у 29 дітей (26,4% випадків) етіологічним чинником виступав CMV та у 13 дітей, що склало 11,8%, виділявся герпес 6 типу (HHV6) (табл.3.1). Аналізуючи асоційовані форми встановлено, що у 12 дітей (11,0%) ІМ був обумовлений асоціацією вірусів EBV та HHV6, а у 9 дітей (8,2%) EBV поєднувався із CMV.

Під час дослідження етіології ІМ, стало очевидним, що в переважній більшості випадків етіологічним чинником виступав EBV. Неоднаковою була частота його виділення серед дітей різних вікових груп. Так, серед самої молодшої категорії дітей віком від 1 до 3 років він був виділений у 20 (42,5%) дітей (табл.3.1). Цей показник є достовірно вищим ($p < 0,05$) за частоту виділення CMV (27,6%) та HHV6 типу (23,1%) у цій віковій категорії.

Таблиця 3.1–Розподіл хворих на ІМ за етіологічним чинником та віком

Вік	EBV n=47 (42,7%)		CMV n=29 (26,4%)		HHV6 n=13 (11,8%)		P ¹	P ²	P ³
	абс.	%	абс.	%	абс.	%			
Від 1 до 3 р.	20	42,5	8	27,6	3	23,1	<0,05	<0,05	>0,05
Від 3 до 6 р.	17	36,2	18	62,1	7	53,8	<0,05	>0,05	>0,05
Від 6 до 17 р.	10	21,3	3	10,3	3	23,1	<0,05	>0,05	<0,05

Примітки:

1. P¹-різниця показників між EBV та CMV;
2. P²- різниця показників між EBV та HHV6;
3. P³- різниця показників між CMV та HHV6.

У віковій категорії дітей віком від 6 до 17 років EBV визначався в дещо меншому відсотку- у 21,3% випадків (10 дітей), що є достовірно вищим за показники виділення CMV (10,3%) та недостовірним з HHV6 (23,1%). Варто зазначити, що у дітей віком від 3 до 6 років етіологічним чинником ІМ у 62,1% виступає CMV. Цей показник достовірно вищий від частоти виділення EBV (32,6%) (табл.3.1). Аналізуючи дані табл.3.1, EBV ІМ частіше хворіють діти перших трьох років життя, на CMV ІМ та на HHV6 ІМ у віці від 3 до 6 років.

Серед асоційованих форм ІМ дітей перших трьох років життя не було. Разом із тим, у дітей віком від 3 до 6 років ІМ частіше всього (у 17,3%) був викликаний асоціацією EBV з HHV6, а у дітей старшого віку (від 6 до 17 років) у 29,6% випадках поєднанням EBV з CMV (табл.3.2).

Таблиця 3.2–Розподіл хворих дітей на асоційовані форми ІМ за віком

Вік	EBV+CMV n=9		EBV+HHV6 n=12		P
	абс.	%	абс.	%	
Від 1 до 3 р.	-	-	-	-	-
Від 3 до 6 р.	1	2,0	9	17,3	<0,05
Від 6 до 17 р.	8	29,6	3	11,1	<0,05

Примітка. P-статистично достовірна різниця між показниками.

При госпіталізації до стаціонару у попередньому діагнозі лише 1/3 хворих (33,6%) було встановлено діагноз «Інфекційний мононуклеоз», у 47 дітей (42,7%) - «ГРВІ», у 4 хворих (3,6%) - грип, тонзиліт-у 19 дітей (17,3%), у 3 хворих (2,7%) було встановлено діагноз «Краснуха» (рис.3.2).

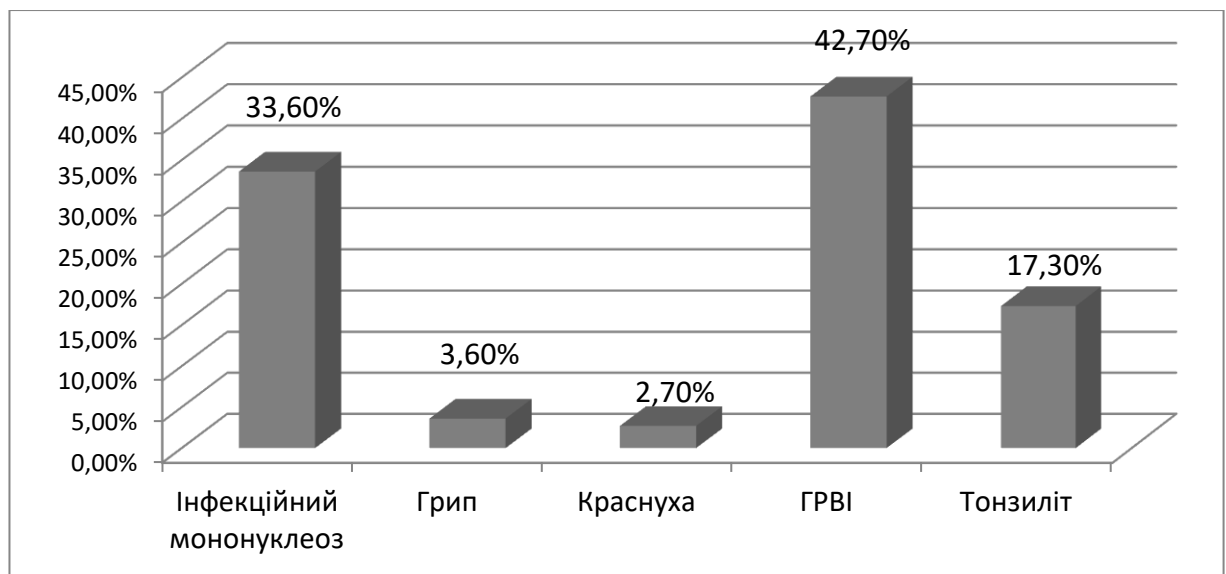


Рисунок 3.2–Попередні діагнози, виставлені дітям при госпіталізації до стаціонару.

Серед обстежених дітей 11 хворих (10%) госпіталізовано до стаціонару в перші три доби від початку хвороби, 1/3 - 39 хворих (35,5%) поступили до стаціонару на 4-6 добу та більша половина хворих 60 дітей (54,5%) були госпіталізовані пізніше 6 доби від появи перших клінічних ознак. Середня

тривалість ліжко-дня прямо пропорційно залежить від термінів госпіталізації до стаціонару. Слід зазначити, що в середньому діти з ІМ лікувалися в стаціонарі 7 днів. Та категорія дітей, які зверталися пізніше 6 доби від початку хвороби, мали більш виражену клінічну симптоматику і перебували на лікарняному ліжку більше 9 днів.

Як видно з рис.3.3, в стаціонарі перебували 15 дітей (13,6%) не більше ніж 5 діб, 46 дітей (41,8%) мали в середньому 7 ліжко-днів, 21 дитина (19,10%) знаходилася у відділенні 9 діб та 28 дітей (25,5%) лікувалися у стаціонарі більше ніж 9 діб.

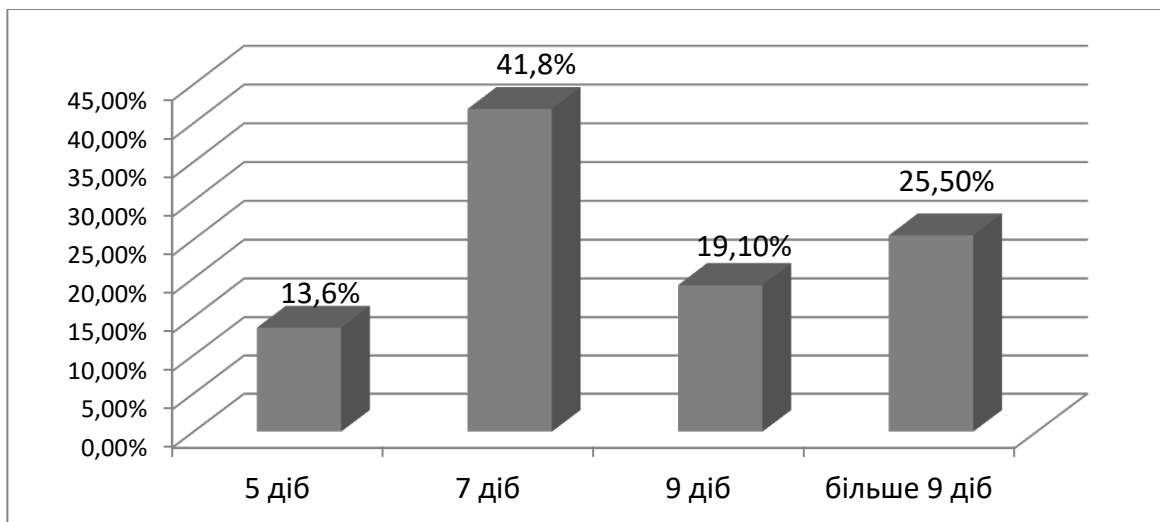


Рисунок3.3– Показник тривалості перебування у стаціонарі дітей хворих на ІМ.

3.2 Особливості клінічної маніфестації ІМ у дітей різного віку в залежності від моно- чи асоційованої форми

У перші три доби спостереження у стаціонарі перебіг ІМ характеризувався поліморфністю клінічної симптоматики та супроводжувався ознаками інтоксикаційного, катарального синдрому, явищем фаринго-тонзиліту, генералізованої лімфаденопатії та гепато-спленомегалії.

Із даних, наведених в таблиці 3.3, видно, що у переважній кількості хворих із моноформою (87,6%) захворювання розпочиналося гостро, з

яскравими клінічними проявами, які з'являлися у першу добу хвороби, і лише 11 дітей (12,4%) мали поступовий розвиток клінічної симптоматики.

Таблиця 3.3—Частота основних клінічних симптомів ІМ у перші три доби спостереження в залежності від моно- чи асоційованої форми

Симптоми	Моноформа, n=89		Асоційована форма,n=21		P
	абс.	%	абс.	%	
<i>Початок захворювання</i>					
гострий	78	87,6	8	38,1	<0,05
поступовий	11	12,4	13	61,9	<0,05
<i>Симптоми захворювання</i>					
температура	85	95,5	18	85,7	>0,05
катаральний синдром	45	50,5	17	80,9	<0,05
фарингіт	23	25,8	16	76,2	<0,05
тонзиліт	89	100	21	100	>0,05
лімфаденопатія	89	100	21	100	>0,05
гепатомегалія	73	82,0	15	71,4	>0,05
спленомегалія	89	100,0	20	95,2	>0,05

Примітка. P<0,05—статистично достовірна різниця між показниками.

При асоційованому перебігу ІМ у переважної більшості хворих початок захворювання був поступовим (61,9%), що було достовірно вище, ніж при моноформі (p<0,05).

Одним із перших симптомів ІМ було підвищення температури тіла, яке спостерігалось у 95,5% дітей з моноформою, та у 85,7% у хворих із асоційованими формами.

Серед двох дослідних груп катаральний синдром достовірно частіше зустрічався у дітей з асоціацією вірусів (80,9%) у порівнянні з моноформою (50,5%). У хворих він проявлявся у 20% гранульозним фарингітом (гіперимія задньої стінки глотки, язичка, піднебінних дужок), 67% дітей мали утруднене

носове дихання, 13% обстежених мали серозні виділення з носа.

Одним із основних симптомів ІМ був тонзиліт. Мигдалики у всіх обстежених дітей, були гіпертрофовані та різко гіперимовані. У хворих із моноформою у 78,7% (70 дітей) на мигдаликах спостерігали жовто-білого кольору нашарування, які легко знімалися шпателем, не залишаючи по собі слідів. В 5 дітей (7,14%) мигдалики очищалися на 3 добу перебування у стаціонарі, у 38 дітей (54,3%) нашарування зникали на 6 добу лікування, та у 27 обстежених (38,6%) на 9 добу терапії (рис.3.4). У хворих із асоційованим перебігом ІМ нашарування зустрічалися у 95,2% (20 дітей). На 3 добу очищалися мигдалики у 1 дитини (5,0%), на 6 добу—у 3 хворих (15,0%), та на 9 добу—у 16 дітей (80,0%).

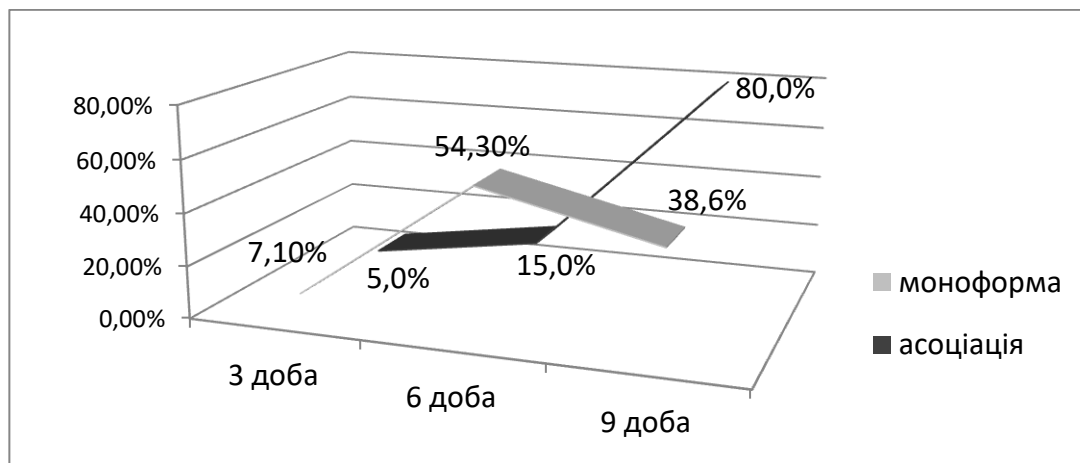


Рисунок 3.4 –Доба відсутності нашарувань на мигдаликах у дітей з моно- та асоційованою формою ІМ.

Як видно з рис.3.4,у дітей з асоційованою формою нашарування утримувалися довше, ніж у дітей, які мали моноформу ІМ. Збільшення лімфатичних вузлів спостерігалася у всіх обстежених дітей.

У переважної більшості хворих мав місце гепато-лієнальний синдром, який проявлявся у дітей з моноформою у 82,0% збільшенням печінки та у 100,0% спленомегалією. Подібна тенденція спостерігалася у дітей із асоційованою формою ІМ.

На важкість стану при ІМ та тривалість захворювання значною мірою

впливає також і інтоксикаційний синдром, який проявлявся зниженням апетиту, загальною слабкістю, млявістю та сонливістю, адинамією (табл.3.4).

Таблиця 3.4–Характеристика проявів інтоксикаційного синдрому у дітей, в залежності від моно- чи асоційованої форми ІМ

Симптоми	Моноформа, n=89		Асоційована форма,n=21		P
	абс.	%	абс.	%	
<i>Прояви інтоксикації</i>					
зниження апетиту	54	60,7	18	85,7	<0,05
відмова від їжі	48	54,0	16	76,2	>0,05
млявість	70	78,7	20	95,2	>0,05
відсутні	10	11,2	1	4,8	>0,05
<i>Тривалість інтоксикації</i>					
до 3 діб	10	12,7	-	-	-
від 3 до 6 діб	57	72,1	3	15,0	<0,01
більше 6 діб	12	15,2	17	85,0	<0,01
середня тривалість (M±m)	4,16±0,15		7,18±0,32		<0,05

Примітка. P<0,05-статистично достовірна різниця між показниками.

Разом із тим, слід відзначити, що у 11,2% дітей із моноформною інтоксикаційним синдромом був узагалі відсутній на відміну від значно меншої кількості таких дітей, які мали асоційовану форму – 4,8%.

Достовірно більше дітей із моноформною (72,1%) зберігали явища інтоксикації від 3 до 6 діб, у порівнянні з хворими, які мали асоційовану форму (15,0%) (<0,01). Разом із тим, достовірно довше мали інтоксикацію (більше 6 днів) діти з асоційованою формою (85,0% дітей) у порівнянні з моноформною (15,2%). Враховуючи вище зазначене, тривалість інтоксикаційного синдрому у дітей із моноформною був достовірно коротший (4,16±0,15) у порівнянні з, дітьми які мали асоційовану форму ІМ (7,18±0,32) (p<0,05).

3.3 Клінічна характеристика перебігу ІМ зумовленого моноформами

У таблиці 3.5 наведено характеристику основних клінічних симптомів ІМ. Типовою ознакою початкового періоду захворювання є температурна реакція. У переважної більшості хворих із моноформою температура тіла коливалася в межах субфебрильних та фебрильних цифр. Разом із тим, слід відмітити, що серед обстежених зустрічалися діти, що мали нормальні показники температури. Найбільше таких хворих виявилось з ННВ6 (23,1%).

Субфебрильну температуру в межах 37,1-38,0⁰С мали 31,9% дітей з EBV, але найбільше таких дітей виявилось серед хворих з CMV - 75,9% (табл.3.5). Фебрильна температура тіла достовірно частіше мала місце у 68,1% дітей з EBV у порівнянні з хворими на CMV (20,7%), та 15,4% обстежених із ННВ6.

Таблиця 3.5–Характеристика основних клінічних симптомів ІМ в період розпалу хвороби, в залежності від етіологічного чинника

Симптоми	EBV n=47		CMV n=29		ННВ 6 n=13		P ₁	P ₂	P ₃
	абс.	%	абс.	%	абс.	%			
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<i>Температура</i>									
36,0-36,9 ⁰	-	-	1	3,4	3	23,1	-	-	<0,05
37,0-38,0 ⁰	15	31,9	22	75,9	8	61,5	<0,01	<0,05	>0,05
38,1-40,0 ⁰	32	68,1	6	20,7	2	15,4	<0,01	<0,05	>0,05
<i>Тонзиліт</i>									
катаральний	9	19,1	2	7,0	8	61,5	<0,01	<0,01	<0,05
фолікулярний	17	36,2	7	24,0	2	15,4	>0,05	>0,05	>0,05
лакунарний	21	44,7	20	69,0	3	23,1	<0,05	<0,05	>0,05

Продовження таблиці 3.5

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<i>Гіпертрофія мигдаликів</i>									
I ступеня	13	27,7	18	62,1	9	69,2	<0,05	>0,05	<0,05
II ступеня	24	51,0	6	20,7	3	23,1	<0,05	>0,05	>0,05
III ступеня	10	21,3	5	17,2	1	7,7	<0,05	<0,01	<0,01
<i>Лімфаденопатія</i>									
підщелепна	4	8,5	4	13,7	6	46,1	>0,05	<0,05	<0,05
задньошийна+ підщелепна	28	59,6	12	41,4	5	38,5	>0,05	>0,05	<0,05
задньошийна+пахова	12	25,5	11	38,0	1	7,7	<0,05	<0,05	<0,05
пахова+пахвинна	3	6,4	2	6,9	1	7,7	>0,05	>0,05	>0,05
<i>Гепатомегалія</i>									
до 1 см.	3	6,4	20	69,0	2	15,4	<0,01	>0,05	<0,01
від 1 до 3 см.	14	29,8	3	10,3	2	15,4	<0,05	>0,05	>0,05
від 3 до 6 см.	24	51,0	4	13,8	1	7,7	<0,01	<0,05	>0,05
норма	6	12,8	2	6,9	8	61,3	<0,01	<0,01	<0,01
<i>Спленомегалія</i>									
+ 0,5 см.	17	36,2	-	-	1	7,7	-	-	-
+1,0 см.	22	46,8	8	27,6	2	15,4	>0,05	>0,05	>0,05
+1,5 см.	8	17,0	21	72,4	10	76,9	<0,01	<0,05	>0,05

Примітки:

1. P_1 -статистично достовірна різниця між показниками при EBV та CMV;
2. P_2 - статистично достовірна різниця між показниками при EBV та HHV6;
3. P_3 - статистично достовірна різниця між показниками при CMV та HHV6.

Характеризуючи тривалість температурної реакції у дітей з моноформою слід зазначити, що даний клінічний симптом найдовше мав місце у дітей із EBV інфекцією (табл.3.6). У 85,1% із них він тривав від 3 до 9 діб. Тоді як у дітей із ІМ викликаним HHV6 типу температурна реакція такої тривалості мала місце лише у 23,1% обстежених.

Таблиця 3.6–Тривалість температури у дітей із моноформою

Тривалість температури	EBV n=47		CMV n=29		HHV 6 n=13		P ₁	P ₂	P ₃
	абс.	%	абс.	%	абс.	%			
до 3 діб	2	4,3	5	17,2	7	53,8	>0,05	<0,01	<0,05
від 3 до 6 діб	33	70,2	11	38,0	2	15,4	>0,05	<0,05	>0,05
від 6 до 9 діб	7	14,9	10	34,5	1	7,7	<0,05	<0,01	>0,05
більше 9 діб	5	10,6	2	6,9	-	-	>0,05	-	-
відсутня	-	-	1	3,4	3	23,1	-	-	<0,05
середня тривалість (M±m)	6,54±0,15		4,72±0,23		3,12±0,19		>0,05	<0,05	>0,05

Примітки:

1. P₁-статистично достовірна різниця між показниками при EBV та CMV;
2. P₂- статистично достовірна різниця між показниками при EBV та HHV6;
3. P₃- статистично достовірна різниця між показниками при CMV та HHV6.

Слід зазначити, що саме серед дітей із HHV6 був найбільший відсоток хворих 53,8% із тривалістю температури лише 3 доби і найбільший відсоток дітей 23,1%, у яких температура була нормальною. Середня тривалість температурної реакції у дітей із ІМ обумовленим HHV6 була достовірно меншою 3,12±0,19 на відміну від тривалості у дітей з EBV-інфекцією 6,54±0,15 (p<0,05).

Важливою ознакою ІМ є тонзиліт, який мав місце у 100% обстежених дітей. Найбільш серйозні зміни зі сторони мигдаликів виявлені були у хворих з ІМ, обумовленим CMV інфекцією. Так, лакунарний тонзиліт зустрічався достовірно частіше (у 69,0%) дітей в порівнянні з хворими з EBV ІМ, при цьому, відповідно у цієї категорії хворих спостерігалася найменша кількість дітей, що мали катаральний тонзиліт – 7,0% в порівнянні з дітьми, які мали ІМ іншої етіології.

Слід відмітити, що найлегше перебігав тонзиліт у дітей із ІМ викликаним HHV6. Так, серед цих дітей достовірно було більше (61,5%) з

катаральним тонзилітом, у порівнянні з дітьми, які мали EBV (19,1%, $p < 0,05$), та CMV (7,0%, $p < 0,01$).

Усі діти, хворі на ІМ, в умовах стаціонару були оглянуті лор-лікарем. Відповідно, крім запальних процесів було констатовано гіпертрофію піднебінних мигдаликів. Найбільшого ступеня вони були у 21,3% дітей з EBV (ІІІ ступеня). Цей відсоток дітей достовірно вищий ніж у хворих із CMV ІМ (17,2%) та при ІМ обумовленому HHV6 типу – 7,7% ($p < 0,05$). Навпаки, мінімальні зміни з боку мигдаликів було виявлено у хворих із ІМ обумовленим HHV6. Так, саме у цього контингенту хворих виявлено найбільше дітей з І ступенем гіпертрофії мигдаликів – 69,2%, на відміну від кількості хворих, які мали EBV ІМ (27,7%) ($p < 0,05$).

Одним із провідних симптомів ІМ є лімфаденопатія. У всіх дітей із моноформною спостерігалася збільшення лімфатичних вузлів. При пальпації вони були помірно болючі, еластичні, рухливі, не спаяні між собою та прилеглими тканинами. Підщелепні лімфатичні вузли були збільшені на 1,5 см. в діаметрі у 13,7% дітей з CMV, у 8,5% дітей з EBV та у 46,1% хворих з HHV6. Поєднаналімфаденопатія, коли збільшені були задньошийні та підщелепні лімфатичні вузли мала місце у 59,6% дітей з EBV, що не мало достовірної різниці з відсотком дітей, які мали CMV (41,4%), та HHV6 (38,5%). Шийні лімфовузли розташовувалися по ходу грудинно-ключично-соскоподібного м'яза і мали розміри в межах 2-3 см в діаметрі. Задньошийні та пахові лімфатичні вузли були збільшені у достовірно більшої кількості дітей з CMV (38,0%), у порівнянні з відсотком дітей, які виділяли EBV (25,5%) та HHV6 (7,7%). Та лише у 6,4% дітей, хворих на EBV ІМ, були збільшені лише пахові та пахвинні лімфатичні вузли, що не мало статистичної достовірності між показниками у дітей із CMV (6,9%), та HHV6 (7,7%), їх розміри в жодному випадку не були більшими ніж 0,5 см в діаметрі.

Кардинальним симптомом при ІМ є збільшення паренхіматозних органів, а саме печінки та селезінки. Слід зазначити, що достовірно ($p < 0,05$) найбільший відсоток склали діти з EBV ІМ (51,0% хворих), які мали максимальне

збільшення печінки до 6 см з-під краю реберної дуги, тоді як у хворих із CMV у переважній більшості (69,0%) печінка сягала лише до 1 см збільшення, а діти з HHV6 типу у 61,3% випадків мали абсолютно нормальні розміри печінки.

Зовсім протилежна картина спостерігалася при оцінці лієнального синдрому у дітей із моноформою. Так, максимальне збільшення селезінки (до 1,5 см з-під краю реберної дуги) мало найбільше дітей з HHV6 типу (76,9%), та з CMV IM (72,4%). При пальпації живота у дітей, які мали EBV, найбільшу кількість склали хворі (46,8%), у яких селезінка виступала з-під краю ребра на 1 см.

Таким чином можна зробити висновок, що при EBV IM переважно вражається печінка та не значно збільшується селезінка, тоді як для CMV та HHV6 характерно навпаки переважне збільшення селезінки.

Основні клінічні симптоми IM при моноформі у дітей віком **від 1 до 3 років** представлені в таблиці 3.7.

Як видно, серед цієї вікової категорії дітей, хворі з EBV IM склали найбільший відсоток (75,0%) тих які мали температуру до 40,0 °С, тоді як 62,5% дітей з CMV, та 66,7% з HHV6 типу в середньому мали субфебрильні показники температури. Серез усіх дітей даного віку, лише одна дитина з CMV взагалі не мала підвищення температури тіла.

Таблиця 3.7–Характеристика основних клінічних проявів IM в період розпалу у дітей віком від 1 до 3 років, залежно від етіологічного чинника

Симптоми	EBV n=20		CMV n=8		HHV 6 n=3		P ₁	P ₂	P ₃
	абс.	%	абс.	%	абс.	%			
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<i>Температура</i>									
36,0-36,9 ⁰	-	-	1	12,5	-	-	-	-	-
37,0-38,0 ⁰	5	25,0	5	62,5	2	66,7	>0,05	<0,05	>0,05
38,1-40,0 ⁰	15	75,0	2	25,0	1	33,3	<0,05	>0,05	>0,05

Продовження таблиці 3.7

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<i>Тонзиліт</i>									
катаральний	1	5,0	-	-	3	100,0	-	>0,05	-
фолікулярний	2	10,0	1	12,5	-	-	>0,05	-	-
лакунарний	17	85,0	7	87,5	-	-	>0,05	-	-
<i>Гіпертрофія мигдаликів</i>									
I ступеня	2	10,0	6	75,0	2	66,7	<0,01	<0,05	>0,05
II ступеня	14	70,0	2	25,0	1	33,3	<0,05	>0,05	>0,05
III ступеня	4	20,0	-	-	-	-	-	-	-
<i>Лімфаденопатія</i>									
підщелепна	2	10,0	3	37,5	2	66,7	>0,05	<0,05	>0,05
задньошийна+ підщелепна	14	70,0	3	37,5	-	-	>0,05	-	-
задньошийна+пахова	1	5,0	-	-	-	-	-	-	-
пахова+пахвинна	3	15,0	2	25,0	1	33,3	<0,05	<0,05	>0,05
<i>Гепатомегалія</i>									
до 1 см.	2	10,0	6	75,0	-	-	<0,01	-	-
від 1 до 3 см.	10	50,0	-	-	1	33,3	-	>0,05	-
від 3 до 6 см.	8	40,0	-	-	-	-	-	-	-
норма	-	-	2	25,0	2	66,7	-	-	>0,05
<i>Спленомегалія</i>									
+ 0,5 см.	8	40,0	-	-	-	-	-	-	-
+1,0 см.	7	35,0	2	25,0	2	66,7	>0,05	>0,05	>0,05
+1,5 см	5	25,0	6	75,0	1	33,3	<0,05	>0,05	>0,05

Примітки:

1. P_1 -статистично достовірна різниця між показниками при EBV та CMV;
2. P_2 -статистично достовірна різниця між показниками при EBV та HHV6;
3. P_3 -статистично достовірна різниця між показниками при CMV та HHV6.

Найдовше висока температура тіла утримувалася у дітей з EBV IM –

7,23±0,11, де до 6 діб високу температуру мали 70,0% дітей (табл.3.8). При CMV IM 50,0% хворих мали найдовшу тривалість гіпертермії - від 6 до 9 діб, а в середньому температура утримувалася у цих хворих 5,42±0,25 діб. Найлегше перебігав у дітей IM зумовлений HHV6 типу, що проявлявся найкоротшою тривалістю підвищеної температури тіла (3,07±0,15діб).

Як один із кардинальних симптомів мононуклеозу тонзиліт протікав важче у дітей з EBV та CMV інфекцією, де він був представлений лакунарною формою у 85,0% та 87,5% дітей відповідно. Слід зазначити, що тоді як катаральний тонзиліт у дітей з EBV зустрічався у 5,0% хворих, у дітей з CMV взагалі був відсутнім, натомість серед хворих на HHV6 типу мав місце у 100% випадків.

Таблиця 3.8–Тривалість температури у дітей з монформою у віці від 1 до 3 років

Тривалість температури	EBV n=20		CMV n=8		HHV 6 n=3		P ₁	P ₂	P ₃
	абс.	%	абс.	%	абс.	%			
до 3 діб	1	5,0	-	-	1	33,3	-	>0,05	-
від 3 до 6 діб	14	70,0	3	37,5	2	66,7	>0,05	>0,05	>0,05
від 6 до 9 діб	2	10,0	4	50,0	-	-	<0,05	-	-
більше 9 діб	3	15,0	-	-	-	-	-	-	-
Відсутня	-	-	1	12,5	-	-	-	-	-
середня тривалість (M±m)	7,23±0,11		5,42±0,25		3,07±0,15		>0,05	<0,05	>0,05

Примітки:

1. P₁-статистично достовірна різниця між показниками при EBV та CMV;
2. P₂- статистично достовірна різниця між показниками при EBV та HHV6;
3. P₃- статистично достовірна різниця між показниками при CMV та HHV6.

Тоді як, переважна більшість дітей, хворих на CMV (75,0%), та HHV6 типу (66,7%) мали найменшу гіпертрофію мигдаликів - I ступеня, 70,0% дітей

з EBV мали II ступінь гіпертрофії. Слід також відмітити, що 20,0% дітей з EBV IM мали найбільший III ступінь збільшення мигдаликів, тоді як серед хворих на CMV та HHV6 таких дітей не було.

Найбільшу кількість дітей з EBV IM (70,0%) склали ті, у яких мала місце поєднана лімфаденопатія (задньошийна+підщелепна), тоді як при HHV6 типу у дітей із частотою 66,7% переважала підщелепна лімфаденопатія. Однакову кількість по 37,5% склали діти з CMV у яких були збільшені підщелепні та задньошийні+підщелепні лімфатичні вузли.

Розглядаючи питання гепатомегалії слід зазначити, що цей паренхіматозний орган був найбільше збільшений у дітей з IM обумовленим EBV інфекцією у порівнянні з кількістю пацієнтів у яких IM був спричинений CMV, тоді як лише 1 хворий з HHV6 мав збільшення печінки.

Спленомегалію до 1,5 см нижче реберної дуги мало 75,0% хворих з CMV, тоді як найбільше хворих з HHV6 типу (66,7%) мали помірне збільшення (+1,0 см) та найменше збільшення селезінки зустрічалося у 40,0% хворих на EBV (до 0,5 см). Клінічні прояви IM у дітей з моноформою віком від 3 до 6 років зображено в таблиці 3.9.

Таблиця 3.9–Характеристика основних клінічних проявів IM у період розпалу у дітей віком від 3 до 6 років, залежно від етіологічного чинника

Симптоми	EBV n=15		CMV n=18		HHV 6 n=7		P ₁	P ₂	P ₃
	абс.	%	абс.	%	абс.	%			
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<i>Температура</i>									
36,0-36,9 ⁰	-	-	-	-	2	28,6	-	-	-
37,0-38,0 ⁰	4	26,7	16	88,9	4	57,1	<0,01	>0,05	>0,05
38,1-40,0 ⁰	11	73,3	2	11,1	1	14,3	<0,01	<0,01	>0,05

Продовження таблиці 3.9

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<i>Тонзиліт</i>									
катаральний	3	20,0	1	5,6	4	57,1	>0,05	>0,05	<0,01
фолікулярний	10	66,7	4	22,2	-	-	<0,05	-	-
лакунарний	2	13,3	13	72,2	3	42,9	<0,01	>0,05	>0,05
<i>Гіпертрофія мигдаликів</i>									
I ступеня	3	20,0	10	55,6	6	85,7	<0,05	<0,01	>0,05
II ступеня	10	66,7	3	16,7	1	14,3	<0,01	<0,01	>0,05
III ступеня	2	13,3	5	27,7	-	-	>0,05	-	-
<i>Лімфаденопатія</i>									
нижньощелепна	1	6,6	1	5,6	4	57,1	>0,05	<0,01	<0,01
задньошийна+ нижньощелепна	10	66,7	7	38,8	2	28,6	>0,05	>0,05	>0,05
задньошийна+пахова	4	26,7	10	55,6	1	14,3	>0,05	>0,05	<0,05
пахова+пахвинна	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Гепатомегалія</i>									
до 1 см.	-	-	12	66,7	2	28,6	-	-	>0,05
до 3 см.	4	26,7	2	11,1	1	14,3	>0,05	>0,05	>0,05
до 6 см.	11	73,3	4	22,2	1	14,3	<0,01	<0,01	>0,05
Норма	-	-	-	-	3	42,8	-	-	-
<i>Спленомегалія</i>									
+ 0,5 см.	7	46,7	-	-	-	-	-	-	-
+ 1,0 см.	8	53,3	4	22,2	-	-	>0,05	-	-
+ 1,5 см.	-	-	14	77,8	7	100	-	-	>0,05

Примітки:

1. P_1 -статистично достовірна різниця між показниками при EBV та CMV;
2. P_2 -статистично достовірна різниця між показниками при EBV та HHV6;
3. P_3 -статистично достовірна різниця між показниками при CMV та HHV6.

Серед дітей цього віку переважають хворі на EBV ІМ яку у 73,3% мали

фебрильну температуру тіла в межах 38,1-40,0⁰С, що було достовірно більше у порівнянні з такими дітьми які мали CMV та HHV6 типу (11,1% та 14,3% відповідно). В свою чергу, діти з CMV IM мали у 88,9% субфебрильні показники температури тіла, такі ж які були і у більшості – 57,1% дітей, хворих на IM зумовлений HHV6 типу.

Щодо тривалості температурної реакції, то тут прослідковується схожа тенденція з дітьми до 3 років (табл.3.10).Щодо хворих із CMV інфекцією, то гіпертермія у цієї категорії хворих тривала достовірно ($p<0,05$) менше – $3,83\pm 0,22$ дні ніж при EBV IM, та практично так само як і у дітей з HHV6 типу ($3,18\pm 0,24$ діб). Слід зауважити, що серед останніх дітей 14,3% хворих потрапили з нормальною температурою тіла, а 71,7% дітей, які мали її підвищення, зберігали високу температуру не довше ніж 3 доби.

Таблиця 3.10–Тривалість температури у дітей з моноформою у віці від 3 до 6 років

<i>Тривалість температури</i>	EBV n=15		CMV n=18		HHV 6 n=7		P₁	P₂	P₃
	абс.	%	абс.	%	абс.	%			
до 3 діб	-	-	4	22,2	5	71,4	-	-	<0,01
від 3 до 6 діб	11	73,3	6	33,3	-	-	<0,05	-	-
від 6 до 9 діб	3	20,0	6	33,3	1	14,3	>0,05	>0,05	<0,05
більше 9 діб	1	6,7	2	11,1	-	-	>0,05	-	-
Відсутня	-	-	-	-	1	14,3	-	-	-
середня тривалість (M±m)	7,98±0,18		3,83±0,22		3,18±0,24		<0,05	<0,05	>0,05

Примітки:

1. P₁- тстатистично достовірна різниця між показниками при EBV таCMV;
2. P₂-статистично достовірна різниця між показниками приEBVта HHV6;
3. P₃-статистично достовірна різниця між показниками приCMV таHHV6.

Найтриваліше температурили діти з EBV IM ($7,98\pm 0,18$ діб). Серед цих хворих не було дітей із нормальною температурою тіла а лихоманка у 73,3%

утримувалася до 6 діб.

У дітей віком від 3 до 6 років, хворих на EBV ІМ, на відміну від хворих віком до 3 років, у яких більшість дітей мали лакунарне запалення, у переважній більшості (66,7%) тонзиліт перебігав у фолікулярній формі. Не змінилася тенденція серед дітей, які мали CMV та HHV6 типу. У цієї вікової категорії дітей у 72,2% випадків визначався лакунарний тонзиліт при CMV ІМ та у 57,1% дітей із HHV6 типу діти мали катаральну форму запалення мигдаликів.

Гіпертрофовані мигдалики у всіх дітей переважно визначалися в межах I (55,6% дітей з CMV, та 85,7% з HHV6 ІМ) та II ступеня гіпертрофії (66,7% дітей з EBV). Лише 2 дітей з EBV та 5 хворих із CMV мали найбільшу – III ступінь збільшення піднебінних мигдаликів.

Досить типовим є збільшення у дітей із EBV ІМ у 66,7% задньошийних та підщелепних лімфатичних вузлів, тоді як для CMV ІМ у дітей до 6 років стало характерним у 55,6% збільшення задньошийних та пахових лімфатичних вузлів. Достовірно більше ($p < 0,01$) виявилось дітей з HHV6 типу, у яких пальпувалися лише підщелепні лімфатичні вузли. Слід зазначити, що серед даної вікової категорії дітей не було жодного хворого з пахово-пахвинною лімфаденопатією (табл.3.9).

Гепато-лісенальний синдром визначався у всіх обстежених дітей, та характеризувався значним (до 6,0 см) збільшенням печінки у хворих на EBV ІМ (у 73,3% дітей) та помірним збільшенням селезінки (до 1,0 см) у 53,3% хворих. На відміну від цих дітей, хворі, які виділяли CMV та HHV6 типу, мали навпаки у більшості випадків максимальне збільшення (до 1,5 см) саме селезінки (у 77,8% та 100,0% випадках відповідно), в той час як печінка пальпувалася переважно на 1 см нижче краю правого ребра. З цього можна зробити висновок, що у дітей від 3 до 6 років зберігається тенденція до збільшення печінки у хворих з EBV, та селезінки у дітей з CMV та HHV6 типу.

Аналізуючи температурну реакцію у дітей, хворих на ІМ віком **від 6 до 17 років** з'ясувалося, щонайвищі показники температури мало 66,7% дітей, хворих на CMV ІМ (табл.3.11).

Таблиця 3.11–Характеристика основних клінічних проявів ІМ у дітей віком від 6 до 17 років, залежно від етіологічного чинника

Симптоми	EBV n=12		CMV n=3		HHV 6 n=3		P ₁	P ₂	P ₃
	абс.	%	абс.	%	абс.	%			
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<i>Температура</i>									
36,0-36,9 ⁰	-	-	-	-	2	66,7	-	-	-
37,0-38,0 ⁰	6	50,0	1	33,3	1	33,3	>0,05	>0,05	>0,05
38,1-40,0 ⁰	6	50,0	2	66,7	-	-	>0,05	-	-
<i>Тонзиліт</i>									
катаральний	5	41,6	1	33,3	1	33,3	>0,05	>0,05	>0,05
фолікулярний	5	41,6	2	66,7	2	66,7	>0,05	>0,05	>0,05
лакунарний	2	16,7	-	-	-	-	-	-	-
<i>Гіпертрофія мигдаликів</i>									
I ступеня	8	66,7	2	66,7	1	33,3	>0,05	>0,05	>0,05
II ступеня	-	-	1	33,3	1	33,3	-	-	>0,05
III ступеня	4	33,3	-	-	1	33,3	-	>0,05	-
<i>Лімфаденопатія</i>									
нижньощелепна	1	8,3	-	-	-	-	-	-	-
задньощийна+ нижньощелепна	4	33,3	2	66,7	3	100,0	>0,05	>0,05	>0,05
задньощийна+пахова	7	58,3	1	33,3	-	-	>0,05	-	-
пахова+пахвинна	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Гепатомегалія</i>									
до 1 см.	1	8,3	2	66,7	-	-	<0,05	-	-
до 3 см.	-	-	1	33,3	-	-	-	-	-
до 6 см.	5	41,7	-	-	-	-	-	-	-
Норма	6	50,0	-	-	3	100,0	-	>0,05	-

Продовження таблиці 3.11

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<i>Спленомегалія</i>									
+ 0,5 см.	2	16,7	-	-	1	33,3	-	>0,05	-
+1,0 см.	7	58,3	2	66,7	-	-	>0,05	-	-
+1,5 см.	3	25,0	1	33,3	2	66,7	>0,05	>0,05	>0,05
+ 0,5 см.	2	16,7	-	-	1	33,3	-	>0,05	-

Примітки:

1. P_1 -статистично достовірна різниця між показниками при EBV та CMV;
2. P_2 -статистично достовірна різниця між показниками при EBV та HHV6;
3. P_3 -статистично достовірна різниця між показниками при CMV та HHV6.

Та все ж, вона утримувалася від 3 до 6 діб, так як і у дітей з EBV IM, які мали у рівних відсотках субфебрильну та фебрильну температуру. Серед хворих на HHV6 типу переважну кількість дітей (66,7%) склали ті, які не мали підвищення температури тіла, а у 33,3% випадках субфібрильна температуратривала не більше 3 діб (табл.3.12).

Слід зауважити, що серед усіх хворих даного віку 2 дитини з HHV6 типу мали нормальну температуру тіла, та 1 дитина з EBV IM температурила довго - більше 9 діб.

Виходячи з вище зазначеного, можна константувати, що найдовше температура утримувалася у дітей хворих на EBV IM ($7,41 \pm 0,16$ діб), що було достовірно довше, ніж при HHV6 типу ($3,11 \pm 0,18$ діб).

При аналізі такого кардинального симптому IM як тонзиліт слід зауважити, що у переважної більшості дітей він перебігав у вигляді фолікулярної форми. Так, однакова кількість дітей із EBV (по 41,6%) мали фолікулярний та катаральний тонзиліт, а серед дітей з CMV та HHV6 типу у 66,7% визначалася фолікулярна форма запалення піднебінних мигдаликів, тоді як лакунарна форма визначалася лише у дітей з EBV (у 16,7%).

Прогностично сприятливим для цієї вікової категорії дітей є те, що у переважної більшості хворих на EBV та CMV (66,7%) мигдалики мали I ступінь гіпертрофії. Лише хворі на IM зумовлений HHV6 типу порівно (по

33,3%) мали усі три ступені збільшення піднебінних мигдаликів.

Таблиця 3.12–Тривалість температури у дітей з моноформою у віці від 6 до 17 років

Тривалість температури	EBV n=12		CMV n=3		HHV 6 n=3		P ₁	P ₂	P ₃
	абс.	%	абс.	%	абс.	%			
до 3 діб	1	8,3	1	33,3	1	33,3	>0,05	>0,05	>0,05
від 3 до 6 діб	8	66,7	2	66,7	-	-	>0,05	-	-
від 6 до 9 діб	2	16,7	-	-	-	-	-	-	-
більше 9 діб	1	8,3	-	-	-	-	-	-	-
Відсутня	-	-	-	-	2	66,7	-	-	-
середня тривалість (M±m)	7,41±0,16		4,91±0,24		3,11±0,18		>0,05	<0,05	>0,05

Примітки:

1. P₁-статистично достовірна різниця між показниками при EBV та CMV;
2. P₂-статистично достовірна різниця між показниками при EBV та HHV6;
3. P₃-статистично достовірна різниця між показниками при CMV та HHV6.

Оцінюючи ліфаденопатію у обстежених дітей слід відмітити перевагу частоти зустрічання задньошийної та підщелепної лімфаденопатії, яка мала місце у 66,7% дітей із CMV та у 100,0% хворих на HHV6 типу, тоді як діти із EBV ІМ у 58,3% мали збільшення задньошийних та пахових вузлів.

Проаналізовано ступінь збільшення паренхіматозних органів у дітей віком від 6 до 17 років хворих на ІМ. Виходячи із отриманих даних розміри печінки у 50,0% дітей, які мали EBV та у 100,0%, які мали HHV6 типу відмічалися у межах нормативних показників, а у 66,7% хворих із CMV, хоч і мали збільшення, та воно було не більше ніж на 1 см. Щодо такого органу черевної порожнини як селезінка, то вона зазнала суттєвіших змін. Так, у 66,7% дітей із HHV6 типу вона була збільшена на 1,5 см, а у дітей із EBV (у 58,3%) та CMV (у 66,7%) селезінка виступала на 1 см. з-під краю реберної дуги.

3.4 Асоційовані форми перебігу ІМ у дітей, особливості клінічної маніфестації у порівнянні з моноформами хвороби

При вивченні клінічної симптоматики асоційованих форм ІМ слід зазначити, що перебіг захворювання відрізнявся від моноформ важкістю інтоксикаційного синдрому та тривалістю клінічної маніфестації. Так, виходячи із даних, наведених у таблиці 3.13 у дітей з моноформою переважала субфебрильна температура у 50,6%, тоді як діти з асоційованою формою температурили вище, маючи у 85,7% фебрильні показники ($p < 0,01$). Достовірно з більшою частотою у дітей із декількома виділеними збудниками визначалася лакунарна форма тонзиліту (у 81,0% дітей), порівнюючи з хворими на моноформу (49,4%).

Таблиця 3.13–Характеристика основних клінічних проявів у дітей з асоційованими формами ІМ у період розпалу

Симптоми	Моноформа, n=89		Асоційована форма, n=21		P
	абс.	%	абс.	%	
1	2	3	4	5	6
<i>Температура</i>					
36,0-36,9 ⁰	4	4,4	3	14,3	>0,05
37,0-38,0 ⁰	45	50,6	-	-	-
38,1-40,0 ⁰	40	45,0	18	85,7	<0,01
<i>Тонзиліт</i>					
катаральний	19	21,3	1	4,7	>0,05
фолікулярний	26	29,2	3	14,3	>0,05
лакунарний	44	49,4	17	81,0	<0,01
<i>Гіпертрофія мигдаликів</i>					
I ступеня	40	45,0	-	-	-
II ступеня	33	37,0	5	23,8	>0,05
III ступеня	16	18,0	16	76,2	<0,01

Продовження таблиці 3.13

1	2	3	4	5	6
<i>Лімфаденопатія</i>					
підщелепна	14	15,7	18	85,7	<0,01
задньошийна+ підщелепна	45	50,6	3	14,3	<0,01
задньошийна+пахова	24	27,0	-	-	-
пахова+пахвинна	6	6,7	-	-	-
<i>Гепатомегалія</i>					
до 1 см.	25	28,1	2	9,5	>0,05
до 3 см.	19	21,3	9	42,9	<0,05
до 6 см.	29	32,6	10	47,6	>0,05
Норма	16	18,0	-	-	-
<i>Спленомегалія</i>					
+ 0,5 см.	18	20,2	1	4,7	>0,05
+1,0 см.	32	36,0	2	9,5	<0,05
+1,5 см.	39	43,8	18	85,7	<0,01

Примітка. $P < 0,05$ -статистично достовірна різниця між показниками.

Важкість перебігу асоційованих форм ІМ також пояснюється значним відсотком дітей (76,2%), у яких мигдалики мали ІІІ ступінь гіпертрофії, коли, торкаючись один одного, вони закривали просвіт дихальним шляхам, тоді як при моноформі у переважній більшості (45,0%) діти мали І ступінь.

Слід зауважити, що ІМ при асоційованій формі перебігав у дітей у 85,7% випадків із перевагою піщелепної лімфаденопатії, тоді як при моноформі збільшені були задньошийні та підщелепні лімфатичні вузли у 50,6% дітей.

Розглядаючи гепатолієнальний синдром, слід зазначити, що в той час як дітей із моноформою у 32,6% печінка мала максимальне збільшення, хворих із асоційованою формою було більше – 47,6%, що мало статистичну достовірність.

3.5 Показники лабораторних досліджень дітей хворих на інфекційний мононуклеоз

Загальний аналіз крові всім дітям проводили в день госпіталізації до стаціонару. Кількість еритроцитів на початку хвороби була в межах норми. У 64 дітей (58,1%) мав місце лейкоцитоз: у 51 дитини він був помірним до $20 \cdot 10^9$ г/л, інша ж частка дітей (13 обстежених) мали лейкоцити від $20 \cdot 10^9$ г/л до $32 \cdot 10^9$ г/л (рис.3.5.1). Зниження кількості лейкоцитів мало місце у 34 дітей (30,9%), у яких лейкопенія була в межах від $2,8 \cdot 10^9$ г/л до $3,5 \cdot 10^9$ г/л. Нормальна кількість лейкоцитів спостерігалася у 12 - 11,0% дітей.

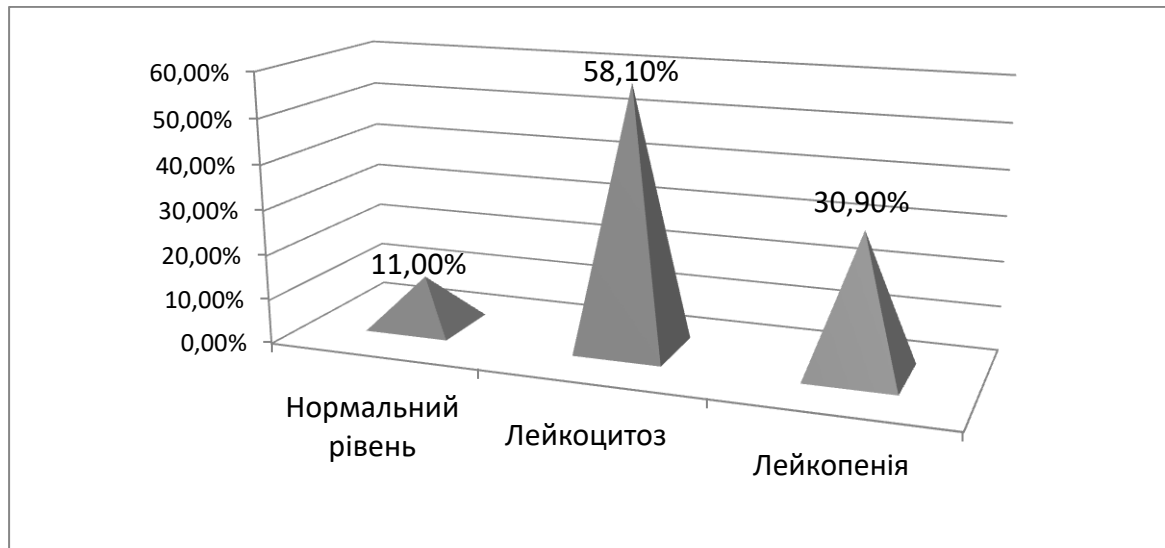


Рисунок 3.5– Зміни з боку лейкоцитів у дітей з ІМ.

Гематологічна картина у 20 дітей (18,2%) із ІМ характеризувалася абсолютним та відносним лімфоцитозом (збільшенням лімфоцитів вище вікової норми). Із них, у 15 дітей лімфоцитоз поєднувався з підвищенням кількості моноцитів. Зсув лейкоцитарної формули вліво спостерігався у 81,8% (90 дітей), за рахунок підвищення сегментоядерних нейтрофілів. Серед цих дітей, 10 мали в загальному аналізі крові появу юних форм, у 25 обстежених було підвищення паличкоядерних нейтрофілів, що свідчить про

бактеріальний процес.

Швидкість осідання еритроцитів у 12 дітей (11,0%) відповідала віковим нормам, та у 98 хворих (89,0%) була підвищеною: від 16 до 22 мм/год у 63 дітей, від 22 до 28 мм/год у 25 хворих, та від 28 до 32 мм/год у 10 обстежених дітей.

Характерною ознакою ІМ є поява в крові у хворих дітей не типових для здорового організму людини клітин. Атипові мононуклеари (їх ще називають широкоплазмовими лімфоцитами або монолімфоцитами) відносяться до лімфоцитів та можуть мати різні розміри та форму [63]. Ці клітини налаштовані на боротьбу з інфекційним процесом і по мірі розвитку запалення їх кількість зростає. Атипові мононуклеари було виявлено у 87 дітей (79,0%), хворих на ІМ. Їх кількість у крові коливалася від 10% до 40% (рис.3.6). Так, від 10 до 20% мононуклеарів в аналізі спостерігалось у 43 із 87 дітей (49,4%), від 20 до 30% атипівих мононуклеарів мали 31 дітей (35,6%), від 30 до 40 % у 13 дітей (15,0%).

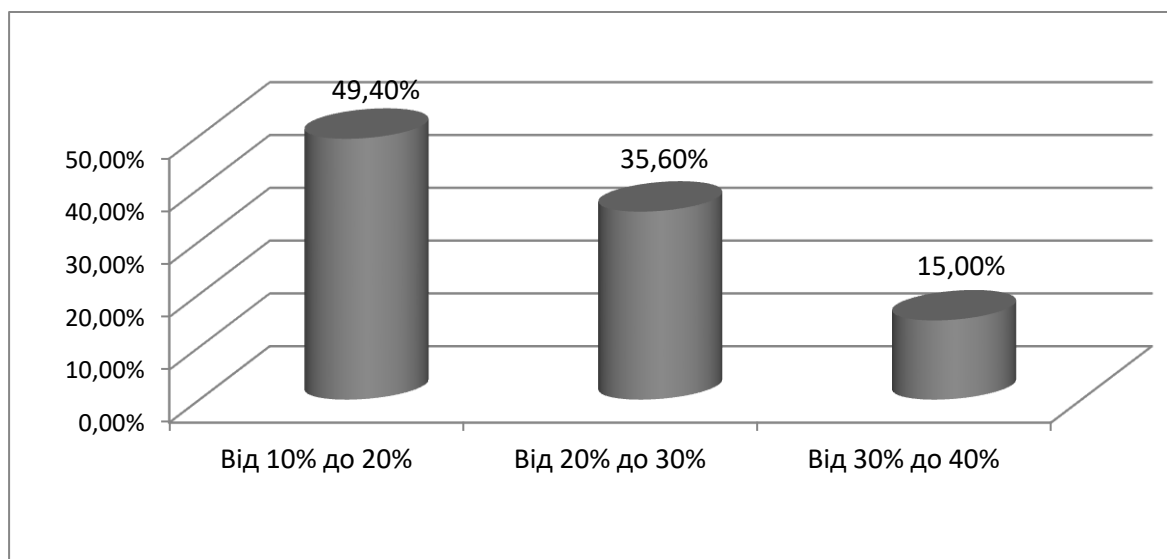


Рисунок3.6 – Розподіл дітей із ІМ в залежності від кількості атипівих мононуклеарів.

У всіх дітей у 100% визначалось збільшення печінки. Відповідно до

цього було здійснено всім дітям біохімічне дослідження крові, з визначенням білірубину (загального, прямого, непрямого) та амінотрансаміназ: аланінамінотрансфераз (АлТ), аспаратамінотрансфераз (АсТ). Для цього дітям здійснювався забір венозної крові в ранковий час натще. За результатами досліджень у всіх дітей білірубін, АлТ та АсТ визначалися в межах допустимої норми. Також усім дітям проводили експрес-тести на гепатити А, В, С (імунохроматографічне обстеження з визначенням маркерів НАVIgM, HbSAg та antiHCV). В 100% випадках результати були негативними.

За даними вірусологічного дослідження змивів з носоглотки в жодній дитини віруси грипу, парагрипу, аденовіруси та Rs-віруси виявленими не були. Експрес-тести для діагностики Віл-інфекції, дослідження на наявність ВL та антитіл до токсоплазми гондії також були негативними у всіх дітей.

При дослідженні етіологічного чинника ІМ маркери активності процесу реєструвалися у вигляді виявлення ІgM до CMV у 38 дітей (34,5%). При дослідженні профілю EBV: ІgMVCA (капсидні антитіла) визначалися у 68 дітей (61,8%), з них 20 дітей (18,1%) додатково мали ІgGVCA, та 14 хворих (12,7) – ІgGEA (ранні антитіла). Антитіла класу ІgGEBNA (нуклеарні), ІgG до CMV та HHV 6 типу не визначалися у жодному із випадків. ДНК EBV у сироватці крові було виявлено у 68 дітей (61,8%), ДНК CMV – у 38 хворих (34,5%) та ДНК HHV 6 типу у 25 дітей (22,7%).

Узагальнюючи вище зазначене, можна зробити наступні висновки: ІМ найважче перебігав у дітей, які мали EBV інфекцію, а частота клінічних симптомів у хворих з CMV та HHV6 типу мала певну схожість. Діти перших трьох років життя з EBV у 75,0% випадках мали високі показники температури тіла, з переважно (у 85,0%) лакунарним враженням мигдаликів та значним збільшенням селезінки порівняно з ураженням печінки. Тоді як у хворих із CMV та HHV6 типу переважали субфебрильні показники температури у 62,5% та 66,7% відповідно, а зміни збоку мигдаликів характеризувалися катаральним враженням. У віковій категорії дітей від 3 до

6 років також зберігається тенденція у хворих із EBV до фебрильних температурних показників, а тонзиліт у 66,7% дітей був фолікулярним. Слід зауважити, що збільшення печінки виступало на фоні значного збільшення селезінки в усіх дітей цієї вікової категорії. У хворих на ІМ дітей старшого віку від 6 до 17 років перебіг захворювання характеризувався легшою клінічною симптоматикою, де на фоні субфебрильної температури тіла мав місце високий відсоток дітей із катаральною формою тонзиліту, I ступенем гіпертрофії мигдаликів та переважно не збільшеною печінкою.

У загальному аналізі крові у переважної більшості дітей відмічали наявність атипових мононуклерів та лейкоцитоз.

Матеріали розділу опубліковані у наукових працях автора:

1. Незгода І.І., Бобрук С.В. Клініко-лабораторна характеристика проявів інфекційного мононуклеозу у дітей. Інфекційні хвороби. 2016. №2 (84). С.35-39.
2. Бобрук С.В. Клінічні особливості перебігу інфекційного мононуклеозу у дітей на сучасному етапі. Матеріали IV міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених (Вінниця, 17-18.05. 2013 р.). Вінниця, 2013. С.10.

РОЗДІЛ 4

ХАРАКТЕРИСТИКА СТАНУ МІКРОБІОЦЕНОЗУ СЛИЗОВИХ ОБОЛОНОК ПІДНЕБІННИХ МИГДАЛИКІВ У ДІТЕЙ ХВОРИХ НА ІНФЕКЦІЙНИЙ МОНОНУКЛЕОЗ

Порожнина рота представляє собою унікальний природний біотоп, який постійно перебуває під впливом організму та довкілля. Важливою його складовою є піднебінні мигдалики. Це унікальна екосистема для різноманітних мікроорганізмів, що формує постійну (автохтонну, індигенну) мікрофлору, яка відіграє важливу роль у розвитку хвороб. Склад мікрофлори мигдаликів впливає на фактори неспецифічної резистентності та системи імунітету. Будь-яке порушення його стабільності призводить як до місцевих змін, так і до порушень збоку всього організму. Однією із причин розвитку запалення піднебінних мигдаликів є активізація на тлі імунодефіциту, обумовленого герпесвірусною інфекцією, опортуністичної бактеріальної мікрофлори [80]. Ця закономірність чітко прослідковується при інфекційних захворюваннях, зокрема при ІМ.

4.1 Видовий склад мікробіоценозу слизової оболонки піднебінних мигдаликів у дітей хворих на ІМ

Проведено дослідження видового складу мікробіоценозу слизової оболонки піднебінних мигдаликів у 110 дітей хворих на ІМ, із ідентифікацією виділених мікроорганізмів до рівня родової належності. До уваги брали роди факультативно аеробних бактерій, здатність яких викликати запальні процеси вважається доведеною. З метою порівняння такі ж дослідження проведено в групі 75 здорових дітей.

При госпіталізації до стаціонару у всіх обстежуваних дітей у мікробному пейзажі слизової мигдаликів спостерігалася перевага

грампозитивної (Гр.+) кокової мікрофлори. Будучи резидентною нормофлорою слизових оболонок піднебінних мигдаликів, бактерії роду *Streptococcus* представлені β -гемолітичними стрептококами, а саме – *Str. pyogenes*, виділялися з досліджуваного матеріалу у 95,5% (105 хворих) (табл. 4.1), що не мало достовірної різниці з частотою виділення у групі контролю ($p > 0,05$) 100% (75 дітей) відповідно, але при цьому щільність колонізації цих бактерій в основній групі була в 3 рази вищаніж у групі контролю ($4,35 \pm 0,19$) Іг КУО/мл та ($1,38 \pm 0,06$) Іг КУО/мл. відповідно.

Друге місце по частоті зустрічання серед Гр.(+) флори займають стафілококи. Вони були виділені з слизової оболонки піднебінних мигдаликів у 93 хворих (84,5%). З них, у 61 дитини (55,4%) стафілококи були представлені у вигляді *S. epidermidis*. Даний збудник є коагулазонегативним, тобто, не здатним продукувати коагулазу – фермент крові, що викликає згортання плазми і характеризується невисоким патогенним потенціалом. Щільність колонізації його в основній групі була вищою ($4,39 \pm 0,17$) Іг КУО/мл ніж у здорових дітей ($2,15 \pm 0,07$) Іг КУО/мл відповідно. У решти 32 дітей (29,1%) з основної групи виділявся *S. aureus*. Слід зазначити, що як частота його виділення, так і його щільність колонізації ($4,67 \pm 0,56$) Іг КУО/мл була значно вищою в порівнянні з контрольною групою ($2,25 \pm 0,12$) Іг КУО/мл. Результати дослідження частоти виділення умовно-патогенних бактерій із слизової обох обстежених груп дітей ілюструє таблиця 4.1.

На сучасному етапі все більше привертає увагу частота виділення з слизових оболонок ентерококів. Представники цього роду бактерій в останні роки істотно нарощують агресивність і, навіть, потрапили до переліку, так званих, «проблемних мікроорганізмів», здатних ухилятися від впливу сучасних протимікробних засобів. В основній групі ентерококи виділялися у 19,1% (21 дитини). Це статистично достовірно вищий показник ($p < 0,05$) частоти виділення ентерококів ніж у здорових дітей (8,0%). Відповідно і щільність колонізації була суттєво різною: ($4,47 \pm 0,32$) Іг КУО/мл у хворих дітей та ($2,11 \pm 0,58$) Іг КУО/мл в групі контролю відповідно (табл.4.1). В усіх

обстежених групах ентерококи зустрічалися в асоціації з дріжджоподібними грибами.

Таблиця 4.1–Видовий склад мікробного пейзажу слизових оболонок піднебінних мигдаликів у хворих на ІМ та здорових дітей

Мікроорганізми	Основна група, n=110			Контрольна група, n=75			P*
	абс.	(%)	Кількість колоній, lgКУО/мл	абс.	(%)	Кількість колоній, lgКУО/мл	
<i>Str.pyogenes</i>	105	95,5	4,35±0,19	75	100,0	1,38±0,06	>0,05
<i>S.aureus</i>	32	29,1	4,67±0,56	9	12,0	2,25±0,12	<0,05
<i>S. epidermidis</i>	61	55,4	4,39±0,17	29	38,6	2,15±0,07	<0,05
<i>Enterococcuspp.</i>	21	19,1	4,47±0,32	6	8,0	2,11±0,58	<0,05
<i>P. aeruginosa</i>	7	6,7	4,56±0,28	-	-	-	-
<i>Alcaligenes spp.</i>	3	2,7	4,42±0,31	-	-	-	-
<i>E.coli</i>	15	13,6	3,43±0,13	2	2,7	1,30±0,12	<0,05
<i>Enterobacter spp.</i>	16	14,5	3,48±0,23	2	2,7	1,50±0,28	<0,05
<i>K.pneumoniae</i>	18	16,4	3,52±0,09	4	5,3	1,60±0,56	<0,05
<i>C.albicans</i>	43	39,1	4,25±0,35	14	18,7	2,0±0,28	<0,05
Усього виділених штамів	321			141			

Примітка.«-» – відсутність штаму.

Крім кокової флори в мікропейзажі слизової піднебінних мигдаликів у 59 хворих дітей (53,6%) зустрічається і Гр.(-) флора. У 10 дітей вона була представлена неферментуючими бактеріями роду *Alkaligenes* та *Pseudomonas*. Ці мікроорганізми важливі для розвитку патологічного процесу, так як поширюються аерогенним шляхом, володіють здатністю викликати запальні процеси у дорослих і дітей із зниженою резистентністю та високою стійкістю до протимікробних засобів. Так, у 3 дітей (2,7%) виділялися бактерії роду *Alkaligenes* зі щільністю колонізації (4,42±0,31)lg

КУО/мл., та у 7 дітей (6,7%) псевдомонади, які були представлені *P.aeruginosa* ($4,56 \pm 0,28$) Іг КУО/мл. Слизова оболонка мигдаликів здорових дітей представників родів *Alkaligenes* та *Pseudomonas* не містила.

В основній групі дітей решта Гр.(-) флори була представлена паличками: *E.coli*, *Enterobacterspp.* та *K.pneumoniae*. *E.coli* із щільністю колонізації ($3,43 \pm 0,13$) Іг КУО/мл зустрічалася у 13,6 % (15 дітей) що достовірно вищий показник ($p < 0,05$) у порівнянні з контрольною групою - 2,7% (2 дітей) із популяційним рівнем ($1,3 \pm 0,12$) Іг КУО/мл. відповідно. Достовірно частіше ($p < 0,05$) у порівнянні з контрольною групою зустрічався і *Enterobacterspp.* ($3,48 \pm 0,23$) Іг КУО/мл, який мав місце у 14,5% (16 дітей) в основній групі і ($1,5 \pm 0,28$) Іг КУО/мл у 2,7% (2 дітей) групі контролю. Із більшою частотою ($p < 0,05$) в порівнянні з контрольною групою здорових дітей зустрічалася *K.pneumoniae*: ($3,52 \pm 0,09$) Іг КУО/мл у 18 хворих дітей (16,4%) та ($1,6 \pm 0,56$) Іг КУО/мл у 4 (5,3%) здорових дітей.

Привертає увагу частота виділення дріжджоподібних грибів, які були представлені *S.albicans*: у 37,3% (41 дитина) із 110 хворих дітей та 18,7% (14 дітей) із 75 здорових дітей. Щільність колонізації слизової оболонки грибами у основній групі ($4,25 \pm 0,35$) Іг КУО/мл була вдвічі вища за показники в групі контролю ($2,0 \pm 0,28$) Іг КУО/мл. У 20,7% дітей, (23 хворих) гриби виділялися в асоціації з представники роду *Streptococcus*, приблизно такий же відсоток припадає на асоціацію кандид з *S.aureus* (24%) і у 40,8 % дітей дріжджоподібні гриби зустрічалися з Гр.(-) бактеріями.

4.2 Характеристика чутливості штамів мікроорганізмів, виділених зі слизових оболонок мигдаликів, хворих на ІМ дітей до протимікробних засобів.

4.2.1 Характеристика чутливості виділеної мікрофлори до антибіотиків

У протоколах лікування дітей хворих на ІМ передбачено у випадках

важкого перебігу захворювання, а також приєднанні бактеріальних ускладнень – системне застосування макролідів та цефалоспоринів I або II покоління. Однак, поширення антибіотикорезистентних штамів мікроорганізмів, особливо у лікарняному середовищі, є надзвичайно динамічним процесом. Тому, раціональне застосування антибіотиків можливе лише на підставі постійного моніторингу антибіотикочутливості з урахуванням локальних епідеміологічних особливостей. Нами проведено дослідження чутливості мікрофлори, виділеної із слизової оболонки піднебінних мигдаликів дітей хворих на ІМ, як до антибіотиків, рекомендованих до призначення протоколом лікування, так і до ряду інших препаратів, які широко використовуються у клінічній практиці.

На рисунку 4.1 наведено узагальнені результати визначення чутливості до антибіотиків виділених штамів стрептококів.

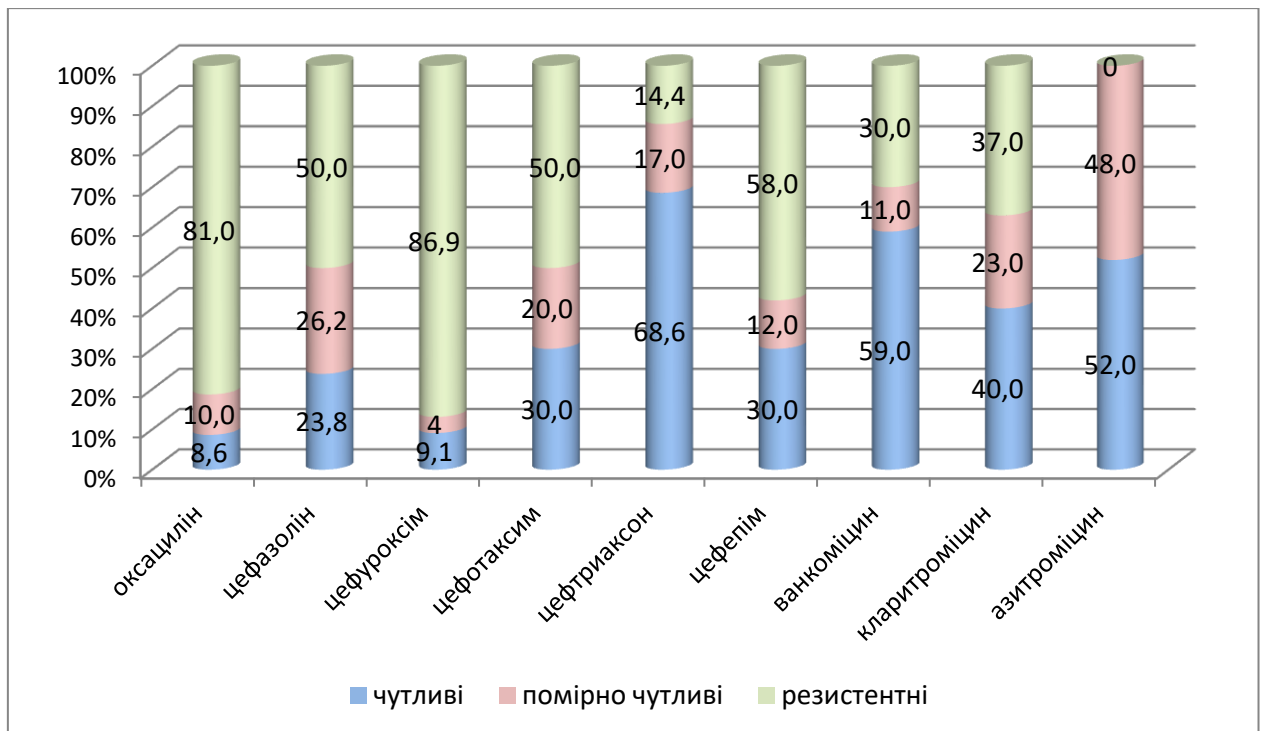


Рисунок 4.1 – Чутливість мікроорганізмів *Str.pyogenes*, виділених із слизової мигдаликів хворих на ІМ дітей до антибіотиків.

Оксацилін належить до групи β -лактамних антибіотиків, який виявляє стійкість до бета-лактамаз Gr.(+) мікроорганізмів. Ця особливість використовується в мікробіології в якості маркеру резистентності бактерій до β -лактамних антибіотиків та карбопенемів. До оксациліну виявились чутливими лише 8,6% виділених штамів стрептококів, 10,5% – характеризувались як помірно чутливі. Прогностично несприятливим є те, що 81% мікроорганізмів взагалі не виявляли чутливості до оксациліну.

Не можна визнати задовільною чутливість стрептококів й до антибіотиків цефалоспоринового ряду. Так, до цефалоспорино I покоління цефазоліну 50% досліджених штамів були резистентними і тільки 23,8% штамів виявляли високий рівень чутливості. Ще нижчим був рівень чутливості до цефалоспорино II покоління цефуроксиму: сумарна питома вага чутливих і помірно чутливих штамів у загальній кількості була не більше 15,1%.

Найкраща чутливість стрептококів виявилася до цефалоспоринів III покоління. До цефтриаксону високочутливими були 68,6% стрептококів і ще 17% штамів виявляли помірну чутливість, тоді як до цефотаксиму показник високочутливих штамів був у 2 рази меншим і складав лише 30,0%. Варто зазначити, що у 69% хворих на ІМ, що знаходилися під спостереженням, у комплексному лікуванні антибіотикотерапія проводилась саме цефотаксимом, препаратом, який виявився слабо ефективним при стрептококової інфекції. Досить не передбачуваним виявилася низька чутливість стрептококів до цефалоспорино IV покоління – цефепіму. Високий рівень чутливості виявляли лише 30% збудників, тоді як 58 % виділених штамів виявилися резистентними до цефепіму. Навіть до ванкоміцину, який є резервним антибактеріальним засобом з числа виділених штамів стрептокококів, високий рівень чутливості виявлено тільки у 59,0%.

Чутливість стрептококів до двох макролідних антибіотиків кларитроміцину і азитроміцину відрізнялась незначно. До кларитроміцину високочутливими виявилось 40,0% мікроорганізмів, а до азитроміцину 52% штамів. Помірна чутливість також була вищою у азитроміцину ніж у

кларитроміцину (48,% та 23,% відповідно). Прогностично благоприємним є те, що у жодному випадку не було виявлено резистентних штамів стрептококів до азитроміцину.

Антибактеріальна активність препаратів щодо стрептококів представлено на рис.4.2. На м'ясо-пептонному кров'яному агарі з внесеною в нього культурою зображено зони відсутності росту мікроорганізмів. Мікробне навантаження складає 500 тис. бактеріальних клітин в мл агару.

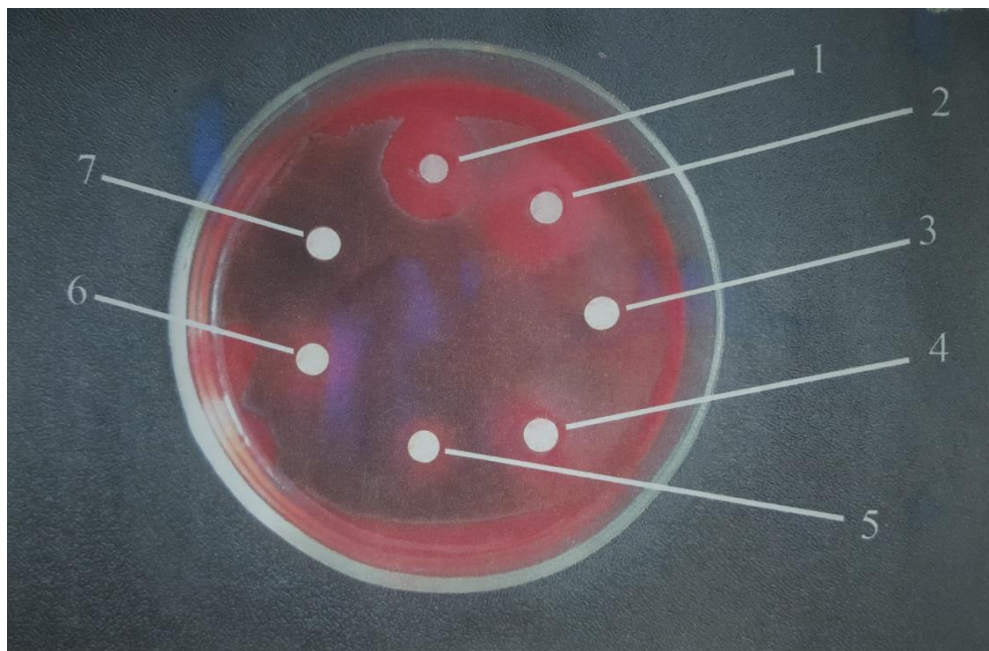


Рисунок4.2–Зони затримки росту мікроорганізмів *Str.pyogenes* під дією антибіотиків. Позначення: Диски з: 1- цефтриаксоном; 2-кларитроміцином; 3-цефотаксимом; 4-ванкоміцином; 5-цефепімом; 6-азитроміцином; 7-оксациліном; 8- контрольна зона.

Отже, вивчивши чутливість стрептококів до антибактеріальних засобів слід зазначити, що вони мали найвищу чутливість до цефалоспорину Шпокоління, а саме, до цефтриаксону і найменшу до оксациліну, при цьому виявлена низька чутливість до препаратів резерву-ванкоміцину та цефипіму.

Чутливість до антибіотиків виділених штамів стафілококів ілюструє

рисунок 4.3. На відміну від стрептококів, стафілококи виявили кращу чутливість до оксациліну. Високочутливими виявилось 78% штамів, помірно чутливими 7,5%, а питома вага оксацилінрезистентних стафілококів у загальній кількості була невисокою і дорівнювала 14,5%, тоді як таких стрептококів виявилось 81%.

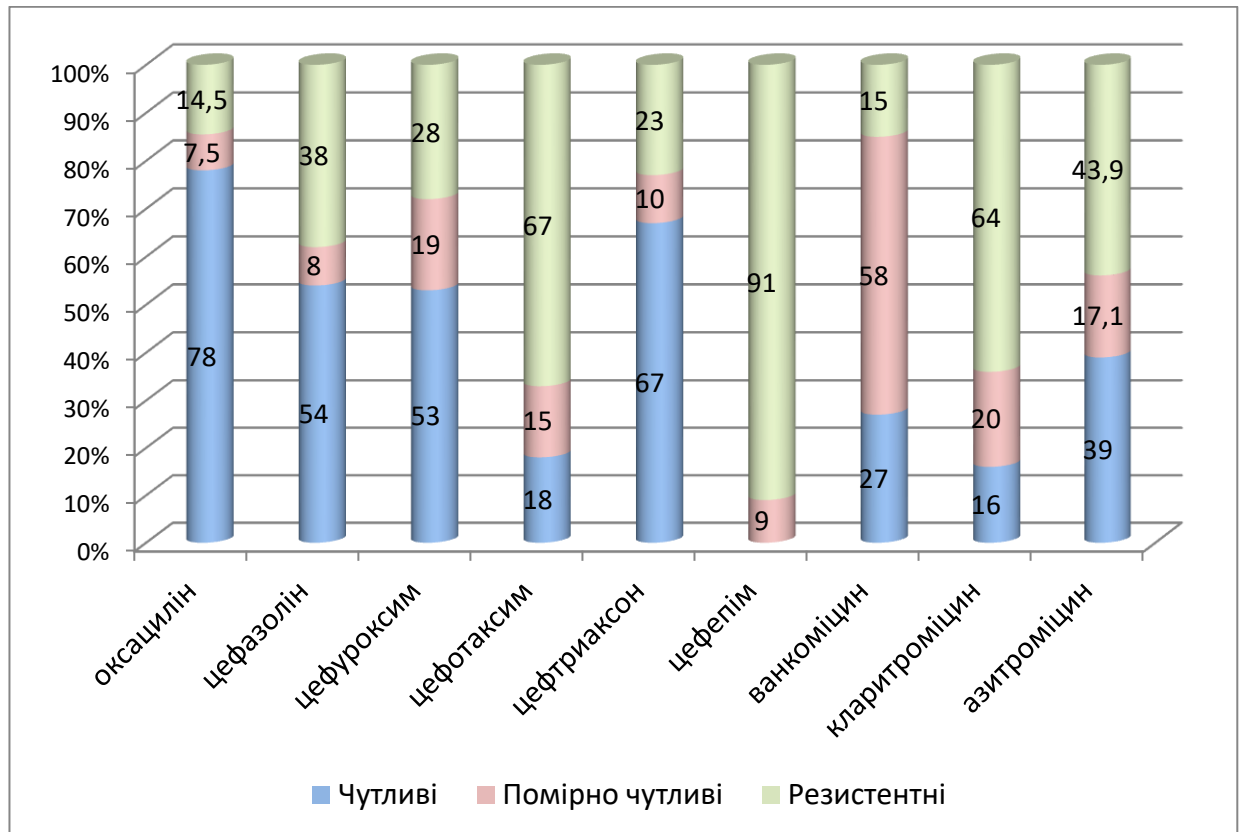


Рисунок 4.3– Чутливість мікроорганізмів роду *Staphylococcus*, виділених із слизових оболонок мигдаликів до антибіотиків.

Дещо кращою виявилася й чутливість стафілококів до цефалоспоринів I та II поколінь, так: до цефазоліну 54% штамів були високочутливими, 8% - помірно чутливими, 38% антибіотикорезистентними. До цефуруксиму 53% стафілококів виявляли високу чутливість.

Не однаковою чутливістю відреагували стрептококи та стафілококи на цефалоспорини III покоління: до цефотаксиму високочутливими виявились 18% стафілококів та 30% стрептококів. Разом з тим, як стафілококи, так і стрептококи виявили високу чутливість до цефтриаксону: 68,6%

стрептококів та 67% стафілококів.

Досить високим виявився відсоток резистентних стафілококів до резервного антибіотика цефепіму – 98%. Тоді як серед стрептококів таких мікроорганізмів виявилось тільки 58%.

Серед виділених штамів стафілококів високу чутливість до ванкоміцину виявляли лише близько третини із них (27%). Значна частина штамів (58%) до цього антибіотика виявились помірно чутливими. Ці показники також нижчі за чутливість стрептококів до ванкоміцину (51% високочутливі).

Аналізуючи результати чутливості до макролідів, слід зазначити, що близько 20% штамів стафілококів до цих антибіотиків виявляли помірний рівень чутливості. Якщо стрептококи у 100% випадків реагували на азитроміцин і у 52% проявляли високу чутливість до цього антибіотика, то стафілококи були до нього чутливими лише у 35 %, а резистентність була виявлена майже у половини випадків (49%). Такою ж реакція була по відношенню до кларитроміцину. Стрептококів із високою чутливістю до цього антибіотика було значно більшою (40%) ніж стафілококів (16%) відповідно.

Серед обстежених на ІМ, ентерококи виділялися у незначній кількості пацієнтів – у 18 (16,4%), однак, прослідковується висока чутливість збудника до ванкоміцину 67,8% (рис.4.4). В антибіотикограмі спостерігається низька чутливість до цефотаксиму в порівнянні з цефтриаксоном. Більше половини ентерококів (55,2%) були резистентними до цефотаксиму і значно менша кількість (17,2%) до цефтриаксону. Низькою чутливістю характеризувалися ці мікроорганізми і до кларитроміцину (19,0%), тоді як до азитроміцину мали помірну чутливість у 52,3% випадків. Чутливість ентерококів до антибіотиків ілюструє рис.4.4.

Таким чином, рівень чутливості досліджених штамів кокових мікроорганізмів, виділених зі слизової горлових мигдаликів у дітей, хворих на ІМ, до антибактеріальних препаратів, слід визнати низьким.

Вивчивши чутливість до антибіотиків Гр.(+) мікроорганізмів, провели

подібне дослідження з Гр.(-) бактеріями. У дітей, хворих на ІМ, штами Гр.(-) бактерій, були представлені *P.aeruginosa*, *Alkaligenes*, *E.coli*, *Enterobacterspp.* та *K.pneumoniae*. Ця мікрофлора виділялася у меншій кількості (49 дітей) у порівнянні з коковою флорою, але вона характеризувалася більшою антибіотикорезистентністю.

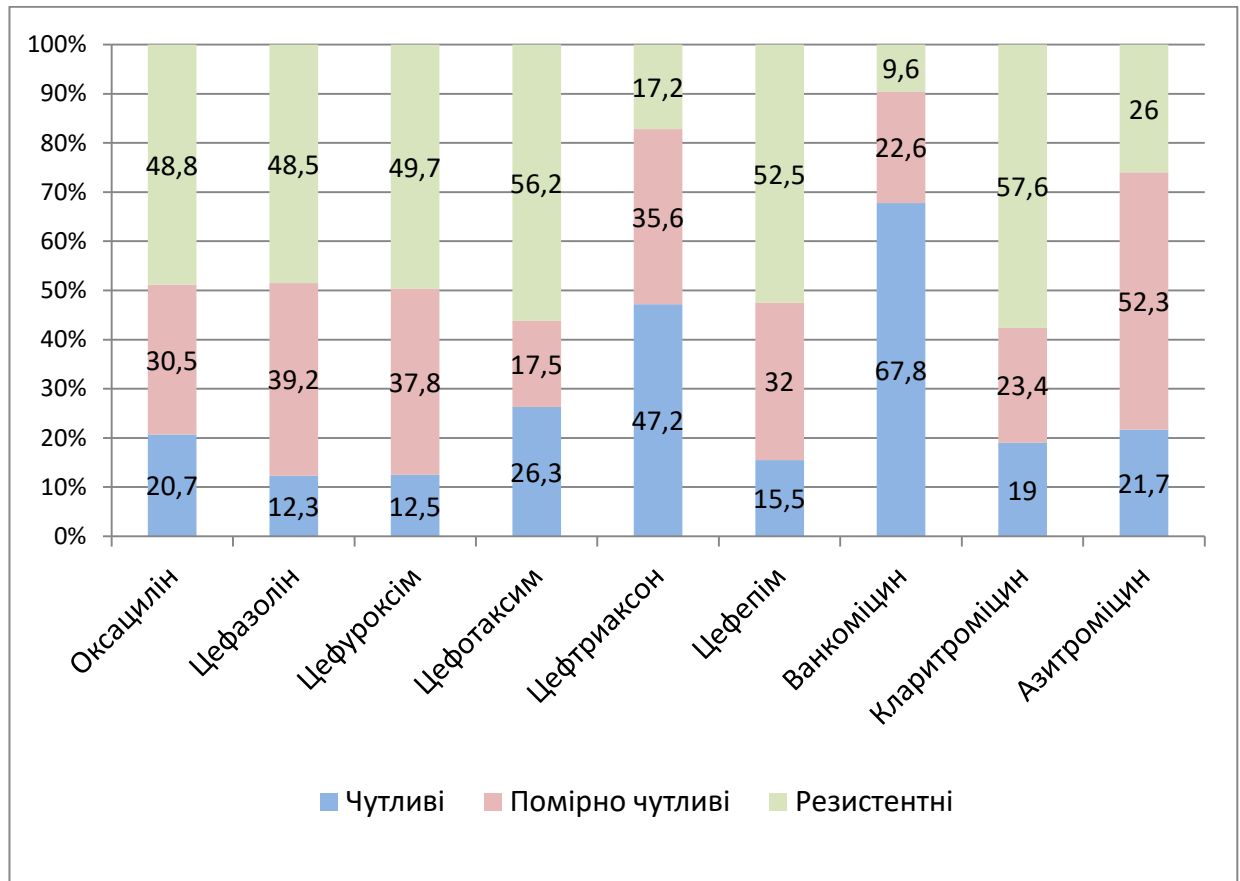


Рисунок 4.4– Чутливість виділених із слизових оболонок мигдаликів ентерококів до антибіотиків.

Сучасні бактеріальні культури часто демонструють високу стійкість до бета-лактамних антибіотиків. Це пов'язано з тим, що такі бактерії, як *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* і *Pseudomonas aeruginosa* здатні синтезувати спеціальні ферменти– бета-лактамази розширеного спектру, які захищають мікроорганізми від дії антибіотиків.

У таблиці 4.2 представлено фармакологічну чутливість та резистентність

до антибактеріальних препаратів *P.aeruginosa* та *Alkaligenes*. Виділені збудники однаково проявляли високу чутливість до цефепіму (54% та 57% відповідно) та до ванкоміцину (62,5% та 59,3% відповідно). Помірно чутливими виявилися до цефтриаксону: 58% та 61% відповідно. Низька чутливість псевдомонад виявилася до цефотаксиму: лише 13,2% високочутливих штамів, та 60% абсолютно резистентних. У *Alkaligenes* чутливість до цефотаксиму була дещо більшою: 62% помірно чутливих і лише 26,1% резистентних штамів. Слід відмітити, що абсолютно не чутливими ці мікроорганізми виявилися до макролідів: кларитроміцину та азитроміцину. До оксациліну чутливість була не високою -11,5% у псевдомонад і 12% у *Alkaligenes* (табл.4.2).

Таблиця 4.2–Антибіотикограма *Гр.(-)* бактерій, ізольованих у хворих на ІМ

Антибіотики	Ступінь чутливості до антибіотиків (%)					
	<i>P.aeruginosa</i> n=7			<i>Alkaligenes</i> n=3		
	ч	п/ч	р	ч	п/ч	р
Оксацилін	11,5	0	88,5	12,0	0	88,0
Цефазолін	0	28,5	71,5	0	27,9	72,1
Цефуроксим	15,3	37,9	46,8	12,7	36,0	51,3
Цефотаксим	13,2	26,8	60	11,9	62,0	26,1
Цефтриаксон	10,7	58,0	31,3	12,5	61,0	26,5
Цефепім	54,7	17,9	27,4	56,6	23,6	19,8
Ванкоміцин	61,4	15,7	22,9	59,8	16,0	24,2
Кларитроміцин	0	0	100	0	0	100
Азитроміцин	0	0	100	0	0	100

Примітка. ч – чутливі, п/ч - помірно чутливі, р- резистентні.

При вивченні антибіотикограми ешерихій, ентеробактерій та клебсієли,

було встановлено абсолютну їх резистентність до макролідів і високий відсоток резистентних штамів до оксациліну. До цефуроксиму та цефазоліну виявилася помірна чутливість. Високочутливими ці мікроорганізми виявилися до цефепіму та ванкоміцину та дещо менша до цефтриаксону (табл.4.3).

Оскільки дана група умовно-патогенних бактерій є основними патогенами слизової мигдаликів, одержані результати дають можливість стверджувати про необхідність корекції антибактеріальної терапії у хворих на ІМ дітей.

Таблиця 4.3–Антибіотикограма умовно-патогенних збудників, виділених із слизових оболонок піднебінних мигдаликів у обстежених дітей

Антибіотики	Ступінь чутливості до антибіотиків (%)								
	E.coli (n=6)			Enterobacterspp. (n=7)			K.pneumoniae (n=12)		
	ч	п/ч	р	ч	п/ч	р	ч	п/ч	р
Оксацилін	10,0	14,4	75,6	9,0	12	79,0	8,7	10,1	81,2
Цефазолін	9,6	38,9	51,5	0	47,9	52,1	3,2	56,7	40,1
Цефуроксим	5,0	37,6	56,4	3,7	46,0	50,3	10	48,2	41,8
Цефотаксим	22,8	20,0	57,2	28,2	22,0	49,8	20,0	25,0	55,0
Цефтриаксон	58,7	19,3	22,0	56,2	23,5	20,3	58,4	22,4	19,2
Цефепім	89,8	0	10,2	90,2	0	9,8	85,6	4,1	10,3
Ванкоміцин	80,7	10,0	9,3	79,9	8,8	11,3	80,3	10,0	9,7
Кларитроміцин	0	0	100	0	0	100	0	0	100
Азитроміцин	0	0	100	0	0	100	0	0	100

Примітка. ч – чутливі, п/ч - помірно чутливі, р- резистентні.

Антибактеріальну активність препаратів щодо K.pneumoniae зображає рис.4.5 де зображено зони відсутності росту. На простий м'ясо-пептонний прозорий агар внесено культуру мікроорганізму з мікробним навантаження

500 тис. бактеріальних клітин в мл агару.

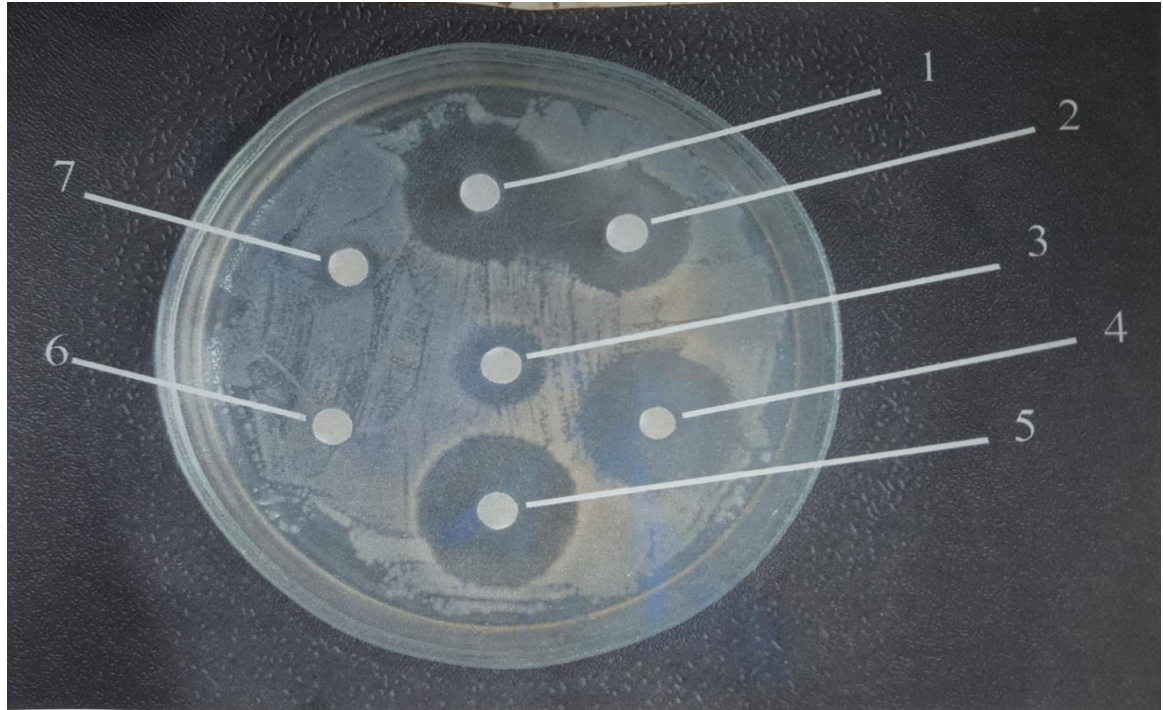


Рисунок 4.5. Зони затримки росту *K.pneumoniae* під дією антибіотиків.

Позначення: Диски з: 1- цефепімом; 2-оксациліном; 3-цефазоліном; 4-цефтриаксоном; 5-ванкоміцином; 6-азитроміцином; 7-кларитроміцином; 8 - контрольна зона.

4.2.2 Характеристика чутливості виділеної мікрофлори до антисептиків

Нами було досліджено, методом послідовних серійних розведень у рідких середовищах, чутливість виділених від хворих на ІМ штамів бактерій до місцевих антисептичних засобів, що часто використовуються: цетилпіридинію хлориду, біглюконату хлоргексидину, фуразидину та декаметоксину. Ці діючі речовини є основою багатьох оральних антисептиків, які широко застосовуються в педіатрії при запальних захворюваннях ротової порожнини.

Цетилпіридинію хлорид є основною діючою речовиною пастилок септолете. Хлоргексидин входить до складу таблеток для розсмоктування анзибел, септалор та фарингтон. Фуразидин (розчинний фурагін)

zareestrowano w naszej krajini pod nazwoju furasol u wyglady poroshku u gazoneproniknych paketaх dla wygotowlenня rozczynu i zroschuwanня zapalenyh slizowych obolonok. Dekametoksin moze zastosowувatись dla sanacii slizowoї obolonki rotowoї porozhnyny u wyglady tabletok dla rozsmoktuwanня septeфрил та u wyglady zroschuwanь та poloskanyh ridkoju likarsьkoju formoju «Dekasany». Rezultaty porivnyalnogo wivchennя chutlywosti mikroflory, widlenoї wid хворyx na IM, do oznachenyh wyще antyseptychnyx zasobiv uzagalьneno w tabl. 4.4.

Minimalьna bakteriцидна koncentracija w povnij miri widobrazhaє chutlywistь певного штаму mikroorganizmiv do antyseptychnoї речовини при wiroshchuwannі w штучных умовах. Za dopomogou cьogo, mozhna prognosuwaty rivень ефективності препарату. Tak, shob dosyagty bakteriцидного ефекту, tobo zagibelі zbudnyka, inodі neobхidni welyki koncentracii antyseptyka. U widnoшенні кокової mikroflory найwищий rivень protimikrobnої активності wияwили dekametoksin i cetylpyridyniu хлорид. Dla nyh neobхidno було найменше likarsького zasobу, shob dosyagty ефекту. Tak, dla streptokokiv minimalьna bakteriцидна концентрация (MБцК) цyx препаратив становили $3,2 \pm 0,7$ мкг/мл та $4,9 \pm 0,8$ мкг/мл wідповідно. Dla знищення cьogo wиду mikroorganizmiv neobхidni були концентрация хлоргексидину i фуразидину у 5-8 raziv wyщі ($28,5 \pm 1,7$, та $17,7 \pm 1,2$ wідповідно). Sхожі zakonomirnosti wstanowleno u widnoшенні stafilokokiv та enterokokiv, при cьomu MБцК dekametoksinu dla stafilokokiv майже u dwichi mensha, nizh cetylpyridyniu хлориду, tobo zagibelь штаму stafilokokiv dosyagalasя при MБцК $8,1 \pm 0,9$ мкг/мл cetylpyridyniu та $4,3 \pm 0,8$ мкг/мл dekametoksinu. Dla enterokokiv ci koncentracii були $5,6 \pm 1,2$ мкг/мл, та $4,2 \pm 1,1$ мкг/мл wідповідно. Dosytь wисокими wияwилися bakteriцидни дози biglyokonatu та фуразидину dla kokovyh kultur (tabl. 4.4).

Z chisla gramnegatywnyx bakteriy найwищим rivнем chutlywosti do antyseptykiv charakterizuwались esherixii, MБцК biglyokonatu хлоргексидину, dekametoksinu та фуразидину dla яких ne dosyagalа 20 мкг/мл i лише cetylpyridynii чинив zгубний wплив u концентрация przyblizno u 2 razы wyщій.

Таблиця 4.4—Чутливість мікрофлори, виділеної у хворих на ІМ до антисептиків

Вид мікроорганізмів (кількість штамів)	Антисептичні засоби			
	Н-цетилпіридинію хлорид	Біглюконат хлоргексидину	Фуразидин	Декаметоксин
	Мінімальна бактерицидна концентрація (M±m) (мкг/мл)			
Str.pyogenes. (105)	4,9±0,8	28,5±1,7	17,7±1,2	3,2±0,7
Staphylococcus spp.(93)	8,1±0,9	9,7±1,1	19,3±1,4	4,3±0,8
Enterococcus spp. (21)	5,6±1,2	31,4±2,5	33,5±2,9	4,2±1,1
K.pneumoniae (18)	48,7±7,9	47,6±7,8	140,1±25,2	41,3±7,3
E.coli (15)	36,7±6,2	16,9±3,4	18,4±3,3	17,8±3,7
Enterobacter spp. (16)	121,4±22,3	29,2±2,7	24,2±2,4	26,8±2,6
P.aeruginosa (7)	>500	79,4±10,5	>500	116,5±14,7
Alcalygenes spp.(3)	289,1±47,6	87,5±21,4	>500	24,7±8,4
C.albicans (43)	29,2±2,4	64,7±5,1	>500	28,4±2,2

Клебсієли виявилися приблизно однаково стійкими до декаметоксину, хлоргексидину та цетилпіридинію і витримували вплив майже у три рази вищих концентрацій фуразидину. *Enterobacter* виявляв однаково високий рівень чутливості до фуразидину, декаметоксину та біглюконату хлоргексидину та відносну стійкість до цетилпіридинію хлориду.

Неферментуючі грамнегативні бактерії за значенням показника МБЦК характеризувались найвищим рівнем стійкості до всіх досліджених антисептиків. Псевдомонади зберігали життєздатність при максимальних досліджених концентраціях фуразидину і цетилпіридинію.

Бактерії родини *Alcaligenes* були нечутливими до дії фуразидину і малочутливими до дії цетилпіридинію. Відносно високий рівень активності у відношенні цієї групи бактерій виявили декаметоксин і хлоргексидин. Фуразидин, крім того, не виявляв фунгіцидних властивостей і не впливав на дріжджоподібні гриби роду *Candida*, тоді як найкраще діяли декаметоксин і цетилпіридиній.

4.2.3 Результати дослідження сумісного впливу антибіотиків і декаметоксину на мікрофлору слизової оболонки піднебінних мигдаликів у дітей хворих на ІМ (invitro!)

Швидке формування резистентності до антибіотиків у бактерій давно стало проблемою, що чинить потужний негативний вплив на ефективність сучасних лікувальних заходів. Пошук шляхів її вирішення є важливим та актуальним науковим завданням. Відомо, що антисептики з числа четвертинних амонієвих сполук, до яких належить декаметоксин, здатні підвищувати чутливість мікроорганізмів до деяких антибіотиків. Нами проведено дослідження, з метою в'яснення чи спостерігається подібний ефект при застосуванні сучасних антибіотиків цефалоспоринового ряду та макролідів, які використовуються у комплексному лікуванні дітей хворих на ІМ у поєднанні з декаметоксином.

Для дослідження взяли виділені із слизових оболонок піднебінних мигдаликів дітей, хворих на ІМ, штами стафілококів, стрептококів, ентерококів, *P.aeruginosa*, *Alcalygenesspp.*, *K.pneumoniae* та *E.coli*, які

виявляли високий рівень резистентності до цефотаксиму та кларитроміцину, препаратів, які найчастіше застосовуються в стаціонарі при лікуванні цієї категорії дітей. Одержані результати ілюструє таблиця 4.5.

Наведені в табл. 4.5 дані показують, що мінімальний бактерицидний ефект антибактеріальних засобів досягається при досить високих дозах препарату, тоді як у присутності декаметоксину, в разі зменшується необхідна кількість антибіотику. Тобто, цей антисептик потенціює дію антибіотика і сприяє значному зменшенню його дози для досягнення клінічного ефекту. У дослідженнях штамів стафілококів до цефотаксиму, характеризувався досить високим значенням $1322,6 \pm 114$, мкг/мл (тобто, щоб знищити збудника, необхідно більше ніж 1,0 мг/мл антибіотика). При умові присутності у поживному середовищі суббактеріостатичної концентрації декаметоксину (1,0 мкг/мл) МБцК антибіотика для стафілококів зменшувалась у 8,1 рази і становила $164,7 \pm 17,7$ мкг/мл.

Згубний вплив кларитроміцину на ті ж штами стафілококів спостерігали в присутності $137,6 \pm 12,4$ мкг/мл препарату. При наявності в поживному середовищі суббактеріостатичної концентрації декаметоксину МБцК кларитроміцину зменшувалась у 31,9 разів і становила $4,3 \pm 0,6$ мкг/мл.

Для ентерококів у дослідженнях використовували ту саму суббактеріостатичну концентрацію декаметоксину (1,0 мкг/мл). При цьому чутливість досліджених штамів ентерококів до цефотаксиму зростала в середньому у 32,2 рази, а до кларитроміцину – у 25,9 разів.

Досліджені штами *P.aeruginosa* володіли абсолютною резистентністю до макролідних антибіотиків, тому вплив декаметоксину на показник чутливості цього роду мікроорганізмів до кларитроміцину не визначався.

Використана у дослідженнях суббактеріостатична концентрація декаметоксину для псевдомонад була приблизно у 4 рази меншою МБцК і становила 25 мкг/мл. Середній показник МБцК цефотаксиму для цього роду мікроорганізмів дорівнював $2456,7 \pm 161,1$ мкг/мл. У присутності

Таблиця 4.5–Характеристика впливу суббактеріостатичних концентрацій декаметоксину на чутливість мікроорганізмів до антибіотиків

Вид мікроорганізмів	Кількість штамів	Антибіотик					
		Цефатоксим			Кларитроміцин		
		МБцК (мкг/мл)	МБцК (мкг/мл) у присутності ДН	Кратність зменшення МБцК	МБцК (мкг/мл)	МБцК (мкг/мл) у присутності ДН	Кратність зменшення МБцК
<i>Str.pyogenes</i>	105	1243,2±16	165,7±12,3	7,5	139,2±11,2	6,2±1,2	22,6
<i>Staphylococcus spp.</i>	93	1322,6±114,5	164,7±17,7	8,1	137,6±12,4	4,3±0,6	31,9
<i>Enterococcus spp.</i>	21	1320±87,4	167,1±10,2	7,9	128,7±19,7	6,6±0,5	19,7
<i>K.pneumoniae</i>	18	1167,1±17,3	208,4±15,4	5,6	122,5±10,2	8,0±0,7	15,3
<i>E.coli</i>	15	1257,3±28,9	53,7±9,6	23,4	198,7±22,5	8,4±0,8	23,7
<i>Enterobacter spp.</i>	16	1579,4±123,4	49,1±11,2	32,2	223,7±21,1	8,6±0,9	25,9
<i>P.aeruginosa</i>	7	2456,7±161,1	407,2±32,2	6,0	-	-	-
<i>Alcalygenes spp.</i>	3	2235,4±132,2	248,3±7,9	9,0	-	-	-

Примітка. ДН-декаметоксин.

суббактеріостатичної концентрації антисептика він зменшувався у 6 разів і становив $407,2 \pm 32,2$ мкг препарату на 1 мл поживного середовища.

Таким чином, наведені вище результати дають підставу стверджувати, що суббактеріостатичні концентрації декаметоксину істотно підвищують чутливість досліджених видів бактерій до цефотаксиму і кларитроміцину.

4.3 Вивчення клінічної ефективності та можливість відновлення мікробіоценозу слизової мигдаликів та стану місцевого імунітету ротової порожнини при застосуванні антисептика декаметоксину

Важливим чинником неспецифічного місцевого імунітету слизових оболонок в організмі людини є антибіотична речовина лізоцим. В організмі лізоцим синтезується макрофагами та епітеліоцитами і знаходиться у багатьох локусах організму: слизових оболонках, шлунково-кишковому і респіраторному тракті, слезовій рідині, слині, грудному молоці. Будучи гідролітичним ензимом, ця речовина руйнує пептидоглікановий шар бактеріальних оболонок із утворенням мураміддипептидів, які, в свою чергу, є потужними стимуляторами імунної відповіді.

Зменшення кількості лізоциму в секретах слизових оболонок внаслідок різних причин є передумовою колонізації слизових небезпечними мікроорганізмами з послідувачим розвитком запалення. Не викликає сумніву, що на тлі імунодефіциту, обумовленого розвитком ІМ, вміст лізоциму у секреті слизових змінюється. Крім того, відомо, що низьким рівнем чутливості до впливу лізоциму характеризуються стафілококи, ентерококи, дріжджоподібні гриби роду *Candida*, чим можна пояснити їх визначну роль у розвитку місцевих запальних процесів.

Механізм дії поверхнево-активних антисептиків, до яких належить декаметоксин, на бактеріальні клітини так само як і у лізоцима пов'язаний із порушенням структури клітинних оболонок. Препарат концентрується на цитоплазматичній мембрані (ЦПМ) мікробної клітини та сполучається з фосфатидними групами ліпідів мембрани, підвищуючи проникність ЦПМ

мікроорганізмів. Якщо лізоцим гідролізує глікозидні зв'язки між мономерами біополімерної основи оболонки, то поверхнево- активні речовини вилучають із них ліпідні складові. Правомірно припустити, що вплив подібних антисептичних лікарських засобів на клітини мікроорганізмів може підвищувати чутливість останніх до дії лізоциму.

Нами проведено порівняльне дослідження чутливості клінічних штамів стафілококів, піогенних стрептококів, ентерококів і кандид, виділених із слизових оболонок піднебінних мигдаликів хворих на ІМ дітей, до розчинів лізоциму в звичайних умовах, а також у присутності суббактеріостатичних концентрацій антисептика декаметоксину (табл.4.6).

Аналіз наведених у табл. 4.6 даних дозволяє стверджувати, що декаметоксин і лізоцим діють на мікробні клітини синергічно. Так, середній показник МБЦК лізоциму для досліджених штамів стафілококів у звичайних умовах був досить високим і становив $2579,7 \pm 178,6$ мкг/мл. У присутності суббактеріостатичної концентрації декаметоксину він зменшувався у 8,1 рази і дорівнював $320,4 \pm 21,6$ мкг/мл. Аналогічна закономірність тільки ще у більшій мірі виявлялась і у відношенні інших видів грампозитивних бактерій. Чутливість до лізоциму піогенних стрептококів під впливом суббактеріостатичних концентрацій декаметоксину зростала у 31,4 рази. У найбільшій мірі присутність суббактеріостатичних концентрацій декаметоксину впливала на чутливість до лізоциму ентерококів. Середній показник МБЦК лізоциму для цього виду бактерій у звичайних умовах дорівнював $2814,3 \pm 192,4$ мкг/мл. При наявності у середовищі антисептика він зменшувався у 155,5 разів і становив величину близько 20 мкг/мл.

Низьким рівнем чутливості до лізоциму характеризувались дріжджоподібні гриби роду *Candida*.

У присутності в середовищі суббактеріостатичної кількості декаметоксину (4 мкг/мл) кандиди гинули під впливом у 64 рази меншої концентрації лізоциму.

Таблиця 4.6 – Характеристика впливу суббактерістатичних концентрацій декаметоксину на протимікробну активність лізоциму

Вид мікроорганізмів	Кількість штамів	МБцК лізоциму (M±m) (мкг/мл)	МБцК лізоциму в присутності декаметоксину (M±m) (мкг/мл)	Кратність зменшення МБцК лізоциму
<i>S.epidermidis</i>	7	2579,7±178,6	320,4±21,6	8,1
<i>Str.pyogenes</i>	7	612,4±27,3	19,5±2,3	31,4
<i>E.faecalis</i>	5	2814,3±192,4	18,1±2,1	155,5
<i>C.albicans</i>	4	5029,1±311,6	78,6±9,8	64,0

Узагальнюючи результати досліджень, наведених у даному розділі, слід зазначити, що у дітей, хворих на ІМ, у складі мікробіоценозу слизової оболонки орофарингеальної зони зменшується питома вага стрептококів, зростає частота виділення стафілококів, грамнегативних бактерій, кандид, здатних викликати явища запалення. Мікрофлора, що колонізує слизову оболонку дослідженої групи хворих на ІМ характеризується високим рівнем резистентності до антибіотиків, у т. ч. цефотаксиму і кларитроміцину, які широко використовуються у клініці дитячих інфекційних хвороб. З числа антисептичних препаратів, що застосовуються для санації слизових оболонок, високою активністю у відношенні виділених штамів бактерій і грибів характеризуються поверхнево-активні сполуки і серед них найвищим рівнем – декаметоксин. Даний антисептик, крім того у суббактеріостатичних концентраціях здатен підвищувати чутливість мікроорганізмів до антибіотиків і одного з важливих чинників місцевого імунітету слизових оболонок – лізоциму. Наведені вище результати експериментальних досліджень є підставою для рекомендацій щодо введення препаратів місцевого вжитку на основі декаметоксину у схеми комплексного лікування хворих на ІМ.

Матеріали розділу опубліковані у наукових працях автора:

1. Етіологічна структура тонзилофарингіту у дітей, хворих на інфекційний мононуклеоз / В.В. Кіщук, В.П. Ковальчук, І.І. Незгода, С.В. Бобрук. Журнал вушних, носових і горлових хвороб. 2013. № 2. С. 34-35
2. Перспективи застосування декасану в комплексному лікуванні дітей, хворих на інфекційний мононуклеоз / В.П. Ковальчук, С.В. Бобрук, О.Л. Юнусова, Н.І. Волощук. Biomedicalandbiosocialanthropology. 2012. № 15. С. 139-141.

РОЗДІЛ 5

СТАН МІСЦЕВОГО ІМУНІТЕТУ СЛИЗОВИХ ОРОФАРИНГЕАЛЬНОЇ ЗОНИ У ХВОРИХ НА ІНФЕКЦІЙНИЙ МОНОНУКЛЕОЗ ТА У ЗДОРОВИХ ДІТЕЙ

Проблема захворювань, обумовлених порушенням у системі імунітету на сучасному етапі стала глобальною медико-соціальною. Відмічається підвищення частоти герпетичних інфекцій, зокрема випадків ІМ, на фоні якого зростає розповсюдженість вторинних імунодефіцитних станів у дітей [31, 86]. Хоча і відсутня на сьогодні єдина концепція патогенезу інфекційного мононуклеозу [11] та все ж чітко доведено, що дану патологію можна розглядати як доброякісне системне захворювання імунної системи [20, 63].

Саме тому, нами було проведено визначення основних показників місцевого імунітету, таких як лактоферрин, α -інтерферон-І, фактору некрозу пухлин- α (ФНП- α) та імуноглобулінів А: сироваткового (IgA) та секреторного (sIgA), у двох дослідних групах: основна – хворі на ІМ (110 осіб) та група контролю – здорові діти (75 осіб). Дослідження проведено також із урахуванням вікових особливостей, оскільки частота і вираженість захворювання залежить від віку дітей. Одночасно вивчали зазначені показники у зв'язку з моно- та асоційованою формою захворювання.

5.1 Визначення показників місцевого імунітету в ротовому секреті у дітей з моно- та асоційованою формою ІМ, а також в залежності від віку

А. Визначення рівня лактоферрину

Одним із важливих компонентів імунної системи є лактоферрин-залізовмісний білок, який активно бере участь у системі вродженого гуморального імунітету та регулює функції імунокомпетентних клітин [104].

Як білок гострої фази запалення, він виступає ефективним фактором у боротьбі з вірусами, бактеріями та грибами. Бактерицидна дія лактоферрину забезпечується його здатністю зв'язуватися з ліпосахаридами бактеріальної клітини, наслідком чого є повна руйнація її оболонки. З вірусною клітиною лактоферрин зв'язується, запобігаючи подальшому проникненню патогенів у здорові клітини. Міститься захисний білок у всіх рідких середовищах організму, але, оскільки він функціонально є «захисником» слизових, як вхідних воріт для патогенів, його максимальна концентрація зосереджується в секреторних рідинах макроорганізму.

Визначення вмісту лактоферрину в орофарингеальному секреті дітей хворих на інфекційний мононуклеоз, та співставлення даних з такими у здорових дітей показало значне переважання концентрації лактоферрину у хворих дітей (табл.5.1).

Таблиця 5.1–Вміст лактоферрину в орофарингеальному секреті у дітей основної та контрольної групи

Показники (одиниці вимірювання)	Основна група, n=110	Контрольна група n=75	p
	M±m		
Лактоферрин (нг/мл)	4107,2±117,8	762,9±16,2	<0,05

Із даних табл.5.1 видно, що вміст лактоферрину складає (4107,2±117,8) нг/мл при інфекційному мононуклеозі, в той час як у здорових дітей - (762,9±16,2) нг/мл. Різниця суттєва і є достовірною (p<0,05).

Слід зазначити, що дані, отримані від практично здорових дітей, слугують середньо-статистичною нормою для нормативних розрахунків і порівняльного аналізу не тільки для інфекційного мононуклеозу, але і для інших захворювань. Позитивним є і те, що об'єктом дослідження слугує ротова рідина, як альтернативний об'єкт замість інтравенозно отриманої крові (плазма, сироватка). Зростання лактоферрину у хворих дітей свідчить

про активацію залізовмісного білка при наявному запальному процесі, показником якого він може слугувати.

Подальше дослідження вмісту лактоферрину в орофарингеальному секреті у дітей основної та контрольної групи, проведено з метою визначення його рівня у дітей різного віку. Показано (табл.5.2), що вміст лактоферрину був достовірно вищим у порівнянні з таким у здорових дітей. Найвищі показники лактоферрину було виявлено у дітей, віком від 3 до 6 років ($4215,4 \pm 119,7$ нг/мл), а найнижчі у віковій категорії від 1 до 3 років ($3919,2 \pm 115,9$ нг/мл) (табл.5.2).

Таблиця 5.2–Порівняльна характеристика концентрації лактоферрину в орофарингеальному секреті у дітей різного віку

Показник кита одиниці вимірювання	Вік дітей		
	Від 1 до 3 р.	Від 3 до 6 р.	Від 6 до 17 р.
Лактоферрин (нг/мл)	Основна група, n=110(M±m)		
	n=31	n=52	n=27
	$3919,2 \pm 115,9$	$4215,4 \pm 119,7$	$4187,2 \pm 117,8$
	Контрольна група, n=75(M±m)		
	n=27	n=32	n=16
	$695,7 \pm 17,2$	$827,5 \pm 15,0$	$765,6 \pm 16,3$
	$p_1 < 0,01$	$p_2 < 0,01$	$p_3 < 0,01$

Примітки:

1. p_1 -статистично достовірна різниця між двома групами віку від 1 до 3 років;
2. p_2 -статистично достовірна різниця між двома групами віку від 3 до 6 років;
3. p_3 -статистично достовірна різниця між двома групами віку від 6 до 17 років.

Такі різноспрямовані цифрові дані почасти можуть знайти пояснення в більш пізньому формуванні активності цього білка в онтофілогенезі, проте, враховуючи незначну різницю в них, таке допущення не є суттєвим.

Співставлення цифрових даних концентрації лактоферрину у віковому аспекті серед хворих та здорових дітей показало статистично високо достовірну різницю, що вказує на суттєвий ріст лактоферрину при інфекційному мононуклеозі у дітей усіх вікових груп, через що може використовуватися як діагностичний показник інфекційного процесу.

Як видно з даних табл.5.3, концентрація лактоферрину в ротовому секреті у дітей із асоційованою формою ІМ достовірно вища (майже в 3 рази) у порівнянні із моноформою.

Таблиця 5.3–Рівень лактоферрину (нг/мл) в орофарингеальному секреті дітей хворих на інфекційний мононуклеоз з моно- та асоційованою формою

Показники (одиниці вимірювання)	Моноформа, n=89	Асоційована форма,n=21	P
	M±m		
Лактоферрин (нг/мл)	2223,2±116,8	7027,4±120,2	<0,05

Примітка. p<0,05 -статистично достовірна різниця.

Подібні зміни, що супроводжуються зростанням лактоферрину в ротовому секреті у хворих на асоційований ІМ, є свідченням значно більшого пошкодження тканин, ніж при моноформі, активної дегрануляції нейтрофілів під впливом бактеріальних токсинів, яка направлена на імунообумовлену альтерацію тканин.

У віковому аспекті характеристику вмісту лактоферрину у зв'язку з формами ІМ демонструє таблиця 5.4. Як видно з даних табл.5.4, моноформа у дітей віком від 3 до 6 років супроводжується секрецією лактоферрину в межах (1315,2[1197,3-1433,1]) нг/мл, у той час як при асоційованих формах ІМ рівень лактоферрину коливається в діапазоні (7115,6[6994,1-7237,1]) нг/мл. Середні значення відрізняються у 5,4 рази переважають в останніх.

Таблиця 5.4 – Концентрація лактоферрину в орофарингеальному секреті у дітей різного віку з моно-та асоційованою формою ІМ (розрахунок цифрових даних за критерієм Манна-Уїтні (p))

Показник одиниці вимірювання	Вік дітей		
	Від 1 до 3 р.	Від 3 до 6 р.	Від 6 до 17 р.
Лактоферрин(нг/мл)	Моноформа, n=89		
	3919,2 [3803,3-4035,1]	1315,2 [1197,3-1433,1]	1435,2 [1318,5-1551,9]
	Асоційована форма, n=75		
	-	7115,6 [6994,1-7237,1]	6939,2 [6820,3-7058,1]
	-	p ₁ < 0,01	p ₂ < 0,01

Примітки:

1. p₁-статистично достовірна різниця між двома групами віку від 3 до 6 років;
2. p₂-статистично достовірна різниця між двома групами віку від 6 до 17 років.

Аналогічні результати співставлення концентрації лактоферрину в орофарингеальному секреті у дітей віком від 6 до 17 років. У цьому віковому періоді рівень лактоферрину при асоційованій формі мононуклеозу також перевищує такий при моноформі (6939,2[6820,3-7058,1]) нг/мл та (1435,2[1318,5-1551,9]) нг/мл у 4,83 рази. Дітей із асоційованою формою ІМ у віці від 1 до 3 років не було.

Таким чином, дослідження особливостей динаміки показників лактоферрину в орофарингеальному секреті дітей хворих на інфекційний мононуклеоз, дають підставу встановити, що даний показник має суттєве значення як в діагностичному процесі, так і в питанні механізму розвитку інфекційного процесу. Так, при госпіталізації в клініку рівень лактоферрину (4107,2±117,8) нг/мл перевищує такий у здорових дітей у 5,4 рази, що вказує на активацію локального імунітету в ротовій порожнині.

При активації на тлі герпетичної інфекції бактеріальної мікрофлори,

різко підвищується рівень лактоферрину і це маніфестує активність запального інфекційного процесу, що вимагає оптимізації тактики лікування.

Одночасно розглянуто значення показника лактоферрину в ротовій порожнині в аспекті вікових особливостей захворювання на інфекційний мононуклеоз.

Встановлено, що при захворюванні лактоферрин реагує досить швидко, досягаючи значної концентрації, яку можна вважати діагностичною як для дітей віком від 1 до 3 років, так і в інших вікових групах до 17 років. При цьому асоційована форма інфекційного мононуклеозу супроводжується більшим підвищенням концентрації лактоферрину ніж моноформа, що вказує на загострення запально-інфекційного процесу.

Зазначені особливості, визначені нами на етапі діагностичного процесу, слугують при оцінці ефективності лікування як об'єктивні показники. Проведені співставлення даних концентрації лактоферрину в орофарингеальному секреті у дітей, хворих на інфекційний мононуклеоз, визначених при госпіталізації та на 14 добу від початку лікування відображені в таблиці 5.5.

Таблиця 5.5–Рівень лактоферрину (нг/мл) в орофарингеальному секреті у дітей основної групи при госпіталізації та на 14 добу

Показники(одиниці вимірювання)	При госпіталізації	На 14 добу	p
	n=110	n=110	
	(M±m)		
Лактоферрин (нг/мл)	4107,2±117,8	5457,8±132,6	>0,05

Примітка. p<0,05-статистично достовірна різниця.

Із наведених даних видно, що достовірна різниця між рівнями лактоферрину не спостерігалася і після лікування цей показник залишався на досить високому рівні. Порівняльна характеристика рівня лактоферрину у дітей різного віку до та після лікування відображена в таблиці 5.6.

Таблиця 5.6–Вікові особливості рівня лактоферрину при госпіталізації в та на 14 добу у дітей хворих на ІМ(розрахунок за критерієм Манна-Уїтні(p))

Лактоферрин(нг/мл)	Вік дітей		
	Від 1 до 3 р.	Від 3 до 6 р.	Від 6 до 17 р.
	Me [C25-C75]		
При госпіталізації	3919,2 [3803,3-4035,1]	4215,4 [4095,7-4335,1]	4187,2 [4069,4-4305,0]
На 14 добу	6386,4 [6262,0-6510,8]	4697,3 [4559,8-4834,8]	5289,7 [5153,6-5425,8]
p	<0,01 [*]	>0,05 ^{**}	>0,05 ^{***}

Примітки:

1. *-достовірність між показниками у дітей від 1 до 3 років;
2. **- достовірність між показниками у дітей від 3 до 6 років;
3. ***- достовірність між показниками у дітей від 6 до 17 років.

У віковому аспекті у дітей різного віку показники лактоферрину в орофарингеальному секреті мали деякі особливості, виражені найбільш яскраво в наймолодшій групі дітей (табл.5.6). Виходячи з наведених даних, видно, що достовірно різняться показники лактоферрину лише у дітей віком від 1 до 3 років, де при госпіталізації вони в межах 3919,2 [3803,3-4035,1] нг/мл, а на 14 добу майже вдвічі збільшені (6386,4 [6262,0-6510,8] нг/мл).

Це може свідчити про незавершений запальний процес, тоді як клінічна симптоматика зникла, і діти характеризувалися як соматично здорові, а отже, навіть на етапі клінічного одужання варто проводити активну реабілітацію дітей, а показник лактоферрину може виступати як критерій ефективності лікування відповідної категорії хворих.

Б. Визначення рівня ендogenous α-інтерферону-I

Визначення α-інтерферону- I в орофарингеальному секреті у дітей із інфекційним мононуклеозом обумовлено необхідністю моніторингу перебігу інфекції, і для цього обрано неінвазивний метод, який дозволить визначити

саме місцеві порушення імунної реакції. Співставлення результатів у хворих дітей із такими у здорових дозволяє отримати нормативні дані при використанні альтернативного крові об'єкту – орофарингеального секрету.

Основними ефектами α -інтерферону-I є протипроліферативний та противірусний, який базується на активації клітинних протеїнів, що блокують реплікацію вірусів, зокрема синтез вірусних компонентів та збірку з них нових віріонів.

Отже, ендогенний α -інтерферон-I відіграє важливу роль при боротьбі з вірусною інфекцією, а його продукція починається при контакті лейкоцитів та лімфоцитів – продуцентів інтерферону з вірусами – збудниками інфекційного мононуклеозу. Концентрація α -інтерферону-I в орофарингеальному секреті з перших етапів захворювання є інформативним показником перебігу інфекції, а також – станом локального імунітету ротової порожнини. Так, дослідження цього показника у 110 дітей, хворих на інфекційний мононуклеоз у порівнянні зі здоровими дітьми демонструє табл.5.7.

Таблиця 5.7–Рівень α -інтерферону-I в орофарингеальному секреті у дітей, хворих на інфекційний мононуклеоз, та у здорових дітей

Показники(одиниці вимірювання)	Основна група,n=110	Контрольна група, n=75	p
	M±m		
α -інтерферону-I (нг/мл)	27,1±1,4	11,7±1,2	<0,05

Примітка. $p<0,05$ -статистично достовірна різниця.

Проведене нами дослідження вказує на те, що вміст цього показника у дітей основної групи (27,1±1,4 пг/мл) значно перевищував нормативні показники (від 10,0 до 15,0 пг/мл) і був достовірно вищим ($p<0,05$) за рівень α -інтерферону-I у дітей контрольної групи (11,7±1,2 пг/мл). Вивчивши рівень даного показника у дітей різного віку, встановили, що α -інтерферон-I у всіх дітей різної вікової групи був достовірно вищим на відміну від дітей контрольної групи ($<0,05$) і коливався в межах 27,8-26,3 пг/мл (табл.5.8).

Таблиця 5.8–Порівняння концентрації α -інтерферону-I в орофарингеальному секреті у хворих та здорових дітей різного віку

Показникита одиниці вимірювання	Вік дітей		
	Від 1 до 3 р.	Від 3 до 6 р.	Від 6 до 17 р.
α -інтерферон- I (нг/мл)	Основна група,n=110(M±m)		
	27,8±1,2	27,3±1,5	26,3±1,5
	Контрольна група,n=75(M±m)		
	11,2±1,3	12,6±1,1	11,4±1,2
	$p_1 < 0,05$	$p_2 < 0,05$	$p_3 < 0,05$

Примітка. $p < 0,05$ -статистично достовірна різниця між показниками.

Зазнавав змін і α -інтерферон-I в динаміці після проведеного лікування. Його кількість була досить високою при госпіталізації, в момент яскравих клінічних проявів (27,1±1,4 пг/мл) і статистично достовірно ($p < 0,01$) стала меншою на 14 добу (12,3±1,3 пг/мл) (табл.5.9).

Як показано в табл.5.9, при госпіталізації дітей із інфекційним мононуклеозом концентрація α -інтерферону-I в орофарингеальному секреті була досить високою, що свідчить про активацію місцевого імунітету у відповідь на вірусну контамінацію.

Таблиця 5.9–Концентрація α -інтерферону-I (пг/мл) в орофарингеальному секреті у дітей з ІМ при госпіталізації до стаціонару та на 14 добу

Показники(одиницівимірювання)	При госпіталізації	На 14 добу	P
	n=110	n=110	
	(M±m)		
α -Інтерферон-I (пг/мл)	27,1±1,4	12,3±1,3	<0,01

Примітка. $p < 0,01$ -статистично достовірна різниця між показниками.

Вивчаючи α -інтерферон- I у дітей різних клінічних форм було виявлено, що при моноформі цей показник був достовірно вищим (33,8±1,5 пг/мл) ніж

при асоційованій формі ІМ ($16,8 \pm 1,2$ пг/мл) (табл.5.10).

Таблиця 5.10 – Рівень α -інтерферону-I (пг/мл) в орофарингеальному секреті дітей хворих на інфекційний мононуклеоз з моно- та асоційованою формою

Показники(одиниці вимірювання)	Моноформа,n=89	Асоційована форма,n=21	p
	M±m		
α -інтерферон-I (пг/мл)	$33,8 \pm 1,5$	$16,8 \pm 1,2$	<0,05

Примітка. $p < 0,05$ -статистично достовірна різниця між показниками.

Це свідчить на користь зниження імунної реакції організму при інфікуванні декількома герпесвірусами, що і пояснює важчий перебіг хвороби у таких дітей.

З'ясувавши рівень α -інтерферону-I у дітей різної вікової групи було встановлено, що найкращу імунну відповідь мали діти з моноформою у віці від 3 до 6 років ($37,9$ [$36,2-39,6$] пг/мл) у порівнянні з дітьми цієї вікової категорії з асоційованою формою ІМ ($16,7$ [$15,5-17,9$] пг/мл) (табл.5.11).

Таблиця 5.11–Концентрація α -інтерферону-I в орофарингеальному секреті у дітей з моно- та асоційованою формою ІМ

Показникита одиниці вимірювання	Вік дітей		
	Від 1 до 3 р.	Від 3 до 6 р.	Від 6 до 17 р.
α -інтерферон-I(пг/мл)	Моноформа,n=89		
	27,8 [26,6-29,0]	37,9 [36,2-39,6]	35,8 [34,4-37,2]
	Асоційована форма,n=75		
	-	16,7 [15,5-17,9]	16,8 [15,6-18,0]
	-	$p_1 < 0,05$	$p_2 < 0,05$

Примітки:

p_1 - статистично достовірна різниця між двома групами віку від 3 до 6 років;

p_2 - статистично достовірна різниця між двома групами віку від 6 до 17 років.

Таке ж співвідношення рівнів α -інтерферону-I між моно-та асоційованою формою спостерігали у дітей віком від 6 до 17 років (35,8 [34,4-37,2] пг/мл) та (16,8 [15,6-18,0] пг/мл відповідно) (табл.5.11).

Наведені дані свідчать про значні імунологічні порушення у дітей із ІМ, які яскраво виражені у хворих із асоційованою формою.

Дослідженням динаміки змін вмісту α -інтерферону-I на етапах спостереження, а саме – при госпіталізації до стаціонару та на 14 добу встановлено достовірне зменшення його після лікування (табл.5.12). При цьому ефективність лікування, виражена у зниженні рівня ендogenous α -інтерферону-I, спостерігається у дітей всіх досліджених вікових груп, що яскраво демонструє таблиця 5.12. Даний показник при наявності інфекційного процесу різко зростає, посилюючи специфічну відповідь імунної системи, тому підвищення кількості α -інтерферону-I у орофарингеальному секреті хворих на ІМ є надзвичайно важливим для організму.

Таблиця 5.12–Динаміка змін концентрації ендogenous α -інтерферону-I у хворих на ІМ дітей різного віку при госпіталізації та на 14 добу(розрахунок за критерієм Манна-Уїтні(p))

α -інтерферон-I (пг/мл)	Вік дітей		
	Від 1 до 3 р.	Від 3 до 6 р.	Від 6 до 17 р.
	Me [C25-C75]		
При госпіталізації	27,8 [26,6-29,0]	27,3 [25,8-28,8]	26,3 [24,8-27,8]
На 14 добу	11,3 [10,1-12,5]	13,5 [12,0-15,0]	12,1 [10,8-13,4]
p	<0,01*	<0,05**	<0,01***

Примітки:

1. *- достовірність між показниками у дітей від 1 до 3 років;
2. **-достовірність між показниками у дітей від 3 до 6 років;
3. ***- достовірність між показниками у дітей від 6 до 17 років.

В.Визначення фактору некрозу пухлин- α

Серед цитокінів, що приймають участь на різних етапах імунної відповіді, значну роль відіграє фактор некрозу пухлин- α (ФНП- α). Його продуцентами є моноцити-макрофаги, які при взаємодії з ендотоксинами (ліпополісахаридами) багатьох видів бактерій виділяють даний фактор. У здорових дітей продукція ФНП- α знаходиться на низькому рівні, який забезпечує лише фізіологічне значення сигналів прямого та зворотного зв'язку в цитокіновій системі, підтримку нормальної регуляції імунореактивності [70].

Середньо-статистичні показники рівня ФНП- α у ротовому секреті дітей хворих на ІМ, та у здорових дітей визначалися майже в межах норми (від 0 до 10,0 пг/мл), і не мали статистично достовірної різниці ($9,96 \pm 1,25$ пг/мл та $7,50 \pm 1,23$ пг/мл відповідно) (табл.5.13).

При госпіталізації до стаціонару прозапальний цитокін ФНП- α в ротовому секреті хворих дітей сягав рівня ($9,96[8,71-11,21]$) пг/мл.

Таблиця 5.13–Рівень ФНП- α в орофарингеальному секреті у дітей хворих на інфекційний мононуклеоз та у здорових дітей

Показники(одиниці вимірювання)	Основна група, n=110	Контрольна група, n=75	p
	M \pm m		
Фактор некрозу пухлин- α (пг/мл)	$9,96 \pm 1,25$	$7,50 \pm 1,23$	>0,05

Достовірно нижчим у порівнянні він став на 14 добу ($1,89[1,57-2,21]$) пг/мл (табл.5.14).

У дітей від 1 до 3 років ФНП- α мав досить високі показники ($15,12 [13,82-16,42]$ пг/мл), що свідчить на користь кращої імунної реакції у цієї категорії дітей. Після лікування його рівень достовірно знизився у дітей молодшого віку та відповідав $1,98 [1,57-2,39]$ пг/мл. У інших вікових групах цей показник мав статистично достовірні більші показники при

госпіталізації, ніж на 14 добу. Значне зниження рівня цього показника в динаміці свідчить про затяжну вірусну інфекцію та розвиток імунодефіцитного стану(табл.5.14).

Таблиця 5.14–Зміни концентрації ФНП- α у хворих на ІМ дітей різного віку при госпіталізації та на 14 добу(розрахунок за критерієм Манна-Уїтні(p))

α -інтерферон-І (пг/мл)	Середньо-статистичні значення	Вік дітей		
		Від 1 до 3 р.	Від 3 до 6 р.	Від 6 до 17 р.
		Me [C25-C75]		
При госпіталізації	9,96 [8,71-11,21]	15,12 [13,82-16,42]	7,69 [6,38-9,00]	7,06 [5,90-8,22]
На 14 добу	1,89 [1,57-2,21]	1,98 [1,57-2,39]	1,91 [1,6-2,22]	1,79 [1,54-2,04]
p	<0,01	<0,01*	<0,01**	<0,01***

Примітки:

1. *- достовірність між показниками у дітей від 1 до 3 років;
2. *достовірність між показниками у дітей від 3 до 6 років;
3. **- достовірність між показниками у дітей від 6 до 17 років.

З'ясувавши рівні ФНП- α у дітей різних вікових груп, встановили що у дітей віком від 1 до 3 років прозапальний цитокін був вище допустимої норми (від 0,0 до 10,0 пг/мл) $15,12 \pm 1,30$ пг/мл та достовірно вище ніж у дітей контрольної групи цього віку (табл.5.15).

У всіх інших вікових групах (від 3 до 6 років та від 6 до 17 років) фактор некрозу пухлин- α відповідав нормі ($7,69 \pm 1,31$ пг/мл та $7,06 \pm 1,16$ пг/мл відповідно) та не мав статистичної достовірності. Такі низькі показники ФНП- α при наявному запальному процесі свідчать про відсутність активації захисних сил організму і ризик хронізації процесу.

При вивченні цього показника у дітей з моно- та асоційованими формами встановлено, що у дітей з моноформою спостерігались достовірно вищі показники фактору некрозу пухлин- α ($13,09$ [11,53-14,65] пг/мл), ніж у дітей із асоціативною формою ($2,67$ [1,9-3,44] пг/мл) (табл.5.16).

Таблиця 5.15–Порівняльна характеристика рівня ФНП-α в орофарингеальному секреті у дітей різного віку

Показники (одиниці вимірювання)	Вік дітей		
	Від 1 до 3 р.	Від 3 до 6 р.	Від 6 до 17 р.
Фактор некрозу пухлин-α(пг/мл)	Основна група, n=110(M±m)		
	15,12±1,30	7,69±1,31	7,06±1,16
	Контрольна група, n=75(M±m)		
	8,52±1,22	7,12±1,34	6,86±1,13
	p ₁ <0,05	p ₂ >0,05	p ₃ >0,05

Примітки:

1. p₁-достовірність між двома групами віку від 1 до 3 років;
2. p₂-достовірність між двома групами віку від 3 до 6 років;
3. p₃-достовірність різниця між двома групами віку від 3 до 17 років.

Таблиця 5.16–Концентрація ФНП-αв орофарингеальному секреті у дітей різного віку хворих на ІМ з моно- та асоційованою формою(розрахунок за критерієм Манна-Уїтні(p))

Показники та одиниці вимірювання	Середньо- статистичні значення	Вік дітей		
		Від 1 до 3 р.	Від 3 до 6 р.	Від 6 до 17 р.
Фактор некрозу пухлин-α (пг/мл)	Моноформа, n=89			
	13,09 [11,53-14,65]	15,12 [13,82-16,42]	12,23 [10,33-14,13]	11,93 [10,43-13,43]
	Асоційована форма, n=75			
	2,67 [1,9-3,44]	-	3,15 [2,43-3,87]	2,19 [1,37-3,01]
	p<0,05	-	p ₁ <0,05	p ₂ <0,05

Примітки:

1. p- достовірність між двома формами;
2. p₁-достовірна різниця між двома групами віку від 3 до 6 років;
3. p₂-статистично достовірна різниця між двома групами віку від 6 до 17 років.

Найвищий рівень ФНП-α спостерігався у дітей з моноформою у віці від 1 до 3 років (15,12[13,82-16,42] пг/мл).

Дещо нижчими були показники у хворих від 3 до 6 років 12,23 [10,33-14,13] пг/мл, але вони були достовірно вищими за ці показники в групі дітей із асоційованою формою (3,15[2,4303,87]пг/мл).Це може свідчити про кращу реакцію імунітету у дітей раннього віку в порівнянні зі старшими дітьми та знижену імунну відповідь цитокіну при інфікуванні декількома вірусами одночасно, що і обумовлює важкість перебігу асоційованого ІМ у співставленні з такими у дітей із моноформою.

Аналіз результатів дослідження концентрації ФНП- α в орофарингеальному секреті дітей хворих на ІМ, дає можливість підкреслити як діагностичне значення ФНП- α , так і його участь в розвитку інфекційно-запального процесу.

Якщо розглядати результати визначення вмісту ФНП- α в ротовій рідині в загальній групі дітей з інфекційним мононуклеозом, то можна констатувати, що в середньому вони не мають статистичної різниці як з нормою, так і з показниками у здорових дітей. Проте, у віковому аспекті виявляється, що концентрація ФНП- α в 2-3 рази вища у хворих дітей віком від 1 до 3 років при співставленні даних із такими у здорових дітей контрольної групи.

Отже, хворі молодшого віку потребують більшої уваги на етапах лікування у порівнянні з дітьми старших вікових категорій. І, оскільки відомо, що ФНП- α активно взаємодіє з природними кіллерами НК, які реалізують цитолітичну і цитостатичну функцію по відношенню до вірусіндукованих клітин, то висока концентрація ФНП- α вірогідно забезпечує антиінфекційну боротьбу. На підтвердження цього з даних таблиці 5.14 видно, що в цій групі дітей при поступленні рівень ФНП- α найвищий (15,12 пг/мл) у порівнянні з іншими віковими групами, і через 14 діб знизився в 7 разів. В той же час в групі дітей віком від 3 до 6 років ФНП- α знизився в 4 рази, в групі дітей від 6 до 17 років – в 3,8 разів.

Таким чином, врахування визначеного показника ФНП- α як в діагностичному, так і в лікувальному процесі є високо інформативним, що

сприяє оцінці направленості інфекційно-запального процесу.

5.2 Визначення рівня імуноглобулінів в орофарингеальному секреті у хворих на ІМ та у здорових дітей

А. Визначення сироваткового ІgА

Імуноглобулін А (ІgА) є фракцією глобулінів, основною функцією якого є забезпечення місцевого імунітету слизових оболонок. Від усієї кількості імуноглобулінів він складає від 10% до 15%.

Продукцію ІgА реалізують плазмоцити кісткового мозку, лімфатичних вузлів та селезінки, і в орофарингеальний секрет він дифундує із сироватки крові, через що і набув назви сироваткового імуноглобуліну А.

У новонароджених ІgА відсутній, оскільки не проходить через плаценту, і поступово починає вироблятися при розширенні годування. Тому при аналізі його вмісту в ротовому секреті ми врахували вікову градацію його концентрації.

Особливістю ІgА людини є підвищена кількість вуглеводів у складі Fc-фрагмента, завдяки чому реалізується активне приєднання ІgА до бактеріальних клітин. Дефіцит ІgА призводить до виникнення інфекційних захворювань та їх хронізації.

Так як ІgА на пряму залежить від ФНП- α , який, в свою чергу, стимулює його продукцію, нами було досліджено рівень цих антитіл в орофарингеальному секреті у дітей основної та контрольної групи (табл.5.17).

Із даних таблиці 5.17 видно, що при порівнянні вмісту ІgА у хворих та здорових дітей достовірної різниці рівня цього показника не спостерігалось, а його значення відповідало нормі – (0,0-0,2) г/л.

З'ясувавши рівень даного показника у дітей різної вікової групи, встановлено, що ІgА в орофарингеальному секреті мав достовірно вищий рівень лише у хворих дітей від 1 до 3 років ($0,23 \pm 0,06$ г/л), у порівнянні зі здоровими дітьми ($0,13 \pm 0,01$ г/л) ($p < 0,05$) (табл.5.18). Це свідчить про

відповідь місцевого імунітету на інфекційний процес у цієї категорії дітей, що є абсолютно очікуваним, враховуючи і підвищення рівня ФНП-а у хворих дітей цього віку. У хворих від 3 до 6 років цей показник в основній групі дітей був у межах $0,18 \pm 0,05$ г/л, та $0,15 \pm 0,03$ г/л у групі контролю ($p > 0,05$).

Таблиця 5.17–Рівень IgA в орофарингеальному секреті у дітей хворих на інфекційний мононуклеоз та у здорових дітей

Показники(одиниці вимірювання)	Основна група, n=110	Контрольна група, n=75	p
	M±m		
Імуноглобулін А (г/л)	$0,19 \pm 0,05$	$0,14 \pm 0,02$	$>0,05$

Таблиця 5.18–Порівняння концентрації IgA в орофарингеальному секреті у хворих та здорових дітей різного віку

Показник та одиниці вимірювання	Вік дітей		
	Від 1 до 3 р.	Від 3 до 6 р.	Від 6 до 17 р.
Імуноглобулін А (г/л)	Основна група, n=110 (M±m)		
	$0,23 \pm 0,06$	$0,18 \pm 0,05$	$0,16 \pm 0,04$
	Контрольна група, n=75 (M±m)		
	$0,13 \pm 0,01$	$0,15 \pm 0,03$	$0,14 \pm 0,02$
	$p_1 < 0,05$	$p_2 > 0,05$	$p_3 > 0,05$

Примітка. p_1 -статистично достовірна різниця між двома групами віку від 1 до 3 років.

Достовірно не різнилися ці показники і у дітей від 6 до 17 років: $0,16 \pm 0,04$ г/л у хворих, та $0,14 \pm 0,02$ г/л у здорових дітей відповідно.

Співставляючи рівень IgA в ротовій рідині у хворих дітей з моноформою та таких у дітей з асоційованою формою, ми виявили достовірну різницю, що вказує на обтяження перебігу інфекційного мононуклеозу у випадках наявності декількох вірусів герпесу одночасно

(табл.5.19). Той факт, що асоційована форма ІМ супроводжується достовірним зниженням вмісту ІgА в орофарингеальному секреті, - може слугувати об'єктивним діагностичним критерієм ускладненого перебігу мононуклеозу поряд з іншими «протокольними» критеріями.

Слід зазначити, що хворих дітей у віці від 1 до 3 років з асоційованою формою ІМ не спостерігалось. Порівняння дітей інших вікових категорій з моно – та асоційованою формою ІМ не виявлено суттєвої різниці в концентрації ІgА в орофарингеальному секреті (табл.5.19).

У хворих від 3 до 6 років рівень ІgА у двох дослідних групах був таким: 0,19 [0,14-0,24] г/л при моно- та 0,17 [0,12-0,22] г/л при асоційованій формі ($p > 0,05$).

Таблиця 5.19–Концентрація ІgА в орофарингеальному секреті у дітей з моно- та асоційованою формою ІМ в залежності від віку (розрахунок за критерієм Манна-Уїтні(p))

Показник одиниці вимірювання	Середньо- статистичні значення	Вік дітей		
		Від 1 до 3 р.	Від 3 до 6 р.	Від 6 до 17 р.
Імуноглобулін А (г/л)	Моноформа, n=89			
	0,23 [0,17-0,29]	0,23 [0,17-0,29]	0,19 [0,14-0,24]	0,18 [0,13-0,23]
	Асоційована форма, n=75			
	0,15 [0,11-0,19]	-	0,17 [0,12-0,22]	0,14 [0,11-0,17]
	$p < 0,05$	-	$p_1 > 0,05$	$p_2 > 0,05$

Примітки:

1. p -достовірність між двома формами;
2. p_1 -достовірна різниця між двома групами віку від 3 до 6 років;
3. p_2 -достовірна різниця між двома групами віку від 6 до 17 років.

У віці від 6 до 17 років діти виділяли імуноглобуліни А в середній кількості 0,18 [0,13-0,23] г/л при моноформі, та 0,14 [0,11-0,17] г/л при асоціації вірусів. У жодній із дослідних груп показники не мали достовірної

різниці ($p > 0,05$).

Низькі значення IgA в орофарингеальному секреті у хворих дітей можуть свідчити на користь зниження гуморального та місцевого імунітетів, відповідно зниження ефективності імунної відповіді у дітей хворих на ІМ, що доводить імуносупресивний вплив даного захворювання.

Ефективність лікування прослідковується при оцінці рівня IgA на етапах стаціонарного лікування. Так, якщо при госпіталізації його рівень був (0,19 [0,14-0,24]) г/л то на 14 добу IgA знизився на 38%, тобто до (0,12 [0,06-0,18]) г/л (табл.5.20).

Таблиця 5.20–Концентрація IgA в орофарингеальному секреті у дітей із інфекційним мононуклеозом різного віку на етапах дослідження(розрахунок за критерієм Манна-Уїтні(p))

Імуноглобулін А(г/л)	Середньо- статистичні значення	Вік дітей		
		Від 1 до 3 р.	Від 3 до 6 р.	Від 6 до 17 р.
		Me [C25-C75]		
При госпіталізації	0,19 [0,14-0,24]	0,23 [0,17-0,29]	0,18 [0,13-0,23]	0,16 [0,12-0,20]
На 14 добу	0,12 [0,06-0,18]	0,14 [0,06-0,22]	0,12 [0,06-0,18]	0,11 [0,07-0,15]
p	$>0,05$	$>0,05^*$	$>0,05^{**}$	$>0,05^{***}$

Примітки:

1. «*»-достовірність між показниками у дітей від 1 до 3 років;
2. «**»- достовірність між показниками у дітей від 3 до 6 років;
3. «***»- достовірність між показниками у дітей від 6 до 17 років.

Розглядаючи зміни у концентраціях імуноглобуліну у дітей різного віку, варто відмітити, що у наймолодших дітей суттєво знижується рівень IgA в орофарингеальному секреті під впливом лікування протягом 14 днів від (0,23 [0,17-0,29]) г/л до (0,14 [0,06-0,22]) г/л.

Таким чином, концентрація сироваткового імуноглобуліну А в орофарингеальному секреті віддзеркалює стан місцевого імунітету і вказує

на інтенсивність інфекційно - запального процесу. Рівень IgA може слугувати важливим діагностичним критерієм.

Б. Визначення секреторного IgA

Одним із найбільш важливих ланок імунної системи є sIgA[64]. Він здійснює захист слизових, що сполучаються з навколишнім середовищем, перешкоджаючи колонізації патогенними бактеріями, тим самим створюючи активну імунну відповідь проти чужерідних агентів [128]. Секреторний імуноглобулін А є різновидом антитіл, у яких s-компонент надає його молекулі стійкості по відношенню до протеолітичних ферментів. Його основна функція полягає в захисті слизових оболонок, як вхідних воріт інфекції, шляхом стимуляції процесу фагоцитозу та нейтралізації бактерій, вірусів і токсинів. За допомогою цих антитіл створюється локальна резистентність до інфекційних агентів. Міститься він у секретах слюзної рідини, слини, поту, слизових носу, кишечника та дихальних шляхів [118].

Синтезується sIgA плазматичними клітинами, які диференціюють з В-лімфоцитів. Запускають цей механізм перетворення продуковані навколишніми клітинами цитокіни. Перешкоджаючи адгезії патогенів до епітелію слизових оболонок він стимулює цитотоксичні клітини у випадку інвазії збудника.

Концентрація sIgA в ротовому секреті у дітей основної групи ($0,32 \pm 0,05$ г/л) була значно нижчою ($p < 0,01$) за показник у дітей, які склали групу контролю ($2,15 \pm 0,21$ г/л) і майже вдвічі меншою за допустиму нижню межу норми ($0,5-2,5$ г/л) (табл.5.21). Таке істотне зменшення sIgA у секреті слизових оболонок орофарингеальної зони може свідчити про порушення в системі регуляції функції імунокомпетентних клітин та недостатність місцевого імунітету.

Аналізуючи таблицю 5.22, варто відмітити, що в основній групі хворих дітей найнижчі показники ($0,27 \pm 0,04$ г/л) спостерігалися у віці від 3 до 6 років, що було достовірно нижчим у порівнянні з групою контролю ($1,98 \pm 0,21$ г/л).

Максимальний рівень секреторного імуноглобуліну серед хворих дітей спостерігався у віці від 1 до 3 років ($0,41 \pm 0,07$ г/л) та він був менше допустимої норми і достовірно нижчим за рівень у групі контролю ($2,21 \pm 0,19$ г/л). У віці від 6 до 17 років в основній групі sIg A був в межах $0,29 \pm 0,05$ г/л, достовірно нижчим ($p < 0,01$) за показники в групі здорових дітей ($2,25 \pm 0,23$ г/л).

Таблиця 5.21–Вміст sIgAв орофарингеальному секреті у дітей хворих на інфекційний мононуклеоз та у здорових дітей

Показники(одиниці вимірювання)	Основна група, n=110	Контрольна група, n=75	p
	M±m		
Секреторний імуноглобулін А (г/л)	$0,32 \pm 0,05$	$2,15 \pm 0,21$	$< 0,01$

Рівень sIgA при госпіталізації до стаціонару був досить низьким та сягав показників в межах $0,32 \pm 0,05$ г/л. Майже не змінив своєї концентрації секреторний імуноглобулін і на 14 добу ($0,27 \pm 0,04$ г/л).

Таблиця 5.22–Порівняльна характеристика концентрації sIgAв орофарингеальному секреті у хворих на ІМ та здорових дітей різного віку

Показникита одиниці вимірювання	Вік дітей		
	Від 1 до 3 р.	Від 3 до 6 р.	Від 6 до 17 р.
Секреторний імуноглобулін А (г/л)	Основна група, n=110(M±m)		
	$0,41 \pm 0,07$	$0,27 \pm 0,04$	$0,29 \pm 0,05$
	Контрольна група, n=75(M±m)		
	$2,21 \pm 0,19$	$1,98 \pm 0,21$	$2,25 \pm 0,23$
	$p_1 < 0,01$	$p_2 < 0,01$	$p_3 < 0,01$

Примітки:

1. p_1 -достовірна різниця між двома групами віку від 1 до 3 років;
2. p_2 -достовірна різниця між двома групами віку від 3 до 6 років;
3. p_3 - достовірна різниця між двома групами віку від 6 до 17 років.

Достовірно не різнився його рівень після проведеного лікування у дітей різного віку і зберігався в досить низьких показниках (табл.5.23). Зниження синтезу sIgA може бути в наслідок продовження процесу вірусного ураження В-лімфоцитів та значного враження епітеліоцитів навіть при завершеному гострому запаленні.

Таблиця 5.23–Концентрація sIgAв орофарингеальному секреті у дітей з ІМ різного віку в динаміці(розрахунок за критерієм Манна-Уїтні(p))

Секреторний імуноглобулін А(г/л)	Середньо-статистичні значення	Вік дітей		
		Від 1 до 3 р.	Від 3 до 6 р.	Від 6 до 17 р.
		Me [C25-C75]		
При госпіталізації	0,32 [0,27-0,37]	0,41 [0,10-0,18]	0,27 [0,23-0,31]	0,29 [0,24-0,34]
На 14 добу	0,27 [0,23-0,31]	0,19 [0,17-0,21]	0,34 [0,28-0,40]	0,28 [0,24-0,32]
p	>0,05	>0,05*	>0,05**	>0,05***

Примітки:

1. «*»- достовірність між показниками у дітей від 1 до 3 років;
2. «**»- достовірність між показниками у дітей від 3 до 6 років;
3. «***»- достовірність між показниками у дітей від 6 до 17 років.

Аналізуючи дані таблиці 5.24, можна зробити висновок, що у дітей із моноформною рівень sIg A ($0,41 \pm 0,07$ г/л) був достовірно вищим ніж у дітей із асоційованим мононуклеозом ($0,23 \pm 0,03$ г/л). Так, у дітей із виділенням одним герпесвірусом були показники дещо вищими, ніж у тих, що мали асоціації вірусів та вони не досягали нижньої межі допустимої норми секреторного імуноглобуліну А в ротовому секреті хворих дітей.

Причиною зменшення цієї важливої складової місцевого захисту може бути вірусне ураження В-лімфоцитів, диференціація яких у плазматичні клітини є обов'язковим етапом синтезу імуноглобулінів.

Крім того, дефіцит sIg А обумовлений функціональною неповноцінністю уражених герпесвірусами епітеліоцитів, у яких завершується формування секреторних антитіл під час транскитозу.

Таблиця 5.24–Порівняння рівня sIgAв орофарингеальному секреті у дітей з моно- та асоційованою формою ІМ в залежності від віку (розрахунок за критерієм Манна-Уїтні(p))

Показникита одиниці вимірювання	Середньо-статистичні значення	Вік дітей		
		Від 1 до 3 р.	Від 3 до 6 р.	Від 6 до 17 р.
Секреторнийімуноглобулін А (г/л)	Моноформа,n=89			
	0,41 [0,34-0,48]	0,14 [0,10-0,18]	0,34 [0,27-0,41]	0,24 [0,19-0,29]
	Асоційована форма,n=75			
	0,23 [0,20-0,26]	-	0,12 [0,08-0,16]	0,11 [0,07-0,15]
	p<0,05	-	p ₁ <0,05	p ₂ <0,05

Примітки:

1. p- достовірність між двома формами;
2. p₁- достовірна різниця між двома групами віку від 3 до 6 років;
3. p₂- достовірна різниця між двома групами віку від 6 до 17 років.

5.3 Визначення кореляційних зв'язків між концентрацією α -інтерферону-I, ФНП-а, сироваткового та секреторного імуноглобуліну А в орофарингеальному секреті у здорових та хворих на ІМ дітей

Між основними показниками, які забезпечують місцевий імунітет орофарингеального секрету здорових та хворих дітей було досліджено зв'язок за допомогою кореляційного аналізу.

Із рис 5.1 видно, що між досліджуваними показниками є закономірні для здорових та хворих дітей кореляційні зв'язки. Разом із тим, прослідковуються специфічні зв'язки, які характерні тільки для групи хворих дітей. Під час вивчення ланки місцевого гуморального імунітету прослідковувалися позитивні зв'язки між рівнями сироваткового Ig А, секреторного Ig А, та ФНП-а у дітей обох дослідних груп. Виражені відмінності спостерігалися між показниками α -інтерферону-I та лактоферрину у хворих та здорових дітей.

Так, в умовах інфекційного процесу В-лімфоцити продукують такі

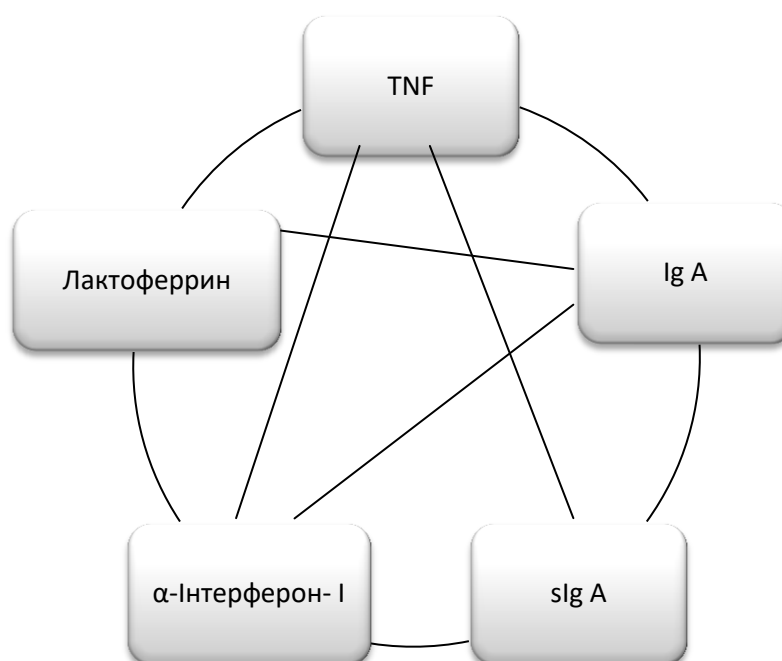
важливі компоненти гуморального імунітету як фактор некрозу пухлин- α , сироватковий та секреторний Ig A, α -інтерферон-I та лактоферрин.

Ці показники, в умовах здорового організму позитивно пов'язані між собою. У групі здорових дітей рівень sIg A в орофарингеальному секреті мав позитивний кореляційний зв'язок середньої сили із рівнем Ig A ($r=0,36$ $p<0,05$), α -інтерфероном-I ($r=0,31$ $p<0,05$) та сильний позитивний кореляційний зв'язок із рівнем ФНП- α в ротовому секреті ($r=0,76$ $p<0,05$). У групі ж хворих дітей, рівень sIg A мав зворотній кореляційний зв'язок середньої сили із рівнем α -інтерферону-I в орофарингеальному секреті ($r= -0,44$ $p<0,05$). При цьому зберігався прямий позитивний зв'язок середньої сили sIg A з рівнем Ig A ($r=0,31$ $p<0,05$) та сильний прямий кореляційний зв'язок із ФНП- α ($r=0,73$ $p<0,05$).

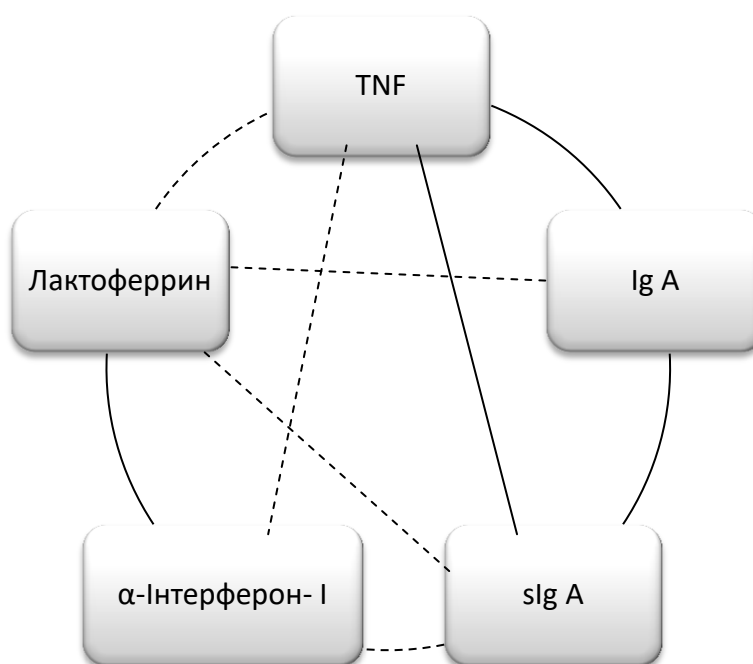
Слід зазначити, що активність ФНП- α позитивно корелювала з рівнем Ig A у групі здорових ($r=0,69$ $p<0,05$) та хворих ($r=0,65$ $p<0,05$) дітей. Тоді як, цей важливий для нашого організму цитокін мав позитивний кореляційний зв'язок середньої сили з рівнем лактоферрину ($r=0,31$ $p<0,05$) у здорових дітей, у групі хворих на ІМ дітей ФНП- α мав зворотній кореляційний зв'язок ($r= -0,55$ $p<0,05$). З α -інтерфероном – I цитокін корелює позитивно у здорових дітей ($r=0,31$ $p<0,05$), та має зворотню кореляцію у групі хворих дітей ($r= -0,44$ $p<0,05$).

Між рівнем лактоферрину та α -інтерферону- I у дітей обох дослідних груп спостерігалися позитивні кореляційні зв'язки середньої сили. Слід зазначити, що значення лактоферрину мало зворотню кореляцію із рівнем

У результаті проведеного кореляційного аналізу можна зробити висновок, що у дітей хворих на ІМ страждає ланка гуморального імунітету, яка відповідає за місцеву реакцію організму на інфекційний процес. Отримані дані дозволили скласти припущення про явний дисбаланс у системі цитокінового ряду (зниження вироблення В-лімфоцитами фактору некрозу пухлин- α), та як наслідок порушення синтезу імуноглобулінів.



Здорові діти



Хворі діти

Примітки:

1. суцільною лінією позначені позитивні кореляційні зв'язки ($p < 0,05$ та нижче);
2. пунктиром – негативні кореляційні зв'язки ($p < 0,05$ та нижче).
IgA ($r = -0,65$ $p < 0,05$) та рівнем sIgA ($r = -0,65$ $p < 0,05$).

Рисунок 5.1 – Кореляційний аналіз (за Спірменом) між імунологічними показниками у хворих та здорових дітей.

Крім того, в наслідок імунологічних змін порушується синтез інтерлейкінів (які індукуються цитокінами), що призводить до стимуляції вироблення α -інтерферону-I у відповідь на імуносупресію вірусного процесу. Як наслідок, відбувається зростання рівня білка трансферрину-лактоферрину, яке направлене на зменшення запалення.

Такі імунні порушення при ІМ можуть бути причиною тривалого перебігу хвороби [46, 131].

Підсумовуючи вище вказане, можна зробити висновки, що дитячий організм зазнає суттєвих негативних змін після перенесеного ІМ. В наслідок імунних порушень, що ведуть за собою виснаження резервів організму, приєднання бактеріальних ускладнень та хронізації процесу.

Узагальнюючи зазначене вище, слід констатувати, що у дітей хворих на ІМ в наслідок вірусного ураження страждають механізми місцевого захисту слизової оболонки орофарингеальної зони, виникають прояви місцевого запалення, збільшується колонізаційна активність бактеріальної мікрофлори та ризик хронізації запального процесу.

Матеріали розділу опубліковані у наукових працях автора:

1. Незгода І.І., Бобрук С.В. Рівень порушення місцевого імунітету слизових ротової порожнини у дітей, хворих на інфекційний мононуклеоз. Інфекційні хвороби. 2017. №2 (88). С. 27-31.
2. Bobruk S.V. The degree of indicatorslevel violation of local immunity in children with infectious mononucleosis. Journalof Education, HealthandSport. 2017. №3. С.576-585.
3. Бобрук С.В. Особливості клінічного перебігу та імунної реакції слизових оболонок орофарингеальної ділянки в дітей, хворих на інфекційний мононуклеоз. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної інтернет-конференції інфекціоністів (Тернопіль, 23.10.2014 р.) Тернопіль, 2014. С.15-16.

РОЗДІЛ 6

ВИЗНАЧЕННЯ КЛІНІЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ АНТИСЕПТИКА ДЕКАМЕТОКСИНУ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ІМ У ДІТЕЙ

Протоколами лікування ІМ у дітей зазначено симптоматичне лікування із застосуванням дезінтоксикаційної терапії (жарознижуючих та антигістамінних засобів). За умов важкого перебігу або приєднання бактеріальних ускладнень показана група антибактеріальних засобів макролідів або цефалоспоринів. Та іноді і така терапія не дає позитивної динаміки у зв'язку з широкою доступністю медичних препаратів у аптечній мережі, і, як наслідок, неконтрольованим емпіричним застосуванням антибіотиків. Як результат, на слизових оболонках з'являються патогенні мікроорганізми із зниженою чутливістю, а порушення з боку місцевого імунітету сприяють збільшенню їх колонізації.

Багаточисельні рандомізовані плацебо контрольовані дослідження довели високу ефективність антисептика декаметоксину у лікуванні як антибактеріальних, вірусних, так і грибкових захворювань слизової оболонки ротової порожнини у дітей. Доведено й те, що за присутності антисептика декаметоксину створюється можливість значного зменшення доз антибактеріальних препаратів. Це доводить можливість включення антисептика декаметоксину до комплексної терапії дітей хворих на ІМ.

У цьому розділі нами вивчено ефективність комплексного застосування антисептика декаметоксину у дітей із ІМ середнього ступеня важкості. Нами представлено результати лікування хворих на ІМ, які знаходилися під нашим спостереженням у боксовому відділенні Вінницької обласної клінічної дитячої інфекційної лікарні з січня 2012 року по грудень 2014 року.

Усі діти отримували лікування згідно протоколу лікування ІМ, затвердженого наказом МОЗ України від 09.07.2004 р. № 354. У ході наукового дослідження діти, які знаходилися під спостереженням, були

розподілені на 2 групи. До першої - групи порівняння, ми віднесли 55 дітей, які отримували в стаціонарі базове лікування згідно затверджених протоколів. Основну групу склали 55 хворих дітей, які крім протокольного лікування отримали додатково антисептик на основі декаметоксину ([1,10–Декаметилен-біс(N,N-диметилментоксікарбоніл-метил)амонію дихлорид]) (виробник: ТОВ «Юрія-Фарм» Україна; реєстраційний номер № UA/5364/01/01 від 22.12.2016. Наказ № 1391 від 22.12.2016). Препарат діти отримували методом зрошення слизових оболонок ротової порожнини тричі на день в проміжках між прийомами їжі. Дозування здійснювали згідно інструкції: дітям, віком до 3 років по 1 мл (одне зрошення що еквівалентне 0,2 мг декаметоксину), старші 3 років по 2 мл (по 2 дози, що відповідає 0,4 мг декаметоксину). Курс лікування складав від 5 до 7 днів. Препарат відміняли через 2 доби після зникнення ознак запалення на мигдаликах. Усі діти, які знаходилися під спостереженням, були виписані із стаціонару за умов клінічного одужання та нормалізації лабораторних показників.

Визначення ефективності застосування декаметоксину у хворих на ІМ дітей проводили за такими критеріями:

- динамікою клінічних симптомів та їх тривалості: температури, інтоксикаційного та катарального синдромів, явищ тонзиліту;
- оцінкою на початку та в динаміці хвороби основних клінічних лабораторних показників;
- зміною у мікробному пейзажі слизових піднебінних мигдаликів та щільності колонізації умовно-патогенних бактерій;
- станом основних показників місцевого імунітету орофарингеального секрету.

Порівнювалися основна та група порівняння за віком, статтю та етіологічним чинником. У всіх випадках групи були репрезентативні (додаток А, таблиця А1).

6.1 Ефективність застосування антисептика декаметоксину у комплексному лікуванні хворих на інфекційний мононуклеоз, опираючись на клінічні та лабораторні показники

У ході проведення дослідження, основними клінічними проявами хвороби виявилися висока температура, інтоксикаційний та катаральний синдром, тонзило-фарингіт, лімфаденопатія та гепатоспленомегалія. У залежності від обраної лікувальної тактики відмічалася і різна тривалість симптомів захворювання (табл.6.1). Провівши аналіз можна стверджувати, що запропонована схема лікування дає значну клінічну ефективність у порівнянні з стандартними методами терапії. Так, у дітей основної групи у порівнянні з групою порівняння інтоксикаційний синдром проходив швидше.

Підвищена температура тіла у дітей основної групи утримувалася $4,13 \pm 0,18$ доби, тоді як у дітей порівняльної групи гіпертермія тривала майже вдвічі довше $8,21 \pm 0,24$ днів ($<0,01$). Достовірно довше зберігалися ознаки інтоксикації у дітей порівняльної групи ($7,17 \pm 0,25$ днів) порівнюючись хворими, які отримували додатково декаметоксин ($4,17 \pm 0,23$ доби). Катаральні прояви у вигляді утрудненого носового дихання при наявності або відсутності серозних виділень мали майже однакову тривалість у обох дослідних групах ($5,14 \pm 0,17$ та $6,12 \pm 0,19$ діб відповідно у основній та групі порівняння).

Суттєво різняться показники середньої тривалості у дітей обох груп явищ тонзиліту. Так, у дітей, які отримували додатково до стандартного лікування антисептик декаметоксин, достовірно швидше ніж у дітей порівняльної групи очищалися піднебінні мигдалики від нашарувань ($3,15 \pm 0,12$ проти $8,12 \pm 0,43$ діб при $p < 0,01$). Слід зазначити, що ознаки фарингіту також зникали швидше у дітей основної групи ($4,22 \pm 0,28$ проти $6,36 \pm 0,31$ при $p < 0,05$).

Тривалість антибіотикотерапії на пряму залежить від того, як довго

зберігається бактеріальне запалення на мигдаликах. Відповідно до вище сказаного і термін прийому антибіотиків у дітей основної групи майже вдвічі був меншим ($p < 0,01$) ніж у дітей групи порівняння ($5,73 \pm 0,31$ та $9,56 \pm 0,45$ діб відповідно).

Таблиця 6.1–Порівняльна характеристика тривалості основних клінічних симптомів та лікування ІМ у дітей

Симптоми	Середня тривалість (діб)($M \pm m$)		
	Основна група n=55	Порівняльна група n=55	p
Температура	4,13±0,18	8,21±0,24	<0,01
Інтоксикаційний синдром	4,17±0,23	7,17±0,25	<0,01
Катаральний синдром	5,14±0,17	6,12±0,19	>0,05
Фарингіт	4,22±0,28	6,36±0,31	<0,05
Тонзиліт	3,15±0,12	8,12±0,43	<0,01
Антибіотикотерапія	5,73±0,31	9,56±0,45	<0,01
Інфузійна терапія	6,12±0,29	7,18±0,27	>0,05
Тривалість захворювання	6,98±0,45	10,23±0,51	<0,01

Примітка. $p < 0,05$ -достовірна різниця між тривалістю симптомів у основній та порівняльній групі.

Від ознак і тривалості інтоксикаційного синдрому залежить те, як довго діти будуть перебувати на інфузійній терапії. Так, у дітей основної групи інфузійна терапія тривала $6,12 \pm 0,29$ днів, а в дітей порівняльної групи - в середньому $7,18 \pm 0,27$ днів.

Достовірної різниці не спостерігалось між тривалістю збереження ознак лімфаденопатії та гепатоспленомегалії між дітьми обох дослідних груп. Визначити середню кількість діб не вдалося, так як і у дітей основної, і у дітей порівняльної групи збільшені лімфовузли, печінка та селезінка відмічалися більше ніж 14 діб від моменту госпіталізації до стаціонару.

Проаналізувавши ефективність запропонованої схеми лікування за клінічною симптоматикою, провели аналіз змін за лабораторними показниками. Всім дітям, які знаходилися під спостереженням при госпіталізації та в динаміці досліджували периферичну кров на загальний аналіз. Аналіз змін лабораторних показників у дітей основної та порівняльної групи на 1, 3 та 6 добу від моменту госпіталізації ілюструє таблиця 6.2.

На основі проведеного внутрішньогрупового аналізу показників, достовірність яких визначали за критерієм Манна – Уїтні, стало відомо, що між показниками гемограми не виявлялося достовірної різниці на 1, 3, та 6 добу, але увагу привернули зміни з боку лейкоцитів. При госпіталізації до стаціонару їх цифрові значення коливалися в межах $(18,6 [16,3-22,1])10^9/\text{л}$ у основній групі, та $(19,3[18,5-24,2]) 10^9/\text{л}$ у групі порівняння. Вже на третю добу лікування рівень лейкоцитів хоч і не знизився до норми, та в основній групі став достовірно нижчим $(9,4 [7,3-10,1]) 10^9/\text{л}$ у порівнянні з його рівнем у дітей групи порівняння $(16,5[13,8-19,6] 10^9/\text{л}, p<0,05)$. Така ж тенденція спостерігалася і у сегментоядерних нейтрофілів. Так, на 3 добу лікування у дітей основної групи вони достовірно відрізнялися від показників у групі порівняння $(51,3 [48,7-54,2]\%$ та $69,2[64,1-71,5]\%$ відповідно).

Таким чином, в результаті проведеного дослідження ми виявили, що призначення антисептика декаметоксину при лікуванні хворих на ІМ дітей, спричинило швидкого покращення загального стану хворих, скорочення тривалості лихоманки та зменшенню проявів тонзиліту. Прийом цього препарату сумісно з традиційною схемою лікування сприяв очищенню мигдаликів від нашарувань у 2,5 рази швидше ніж при лікуванні за звичною схемою. На фоні лікування з антисептиком декаметоксином у дітей основної групи швидше зникали ознаки інтоксикації і відповідно скорочувалися терміни застосування інфузійної терапії, а також скоротився термін перебування в стаціонарі.

Таблиця 6.2 – Динаміка лабораторних показників у загальному аналізі крові групах порівняння

Показники	На 1 добу		На 3 добу		На 6 добу	
	Основна група n=55	Порівняльна група n=55	Основна група n=55	Порівняльна група n=55	Основна група n=55	Порівняльна група n=55
	Me [C25-C75]					
<i>Гемоглобін, г/л</i>	116 [112-120]	118 [113-123]	120 [115-125]	119 [116-122]	120 [114-126]	120 [116-124]
<i>Еритроцити, 10¹²/л</i>	3,9 [3,4-4,0]	4,0 [3,7-4,3]	4,3 [3,9-4,5]	4,2 [3,8-4,4]	4,3 [3,9-4,5]	4,2 [3,7-4,4]
<i>Лейкоцити, 10⁹/л</i>	18,9 [16,3-22,1]	19,3 [18,5-24,2]	9,4* [7,3-10,1]	16,5* [13,8-19,6]	4,5 [3,7-5,8]	9,1 [7,2-10,7]
Формула крові (%)						
<i>Еозинофіли</i>	1,0 [1-4]	2,0 [1-3]	1,0 [1-4]	3,0 [2-6]	2,0 [1-3]	2,0 [1-3]
<i>Паличкоядерні нейтрофіли</i>	8 [5-10]	9 [7-12]	3 [2-4]	8 [6-10]	1 [1-4]	4 [2-7]
<i>Сегментоядерні нейтрофіли</i>	68,5 [55,3-71,2]	72,1 [67,6-73,9]	51,3* [48,7-54,2]	69,2* [64,1-71,5]	48,9 [42,3-51,1]	50,0 [44,5-53,0]
<i>Лімфоцити</i>	40,0 [28-51]	36,4 [21-54]	47,8 [34-56]	36,9 [22-53]	56,2 [38-60]	49,8 [41,3-56,1]
<i>Атипові мононуклеари</i>	23 [13-29]	34 [23-37]	27 [21-30]	37 [28-40]	25 [20-28]	23 [19-25]
<i>Моноцити</i>	8 [5-10]	6 [4-8]	5 [3-7]	6 [4-8]	5 [3-7]	6 [4-9]
<i>ШОЕ, мм/год</i>	10 [6-12]	15 [9-17]	7 [4-10]	10 [5-14]	5 [4-7]	10 [7-12]

Примітка:* - статистично значима різниця (p<0,05) між групами порівняння.

6.2 Обґрунтування застосування антисептика декаметоксину у комплексному лікуванні ІМ у дітей, опираючись на дані імунологічних та мікробіологічних досліджень

А. Порівняння результатів бактеріологічного дослідження

Усім дітям обох дослідних груп проводили бактеріологічне дослідження із поверхні слизової піднебінних мигдаликів в першу добу госпіталізації та в динаміці на 14 добу.

Виходячи з даних, наведених в таблиці 6.3 у дітей основної групи при госпіталізації до стаціонару частота виділення стрептококів (100,0%) хоч і не мала достовірної різниці з частотою виділення його через 14 діб (89,1%), та щільність колонізації цього кока у дітей основної групи зменшилася в 1,7 рази після отриманого лікування та стала достовірно меншою ($2,69 \pm 0,17$) ІгКУО/мл порівнюючи з групою порівняння ($3,95 \pm 0,27$) ІгКУО/мл.

Відмічено зміни з боку і стафілококів. Як і частота виділення, так і щільність колонізації *S.aureus* у дітей основної групи достовірно ($p < 0,05$) стала меншою після отриманого лікування у порівнянні з групою порівняння.

Так, у дітей які отримували додатково антисептик декаметоксин щільність колонізації золотистим стафілококом зменшилася від $4,62 \pm 0,52$ до $1,12 \pm 0,16$ ІгКУО/мл, тоді як у дітей порівняльної групи цей показник майже не змінився ($4,72 \pm 0,61$ проти $4,13 \pm 0,17$ ІгКУО/мл).

Епідермальний стафілокок, являючись нормофлорою, здатен викликати запальні процеси за умов збільшення щільності його колонізації вище допустимої норми. Частота виділення *S. epidermidis* у дітей обох дослідних груп не мала статистично значимої різниці як в межах групи, так і між групами порівняння ($p > 0,05$). Проте, щільність його колонізації, після проведеного лікування, у дітей основної групи ($1,85 \pm 0,12$) ІгКУО/мл була достовірно нижчою ніж у дітей групи порівняння ($3,72 \pm 0,19$) ІгКУО/мл.

Таблиця 6.3– Зміна видового складу мікробного пейзажу слизових оболонок піднебінних мигдаликів у хворих на ІМ

Мікроорганізми	На 1 добу						На 14 добу					
	Основна група n=55			Порівняльна група n=55			Основна група n=55			Порівняльна група n=55		
	абс.	част.(%)	Кількість колоній, lgКУО/мл	абс.	част.(%)	Кількість колоній, lgКУО/мл	абс.	част.(%)	Кількість колоній, lgКУО/мл	абс.	част.(%)	Кількість колоній, lgКУО/мл
<i>Str. pyogenes</i>	55	100	4,52±0,21	50	91,0	4,18±0,18	49	89,1	2,69±0,17 ¹	50	91,0	3,95±0,27 ¹
<i>S.aureus</i>	15	27,3	4,62±0,52	9	16,4	4,72±0,61	2	3,6	1,12±0,16 ¹	8	14,5	4,13±0,17 ¹
<i>S. epidermidis</i>	28	51,0	4,34±0,16	29	52,7	4,44±0,18	25	45,5	1,85±0,12 ¹	27	49,1	3,72±0,19 ¹
<i>Enterococcuspp.</i>	10	18,2	4,42±0,29	11	20,0	4,52±0,34	2	3,6	1,85±0,17 ¹	10	18,2	3,21±0,25 ¹
<i>P. aeruginosa</i>	4	7,3	4,49±0,25	3	5,5	4,64±0,31	-	-	-	3	5,5	3,32±0,21
<i>Alcaligenes spp.</i>	3	1,8	4,45±0,34	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>E.coli</i>	7	12,7	3,39±0,12	8	14,5	3,46±0,14	3	5,5	1,8±0,11	7	12,7	2,98±0,15
<i>Enterobacter spp.</i>	6	11,0	3,45±0,21	10	18,2	3,51±0,25	3	5,5	1,5±0,13 ¹	8	14,5	3,05±0,26 ¹
<i>K.pneumoniae</i>	7	12,7	3,57±0,08	11	20,0	3,47±0,10	4	7,3	1,3±0,06 ¹	7	12,7	2,85±0,14 ¹
<i>C.albicans</i>	21	38,2	4,28±0,37	22	40,0	4,22±0,32	5	9,1	1,9±0,09	34	61,8	3,12±0,11
<i>Усього штамів</i>	153			156			98			154		

Примітки:

1. «-» – відсутність штаму;
2. ¹ - статистично значима різниця між показниками основної та порівняльної групи (p<0,05).

Стала й меншою частота виділення ентерококів після лікування у дітей основної групи у порівнянні з показниками при госпіталізації (3,6% та 18,2% відповідно), тоді як у дітей порівняльної групи частота виділення ентерококів майже не змінилася: була 20,0% на 1 добу та стала 18,2% через 14 діб. Слід відмітити, що діти, які отримували додатково до традиційної схеми лікування декаметоксин, мали достовірно меншу щільність колонізації ентерококів ($1,85 \pm 0,17$ ІгКУО/мл) у порівнянні з хворими, які його не отримували ($3,21 \pm 0,25$ ІгКУО/мл).

Прогностично сприятливим можна вважати й те, що після отриманого комплексного лікування з антисептиком декаметоксином у дітей основної групи на 14 добу не було виділено у жодному випадку із слизових оболонок піднебінних мигдаликів таких мікроорганізмів як *P. aeruginosa* та *Alcaligenesspp.* Частота виділення *P. aeruginosa* у дітей порівняльної групи не змінилася після лікування (5,5%), а щільність колонізації псевдомонад не мала достовірного зменшення.

Гр.(-) транзиторна флора, яка була представлена паличками: *E.coli*, *Enterobacterspp.* та *K.pneumoniae*, у дітей які отримували декаметоксин на 14 добу від госпіталізації мали значно меншу щільність колонізації як у порівнянні з показниками на 1 добу, так і з порівняльною групою (табл.6.3).

Щільність колонізації *E.coli* у дітей основної групи після лікування зменшилася у 1,9 рази ($3,39 \pm 0,12$ проти $1,8 \pm 0,11$ ІгКУО/мл), а ентеробактера в основній групі після лікування стало достовірно менше ($1,5 \pm 0,13$ ІгКУО/мл, $p < 0,05$) ніж у дітей порівняльної групи ($3,05 \pm 0,26$ ІгКУО/мл). *K.pneumoniae* також мала достовірно меншу щільність колонізації у дітей основної групи ($1,3 \pm 0,06$ ІгКУО/мл) у порівнянні з групою порівняння ($2,85 \pm 0,14$ ІгКУО/мл).

Слід відмітити, що частота виділення *S.albicans* після лікування у дітей основної групи достовірно знизилася (9,1%) проти частоти виділення на 1 добу перебування в клініці (38,2%), тоді як у дітей порівняльної групи дріжджоподібні гриби навіть наростили свою активність і виділилися у

61,8% після лікування (проти 40,0% виділених при поступленні). Значно меншою була й щільність колонізації грибами слизової піднебінних мигдаликів у дітей основної групи на 14 добу ($1,9 \pm 0,09$) IgKУО/мл ніж у дітей групи порівняння ($3,12 \pm 0,11$) IgKУО/мл.

Таким чином, можна стверджувати, що антисептик декаметоксин сприяє відновленню мікрофлори піднебінних мигдаликів, зменшує їх колонізацію умовно-патогенною флорою, та попереджає ріст дріжджоподібних грибів після прийому антибіотиків дітьми хворими на ІМ.

А. Ефективність запропонованої схеми лікування за імунологічними показниками

У дітей обох дослідних груп було проведено порівняльний аналіз показників стану місцевого імунітету. Як видно з таблиці 6.4 через 14 діб після госпіталізації у дітей обох дослідних груп зберігаються зміни з боку показників місцевого імунітету. Так, рівень лактоферрину під дією сумісного лікування антисептиком декаметоксином став у 1,35 рази меншим у порівнянні з показниками у дітей, які його не приймали. Та все ж рівень цього білка залишався досить високим у обох дослідних групах. Це свідчить про не завершений процес відновлення показників імунітету та продовження інфекційного процесу. Враховуючи це, передбачуваними стали й достовірно вищі показники α -інтерферону-I ($16,4 \pm 1,5$ пг/мл) у дітей основної групи ніж у хворих що входили в групу порівняння ($8,3 \pm 1,1$ пг/мл). У дітей, які отримували традиційну схему лікування рівень α -інтерферону-I через 14 діб від моменту госпіталізації знизився до нормальних показників, в той час, як інфекційний процес був не завершеним, це може свідчити про імуносупресивну дію ІМ.

Достовірно знизилися показники ФНП- α у дітей після отриманого лікування. В основній групі дітей його рівень через 14 діб ($3,63 \pm 0,43$ пг/мл) хоч і був достовірно нижчим ніж при госпіталізації ($9,95 \pm 1,19$ пг/мл), та мав

вищий рівень ніж у групі порівняння ($0,15 \pm 0,21$ пг/мл) (табл.6.4).

Таблиця 6.4–Рівень показників стану місцевого імунітету в ротовому секреті у хворих дітей на 1 та на 14 добу від моменту госпіталізації

Показники	На 1 добу		На 14 добу	
	Основна група n=55	Порівняльна група n=55	Основна група n=55	Порівняльна група n=55
	(M±m)			
Лактоферрин (нг/мл)	4104,3±116,8	4110,1±118,7	4627,8±122,4*	6287,8±142,8*
α- Інтерферон-I (пг/мл)	27,8±1,3	26,4±1,6	16,4±1,5*	8,3±1,1*
ФНП- α,(пг/мл)	9,95±1,19	9,98±1,31	3,63±0,43*	0,15±0,21*
IgA,(г/л)	0,18±0,04	0,20±0,05	0,13±0,07	0,11±0,06
sIgA,(г/л)	0,31±0,05	0,32±0,05	0,31±0,06	0,24±0,03

Примітка. *- статистично достовірні різниці ($p < 0,05$).

Достовірної різниці не спостерігалось між рівнями імуноглобулінів у динаміці спостереження. Так, IgA у першу добу у дітей основної групи суттєво не різнився ($0,18 \pm 0,04$ г/л) з рівнем у групі порівняння ($0,20 \pm 0,05$ г/л), так і після проведеного лікування ($0,13 \pm 0,07$ г/л) не мав достовірності з показником групи порівняння ($0,11 \pm 0,06$ г/л). Така сама динаміка змін характерною була і для sIgA.

Отже, хоч і не спостерігалось суттєвих змін з боку показників місцевого імунітету на фоні прийому лікування з антисептиком декаметоксином, та все ж, проаналізовані дані свідчать на користь кращої динаміки рівнів показників імунітету у дітей основної групи ніж у хворих, які входили в групу порівняння.

Клінічний приклад

Хворий С., 3 роки 10 міс. (історія хвороби № 1338) поступив до ВОКДІЛ 08.05.2013 року зі скаргами на фебрильну температуру тіла ($38,6^{\circ}\text{C}$), біль у горлі, що посилювався при ковтанні, утруднене носове дихання, набряклість повік та шиї.

Анамнез захворювання. Захворів хлопчик 06.05.2013 року, ввечері, коли мати відмітила підвищення температури тіла до $38,5^{\circ}\text{C}$. Дитина стала млявою, капризною, хлопчик відмовився від їжі та пиття. Мама дала дитині сироп Нурофен, після чого через 1,5 години температура знизилася до $38,0^{\circ}\text{C}$ та утримувалася на такому рівні до 6:00 години ранку. Вранці дитина при спробі вживання їжі почала плакати, температура тіла підвищилася до $38,6^{\circ}\text{C}$. Протягом дня хлопчик був капризним, плаксивим, а температура тіла не знижувалася нижче позначки $38,4^{\circ}\text{C}$. Всю ніч дитина важко дихала носом та хропіла. Вранці 08.05.13 року мама відмітила у дитини набряк на шиї та верхніх повік. Близько 9:30 мама викликала карету швидкої допомоги і через 2 години (на другу добу від початку хвороби) дитина була госпіталізована до ВОКДІЛ.

Анамнез життя зі слів матері. Дитина народжена від 1 вагітності, яка перебігала без особливостей. Пологи фізіологічні, без ускладнень. Вага при народженні 3150 г. Закричав одразу, був прикладений до грудей. На грудному вигодовуванні перебував до 3 міс., потім, у зв'язку з лактаційним кризом у матері, був переведений на штучне вигодовування. Дитина стала часто хворіти з 6 міс., переважно на ГРВІ. У 8 міс. мала обструктивний бронхіт та приймала антибіотик сумамед протягом 5 днів., після чого з'явився ексудативно-катаральний діатез, який проявлявся висипом та сухістю шкіри обличчя та кінцівок. Дитина не щеплена у зв'язку з відсутністю необхідних вакцин та частими хворобами. В 1,5 роки хлопчик приймав фромілід протягом 5 днів із приводу катаральної форми тонзиліту.

Епідеміологічний анамнез. Всі члени родини здорові. Мама хлопчика має хронічну герпетичну інфекцію зумовлену EBV та HHV1/2 типу (з наявним лабораторним підтвердженням).

Об'єктивний статус. Стан дитини при госпіталізації середнього ступеня важкості. Температура тіла 38,6⁰С. Дитина капризна, плаксива, відмовляється від їжі та пиття. На огляд реагує негативно, на контакт йде не охоче. Колір шкіри блідо-рожевий, тургор збережений. Слизова оболонка зіву різко гіперимована, набрякла, мигдалики гіпертрофовані, в лакунах гнійний вміст біло-жовтого кольору. Задньошийні, передньошийні та нижньощелепні лімфатичні вузли збільшені, рухомі, болісні при пальпації, розмірами до 2 см. в діаметрі. Дихання в легенях везикулярне, хрипів немає. ЧД- 28 за хвилину. Серцеві тони ясні, чисті, ритмічні, ЧСС-120 за хвилину. Живіт м'який, пальпації піддається. Печінка виступала з-під края реберної дуги на 2 см., а її пальпація викликала плач у дитини. Селезінка була збільшена та виступала на 1,5 см з-під краю реберної дуги. Фізіологічні випорожнення не порушені.

При госпіталізації хлопчику був поставлений попередній діагноз - інфекційний мононуклеоз. У клініці було призначено бофен, феністил, гропрінозин, лімфоміазот, цефотаксим, йогурт, називін, декаметоксин та інфузійну терапію в об'ємі 450 мл. Ще до половини другої доби дитина була млявою, температура зберігалася в субфебрильних показниках, у зв'язку з чим інфузійна терапія була продовжена до 10.05.13 р. Вранці 11.05.13 р. при огляді дитини було визначено значне покращення стану: хлопчик став веселим, пішов на контакт, почав їсти. Мигдалики при огляді чисті, зів помірно гіперимований. Зберігалася збільшення лімфатичних вузлів, печінки та селезінки. Дитина погано вживала рідину, у зв'язку з чим було прийнято рішення продовжити інфузійну терапію ще до 13.05.13 р. Дитина на 9 добу захворювання (на 6 день перебування у стаціонарі) була виписана у задовільному стані.

Клінічний діагноз: Інфекційний мононуклеоз зумовлений EBV середнього ступеня важкості.

Перебуваючи у стаціонарі дитині проведено наступні лабораторні обстеження:

Загальний аналіз крові від 08.05.13р.: Нв – 100 г/л, еритроцити – $3,45 \times 10^{12}$ /л., кольоровий показник 0,9, лейкоцити $12,8 \times 10^9$ /л, формула крові: паличкоядерні нейтрофіли – 4%, сегментоядерні нейтрофіли – 10%, лімфоцити – 64%, моноцити – 1%, ШОЄ – 10 мм/год, атипові мононуклеари – 21%.

Біохімічне дослідження крові від 09.05.13р.: білірубін 16,2 мкмоль/л, АлТ – 0,62 ммоль/л, АсТ – 0,48 ммоль/л.

Експрес-діагностика від 08.05.13 р.: грип, парагрип, аденовірус та НІV^{1/2} не виявлено.

Бактеріологічне дослідження з поверхні піднебінних мигдаликів від 08.05.13 р. – коринебактерії дифтерії не виявлено. Виділено з поверхні мигдаликів:

від 08.05.13 р.: *Str. pyogenes* 2×10^6 /мл, *S.aureus* 10^8 /мл, *S. epidermidis* 10^6 /мл, *P. aeruginosa* 2×10^6 /мл, *Alcaligenesspp.* 10^8 /мл, *Enterobacterspp.* 10^6 /мл, *C.albicans* 10^9 /мл.

від 21.05.13 р.: *Str. pyogenes* 10^4 /мл, *S.aureus* 10^4 /мл, *S. epidermidis* 10^4 /мл, *P. aeruginosa* – не виділено, *Alcaligenesspp.* – не виділено, *Enterobacterspp.* 10^2 /мл, *C.albica* 10^2 /мл.

Імунологічне дослідження орофарингеального секрету:

від 08.05.13 р.: лактоферрин – 3542,3 нг/мл, α -інтерферон-I – 25,2 пг/мл, ФНП- α – 1,5 пг/мл, IgA – 0,12 г/л, sIgA – 1,9 г/л.

від 21.05.13 р.: лактоферрин – 1461,2 нг/мл, α -інтерферон-I – 21,1 пг/мл, ФНП- α – 15 пг/мл, IgA – 0,29 г/л, sIgA – 3,9 г/л.

Серологічна діагностика (ІФА) від 08.05.13 р.: IgMVCA – 3,2 AI, IgМЕА – до 1,0AI (негативно), IgGVCA – до 1,0AI (негативно), IgGEBNA – до 1,0AI(негативно), IgMCMV – до 1,0AI (негативно), IgGCMV – до 1,0AI(негативно), IgGHHV6 – до 1,0AI (негативно), IgM та IgG токсоплазми гондії не виявлено.

Молекулярно-генетична діагностика (ПЛР) від 08.05.13 р.: $3,12 \pm 0,4 \times 10^4$ кількість копій ДНКЕВV10⁵клітин /мл.

Із наведених вище лабораторних даних видно, що дитина мала захворювання вірусної етіології, яке характеризувалося активацією власної умовно-патогенної бактеріальної флори, що є абсолютно типовим для ІМ. Так, на користь бактеріального процесу свідчить лейкоцитоз та підвищення паличкоядерних нейтрофілів та ШОЕ. За вірусну етіологію говорить зсув формули крові вправо, та наявність атипівих мононуклеарів (21%). Біохімічне дослідження крові не мало порушень з боку показників. Дослідження направлені на виявлення етіологічного чинника свідчать на користь EBV інфекційного мононуклеозу.

При застосуванні базової терапії з додаванням антисептика декаметоксину ми досягнули позитивної динаміки клінічного перебігу ІМ: вже під кінець другої доби стан дитини покращився – хлопчик став активнішим, температура тіла знизилася до $37,4^{\circ}\text{C}$, а на третю добу лікування мигдалики дитини повністю очистилися від нашарувань, зів став помірно гіперемованим.

Клінічну ефективність підтверджували також і лабораторні показники. Так, результати бактеріологічного дослідження, проведеного в перший день госпіталізації до стаціонару, ілюструє рисунок 6.1.

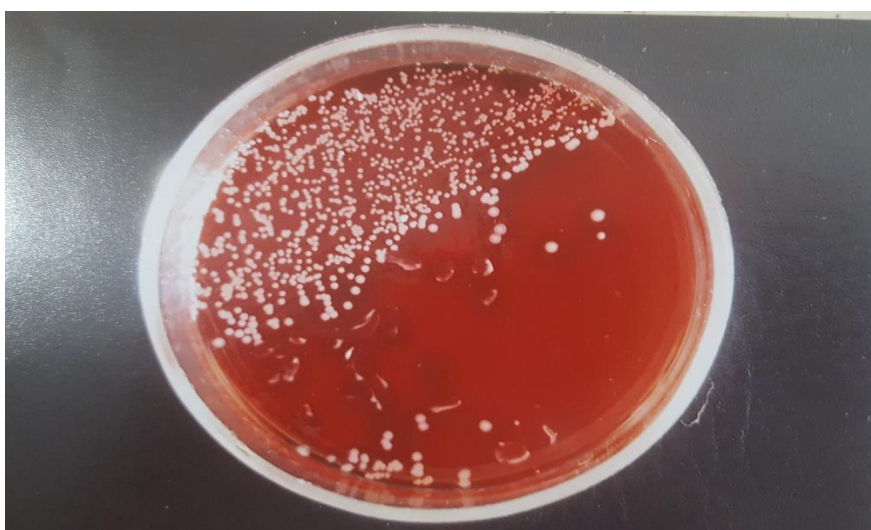


Рисунок 6.1 – Мікробний пейзаж слизової піднебінних мигдаликів у перший день госпіталізації до стаціонару дитини С., 3 роки, 10 міс.

З рис.6.1 видно, що на чашці петрі з м'ясо-пептонним агаром рясно ростуть колонії мікроорганізмів, серед яких бактеріоскопічним методом було виділено стрептококи, стафілококи, псевдомонади, ентеробактерії та мікроорганізми роду алькалігенс. Досить показовим стало бактеріологічне дослідження мікрофлориз поверхні піднебінних мигдаликів на 14 добу (рис.6.2). Після застосування антисептика декаметоксину, в комплексі з традиційним лікуванням значно зменшилася як кількість умовно-патогенних мікроорганізмів, так і щільність їх колонізації на слизовій.

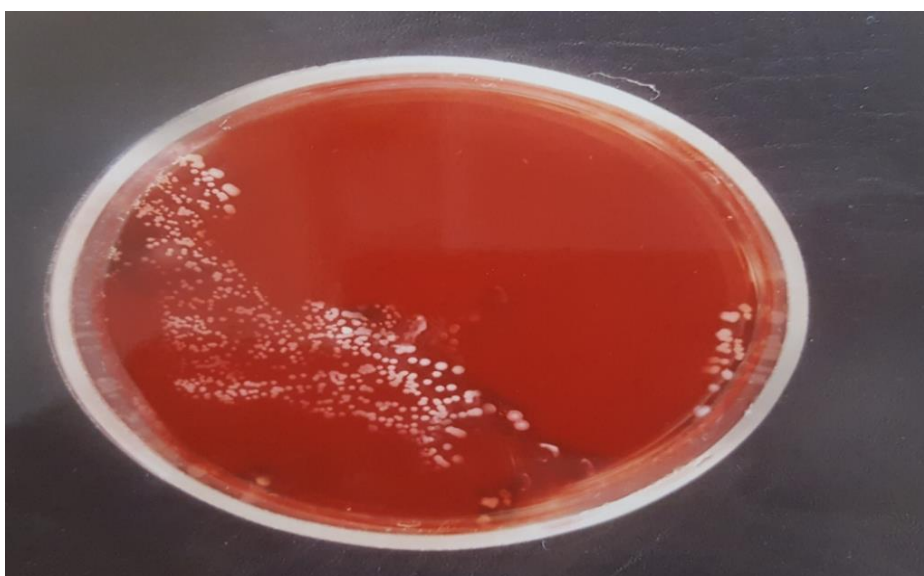


Рисунок 6.2– Мікробний пейзаж слизової піднебінних мигдаликів на 14 добу після початку лікування з антисептиком декаметоксином у дитини С., 1 рік 10 міс.

Варто зауважити, що абсолютно відсутніми на слизовій були такі мікроорганізми як *P. Aeruginosa* та *Alcaligenesspp.*, а кількість стафілококів та стрептококів була в допустимій кількості, не здатній викликати запальний процес.

Зазнали змін і імунологічні показники. Так, при госпіталізації до стаціонару у відповідь на запальний процес відреагували збільшенням лише такі показники як лактоферрин та α -інтерферон-I. Водночас, фактор некрозу

пухлин- α та показники гуморального імунітету в імунограмі залишалися у межах нормативних показників. На фоні отриманого лікування до боротьби з запальним процесом підключилися імуноглобуліни (секреторний та сироватковий) та цитокіни (ФНП- α), що ілюструється значним зростанням їх рівнів у орофарингеальному секреті.

Наведений приклад лікування хлопчика, хворого на ІМ, із застосуванням антисептика декаметоксину, вказує на високу ефективність цього антисептика при даному захворюванні. Вочевидь, даний засіб здатен покращувати реакцію місцевого імунітету слизових оболонок, направлено на відновлення мікробіоценозу та ліквідації постзапальних проявів у ротовій порожнині дітей, хворих на ІМ.

Таким чином, у дітей які входили в основну групу достовірно швидше зникали основні симптоми захворювання та інтоксикаційного синдрому, швидше очищалися мигдалики від нашарувань, а їхня слизова відновлювала свій мікробний склад. Антисептик декаметоксин позитивно впливає на стан місцевого імунітету ротової порожнини, в результаті чого скорочувалися терміни лікування та перебування у стаціонарі. Моніторинг стану мікробіоценозу та показників місцевого імунітету дає можливість стверджувати, що період реабілітації у дітей, які отримували додатково декаметоксин, проходив швидше.

Матеріали розділу опубліковані у наукових працях автора:

1. Антисептичний засіб для санації слизових оболонок: пат. 69854 Україна. №201114186; заявл. 30.11.2011; опубл. 10.05.2012, Бюл. №9. 18 с.
2. Ковальчук В.П., Бобрук С.В., Трет'яков М.С. Роль протимікробних засобів місцевого застосування у лікуванні інфекційного мононуклеозу. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю (Харків, 14-15.05.2015р.). Харків, 2015. С. 51.
3. Посилення протимікробної активності антибіотиків сполуками четвертинного амонію / В.П.Ковальчук, Ю.Ю. Трофіменко, Н.С.Фоміна, С.В.Бобрук. Матеріали XV конгресу СФУЛТ (Чернівці, 16-18.10. 2014 р.). Чернівці, 2014. С.406.

4. Ковальчук В.П., Фоміна Н.С., Бобрук С.В. Шляхи посилення протимікробної активності лізоциму. Матеріали XIII з'їзду товариства мікробіологів України ім. С. М. Виноградського (Ялта, 01-06.10. 2013р.). Ялта, 2013. С. 260.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Герпесасоційовані захворювання входять до числа найбільш розповсюджених та мало контрольованих інфекцій людства. Віруси герпеса можуть тривало та безсимптомно циркулювати в організмі людини з нормальною імунною системою, а при імуносупресії сприяти розвитку важких захворювань, аж до загрозливих для життя генералізованих хвороб [29].

Летальність від герпетичної інфекції складає, за даними ВООЗ близько 16% та знаходиться на 2-у місці серед вірусних захворювань після гепатитів (цит. по Кусковой Т.К. 2016, Беловой Е.Г. 2016, Прикуда Н.М., 2016).

Одним із проявів герпетичної інфекції є інфекційний мононуклеоз. У процесі еволюції збудники ІМ набули певних біологічних властивостей, які зумовлюють особливості клінічної симптоматики: убіквітарність – можливість знаходитися в усіх середовищах організму людини та пантропність – маніфестація в ушкоджених органах та системах [69].

Захворюваність на інфекційний мононуклеоз (ІМ) у різних країнах коливається від 4 до 45 на 100 тис. дорослого населення [6, 26]. З кожним роком невпинно зростає захворюваність і серед дитячого населення України. Лише за останні 5 років кількість зафіксованих випадків хвороби збільшилася у 6 разів [76]. Ці дані свідчать про високий рівень інфікованості населення герпесвірусами. Інфекційний мононуклеоз перестав розглядатися як гостре вірусне захворювання, а все частіше виступає як вторинний імунодефіцит, який призводить у подальшому до тривалого рецидивуючого перебігу захворювання та формування хронічної форми інфекції [74].

Відповідно до сучасних даних, ІМ є поліетіологічним захворюванням, яке викликається EBV, CMV, HHV6 типу, а також асоціацією цих вірусів [8, 36, 45]. Традиційно вважалося що у дітей перших трьох років життя ці

віруси не реєструються, так як вони захищені материнськими антитілами [51]. Та все частіше можемо спостерігати зростання числа хворих серед цієї вікової категорії дітей. До 3-5 років ІМ перебігає в субклінічній формі або під маскою ГРВІ і тому важко верифікується [17, 24, 50, 61].

Клінічна картина ІМ досить різнобарвна та серед основних симптомів переважають тривала лихоманка, системна лімфаденопатія, гострий тонзиліт, аденоїдит, гепатоспленомегалія. Разом із тим, хвороба супроводжується гематологічними змінами в крові у вигляді лейкоцитозу, лейкопенії, лімфоцитозу, моноцитозу, а також наявністю специфічних клітин – антипових мононуклеарів [71]. Характерні клінічні прояви обумовлені виразною проліферацією Т- та В-лімфоцитів у різних органах, таких як лімфатичні вузли, печінка, селезінка, кістковий мозок, що і відображається на клінічній симптоматиці [121, 124].

Гостра первинна інфекція підтверджується виявленням у крові ДНК вірусу та ІgM[41]. При реактивації хронічної персистуючої інфекції в крові, окрім цього, виявляються високоавідні ІgG [51].

Починаючи з 60-х років ХХ століття вважалося, що тонзиліт при ІМ має вірусно-бактеріальне походження, причому, роль мікробної флори є визначальною [56]. З тих пір існують різні думки щодо домінуючої ролі мікроорганізмів у запаленні мигдаликів. Так, Родіонова О.О. (2000 р.) вважає, що тонзиліт при ІМ – це наслідок ведучого впливу саме вірусів, а вже потім активації бактеріальних процесів [99], на відміну від ряду авторів (Huang Y.H., 2005 р., H. Fota-Markowska et al., 2002 р., Бурда И. Г, 2001 р.), які доводять саме бактеріальний генез тонзилітів при ІМ у дітей [106, 117]. За даними Берстайн Д. та співав. (2006), лише в 30% при ІМ, який перебігає з явищем тонзиліту, приєднується вторинна бактеріальна флора і саме ці діти потребують антибактеріальної терапії. У всіх інших випадках «агресивні» мікроорганізми, які є нормофлорою, мають зазнати впливу захистних імунних сил організму.

Інколи буває важко провести межу між сапрофітами та патогенними

мікробами, що входять до складу нормальної мікрофлори [83]. На думку Воробйової О.О. (2004), розмежування мікроорганізмів на патогенні та умовно-патогенні досить умовні, у зв'язку з нечіткістю критеріїв поділу, та можливістю переходу мікроорганізмів у протилежний розряд. Та все ж, збільшення щільності колонізації будь-якого виду бактерій здатна призвести до розвитку запального процесу [83].

На сучасному етапі проблема ІМ набуває все більшої актуальності у зв'язку зі здатністю герпесвірусів пожиттєво персистувати в імунокомпетентних клітинах, паренхіматозних та лімфоїдних органах, викликати значні зміни в імунному статусі з подальшим формуванням вторинного імунодефіциту у дітей, а також викликати зміни на хромосомному та генному рівнях [95, 125]. Можливість розвитку загрозливих ускладнень та генералізації процесу в імуноскомпрометованих дітей, небезпечні наслідки хвороби у вигляді лімфопроліферативних захворювань та автоімунних станів [27, 59, 97] спонукають до вивчення даної патології та розробок нових схем лікування.

Ключові питання стану імунітету при вірусиндукованій імунопатології, до якої належить інфекційний мононуклеоз, досі залишаються до кінця не вирішеними [60]. Ця опортуністична інфекція, здатна індукувати вторинні дефекти імунної системи, шляхом активної проліферації в усіх органах, що мають лімфоїдну тканину, призводячи цим до структурних змін, як у ній, так і в інших ланках імунної системи [58, 60]. Крім того, збудники ІМ створюють усі умови для агресії прозапальних цитокінів, вільних радикалів та інших багатофакторних ускладнень [58]. Це призводить до обтяження захворювання, збільшення частоти ускладнень, зумовлює можливість затяжного перебігу, рецидивів, формування персистуючих форм інфекції і відображає суть ІМ як захворювання імунної системи [121]. Сформовані імунні порушення часто носять стійкий характер і навіть при легкому перебігу ІМ зберігаються понад 3 місяців [121]. Механізми імунопатогенезу даного захворювання залишаються недостатньо

вивченими, через що питання вибору лікувальної тактики вирішуються не в повній мірі, а період реконвалесценції ІМ практично не вивчений, наявна інформація є розрізною, подекуди суперечливою і не систематизованою, тоді як ця категорія дітей мала б підлягати тривалому диспансерному нагляду [17, 102]. Глибоке розуміння захисних механізмів імунної системи проти герпесвірусів дозволяє більш правильно підійти до діагностики, профілактики та розробки нових методів лікування ІМ [82,91]. Лікування у більшості випадків залишається патогенетичним та симптоматичним із застосуванням дезінтоксикаційних, десенсибілізуючих, протизапальних препаратів, кортикостероїдів, тощо [117, 132].

Тому виникла нагальна потреба у вивченні інфекційного мононуклеозу на сучасному етапі. У ході роботи під спостереженням знаходились 110 дітей у віці від 1 до 17 років, хворих на ІМ, які перебували на стаціонарному лікуванні в діагностичному відділенні Вінницької обласної дитячої інфекційної лікарні. Переважна кількість хворих 52 (47,3%) були діти віком від 3 до 6 років, 31 дитина (28,2%) – перших трьох років, та лише 27 хворих (24,5%) складали діти віком від 6 до 17 років. За даними Леженко Г.О., Усачової О.В та Сіліної Є.А. (2013 р.) серед хворих на ІМ дітей на першому місці діти від 3 до 6 років (38,1%), на другому – від 1 до 6 років (37,0%) та найменше дітей у віковій структурі від 6 до 17 років (24,9%).

Аналіз захворюваності на ІМ у м. Вінниці за період із 2010 по 2015 рік дозволив установити її зростання вдвічі, так показник захворюваності серед дитячого населення за даний період виріс з 150,4 до 294,87 на 100 тис. дитячого населення. Згідно даних the European Centre for Disease Prevention and Control встановлено, що загальний рівень захворюваності в Європі на ІМ складає 453 на 100 тис. дитячого населення [105]. Отже, захворюваність на ІМ серед дітей м. Вінниці залишається досить на високому рівні.

У процесі наукового дослідження за допомогою ІФА та ПЛР встановили етіологічні чинники ІМ на сучасному етапі. Так, з переважною

частотою (42,7%) у обстежених дітей виділявся EBV. Друге місце в етіології займає CMV (26,4%), тоді як хворих з HHV6 дітей було найменше (13 дітей) - 11, 8%. У 9 дітей (8,2%) EBV поєднувався з CMV, та у 12 хворих (11,0%) ІМ був обумовлений поєднанням EBV та HHV6 типу. У процесі дослідження було встановлено, що моноформа мала місце у 80,9% (89 дітей), а у 19,1% – це були асоційовані форми ІМ. Отримані дані відображаються в літературних, де EBV ІМ переважає з частотою 52,3-62,5%, тоді як на другому місці виступає CMV – 21,6% (Баранова І.П., Карпухіна О.А., 2012).

Розподіл етіологічного чинника по віку показав, що неоднаковою була частота EBV серед дітей різних вікових груп. Так, серед най молодшої категорії дітей, віком від 1 до 3 років він був виділений у 20 (42,5%) дітей. Цей показник є достовірно вищим ($p < 0,05$) за частоту виділення CMV (27,6%) та HHV6 типу (23,1%) у цій віковій категорії. У віковій категорії дітей віком від 6 до 17 років EBV визначався в дещо меншому відсотку – у 21,3% випадків (10 дітей), що є достовірно вищим за показники виділення CMV (10,3%) та не достовірним з HHV6 (23,1%). Варто зазначити, що у дітей, віком від 3 до 6 років етіологічним чинником ІМ у 62,1% виступає CMV. Цей показник достовірно вищий від частоти виділення EBV (32,6%). Таким чином на EBV ІМ частіше хворіють діти перших трьох років життя, на CMV та HHV6 ІМ у віці від 3 до 6 років.

Для захворювання характерна сезонність зі значним весняним піком і незначним збільшенням числа випадків у жовтні. Характерні епідемічні підйоми кожні 6-7 років [107]. Захворювання частіше зустрічається у вигляді спорадичних випадків серед дітей дошкільного віку, організованих у дитячі колективи, що співпадає із даними нашого дослідження, де діти віком від 3 до 6 років склали 47,3%. Дещо менше (28,2%) було дітей від 1 до 3 років, та 24,5% хворих було віком від 6 до 17 років.

Більшість дітей було госпіталізовано до стаціонару в досить пізні строки захворювання: 11 хворих (10%) госпіталізовані в стаціонар у перші

три доби від початку хвороби, 39 хворих (35,5%) госпіталізовані до стаціонару на 4-6 добу та 60 дітей (54,5%) були госпіталізовані пізніше 6 доби від появи перших клінічних ознак.

Серед основних симптомів хвороби є лихоманка (у 93,7% дітей), системна лімфаденопатія та гострий тонзиліт (у 100% дітей), аденоїдит, гепатоспленомегалія (у 80% хворих), типовими є характерні гематологічні зміни у вигляді лейкоцитозу, лімфоцитозу, моноцитозу та наявності специфічних клітин – атипових мононуклеарів [43]. За даними Возіанової Ж.І., Глей А.І., 2013 р., Леженко Г.О., Сіліної Є.А., 2013 р. гострий тонзиліт спостерігався у 92%, системна лімфаденопатія, лихоманка та гепатоспленомегалія мали місце у 100% обстежених дітей, а атипові мононуклеари мало не менше 10% дітей.

У переважній кількості хворих з моноформою (87,6%) захворювання розпочиналося гостро, з яскравими клінічними проявами, які з'являлися з першого дня хвороби, і лише 11 дітей (12,4%) мали поступовий розвиток клінічної симптоматики. При асоційованій формі ІМ у переважної більшості хворих початок захворювання був поступовим (61,9%), що достовірно вище, ніж при моноінфекції ($p < 0,05$).

Одним із перших симптомів ІМ є підвищення температури тіла [1, 5, 7, 8], яке спостерігалось у 95,5% дітей з моноформою, та у 85,7% у хворих із асоційованою формою. Серед двох дослідних груп катаральний синдром достовірно частіше зустрічався у дітей із асоціацією вірусів (80,9%) у порівнянні з моноформою (50,5%). Він проявлявся у 20% гранульозним фарингітом, 67% дітей мали утруднене носове дихання, 13% обстежених спостерігалися серозні виділення з носа.

Важливою ознакою ІМ є фаринго-тонзиліт [33, 40, 47]. У всіх дітей визначалась яскрава розлита гіперемія зіву з явищем тонзиліту: частіше лакунарного, рідше – фолікулярного [1]. У 87% дітей, які знаходилися під нашим спостереженням на поверхні піднебінних мигдаликів визначалися гнійні нашарування, які в середньому утримувалися до 6 діб.

У обстежуваних хворих на ІМ, крім запальних процесів, було констатовано гіпертрофію піднебінних мигдаликів. Найбільшого ступеня вони набули у 21,3% дітей з EBV (III ступеня). Цей відсоток дітей достовірно вищий ніж у хворих із CMV ІМ (17,2%) та при ІМ обумовленому HHV6 типу – 7,7% ($p < 0,05$). Навпаки, мінімальні зміни з боку мигдаликів були виявлені у хворих з ІМ обумовленим HHV6. Так, саме у цього контингенту хворих виявлено найбільше дітей з I ступенем гіпертрофії мигдаликів – 69,2%, на відміну від кількості хворих які мали EBV ІМ (27,7%) ($p < 0,05$).

Збільшення печінки та селезінки – один з кардинальних синдромів ІМ. Як вважають більшість вчених, у дітей дошкільного віку з ІМ він зустрічається в 100% [41]. За даними Крамарьова С.О. та Виговської О.В. гепатомегалія має місце у 86,0% дітей, та у 50,2% спостерігається збільшення селезінки [52]. Найвиразніше це проявляється у дітей з мікст інфекцією [43]. Згідно наших досліджень, збільшена печінка мала місце у 80,0% дітей, а спленомегалія відмічалася у 99,0% хворих дітей. На сучасному етапі характерним для ІМ у дітей є поява у периферичній крові атипівих мононуклеарів. За літературними даними, вони зустрічаються у 78% хворих на ІМ дітей [6, 40]. У ході нашого дослідження атипіві мононуклеари було виявлені у 87 дітей (79,0%), хворих на ІМ. Їх кількість у крові коливалася від 10% до 40%. Так, кількість від 10 до 20% віроцитів – спостерігалися у 43 із 87 дітей (49,4%) від 20 до 30% атипівих мононуклеарів мали 31 дітей (35,6%), від 30 до 40 % – у 13 дітей (15,0%).

Провідну роль у виникненні тонзилітів у хворих з ІМ є активізація опортуністичної бактеріальної мікрофлори на тлі імунодефіциту, обумовленого герпесвірусною інфекцією [34].

Серед бактеріальної флори на поверхні мигдаликів переважають мікроорганізми з високим патогенним потенціалом: *S.aureus*, *P.aeruginosa*, *E.coli*, *Enterobacter* та *Klebsiella*, що не є характерним для цього біотопу [34, 41]. Так, бактерії роду *Streptococcus* виділялися з досліджуваного матеріалу

у 95,5% (105 хворих), у 29,1% дітей виділявся *S.aureus*, а у 53,6% випадків зустрічалася Гр.(-) флора, яка була представлена *P.aeruginosa*, *Alkaligenes*, *E.coli*, *Enterobacterspp.* та *K.pneumoniae*.

Слід зазначити, що бактеріальна мікрофлора, виділена з слизових оболонок піднебінних мигдаликів дітей з ІМ, характеризується різним рівнем чутливості до антибіотиків. Найкращу чутливість стрептококи виявили до цефалоспоринів III покоління. До цефтриаксону високочутливими були 68,6% стрептококів тоді як до цефотаксиму показник високочутливих штамів був у 2 рази меншим і складав лише 30,0%. Слід зазначити, що у 69% хворих на ІМ, що знаходилися під спостереженням, у комплексному лікуванні антибіотикотерапія проводилась саме цефотаксимом, препаратом, який виявився слабо ефективним при стрептококовій інфекції. Досить не передбачуваним виявилася низька чутливість стрептококів до цефалоспорину IV покоління - цефепіму. Високий рівень чутливості виявляли лише 30% збудників. До кларитроміцину високочутливими виявилось 40,0% мікроорганізмів, а до азитроміцину 52% штамів.

На відміну від стрептококів, стафілококи у 78% виявили чутливість до оксациліну. До цефазоліну 54% штамів були високочутливими, а до цефуроксиму 53%. При низькій чутливості стафілококів до цефотаксиму (у 18%), виявлялася висока чутливість цих мікроорганізмів до цефтриаксону у 67%. Досить високим виявився відсоток резистентних стафілококів до резервного антибіотика цефепіму – 98%. Серед виділених штамів стафілококів високу чутливість до ванкоміцину виявляли лише близько третини із них (27%). Аналізуючи результати чутливості до макролідів, слід зазначити, що близько 20% штамів стафілококів до цих антибіотиків виявляли помірний рівень чутливості.

У дітей, хворих на ІМ, штами Гр.(-) бактерій, були представлені *E.coli*, *Enterobacterspp.*, *K.pneumoniae*, *P.aeruginosa* та *Alkaligenes*. Ця мікрофлора виділялася у меншій кількості хворих (49 дітей) у порівнянні з коковою

флорою, але вона характеризувалася більшою антибіотикорезистентністю. *P.aeruginosa* та *Alkaligenes* однаково проявляли високу чутливість до цефепіму (54%, та 57% відповідно) та до ванкоміцину (62,5% та 59,3% відповідно). Варто відмітити, що абсолютно не чутливими ці мікроорганізми виявилися до макролідів. При вивченні антибіотикограми ешерихій, ентеробактерій та клебсієли, було встановлено абсолютну їх резистентність до макролідів і високий відсоток резистентних штамів до оксациліну. До цефуроксиму та цефазоліну виявилася помірна чутливість. Високочутливими ці мікроорганізми виявилися до цефепіму та ванкоміцину та дещо менше до цефтриаксону.

Для визначення мінімальної бактерицидної концентрації антисептика, при якій досягається загибель збудника *in vitro*, було проведено кількісне визначення чутливості виділених штамів мікроорганізмів до місцевих орасептиків (цетилпіридинію хлориду, біглюконату хлоргексидину, фуразидину та декаметоксину) методом послідовних серійних розведень в бульйоні. Стосовно кокової мікрофлори найвищий рівень протимікробної активності виявили декаметоксин і цетилпіридинію хлорид. Для них необхідно було найменше лікарського засобу, щоб досягти бактерицидного ефекту. Так, для стрептококів мінімальна бактерицидна концентрація (МБцК) цих препаратів становили $3,2 \pm 0,7$ мкг/мл та $4,9 \pm 0,8$ мкг/мл відповідно. Для знищення цього виду мікроорганізмів необхідні були концентрації хлоргексидину і фуразидину у 5-8 разів вищі ($28,5 \pm 1,7$, та $17,7 \pm 1,2$ відповідно). Схожі закономірності встановлено у відношенні стафілококів та ентерококів, при цьому МБцК декаметоксину для стафілококів майже вдвічі менша, ніж цетилпіридинію хлориду, тобто загибель штаму стафілококів досягалася при МБцК $8,1 \pm 0,9$ мкг/мл цетилпіридинію та $4,3 \pm 0,8$ мкг/мл декаметоксину. Для ентерококів ці концентрації були $5,6 \pm 1,2$ мкг/мл, та $4,2 \pm 1,1$ мкг/мл відповідно. Досить високими виявилися бактерицидні дози біглюконату та фуразидину для кокових культур.

Із числа грамнегативних бактерій найвищим рівнем чутливості до антисептиків характеризувались ешерихії, МБцК біглюконату хлоргексидину, декаметоксину та фуразидину, для яких не досягала 20 мкг/мл і лише цетилпіридиній чинив згубний вплив у концентрації приблизно у 2 рази вищій. Клебсієли виявилися приблизно однаково стійкими до декаметоксину, хлоргексидину та цетилпіридинію і витримували вплив майже у три рази вищих концентрацій фуразидину. *Enterobacter* виявляв однаково високий рівень чутливості до фуразидину, декаметоксину та біглюконату хлоргексидину, виявляючи відносну стійкість до цетилпіридинію хлориду.

Отже, результати проведеної антибіотикограми показали досить низьку чутливість виділеної мікрофлори до сучасного арсеналу антибактеріальних засобів, тоді як чутливість до антисептиків можна вважати задовільною.

Імуносупресивна дія збудників ІМ вивчалася багатьма науковцями [134]. Активна проліферація вірусів в органах, що містять лімфоїдну тканину може призводити до змін в усіх ланках імунної системи, що, ймовірно, може бути причиною тривалого перебігу хвороби [46].

Так, проведені дослідження різними авторами свідчать на користь зменшення загальної кількості Т-лімфоцитів без порушення співвідношення їх субпопуляцій, зменшення відсотка В-лімфоцитів, зниження показників фагоциторної активності нейтрофілів, на тлі недостатнього синтезу IgA [41, 96, 111]. Зазначені зміни корелюють із підвищеним кількості лактоферрину, інтерферону (IFN-I) та зниженням рівня фактору некрозу пухлин [99, 135]. Зазначена тенденція чітко прослідковується у обстежених нами 110 дітей, хворих на ІМ. З метою визначення ступеня порушення місцевого імунітету у обстежених дітей, нами було досліджено рівні лактоферрину, α -інтерферон-I, ФНП- α та IgA (сироваткового та секреторного) в орофарингеальному секреті.

Так, дослідження особливостей динаміки показників лактоферрину в

орофарингеальному секреті дітей, хворих на інфекційний мононуклеоз, дають підставу встановити, що даний показник має суттєве значення як в діагностичному процесі, так і в питанні механізму розвитку інфекційного процесу. При госпіталізації в клініку рівень лактоферрину ($4107,2 \pm 117,8$) нг/мл у хворих дітей перевищував такий у здорових у 5,4 рази, що вказує на активацію локального імунітету в ротовій порожнині. Зростання лактоферрину у хворих дітей свідчить про активацію залізовмісного білка при наявному запальному процесі, показником якого він може слугувати. Серед дітей різного віку найвищі показники лактоферрину були виявлені у дітей, віком від 3 до 6 років ($4215,4 \pm 119,7$ нг/мл), а найнижчі у віковій категорії від 1 до 3 років ($3919,2 \pm 115,9$ нг/мл). Концентрація лактоферрину в ротовому секреті у дітей з асоційованою формою ІМ була достовірно вищою (майже в 3 рази) у порівнянні з моноформою. Подібні зміни, що супроводжуються зростанням лактоферрину в ротовому секреті у хворих на асоційований ІМ у дітей є свідченням значно більшого пошкодження тканин, ніж при моноінфекції, активної дегрануляції нейтрофілів під впливом бактеріальних токсинів які направлені на імунообумовлену альтерацію тканин.

Визначення α -інтерферону- I в орофарингеальному секреті у дітей із інфекційним мононуклеозом обумовлено необхідністю моніторингу перебігу інфекції. Так, вміст цього показника у дітей основної групи ($27,1 \pm 1,4$ пг/мл) значно перевищував нормативні показники (від 10,0 до 15,0 пг/мл) і був достовірно вищим ($p < 0,05$) за рівень α -інтерферону-I у дітей контрольної групи ($11,7 \pm 1,2$ пг/мл). Вивчивши рівень даного показника у дітей різного віку, встановили, що α -інтерферон-I у всіх дітей різної вікової групи був достовірно вищим на відміну від дітей контрольної групи ($< 0,05$) і коливався в межах 27,8-26,3 пг/мл. Зазнавав змін і α -інтерферон-I в динаміці, після проведеного лікування. Його кількість була досить високою при госпіталізації, у момент яскравих клінічних проявів ($27,1 \pm 1,4$ пг/мл) і статистично достовірно ($p < 0,01$) стала меншою через 14 днів після

госпіталізації ($12,3 \pm 1,3$ пг/мл). Вивчаючи α -інтерферон-I у дітей, різних клінічних форм було виявлено, що при моноформі цей показник був достовірно вищим ($33,8 \pm 1,5$ пг/мл) ніж при асоційованій формі ІМ ($16,8 \pm 1,2$ пг/мл). Це свідчить на користь зниження імунної реакції організму при інфікуванні декількома герпесвірусами, що і пояснює важчий перебіг хвороби у таких дітей. Дослідженням динаміки змін вмісту α -інтерферону-I на етапах спостереження, а саме – при госпіталізації до стаціонару та на 14 добу, – встановлено достовірне зменшення його після лікування.

Разом із тим, у процесі розвитку ІМ виникають істотні відхилення у кількісному співвідношенні Т- і В-популяцій лімфоцитів [31], що знаходить своє відображення в різкому зниженні ФНП- α ($9,96 \pm 1,25$ пг/мл.) При госпіталізації до стаціонару, прозапальний цитокін ФНП- α в ротовому секреті хворих дітей сягав рівня ($9,96$ [8,71-11,21]) пг/мл. Достовірно нижчим у порівнянні він став через 14 діб ($1,89$ [1,57-2,21]) пг/мл. У дітей від 1 до 3 років ФНП- α мав досить високі показники ($15,12$ [13,82-16,42] пг/мл), що свідчить на користь кращої імунної реакції у цієї категорії дітей. Після лікування його рівень достовірно знизився у дітей молодшого віку та відповідав $1,98$ [1,57-2,39] пг/мл. У інших вікових групах цей показник мав статистично достовірно більші показники при поступленні, ніж після отриманого лікування. З'ясувавши рівні ФНП- α у дітей різних вікових груп, встановили, що у дітей віком від 1 до 3 років прозапальний цитокін був вище допустимої норми (від 0,0 до 10,0 пг/мл) $15,12 \pm 1,30$ пг/мл та достовірно вище ніж у дітей контрольної групи цього віку. У всіх інших вікових групах фактор некрозу пухлин- α відповідав нормі ($7,69 \pm 1,31$ пг/мл та $7,06 \pm 1,16$ пг/мл відповідно). При вивченні цього показника у дітей з моно – та асоційованими формами встановлено, що у дітей із моноформою спостерігались достовірно вищі показники фактору некрозу пухлин- α ($13,09$ [11,53-14,65] пг/мл), ніж у дітей із асоціаційованою формою ($2,67$ [1,9-3,44] пг/мл).

З'ясувавши рівень ІgАу дітей різної вікової групи, встановлено що ІgА

в орофарингеальному секреті мав достовірно вищий рівень лише у хворих дітей від 1 до 3 років, ($0,23 \pm 0,06$ г/л) у порівнянні зі здоровими дітьми ($0,13 \pm 0,01$ г/л) ($p < 0,05$). Це свідчить про відповідь місцевого імунітету на інфекційний процес у цієї категорії дітей, що є абсолютно очікуваним, враховуючи і підвищення рівня ФНП- α у хворих дітей цього віку. У хворих від 3 до 6 років цей показник в основній групі дітей був в межах $0,18 \pm 0,05$ г/л, та $0,15 \pm 0,03$ г/л у групі контролю ($p > 0,05$). Достовірно не різнилися ці показники і у дітей від 6 до 17 років: $0,16 \pm 0,04$ г/л у хворих, та $0,14 \pm 0,02$ г/л у здорових дітей відповідно. Співставляючи рівень IgA в ротовій рідині у хворих дітей з моноінфекцією та таких у дітей з асоційованою формою, ми виявили достовірну різницю, що вказує на обтяження перебігу інфекційного мононуклеозу у випадках наявності декількох вірусів герпесу одночасно. Ефективність терапії прослідковується при оцінці рівня IgA на етапах стаціонарного лікування. Так, якщо при госпіталізації його рівень був ($0,19$ [$0,14-0,24$]) г/л, та на 14 добу знизився на 38%, тобто до ($0,12$ [$0,06-0,18$]) г/л. Розглядаючи зміни у концентраціях імуноглобуліну у дітей різного віку, варто відмітити, що у наймолодших дітей суттєво знижується рівень IgA в орофарингеальному секреті під впливом лікування протягом 14 днів від ($0,23$ [$0,17-0,29$]) г/л до ($0,14$ [$0,06-0,22$]) г/л.

Концентрація sIgA в ротовому секреті у дітей основної групи ($0,32 \pm 0,05$ г/л) була значно нижчою ($p < 0,01$) за показник у дітей, які склали групу контролю ($2,15 \pm 0,21$ г/л) і майже вдвічі меншою за допустиму нижню межу норми ($0,5-2,5$ г/л).

Аналізуючи результати досліджень, варто відмітити, що в основній групі хворих дітей найнижчі показники ($0,27 \pm 0,04$ г/л) спостерігалися у віці від 3 до 6 років, що було достовірно нижчим у порівнянні з групою контролю ($1,98 \pm 0,21$ г/л). Максимальний рівень секреторного імуноглобуліну серед хворих дітей спостерігався у віці від 1 до 3 років ($0,41 \pm 0,07$ г/л), та він був менше допустимої норми і достовірно нижчим за рівень в групі контролю ($2,21 \pm 0,19$ г/л). У віці від 6 до 17 років в основній

групі sIg A був в межах $0,29 \pm 0,05$ г/л, достовірно нижчим ($p < 0,01$) за показники в групі здорових дітей ($2,25 \pm 0,23$ г/л). Рівень sIgA при госпіталізації до стаціонару був досить низьким та сягав показників у межах $0,32 \pm 0,05$ г/л. Майже не змінив своєї концентрації секреторний імуноглобулін і через 14 днів ($0,27 \pm 0,04$ г/л).

Враховуючи зміни з боку мікробіоцинозу піднебінних мигдаликів та стану показників місцевого імунітету, підхід до лікування ІМ має бути комплексним та етапним, із урахуванням віку хворих, стану імунної системи, вираженості клінічної симптоматики та ускладнень.

У ході наукового дослідження було доведено ефективність застосування антисептика декаметоксину у комплексному лікуванні дітей, хворих на ІМ. Доведена висока ефективність препарату у лікуванні як антибактеріальних, вірусних, так і грибкових захворювань слизової оболонки ротової порожнини у дітей [92]. Діти, які знаходилися під спостереженням, були розподілені на 2 групи. До першої-групи порівняння, ми віднесли 55 хворих, які у стаціонарі отримали базове лікування згідно затверджених протоколів. Основну групу склали 55 хворих дітей, які окрім протокольного лікування отримали додатково антисептик на основі декаметоксину. При застосуванні антисептика декаметоксину в комплексній схемі лікування, швидше покращився загальний стан хворих, спостерігався регрес основних клінічних симптомів ІМ: зменшилась тривалість гіпертермії (з $8,21 \pm 0,24$ до $4,13 \pm 0,18$ діб при $p < 0,01$), проявів тонзиліту (з $8,12 \pm 0,43$ до $3,15 \pm 0,12$ діб, при $p < 0,01$), зменшилися строки застосування симптоматичних засобів, що дало змогу скоротити термін стаціонарного лікування (з $10,23 \pm 0,51$ до $6,98 \pm 0,45$ діб, при $p < 0,01$).

Як і частота виділення, так і щільність колонізації *S.aureus* у дітей, які отримували додатково декаметоксин ($p < 0,05$) стала меншою після отриманого лікування у порівнянні з групою дітей, які отримували лише базову терапію. Прогностично сприятливим можна вважати й те, що після отриманого комплексного лікування у дітей через 14 діб не було виділено у

жодному випадку із слизових оболонок піднебінних мигдаликів таких мікроорганізмів як *P. aeruginosa* та *Alcaligenesspp.*

Отже, проведене наукове дослідження допомогло вирішити основне завдання – зменшити тривалість перебування дітей, хворих на ІМ на лікарняному ліжку, шляхом скорочення тривалості запальних процесів в ротоглотці.

ВИСНОВКИ

1. Однією з важливих проблем сучасної інфектології є герпесвірусні інфекції, одним із варіантів яких є інфекційний мононуклеоз. Це захворювання займає п'яте місце в структурі інфекційних хвороб в Україні серед дитячого населення. За останні 10 років кількість хворих в Україні зросла вдвічі, а у Вінницькій області захворюваність серед дитячого населення становить 60,19 на 100 тисяч населення. Виникла нагальна потреба комплексного вивчення інфекційного мононуклеозу: етіологічних чинників, мікробіоценозу і стану місцевого імунітету орофарингеальної зони, що дасть можливість удосконалити схеми лікування.

2. Встановлено, що етіологічним чинником інфекційного мононуклеозу у дітей у 42,7% є EBV, у 26,4% – CMV, та у 11,8% – HHV6 тип. Серед асоційованих форм ІМ EBV поєднувався з CMV у 8,2% дітей, а з HHV6 типу – у 11,0%.

3. У 80,9% інфекційний мононуклеоз перебігав у вигляді моноформи (42,7% EBV етіології) з середнім ступенем важкості. Клінічній картині захворювання притаманні гострий початок (87,6%) із субфебрильною температурою (50,6%) та лакунарним тонзилітом (49,4%). У дітей із асоційованою формою (19,1%) серед етіологічних чинників переважало поєднання EBV та CMV (57,0%) з поступовим початком (61,9%), фебрильною температурою тіла (85,7%) та лакунарним тонзилітом, який зустрічався у 2 рази частіше, ніж при моноформі. Інфекційний мононуклеоз у дітей віком від 1 до 3 років перебігав значно важче ніж у дітей старших вікових груп.

4. У мікробному пейзажі слизової мигдаликів дітей хворих на ІМ, спостерігалася перевага грампозитивної кокової мікрофлори, а саме, домінував *Str. pyogenes* (95,5%). Стафілококи були представлені *S. aureus* (29,1%) та *S. epidermidis* (55,4%), які виділялися достовірно частіше ніж у здорових дітей ($p < 0,05$). Серед грамнегативної флори виділені *E. coli* (13,6%),

Enterobacterspp. (14,5%) та *K.pneumoniae* (16,4%), які типувалися у 7 разів частіше, ніж у здорових дітей ($p < 0,05$). Також виявляли неферментуючі бактерії роду *Alkaligenes* та *Pseudomonas* (9,4%), які у здорових дітей не зустрічались. У хворих на ІМ у порівнянні зі здоровими дітьми зростає й питома вага дріжджоподібних грибів роду *Candida* (39,1% проти 18,7%, $p < 0,05$).

5. Встановлено, що у хворих на інфекційний мононуклеоз грам позитивні бактерії, такі як *Str. pyogenes* виявлялись чутливими до цефтриаксону (68,6%), ванкоміцину (59,0%), були резистентними до цефуроксиму (86,9%). Бактерії роду *Staphylococcus spp.* виявляли чутливість до оксациліну (78,0%), цефтриаксону (67,0%), були резистентними до цефотаксиму (67,0%). Ентерококи, виявляючи чутливість до ванкоміцину (67,8%) та цефтриаксону (47,2%), були резистентними до цефепіму (52,5%). Грамнегативні бактерії, такі як *E.coli*, *Enterobacterspp.* та *K.pneumoniae* чутливі до цефепіму (89,8%, 90,2% та 85,6% відповідно). Бактерії роду *Alkaligenes* та *Pseudomonas* чутливі до ванкоміцину (59,8% та 61,4% відповідно). Всі грам негативні бактерії виявились резистентними до макролідів (азитроміцину та кларитроміцину).

Доведено, *in vitro*, високу чутливість виділеної бактеріальної мікрофлори до антисептика декаметоксину. Мінімальна бактерицидна концентрація цефотоксиму до ентеробактерій у присутності декаметоксину зменшується в 32,2 рази (з $1579,4 \pm 123,4$ мкг/мл до $49,1 \pm 11,2$ мкг/мл), а кларитроміцину в 25,9 разів (з $223,7 \pm 21,1$ мкг/мл до $8,6 \pm 0,9$ мкг/мл).

6. При інфекційному мононуклеозі у дітей має місце пригнічення місцевого імунітету, що проявляється значним зниженням sIg A ($0,32 \pm 0,05$ г/л у порівнянні зі здоровими дітьми – $2,15 \pm 0,21$ г/л, $p < 0,01$) на тлі зростання у 5 разів рівня лактоферрину ($4107,2 \pm 117,8$ нг/мл у порівнянні зі здоровими дітьми $762,9 \pm 16,2$ нг/мл, $p < 0,01$), та збільшенням у 2 рази концентрації α -інтерферону-I ($27,1 \pm 1,4$ нг/мл проти $11,7 \pm 1,2$ нг/мл, $p < 0,05$), при нормальному рівні Ig A ($0,19 \pm 0,05$ г/л) та ФНП- α ($9,96 \pm 1,25$ пг/мл). Подібна тенденція має

місце і у дітей із асоційованою формою ІМ з більш вираженими змінами, що свідчать про суттєвий імунодефіцит в останніх, який створює умови для затяжного перебігу захворювання.

7. При ІМ виявлені як прямі, так і зворотні кореляційні зв'язки між показниками місцевого імунітету. Рівень sIg A мав зворотній кореляційний зв'язок середньої сили з рівнем α -інтерферону-I в орофарингеальному секреті ($r = -0,44$ $p < 0,05$), а рівень ФНП- α мав зворотній кореляційний зв'язок ($r = -0,55$ $p < 0,05$) з лактоферрином. Це свідчить про недостатність місцевого імунітету у дітей, хворих на ІМ та дисбаланс у системі цитокінів, що призводить до зниження секреції імуноглобулінів в умовах запального процесу.

8. При застосуванні антисептика декаметоксину в комбінації з антибактеріальними засобами швидше покращився загальний стан хворих, спостерігався прискорений регрес основних клінічних симптомів ІМ: зменшилась тривалість гіпертермії (з $8,21 \pm 0,24$ до $4,13 \pm 0,18$ діб, $p < 0,01$), проявів тонзиліту (з $8,12 \pm 0,43$ до $3,15 \pm 0,12$ діб, $p < 0,01$), строки застосування симптоматичних засобів, що дало змогу скоротити термін стаціонарного лікування (з $10,23 \pm 0,51$ до $6,98 \pm 0,45$ діб, $p < 0,01$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для покращення діагностики інфекційного мононуклеозу доцільно при госпіталізації визначати в крові відповідні маркери EBV, CMV та HHV6 типу (IgM, та IgG методом ІФА, ДНК збудників методом ПЛР) для етіологічної розшифровки кожного випадку захворювання.

2. При катаральній формі тонзиліту у хворих на інфекційний мононуклеоз рекомендовано застосовувати антисептик декаметоксин. При приєднанні вторинної бактеріальної флори можливе використання сучасних антибактеріальних засобів, до яких чутливі виділені мікроорганізми. По відношенню до грампозитивних бактерій роду *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp. та *Enterococcus* spp. найкраще застосовувати цефтриаксон. Щодо грамнегативних бактерій, таких як *P.aeruginosa*, *Alkaligenes*, *E.coli*, *Enterobacter* spp. та *K.pneumoniae* слід застосовувати цефепім.

3. При поступленні хворих із ІМ до стаціонару доцільно проводити ІФА для визначення таких показників, як лактоферрин та α -інтерферон-I (специфічність методу: 97,9%, чутливість: 98,8%). Підвищення вмісту лактоферрину в орофарингеальному секреті вище $762,9 \pm 16,2$ нг/мл та α -інтерферону-I вище $11,7 \pm 1,2$ нг/мл у хворих у перші 3 дні перебування у стаціонарі свідчить про суттєвий імунодефіцит та можливість важкого перебігу захворювання.

4. До базового лікування хворих на ІМ доцільно включити декаметоксин у вікових дозах із першого дня захворювання. Препарат слід призначати методом зрошення слизових оболонок ротової порожнини тричі на день у проміжках між прийомами їжі дітям віком від 1 до 3 років по 1 мл (1 зрошення еквівалентне 0,2 мг декаметоксину), старше 3 років по 2 мл (2 зрошення, що відповідає 0,4 мг декаметоксину). Курс лікування складає від 5 до 7 днів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Адеишвили П.С. Современные представления о поражении ротоглотки при инфекционном мононуклеозе. Детские инфекции. 2012. Т. 11 №3. С. 42-45.
2. Актуальность диагностики инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6-го / М.Ю.Калугина, Н.В. Каражас, Т.Н. Рыбалкина и др. Детские инфекции. 2012. № 1. С. 60-63.
3. Анненкова І.Ю. Клініко-патогенетична характеристика уражень печінки при інфекційному мононуклеозі у дітей: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: 14.01.10 . Харків, 2011. 23 с.
4. Антисептичний засіб для санації слизових оболонок: пат. 69854 Україна. №201114186; заявл. 30.11.2011; опубл. 10.05.2012, Бюл. №9. 18 с.
5. Арова А. А., Крамарь О.А., Карпухина О.А.«Клинические маски» инфекционного мононуклеоза, путитерапевтической коррекции. Волгоградский научно-медицинский журнал. 2011. № 2. С. 26–31.
6. Бабаченко И.В., Шарипова Е.В. Герпес-вирусные инфекции и инцекионный мононуклеоз. Журнал инфектологии. 2013. Т.5.№2. С.5-12.
7. Бабенко І.Ю. Інфекційний мононуклеоз у дітей. Журнал Медична газета. 2010. №72. С.24-31.
8. Баранова И. П., Курмаева Д.Ю. Клинико-лабораторная характеристика гепатита при инфекционном мононуклеозе. Медицинские науки. 2012. Т. 22. № 2. С. 26–31.
9. Баранова И.П., Курмаева Д.Ю., Лесина О.Н. Клинические особенности инфекционного мононуклеоза в зависимости от возраста и этиологии заболевания. Детские инфекции. 2010. № 4. С. 25-28.
10. Бобрик І.І. Анатомія дитини (з основами ембріології та вадами розвитку): підручник для студ. ВНМЗ, Луганськ, 2012, 381 с.
11. Бобровицька А.І., Яценко І.В., Швецова Н.В. Деякі особливості

диференціальної діагностики інфекційного мононуклеозу у дітей. Вестник физиотерапии и курортологии. 2012. №3. С. 55-57.

12. Бобрук С.В. Клінічні особливості перебігу інфекційного мононуклеозу у дітей на сучасному етапі. Матеріали IV Міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених (Вінниця, 17-18.05. 2013 р.). Вінниця, 2013. С.10.

13. Бобрук С.В. Особливості клінічного перебігу та імунної реакції слизових оболонок орофарингеальної ділянки в дітей, хворих на інфекційний мононуклеоз. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної інтернет-конференції інфекціоністів (Тернопіль, 23.10.2014 р.) Тернопіль, 2014. С.15-16.

14.Божко А. В. Терапия болевого синдрома в горле: мнение практикующего отоларинголога. Consilium medicum. 2008. Т. 2. № 9. С. 9-11.

15.Боковая Т.А.Герпесвирусные инфекции у детей: современные возможности терапии. Лечащий врач. 2015. № 6. С. 37-39.

16. Боковой А.Г. Биологические иммуномодуляторы в комплексной терапии инфекционного мононуклеоза у детей. Детские инфекции. 2015. Т. 14 № 1. С. 30-35.

17. Боковой А.Г. Герпесвирусные инфекции у детей – актуальная проблема современной клинической практики. Детские инфекции. 2010. №2. С 3-7.

18.Васюнин А.В., Краснова Е.И., Кретьень С.О. Острая стрептококковая инфекция ротоглотки в педиатрической практике – проблема и пути решения. Лечащий врач. 2011.№4(49). С.41-51.

19. Вивчення впливу умов різного мікробного навантаження на антимікробну активність антисептичного препарату декаметоксину при створенні антисептик-фіксуєної композиції / Г. К. Палій, О. А. Назарчук, О. І. Кулаков та ін. Загальна патологія та патологічна фізіологія. 2009. Т. 4. № 4. С. 77–81.

20. Виговська О.В. Герпесвірусні інфекції у дітей: класифікація,

клінічні форми, прояви, соціально-медичні аспекти. Дитячий лікар. 2016. №4(49). С.41-51.

21. Виговська О.В., Крамарев С.О., Тарадій Н.М. Стан імунітету і системи апоптозу при інфекційному мононуклеозі Епштейна-Барр вірусної етіології в дітей. Матеріали Всеукраїнської наук.-практ. конф. пленуму Асоціації інфекціоністів України (Суми, 19-20.05. 2011 р.). Суми, 2011. С.117-118

22. Викулов Г.Х. Герпесвирусные инфекции человека в новом тысячелетии: классификация, эпидемиология и медико-социальное значение. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2014. № 3. С. 35-40.

23. Возіанова Ж.І., Глей А.І., Інфекційний мононуклеоз, спричинений вірусом Епштейна-Барр . Мистецтво лікування. 2005. №5. С.8-12.

24. Возрастные особенности и оптимизация диагностики хронических герпесвирусных инфекций у часто болеющих детей / И.В. Бабаченко, А.С. Левина, О.В.Седенков и др. Детские инфекции. 2010. №3. С. 7-10.

25. Волохова А.П. Епштейн-Барр вірусна інфекція у дітей. Современная педиатрия. 2015. № 4(68). С.103-110.

26. Герпесвирусные инфекции человека: Руководство для врачей / ред. В.А. Исаков. СПб.: СпецЛит, 2013. 670 с.

27. Глей А.І. Хронічні форми Епштейн – Барр вірусної інфекції . Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. 2009. №2. С. 69 – 71.

28. Горячева Л.Г., Ботвиньева В.В.Применение циклоферона в педиатрии: науч. пособ. С. Петербург, 2014. 58 с.

29. Григорьев К. И., Борзакова С.Н. Герпесвирусная инфекция у детей. Медицинская сестра: науч.-практ. и публицист. журн. 2016. № 7. С. 28-35 .

30. Данилова Л.А, Чайка Н.А. Биохимия полости рта: уч. пособ. Санкт-Петербург, 2012. 68 с.

31. Деркач М. І. Особливості порушень стану імунної системи та їх корекція у хворих на часто рецидивуючу герпетичну інфекцію: автореф. дис.

канд. мед. наук: 14.03.8. Донецк, 2009. 20 с.

32. Дранник Г. Н., Свидро Е. В. Инфекции, вызываемые вирусами простого герпеса. Здоровье Украины. 2007. № 2. С. 24-25.

33. Дутлова Д. В., О.И. Уразова, А. П. Помогаева. Клинико-лабораторные особенности инфекционного мононуклеоза у детей в зависимости от этиологии заболевания. Детские инфекции. 2016. Т. 15 № 1. С. 30-34.

34. Етіологічна структура тонзилофарингіту у дітей, хворих на інфекційний мононуклеоз / В.В. Кіщук, В.П. Ковальчук, І.І. Незгода, С.В. Бобрук. Журнал вушних, носових і горлових хвороб. 2013. № 2. С. 34-35.

35. Ефективність антисептичного препарату декасан / Г. К. Палій, В. П. Ковальчук, Н. М. Деркач та ін. Biomedical and Biosocial Anthropology. 2010. № 15. С. 8–11.

36. Ефективність нуклексу в комплексній терапії хворих на інфекційний мононуклеоз, що викликаний вірусом Епштейна — Барр / В. М. Козько, З.Ю. Ткачук., Н.Ф. Меркулова и др. Журнал Національної Академії Медичних Наук України. 2015. Т. 21 № 2. С. 252-257.

37. Изучение влияния Бестима (SCV-07) на дифференцировку Т-лимфоцитов / А.В.Петров, Я.В. Пшарева, А.Ю. Котов и др. Цитокины и воспаление. 2007. Т. 6. № 3. С. 27-31.

38. Инфекционный мононуклеоз вызванный герпесом 6 типа у детей / Е.В. Новосад, О.В. Шамшева, Н.Д. Львов, Мельниченко А.В. и др. Детские инфекции. 2008. №1. С. 36-38.

39. Инфекционный мононуклеоз у детей, ассоциированный с вирусами герпеса 4-го и 5-го типов / Е.Б Касымова, О.А. Башкина, Х.М. Галимзянов и др. Инфекционные болезни. 2012. №3. С.44.

40. Инфекционный мононуклеоз у детей: диагностика, лечение и наблюдение в катамнезе / Н. Ю. Егорова, Л. Н. Гусева, Н.А. Гусева, П. С. Адеишвили и др. Педиатрия. 2008. С.73-79.

41. Інфекційний мононуклеоз у дітей: клініко-імунологічна

характеристика / Г.О.Леженко, О.В.Усачова, Є.А.Сіліна та ін. Актуальна інфектологія. 2013. №1(1). С. 35-39

42. Казмірчук В. Є. Інтерпретація лейкограми та імунограми згідно з сучасними позиціями. Журнал «Внутренняя медицина». 2007. №4 (4). С.36-44.

43. Карпухина О.А., Крамарь Л.В., Арова А.А. Дифференциально-диагностические особенности мононуклеозоподобного синдрома у детей. Журнал инфектологии. 2012. Т 4. №4. С. 72-73.

44. Клинико-иммунологические нарушения у детей раннего возраста с различным течением Епштейна – Барр вирусной инфекции / О.Е.Чернышева, И.А.Клевцова, С.Я.Ярошенко. Здоров'є ребенка. 2008. №2 (11). С. 14-19.

45. Клинико-иммунологические показатели у детей с инфекционным мононуклеозом на фоне противовирусной терапии в острый период и в катамнезе / О. А. Попова, К. И. Чуйкова, В. Л. Якимови др.Лечащий врач. 2016. № 11. С. 92-95.

46.Клініко-імунологічні паралелі інфекційного мононуклеозу різного ступеня тяжкості / Т.І.Коляда, В.М. Козько, Н.Ф.Меркулова та ін. Інфекційні хвороби. 2007. № 1. С. 10-13.

47. Клінічні форми хронічної Епштейна – Барр вірусної інфекції: питання сучасної діагностики та лікування/ О.К.Дуда, Р.О. Колесник, М.В.Окружнов, В.О. Бойко. Актуальная инфектология. 2015. №1(6). С.15-20.

48. Ковальчук В.П., Бобрук С.В., Трет'яков М.С. Роль протимікробних засобів місцевого застосування у лікуванні інфекційного мононуклеозу. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю (Харків, 14-15.05.2015р.). Харків, 2015. С. 51.

49. Ковальчук В.П., Фоміна Н.С., Бобрук С.В. Шляхи посилення протимікробної активності лізоциму. Матеріали XIII з'їзду товариства мікробіологів України ім. С. М. Виноградського (Ялта, 01-06.10. 2013 р.). Ялта, 2013. С. 260.

50. Кокорева С.П., Сахарова Л.А., Аралова Е.А. Смешанные ОРИ у

детей. Проблемы восстановительной медицины. 2009. Т.1.№ 8. С. 36-38.

51. Котлова В. Б., Кокорева С.П., Трушкина А.В. Оптимизация лечения Эпштейна-Барр вирусного инфекционного мононуклеоза у детей. Детские инфекции. 2015. Т. 14 № 3. С. 43-48.

52. Крамарев С. О., Виговська О.В. Інфекційний мононуклеоз у дітей: особливості сучасної клініки, імуногенезу, лікування. Здоров'я України. Педіатрія. Акушерство. Гінекологія . 2016. № 1. С. 17-19.

53. Крамарев С.О., Виговська О.В. Інфекція, спричинена вірусом Епштейна - Барр: клінічні варіанти, діагностика, принципи терапії. Мистецтво лікування. 2005. № 10 (26). С.132-141.

54. Крамарь Л.В. Карпухина О.А., Арова А.А. Комплексная оценка функционального состояния печени в острым периоде инфекционного мононуклеоза у детей. Волгоградский научно-медицинский журнал. 2011. № 1.С.21-25.

55. Краснов В. В. Этиопатогенетические особенности инфекционного мононуклеоза у детей. Детские инфекции. 2007. Т. 6, №2. С. 36-38.

56. Кривоустов С.П. Острый тонзиллофарингит у детей: вопросы диагностики и лечения. Здоровье ребёнка. 2010. №1. С.94-98.

57. Кудин А. П. Лечение Эпштейн-Барр вирусной инфекции у детей. Медицинский журнал. 2008. № 4. С. 4-8.

58. Кудин А. П. Некоторые вопросы терапии инфекционного мононуклеоза у детей. Медицинский журнал. 2012. № 3. С. 138-143.

59. Курмаева Д. Ю. Клиническая характеристика инфекционного мононуклеоза и сравнительный анализ эффективности лечения противовирусными препаратами: автореф. дис. канд. мед. наук: / Д. Ю. Курмаева. М., 2013. – 24 с.

60. Куртасова Л.М., Голованова А.Е.. Изменения иммунологических показателей и цитокинового профиля в динамике инфекционного мононуклеоза, вызванного вирусом Епштейна-Барр у детей. Медицинская иммунология . 2007. №4-5. С. 541 – 547.

61. Левина А.С., Бабаченко И.В. Персистирующие инфекции у часто и длительно болеющих детей, возможности этиопатогенетической терапии. Детские инфекции. 2014. №4. С. 41-45.

62. Лечение Эпштейна-Барр вирусного мононуклеоза у детей на современном этапе / Л. Н. Гусева, Н. Ю. Егорова, Н. А. Гусева, Е.А. Фомичева и др. Детские инфекции. 2010. № 3. С. 28–34.

63. Маврутенков В.В. Епштейна-Барр інфекція: імунопатогенез, клініка, діагностика та лікування: автореф. дис. доктора медичних наук. Дніпропетровськ. 2008. 35 с.

64. Марушко Ю.В., Мовчан О.С. Стан місцевого імунітету та характеристика мікробного пейзажу ротоглотки в дітей із частими респіраторними захворюваннями. Актуальна інфектологія. 2014. №1 (2). С. 28 – 30.

65. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология: Учебник / под. ред. А.А. Воробьева. М.: Медицинское информационное агентство, 2004. 691 с.

66. Мелёхина Е. В., Чугунова О. Л., Каражас Н. В. Клинические формы инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6 типа, у детей старше одного года. Педиатрия и детская хирургия. Тезисы. 2012. Т. 3.

67. Михайлова Т.А. Совершенствование дифференциальной диагностики инфекционного мононуклеоза герпес-вирусной этиологии у детей: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00.09. Тюмень, 2008. 23 с.

68. Мулдашева А.А., Анготоева И.Б. Микробиотоп небных миндалин при простой форме хронического тонзиллита на фоне ларингофарингеального рефлюкса. Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae. 2015. №21 (3). С. 68-79.

69. Незгода І.І., Бобрук С.В. Клініко-лабораторна характеристика проявів інфекційного мононуклеозу у дітей. Інфекційні хвороби. 2016. №2 (84). С.35-39.

70. Незгода І.І., Бобрук С.В. Рівень порушення місцевого імунітету

слизових ротової порожнини у дітей хворих на інфекційний мононуклеоз. Інфекційні хвороби. 2017. №2 (88). С. 27-31.

71. Несвит У.Ю. Нарушение микрофлоры кишечника у детей с инфекционным мононуклеозом: автореф. дис. канд. мед. наук:14.00.09. Ставрополь, 2009. 23 с.

72. Никольский И.С. Инфекция, вызываемая вирусом Эпштейна–Барр: иммунопатогенез, клиника и лечение. Мистецтво лікування. 2006. № 3(29).С.23–28.

73. О применение препарата «Септолете» со вкусом лимона, яблока, дикой черешни у пациентов с болью в горле / А. Л. Косаковский, О. А. Панченко, И. А. Косаковская и др. Журнал ушных, носовых і горлових хвороб. 2008. № 5. С.49–53.

74. Особенности клеточного иммунитета при острой Эпштейна–Баррвирусной инфекции/ А. А. Триско и др. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2015. № 4. С. 13-16.

75. Особливості клінічного перебігу інфекційного мононуклеозу у дітей залежно від етіології / Ю. П. Харченко и др. Лікарська справа. 2015. № 1 (2). С. 162-164.

75. Особливості перебігу інфекційного мононуклеозу у дітей / К.В. Пікуль, В.І. Ільченко та ін. Світ медицини та біології. 2011. №4. С. 137-141.

76. Павлій Р. Б. Антибактеріальна ефективність похідних флуорену. Biomedical and Biosocial Anthropology. 2008. № 11. С. 94–96.

77. Патогенетическая микробиология: Руководство для практикующих врачей / ред. А.Н. Маянский. Н. Новгород: Издательство Нижегородской государственной медицинской академии, 2006. С. 371-386.

78. Педиатрия: Национальное руководство: ред. А.В. Баранова. М.: ГЭОТАР. Медиа, 2009. Т. 2. 1000 с.

79. Перспективи застосування декасану в комплексному лікуванні дітей, хворих на інфекційний мононуклеоз / В.П. Ковальчук, С.В. Бобрук, О.Л. Юнусова, Н.І. Волощук. Biomedical and biosocial anthropology. 2012. № 15. С. 139-141.

80. Пирогов Н.Н., Портенко Е.Г., Столяров Д.И. К вопросу о роли микробиоцинозу в этиопатогенезе развития хронического фарингитонзиллита. Журнал ЛОР болезней. 2016. № 22 (3). С. 63-71.

81. Повышение *in vitro* под влиянием иммуномакса функциональной активности мононуклеарных клеток крови больных с часто рецидивирующим герпесом HSV-1, 2 / Г.Н. Дранник, А.И. Курченко, В.С. Савченко и др. Иммунология и алергология: Наука и практика. 2011. № 2. С. 10-22

82. Покровский В.И. Медицинская Микробиология: учебное пособие. Москва, 2008. 768 с.

83. Покровська Т.В., Зінчук О.М. Особливості фенотипічного спектру лімфоцитів у хворих на гостру та хронічну Епштейна-Барр вірусну інфекцію. Вісник морфології. 2011. Т. 17. № 3. С. 624-628.

84. Посилення протимікробної активності антибіотиків сполуками четвертинного амонію / В.П. Ковальчук, Ю.Ю. Трофіменко, Н.С. Фоміна, С.В. Бобрук. Матеріали XV конгресу СФУЛТ (Чернівці, 16-18.10. 2014 р.). Чернівці, 2014. С.406.

85. Прохорова М. П., Бичкова Я.Г., Сліпачук О. В. Клініко-імунологічні особливості перебігу БОС у дітей, інфікованих герпесвірусними інфекціями. Иммунологія та алергологія: Наука і практика. 2012. № 1. С. 152-157.

86. Родионовская С. Р., Алакаева И.Б., Цымбал И.Н. Вторичный гемофагоцитарный синдром, ассоциированный с герпесвирусными инфекциями. Детские инфекции. 2015. Т. 14. № 4. С. 64-67.

87. Руденко М.Ю. Показники імунітету у хворих персистуючою часто рецидивуючою герпесвірусною інфекцією в динаміці комплексної терапії. Лікарська справа. 2015. №5-6. С.14-20.

88. Симованьян Э. Н., Сизякина Л. П., Сарычев А. М. Хроническая Эпштейна-Барр вирусная инфекция у детей // Доктор. Ру. 2006. № 2. С. 34-42.

89. Современные представления об этиологии, патогенезе, клинике и лечении инфекционного мононуклеоза у детей / А.В. Разгуляева, О.П. Уханова, С.М. Безроднова. Вестник Ставропольского государственного университета. 2012. №1. С. 222-227.

90. Содержание субпопуляций Т-лимфоцитов в периапикальных тканях лиц с персистирующей герпесвирусной инфекцией/Н.И. Лисяный, Т.Я. Волосовец, Н.Н. Юнакова и др. Імунологія та алергологія: Наука і практика. 2011. № 2. С. 108-112.

91. Справочник «Компедиум 2012 – лекарственные препараты» / под ред. В.Н.Коваленко. ISBN: 978-966-2066-46-3.

92. Течение Эпштейна -Барр вирусного инфекционного мононуклеоза у детей /Антонова М.В., Любимцева О.А., Кашуба Э.А. и др. Журнал инфектология . 2015. № 7 (4). С. 49-50.

93. Тюняева Н.О., Софранова Л.В. Инфекционный мононуклеоз: этиологические факторы, проблемы диагностики и лечения. Вестник новых медицинских технологий. 2014. Т.21. №3. С.184-189

94. Фагоцитарная активность моноцитов периферической крови при инфекционном мононуклеозе у детей / А.П. Помогаева, О.И. Уразова, В.В. Новицкий, Т.В. Перевозчикова и др. Бюллетень СО РАМН. 2005. №3. С. 48-51.

95. Филатова Е. Н. Антиапоптотическое действие рецептора CD95 в наивных CD8+ Т-лимфоцитах у детей с острым инфекционным мононуклеозом. Инфекция и иммунитет. 2016. Т. 6 N 3. С. 207-218.

96. Функциональное состояние и взаимосвязь иммунной и эндокринной систем у больных Эпштейна – Барр вирусным мононуклеозом / В.А. Кельцев, Л.И. Гребенкина, Е.В. Петрова и др. Детские инфекции. 2005. №1.С. 29 – 32.

97.Халафян А.А. Statistica 6. Статистичний аналіз даних. М.: Изд-во Бином, 2007. 512 с.

98. Хмилевская, С.А. Клинико-эпидемиологические аспекты инфекционного мононуклеоза у детей. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2010. Т. 54. № 5. С. 45–50.

99.ШаапуніА.Р., Мхитарян А.Л. Характер гепатита при инфекционном мононуклеозе у больных разного возраста стипичними и стертыми проявленіями болізни.Актуальна інфектологія. 2013. №1(1). С. 25-28.

100. Шестакова И. В., Ющук Н.Д.Современные подходы к лечению

Эпштейна-Барр вирусных инфекций у взрослых. Лечащий Врач. 2011. № 2. С. 64-68.

101. Amon W., Farrell W., Anion, P.J. Reactivation of Epstein-Barr virus from latency. *Rev. Med. Virol.* 2005. № 15. P. 149-156.

102. A virologie pilot study of valacyclovir in infectious mononucleosis / H. Balfour, K. M. Hokanson, R. M. Schacherer et al. *J. Clin Virol.* 2007. 39. P. 16-21.

104. Bobruk S.V. The degree of indicators level violation of local immunity in children with infectious mononucleosis. *Journal of Education, Health and Sport.* 2017. №3. С.576-585.

105. Cafasso J. Infectious Mononucleosis. *Health Line Journal.* 2017. Vol. 25, №7. P. 532-541.

106. Candidosis of the pharyngeal mucosa in patients with infectious mononucleosis / H. Fota – Marcowska et al. *Ann Univ Mariae Curie Sklodowska.* 2004. V. 59. №1. P. 200 -203.

107. Churcina L. Study on activity of antistaphylococcal antibiotic Batumin against resistant strains of Staphylococci / L. Churcina, S. Bidenko, O. Lyutko. *Antibiotics and chemotherapy.* 2007. № 9- 10. P. 19–23.

108. Cohen J.I., Kimura H. Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disease in non-immunocompromised hosts. A status report and summary of an international meeting (Ann Oncol, 8–9 September 2008). *Ann Oncol,* 2009. P. 1472–1482.

109. Coinfection with EBV/CMV and other respiratory agents in children with suspected infectious mononucleosis / X. Wang, Kun Yang, Cong Wei, Yuan Huang, Dongchi Zhao. *Virology Journal.* 2010. № 7. P. 247.

110. Detailed analysis of Epstein-Barr virus-specific CD4⁺ and CD8⁺ T cell responses during infectious mononucleosis / J. Scherrenburg, E. R. Piriou, N. M. Nanlohy, D. van Baarle. *Clin. Exp. Immunol.* 2008. № 153. P. 231–239.

111. Differential kinetics and specificity of EBV-specific CD4⁺ and CD8⁺ T cells during primary infection / M. L. Precopio, J. L. Sullivan, G. Willard et al. *J. Immunol.* 2003. №170. P. 2590-2598.

112. Dunmire S.K, Hogquist K.A, Balfour HH. Infectious Mononucleosis. *Microbiol. Immunol.* 2015. №390(1). P.211-240.
113. Feigin and Cherry textbook of pediatric infectious diseases, 6-th Edition. Vol.2 / R.D. Feigin et al. 2009. P. 2043-2071.
114. Ficher A. Severe immunodeficiencies. *Clin. And Exp. Immunol.* 2000. №2. P. 143-149.
115. Fisman D.N. Hemophagocytic syndromes and infection. *Emerg Infect Dis.*2000. № 6 (6). P. 601-608.
116. Hellwig T., Jude K., Meyer B. Management options for infectious mononucleosis. *U.S. Pharm.* 2013. № 5. P. 38-41.
117. Huang Y.H. Use of antimicrobial agents for upper respiratory tract infections in Taiwanese children. *Chang Gung Medical Journal.* 2005. V.28. 11. P. 758-764.
118. Immunology of Gut Mucosal Vaccines / M.F.Pasetti, J.K.Simon, M.B.Sztein, M.M.Levine. *Immunol. Rev.* 2011. Vol. 239. №1. P.125 – 148.
119. Infectious mononucleosis in university students in the United Kingdom: evaluation of the clinical features and consequences of the disease / K. F. Macsween, C. D. Higgins., K. A. Mc Aulay et al. *Clinical Infectious Diseases.* 2010. Vol. 50. P. 699-706.
120. Ito Y. Cytomegalovirus and Epstein-Barr virus coinfection in three toddlers with prolonged illnesses. *J. Med. Virol.* 2009. № 81. P. 1399-1402.
121. Jenson H.B. Epstein-Barr virus. *Pediatr Rev.* 2011. № 32. P. 375-384.
122. Johanssen E. C. Epstein-Barr virus (Infectious mononucleosis, Epstein-Barr virus associated malignant diseases, and other diseases). *Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases.* 2010. №15. P.1989-2010.
123. Karrera U., Nadalb D. Epstein-Barr-Virus und infektiöse Mononukleose. *Schweiz Med Foru.* 2014. Vol. 11 P.226-232.
124. Odumade O. A. Progress and problems in understanding and managing primary Epstein-Barr virus infections. *Clin. Microbiology review.* 2011. Vol. 24 (1). P. 193-209.
125. Regulatory T- cell activity in primary and persistent Epstein-Barr virus

infection / P.J. Wingate, K.A. Mc Aulay, I.C. Anthony, D.H. Crawford. *Journal of Medical Virology*. 2009. №81. C. 870-877.

126. Shin H, Wherry E.J. CD8 cell dysfunction during viral infection. *Current Opinion in Immunology*. 2007. Vol. 19. P. 408-415.

127. Sumaya C. V. Epstein-Barr virus: *Textbook of Pediatric Infectious*, Philadelphia. 2009. P. 1751-1762.

128. The Nonplanar Secretory Ig A2 and Near Planar Secretory Ig A1 Solution Structures Rationalize Their Different Mucosal Immune Responses / A. Bonner, A. Almogren, P.B. Furtado et al. *J. Biol. Chem*. 2009. Vol. 284. P. 50077-5087.

129. Tynell L., Aurelius E., Brandell A. et al. Acyclovir and prednisolone treatment of acute infectious mononucleosis: a multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *J. Infect. Dis*. 2008. 174. P. 324-331.

130. Valacyclovir pharmacokinetics and exploratory pharmacodynamics in young adults with Epstein-Barr virus infectious mononucleosis / H.E. Vezina, H.H. Balfour, D.R. Weller et al. *J. Clin Pharmacol*. 2010. №7. P. 734-742.

131. Viral infections associated with haemophagocytic syndrome / N. R. Maakaroun, A. Moanna, J. T. Jacob, H. Albrecht. *Rev. Med. Virol*. 2010. №20. P. 93-105.

132. Vouloumanou E. K., Rafailidis P. I., Falagas M. E. Current diagnosis and management of infectious mononucleosis. *Curr. Opin. Hematol*. 2012. № 19. P. 14-20.

133. Weitzman S., Filipovich A.H., Mc Clain K.L. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis / M.B. Jordan, C.E., Allen et al. *Blood*. 2011. № 118 (15). P. 4041-4052.

134. Womack J., Jimenez M. Common questions about infectious mononucleosis. *Am. Fam. Physic*. 2015. vol. 91. P. 372-376.

135. Zhang X. N. Immune evasion strategies of the human gamma-herpesviruses: implications for viral tumorigenesis. *J. Med. Virol*. 2012. № 2. P. 72-81

ДОДАТОК А

Таблиця А 1—Розподіл хворих дітей на ІМ за статтю та віком

Ознаки	Основна група n=55		Порівняльна група n=55		P
	абс.	%	абс.	%	
<u>Вік:</u>					
від 1 до 3 років	15	27,3	16	29,1	>0,05
від 3 до 6 років	26	47,3	26	47,3	>0,05
від 6 до 17 років	14	25,4	13	23,6	>0,05
<u>Стать:</u>					
хлопчики	33	60,0	34	61,8	>0,05
дівчатка	22	40,0	21	38,2	>0,05
<u>Форма:</u>					
моно	44	80,0	45	81,8	>0,05
асоційована	11	20,0	10	18,2	>0,05

ДОДАТОК Б

Список публікацій здобувача:

1. Незгода І.І., Бобрук С.В. Рівень порушення місцевого імунітету слизових ротової порожнини у дітей хворих на інфекційний моноклеоз. Інфекційні хвороби. 2017. №2 (88). С. 27-31.
2. Bobruk S.V. The degree of indicators level violation of local immunity in children with infectious mononucleosis. Journal of Education, Health and Sport. 2017. №3. С.576-585.
3. Незгода І.І., Бобрук С.В. Клініко-лабораторна характеристика проявів інфекційного моноклеозу у дітей. Інфекційні хвороби. 2016. №2 (84). С.35-39.
4. Етіологічна структура тонзилофарингіту у дітей, хворих на інфекційний моноклеоз / В.В. Кіщук, В.П. Ковальчук, І.І. Незгода, С.В. Бобрук. Журнал вушних, носових і горлових хвороб. 2013. № 2. С. 34-35.
5. Перспективи застосування декасану в комплексному лікуванні дітей, хворих на інфекційний моноклеоз / В.П. Ковальчук, С.В. Бобрук, О.Л. Юнусова, Н.І. Волощук. Biomedical and biosocial anthropology. 2012. № 15. С. 139-141.
6. Антисептичний засіб для санації слизових оболонок: пат. 69854 Україна. №201114186; заявл. 30.11.2011; опубл. 10.05.2012, Бюл. №9. 18 с.
7. Ковальчук В.П., Бобрук С.В., Трет'яков М.С. Роль протимікробних засобів місцевого застосування у лікуванні інфекційного моноклеозу. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю (Харків, 14-15.05.2015р.). Харків, 2015. С. 51.
8. Посилення протимікробної активності антибіотиків сполуками четвертинного амонію / В.П. Ковальчук, Ю.Ю.Трофіменко, Н.С.Фоміна, С.В. Бобрук. Матеріали XV конгресу СФУЛТ (Чернівці, 16-18.10. 2014 р.). Чернівці, 2014. С.406.

9. Бобрук С.В. Особливості клінічного перебігу та імунної реакції слизових оболонок орофарингеальної ділянки в дітей, хворих на інфекційний мононуклеоз. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної інтернет-конференції інфекціоністів (Тернопіль, 23.10.2014 р.) Тернопіль, 2014. С.15-16.
10. Бобрук С.В. Клінічні особливості перебігу інфекційного мононуклеозу у дітей на сучасному етапі. Матеріали IV Міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених (Вінниця, 17-18.05. 2013 р.). Вінниця, 2013. С.10.
11. Ковальчук В.П., Фоміна Н.С., Бобрук С.В. Шляхи посилення протимікробної активності лізоциму. Матеріали XIII з'їзду товариства мікробіологів України ім. С. М. Виноградського (Ялта, 01-06.10. 2013 р.). Ялта, 2013. С. 260.

Апробація результатів дослідження:

- науково-практична конференція за участю міжнародних спеціалістів «Актуальні питання стратегії, тактики застосування та дослідження антибіотиків, антисептиків, дезінфектантів» (Вінниця, 11-12 жовтня 2012 р.),
- науково-практична конференція за участю міжнародних спеціалістів «Актуальні питання стратегії, тактики застосування та дослідження антибіотиків, антисептиків, дезінфектантів» (Вінниця, 15-16 вересня 2016 р.),
- XIII з'їзд товариства мікробіологів України ім. С.М. Виноградського (Ялта, 1-6 жовтня 2013 р.).

«ЗАТВЕРДЖЕНО»

Андрушівська центральна районна лікарня

Головний лікар Кошинський Ю.В.


« 18 » _____ 2017 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Спосіб неінвазивного дослідження стану місцевого імунітету слизових оболонок орофарингеальної зони.
2. Установа-розробник, адреса, п.і.б. авторів: Вінницький національний медичний університет ім. М.І., Пирогова, кафедра дитячих інфекційних хвороб, 21018 м. Вінниця, вул. Пирогова 56; д.мед.н., проф. Незгода І.І., здобувач кафедри Бобрук С.В.
3. Джерело інформації (назва, рік видання, вихідні дані, тощо): Bobruk S.V. The degree of indicators level violation of local immunity in children with infectious mononucleosis //Journal of Education, Health and Sport. – 2017. - №3. – С. 576 – 585.
4. Ким та коли впроваджено: Андрушівська ЦРЛ, 2017 р.
5. Ефективність впровадження: за результатами наукової розробки вдалося визначити порушення основних показників місцевого імунітету застосовуючи ротову рідину, та прогнозувати можливість хронізації інфекційного процесу.
6. Згідно з даними розробки впровадження результатів відповідають всім встановленим вимогам та критеріям.
7. Пропозицій та зауважень: немає.

Відповідальний за впровадження:


/Козак А.В./



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Антисептичний засіб для санації слизових оболонок.
2. Установа-розробник, адреса, п.і.б. авторів: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, кафедра дитячих інфекційних хвороб, 21018 м. Вінниця, вул. Пирогова 56; д.мед.н., проф. Незгода І.І., здобувач кафедри Бобрук С.В.
3. Джерело інформації (назва, рік видання, вихідні дані, тощо): Пат. №69854 UA, МПК А61К 31/14; заявник та патентовласник ВНМУ ім. М.І.Пирогова.- заявл. 30.11.2011; опубл. 10.05.2012, Бюл. №9 Ковальчук В.П., Палій Г.К., Гріжимальська К.Ю., Андрушкова О.О., Фоміна Н.С., Бобрук С.В., Трет'яков М.С., Палій Д.В.;
4. Ким та коли впроваджено: Вінницька ОДКІЛ, 2017 р.
5. Ефективність впровадження: В результаті впровадження в медичну практику розробленого антисептичного засобу вдалося швидше досягти очищення слизових оболонок горлових мигдаликів від нашарувань.
6. На підставі наукових досліджень, що описані, можна стверджувати, що ефективність впровадження доведена та відповідає усім необхідним вимогам.
7. Пропозицій та зауважень: немає.

Відповідальний за впровадження: *А. Колісник* Зав. відділенням /Колісник А.М./

«ЗАТВЕРДЖЕНО»

Коростишівська центральна районна лікарня

ім.Д.І.Потехіна

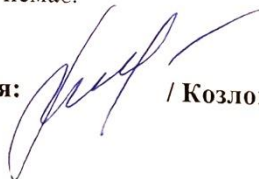
Головний лікар Веселовський О.Б.

«11» квітня 2017 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Оптимізація лікування бактеріальних уражень горлових мигдаликів у дітей, хворих на інфекційний мононуклеоз.
2. Установка-розробник, адреса, п.і.б. авторів: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, кафедра дитячих інфекційних хвороб, 21018 м. Вінниця, вул. Пирогова 56; д.мед.н., проф. Незгода І.І., здобувач кафедри Бобрук С.В.
3. Джерело інформації (назва, рік видання, вихідні дані, тощо): Пат. №69854 UA, МПК А61К 31/14; заявник та патентовласник ВНМУ ім. М.І.Пирогова.- заявл. 30.11.2011; опубл. 10.05.2012, Бюл. №9 Ковальчук В.П., Палій Г.К., Гріжимальська К.Ю., Андрушкова О.О., Фоміна Н.С., Бобрук С.В., Трет'яков М.С., Палій Д.В.;
4. Ким та коли впроваджено: Коростишівська ЦРЛ ім.Д.І.Потехіна., 2017 р.
5. Ефективність впровадження: результати наукової розробки дозволяють оптимізувати лікування бактеріальних тонзилітів та прискорити очищення мигдаликів від нашарувань, що, в свою чергу, покращує загальний стан хворих на інфекційний мононуклеоз дітей .
6. На основі отриманих результатів дослідження можна стверджувати, що підсумки наукової роботи відповідають поставленим вимогам.
7. Пропозицій та зауважень: немає.

Відповідальний за впровадження:



/ Козловець І.С./

«ЗАТВЕРДЖЕНО»

Житомирська обласна дитяча клінічна лікарня

Головний лікар Марченко В.Ф.

« 15 » 2017 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Спосіб неінвазивного дослідження стану місцевого імунітету слизових оболонок орофарингеальної зони.
2. Установка-розробник, адреса, п.і.б. авторів: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, кафедра дитячих інфекційних хвороб, 21018 м. Вінниця, вул. Пирогова 56; д.мед.н., проф. Незгода І.І., здобувач кафедри Бобрук С.В.
3. Джерело інформації (назва, рік видання, вихідні дані, тощо): Bobruk S.V. The degree of indicators level violation of local immunity in children with infectious mononucleosis //Journal of Education, Health and Sport. – 2017. - №3. – С. 576 – 585.
4. Ким та коли впроваджено: Житомирська ОДКЛ, 2017 р.
5. Ефективність впровадження: за результатами наукової розробки вдалося визначити порушення основних показників місцевого імунітету застосовуючи ротову рідину, та прогнозувати можливість хронізації інфекційного процесу.
6. Згідно з даними розробки впровадження результатів відповідають всім встановленим вимогам та критеріям.
7. Пропозицій та зауважень: немає.

Відповідальний за впровадження:

/Марченко О.А./



«ЗАТВЕРДЖЕНО»

Любарська центральна районна лікарня

Головний лікар Сабадаш І.І.

« 14 » квітня 2017 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Застосування антисептичного засобу разом з традиційною антибіотикотерапією під час лікування бактеріальних тонзилітів у дітей, хворих на інфекційний мононуклеоз.

2. Установа-розробник, адреса, п.і.б. авторів: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, кафедра дитячих інфекційних хвороб, 21018 м. Вінниця, вул. Пирогова 56; д.мед.н., проф. Незгода І.І., здобувач кафедри Бобрук С.В.

3. Джерело інформації (назва, рік видання, вихідні дані, тощо): Ковальчук В.П., Бобрук С.В., Юнусова О.Л., Волощук Н.І. Перспективи застосування декасану в комплексному лікуванні дітей, хворих на інфекційний мононуклеоз// Biomedical and biosocial anthropology. – 2012. - № 15. - С. 139-141.

4. Ким та коли впроваджено: Любарська ЦРЛ, 2017 р.

5. Ефективність впровадження: за результатами наукової розробки можна зробити висновок про високу ефективність запропонованого антисептичного засобу, що підтверджується значним покращенням загального стану хворих дітей та швидким одужанням.

6. На основі отриманих результатів дослідження можна стверджувати, що впровадження результатів дослідження відповідає усім критеріям.

7. Пропозицій та зауважень: немає.

Відповідальний за впровадження:

/Жоколюк Л.М./



“ЗАТВЕРДЖУЮ”
Проректор з навчальної роботи

проф. Гумінський Ю.Й.

18 лютого 2017 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: новий окремий не
основі селективного фенотипу
заставляє процес вроджен.
2. Установка-розробник, адреса, п.і.б. авторів: Вінницький національний медичний університет ім. М.І., Пирогова, кафедра дитячих інфекційних хвороб, 21018 м. Вінниця, вул. Пирогова 56; д.мед.н., проф. Незгода І.І., здобувач кафедри Бобрук С.В.
3. Джерело інформації (назва, рік видання, вихідні дані, тощо): Пат. №69854 UA, МПК А61К 31/14; заявник та патентовласник ВНМУ ім. М.І.Пирогова.- заявл. 30.11.2011; опубл. 10.05.2012, Бюл. №9 Ковальчук В.П., Палій Г.К., Гріжимальська К.Ю., Андрушкова О.О., Фоміна Н.С., Бобрук С.В., Трет'яков М.С., Палій Д.В.;
4. Ким та коли впроваджено: Використовують керівники кафедри
медичного університету ім. М.І. Пирогова, 2017 р.
5. Ефективність впровадження: Застосування нових
вироблених фенотипу покращило
важкі вроджені захворювання ретивної порожнини
6. Відображені в патенті розробки, показали, що ефективність даного впровадження відповідає всім належним критеріям.
7. Пропозицій та зауважень: немає.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри дитячих
інфекційних хвороб ВНМУ
ім. М.І. Пирогова
д.мед.н., професор /Незгода І.І./