

Міністерство охорони здоров'я України
Харківський національний медичний університет
Міністерство охорони здоров'я України
Харківський національний медичний університет

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Гузь Олена Валеріївна

УДК 617.55-089.168-06-002.3-089.819(043.3)

ДИСЕРТАЦІЯ
ЗНАЧЕННЯ МІКРОБНОЇ ФЛОРИ НОСО- ТА РОТОГЛОТКИ І ІМУННОЇ
ВІДПОВІДІ ДІТЕЙ В ФОРМУВАННІ ВАРІАНТІВ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ
ТА РЕЗУЛЬТАТІВ ІНФЕКЦІЙНОГО МОНОНУКЛЕОЗУ

228 «Педіатрія»

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

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

_____ Гузь О.В.

Науковий керівник: Кузнєцов Сергій Володимирович, доктор медичних наук,
професор

Харків – 2022

АНОТАЦІЯ

Гузь О.В. Значення мікробної флори носо- та ротоглотки і імунної відповіді дітей в формуванні варіантів клінічного перебігу та результатів інфекційного мононуклеозу. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 228 «Педіатрія». – Харківський національний медичний університет МОЗ України, Харків, 2022.; Харківський національний медичний університет МОЗ України, Харків, 2022.

Мета дослідження: удосконалення раннього прогнозування варіантів клінічного перебігу та результатів інфекційного мононуклеозу у дітей на основі вивчення клінічних проявів хвороби, встановлення мікробного пейзажу слизової оболонки носо- та ротоглотки, а також реакції інтерлейкінів крові та імунного статусу хворих.

Задачі дослідження

1. Проведення порівняльного аналізу клініко- параклінічних параметрів ІМ з різними варіантами перебігу хвороби.
2. Встановлення мікробного пейзажу слизової носо-і ротоглотки хворих з різними варіантами перебігу хвороби.
3. З'ясування відмінностей в реакції інтерлейкінів (ІЛ 1 β , 4, ФНП) крові хворих при різних варіантах перебігу хвороби.
4. Визначення відмінностей в реакції клітинного (CD 3+, CD 4+, CD 8+, CD 22+) імунітету у дітей при різному перебігу та хвороби.
5. На основі виявлених клініко-лабораторних відмінностей розробити алгоритм раннього прогнозування перебігу інфекційного мононуклеозу у дітей.

Об'єкт дослідження: інфекційний мононуклеоз у дітей залежно від мікробного пейзажу носо- та рото глотки.

Предмет дослідження: клініко-лабораторні відхилення, стан клітинної та гуморальної ланок імунної системи у дітей з ІМ, підходи до його прогнозування.

Методологія проведення дослідження складалася із семи етапів, кожен з яких реалізував вирішення завдань роботи та формував дизайн дослідження:

Етап 1. Вивчення сучасних поглядів на перебіг ІМ у дітей. Результат – пошук та аналіз літератури за темою дослідження із застосуванням інтернет-мережі, написання Розділу 1, порівняння власних досліджень, та оформлення списку використаних джерел.

Етап 2. Вибір напрямку, формування мети, завдань, програми та методів дослідження. Результат – написання Вступу та Розділу 2.

Етап 3. Набір клінічного матеріалу, формування бази даних, розподіл пацієнтів по групах, клініко-анамнестична характеристика, залучення до дослідження практично здорових дітей.

Етап 4. Спеціальне імуноферментне дослідження крові.

Етап 5. Аналіз клініко-анамнестичного матеріалу, результатів лабораторного, бактеріологічного та імунологічного досліджень пацієнтів. Результат – написання Розділів 3, 4, 5.

Етап 6. Розроблення прогностичної моделі тяжкого перебігу ІМ у дітей. Аналіз та узагальнення результатів дослідження. Результат – написання Розділів 6, Аналізу та узагальнення результатів дослідження, Висновків, Практичних рекомендацій.

Етап 7. Впровадження результатів дослідження в практичну охорону здоров'я, в навчальний процес, апробація результатів дослідження на науково-практичних конференціях.

Критеріями включення у дослідження були: вік від трьох років до дев'яти, середньої тяжкості або тяжкий перебіг інфекційного мононуклеозу, бактеріальна флора слизової оболонки носо- та ротоглотки, підписана інформована згода батьків або опікунів на участь у дослідженні.

Критеріями виключення були: вроджені або набуті імунodefіцити, наявність аутоімунних захворювань, вживання імуномодулюючих, стероїдних засобів упродовж останнього місяця, наявність хронічної супутньої патології, яка могла вплинути на результати дослідження. Групи спостереження формувались після визначення збудника ІМ - віруса Епштейна-Барр та наявності бактеріальної флори носо- та ротоглотки, були рандомізовані та однорідні за віковими показниками та етіологічними чинниками.

Клінічний матеріал було отримано у 184 дітей віком від 3 до 9 років. У 30 здорових дітей відповідного віку брали кров на імунологічне дослідження за згодою батьків. Залежно від колонізації бактеріальною флорою носо- і ротоглотки формували групи спостереження: перша (31 дитина) – при бактеріологічному дослідженні мазків зі слизової носа та тканин мигдалин виявлений *Staphylococcus aureus*; друга (33 дитини) — *Streptococcus pyogenes* в поєднанні з *Staphylococcus aureus*; третя група (60 дитина) – *Streptococcus pyogenes*; четверта (29 дітей) — *E. Coli*; п'ята група (31 дитина) – *Streptococcus pyogenes* в поєднанні з *E. Coli*. У всіх дітей представлених груп зазначені мікроорганізми визначалися в концентраціях 10^{-3} - 10^{-7} ступеня. В якості контролю взяті результати обстеження 30 практично здорових дітей (аналогічного віку та статі), які протягом останнього місяця не хворіли та не отримували профілактичних щеплень. Результати дослідження крові яких були отримані при виконанні дисертаційної роботи здобувача кафедри дитячих інфекційних хвороб ХНМУ Курлан Н. Ю., (2018) [21].

При виконанні дослідження застосовували наступні методи:

1. Клінічні (вивчення скарг, анамнезу захворювання, сімейного анамнезу; даних об'єктивного обстеження хворих) .
2. Параклінічні (клінічний аналіз крові).
3. Бактеріологічні (дослідження мазків зі слизової носо- та рото глотки методи культивування мікроорганізмів на живильних середовищах).

4. Імунноферментні (виявлення в крові хворих маркерів IgA, IgM, IgG, і визначення концентрації інтерлейкінів ІЛ-1 β , ІЛ-4, ФНПа у сироватці крові).
5. Метод імунофенотипування (виявлення CD 3+, CD 4+, CD 8+, CD 22+).
6. ПЛР (виявлення в крові хворих нуклеїнової кислоти ВЕБ).
7. Статистичні.

Більшість дітей з інфекційним мононуклеозом (від 90,3 до 100%) надходила до стаціонару з підвищеною температурою тіла. Але фебрильна температура значно частіше була у дітей II, III та V груп спостереження.

Симптоми інтоксикації були притаманні майже всім хворим дітям на інфекційний мононуклеоз (90,3 - 100%), але виразність його мала достовірну відмінність по групах спостережень. У дітей II, III та V груп спостереження достовірно частіше відбувався виражений синдром інтоксикації.

Під час госпіталізації у 17 (54,8%) дітей I групи, у 30 (90,9%) дітей II групи, у 56 (93,3%) дітей III групи, у 17 (58,6%) дітей IV групи та у 30 (96,7%) дітей V групи відмічалися прояви тонзиліту. Можна стверджувати, що тонзиліт при інфекційному мононуклеозі на ранніх етапах хвороби діагностується від 54 до 96%. Виразна гіперемія слизової оболонки навколо зіву була присутня дітям усіх груп спостереження. Але нами встановлено, що майже у половини (42 – 47%) дітей II, III та V груп відмічалось більш виразне проявлення запального місцевого процесу у вигляді гнійних нашарувань в лакунах мигдаликів – лакунарної ангіни.

Збільшення лімфатичних вузлів (підщелепних, шийних, пахових та пахвових) також було у переважної більшості дітей. Причому клінічна їх виразність (понад 2 см в діаметрі) відбувалася саме у дітей II, III та V груп спостереження. Загалом, частіше відбувалася тенденція до збільшення підщелепних та шийних у порівнянні із паховими та пахвовими лімфатичними вузлами, але без статистично значущої відмінності.

Поряд із збільшенням лімфатичних вузлів у дітей II, III та V груп спостереження нами було зареєстровано достовірне зростання частоти випадків гепатомегалії (при пальпації нижній край печінки виявлявся нижче правого підребір'я понад 2 см) та спленомегалії (при пальпації край селезінки визначався нижче лівого підребір'я понад 1,5 см).

Таким чином, визначено, що клінічні прояви інфекційного мононуклеозу з одного боку, дуже типові, з іншого боку, мають різні клінічні прояви залежно від супутньої бактеріальної мікрофлори носо – та ротоглотки. Агравація клінічних симптомів притаманні більш дітям, які мають 1) ізолюваний *Streptococcus pyogenes* 2) мікст флору *E.coli* або *Staphylococcus aureus* в комбінації з *Streptococcus pyogenes*.

Оскільки результатами статистичної характеристики частоти клінічних симптомів та їх розбіжностей серед груп спостереження залежало від наявності в носо – і ротоглотці *Streptococcus pyogenes* (табл.3.1), ми провели ще один крок аналізу – порівняння клінічних симптомів у дітей з ізолюваною або мікст-колонізацією носо- та ротоглотки *Streptococcus pyogenes* (II, III та V групи спостереження) та без *Streptococcus pyogenes* (I та IV групи спостереження).

Доведено статистично значуще збільшення частоти агравації клінічних симптомів у дітей хворих на інфекційний мононуклеоз з наявністю збудника в носоротоглотці *Streptococcus pyogenes* або мікст флори *E.coli* або *Staphylococcus aureus* в комбінації з *Streptococcus pyogenes*.

У дітей з ізолюваною колонізацією *Staphylococcus aureus* носо- та ротоглотки спостерігалось достовірно нижчі показники загальної кількості лейкоцитів, ШОЕ, мононуклеарів та атипових мононуклеарів із збільшенням сегментоядерних нейтрофілів у період реконвалесценції.

У гострому періоді ІМ у дітей з ізолюваною колонізацією носо- і ротоглотки *Streptococcus pyogenes*, спостерігаються найменші мінімальні значення поверхневого маркеру CD3+, а у дітей із сполученням *Streptococcus pyogenes* та *E.coli* – найменші медіанні значення поверхневого маркеру CD3+.

Для гострого періоду ІМ у дітей з *Streptococcus pyogenes* в носо- і ротоглотці окремо або в поєднанні із іншою флорою характерно достовірне зниження кількості CD4⁺ лімфоцитів, що може опосередковано свідчить на користь вторинного імунодефіцитного стану. У гострий період ІМ можливості сформувати адаптивну імунну відповідь на ВЕБ інфекцію, у дітей із наявністю *Streptococcus pyogenes* в носо- і рото глотці, набагато менша за рахунок зменшення поверхневих маркерів CD8⁺. У гострий період ІМ, на відміну від CD 3⁺, CD 4⁺, CD 8⁺, у дітей з колонізацією носо- та рото глотки *Streptococcus pyogenes*, спостерігається збільшення розподілу CD 22⁺ з підвищенням максимальним значенням, що свідчить на користь активного інфікування лімфоцитів ВЕБ інфекцією з подальшою активізацією В-лімфоцитів. У гострий період ІМ найбільший розмах з максимальними концентраціями отримано для IgM у дітей, які мали колонізацію носо- і ротоглотки *Streptococcus pyogenes* окремо або у поєднанні із *Staphylococcus aureus*.

У період реконвалесценції (8 - 14 день від госпіталізації) у дітей із *Streptococcus pyogenes* окремо або у поєднанні із іншою бактеріальною флорою медіани поверхневих маркерів CD 3⁺, CD 4⁺ та CD 8⁺ не набували значень здорових дітей: найменші значення поверхневого маркеру CD 3⁺ зареєстровано у дітей із поєднанням *Streptococcus pyogenes* та *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* та *E.coli*; найменші значення поверхневого маркеру Т-супресора CD 8⁺ у дітей з ізольованою колонізацією *Streptococcus pyogenes*. Це свідчить на користь різних за якістю імунологічних реакцій при виздоровленні дитини та залежить від колонізації носо- і рото глотки. У період реконвалесценції ІМ у всіх дітей, хто мав бактеріальну колонізацію носо- і ротоглотки спостерігалася збільшення максимальних значень показника CD 22⁺ у дітей III з колонізацією *Streptococcus pyogenes*. Зазначений збудник ізольовано чи у поєднанні з іншою бактеріальною флорою (*Staphylococcus aureus* або *E.coli*) впливає на формування клітинного імунітету у дітей з ІМ, як у гострий період, так і в період реконвалесценції, та демонструє різні якісні та

кількісні зміни клітинної імунної відповіді. У період реконвалесценції у дітей усіх груп достовірних відмінностей між концентраціями сироватки крові IgA та IgG не отримано.

В гострий період та період реконвалесценції ІМ спостерігається достовірне збільшення ІЛ-1 β та ФНПа у всіх дітей з ізольованою колонізацією носо- та ротоглотки *Streptococcus pyogenes* та в комбінації із *Staphylococcus aureus* або *E.coli*. В період реконвалесценції ІМ концентрації ІЛ-1 β та ФНПа у них вище за значення здорових дітей. У дітей, хворих на ІМ, в гострий період захворювання та період реконвалесценції ІМ не визначено достовірних відмінностей концентрації ІЛ-4 між групами спостереження, окрім тенденції до збільшення максимальних значень у дітей з *Streptococcus pyogenes* ізольовано та в комбінації із *Staphylococcus aureus* або *E.coli*. У період реконвалесценції ІМ також не відмічено достовірної різниці між концентрацією ІЛ-4 залежно від бактеріальної колонізації носо- та рото глотки. В період реконвалесценції ІМ концентрація ІЛ-4 крові набуває значень здорових дітей. Бактеріальна мікст-колонізація носо- і ротоглотки (незалежно від періоду ІМ) супроводжується більш виразною цитокіновою реактивністю дітей у порівнянні до моно-інфекції.

Отримані результати дали змогу визначити об'єктивні критерії прогнозування перебігу ІМ у дітей та сформувати модель раннього прогнозування перебігу ІМ ВЕБ етіології.

Практичне значення результатів дослідження.

Практичній охороні здоров'я надано нові дані про особливості клінічного перебігу інфекційного мононуклеозу у дітей з колонізацією носо- і ротоглотки *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *E.coli* в гострий період захворювання та в період реконвалесценції (8 - 14 день від госпіталізації), зміни лабораторних і імунних показників цих хворих в динаміці хвороби, що розширює діапазон теоретичних знань лікаря практичної медицини, сприяє

ранній діагностиці та обґрунтованому лікуванню таких хворих, скорочує дні госпіталізації та покращує якість життя дітей.

Практичній охороні здоров'я надано об'єктивні критерії для прогнозування перебігу інфекційного мононуклеозу у дітей.

Результати роботи розширили діапазон знань лікаря практичної медицини стосовно патогенезу патологічного процесу, порушень клітинної та гуморальної ланки імунної відповіді, цитокінового реагування при інфекційному мононуклеозі у дітей.

Практичній медицині надано модель раннього прогнозування перебігу інфекційного мононуклеозу у дітей, на підставі якої в дебюті хвороби з урахуванням клініко-імунологічних даних можна з високою вірогідністю (80%) прогнозувати тяжкий варіант перебігу. Останнє дозволяє своєчасно визначати обсяг терапевтичної тактики.

Виявлені особливості перебігу інфекційного мононуклеозу у дітей з різною бактеріальною колонізацією носо- і ротоглотки сприятимуть удосконаленню лікувально-діагностичного процесу в умовах стаціонарного лікування.

Публікації. Результати дисертаційної роботи представлено у 6 статтях: 3 у науково-практичних журналах, рекомендованих МОН України, 3– в журналах країн Організації економічного співробітництва та розвитку та Європейського Союзу (2 з них у виданні, проіндексованого у базі даних Scopus), 7 публікації у матеріалах наукових конференцій, з'їздів, конгресів, 2 деклараційний патент на корисну модель.

Ключові слова: діти, інфекційний мононуклеоз, вірус Епштейна-Барр, стрептокок, інтерлейкіни, CD- клітини

ANNOTATION

Guz O.V. The value of the microbial flora of the nasopharynx and oropharynx and the immune response of children in the formation of variants of the clinical course and the results of infectious mononucleosis. - Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

The dissertation on competition of a scientific degree of the doctor of philosophy on a specialty 228 "Pediatrics". – Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2022; Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2022.

The target of the study: to improve early prediction of clinical variants of infectious mononucleosis in children by studying the clinical manifestations of the disease, establishing a microbial landscape of the mucous membrane of the nasopharynx and oropharynx, as well as blood interleukins and immune status.

Research objectives

1. Conducting a comparative analysis of the clinical parameters parameters of IM with different variants of the course of the disease.
2. Finding the microbial flora of the mucous nasopharynx of sick children for infectious mononucleosis with different variants of the course of the disease.
3. The combination of differences in the response of interleukins (IL 1 β , 4, TNF) in blood in different variants of the disease.
4. Determination of differences in the response of cellular (CD 3+, CD 4+, CD 8+, CD 22+) children with different course and disease.
5. On the basis of the revealed clinical and laboratory differences to develop early prediction of the course of the algorithm of infectious mononucleosis in children.

Object of study: infectious mononucleosis in children depending on the microbial infection of the nasopharynx and mouth.

Subject of research: clinical and laboratory abnormalities, the state of the cellular and humoral parts of the immune system in children with MI, approaches to its prediction.

The methodology of the study consisted of seven stages, each of which implemented the solution of the tasks and formed the design of the study:

Stage 1. Study of modern views on the course of IM in children. The result is a search and analysis of the literature on the topic of research using the Internet, writing Chapter 1, comparing their own research, list of sources used.

Stage 2. Choice of direction, formation of the purpose, tasks, the program and research methods. The result is the writing of the Introduction and Chapter 2.

Stage 3. Set of clinical material, database formation, distribution of patients by groups, clinical and anamnestic characteristics, involvement in the study of almost healthy children.

Stage 4. Special enzyme-linked immunosorbent assay of blood.

Stage 5. Analysis of clinical and anamnestic material, results of laboratory, bacteriological and immunological studies of patients. The result is the writing of Chapters 3, 4, 5.

Stage 6. Development of a prognostic model of severe MI in children. Analysis and generalization of research results. The result is the writing of Chapters 6, Analysis and generalization of research results, Conclusions, Practical recommendations.

Stage 7. Implementation of research results in practical health care, in the educational process, testing of research results at scientific and practical conferences.

Criteria for inclusion in the study were: age from three years to nine, moderate or severe infectious mononucleosis, signed informed consent of parents or guardians to participate in the study.

Exclusion criteria were: congenital or acquired immunodeficiency, the presence of autoimmune diseases, the use of immunomodulatory, steroid drugs during the last month, the presence of chronic comorbidities that could affect the

results of the study. Observation groups were formed after identification of the causative agent of MI - Epstein-Barr virus and the presence of bacterial flora of the nasopharynx and oropharynx, were randomized and homogeneous in age and etiological factors.

Clinical material was obtained in 184 children aged 3 to 9 years. Blood was taken from 30 healthy children of the appropriate age for immunological examination with the consent of the parents. Depending on the colonization by the bacterial flora of the nasopharynx and oropharynx, observation groups were formed: the first (31 children) - *Staphylococcus aureus* was detected by bacteriological examination of smears from the nasal mucosa and tonsil tissues; second (33 children) - *Streptococcus pyogenes* in combination with *Staphylococcus aureus*; third group (60 children) - *Streptococcus pyogenes*; fourth (29 children) - *E. Coli*; fifth group (31 children) - *Streptococcus pyogenes* in combination with *E. Coli*. In all children of these groups, these microorganisms were determined in concentrations of 10^{-3} - 10^{-7} degrees. The results of the survey of 30 practically healthy children (of the same age and sex) who had not been ill or received preventive vaccinations during the last month were taken as a control. The results of the study of blood which were obtained during the dissertation of the applicant of the Department of Pediatric Infectious Diseases of KhNMU Kurlan N. Yu., (2018). [21].

When performing the study used the following methods:

1. Clinical (study of complaints, medical history, family history; objective examination of patients).
2. Paraclinical (clinical analysis of blood, urine).
3. Bacteriological (examination of smears from the mucous membrane of the nasopharynx and oropharynx - methods of cultivating microorganisms on nutrient media).
4. ELISA (detection of markers of anti-VEB IgA, IgM, IgG in the blood of patients, and determination of the concentration of interleukins IL-1 β , IL-4, TNF α in serum).

5. Immunophenotyping method (detection of CD 3+, CD 4+, CD 8+, CD 22+).
6. PCR (detection in the blood of patients with nucleic acid WEB).
7. Statistical.

Most children with infectious mononucleosis (90.3 to 100%) were admitted to the hospital with fever. But febrile fever was much more common in children of II, III and V observation groups. Since the results of statistical characteristics of the frequency of clinical symptoms and their differences among the observation groups depended on the presence in the nasopharynx and oropharynx of *Streptococcus pyogenes* (Table 3.1), we conducted another step analysis - comparison of clinical symptoms in children with isolated or mixed nasal colonization. oropharynx *Streptococcus pyogenes* (II, III and V observation groups) and without *Streptococcus pyogenes* (I and IV observation groups).

A statistically significant increase in the frequency of aggravation of clinical symptoms in children with infectious mononucleosis with the presence of the pathogen in the nasopharynx isolated *Streptococcus pyogenes* or mixed flora of *E. coli* or *Staphylococcus aureus* in combination with *Streptococcus pyogenes*.

In children with isolated colonization of *Staphylococcus aureus* of the nasopharynx and oropharynx, there was a significant decrease in the total number of leukocytes, ESR, mononuclear cells and atypical mononuclear cells with an increase in segmental neutrophils during convalescence.

In the acute period of IM in children with isolated colonization of the nasopharynx and oropharynx *Streptococcus pyogenes*, the lowest and minimum values of the surface marker CD3+ are observed, and in children with a combination of *Streptococcus pyogenes* and *E. coli* - the lowest median values of the surface marker CD3+. For the acute period of IM in children with *Streptococcus pyogenes* in the nasopharynx and oropharynx alone or in combination with other flora is characterized by a significant decrease in CD4 + lymphocytes, which may indirectly indicate in favor of secondary immunodeficiency. In the acute period, IM is much less able to form an adaptive immune response to a previously unknown infection,

namely IM, in children with *Streptococcus pyogenes* in the nasopharynx and oropharynx due to a decrease in the pool of cytokine surface markers CD8⁺. In the acute period of IM, in contrast to CD 3⁺, CD 4⁺, CD 8⁺, in children with colonization of the nasopharyngeal and oral pharynx *Streptococcus pyogenes*, there is an increase in the distribution of CD 22⁺ with an increase in the maximum value, indicating the activation of B- cellular immunity by bacterial flora in the presence of opportunistic infection (MI). In the acute period of IM, the largest extent with maximum concentrations was obtained for IgM in children who had colonization of the nasopharynx and oropharynx by *Streptococcus pyogenes* alone or in combination with *Staphylococcus aureus*.

During convalescence (8 - 14 days after hospitalization) in children with *Streptococcus pyogenes* alone or in combination with other bacterial flora, the medians of surface markers CD 3⁺, CD 4⁺ and CD 8⁺ did not acquire the values of healthy children: the lowest values of surface marker CD 3⁺ registered in children with a combination of *Streptococcus pyogenes* and *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* and *E.coli*; the lowest values of the surface marker CD 8⁺ in children with isolated colonization of *Streptococcus pyogenes*. This indicates in favor of different in quality immunological reactions in the recovery of the child and depends on the colonization of the nasopharyngeal and oral pharynx. During the convalescence of IM in all children who had bacterial colonization of the nasopharynx and oropharynx, there was an increase in the maximum values of CD 22⁺ in children III with colonization of *Streptococcus pyogenes*. *Streptococcus pyogenes* affects the formation of cellular immunity in children with MI, both in the acute period and in the period of convalescence alone or in combination with other bacterial flora (*Staphylococcus aureus* or *E.coli*) and demonstrates various qualitative and quantitative changes in the cellular immune response. During the convalescence period in children of all groups, no significant differences between serum IgA and IgG concentrations were obtained.

In the acute and convalescent periods of IM, there is a significant increase in IL-1 β and TNF α in all children with isolated colonization of the nasopharynx and oropharynx by *Streptococcus pyogenes* and in combination with *Staphylococcus aureus* or *E. coli*. During the convalescence of IM, the concentrations of IL-1 β and TNF α are higher than in healthy children. In children with IM, in the acute period of the disease and the period of convalescence of MI, no significant differences in the concentration of IL-4 in between the observation groups were detected, except for the tendency to increase the maximum values in children with *Streptococcus pyogenes* isolated in combination with *Staphylococcus aureus* or *E.coli* . During the convalescence of IM, there was also no significant difference between the concentration of IL-4 depending on the bacterial colonization of the nasopharynx and oropharynx. During the convalescence of IM, the concentration of IL-4 in the blood becomes important in healthy children. Bacterial mixed colonization of the nasopharynx and oropharynx (regardless of the period of IM) is accompanied by a more pronounced cytokine reactivity of children compared to mono-infection.

The practical significance of the research results.

Practical health care provided new data on the features of the clinical course of infectious mononucleosis in children with colonization of the nasopharynx and oropharynx *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *E.coli* in the acute period of the disease and in the period of convalescence (8 - 14 days after hospitalization), changes in laboratory and immune indicators of these patients in the dynamics of the disease, which expands the range of theoretical knowledge of the practitioner, promotes early diagnosis and reasonable treatment of such patients, shortens hospitalization days and improves the quality of life of children.

Practical health care provides objective criteria for predicting the course of infectious mononucleosis in children.

The results of the work expanded the range of knowledge of the practitioner regarding the pathogenesis of the pathological process, disorders of the cellular and

humoral link of the immune response, cytokine response in infectious mononucleosis in children.

Practical medicine has a model of early prediction of infectious mononucleosis in children, on the basis of which in the onset of the disease, taking into account clinical and immunological data, it is possible with high probability (80%) to predict a severe course. The latter allows you to timely determine the scope of therapeutic tactics.

The identified features of the course of infectious mononucleosis in children with different bacterial colonization of the nasopharynx and oropharynx will help to improve the treatment and diagnostic process in inpatient treatment.

Publications. The results of the dissertation are presented in 6 articles: 3 in scientific and practical journals recommended by the Ministry of Education and Science of Ukraine, 3 in journals of the Organization for Economic Cooperation and Development and the European Union (2 of them in the publication indexed in the Scopus database), 7 publications. scientific conferences, congresses, 2 declarative patent for a utility model.

Key words: children, infectious mononucleosis, Epstein-Barr virus, streptococcus, interleukins, CD cells.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Роль стрептококка в формировании клинических проявлений начального этапа манифестации инфекционного мононуклеоза у детей и иммунного ответа больных / Е. В. Гузь, С. В. Кузнецов, Я. В. Колесник, Т. С. Жаркова, И. И. Баталичева // Клиническая инфектология и паразитология. 2018. Т. 7, № 2. С. 180-186. *(Автор провів збір клінічного матеріалу, аналіз та статистичну обробку одержаних результатів. Співавтор д.м.н., професор Кузнецов С.В. надав консультативну допомогу).*
2. The value of quantity of streptococci on the nasal and oropharyngeal mucosa on the formation of the cellular immunity in children with infectious mononucleosis / O. Guz, S. Kuznetsov, O. Olkhovska, V. Olkhovska // Georgian Medical News = Медицинские новости Грузии. – 2019. – N 2. – 57–60. *(Дисертантом проведено курацію тематичних хворих, статистичний аналіз результатів, сформульовано висновки. Співавтор д.м.н., професор Кузнецов С.В. надав консультативну допомогу).*
3. Guz O. V. Immunopathogenetic features of mononucleosis in children with various microbial flora of the rhinopharinx / O. V. Guz, S. V. Kuznetsov, C. P. Malutenko// World science. – 2019. – № 11 (51), Vol. 2. – P. 21–24. *(Дисертантом проведено клінічні спостереження за тематичними хворими, здійснено дослідження, статистичну обробку, аналіз та узагальнення отриманих даних).*
4. Guz O. The effect of Streptococcus on the nasal and oropharyngeal mucosa to the cytokine response of children with infectious mononucleosis/ O. Guz, S. Kuznetsov // Обща медицина. – 2019. – Том 21, вып. 6. – С. 3–7. *(Дисертантом проведено курацію тематичних хворих у динаміці лікування, узагальнено отримані дані).*
5. Гузь О. В. Вплив стрептокока слизової оболонки носоротоглотки на цитокінову відповідь дітей, хворих на інфекційний мононуклеоз / О. В. Гузь, С. В. Кузнецов // Інфекційні хвороби. – 2019. – № 3 (97). – С. 33–38. *(Дисертантом*

здійснено дослідження, статистична обробка отриманих результатів, узагальнено отримані результати, сформульовано висновки).

6. Guz O. The value of the microbial flora of the nasal and oropharyngeal mucosa in formation of clinical and immunological features of infectious mononucleosis in children / O. Guz, S. Kuznetsov // Inter collegas. – 2020. – Vol. 7, N 3. – P. 143–151. (Дисертантом проведено валідизацію даних, створення бази даних та збір інформації, статистичний аналіз, збір лабораторних аналізів, підготовку оригінального рукопису, малюнків та таблиць, формулювання висновків, провів листування з редакцією та упорядкував остаточну рукопис).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

1. Гузь Е. В. Особенности клинической картины инфекционного мононуклеоза на современном этапе у детей / Е. В. Гузь // Медицина третьего тысячелетия : збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів, Харків, 20 січня 2016 р. / Харківський національний медичний університет. – Харків, 2016. – С. 292–294.

2. Значение микробного пейзажа ротоглотки в формировании клинического течения инфекционного мононуклеоза у детей / Е. В. Гузь, С. В. Кузнецов, М. С. Зимина, С. О. Ткаченко, Т. М. Курусь // Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією : матеріали Української науково-практичної конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю / під ред.: Н. І. Макєєвої, Н. П. Алексєєвої, К. К. Ярової, В. О. Головачової, Харків, 18 березня 2016 р. – Харків, 2016. – С. 38–40.

3. Гузь Е. В. Клинико-иммунологические особенности инфекционного мононуклеоза у детей инфицированных стрептококком / Е. В. Гузь, И. Я. Гришина // Хист. – 2016. – Вип. 18 : Матеріали III Міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих вчених «Пріоритети та перспективи молодіжної науки», Чернівці, 6–8 квітня 2016 р. – С. 407.

4. Возможности предварительной бактериальной расшифровки ангина при инфекционном мононуклеозе у детей / С. В. Кузнецов, М. С. Зимина, Л. А. Белоконова, С. О. Ткаченко, Е. В. Гузь // Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією : матеріали Української науково-практичної конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю, Харків, 14–15 березня 2017 р. / під ред.: Н. І. Макєєвої, Н. П. Алексєєвої, К. К. Ярової, В. О. Головачової. – Харків, 2017. – С. 108–109.

5. Гузь Е. В. Клинико-иммунологични особености на инфекциозната мононуклеоза при деца, инфектирани със стрептококк / Е. В. Гузь // Осемнадесета национална конференция за ОПЛ и педиатри с международно участие, София, 19–21 май 2017. – [Б. м.], 2017. – С. 23.

6. Гузь Е. В. Клинико-иммунопатогенетические особенности течения инфекционного мононуклеоза у детей, инфицированных стрептококком / Е. В. Гузь, С. В. Кузнецов // Коморбідні стани – міждисциплінарна проблема : матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, Харків, 19 травня 2017 року / відп. ред.: В. М. Козько. – Харків, 2017. – С. 40.

7. Guz E. V. The role of the streptococcus in the formation of the clinical pictures of the children's infectious mononucleosis / E. V. Guz // Медицина третього тисячоліття : збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів, Харків, 16–17 січня 2017 р. / Міністерство охорони здоров'я України, Харківський національний медичний університет. – Харків, 2017. – С. 280–281.

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати

1. Спосіб прогнозування перебігу гострого періоду інфекційного мононуклеозу у дітей // Гузь О.В., Кузнецов С.В.- Патент на корисну модель № 129455 від 31.05.2018 Бюл.№20.

2. Спосіб прогнозування варіантів перебігу інфекційного мононуклеозу у дітей // Гузь О.В., Кузнецов С.В.- Патент на корисну модель № 137961 від 11.11.2019 Бюл.№21.

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ.....	2
SUMMARY.....	10
СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА.....	17
ЗМІСТ	20
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	23
ВСТУП.....	24
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	30
1.1. Сучасні уявлення про етіологію, патогенез, клінічну картину та лікування інфекційного мононуклеозу у дітей.....	30
1.2. Бактеріальна флора верхніх дихальних шляхів та її роль у формуванні клінічної картини інфекційних захворювань у дітей.....	39
1.3. Роль імунної системи у формуванні клінічної картини інфекційних захворювань у дітей.....	44
Резюме до розділу 1.....	51
РОЗДІЛ 2. ОБ'ЄКТ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	53
2.1. Характеристика дизайну дослідження.....	56
2.2. Методи дослідження.....	59
РОЗДІЛ 3. КЛІНІКО – ІМУНОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ІНФЕКЦІЙНОГО МОНОНУКЛЕОЗУ У ДІТЕЙ З РІЗНОЮ МІКРОБНОЇ ФЛОРОЮ НОСО-РОТОГЛОТКИ.....	60
3.1. Клінічні прояви інфекційного мононуклеозу у дітей груп спостереження.....	60
3.2. Загально-лабораторні показники хворих залежно від мікрофлори носо- та рото глотки.....	69
Резюме до розділу 3.....	81
РОЗДІЛ 4. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛІТИННОГО І ГУМОРАЛЬНОГО	

ЛАНОК ІМУНІТЕТУ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ІНФЕКЦІЙНИЙ МОНОНУКЛЕОЗ ПРИ РІЗНИХ ВАРІАНТАХ МІКРОБНОГО ПЕЙЗАЖУ СЛИЗОВОЇ НОСО- ТА РОТОГЛОТКИ	84
4.1. Характеристика клітинного імунітету у дітей, хворих на інфекційний мононуклеоз	84
4.2. Характеристика гуморального імунітету у дітей, хворих на інфекційний мононуклеоз.....	91
Резюме до розділу 4.....	96
РОЗДІЛ 5. ХАРАКТЕРИСТИКА ІНТЕРЛЕЙКІНІВ (ІЛ-1 β , ІЛ-4, ФНПа) КРОВІ ХВОРИХ ДІТЕЙ НА ІНФЕКЦІЙНИЙ МОНОНУКЛЕОЗ ПРИ РІЗНИХ ВАРІАНТАХ МІКРОБНОГО ПЕЙЗАЖУ СЛИЗОВОЇ НОСО- ТА РОТОГЛОТКИ	100
5.1. Характеристика концентрації ІЛ-1 β , ІЛ-4, ФНПа у дітей груп спостереження в гострий період інфекційного мононуклеозу....	100
5.2. Характеристика концентрації ІЛ-1 β , ІЛ-4, ФНПа у дітей груп спостереження в період реконвалесценції інфекційного мононуклеозу.....	102
Резюме до розділу 5.....	108
РОЗДІЛ 6. ЗНАЧЕННЯ МІКРОБНОЇ ФЛОРИ НОСО- ТА РОТОГЛОТКИ І ІМУННОЇ ВІДПОВІДІ ДІТЕЙ В ФОРМУВАННІ ВАРІАНТІВ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ІНФЕКЦІЙНОГО МОНОНУКЛЕОЗУ.....	113
6.1. Прогнозування перебігу інфекційного мононуклеозу у дітей при різних варіантах мікробного пейзажу слизової носо-і рото глотки.....	110
6.2. Результати об'єктивного дослідження хворих дітей на інфекційний мононуклеоз в періоді одужання.....	120
6.3. Теоретичне обґрунтування можливих шляхів вдосконалення терапії хворих дітей на інфекційний мононуклеоз залежно від	

варіантів перебігу захворювання.....	121
Резюме до розділу 6.....	123
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	124
ВИСНОВКИ.....	135
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	137
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	138
ДОДАТОК А.....	157

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ,
СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

АГ	Антиген
ВЕБ, EBV, ЕБВІ	Вірус Епштейна- Барр, Епштейн- Барр вірусна інфекція
ВР	Відносний ризик
ГРІ	Гострі респіраторні інфекції
ДІ	Довірчий інтервал
ІМ	Інфекційний мононуклеоз
ІФА	Імуноферментний аналіз
ІФН, IFN	Інтерферон(и)
ІСІ	Індуктори синтезу інтерферону
ІІ	Інтерлейкін(и)
ІІ	Інтерлейкін(и)
КНП ХОР	Комунальне некомерційне підприємство Харківської областної ради
НПЗП	Нестероїдні протизапальні препарати
Ig	Імуноглобулін(и)
ОДІКЛ	Обласна дитяча інфекційна клінічна лікарня
ПГЕ	Простогландин Е
ПЛР	Полімеразно-ланцюгова реакція
ХНМУ	Харківський національний медичний університет
ШОЕ	Швидкості осідання еритроцитів
CD	Cluster of differentiation (поверхневий антиген клітини)
NK-cells	Natural killer cells
Th	Т-хелпери
ФНПа TNFα	Фактор некрозу пухлин альфа
VCA	Капсидний антиген(и)

ВСТУП

Актуальність теми

Одним з найбільш поширених захворювань дитячого віку є інфекційний мононуклеоз (ІМ) (Толстикова Т.В., 2015 року; Постановова Н.О., 2016 року; Al-Shraim M. Ali A.S., 2015 року; Mayer P., 2016). Згідно зі статистичними даними ВООЗ у світі щорічно помирає від зазначеної інфекційної патології та її наслідків близько 5 млн. дітей (Dunmire S.K., 2015 року; Saccomano S.J., 2015; Harley J.B., 2018 року).

До теперішнього часу в доступній літературі досить яскраво освітлені питання етіології, клінічних проявів захворювання, лабораторної діагностики (Ким М.А., 2015; Дриганова М. Б., 2016 року; Michael S., 2018) . Однак проблеми раннього прогнозування можливих варіантів перебігу хвороби і його виходів залишаються не до кінця з'ясованими, які вимагають подальшого вивчення.

В останні десятиліття ряд дослідників вказують на важливу роль мікробної флори слизової оболонки носо- та ротоглотки у формуванні клінічної картини, перебігу та виходів ІМ (Поздеева М.А., 2016; Постановова Н.О., 2016; Burke A. Cunha, 2018 року; Nicholas John Bennett, 2018). Однак подібної думки дотримуються далеко не всі. Єдиної думки з даного питання серед вчених немає.

У той же час відомо, що маніфестація, розвиток і перебіг хвороби будь-якого захворювання інфекційної природи залежать від сили, своєчасності та адекватності імунного реагування хворого (Styczynski J., Velden W., Fox C.P., et al., 2016 року; Michael S., 2018; Bobruk S.V., 2018). Разом з тим багато аспектів імунопатогенеза ІМ вивчені фрагментарно, цілісного уявлення в даному напрямку не існує (Филатова Е.Н., 2017; Harley J.B., 2018).

А між тим, вивчення ролі мікробної флори слизової носо-і ротоглотки у розвитку хвороби, її варіантів перебігу та виходів, а також - з'ясування

значимості в цьому імунних механізмів, дозволить розробити нові високоінформативні прогностичні алгоритми, що, в кінцевому підсумку, буде сприяти вдосконаленню терапії хворих і зниженню відсотка несприятливих наслідків.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота Гузь О.В. виконувалась в рамках комплексної науково-дослідної роботи кафедри педіатричного профілю Харківського національного медичного університету «Медіко-біологічна адаптація дітей з соматичною патологією в сучасних умовах» (номер державної реєстрації 0118U000925, строк виконання: 2017-2019 рр.).

Мета дослідження: удосконалення раннього прогнозування варіантів клінічного перебігу та результатів інфекційного мононуклеозу у дітей на основі вивчення клінічних проявів хвороби, встановлення мікробного пейзажу слизової оболонки носо- та ротоглотки, а також реакції інтерлейкінів крові та імунного статусу хворих.

Задачі дослідження

1. Проведення порівняльного аналізу клініко – параклінічних параметрів інфекційного мононуклеозу ВЕБ етіології в залежності від найденої мікробної флори слизової носо-і ротоглотки у хворих.
2. Визначення відмінностей в реакції клітинного (CD 3+, CD 4+, CD 8+, CD 22+) і гуморального (IgA, M, G) ланок імунітету у дітей хворих на інфекційний мононуклеоз при різних варіантах мікробного пейзажу слизової носо-і ротоглотки
3. З'ясування відмінностей в реакції інтерлейкінів (ІЛ-1 β , ІЛ-4, ФНПа) крові хворих дітей на інфекційний мононуклеоз при різних варіантах мікробного пейзажу слизової носо-і ротоглотки
4. На основі виявлених клініко-лабораторних відмінностей розроблення раннього прогнозування перебігу та результатів інфекційного

мононуклеозу у дітей при різних варіантах мікробного пейзажу слизової носо-і ротоглотки

Об'єкт дослідження: інфекційний мононуклеоз у дітей залежно від мікробного пейзажу носо- та рото глотки.

Предмет дослідження: клініко-лабораторні відхилення, стан клітинної та гуморальної ланок імунної системи у дітей з ІМ, підходи до його прогнозування.

Методи дослідження:

1. Клінічні (вивчення скарг, анамнезу захворювання, сімейного анамнезу; даних об'єктивного обстеження хворих) .
2. Параклінічні (клінічний аналіз крові).
3. Бактеріологічні (дослідження мазків зі слизової носо- та ротоглотки - методи культивування мікроорганізмів на живильних середовищах).
4. Імунноферментні (виявлення в крові хворих маркерів IgA IgM, IgG, і визначення концентрації інтерлейкінів ІЛ-1 β , ІЛ-4, ФНПа у сироватці крові).
5. Метод імунофенотипування (виявлення CD 3+, CD 4+, CD 8+, CD 22+).
6. ПЛР (виявлення в крові хворих нуклеїнової кислоти ВЕБ).
7. Статистичні.

Наукова новизна:

Уперше визначено особливості клінічного перебігу інфекційного мононуклеозу залежно від бактеріальної колонізації носо- і ротоглотки.

Отриманих результатів полягає в тому, що було поглиблено знання імунопатогенетичних механізмів інфекційного мононуклеозу у дітей з різною бактеріальною флорою колонізацією носо- і рото глотки.

Доведено різні імунологічні зміни клітинної та гуморальної ланок імунної системи, реакцію прозапальних цитокінів у дітей, хворих на інфекційний мононуклеоз в різні періоди захворювання.

Доповнено наукові дані імунологічних змін клітинної та гуморальної ланок імунної системи, реакції прозапальних цитокінів у дітей, хворих на інфекційний моновуклеоз залежно від бактеріальної колонізації носо- і ротоглотки.

Уперше визначено прогностичні показники перебігу інфекційного моновуклеозу відносно різниці колонізації носо-та ротоглотки (наукова новизна результатів підтверджена Деклараційними патентами України на корисну модель: Спосіб прогнозування перебігу гострого періоду інфекційного моновуклеозу у дітей // Гузь О.В., Кузнєцов С.В.- Патент на корисну модель № 129455 від 31.05.2018 Бюл.№20. та Спосіб прогнозування варіантів перебігу інфекційного моновуклеозу у дітей // Гузь О.В., Кузнєцов. Патент на корисну модель № 137961 від 11.11.2019 Бюл.№21).

За результатами дослідження розроблено модель раннього прогнозування тяжкого перебігу інфекційного моновуклеозу.

Визначено раннє прогнозування результатів в періоді одуження хворих дітей на інфекційного моновуклеозу в залежності від знайденої мікробної флори зі слизової оболонки носо- та рото глотки.

Отримані дані дозволили теоретично обґрунтувати напрямки вдосконалення терапії дітей, хворих на інфекційний моновуклеоз з колонізацією їх слизової оболонки носо- і рото глотки *Streptococcus pyogenes*.

Практичне значення результатів дослідження.

Практичній охороні здоров'я надано нові дані про особливості клінічного перебігу інфекційного моновуклеозу у дітей з колонізацією слизової носо- і ротоглотки *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *E.coli*, зміни лабораторних і імунних показників цих хворих в динаміці хвороби, що розширяє діапазон знань лікаря практичної медицини, буде сприяти ранній діагностиці та обґрунтованому лікуванню таких хворих, скорочує строки їх госпіталізації та покращувати якість життя.

Практичній охороні здоров'я надано об'єктивні критерії прогнозування перебігу інфекційного мононуклеозу у дітей.

Результати роботи розширяють діапазон знань лікаря практичної медицини стосовно патогенезу патологічного процесу, порушень клітинної та гуморальної ланки імунної відповіді, цитокінового реагування при інфекційному мононуклеозі у дітей.

Практичній медицині надано модель раннього прогнозування перебігу інфекційного мононуклеозу та результатів у дітей, на підставі якої в дебюті хвороби з урахуванням результатів бактеріологічного та клініко-імунологічних даних досліджень буде можливо з високою вірогідністю (80%) прогнозувати тяжкий варіант перебігу захворювання. Останнє дозволить своєчасно визначати обсяг терапевтичної тактики.

Результати дисертаційної роботи впроваджено у лікувальну практику дитячих поліклінік м. Харкова, обласної дитячої інфекційної клінічної лікарні (ОДІКЛ) м. Харкова.

Особистий внесок здобувача. Здобувач приймав участь у виборі напряму наукового дослідження, формулюванні мети та задач дослідження. Автор самостійно проводив набір матеріалу, клінічні спостереження за хворими, аналізував результати клініко-лабораторних досліджень. Здобувач самостійно статистично опрацював отримані дані, особисто розробив модель прогнозування перебігу інфекційного мононуклеозу у дітей, готовив рукописи до друку, сформулював узагальнення отриманих результатів. Автор приймав участь поряд з науковим керівником у формулюванні висновків та практичних рекомендацій.

Апробація роботи. Основні результати дослідження були предметом доповідей та обговорень на: III Міжнародному медико-фармацевтичному конгресі студентів і молодих вчених «Пріоритети та перспективи молодіжної науки», (Чернівці, 6–8 квітня 2016); міжвузівській конференції молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття» (Харків, 16–17 січня 2017);

вісімнадцятій національній конференції для лікарів загальної практики та педіатрів з міжнародною участю (Болгарія, Софія, 19–21 травня 2017); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання інфекційних та паразитарних хвороб. Тропічна медицина» (Київ, 19 жовтня 2017).

Структура та обсяг дисертації. Текст дисертації викладено українською мовою на 159 сторінках машинопису й складається зі вступу, шістьох розділів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, додатків. Роботу ілюстровано 22 рисунками, 16 таблицями. Перелік використаної літератури містить 137 найменувань, з них 36 – кирилицею, 101 – латиницею.

Публікації. Результати дисертаційної роботи представлено у 6 статтях: 3 у науково-практичних журналах, рекомендованих МОН України, 3– в журналах країн Організації економічного співробітництва та розвитку та Європейського Союзу (2 з них у виданні, проіндексованого у базі даних Scopus), 7 публікації у матеріалах наукових конференцій, з'їздів, конгресів, 2 деклараційний патент на корисну модель.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Сучасні уявлення про етіологію, патогенез, клінічну картину, діагностику та лікування інфекційного мононуклеозу у дітей

Інфекційний мононуклеоз (хвороба Філатова – Прейфера) (ІМ)- широко поширене захворювання, яке є викликане вірусом Епштейна- Барр (ВЕБ) [2,5,56,61].

Ряд авторів вважають, що інфекційний мононуклеоз може бути обумовлений і іншими вірусами групи Herpes [5,8,41,53]. Однак, більш вчених, в своїх роботах, стверджують помилковість подібної думки і вірність введення поняття «мононуклеозоподібний синдром» куди слід відносити всі патологічні стани, що мають аналогічні інфекційному мононуклеозу симптоми, але етіологічним чинником яких не є вірус Епштейна- Барр [4,12,44,63].

Вірус Епштейна – Барр відноситься до сімейства Herpesviridae, підродини Gammaherpesviridae, роду Lymphocryptovirus [9,24,81]. Для нього характерна сферична форма діаметром 180 нм і наявність 4 структурних компонентів: серцевина, капсид, внутрішні оболонки, зовнішні оболонки [80,81,90]. Серцевина містить лінійну двунитчатую вірусну ДНК, що складається з 172 тисячі пар підстав [13,81,90,]. На думку одних вчених ВЕБ має 4 антигени: ЕА (ранній), МА (мембранний), ЕВНА (ядерний) і VCA (капсидний) [9,14,84]. Інші вважають, що вірус Епштейна- Барр володіє 5 антигенами. При цьому вони вказують, що ЕА (ранній антиген) слід розділяти на ЕАР (ранній локалізований) і ЕАД (ранній дифузний) антигени [19,56,83,84,].

У зовнішньому середовищі ВЕБ не стійкий [26,29,56,58]. Він швидко гине при високій температурі, при висушуванні біологічного матеріалу хворого, високо чутливий до впливу дезінфікуючих засобів, ефіру [87,88]. Добре

культивується і розмножується в лімфатичних клітинах і клітинах мозку людини, у лімфобластах пухлини Беркітта [60,88,93].

Інфікування вірусом Епштейна – Барр відбувається переважно крапельним шляхом [35,41,44]. Однак зараження може відбутися і при переливанні крові, трансплантації органів і тканин інфікованого [40,45].

Поширеність ВЕБ інфекції надзвичайно висока. Згідно зі статистичними даними ВООЗ антитіла до вірусу Епштейна – Барр визначаються практично у 98% людей земної кулі [38,40,46]. Однак захворювання з наявністю відповідних симптомів реєструються значно рідше. Так в США щорічно виявляються 45,2 хворих на 100 тисяч населення, в Англії – 40-50 випадків [47,64]. В Україні на 100 тисяч населення в різні роки припадає від 40 до 80 випадків хвороби [12,13]. Встановлено, що понад 90% людей у всьому світі інфікуються ВЕБ у віці до 3 років [71,99]. Захворювання, як таке, зустрічається частіше у дітей двох – десяти років життя [6,9]. Вважається, що у дитячого контингенту населення у віці до 2 років захворювання може протікати у вигляді ГРВІ, що, мабуть, обумовлено первинним контактом вірусу з макроорганізмом [14,38]. У той же час, у старших за віком – з розвитком типової клінічної картини інфекційного мононуклеозу [39,47].

Патогенез хвороби складний і до теперішнього часу до кінця не вивчений [10,14]. На думку авторів, від самого початку, вірус осідає на епітеліальних клітинах носо-і ротоглотки [16,18]. Проникнення ВЕБ в клітку господаря є складним багатоступеневим процесом, який включає в себе прикріплення вібріонів до клітинних рецепторів, ендоцитоз – поглинання вірусу кліткою, який здійснюється шляхом всування ділянки клітинної мембрани і утворення в цитоплазмі бульбашки з клітинним вмістом, далі відбувається злиття мембран вібріонів з кліткою. В результаті цього капсид звільняється від білків зовнішньої оболонки, а комплекс ДНК-білок вірусу проникає в ядро [41,46,93]. Віріонна ДНК виходить в нуклеоплазму і відбувається транскрипція клітинної РНК – полімерази, а потім проходить процесінг- процес формування зрілих

молекул РНК з їх попередників (пре-РНК), мРНК, синтез кодованих продуктів і частковий зворотний транспорт їх в ядро, реплікація ДНК і формування дочірніх молекул [30,48,99]. Незрілі капсиди, які утворились в ядрах клітин, потрапляють в цитоплазму, де закінчується формування зрілих капсидів мір і зовнішньої оболонки вірусу з наступним транспортом вірусу до поверхні і виходом його з клітки, при руйнуванні якої відбувається потраплення вірусу в лімфу [44,49]. В подальшому, вірус осідає в лімфатичних вузлах [52,59]. У них виникає запальний процес, звідки вірус звільняючись проникає в кров, інфікуючи клітини крові (В-лімфоцити) [7,53,101]. Останнє призводить до поликлональної їх активації, дисемінації збудника в складі В-лімфоцитів, при цьому синтез антитіл (Ат), у відповідь на антигенну стимуляцію, низький [14,22,33]. Поширюючись по організму ВЕБ вражає печінку і селезінку. Що клінічно проявляється збільшенням зазначених органів, що характерно для гострої стадії захворювання [31,43].

Тонзиліт – найбільш частий і ранній симптом ІМ, супроводжується збільшенням мигдалин [17,64]. На мигдаликах – нальоти жовтуватого-білого або зеленуватого кольору у вигляді островців, смужок; мають шорстку поверхню, легко знімаються [27,47]. Наліоти зникають, як правило, через 5 – 10 днів [52,55]. Більшість авторів вважають, що в появі нальотів бере активну участь бактеріальна флора ротової порожнини хворого, сам же вірус лише прокладає ґрунт для активації бактеріальної флори [1,3].

Ознаки аденоїдита виявляють у 78-95% хворих [20,23]. Як наслідок аденоїдиту відзначаються закладеність носа, утруднення носового дихання, храпіння, особливо уві сні. Лице хворого набуває «аденоїдний» вид: одутлість, набряклість повік, перенісся, дихання через відкритий рот, сухість губ [28,34].

Гепатомегалія може бути виявлена з перших днів хвороби, однак частіше виявляється на другому тижні [16,52,53]. Нормалізація розмірів печінки відбувається протягом півроку. У 15-20% хворих розвивається гепатит з відповідними клініко-лабораторними ознаками [27,48].

Спленомегалія відноситься до пізніх симптомів, зустрічається у більшості хворих. Нормалізація розмірів селезінки відбувається протягом 1-3 тижнів [54,55].

Висип при мононуклеозі з'являється, за даними різних авторів, у 3-15% пацієнтів і частіше зустрічається у маленьких дітей на 3-14-й дні хвороби [20,27]. Висип має поліморфний характер – плямиста, папульозна, плямисто-папульозна, дрібнокраплина, геморагічна. Певної локалізації немає. Висип зберігається протягом 4-10 днів, іноді залишає пігментацію [56,61]. Лікування амоксициліном або ампіциліном асоціюється з висипом приблизно у 80% пацієнтів [63,70]. Це часто зустрічається, коли первинна інфекція вірусу Епштейна-Барр (EBV) спочатку неправильно діагностується як гострий фарингіт і лікується, як така [3,5,9].

У периферичній крові хворих виявляються характерні для типової ВЕБ інфекції зміни – спочатку лейкоцитоз на рівні $15-20 \times 10^9/\text{л}$, потім до другого тижня хвороби приблизно у 10% пацієнтів кількість лейкоцитів наростає до $25-30 \times 10^9/\text{л}$ [9,10,14]. Приблизно у 80-90% пацієнтів розвивається лімфоцитоз з більш ніж 50% лімфоцитів. В кінці першого тижня від початку захворювання в 50-80% випадків у периферичній крові хворих з'являються атипові мононуклеари, підвищення ШОЕ до 20-30 мм/год. [14,63].

У більшій частині дітей все симптоми ІМ зникають або зазнають значного зворотнього розвитку на 3-4-му тижні хвороби [47,54].

При оцінці тяжкості захворювання слід враховувати вираженість і тривалість загальної інтоксикації, розміри лімфовузлів, інтенсивність ураження рото – носоглотки, вираженість збільшення печінки і селезінки, кількість атипових мононуклеарів у периферичній крові [48,55].

Ускладнення у пацієнтів з інфекційним мононуклеозом виникають рідко, але все ж мають місце [72,89]. Одним з них є обструкція дихальних шляхів, яка може розвинути у пацієнтів з важким запаленням і набряком мигдаликів і аденоїдів. Це ускладнення може виникати в одному з кожних 100-1000 випадків

[28,56]. Крім того, відомі випадки розвитку перитонзілярного абсцесу [Авт]. Розрив селезінки є важливим ускладненням інфекційного мононуклеозу, але зустрічається менш ніж в 0,5% випадків [20,47]. Ускладнення з боку ЦНС можуть виникати на ранніх стадіях, часто протягом перших кількох тижнів хвороби і можуть супроводжуватися розвитком менінгітів, енцефалітів, паралічів периферичних нервів, синдрому Гієна-Барре і т.д. [91,92]. Аутоімунна гемолітична анемія присутня приблизно у 2% пацієнтів з ІМ [63,72]. Інші ускладнення, пов'язані з системою крові, включають розвиток панцитопенії, важкої тромбоцитопенії, агранулоцитопенії, аплазії еритроцитів і гемолітико-уремічного синдрому [72,95]. Можуть розвиватися ускладнення зі сторони очей (кон'юнктивіт, епісклерит і увеїт) [89,92]. Дерматологічні ускладнення включають дерматит, кропив'янку та мультиформну еритему [34,42].

Лабораторна діагностика інфекційного мононуклеозу досить добре розроблена і відома. Найбільш характерна лабораторна ознака – зміни клітинного складу крові. В гемограмі виявляють помірний лейкоцитоз, відносну нейтропению зі зрушенням лейкоцитарної формули вліво, значне збільшення кількості лімфоцитів і моноцитів (сумарно понад 60%) [64,95]. У крові присутні атипові мононуклеари – клітини з широкою базофільною цитоплазмою, що мають різну форму [97,106]. Слід зауважити, що відсутність атипових мононуклеарів при характерних клінічних проявах захворювання не суперечить передбачуваному діагнозу, оскільки їх поява в периферійній крові може затримуватися до кінця 2-3-го тижня хвороби [95,97].

Серологічні методи визначення антитіл різних класів до капсидних (VCA) антигенів [59,87]. Сироваткові антитіла класу IgM до VCA-антигенів можна виявити вже в інкубаційному періоді хвороби; в подальшому вони виявляються у всіх хворих (це служить достовірним підтвердженням етіологічної приналежності захворювання). Зникають IgM до VCA-антигенів лише через 2-3 міс після одужання. Після перенесеного захворювання довічно зберігаються антитіла класу IgG до VCA-антигенів [101,102].

При відсутності можливості визначення анти-VCA-IgM до сих пір застосовують серологічні методи виявлення гетерофільних антитіл [87,102]. Вони утворюються в результаті поликлональної активації В-лімфоцитів. Найбільш популярні – реакція Пауля-Буннеля з еритроцитами барана (діагностичний титр 1:32) і більш чутлива реакція Гоффа-Бауера з еритроцитами коня. Однак специфічність їх не висока, що знижує їх діагностичну цінність.

В практиці охорони здоров'я широко використовується метод ПЛР, завдяки якому можна виявляти вірусну ДНК в різних біологічних середовищах (кров, слина та ін.) [71,80]. Однак наявність ДНК ВЕБ у крові чи слині може свідчити як про гостру інфекцію, так і про перенесену раніше інфекцію [104,107]. Для уточнення стадії інфекційного процесу необхідно оцінювати спектр специфічних антитіл. З огляду на те, що в більшості випадків інфікування ВЕБ протікає безсимптомно, визначення тільки ДНК вірусу, як правило, представляє лише епідеміологічний інтерес [11,120].

Питання терапії інфекційного мононуклеозу у дітей були і досі ще залишаються однією з найбільш актуальних проблем педіатрії.

Гострий інфекційний мононуклеоз лікується симптоматично. Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) використовуються для лікування гіпертермії і дискомфорту [95,97]. Симптоматичне лікування полягає у застосуванні при лихоманці жарознижуючих препаратів, в складі діючої речовини яких парацетамол та ібупрофен, догляді за ротовою порожниною [56,106]. Доцільно застосування антигістамінних препаратів, які необхідні для зняття набряку слизової оболонки мигдаликів і носоглотки [63,92].

Використання стероїдних протизапальних препаратів істотно не змінюють перебіг інфекційного мононуклеозу. Хоча вони знижують виразність симптомів, але на думку ряду авторів, вони не повинні використовуватися при лікуванні неускладненого перебігу захворювань [106,109]. Кортикостероїди є потужними протизапальними препаратами, які також модифікують імунну

відповідь [48,112]. Препарати використовуються для зменшення розміру мигдалин і лімфатичних вузлів верхніх дихальних шляхів, можливої їх обструкції, а також при пошкодженні ЦНС [52,61].

Протигерпетичні препарати в гострій фазі інфекції недоцільні, але це має сенс у випадку хронічних захворювань, пов'язаних з ВЕБ [64,87,113]. Використовуються препарати, які пригнічують реплікацію вірусу Епштейна-Барра [11,113]. До них відносяться ацикловір, валовір, ганцикловір, інтерферон-альфа, інтерферон-гамма, ізопринозин, арбідол [114,115]. Є твердження, що ацикловір є одним з найбільш ефективних противірусних препаратів, що використовується для лікування інфекційного мононуклеозу. Проте, у пацієнтів з неускладненим інфекційним мононуклеозом за результатами окремих вчених на клінічний перебіг хвороби ацикловір не надає істотного впливу [116,118]. Інші науковців вважають, що взагалі не існує ефективної протигерпетичної терапії [122,123]. Однак, в доступній літературі, все ж більшість робіт говорять, що ацикловір і ганцикловір можуть зменшувати вірусне навантаження, але клінічний ефект малозначущий [119,133].

Вивчаються нові методи лікування, які включають використання інтерферону-альфа і інфузію донорських Т-клітин або специфічних для вірусу Епштейна-Барр цитотоксичних Т-клітин [32,66].

Інтерферони (ІФН) широко застосовуються при лікуванні різних вірусних інфекцій, в тому числі герпесвірусних. Це пов'язано не тільки з їх противірусною дією, але і з імуномодулюючою активністю інтерферонів [14,62]. Вони підсилюють фагоцитоз макрофагів, цитотоксичність сенсibiliзованих лімфоцитів, активність природних кілерів, продукцію антитіл, лізис інфікованих клітин макрофагами і лейкоцитами, опосередкований антитілами [36,50]. Тісний взаємозв'язок цих ланок імунітету забезпечує багаторазове посилення імунної відповіді під впливом інтерферонів [50,68].

Незважаючи на суперечливі дані щодо ефективності застосування противірусних та имунотропних препаратів при інфекційному мононуклеозі,

багато дослідників підтверджують переваги терапії препаратами рекомбінантного інтерферону- α – віферон, реаферон тощо і індукторами синтезу інтерферону – циклоферон, аміксин, ізопріназін [36,112]. Інші наполягають, що, безконтрольне, рутинне призначення індукторів ендogenous інтерфероногенезу у дітей хворих на інфекційний мононуклеоз на сьогодні є невиправданим [91,118]. Імунномодулятори при ІМ не рекомендуються, в зв'язку з онкогематологічною активністю ВЕБ, яка може потенціюватись імуномодуляторами і приводити до розвитку онкогематологічних захворювань в майбутньому [95,119].

За сучасними уявленнями стимулятори (індуктори) синтезу ендogenous інтерферону (ІСІ) є групою речовин натурального або синтетичного походження, здатних індукувати в організмі людини продукцію ендogenous інтерферону. На відміну від препаратів рекомбінантного ІФН індуктори його синтезу мають ряд переваг:

- 1) при введенні ІСІ утворюється ендogenous інтерферон, що не має антигену активність;
- 2) індукований ІНФ піддається багаторівневому контролю за його активністю, попереджаючи появу побічних ефектів, типових при кумуляції рекомбінантного ІНФ;
- 3) ІСІ позбавлені побічних ефектів рекомбінантного ІНФ;
- 4) одноразове введення ІСІ забезпечує відносно тривалу циркуляцію ендogenous ІНФ [89,124].

Препарати, які, на думку авторів, показали позитивну ефективність при лікуванні інфекційного мононуклеозу у дітей: аміксин, ізопринозин, гропринозин, циклоферон, віферон. Автори стверджують, що цими препаратами можливо досягти імуномодельючої та противірусної дії [126,17].

Одні автори вважають, що показаннями для призначення антибактеріальної терапії при ІМ є: виражені запальні ознаки, зміни в

периферичній крові – нейтрофіліоз, підвищення рівня показників гострої фази запалення – прокальцитоніну (більше 3 нг/мл) і С-реактивного білка (більше 75 мг/л), підвищення швидкості осідання еритроцитів [117,127]. Хоча інші автори вважають, що так само необхідно враховувати клінічні прояви супутньої бактеріальної інфекції [17,18].

Використовуються препарати групи макролідів – кларитроміцин, еритроміцин, цефалоспорини – цефтриаксон, цефікс, цефодокс [19,55]. Протипоказано застосування амінопеніцилінів через високу ймовірність розвитку алергічних реакцій уповільненого типу і появи макулопапулезного висипу [56,57]. Думки науковців і клініцистів в питанні антибактеріальної терапії суперечливі і вимагають подальшого більш поглибленого дослідження.

Якщо в лікування використовуються антибактеріальні препарати, то доцільно призначення пробіотиків і пребіотиків для профілактики дисбактеріозу [98].

Гепатопротектори, жовчогінні – гепабене, галстена використовуються при виникненні змін біохімічних показників структурно-функціонального стану печінки, але це, мабуть, треба розглядати індивідуально в кожному окремому випадку [48,95].

Таким чином, в доступній літературі досить яскраво освітлені питання етіології інфекційного мононуклеозу, розглянуті і детально описані вірусологічні властивості ВЕБ, представлені епідеміологічні аспекти хвороби, є великий обсяг даних щодо результатів вивчення клінічних проявів хвороби, її лабораторної діагностики та етіологічної розшифровки, є відомості щодо лікування хвороби та можливих шляхів його вдосконалення.

Однак, практично немає робіт, метою яких було б вивчення ролі мікробної флори слизової носо-і ротоглотки у формуванні клінічної картини хвороби, її перебігу та наслідків.

А між тим, подібні дослідження, на наш погляд, дозволять з'ясувати роль мікроорганізмів у розвитку патологічного процесу в цілому, а отже - більш

глибоко і обґрунтовано підійти до вирішення терапевтичних питань і, можливо, реабілітації реконвалісцентів.

2.1 Бактеріальна флора верхніх дихальних шляхів та її роль у формуванні клінічної картини інфекційних захворювань у дітей.

Захворювання інфекційного генезу у дітей – актуальна проблема педіатрії. При аналізі звернень з приводу захворювання респіраторні інфекції у дітей займають перше місце [18,29].

Респіраторні інфекційні захворювання в основному викликаються вірусами або бактеріями, які часто взаємодіють один з одним [19,51]. У верхніх дихальних шляхах знаходиться широкий спектр співмешканців і потенційних патогенних бактерій, які утворюють разом з іншими бактеріями, вірусами і грибами складні екологічні мережі, відомі під загальною назвою «мікробіом» [29,55]. Передбачається, що це співтовариство постійно піддається синергетичним і конкурентним міжвидовим взаємодіям [98,100]. Порушення рівноваги, наприклад, в результаті придбання на слизовій оболонці верхніх дихальних шляхів людини нових бактерій або вірусів призводять до надмірного росту і інвазії патогенів [51,98]. Мікробіом дихальних шляхів є фактором респіраторного здоров'я, зміни якого при респіраторних вірусних інфекціях, може призводити до бактеріальних ускладнень і поширенню інфекції дихальних шляхів [110,135].

У численних дослідженнях останніх років показано, що незалежно від типу респіраторного вірусу основним механізмом, що провокує бактеріальні інфекції є незбалансована відповідь системи вродженого противірусного імунітету – надлишкова інтерферонові відповідь і неконтрольоване запалення [3,57]. Імовірність важких бактеріальних ускладнень при гострих респіраторних вірусних інфекціях визначається як вірулентністю самого вірусу, так і складом респіраторної мікробіоти в момент вірусного зараження, а також генетичними

особливостями макроорганізму і наявністю хронічних захворювань, що впливають на регуляцію системи вродженої імунної відповіді [29,110].

Інші автори висловлюють думку, що в умовах здорового функціонування мукоцільярного транспорту бактерії не мають можливості для досить тривалого контакту з клітинами епітелію порожнини носа. При ураженні слизової оболонки вірусом збільшується час контакту патогенних бактерій з клітинами і стає можливим вторинне бактеріальне інфікування [1,3]. Вірусні інфекції, порушуючи діяльність цильярного апарату, створюють умови для потрапляння персистуючої в верхніх дихальних шляхах мікрофлори в інші, зазвичай стерильні, відділи (порожнину середнього вуха, параназальні синуси, легені) з розвитком в них запального процесу. Основними збудниками ГРЗ є умовно-патогенні пневмотропні мікроорганізми, які є складовою частиною звичайної флори дихальних шляхів [51,55].

Порушення складу мікробіоти в бік збільшення патогенної флори може відбуватися при вірусних респіраторних інфекціях за рахунок пригнічення факторів антибактеріального захисту. У зв'язку з цим вторинні бактеріальні інфекції респіраторного тракту найчастіше не потребують у зараженні організму патогенними бактеріями із зовні, а є результатом спровокованої вірусом колонізації.

Єдиної думки немає в питанні, що стосується патогенетичних факторів, які сприяють бактеріальній колонізації при вірусній інфекції. Кожен автор висловлює свої спостереження:

- Порушення цілісності слизових оболонок під впливом вірусних і бактеріальних ферментів [110].
- Посилення бактеріальної адгезії на інфіковані вірусом клітини [135].
- Порушення функції цильярного епітелію при вірусній інфекції, яка знижує здатність слизових оболонок респіраторного тракту до самоочищення [19,29].

- Індукція інтерферонів та цитокінів, що знижують ефективність антибактеріального імунітету [18,51].
- Порушення антибактеріальної активності нейтрофілів і макрофагів за рахунок зменшення їх кількості та фагоцитарної активності в осередку вірусної інфекції [55,57].

Інші висловлюють думку, що частота бактеріальних ускладнень ГРВІ визначається рядом причин: особливостями збудника, віковими анатомо-фізіологічними особливостями дітей, ступенем зрілості імунної системи дитини, екологічними і соціальними чинниками, спадковою схильністю і т.д. [29,98].

Труднощі встановлення етіологічної ролі тих чи інших мікроорганізмів в ураженні носо-ротоглотки при вірусних інфекціях, обумовлені тим, що у здорових людей на поверхні слизовій оболонки верхніх дихальних шляхів виявляється надзвичайно різноманітна мікробна флора [17,19].

В умовах фізіологічної норми слизові оболонки дихальних шляхів колонізують сотні різних видів мікроорганізмів, серед них домінують бактерії, тоді як віруси і найпростіші представлені значно меншою кількістю видів [1,3]. У ротовій порожнині і носоглотці найбільш часто зустрічаються *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus*, *Lactobacillus*, *Actinomyces*, *Peptostreptococcus*, *Neisseria*, *Actinomyces*, *Clostridium*, *Pseudomonas*, інші неферментуючі ентеробактерії, *Staphylococcus aureus*. Серед всіх видів бактерій домінують стрептококи, які складають 30-60% усієї мікрофлори ротоглотки. Менш аеріруємі ділянки колонізують анаероби – *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Veillonella*, *Actinomyces* і ін. Крім перерахованих вище видів в ротовій порожнині мешкають спірохети роду *Leptospira*, *Borrelia*, *Treponema*, *Mycoplasma* і різноманітні найпростіші [100,110]. Нерідко буває важко провести чітку грань між сапрофітами і патогенними мікробами, що входять до складу нормальної мікрофлори. На думку авторів, розподіл мікробів на патогенні, умовно –патогенні і непатогенні є умовний в зв'язку з розмитістю

критеріїв для віднесення їх до тієї чи іншої групи [17,51]. Також необмежена колонізація будь-яким видом бактерій здатна привести до розвитку інфекційної патології [3,55].

Існують дані про здорове носійство патогенних мікробів [57,100]. Наприклад, відомо, що *β-hemolytic streptococcus* нерідко виявляється у здорових людей в носоглотці і ротової порожнини, одночасно будучи єдиним винуватцем таких постінфекційних захворювань, як ревматизм і гострий гломерулонефрит. За даними ряду авторів, носійство *β-hemolytic Streptococcus* виявляється в 20% - 30% випадків [19,57]. Відомо, що вірулентність того чи іншого штаму *Str. Pyogenes* залежить від білка М, який відноситься до основних факторів патогенності: пригнічуючи фагоцитарні реакції, білок пов'язує фібриноген, фібрин і продукти деградації, адсорбує їх на своїй поверхні, маскуючи рецептори для компонентів комплементу і опсонінів [1,19]. Учені вважають, що при ангінах, які супроводжуються ознаками вірусного фарингіту, навіть виявлення *β-hemolytic Streptococcus* в змивах зі слизової носоглотки через мірну не завжди говорить про його етіологічної значимості у виникненні ангін [3,55]. Таким чином, відрізнити гостру інфекцію від носійства не завжди представляється можливим, не кажучи вже про етіологічну роль тих чи інших мікроорганізмів, культивованих при ангіні.

Багато авторів вказують на те, що всі вірусні інфекції здатні пригнічувати імунну резистентність організму, порушувати бар'єрні функції респіраторного тракту і в результаті на цьому тлі активується умовно-патогенна бактеріальна флора верхніх дихальних шляхів, що може викликати ускладнення (синусит, отит, тонзиліт, ларингіт, трахеїт, бронхіт бактеріальної етіології, пневмонія і ін.) у хворих дітей [57,110]. Вірусне ураження дихальних шляхів практично неминуче призводить до загострення хронічних захворювань (хронічний тонзиліт, обструктивний бронхіт, бронхіальна астма, хронічний бронхіт у дітей більш старшого віку) і є основною причиною госпіталізації хворих дітей з цими нозологіями [18,51]. Приєднання бактеріальної інфекції призводить до

наростання важкості захворювання і може бути основною причиною несприятливого його перебігу [29,98].

Вчені, провівши дослідження, зробили висновки, щоу клінічній картині на розвиток бактеріальної природи запаленою, вказують наступні ознаки:

- тривала (більше трьох днів) фебрильна лихоманка;
- поява гнійних нальотів і гнійних або слизовато гнійних виділень;
- більш виразна інтоксикація;
- затяжний та тяжкий характер респіраторного синдрому [89,98].

Наявність цих ознак, і тим більше їх поєднання, свідчить про приєднання бактеріального компонента, що потребує відповідної тактики ведення дітей, у тому числі і призначення антибактеріальної терапії [133,135]. Таким чином, при розвитку у дитини респіраторного захворювання будьякої інфекційної природи перед лікарями постають питання: чи потрібне призначення антибіотика, антибіотик якої групи слід використовувати, тривалість курсу антибактеріальної терапії, шляхи його введення в організм дитини? Тому питання ускладнення респіраторних вірусних захворювань бактеріальною інфекцією верхніх дихальних шляхів не перестають бути актуальними та потребують ще більш ретельних досліджень в майбутньому.

На сьогоднішній день залишається невирішеним питання генезу ураження ротоглотки – основного симптому ІМ – який протікає у вигляді катарального або ексудативного тонзиліту – ангіни. Результати досліджень, що ведуться в цьому напрямлені протягом декількох десятиліть, суперечливі і вимагають осмислення, тим більше що мова йде про необхідність призначення або відмови від антибактеріальних препаратів.

Починаючи з 60-х років ХХ століття вважалося, що ангіна при ІМ має вірусно-бактеріальне походження, причому роль мікробної флори є визначальною. Даний факт обґрунтовував призначення антибактеріальної терапії при ІМ [29,100]. Разом з тим деякі автори вказували на провідну роль вірусу в формуванні патологічних змін в тонзілярному апараті носо-

ротоглотки, а участь патогенних мікроорганізмів у виникненні ангіни вважали мінімальним [135].

Взявши до уваги думки авторів з питання значення мікробіоми верхніх дихальних шляхів у формуванні клінічних проявів інфекційних захворювань у дітей, можна зробити наступні висновки: питання етіології розглянуті широко (вірусної, бактеріальної та їх комбінації), яскраво освітлені питання здорового обсеменіння порожнини верхніх дихальних шляхів, питання патогенної, умовно-патогенної мікрофлори. Але питання впливу на перебіг інфекційних захворювань та подальші питання наслідків захворювання залишаються не достатньо ретельно розглянуті. Також ми не знайшли досліджень по встановленню значущості мікробної флори назоорофарінгеальної зони в формуванні клінічних проявів саме ІМ, його перебігу та наслідків у дітей.

У подальшому ці дослідження, дозволять більш обґрунтовано підійти до питань призначення антибактеріальної терапії у дітей з захворюванням на ІМ (ВЕБ етіології) та зупинити розвиток тяжких ранніх та пізніх ускладнень.

1.3 Роль імунної системи у формуванні клінічної картини інфекційних захворювань у дітей

Проблеми імунологічних особливостей формування перебігу інфекційних захворювань не перестають бути актуальними [32,67]. У результаті численних клінічних досліджень було показано, що вираженість клінічних проявів, перебіг і результат інфекційного процесу визначаються своєчасністю включення і адекватністю імунних реакцій, що залежать, в свою чергу, від ряду екзо- та ендогенних факторів [41,69]. Так ряд авторів стверджує, що негативний фон, якість харчування, режим дня беруть активну участь у формуванні імунної відповіді хворих і звідси – клінічної картини захворювання [32,36]. Інші вчені вважають, що домінуючу роль у розвитку, маніфестації та перебігу патологічного процесу відіграють ендогенні фактори і, зокрема, - ступінь

фізіологічності біоценозу бар'єрних структур хворого [37,65]. Однак, робіт, які присвячені вивченню даної проблеми в літературі вкрай мало і результати їх вельми суперечливі.

Основні захисні функції імунної системи – розпізнавання і елімінація чужорідних макромолекул [62,66]. При проникненні в організм людини і впливі на нього будь-якого антигену, в тому числі бактерій і вірусів, відбувається активація фагоцитарної і Т-клітинної системи імунітету і, як наслідок – цитокінів, зокрема – інтерлейкінів, які визначають ступінь вираженості запального процесу [37,42]. Передбачається, що сукупність дії і баланс між ефектами прозапальних (ІЛ-1 β , ФНПА- α і ін.) та протизапальних цитокінів (ІЛ-4 та ін.) лежить в основі розвитку і результату інфекційного процесу, а також визначає тяжкість його перебігу і прогноз [41,65].

Функціональна активність цитокінів є багатогранна. Вони передають про- та протизапальні імунні відповіді, стимулюють утворення й вивільнення інших вторинних медіаторів, таких як вільнорадикальні молекули, нейропептиди, деривати арахідонової кислоти [67,69]. Цитокіни з'єднуються з рецепторами імунних клітин, відбувається активація генетичного апарату клітини і починається синтез нових білків та внутрішньоклітинних реакцій, що призводить до проліферації і диференціації імунних клітин [42,73]. При запаленні при адекватній реакції організму кількість цитокінів сироватки крові різко зростає, тому рівні цитокінів у плазмі можуть бути прогностичними критеріями результату захворювання [74,77]. Клітини фагоцитарної системи виробляють ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНПА- α та інші, які мають назву- прозапальні медіатори [77,79]. Останні мають широкий спектр активуючої дії, що включає каскад патологічних реакцій: вплив на терморегуляторний центр, активація лімфоцитарної ланки, підвищення активності нейтрофілів, стимуляція фібринолізу, стимуляція прокоагуляційної активності, синтез клітинами печінки білків гострої фази, стимуляція гемопоезу, активація фагоцитів [75,77]. Це призводить до активації секреції активних форм кисню, лейкотриєнів;

підвищується проникненість капілярів, приплив циркулюючих нейтрофілів і макрофагів у вогнище інфекції [36,50]. Динаміка прозапальних цитокінів, які контролюють формування місцевої запальної реакції й системні клінічні прояви, може відображати стан резистентності макроорганізму, який своєю чергою зумовлює перебіг хвороби [43,78]. Так деякі автори вказують на сприятливий вплив незначного, короточасного збільшення вмісту прозапальних інтерлейкінів в організмі дитини при інфекціях [37,82]. Однак при тривалому і надмірному їх продукуванні виникають ускладнення запальних процесів та призводить до тяжкого перебігу захворювання, в тому числі і інфекційного мононуклеозу. Можуть виникати негативні зміни аж до розвитку септичного шоку й органних ушкоджень [73,86]. Інші автори стверджують, що навпаки – недостатній синтез цих речовин зумовлює несприятливий і затяжний перебіг інфекційних хвороб [85].

ІЛ-1 β активує Т- лімфоцити і подальший синтез ІЛ-2, який стимулює процеси бласттрансформації і диференціювання імунокомпетентних клітин [69,93]. Основними клітинами в імунній відповіді є гранулоцити і Т-лімфоцити. Т-хелпери не однорідні за своїм складом. В результаті диференціювання наївних Т-клітин утворюються два типи Т-хелперів – Th1 і Th2 [74,96]. Таким чином виявляється, що Т-хелпери виробляють різні цитокіни: Th1 продукують ІНФ- γ , ФНП- α , ІЛ-2, тоді як Th2 – ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-10, ІЛ-13 [96,103]. На сьогоднішній день більшістю дослідників встановлено, що Th1 і Th2 виконують протилежні функції [82,93]. Була виявлена стабільність змісту Th1 і Th2 з незмінним спектром імунних медіаторів [103,105]. Дослідження показали, що основними факторами, що визначають тип імунітету, є ІНФ- γ і ІЛ-4. Якщо відсутній ген ІНФ- γ порушується імунна відповідь по клітинному типу (Th1), відсутність ІЛ-4 блокує Th2 –залежну гуморальну відповідь [96,128]. Активація Th2 призводить до синтезу цитокінів ІЛ-4 і ІЛ-10, які пригнічують синтез ІЛ-1 β , ІЛ-12, ІНФ- α і ІНФ- γ . У свою чергу цитокіни Th1 пригнічують продукцію Th2 медіаторів [79,108,129].

Багатьма дослідниками було встановлено взаємні відносини різних медіаторів [93,103]. Зокрема ІЛ-1 β може індукувати синтез ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП-а та інших [108,121]. Можливий синергізм дії медіаторів (наприклад, ІНФ- α з ІНФ- γ) або антагонізмом (наприклад, ІЛ-4 з ІНФ- γ). Порушення цих механізмів веде до порушення імунних механізмів і розвитку патології [79,131].

ІЛ-4 синтезується активованими Th2 та пізніми внутрішньотимусними попередниками Т-лімфоцитів (CD4+, CD8+), а також тучними клітинами, базофілами, Т-клітинами з характеристиками НК-клітин [130,135]. ІЛ-4 пригнічує продукцію ІЛ-1, ІЛ-6, ФНО- α , ПГЕ, активованих антигеном макрофагів [105,132].

ІЛ-4 продукується одразу після інфікування, але дуже швидко його продукція знижується [50,108]. ІЛ-4 вносить дуже ранній і суттєвий внесок в антибактеріальну резистентність через індукцію хемокінів. Саме тому його дефекти функціонування може відобразитися фатальним чином на перебіг захворювання та в подальшому призвести до тяжких ускладнень [93,96].

Фактор некрозу пухлин альфа (ФНП- α , TNF α) синтезується в осередку гострого запалення Т-Лф і В-Лф, НК-клітинами, моноцитами/макрофагами. Він індукує активацію нейтрофілів і макрофагів, а також їх хемотаксис. У макрофагах під впливом TNF α підвищується синтез колонієстимулюючих факторів, інтерферону γ , інтерлейкінів (ІЛ-1, ІЛ-8), простагландинів. Спільно з ІЛ-1 TNF α індукує синтез клітинами моноклеарно-фагоцитарної системи білків гострої фази. Описані ефекти TNF α надають захисну дію, бо сприяють фагоцитозу патогенних мікроорганізмів активованими нейтрофілами й макрофагами. TNF α та ІЛ-1 β – вторинні (лейкоцитарні) пірогени. Вони проникають через гематоенцефалічний бар'єр і взаємодіють з нейронами центру терморегуляції гіпоталамуса, що призводить до розвитку лихоманки. TNF α у фізіологічній концентрації здатний підвищувати проникність судинної стінки, сприяючи пошкодженню ендотеліальних клітин, тромбозу, формуванню геморагічних некрозів. TNF α індукує активацію й проліферацію Т-Лф,

обумовлює загибель пухлинних, а також інших морфологічно змінених клітин (інфікованих вірусами, бактеріями, паразитами) [42,121].

За даними деяких авторів зрозуміло, що низький рівень цитокінів є прогностичною ознакою несприятливого перебігу інфекційного захворювання [37,50]. Інші вчені стверджують, що чим вищий рівень інтерлейкінів, тим триваліший патологічний процес [32,66]. Також є окремі повідомлення, що хоча рівень інтерлейкінів і підвищується, але цитокіни не впливають на варіант перебігу хвороби [36,43]. Відомості про вплив інших інтерлейкінів на клінічну картину інфекційного захворювання майже відсутні та досить суперечливі.

Специфічна тропність вірусу Епштейна – Барр (ВЕБ) до іммунокомпетентних клітин, системне ураження внутрішніх органів, широкий діапазон клінічних форм захворювання, а також відсутність специфічної профілактики є предметом дослідження багатьох вчених [116,134]. На сьогоднішній день інфекційний мононуклеоз (ІМ) розглядається як захворювання імунної системи. Активна проліферація вірусу в усіх лімфопроліферативних органах призводить до структурних змін, які зачіпають всі ланки імунної системи (клітинного і гуморального) [102,136].

Разом з тим, результати вчених, які вивчали реакцію інтерлейкінів крові дітей, хворих на ІМ, вельма суперечливі. Ряд дослідників вважають, що при зазначеному захворюванні рівень прозапальних інтерлейкінів в дебюті захворювання залишається в межах вікових норм [93,133]. Інші вказують на високі цифри їх вмісту в крові [91,136]. При цьому перші говорять про незначне зростання їх рівня в динаміці хвороби, другі – про збереження високого їх вмісту з математично мало значущою тенденцією до зниження к періоду одужання [67,108]. Суперечливість думок простежується і в аналізі літературних даних за змістом в крові протизапальних цитокінів у дітей, хворих на ІМ, в перебігу хвороби. Harley J.B., (2018) приводить низькі цифри реакції ІЛ-4 на початку хвороби [69]. В цей же час Michael S., (2018) говорить про підвищення його рівня в гострому періоді [96].

Контроль за поширенням ВЕБ в організмі людини здійснюється спочатку на початковому етапі, переважно системою інтерферону і NK-клітинами, а потім, в першу чергу, CD8⁺ та цитотоксичними Т-лімфоцитами. Крім того, CD4⁺ клітини також беруть участь в елімінації ВЕБ [50,85]. Одним з механізмів цього процесу є стимуляція FasFasL-опосередкованого апоптозу інфікованих ВЕБ В-лімфоцитів [74,108]. При природному перебігу інфекції інфіковані ВЕБ клітини експресують на зовнішній мембрані Fas-рецептора (CD95⁺), активація якого запускає каскад внутрішньоклітинних реакцій, що призводять клітку до апоптозу [41,62]. Специфічні Т-лімфоцити- CD4⁺, CD8⁺ - здатні експресувати активатора цього рецептора – Fas-ліганд (FasL) [37,79]. При сприятливому перебігу ІМ у міру зниження вірусного і антигенного навантаження велика частина активованих Т-лімфоцитів, виконавши свою функцію, також гине по механізму апоптозу, а решта перетворюються в клітини пам'яті [77,85]. Певний внесок у захист від ВЕБ вносить і гуморальний імунітет [93,96]. При ІМ утворюються нейтралізуючі антитіла до різних вірусних антигенів, які блокують проникнення вірусу в чутливі до нього клітини і елімінує вірус з позаклітинного сектора [103,121]. У більшості іммунокомпетентних людей первинне інфікування ВЕБ у вигляді ІМ закінчується клінічним одужанням. При цьому вірус залишається в організмі людини довічно [62,78]. Ефективна імунна відповідь попереджає в майбутньому активацію і клінічну маніфестацію ВЕБ-інфекції. При ІМ ефективний захист і елімінація ВЕБ досягається лише при трансформації Т-хелперної відповіді в сторону Th1-типу [85,96]. Що стосується бактеріальних інфекцій основна роль у знищенні і виведенні з організму антигену належить специфічним антитілам, які продукуються плазматичними клітинами (похідними В-лімфоцитів), розвиток і активація, яких контролюється CD22⁺ лімфоцитами [77,84].

Особливості клінічного перебігу та наслідки ІМ формуються залежно від характеру імунної відповіді – клітинного-Th1-подібного або гуморального-Th2-подібного [73,108].

Ефективна імунна відповідь при ІМ, згідно з даними літератури, виявляється підвищенням змісту CD3+, CD4+, CD8+, рівня IgA, IgM і IgG, активацією пізніх етапів (HLA-DR), IL-1 β і фактора некрозу пухлини TNF- α [69,121]. При ефективній імунній відповіді, за даними деяких авторів, кількість CD4+, CD8+, CD22+ - лімфоцитів відповідає рівню у здорових дітей, кількість CD3+ Т-лімфоцитів знижується, рівень IgG знижений, рівень інтерлейкінів відповідає віковим показниками, значення спонтанної хемілюмінесценції нейтрофілів дещо підвищені, а індукованої хемілюмінесценції підвищені значно [69,82]. При важкій формі ІМ відзначається зниження в сироватці крові рівнів IFN- γ , IFN- α [31,41].

Різні порушення розвитку, диференціювання імунокомпетентних клітин, а звідси – і їх функціонування, ведуть до порушень імунологічних реакцій, і в зв'язку з цим – зміни клінічної картини хвороби, її перебігу і результатів. Тому в клінічній практиці важливим є визначення кількості CD3+, CD4+, CD8+ і CD22+ - клітин [62,121]. Доведено, що ВЕБ безпосередньо впливає на адекватність імунної відповіді і, у багатьох випадках, сприяють розвитку імуносупресії [41,73].

Деякі автори вказують на порушення клітинно-гуморальної реактивності організму з тенденцією до придушення клітинно-опосередкованих механізмів і посилення гуморальних механізмів імунної відповіді, що відображається на клінічних проявах захворювання і призводить до його тривалого хвилеподібного перебігу [67,82].

У той же час інші дослідження виявили підвищення активності клітинної ланки імунної відповіді у дітей з ІМ [68,93].

Таким чином результати дослідження питання імунної відповіді організму дитини на антигени інфекційного генезу є суперечливі та не

достатньо розглянуті. Одні вчені подають данні на користь ступіня фізіологічності біоценозу бар'єрних структур хворого, інші – вважають важливість впливу екзогенних факторів. Однозначної думки з цього питання немає. Що стосується саме інфекційного мононуклеозу (ІМ), це захворювання, безпосередньо, є захворюванням з ураженням імунної системи, яке зачіпає всі ланки імунної системи (клітинного і гуморального). На нашу думку, імунна відповідь при мононуклеозі залежить від багатьох факторів, включаючи вік пацієнта, активність процесу, вірусне навантаження, вихідний фон пацієнта і наявність супутніх захворювань і т.д., і вимагає подальшого вивчення.

Тому це питання є дуже важливим для охорони здоров'я, розглядання та вивчення відповіді імунної системи на впровадження вірусу Епштейна - Барр (ВЕБ) в організм дитини є актуальним та вимагає подальшого ретельного вивчення. Що і стало нашою метою.

Резюме до розділу 1.

Аналіз сучасної літератури, присвячений клініко-імунологічним проявам інфекційного мононуклеозу у дітей ВЕБ етіології встановив, що ІМ є широко розповсюдженою патологією до теперішнього часу, добре вивченими є питання етіології, клінічного перебігу захворювання, основні напрямки терапії. Але питання патогенезу з наукової та практичної точки зору є суперечливі та не достатньо розглянуті. Відомо, що в сучасних соціально-економічних умовах, під впливом ряду екзогенних та ендогенних факторів змінюється клінічна картина та перебіг інфекційного процесу. Біологічні, антигенні, імуногенні властивості збудників також схильні до змін. Все це здатне впливати на організм дитини, що до теперішнього часу до кінця не вивчено. Одночасно не дослідженою зберігається і роль мікробної флори слизової носо-ротоглотки, імунних факторів та медіаторів запалення у формуванні клінічного перебігу захворювання та результатів.

Дослідження в даному напрямку, на наш погляд, є важливим, має істотне наукове та практичне значення на сьогоднішній час і спрямоване на перспективу. Результати нашої наукової роботи допоможуть розширити знання з патогенезу, різних варіантів перебігу ІМ у дітей. І у подальшому це дозволить удосконалити їх ранню діагностику, прогнозувати результат і підвищити ефективність проводимої терапії хворих.

РОЗДІЛ 2

ОБ'ЄКТ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дисертаційну роботу виконано на кафедрі дитячих інфекційних хвороб Харківського національного медичного університету (завідувач кафедри – д.мед.н., професор С.В. Кузнєцов), яка розташована на базі КНП ХОР «Обласна дитяча інфекційна клінічна лікарня» (ОДІКЛ) м. Харкова (директор – Д.І. Кухар). Лабораторні дослідження (клінічні, біохімічні, бактеріологічні, серологічні та ПЛР) проведені в лабораторії ОДІКЛ та лабораторії приватного підприємства «Аналітика» м. Харкова.

Комісією з біоетики Харківського національного медичного університету (протокол 4 від 7.04.2021 р.) з'ясовано, що проведені дослідження відповідали етичним принципам медичного дослідження, які проводяться на людях. Роботу було проведено відповідно до вимог Європейської конвенції по захисту хребетних тварин (Страсбург, 08.03.1986р.), директиви Ради Європейського економічного товариства по захисту хребетних тварин (Страсбург, 24.11.1986 р.), закону України «Про лікарські засоби», 1996 р., п. 7,8,12, настанов ІCHGCP (2008 р.), GLP (2002 р.), «Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань» та «Типового положення про комісію з питань етики», затверджених наказами МОЗ України № 523 від 12.07.2012 р. та № 616 від 03.08.2012 р. Дослідження виконувалося з мінімальними психологічними втратами з боку пацієнтів, які були повністю проінформовані про методи та об'єм досліджень.

Клінічний матеріал було отримано у 184 дітей віком від 3 до 9 років. Залежно від колонізації бактеріальною флорою носо- і ротоглотки формували групи спостереження (рис.2.1.).

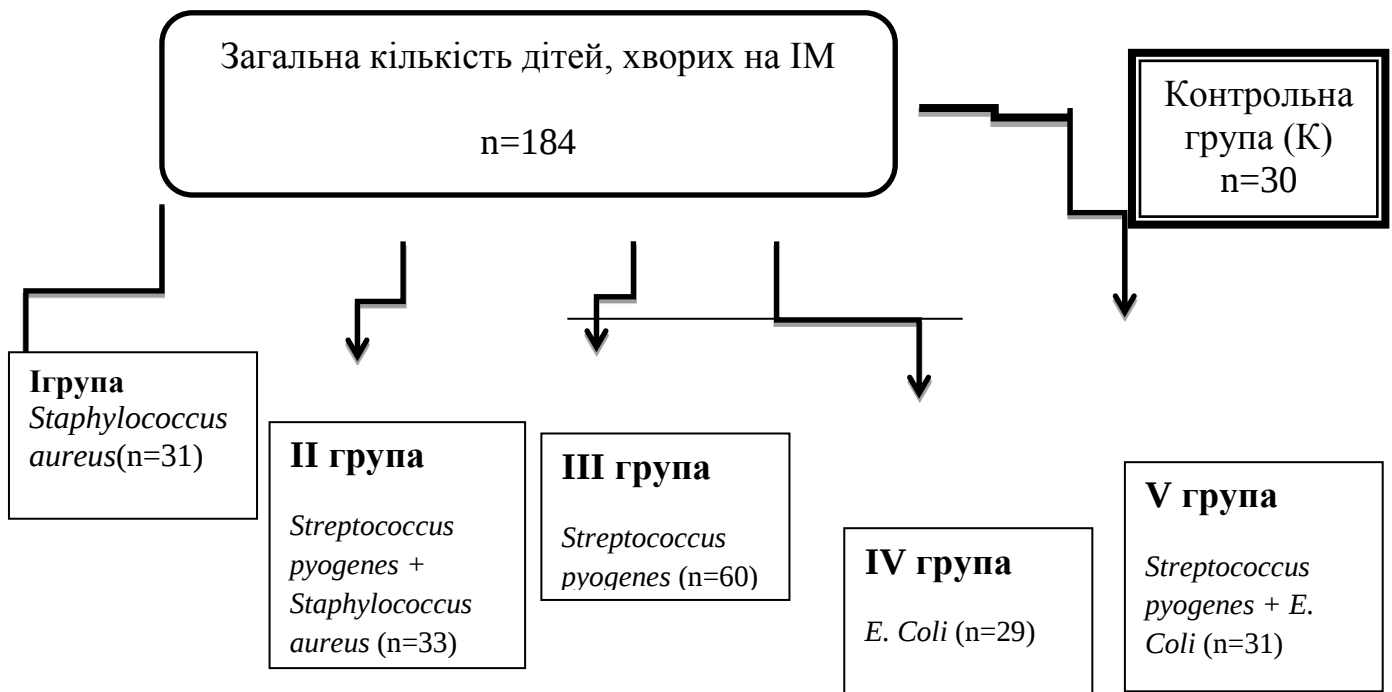


Рис. 2.1. Схема формування груп спостереження для дослідження.

Дослідження передбачало виконання наступних 7 етапів:

Етап 1. Вивчення сучасних поглядів на перебіг ІМ у дітей. Результат – пошук та аналіз літератури за темою дослідження із застосуванням інтернет-мережі, написання Розділу 2, порівняння власних досліджень, Списку використаних джерел.

Етап 2. Вибір напрямку, формування мети, завдань, програми та методів дослідження. Результат – написання Вступу та Розділу 1.

Етап 3. Набір клінічного матеріалу, формування бази даних, розподіл пацієнтів по групах, клініко-анамнестична характеристика, залучення до дослідження практично здорових дітей.

Етап 4. Спеціальне імуноферментне дослідження крові.

Етап 5. Аналіз клініко-анамнестичного матеріалу, результатів лабораторного, бактеріологічного та імунологічного досліджень пацієнтів. Результат – написання Розділів 3, 4, 5.

Етап 6. Розроблення прогностичної моделі тяжкого перебігу ІМ у дітей. Аналіз та узагальнення результатів дослідження. Результат – написання Розділів 6, Аналізу та узагальнення результатів дослідження, Висновків, Практичних рекомендацій.

Етап 7. Впровадження результатів дослідження в практичну охорону здоров'я, в навчальний процес, апробація результатів дослідження на науково-практичних конференціях.

Ретроспективно з метою прогнозування тяжкого перебігу ІМ всіх дітей загальної когорти було розподілено на дві групи:

- ІМ у середньо тяжкій формі - 142 (77,1 %) дітей;
- ІМ у 42 (22,8 %) дітей у тяжкій формі.

Розподіл за статтю та віком дітей не виявив достовірних відмінностей щодо проведення подальшого аналізу дослідження ($p > 0,05$) (таб.1.1).

Таблиця 2.1

Розподіл дітей, хворих на ІМ за статтю та віком

Стать		3-6 років		6-9 років		Усього	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Перша група	ч	8	4,3	10	5,4	18	9,7
	ж	5	2,7	8	4,3	13	7,0
Друга група	ч	9	4,8	8	4,3	17	9,1
	ж	7	3,7	9	4,8	16	8,6
Третя група	ч	12	6,4	16	8,6	27	15,1
	ж	17	9,1	16	8,6	33	17,8
Четверта група	ч	7	3,7	8	4,3	15	8,1
	ж	8	4,3	6	3,2	14	7,5
П'ята група	ч	10	5,4	7	3,7	17	9,1
	ж	7	3,7	7	3,7	14	7,5
Усього		90	48,6	95	51,4	184	100

Критеріями включення у дослідження були: вік від трьох років до дев'яти, середньої тяжкості або тяжкий перебіг інфекційного мононуклеозу, бактеріальна флора слизової оболонки носо- та ротоглотки, підписана інформована згода батьків або опікунів на участь у дослідженні.

Критеріями виключення були: вроджені або набуті імунодефіцити, наявність аутоімунних захворювань, вживання імуномодуючих, стероїдних засобів упродовж останнього місяця, наявність хронічної супутньої патології, яка могла вплинути на результати дослідження. Групи спостереження формувалися після визначення збудника ІМ - віруса Епштейна-Барр та наявності бактеріальної флори носо- та ротоглотки, були рандомізовані та однорідні за віковими показниками та етіологічними чинниками.

2.1. Характеристика дизайну дослідження

Дизайн дослідження включав: аналіз скарг дитини, вивчення анамнезу їх життя і хвороби, епідеміологічного анамнезу, оцінку об'єктивного стану дитини, ретельний розбір результатів клініко-лабораторного та інструментального обстеження (клінічного дослідження крові, бактеріологічного, серологічного, біохімічного та ультразвукового дослідження) в динаміці захворювання. Забір крові для дослідження: показників загального аналізу крові та спеціального аналізу проводили в гострий період захворювання – на першу-третю добу госпіталізації та у період реконвалесценції у часовий період від 8 до 14 доби госпіталізації (перед випискою дітей із стаціонару). Діагноз «інфекційний мононуклеоз» верифікувався на підставі клінічних і позитивних лабораторних ознак: ІФА (анти-ВЕБ IgM та IgG) та ПЛР (виявлення ДНК ВЕБ у крові), на основі Наказу МОЗ України № 354 від 09.07.2004 р. «Про затвердження Протоколів діагностики та лікування інфекційних хвороб у дітей» [25]. Формулювання діагнозу здійснювалося відповідно до вимог МКХ-10 і класифікації прийнятої в

Україні. Терапія хворих проводилася також з урахуванням рекомендацій, що містяться в вищевказаній документації.

Визначення мікробної флори проводилось бактеріологічним дослідженням мазків зі слизової носо- і рото глотки (методами культивування мікроорганізмів на живильних середовищах). Забір біоматеріалу проводився натще або через 2 години після останнього прийому їжі. Перед процедурою було заборонено використання спреїв-антисептиків, мазі для носа, засоби антисептичні для полоскання.

Одночасно із загальноприйнятим обстеженням усім дітям у динаміці патологічного процесу у гострий період (при надходженні до стаціонару, у першу–третю добу захворювання) та в періоді реконвалесценції (восьмий – чотирнадцятий день) проводились спеціальні дослідження: визначалися рівні інтерлейкінів (IL-1 β , IL-4, ФНПА α) та популяцій лімфоцитів (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD22⁺) у крові дітей груп спостереження. Рівні інтерлейкінів (IL-1 β , IL-4, ФНПА α) сироватки крові визначали імуноферментним методом із застосуванням стандартних наборів реагентів «HumanIL-PlatinumELISA» фірми «Novamedline» (Германія) згідно з інструкцією. Визначення кількісного вмісту популяцій та субпопуляцій імунних клітин крові проводили методом непрямой імунофлюоресценції з використанням моноклональних антитіл до поверхневих антигенів лімфоцитів CD (набір реактивів НВЛ «Гранум» (Україна), для чого використовувалась гепаринізована кров хворих. В якості контролю взяті результати обстеження 30 практично здорових дітей (аналогічного віку та статі), результати дослідження крові яких були отримані при виконанні дисертаційної роботи здобувача кафедри дитячих інфекційних хвороб ХНМУ Курлан Н. Ю., (2018).[21].

Проводили визначення вибірових груп на відповідність закону Гаусса. Оскільки обрані групи не відповідали Гаусовському розподілу, використовували непараметричні методи описової та багатомірної статистики. Визначали медіану (Me), максимальне (max) та мінімальне (min) значення

показників. Для внутрішньогрупового парного порівняння використовували критерій Т Wilcoxon. Для порівняння більш ніж у двох групах (5 груп спостереження та контрольна група), використовували дисперсійний непараметричний багатофакторний аналіз Kruskal-Wallis test ANOVA. Для порівняння вибірових часток (%) використовували метод кутового перетворення з оцінкою F-критерія. Також було використано регресійний логіт-аналіз з обчислюванням відносного ризику події (BP) із визначенням його 95% довірчого інтервалу та достовірності. Якщо BP мав «1», гіпотезу відхиляли. Оцінку зв'язку між низками показників проводили за допомогою методів рангової непараметричної кореляції Spearman.

Для прогнозування використовували аналіз множинної статистичної регресії з покроковим вилученням незначущих змінних із регресивної моделі та обчислюванням коефіцієнту конкордації для кожного рівняння.

В якості бінарної залежної змінної (y) був обраний характер перебігу ІМ - середньо тяжка форма (142 (77,1 %) дітей) та тяжка форма (42 (22,8 %) дітей). Для прогнозування розраховувалась ймовірність віднесення дитини до тієї чи іншої групи. В якості незалежних змінних рівнянь (предикторів) обирали наявність або відсутність клінічної ознаки, лабораторної ознаки, показників клітинного та гуморального імунітету та показників цитокінового статусу. Кодували кожен показник як «1», якщо вона була значущою ($y=1$) та «0» ($y=0$), якщо вона була незначущою. Статистичну значущість одержаних результатів оцінювали за допомогою статистики Wald, яка представляє собою квадрат відношення відповідного коефіцієнту до його стандартної помилки.

Всі результати під час статистичного аналізу вважалися статистично значущими при рівні значущості $p < 0,05$.

Для статистичного аналізу використовували пакети програм «Excel for Windows», «Statistica 7.0.» (Version 7.0 (61.0) StatSoft.Inc (2004), Serial Number 1225555555; США), «SPSS 16.0 (Version 16.0 (0.2), SPSS: An IBM Company, Serial Number 8080; США).

2.2. Методи дослідження

- 2.2.1. Клінічні (вивчення скарг, анамнезу захворювання, сімейного анамнезу; даних об'єктивного обстеження хворих) .
- 2.2.2. Параклінічні (клінічний аналіз крові).
- 2.2.3. Бактеріологічні (дослідження мазків зі слизової носо- та ротоглотки - методи культивування мікроорганізмів на живильних середовищах).
- 2.2.4. Імунноферментні (виявлення в крові хворих маркерів IgA, IgM, IgG, і визначення концентрації інтерлейкінів ІЛ-1 β , ІЛ-4, ФНП α у сироватці крові).
- 2.2.5. Метод імунофенотипування (виявлення CD 3+, CD 4+, CD 8+, CD 22+).
- 2.2.6. ПЛР (виявлення в крові хворих нуклеїнової кислоти ВЕБ).
- 2.2.7. Статистичні.

РОЗДІЛ 3

КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ХАРАКТЕРИСТИКА ІНФЕКЦІЙНОГО МОНОНУКЛЕОЗУ У ДІТЕЙ З РІЗНОЮ МІКРОБНОЮ ФЛОРОЮ НОСО- І РОТОГЛОТКИ

3.1 Клінічні прояви інфекційного мононуклеозу дітей груп спостереження

Аналіз клінічних проявів інфекційного мононуклеозу проводили залежновід груп спостережень, означених дизайном дослідження (рис.1.1).

Результати аналізу анамнезу життя дітей, які увійшли в дослідження, не виявили достовірних відмінностей по групах спостереження ($p > 0,05$) (табл.3.1).

Таблиця 3.1

Характеристика анамнезу життя дітей груп спостереження, абс (%)

Характеристика/ознака	Групи спостереження				
	I (n=31)	II (n=33)	III (n=60)	IV (n=29)	V (n=31)
Патологія перинатального анамнезу	5 (16,1)	6 (18,1)	8 (13,3)	5 (17,2)	5 (16,1)
Оперативні втручання	3 (9,6)	2 (6,1)	3 (5,0)	2 (6,8)	1 (3,2)
Атопічний дерматит	2 (6,4)	3 (9,1)	3 (5,0)	3 (10,3)	2 (6,4)
Порушення календарю щеплень	3 (9,6)	2 (6,1)	4 (6,6)	3 (10,3)	2 (6,4)
ГРВІ, бронхіти >4 разів/рік	15 (48,3)	14 (42,4)	28 (46,6)	13 (44,8)	14 (45,1)

Аналізували всі клінічні прояви, але ретельно аналізували клінічні симптоми, притаманні ІМ: температуру тіла, збільшення підщелепних, шийних,

пахових та пахових лімфатичних вузлів, збільшення печінки та селезінки, характер тонзиліту (лакунарний або фолікулярний) (табл.3.2).

Більшість дітей з інфекційним мононуклеозом (від 90,3 до 100%) надходила до стаціонару з підвищеною температурою тіла. Але фебрильна температура значно частіше була у дітей II, III та V груп спостереження.

Збільшення лімфатичних вузлів (підщелепних, шийних, пахових та пахових) також було у переважної більшості дітей. Причому клінічна їх виразність (понад 2 см в діаметрі) відбувалася саме у дітей II, III та V груп спостереження. Загалом, частіше відбувалася тенденція до збільшення підчелюстних та шийних у порівнянні із паховими та паховими лімфатичними вузлами, але без статистично значущої відмінності.

Так саме, як й збільшення лімфатичних вузлів, нами зареєстровано достовірне збільшення частоти дітей з пальпацією печінки нижче правого підребір'я понад 2 см та пальпацією края селезінки нижче лівого підребір'я понад 1,5 см, у дітей II, III та V груп спостереження. Відсоток гепатоспленомегалії був високим в усіх групах спостереження. На нашу думку, це пов'язано як із тропністю ВЕБ до лімфоїдної тканини, так і з тяжкістю хвороби, і може бути розцінено як наслідок загальної інтоксикації, що збігається з даними [27,53].

Загалом симптоми інтоксикаційного синдрому були притаманні майже всім хворим дітям на інфекційний мононуклеоз (90,3- 100 %), але виразність його мала достовірну відмінність по групах спостережень. У дітей II, III та V груп спостереження достовірно частіше відбувався виражений синдром інтоксикації.

Таблиця 3.2

**Основні клінічні симптоми інфекційного мононуклеозу в групах
спостереження, (абс., %)**

Симптом	Групи спостереження				
	I (n=31)	II (n=33)	III (n=60)	IV (n=29)	V (n=31)
1	2	3	4	5	6
Температура тіла					
Субфебрильна	27 (87,1)	19 (57,5)	28 (46,6)	26 (89,6)	13 (41,9)
Фебрильна*	1 (3,2)	13 (39,3)	31 (51,6)	1 (3,4)	18 (58,0)
Усього	28 (90,3)	32 (96,9)	59 (98,3)	27 (93,1)	31 (100)
* $p_{I,II}=0,0009$; $p_{I,III}=0,0001$; $p_{I,IV}=1,0000$; $p_{I,V}=0,0001$; $p_{II,III}=0,3384$; $p_{II,IV}=0,0012$; $p_{II,V}=0,1335$, $p_{III,IV}=0,3133$; $p_{III,V}=0,0001$; $p_{IV,V}=0,5274$;					
Збільшення підщелепних та шийних лімфатичних вузлів					
До 2 см у діаметрі	31 (100)	19 (57,5)	30 (50,0)	29 (100)	15 (48,3)
Понад 2 см*	0 $\pm$ 1,7	13 (39,3)	28 (46,6)	0 $\pm$ 1,8	15 (48,3)
Усього	31 (100)	32 (96,9)	58 (96,6)	29 (100)	30 (96,7)
* $p_{I,II}=0,004$; $p_{I,III}=0,0001$; $p_{I,IV}=1,000$; $p_{I,V}=0,0001$; $p_{II,III}=0,5164$; $p_{II,IV}=0,0008$; $p_{II,V}=0,4705$; $p_{III,IV}=0,0001$; $p_{III,V}=0,8566$; $p_{IV,V}=0,0001$					
Збільшення пахових та пахових лімфатичних вузлів					
До 1,5 см в діаметрі	28 (90,3)	19 (57,5)	30 (50,0)	26 (89,6)	15 (48,3)
Понад 1,5 см *	0 $\pm$ 1,7	12 (36,3)	26 (43,3)	0 $\pm$ 1,8	14 (45,1)
Усього	28 (90,3)	31 (93,9)	56 (93,3)	26 (89,6)	29 (93,5)
* $p_{I,II}=0,0011$; $p_{I,III}=0,0001$; $p_{I,IV}=1,000$; $p_{I,V}=0,0002$; $p_{II,III}=0,5122$; $p_{II,IV}=0,0015$; $p_{II,V}=0,4661$; $p_{III,IV}=0,0229$; $p_{III,V}=0,8558$; $p_{IV,V}=0,0003$					
Край печінки нижче підребір'я					
До 2,5 см	31 (100)	17 (51,5)	28 (46,6)	29 (100)	15 (48,3)
Понад 2,5 см*	0 $\pm$ 1,7	14 (42,4)	29 (48,3)	0 $\pm$ 1,8	15 (48,3)
Усього*	31 (100)	31 (93,9)	57 (95,0)	29 (100)	30 (96,7)

Продовження табл.3.2

1		2	3	4	5	6
*$p_{I,II}=0,0003$; $p_{I,III}=0,0001$; $p_{I,IV}=1,0000$; $p_{I,V}=0,0001$; $p_{II,III}=0,5799$; $p_{II,IV}=0,0004$; $p_{II,V}=0,6313$; $p_{III,IV}=0,0001$; $p_{III,V}=1,0000$; $p_{IV,V}=0,0001$						
Край селезінки нижче підребір'я						
До 1,5 см		28 (90,3)	18 (54,5)	28 (46,6)	26 (89,6)	14 (45,1)
Понад 1,5 см*		0±1,7	15 (45,4)	32 (53,3)	0±1,8	17 (54,8)
Усього		28 (90,3)	33 (100)	60 9100)	26 (89,6)	31 (100)
*$p_{I,II}=0,0002$; $p_{I,III}=0,0001$; $p_{I,IV}=1,0000$; $p_{I,V}=0,00001$; $p_{II,III}=0,4623$; $p_{II,IV}=0,0002$; $p_{II,V}=0,4744$, $p_{III,IV}=0,0001$; $p_{III,V}=0,8565$; $p_{IV,V}=0,0001$						
Тонзиліт	Фолікулярний	17 (54,8)	16 (48,4)	28 (46,6)	17 (58,6)	16 (51,6)
	Лакунарний*	0±1,7	14 (42,4)	28 (46,6)	0±1,8	14 (45,1)
	Усього	17 (54,8)	30 (90,9)	56 (93,3)	17 (58,6)	30 (96,7)
*$p_{I,II}=0,0003$; $p_{I,III}=0,0001$; $p_{I,IV}=1,0000$; $p_{I,V}=0,0002$; $p_{II,III}=0,7113$; $p_{II,IV}=0,0004$; $p_{II,V}=0,8096$; $p_{III,IV}=0,0001$; $p_{III,V}=0,8565$; $p_{IV,V}=0,0003$						
Симптоми інтоксикації						
Помірно виражені		30 (96,7)	18 (54,5)	27 (45,0)	28 (96,5)	12 (38,7)
Дуже виражені*		1 (3,2)	13 (39,3)	29 (48,3)	1 (3,4)	16 (51,6)
Усього		31 (100)	31 (93,9)	56 (93,3)	29 (100)	28 (90,3)
*$p_{I,II}=0,0009$; $p_{I,III}=0,0001$; $p_{I,IV}=1,0000$; $p_{I,V}=0,0001$; $p_{II,III}=0,4059$; $p_{II,IV}=0,0008$; $p_{II,V}=0,3384$; $p_{III,IV}=0,0001$; $p_{III,V}=0,7868$; $p_{IV,V}=0,0001$						

Під час госпіталізації у 17 (54,8%) дітей I групи, у 30 (90,9%) дітей II групи, у 56 (93,3%) дітей III групи, у 17 (58,6%) дітей IV групи та у 30 (96,7%) дітей V групи відмічалися прояви тонзиліту. Можна стверджувати, що тонзиліт при інфекційному моновірусі на ранніх етапах хвороби діагностується від 54 до 96%. Виразна гіперемія слизової оболонки навколо зіву була присутня дітям усіх груп спостереження. Але нами встановлено, що майже у половини (42 – 47%) дітей II, III та V груп відмічалось більш виразні

прояви запального місцевого процесу у вигляді гнійних нашарувань у лакунах мигдаликів.

Таким чином, визначено, що клінічні прояви інфекційного мононуклеозу з одного боку, дуже типові, з іншого боку, мають різну частоту клінічних ознак залежно від супутньої бактеріальної мікрофлори носо – та ротоглотки. Агравация клінічних симптомів притаманні більш дітям, які мають: 1) ізольований *Streptococcus pyogenes* (III група) та 2) мікст флору *E.coli* або *Staphylococcus aureus* в комбінації з *Streptococcus pyogenes* (II та V групи).

Таблиця 3.3

**Характеристика клінічних симптомів інфекційного мононуклеозу
залежно від присутності або відсутності *Streptococcus pyogenes* в носо –
ротоглотці, (абс., %)**

Симптом	Групи спостереження		p
	I та IV (n=60)	II, III та V (n=124)	
1	2	3	4
Субфебрильна температура	53 (88,3)	60 (48,3)	0,0001
Фебрильна температура	2 (3,3)	62 (50,0)	0,0001
Збільшення підчелюстних та шийних лімфатичних вузлів до 2 см	60 (100)	64 (51,6)	0,0001
Збільшення підчелюстних та шийних лімфатичних вузлів понад 2 см	0±1,3	56 (45,1)	0,0001
Збільшення пахових та пахових лімфатичних вузлів до 1,5 см	54 (90,0)	64 (51,6)	0,0001
Збільшення пахових та пахових лімфатичних вузлів понад 1,5 см	0±1,3	52 (41,9)	0,0001
Край печінки нижче підребір'я до 2,5 см	60 (100)	60 (48,3)	0,0001

Продовження табл. 3.3

1	2	3	4
Край печінки нижче підребір'я понад 2,5 см	0±1,3	58 (46,7)	0,0001
Край селезінки нижче підребір'я до 1,5 см	54 (90,0)	61 (49,1)	0,0001
Край селезінки нижче підребір'я понад 1,5 см	0±1,3	64 (51,6)	0,0001
Фолікулярний тонзиліт	34 (56,6)	60 (48,3)	0,3103
Лакунарний тонзиліт	0±1,3	56 (45,1)	0,0001
Помірно виражені симптоми інтоксикації	58 (96,6)	57 (45,9)	0,0001
Сильно виражені симптоми інтоксикації	2 (3,3)	58 (46,7)	0,0001

Оскільки результатами статистичної характеристики частоти клінічних симптомів та їх розбіжностей серед груп спостереження залежало від наявності в носо – і ротоглотці *Streptococcus pyogenes* (табл.3.1), ми провели ще один крок аналізу – порівняння клінічних симптомів у дітей з ізолюваною або мікст-колонізацією носо- та ротоглотки *Streptococcus pyogenes* (II, III та V групи спостереження) та без *Streptococcus pyogenes* (I та IV групи спостереження) (табл. 3.3).

Доведено статистично значуще збільшення частоти агравації клінічних симптомів у дітей хворих на інфекційний мононуклеоз з наявністю збудника в носоротоглотці ізолюваного *Streptococcus pyogenes* або мікст флори *E.coli* або *Staphilococcus aureus* в комбінації з *Streptococcus pyogenes*. Тому з метою прогнозування та видокремлення факторів ризику більш тяжкого перебігу інфекційного мононуклеозу у дітей було застосовано логістичний регресійний аналіз із використанням ВР (відносний ризик) та його ДІ (довірчий інтервал) (табл.3.4).

**Відносний ризик маніфестації клінічних симптомів інфекційного
мононуклеозу залежно від наявності *Streptococcus pyogenes* в
носо- та ротоглотці, (абс., %)**

Симптом	Групи спостереження		р
	ВР	95% ДІ	
1	2	3	4
Фебрильна температура	15,0	3,8 –59,2	0,0001
Збільшення підчелюстних та шийних лімфатичних вузлів понад 2 см	27,0	3,8–191,0	0,0009
Збільшення пахових та пахових лімфатичних вузлів понад 1,5 см	25,2	3,6–177,6	0,0012
Край печінки нижче підребір'я понад 2,5 см	28,0	3,9–197,9	0,0008
Край селезінки нижче підребір'я понад 1,5 см	30,9	4,4–217,9	0,0006
Лакунарний тонзиліт	27,0	3,8 -191,0	0,0009
Сильно виражені симптоми інтоксикації	28,0	3,9– 197,7	0,0008

Найбільш високим відносним ризиком володіє клінічний симптом – «збільшення селезінки» (ВР=31), якщо діти мають *Streptococcus pyogenes*, наступними симптомами є «виражена інтоксикація» та «збільшення печінки»- у 28 разів вище, ніж у дітей, хто не має *Streptococcus pyogenes*, «Лакунарний тонзиліт» та «збільшення підчелюстних та шийних лімфатичних вузлів понад 2 см» підвищуються у 27 разів. Збільшення пахових та пахових лімфатичних вузлів понад 1,5 см реєструється у 25 разів частіше у дітей з ізольованим або мікс-комбінованим *Streptococcus pyogenes*, і осанній симтом «фебрильна температура» спостерігається у 15 разів частіше. Отже статистичним аналізом доведено, що наявність в рото глотці ізольованого або мікс-комбінованого з іншою флорою (*E.coli* або *Staphilococcus aureus*) *Streptococcus pyogenes* зменшує імунну активність, активується ВЕБ та

«привносить» свій вклад в запальну відповідь макроорганізму, що призводить до більш тяжкого перебігу ІМ.

Отримані дані достовірної різниці частоти виразності клінічних симптомів ІМ по групах спостереження.

Оскільки остаточною метою стаціонарного лікування ІМ є стабілізація загального стану пацієнта, відсутність клінічних проявів та лабораторних проявів запалення, нами проведено аналіз тривалості госпіталізацій у дітей. Медіаною госпіталізації було 9 діб, то для аналізу ми обрали показник до 9 днів (включно) та понад 9 діб (рис.3.1).

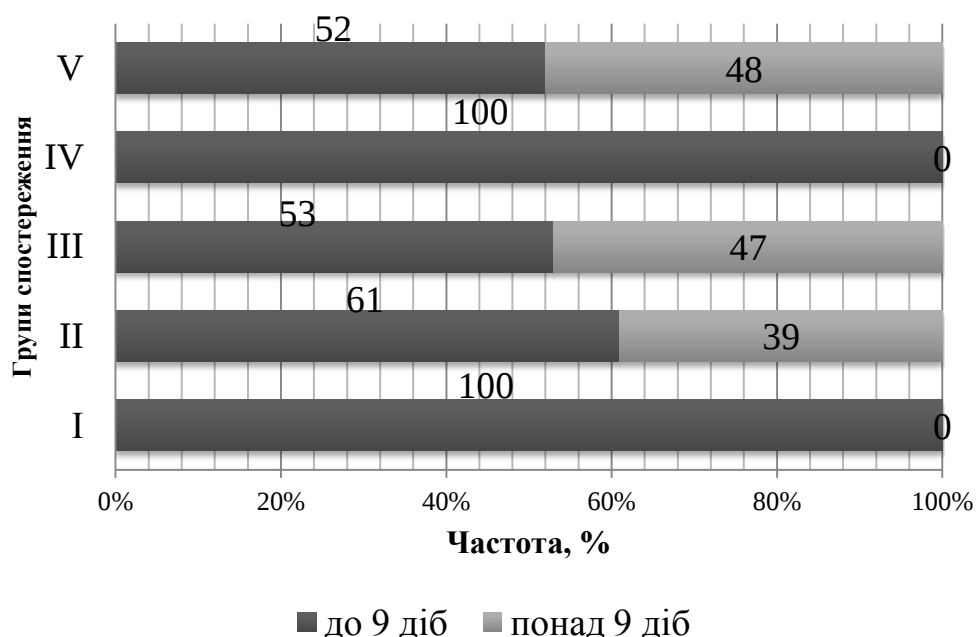


Рис.3.1. Співвідношення частоти госпіталізації ($\leq$ та $>$ 9 діб) у дітей з інфекційним мононуклеозом по групах спостереження

Всі діти I та IV групи спостереження перебували в стаціонарі не більше за 9 діб.

Від 39% до 48% дітей з більш виразними клінічними проявами та такі, хто мав *Streptococcus pyogenes* в носоротоглотці (ізолювано обо як мікст-флору з *E.coli* або *Staphilococcus aureus*), перебували у стаціонарі понад 9 діб. Аналіз співвідношення термінів госпіталізації проведено окремо у дітей з колонізацією *Streptococcus pyogenes* (II, III та V групи спостереження) та без

Streptococcus pyogenes (I та IV групи спостереження), також розраховано ВР з 95% ДІ для нього (рис. 3.2).

Частота госпіталізацій понад 9 діб була притаманна 45% дітям із колонізацією *Streptococcus pyogenes* носо- і ротоглотки ($p=0,0001$).

ВР тривалості госпіталізації понад 9 діб збільшується у 27 разів (95% ДІ 3,8 -191,0, $p=0,0009$), якщо дитина має колонізацію носо і рото глотки *Streptococcus pyogenes*.

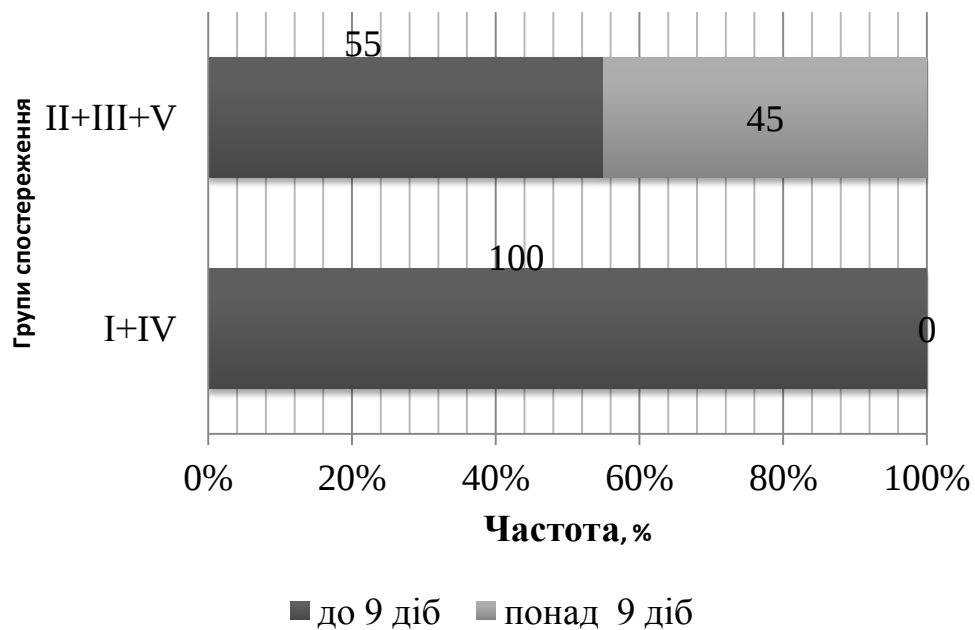


Рис.3.2. Співвідношення частоти госпіталізації ($\leq$ та $>$ 9 діб) у дітей з інфекційним мононуклеозом по групах спостереження залежно від *Streptococcus pyogenes* носо- та ротоглотки

На нашу думку, санація *Streptococcus pyogenes* зможе зменшити клінічні прояви ІМ та знизити частоту госпіталізації, що покращить якість життя пацієнтів та зменшить витрати на лікування.

3.2 Загально-лабораторні показники хворих залежно від мікрофлори носо- та рото глотки.

Забір крові задля дослідження показників загального аналізу крові проводили в гострий період захворювання – на пешу добу госпіталізації та у період реконвалесценції у часовий період від 8 до 14 доби госпіталізації (перед випискою дітей). Перший етап аналізу загального клінічного аналізу крові складався із порівняння його показників серед дітей усіх груп спостереження у гострий період (табл.3.5). Застосовували багатofакторний аналіз для множинного порівняння.

Достовірні зміни з боку клінічного аналізу крові було визначено в гострий період інфекційного моноклеозу серед показників «червоної крові» (еритроцити), «білої крові» (лейкоцити, сегментоядерні нейтрофіли, лімфоцити), які залежали від мікробного пейзажу носо- і ротоглотки.

Таблиця 3.5

Характеристика показників периферичної крові у дітей груп спостереження у гострий період хвороби,

Me (min; max)

Показник	Групи спостереження				
	I (n=31)	II (n=33)	III (n=60)	IV (n=29)	V (n=31)
Еритроцити, $10^{12}/л$	4,3 (3,9; 5,2)	4,2 (3,6; 4,9)	4,2 (3,6; 5,6)	4,4 (3,9; 5,2)	4,4 (3,6; 5,6)
Kruskal-Wallis test: H (4, N= 184) =10,58210 p =0,0317					
Гемоглобін, г/л	130 (114; 144)	125 (108; 140)	125 (108; 140)	129 (114; 144)	125 (108; 135)
Kruskal-Wallis test: H (4, N= 184) =6,972203 p =0,1374					
Лейкоцити, $10^9/л$	8,9 (5,6; 17,5)	13 (4,5; 26)	13 (4,5; 26)	8 (5,6; 11)	10 (4,5; 14)

Продовження табл.3.5.

Kruskal-Wallis test: $H(4, N=184)=12,94635$ $p=0,0115$					
ШОЕ, мм/час	15 (6; 23)	20 (7; 45)	20,5 (7; 45)	8 (4; 12)	15 (2; 32)
Kruskal-Wallis test: $H(4, N=184)=29,34772$ $p=0,0001$					
Паличкоядерні нейтрофіли, %	2 (0; 8)	2 (0; 7)	1 (0; 8)	2 (0; 6)	1 (0; 2)
Kruskal-Wallis test: $H(4, N=184)=7,604033$ $p=0,1072$					
Сегментоядерні Нейтрофіли, %	33 (19; 56)	38 (15; 85)	60 (15; 85)	38 (26; 50)	60 (40; 80)
Kruskal-Wallis test: $H(4, N=184)=38,74822$ $p=0,0001$					
Лімфоцити, %	58 (39; 68)	55 (5; 71)	28,5 (5; 71)	58 (45; 65)	32 (18; 58)
Kruskal-Wallis test: $H(4, N=184)=30,29825$ $p=0,0001$					
Еозінофіли, %	1 (0; 4)	1 (0; 4)	1 (0; 4)	1 (0; 3)	1 (0; 3)
Kruskal-Wallis test: $H(4, N=184)=1,432058$ $p=0,8386$					
Моноцити, %	4 (0; 11)	7 (1; 14)	7 (1; 14)	3 (0; 7)	2 (0; 8)
Kruskal-Wallis test: $H(4, N=184)=4,159195$ $p=0,3849$					
Антипові мононуклеари, %	3 (0; 10)	4 (0; 10)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 7)
Kruskal-Wallis test: $H(4, N=184)=9,159862$ $p=0,9223$					

Другим етапом аналізу обрано критерій Wilcoxon для порівняння загальної реактивності у дітей з інфекційним мононуклеозом під час гострої фази захворювання та у період реконвалесценції залежновід окремо визначеного мікробного пейзажу носо- та ротоглотки по групах спостереження (табл.3.6 – 3.9).

Характеристика показників клінічного аналізу крові у дітей І групи спостереження під час гострої фази інфекційного мононуклеозу та у період реконвалесценції.

Показник	І група		Wilcoxon test, p
	Гострий період (n=31)	Період реконвалесценції (n=31)	
Еритроцити, $10^{12}/л$	4,3 (3,9; 5,2)	4,3 (3,9; 5,2)	1,0000
Гемоглобін, г/л	130 (114; 144)	129 (112; 144)	0,9554
Лейкоцити, $10^9/л$	8,9 (5,6; 17,5)	7,8 (5,6; 17,5)	0,0392
ШОЕ, мм/год	15 (6; 23)	8 (4; 12)	0,0001
Паличкоядерні нейтрофіли, %	2 (0; 8)	2 (0; 6)	0,8121
Сегментоядерні Нейтрофіли, %	33 (19; 56)	38 (26; 50)	0,0059
Лімфоцити, %	58 (39; 68)	58 (45; 65)	0,3930
Еозінофіли, %	1 (0; 4)	1 (0; 3)	0,6954
Моноцити, %	4 (0; 11)	3 (0; 7)	0,0059
Антипові мононуклеари, %	3 (0; 10)	0 (0; 0)	0,0001

У дітей з ізольованою колонізацією *Staphylococcus aureus* носо- та ротоглотки спостерігалось достовірне зменшення загальної кількості лейкоцитів, ШОЕ, мононуклеарів та атипівих мононуклеарів із збільшенням сегментоядерних нейтрофілів у періоді реконвалесценції. Проведено

порівняння показників загального аналізу крові у дітей II групи спостереження з інфекційним мононуклеозом під час гострої фази захворювання та у період реконвалесценції (табл.3.7).

Таблиця 3.7

Характеристика показників клінічного аналізу крові у дітей II групи спостереження під час гострої фази інфекційного мононуклеозу та у період реконвалесценції.

Показник	II група		Wilcoxon test, p
	Гострий період (n=33)	Період реконвалесценції (n=33)	
Еритроцити, $10^{12}/л$	4,2 (3,6; 4,9)	4,2 (3,6; 5,0)	0,7792
Гемоглобін, г/л	125 (108; 140)	126 (112; 140)	0,9593
Лейкоцити, $10^9/л$	13 (4,5; 26)	10,0 (4,5; 18)	0,0982
ШОЕ, мм/год	20 (7; 45)	14 (5; 22)	0,0010
Паличкоядерні нейтрофіли, %	2 (0; 7)	2 (1; 4)	0,2398
Сегментоядерні Нейтрофіли,%	38 (15; 85)	45 (25; 70)	0,3649
Лімфоцити,%	55 (5; 71)	50 (24; 65)	0,6372
Еозінофіли, %	1 (0; 4)	1 (0; 4)	0,2398
Моноцити,%	7 (1; 14)	2 (0; 9)	0,0002
Антипові мононуклеари, %	4 (0; 10)	0 (0; 6)	0,0007

Характеристика показників клінічного аналізу крові у дітей III групи спостереження під час гострої фази інфекційного мононуклеозу та у період реконвалесценції.

Показник	III група		Wilcoxon test, p
	Гострий період (n=60)	Період реконвалесценції (n=60)	
Еритроцити, $10^{12}/л$	4,2 (3,6; 5,6)	4,3 (3,6; 5,6)	0,7917
Гемоглобін, г/л	125 (108; 140)	125 (108; 140)	0,8445
Лейкоцити, $10^9/л$	13 (4,5; 26)	9,3 (4,5; 18)	0,0016
ШОЕ, мм/год	20,5 (7; 45)	15 (2; 32)	0,0001
Паличкоядерні нейтрофіли, %	1 (0; 8)	1 (0; 4)	0,6027
Сегментоядерні Нейтрофіли, %	60 (15; 85)	51 (25; 80)	0,7201
Лімфоцити, %	28,5 (5; 71)	45 (18; 65)	0,3778
Еозінофіли, %	1 (0; 4)	1 (0; 4)	0,0589
Моноцити, %	7 (1; 14)	2 (0; 9)	0,0001
Антипові мононуклеари, %	0 (0; 0)	1 (0; 7)	0,0001

У дітей з мікст колонізацією *Streptococcus pyogenes* та *Staphylococcus aureus* носо- та ротоглотки спостерігалось достовірне зменшення загальної кількості лейкоцитів, ШОЕ, мононуклеарів та атипівих мононуклеарів без збільшення сегментоядерних нейтрофілів, у порівнянні із дітьми I групи, в

період реконвалесценції. Проведено порівняння показників загального аналізу крові у дітей III групи спостереження з інфекційним мононуклеозом під час гострої фази захворювання та у період реконвалесценції (табл.3.8).

Таблиця 3.9

Характеристика показників клінічного аналізу крові у дітей IV групи спостереження під час гострої фази інфекційного мононуклеозу та у період реконвалесценції.

Показник	IV група		Wilcoxon test, p
	Гострий період (n=29)	Період реконвалесценції (n=29)	
Еритроцити, $10^{12}/л$	4,4 (3,9; 5,2)	4,4 (3,0; 5,0)	0,8049
Гемоглобін, г/л	129 (114; 144)	128 (110; 144)	0,7341
Лейкоцити, $10^9/л$	8 (5,6; 11)	8 (5,6; 9,6)	0,0034
ШОЕ, мм/год	8 (4; 12)	8 (4; 10)	0,0001
Паличкоядерні нейтрофіли, %	2 (0; 6)	1 (0; 6)	0,5367
Сегментоядерні Нейтрофіли,%	38 (26; 50)	36 (25; 50)	0,0109
Лімфоцити,%	58 (45; 65)	58 (40; 65)	0,2786
Еозінофіли, %	1 (0; 3)	1 (0; 5)	0,6995
Моноцити,%	3 (0; 7)	3 (0; 8)	0,0120
Антипові мононуклеари, %	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0,0001

У дітей зіольованою колонізацією *Streptococci spyogenes* носо- та ротоглотки спостерігалось достовірне зменшення загальної кількості лейкоцитів, ШОЕ, мононуклеарів та атипових мононуклеарів без збільшення сегментоядерних нейтрофілів, у порівнянні із дітьми I групи (колонізацією *Staphylococcus aureus* носо- та ротоглотки) у період реконвалесценції. Проведено порівняння показників загального клінічного аналізу крові у дітей IV групи спостереження з ІМ під час гострої фази захворювання та у період реконвалесценції (табл.3.9).

У дітей с іольованою колонізацією *E.coli* носо- та ротоглотки спостерігалось достовірне зменшення загальної кількості лейкоцитів, ШОЕ, збільшення сегментоядерних нейтрофілів (на відміну від дітей I, II та III груп спостереження), мононуклеарів та атипових мононуклеарів в період реконвалесценції. Проведено порівняння показників загального клінічного аналізу крові у дітей V групи спостереження з інфекційним мононуклеозом під час гострої фази захворювання та у період реконвалесценції (табл.3.10).

Таблиця 3.10

Характеристика показників клінічного аналізу крові у дітей V групи спостереження під час гострої фази інфекційного мононуклеозу та у період реконвалесценції.

Показник	V група		Wilcoxon test, p
	Гострий період (n=31)	Період реконвалесценції (n=31)	
Еритроцити, $10^{12}/л$	4,4 (3,6; 5,6)	4,4 (3,6; 5,6)	0,9220
Гемоглобін, г/л	125 (108; 135)	125 (100; 140)	0,8121
Лейкоцити, $10^9/л$	10 (4,5; 14)	10 (4,0; 13)	0,0097

Продовження табл.3.10.

ШОЕ, мм/год	15 (2; 32)	15 (2; 22)	0,0001
Паличкоядерні нейтрофіли, %	1 (0; 2)	1 (0; 3)	0,8999
Сегментоядерні Нейтрофіли, %	60 (40; 80)	60 (40; 72)	0,4009
Лімфоцити, %	32 (18; 58)	40 (18; 57)	0,36269
Еозінофіли, %	1 (0; 3)	1 (0; 3)	0,0940
Моноцити, %	2 (0; 8)	2 (0; 8)	0,0020
Атипові мононуклеари, %	0 (0; 7)	0 (0; 8)	0,0153

У дітей з мікст колонізацією *E.coli* та *Streptococcus pyogenes* носо- та ротоглотки спостерігалось достовірне зменшення загальної кількості лейкоцитів, ШОЕ, мононуклеарів та атипових мононуклеарів в період реконвалесценції.

Отже, залежно від мікробного пейзажу носо- і ротоглотки отримано різні варіанти змін клінічного аналізу крові у дітей в період реконвалесценції ІМ. Остаточний багатофакторний аналіз наведено в табл.3.11.

Характеристика клінічного аналізу крові у дітей груп спостереження у період реконвалесценції хвороби, Me (min; max)

Показник	Групи спостереження				
	I (n=31)	II (n=33)	III (n=60)	IV (n=29)	V (n=31)
1	2	3	4	5	6
Еритроцити, 10 ¹² /л	4,3 (3,9; 5,2)	4,2 (3,6; 5,0)	4,3 (3,6; 5,6)	4,4 (3,0; 5,0)	4,4 (3,6; 5,6)
Kruskal-Wallis test: H (4, N= 184) =8,129621 p =0,0869					
Гемоглобін, г/л	129 (112; 144)	126 (112; 140)	125 (108; 140)	128 (110; 144)	125 (100; 140)
Kruskal-Wallis test: H (4, N= 184) =7,811594 p =0,0987					
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	7,8 (5,6; 17,5)	10,0 (4,5; 18)	9,3 (4,5; 18)	8 (5,6; 9,6)	10 (4,0; 13)
Kruskal-Wallis test: H (4, N= 184) =12,92555 p = 0,0116					
ШОЕ, мм/год	8 (4; 12)	14 (5; 22)	15 (2; 32)	8 (4; 10)	15 (2; 22)
Kruskal-Wallis test: H (4, N= 184) =59,00178 p = 0,0001					
Паличкоядерні нейтрофіли, %	2 (0; 6)	2 (1; 4)	1 (0; 4)	1 (0; 6)	1 (0; 3)
Kruskal-Wallis test: H (4, N= 184) =3,110627 p =0,5395					
Сегментоядерні Нейтрофіли,%	38 (26; 50)	45 (25; 70)	51 (25; 80)	36 (25; 50)	60 (40; 72)
Kruskal-Wallis test: H (4, N= 184) =64,23191 p = 0,0001					
Лімфоцити,%	58 (45; 65)	50 (24; 65)	45 (18; 65)	58 (40; 65)	40 (18; 57)
Kruskal-Wallis test: H (4, N= 184) =54,55877 p = 0,0001					
Еозінофіли, %	1 (0; 3)	1 (0; 4)	1 (0; 4)	1 (0; 5)	1 (0; 3)
Kruskal-Wallis test: H (4, N= 184) =6,747136 p =0,1499					

1	2	3	4	5	6
Моноцити, %	3 (0; 7)	2 (0; 9)	2 (0; 9)	3 (0; 8)	2 (0; 8)
Kruskal-Wallis test: $H(4, N=184) = 0,2830247$ $p = 0,9909$					
Атипові мононуклеари, %	0 (0; 0)	0 (0; 6)	1 (0; 7)	0 (0; 0)	0 (0; 8)
Kruskal-Wallis test: $H(4, N=184) = 42,92343$ $p = 0,0001$					

Як і в гострий перебіг інфекційного мононуклеозу, в період реконвалесценції відбувалися різні достовірні зміни по групах спостереження—зміни лейкоцитів, ШОЕ, сегментоядерних нейтрофілів, лімфоцитів. На відміну від періоду реконвалесценції (табл.3.11), окрім означених показників, в гострий період у дітей груп спостереження достовірно змінюються залежновід мікробного пейзажу носо- та ротоглотки еритроцити (табл. 3.4). Але достовірно зміни по групах спостереження відбувається в період реконвалесценції атипичних мононуклеарів залежно від мікробного пейзажу носо- та ротоглотки, що не відбувається у гострий період ІМ.

Отже, реактивність макроорганізму дітей при інфекційному мононуклеозі, як в гострий період так і в період реконвалесценції, за даними загального аналізу крові, залежить від мікробної колонізації носо- та ротоглотки, що підтверджено багатофакторним непараметричним аналізом Kruskal-Wallis.

Проведений аналіз частоти лейкоцитозу та лейкопенії по групах спостереження виявив деякі особливості.

Так, у дітей жодної групи не спостерігалася лейкопенія, а ні у гострий період захворювання, а ні під час періоду реконвалесценції.

Натомість частота лейкоцитозу була різна по групах спостереження обидва періоди – гострий та реконвалесценції (рис. 3.3).

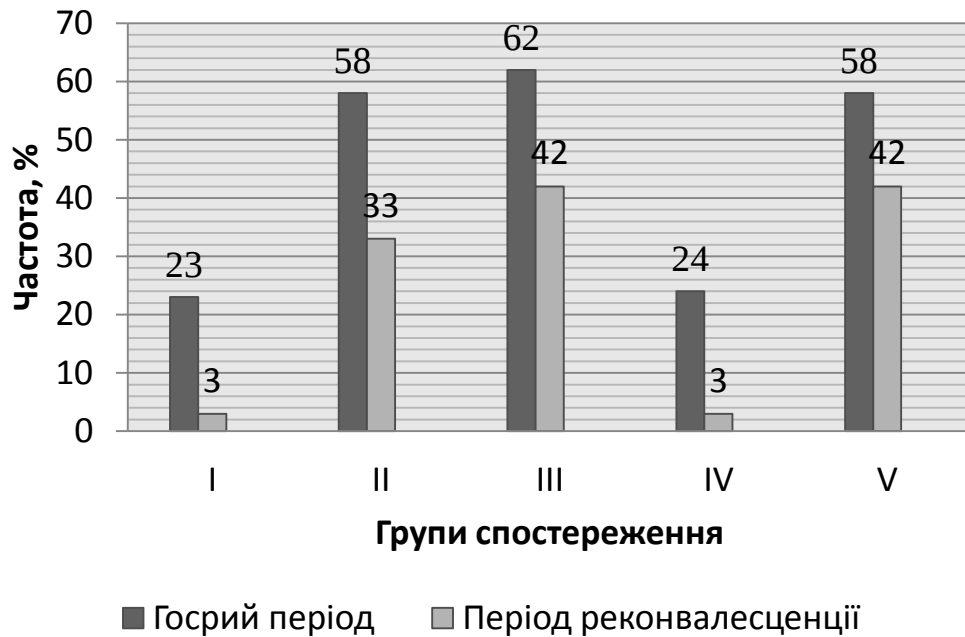


Рис. 3.3. Частота лейкоцитозу у дітей з інфекційним мононуклеозом в гострий період захворювання та у період реконвалесценції.

Гострий період ІМ у дітей характеризувався різною частотою лейкоцитозу та залежав від мікробного пейзажу носо- та ротоглотки: достовірна вищою вона зареєстрована у дітей II, III та V груп спостереження ($p_{I,II}=0,0060$; $p_{I,III}=0,0007$; $p_{I,IV}=0,9276$; $p_{I,V}=0,067$; $p_{II,III}=0,7065$; $p_{II,IV}=0,0089$; $p_{II,V}=1,0000$; $p_{III,IV}=0,0012$; $p_{III,V}=0,7121$; $p_{IV,V}=0,0098$).

Достовірно частіше лейкоцитоз зустрічається у дітей з ізольованою мікрофлорою *Streptococcus pyogenes* та при його поєднанні з *Staphylococcus aureus* або *E.Coli*. Частота лейкоцитозу у період реконвалесценції набувала зменшення у порівнянні із частотою лейкоцитозу у гострий період ІМ, але також мала статистично значущі відмінності ($p_{I,II}=0,0030$; $p_{I,III}=0,0002$; $p_{I,IV}=1,0000$; $p_{I,V}=0,0005$; $p_{II,III}=0,3964$; $p_{II,IV}=0,0039$; $p_{II,V}=0,4598$; $p_{III,IV}=0,0003$; $p_{III,V}=1,0000$; $p_{IV,V}=0,0007$). Характерним було достовірне збільшення частоти лейкоцитозу у дітей II, III та V групи спостереження у період реконвалесценції. Варто зазначити, що у них частота лейкоцитозу у період

реконвалесценції у середньому зменшувалася на 30% у порівнянні із гострим періодом захворювання, в той час, як у дітей I та IV групи, частота зменшувалася на 20%.

Тому, нами визначено відносний ризик лейкоцитозу при наявності у мікробному пейзажі носо- та рото глотки *Streptococcus pyogenes* у гострий період ІМ та у період реконвалесценції (табл.3.12).

Таблиця 3.12

Відносний ризик лейкоцитозу у дітей з інфекційним моновірусом залежновід наявності *Streptococcus pyogenes* в носоротоглотці у гострий період захворювання та у період реконвалесценції, (абс., %)

Симптом	Групи спостереження		р
	ВР	95% ДІ	
Гострий період інфекційного моновірусу			
Лейкоцитоз	2,1	1,3–3,4	0,0015
Період реконвалесценції			
Лейкоцитоз	12,1	3,1 – 48, 1	0,0004

Результатами логістичного регресійного аналізу доведено, якщо дитина має *Streptococcus pyogenes* у носоротоглотці, реакція крові у вигляді лейкоцитозу збільшується у 2,1 рази при інфекційному моновірусі у гострий період захворювання, та у 12,1 разів у період реконвалесценції. Ми пояснюємо цей факт тим, що *Streptococcus pyogenes* у разі гострої вірусної оппортуністичної інфекції, яка впливає на імунну систему, підтримує запалення татим самим збільшує тривалість захворювання (табл.3.12 та рис.3.1)

Резюме дорозділу 3:

1. У дітей із ізольованою *Streptococci pyogenes* або мікс-комбінованою (*Streptococcus pyogenes*, *E.coli* або *Staphilococcus aureus*) колонізацією носо- та рото глотки ІМ перебігає частіше із збільшенням селезінки (BP = 31), вираженими симптомами інтоксикації (BP = 28), збільшенням печінки (BP = 28), лакунарним тонзилітом (BP = 27), збільшенням підчелюстних та шийних лімфатичних вузлів понад 2 см (BP = 27), збільшенням пахових та пахових лімфатичних вузлів понад 1,5 см – (BP = 25), фебрильною температурою (BP = 15) ніж у дітей, хто не має колонізації *Streptococcus pyogenes*.
2. Тривалості госпіталізації понад 9 діб збільшується у 27 разів, якщо дитина має *Streptococci pyogenes* носо – і ротоглотки.
3. Якщо дитина має *Streptococcus pyogenes* у носо- і ротоглотці, реакція крові у вигляді лейкоцитозу збільшується у 2,1 рази при ІМ у гострий період захворювання, та у 12,1 разів у період реконвалесценції. Ми пояснюємо цей факт тим, що *Streptococcus pyogenes* у разі гострої вірусної оппортуністичної інфекції, яка впливає на імунну систему, підтримує процеси запалення татим самим збільшує тривалість захворювання

Список публікацій до розділу 3.

1. Гузь Е. В. Особенности клинической картины инфекционного мононуклеоза на современном этапе у детей / Е. В. Гузь // Медицина третьего тысячелетия : збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів, Харків, 20 січня 2016 р. / Харківський національний медичний університет. – Харків, 2016. – С. 292–294.
2. Значение микробного пейзажа ротоглотки в формировании клинического течения инфекционного мононуклеоза у детей / Е. В. Гузь, С. В. Кузнецов, М. С. Зимина, С. О. Ткаченко, Т. М. Курусь // Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією:

- матеріали Української науково-практичної конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю / під ред.: Н. І. Макєєвої, Н. П. Алексєєвої, К. К. Ярової, В. О. Головачової, Харків, 18 березня 2016 р. – Харків, 2016. – С.38–40.
3. Гузь Е. В. Клинико-иммунологические особенности инфекционного мононуклеоза у детей инфицированных стрептококком / Е. В. Гузь, И. Я. Гришина // Хист. – 2016. – Вип. 18 : Матеріали III Міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих вчених «Пріоритети та перспективи молодіжної науки», Чернівці, 6–8 квітня 2016 р. – С. 407.
 4. Возможности предварительной бактериальной расшифровки ангин при инфекционном мононуклеозе у детей / С. В. Кузнецов, М. С. Зимина, Л. А. Белоконова, С. О. Ткаченко, Е. В. Гузь // Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією : матеріали Української науково-практичної конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю, Харків, 14–15 березня 2017 р. / під ред.: Н. І. Макєєвої, Н. П. Алексєєвої, К. К. Ярової, В. О. Головачової. – Харків, 2017. – С. 108–109.
 5. Гузь Е. В. Клинико-иммунологични особености на инфекциозната мононуклеоза при деца, инфицирани със стрептококк / Е. В. Гузь // Осемнадесета национална конференция за ОПЛ и педиатри смеждународно участие, София, 19–21 май 2017. – [Б. м.], 2017. – С. 23.
 6. Гузь Е. В. Клинико – иммунопатогенетические особенности течения инфекционного мононуклеоза у детей, инфицированных стрептококком / Е. В. Гузь, С. В. Кузнецов // Коморбідні стани – міждисциплінарна проблема : матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, Харків, 19 травня 2017 року / відп. ред.: В. М. Козько. – Харків, 2017. – С. 40.
 7. Guz E. V. The role of the streptococcus in the formation of the clinical pictures of the children's infectious mononucleosis / E. V. Guz // Медицина

третього тисячоліття : збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів, Харків, 16–17 січня 2017 р. / Міністерство охорони здоров'я України, Харківський національний медичний університет. – Харків, 2017. – С. 280–281.

РОЗДІЛ 4

ХАРАКТЕРИСТИКА КЛІТИННОЇ І ГУМОРАЛЬНОЇ ЛАНОК ІМУНІТЕТУ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ІНФЕКЦІЙНИЙ МОНОНУКЛЕОЗ, ПРИ РІЗНИХ ВАРІАНТАХ МІКРОБНОГО ПЕЙЗАЖУ СЛИЗОВОЇ НОСО-І РОТОГЛОТКИ

4.1 Характеристика клітинного імунітету у дітей, хворих на інфекційний мононуклеоз

Проводили аналіз клітинні (фенотипування лімфоцитів за поверхневими маркерами CD 3+, CD 4+, CD 8+, CD22+) і гуморальної (IgA, IgM, IgG) ланок імунітету у дітей, хворих на ІМ, при різних варіантах мікробного пейзажу слизової носо- і ротоглотки в гострий період захворювання (1 - 3 день госпіталізації) та у період реконвалесценції (перед випискою дитини із стаціонару на 8 – 14 день). Показники клітинного імунітету мали розбіжності по групах спостережень в гострий період захворювання, про що свідчить графіка медіани та розподілу даних (рис.4.1 – рис.4.4).

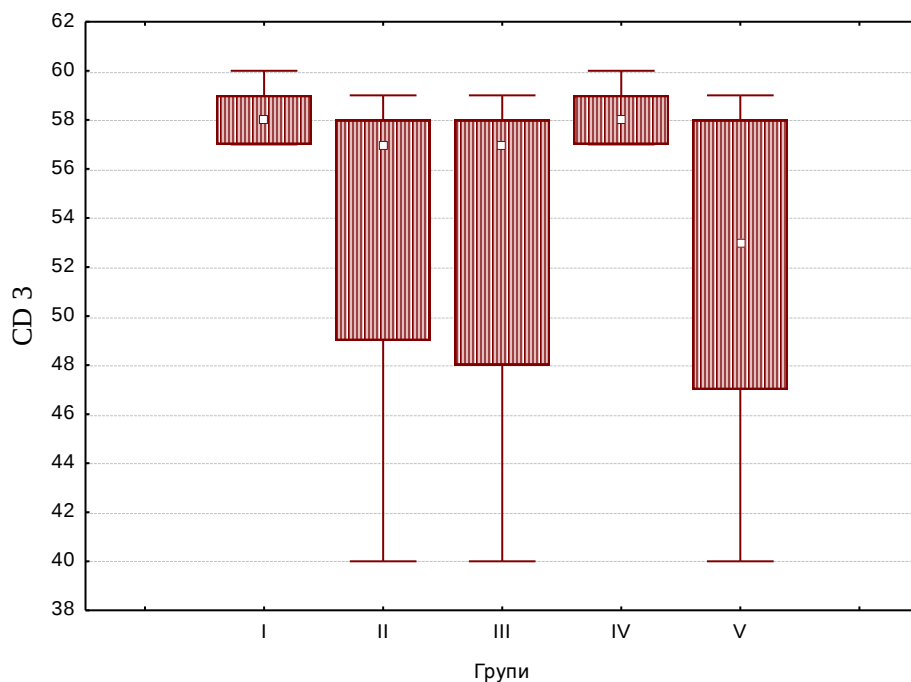


Рис.4.1. Розподіл CD 3+ по групах спостереження в гострий період ІМ.

Медіанними, мінімальними та максимальними значеннями CD 3+, % по групах спостереження були: I група – 58 (57; 60); II група - 57 (40; 59); III група – 55(40; 59); IV група – 58 (57; 60); V група – 53 (40; 59), Kruskal-Wallis test: $H(4, N=184)=44,42893$ $p=0,0001$. Отже, у дітей із *Streptococcus pyogenes*, поверхневий маркер, специфічний для всіх клітин субпопуляції Т-лімфоцитів, та такий, що формує комплекс мембранної передачі сигналу, пов'язаний з Т-клітинним рецептором, значно меншим був за мінімальними значеннями, а у дітей із сполученням *Streptococcus pyogenes* та *E.coli* – найменшим медіанним значенням.

Визначено значущі розбіжності клітинного імунітету за CD4+ під час активного гострого вірусного запального процесу.

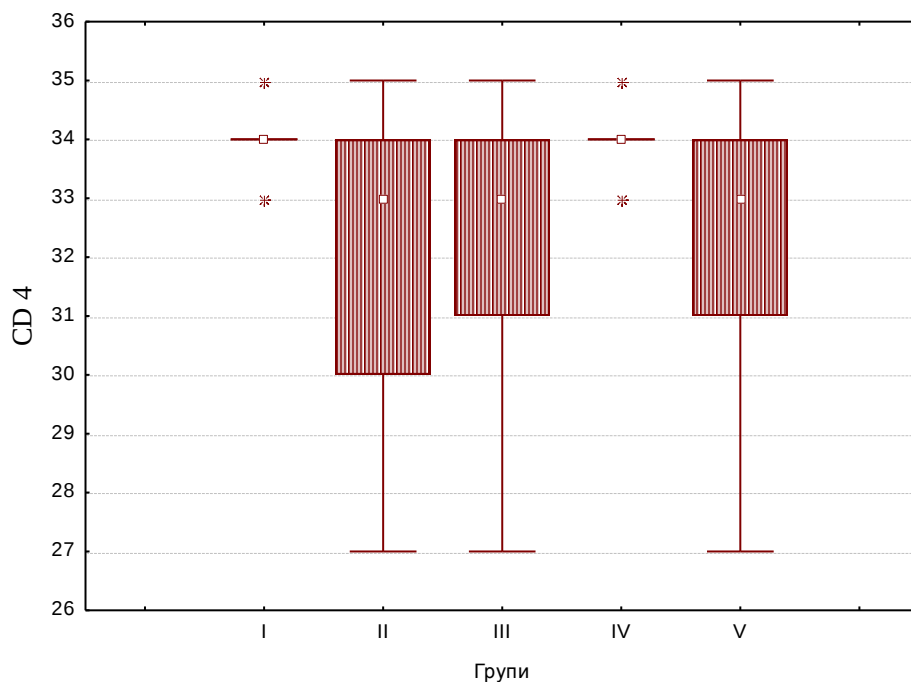


Рис.4.2. Розподіл CD4+ по групах спостереження в гострий період ІМ.

Медіанними, мінімальними та максимальними значеннями CD 4+, % (з де більшого Т-хелперів) по групах спостереження були: I група – 34 (33; 35); II група - 33 (27; 35); III група – 33 (27; 35); IV група – 34 (33; 35); V група - 33 (27; 35), Kruskal-Wallis test: $H(4, N=184)=24,01229$ $p=0,0001$.

Отже, реакція CD4+ у дітей при гострій стадії ІМ та наявністю *Streptococcus pyogenes* в носо- та рото глотці окремо або в поєднанні із іншою

флорою, впливає на імунну відповідь та демонструє зниження CD4+ лімфоцитіву них, як основний лабораторний показник вторинного імунодефіцитного стану.

Також визначено значущу розбіжність у субпопуляції Т-кілерів за CD 8+. Функція їх полягає у розпізнаванні антигену та безпосередньому контактуванні з ураженими клітинами (навіть, якщо антиген розташований внутрішньоклітинно) та цитотокисною дією на уражену клітину (рис.4.3).

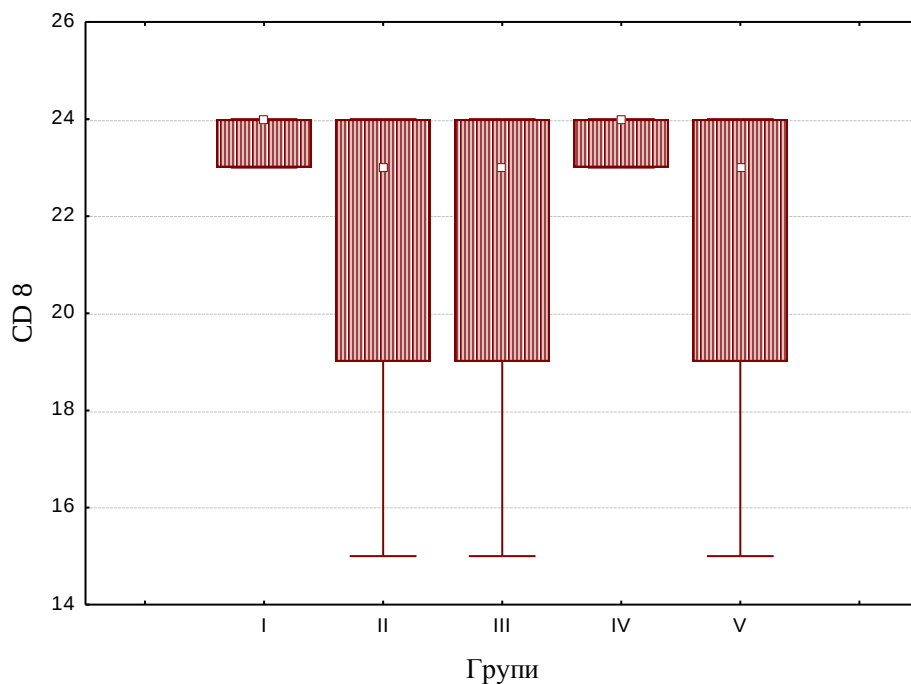


Рис.4.3. Розподіл CD8+ по групах спостереження в гострий період ІМ.

Медіанними, мінімальними та максимальними значеннями CD8+, % (здебільшого Т-кілерів) по групах спостереження були: I група – 24 (23; 24); II група - 23 (15; 24); III група – 23 (15; 24); IV група – 24 (23; 24); V група - 23 (15; 24), Kruskal-Wallis test: $H(4, N=184) = 27,91170$ $p = 0,0001$.

Аналізом продемонстровано, що можливості сформувати адаптивну імунну відповідь на раніше незнайому інфекцію, а саме ЕБВІ, у дітей із наявністю *Streptococcus pyogenes* в носо- та ротоглотці набагато менша.

Також визначено значущу різницю серед пулу CD22+ клітин, які є інгібіторним ко-рецептором В-клітинного рецептора: він знижує його чутливість і запобігає черезмірну стимуляцію клітини антигеном (рис.4.4).

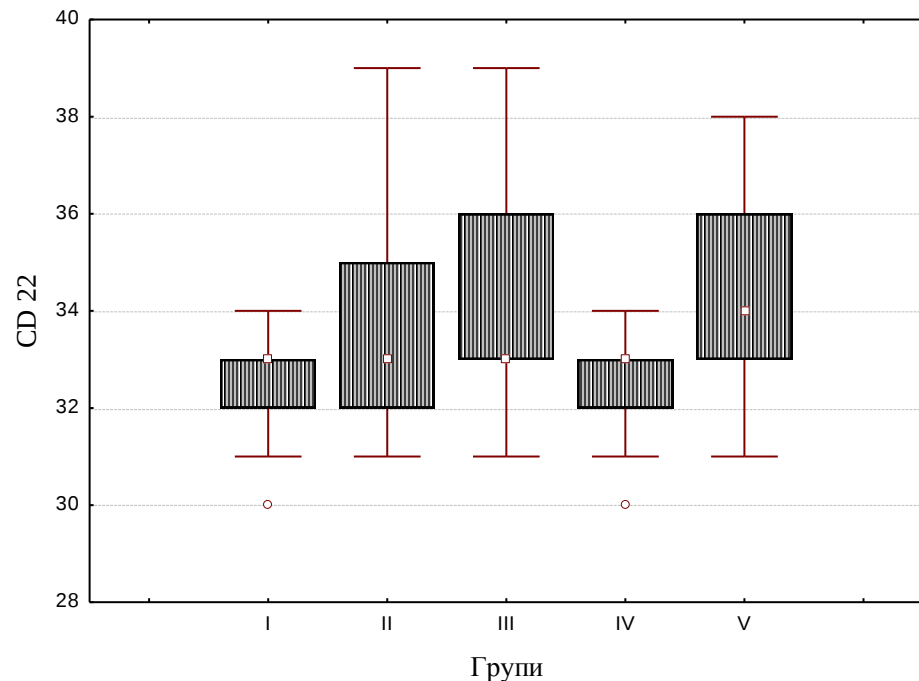


Рис.4.4. Розподіл CD 22+ по групах спостереження в гострий період ІМ.

Медіанними, мінімальними та максимальними значеннями CD 22+, % (В-клітинний рецептор) по групах спостереження були: I група – 33 (30; 34); II група - 33 (31; 39); III група – 33 (31; 39); IV група – 33 (30; 34); V група – 34 (31; 38), Kruskal-Wallis test: $H(4, N=184) = 22,74998$ $p = 0,0001$.

На відміну від CD 3⁺, CD 4⁺, CD 8⁺, у дітей з колонізацією носо- та рото глотки *Streptococcus pyogenes*, спостерігається збільшення розподілу CD 22⁺ з підвищенням максимальним значенням, що свідчить про більшу вразливість В-клітинного імунітету ВЕБ і бактеріальною флорою, тим самим поводить вірогідність тяжкого і пролонгованого перебігу ІМ.

Проведено багатофакторний аналіз показників клітинного імунітету у дітей, хворих на ІМ в період реконвалесценції по групах спостереження та у порівнянні із групою контролю (рис.4.5 – рис.4.8).

Даний аналіз проводився з метою: 1) визначення міжгрупових відмінностей показників клітинного імунітету у дітей з різним мікробним пейзажем носо- та рото глотки та 2) визначення, у яких групах

спостереження показники клітинного імунітету в період реконвалесценції наближалися до показників здорових дітей.

Медіанними, мінімальними та максимальними значеннями показників групи контролю (К) були: CD 3+ - 60 (59; 61); CD 4+ - 36 (35; 37); CD 8+ - 26 (25; 27); CD 22+ - 16 (15; 18).

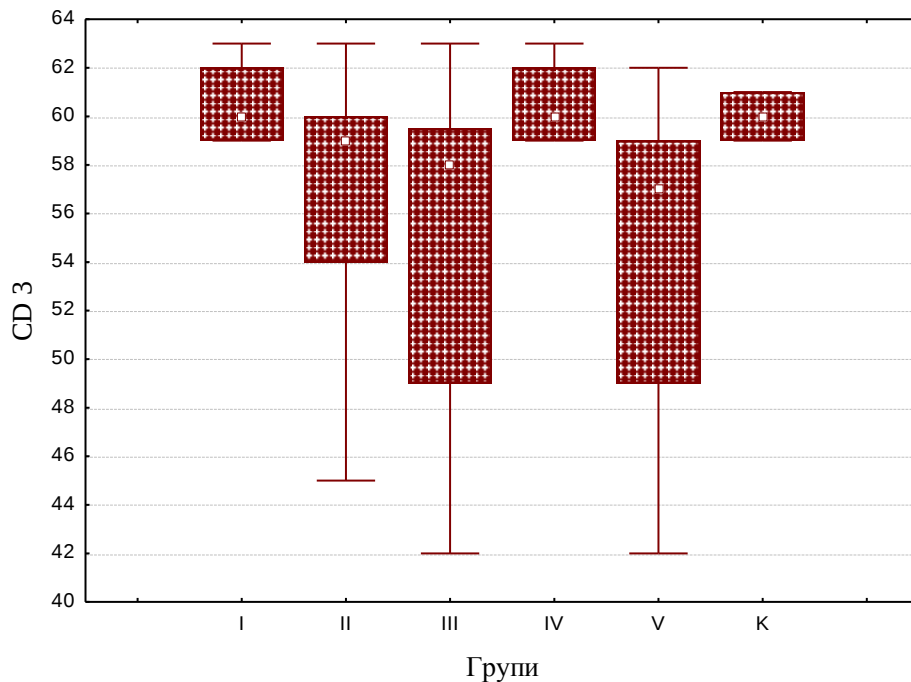


Рис.4.5. Розподіл CD3+ по групах спостереження в період реконвалесценції ІМ.

Медіанними, мінімальними та максимальними значеннями CD 3+, % по групах спостереження були: I група – 60 (59; 63); II група - 59 (45; 63); III група – 58 (42; 63); IV група – 60 (59; 63); V група - 57 (42; 62), Kruskal-Wallis test: $H(5, N=214) = 60,82329$ $p = 0,0001$.

Тобто, у дітей із *Streptococcus pyogenes* окремо або у поєднанні із іншою бактеріальною флорою, поверхневий маркер, специфічний для всіх клітин субпопуляції Т-лімфоцитів, та такий, що формує комплекс мембранної передачі сигналу, пов'язаний з Т-клітинним рецептором, не набував значень аналогічного показника контрольної групи у період реконвалесценції ІМ, особливо у дітей II та V груп спостереження, де зареєстровано найменші значення поверхневого маркера CD 3+.

Визначено достовірні розбіжності клітинного імунітету за CD4+ у період реконвалесценції ІМ (рис.4.6).

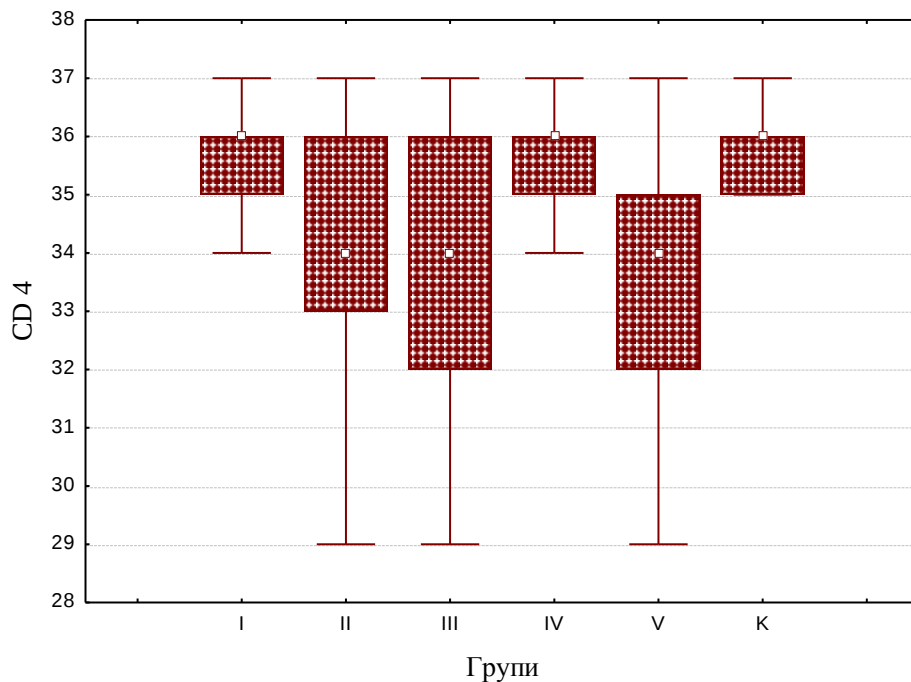


Рис.4.6. Розподіл CD4+ по групах спостереження в період реконвалесценції ІМ.

Медіанними, мінімальними та максимальними значеннями CD 4+, % по групах спостереження були: I група – 36 (34; 37); II група - 34 (29; 37); III група – 34 (29; 37); IV група – 36 (34; 37); V група - 34 (29; 37), Kruskal-Wallis test: $H(5, N=214) = 44,15635, p=0,0001$. У дітей, в яких мала місце колонізація носо- та ротоглотки *Streptococci pyogenes* (II, III та V групи) відбувалося зменшення Т-хелперної активності клітинного імунітету в період реконвалесценції та не набувала значень здорових дітей.

Визначено достовірні розбіжності клітинного імунітету за CD 8+ у період реконвалесценції ІМ з найменшими значеннями у дітей III групи (рис.4.7).

Медіанними, мінімальними та максимальними значеннями CD 8+, % (здебільшого Т-кіллерів) по групах спостереження були : I група – 25 (24; 27); II група 24 (18; 27); III група – 24 (17; 27); IV група – 25 (24; 27); V група - 23 (17; 27), Kruskal-Wallis test: $H(5, N=214) = 48,63589, p=0,0001$.

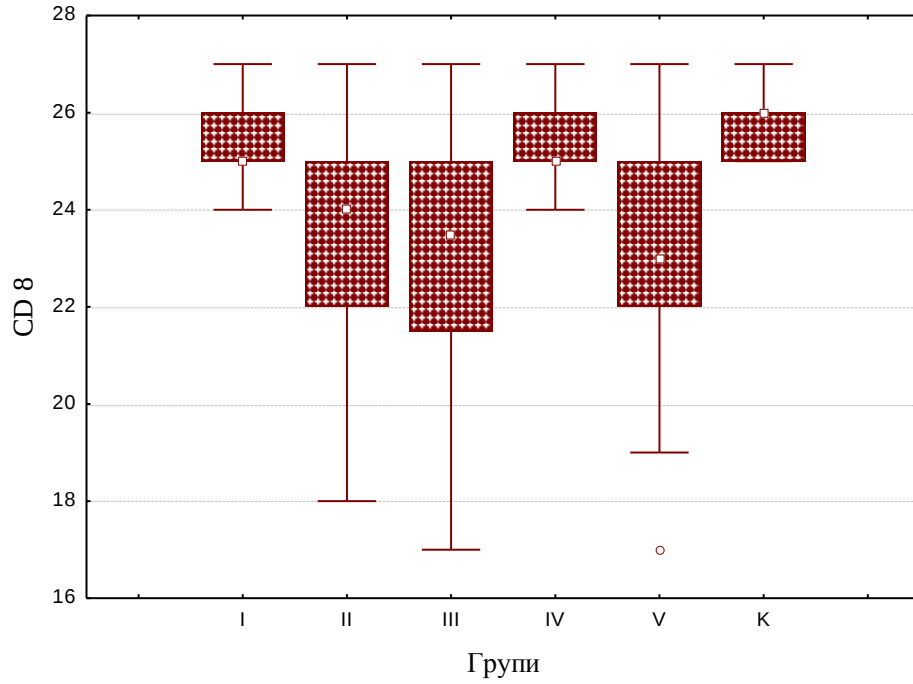


Рис.4.7. Розподіл CD8+ по групах спостереження в період реконвалесценції ІМ.

Визначено достовірні розбіжності клітинного імунітету за CD22+ у період реконвалесценції ІМ (рис.4.7).

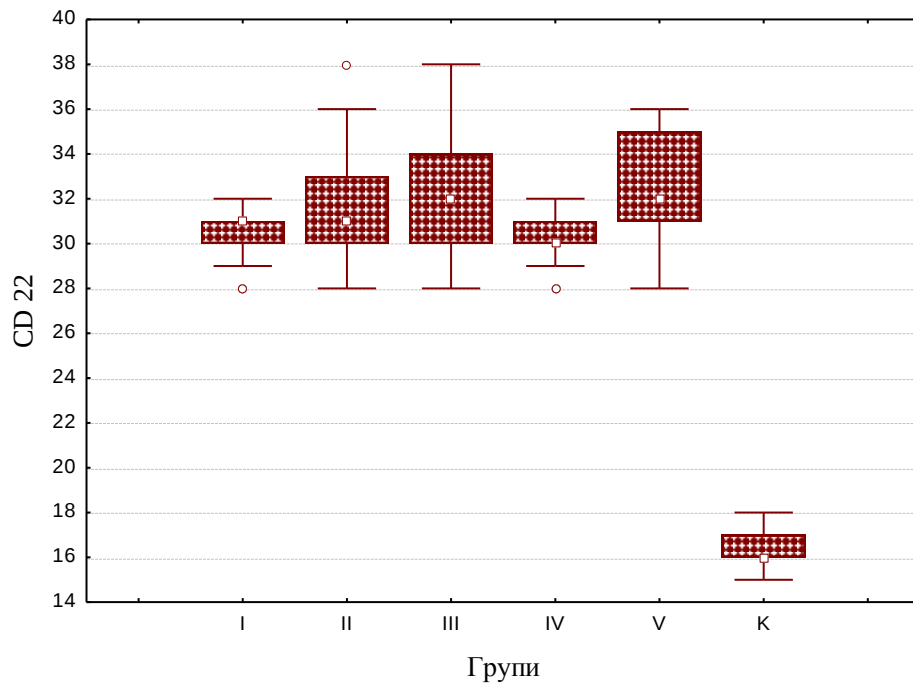


Рис.4.8. Розподіл CD22+ по групах спостереження в період реконвалесценції ІМ.

Найбільшу відмінність від показників контрольної групи набував показник CD 22+ у період реконвалесценції ІМ у всіх дітей, хто мав бактеріальну колонізацію носо- і ротоглотки.

Варто зазначити, що збільшення показника (медіани та максимального значення) клітинного імунітету спостерігалися у дітей III групи спостереження, тобто виключно з колонізацією *Streptococcus pyogenes*.

Медіанними, мінімальними та максимальними значеннями В-клітинного рецептору CD 22+, % по групах спостереження були: I група – 31 (28; 32); II група – (28; 38); III група – 32 (28; 38); IV група – 33 (28; 32); V група – 32 (28; 36), Kruskal-Wallis test: $H(5, N=214)=99,99093$, $p=0,0001$.

4.2 Характеристика гуморального імунітету у дітей, хворих на інфекційний моновірус

Аналіз гуморального імунітету визначали за рівнем концентрації імуноглобулінів (IgA, IgM, IgG) у дітей хворих на ІМ при різних варіантах мікробного пейзажу слизової носо- і ротоглотки в гострий період захворювання (1 -3 день при госпіталізації) та у період реконвалесценції (перед випискою дитини із стаціонару на 8 – 14 день)(рис.4.9 – рис.4.11).

Багатофакторним аналізом не визначено достовірних відмінностей у концентрації IgA в гострий період захворювання ІМ у дітей залежно від мікробного пейзажу носо- та ротоглотки.

Медіанними, мінімальними та максимальними значеннями IgA по групах спостереження були: I група – 1,1 (0,3; 1,8); II група - 1,3 (0,3;1,9); III група – 1,3 (0,3;2,1); IV група – 1,1 (0,3;1,8); V група – 1,3 (0,5; 2,1), Kruskal-Wallis test: $H(4, N=184)=4,062042$, $p=0,3977$.

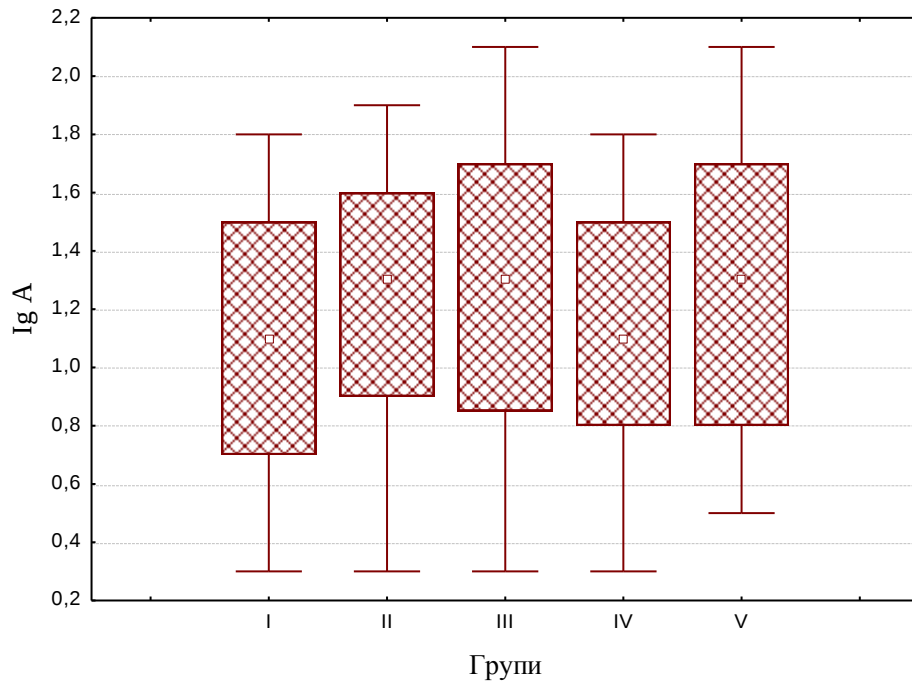


Рис.4.9. Розподіл IgA по групах спостереження в гострий період ІМ.

В гострий період захворювання ІМ визначено достовірні розбіжності по групах спостереження концентрації у сироватці крові IgM, про що свідчить графіка медіани та розподілу (рис.4.10).

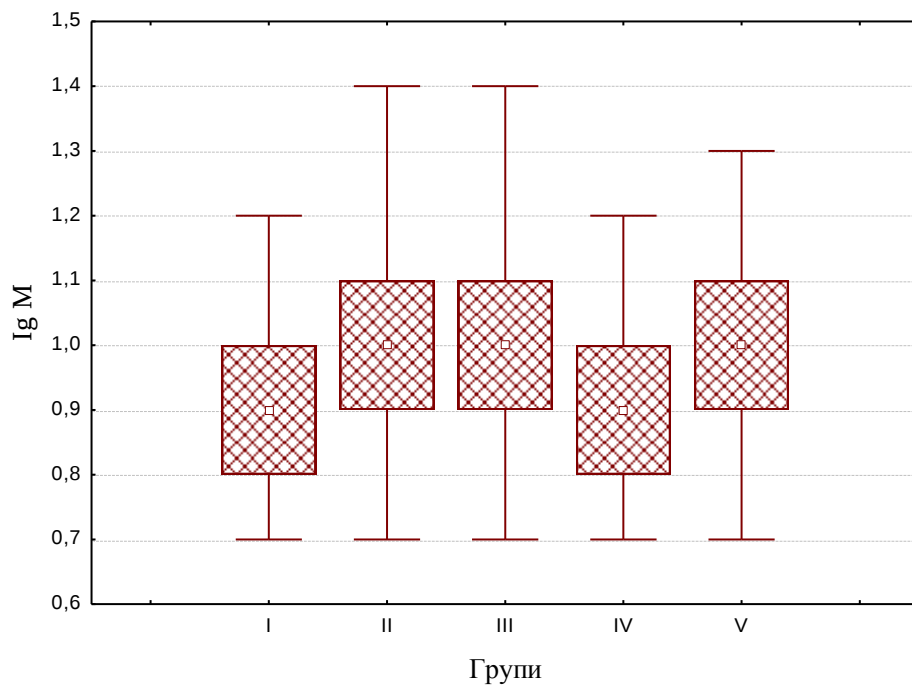


Рис.4.10. Розподіл Ig M по групах спостереження в гострий період ІМ.

Графіка розподілу Ig M демонструє збільшення максимальних значень цього показника у дітей II та III груп спостереження, та медіани у дітей II, III та V груп спостереження у порівнянні із дітьми I та IV груп.

Медіанними, мінімальними та максимальними значеннями IgM по групах спостереження були: I група – 0,9 (0,7;1,2); II група - 1,0 (0,7;1,4); III група – 1,0 (0,7; 1,1); IV група – 0,9 (0,7;1,2); V група – 1,0 (0,7; 1,3), Kruskal-Wallis test: $H(4, N = 184) = 11,28501$ $p = 0,0235$.

В гострий період захворювання ІМ визначено розподіл концентрації у сироватці крові IgG (рис.4.11).

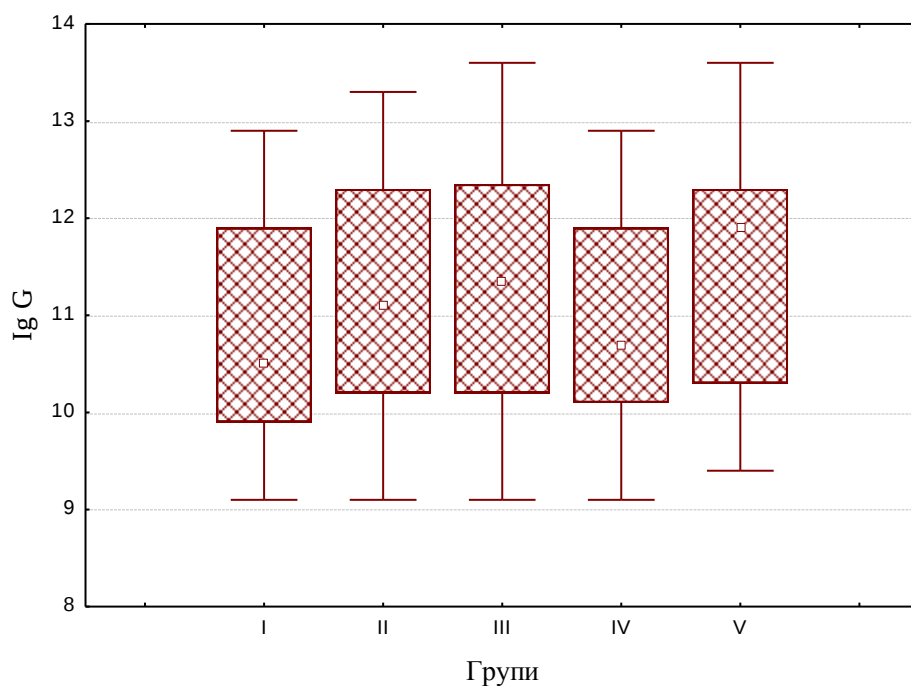


Рис.4.11. Розподіл IgG по групах спостереження в гострий період ІМ.

Медіанними, мінімальними та максимальними значеннями IgG по групах спостереження були: I група – 10,5 (9,1;12,9); II група - 11,1 (9,1;13,3); III група – 11,4 (9,1;13,6); IV група – 10,7 (9,1;12,9); V група – 11,9 (9,4; 13,6), Kruskal-Wallis test: $H(4, N = 184) = 6,226080$ $p = 0,1829$. Достовірних відмінностей у концентрації IgG в гострий період ІМ у дітей різних груп спостереження не зареєстровано.

Багатофакторний аналіз застосовували для визначення різниці концентрації IgA, Ig M, IgG у період реконвалесценції ІМ у дітей залежновід мікробного пейзажу носо- та ротоглотки.

Медіанними, мінімальними та максимальними значеннями IgA по групах спостереження були: I група – 0,5 (0,5; 0,7); II група – 0,6 (0,3; 1,7); III група – 0,6 (0,3; 1,8); IV група – 0,5 (0,5; 0,7); V група – 0,6 (0,4; 1,8), Kruskal-Wallis test: $H(4, N = 184) = 19,21435$ $p = 0,0007$ (рис.4.12).

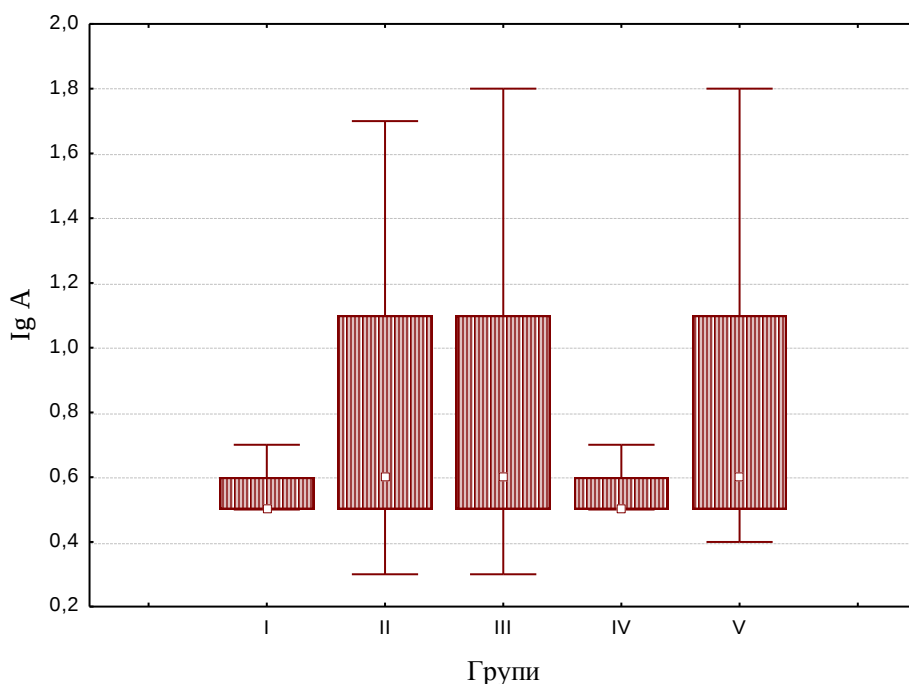


Рис.4.12. Розподіл Ig A по групах спостереження в період реконвалесценції ІМ.

В період реконвалесценції має достовірне збільшення Ig A у дітей II, III та V груп спостереження у порівнянні із дітьми I та IV груп.

Визначали статистичні характеристики концентрації Ig M у період реконвалесценції ІМ у дітей залежновід мікробного пейзажу носо- та ротоглотки (рис.4.13).

Медіанними, мінімальними та максимальними значеннями Ig M по групах спостереження були: I група – 0,7 (0,5;0,8); II група – 0,7 (0,5; 1,2); III

група – 0,7 (0,5; 1,2); IV група – 0,7 (0,5; 0,8); V група – 0,7 (0,6; 1,1), Kruskal-Wallis test: $H(4, N=184)=24,64904$ $p=0,0001$.

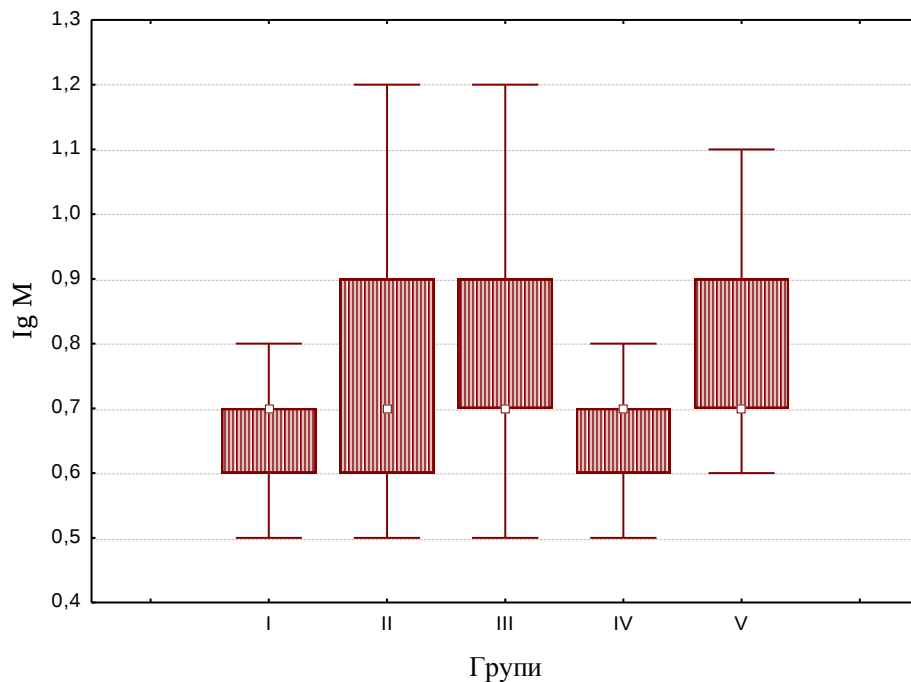


Рис.4.13. Розподіл Ig M по групах спостереження в період реконвалесценції інфекційного мононуклеозу.

Достовірно збільшеним були максимальні значення Ig M у дітей II та III груп спостереження, хоча медіанні значення співпадали по всіх групах.

Визначали статистичні характеристики концентрації IgG у період реконвалесценції ІМ у дітей залежновід мікробного пейзажу носо- і ротоглотки (рис.4.14).

Медіанними, мінімальними та максимальними значеннями IgG по групах спостереження були: I група – 17,9 (14,3; 19,5); II група - 17,9 (14,3; 20,6); III група – 17,9 (14,3; 20,8); IV група – 17,9 (14,3; 19,5); V група – 17,9 (14,3; 20,8), Kruskal-Wallis test: $H(4, N=184)=1,216166$ $p=0,8754$. Достовірних відмінностей у концентрації IgG в період реконвалесценції не зареєстровано.

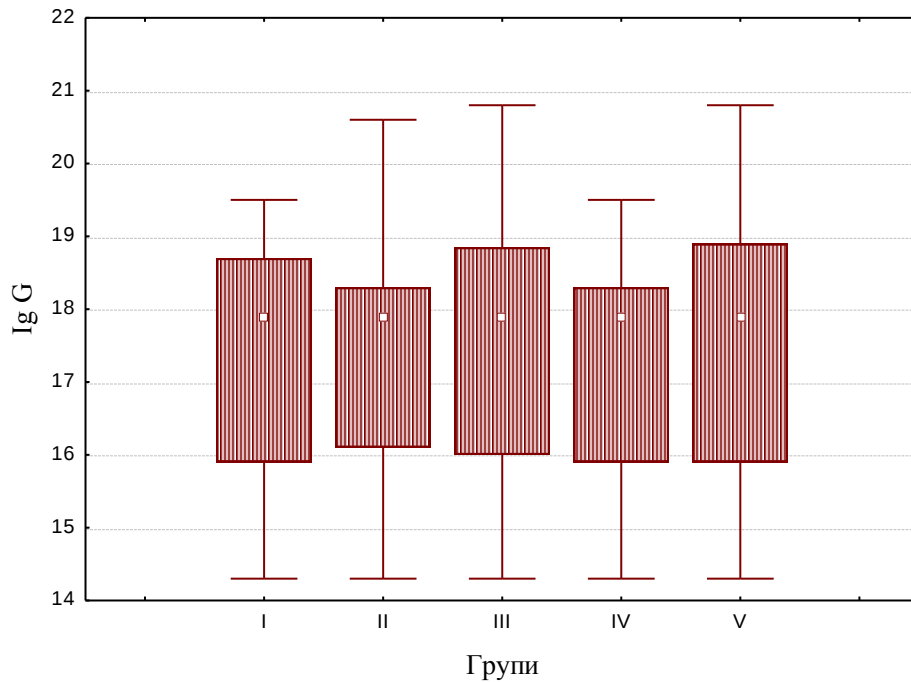


Рис.4.14. Розподіл IgG по групах спостереження в період реконвалесценції інфекційного мононуклеозу.

Проведено непараметричний кореляційний аналіз Spearman між показниками клітинного та гуморального імунітету у дітей груп спостереження в гострий період та період реконвалесценції ІМ.

Визначено сильний позитивний кореляційний зв'язок у гострий період захворювання між CD 22+ та IgM ($r=0,89$, $p<0,05$) у дітей III групи, та у дітей II групи ($r=0,71$, $p<0,05$).

Визначено помірний позитивний кореляційний зв'язок у період реконвалесценції ІМ між CD 22+ та IgM ($r=0,61$, $p<0,05$) у дітей II групи, у дітей III групи ($r=0,66$, $p<0,05$), у дітей V групи ($r=0,61$, $p<0,05$).

Інших достовірних кореляційний зв'язків між показниками клітинного та гуморального імунітету не отримано.

Резюме до розділу 4:

1. У дітей в гострий період ІМ та в період реконвалесценції визначено різні концентрації поверхневих антигенів імунних клітин залежновід бактеріальної флори, яка колонізує носо- і ротоглотку.

2. У гострому періоді ІМ у дітей із ізольованою колонізацією носо- і ротоглотки *Streptococcus pyogenes*, спостерігаються найменші і мінімальні значення CD3+, а у дітей із сполученням *Streptococcus pyogenes* та *E.coli* – найменші медіанні значення поверхневого маркеру CD3+.
3. Для гострого періоду ІМ у дітей з *Streptococcus pyogenes* в носо- і ротоглотці окремо або в поєднанні із іншою флорою характерно достовірне зниження CD4+лімфоцитів, що може опосередковано свідчить на користь вторинного імунодефіцитного стану .
4. У гострий період ІМ можливості сформувати адаптивну імунну відповідь на раніше незнайому інфекцію, а саме ВЕБ, у дітей із наявністю *Streptococcus pyogenes* в носо- і ротоглотці набагато менша за рахунок зменшення пулу цитокінових поверхневих маркерів CD8+.
5. У гострий період ІМ, на відміну від CD 3⁺, CD 4⁺, CD 8⁺, у дітей з колонізацією носо- та рото глотки *Streptococcus pyogenes*, спостерігається збільшення розподілу CD 22⁺ з підвищенням максимальним значенням, що свідчить на користь активації В-клітинного імунітету бактеріальною флорою при наявності опортуністичної інфекції (збудника ІМ).
6. У період реконвалесценції (8-14 день від госпіталізації) у дітей із *Streptococcus pyogenes* окремо або у поєднанні із іншою бактеріальною флорою медіани поверхневих маркерів CD 3⁺, CD 4⁺ та CD 8⁺ не набували значень здорових дітей: найменші значення поверхневого маркеру CD 3⁺ зареєстровано у дітей із поєднанням *Streptococcus pyogenes* та *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* та *E.coli*; найменші значення поверхневого маркеру CD 8⁺ у дітей з ізольованою колонізацією *Streptococcus pyogenes*. Це свідчить на користь різних за якістю імунологічних реакцій при виздоровленні дитини та залежить від колонізації носо- і рото глотки.
7. У період реконвалесценції ІМ у дітей, хто мав бактеріальну колонізацію *Streptococcus pyogenes* носо- і ротоглотки спостерігалось збільшення максимальних значень показника CD 22⁺.

8. *Streptococcus pyogenes* впливає на формування клітинного імунітету у дітей з ІМ, як у гострий період, так й у період реконвалесценції окремо, чи у поєднанні з іншою бактеріальною флорою (*Staphylococcus aureus* або *E.coli*) та демонструє різні якісні та кількісні зміни клітинної імунної відповіді.
9. У гострий період ІМ найбільший розмах з максимальними концентраціями отримано для IgM у дітей, які мали колонізацію носо- і ротоглотки *Streptococcus pyogenes* окремо або у поєднанні із *Staphylococcus aureus*.
10. Достовірних відмінностей між концентраціями сироватки крові IgA та IgG не отримано в гострий період хвороби.
11. У період реконвалесценції ІМ набувало достовірне збільшення розмаху та максимальних значень Ig A та Ig M у дітей, які мали колонізацію носо- і рото глотки *Streptococcus pyogenes* окремо або у поєднанні із *Staphylococcus aureus* або *E.coli*. Достовірних відмінностей між концентраціями сироватки IgG не отримано. Це можна пояснити тим, що нами обрано ранній період реконвалесценції ІМ.

Список публікацій до розділу 4.

1. Роль стрептококка в формировании клинических проявлений начального этапа манифестации инфекционного мононуклеоза у детей и иммунного ответа больных / Е. В. Гузь, С. В. Кузнецов, Я. В. Колесник, Т. С. Жаркова, И. И. Баталичева // Клиническая инфектология и паразитология. 2018. Т. 7, № 2. С. 180-186.
2. The value of quantity of streptococci in the nasal and oropharyngeal mucosa on the formation of the cellular immunity in children with infectious mononucleosis / O. Guz, S. Kuznetsov, O. Olkhovska, V. Olkhovska // Georgian Medical News = Медицинские новости Грузии. – 2019. – N 2. – 57–60.

3. Guz O. V. Immunopathogenetic features of mononucleosis in children with various microbial flora of the rhinopharynx / O. V. Guz, S. V. Kuznetsov, C. P. Malutenko // World science. – 2019. – № 11 (51), Vol. 2. – P. 21–24. Guz O. The value of the microbial flora of the nasal and oropharyngeal mucosa in formation of clinical and immunological features of infectious mononucleosis in children / O. Guz, S. Kuznetsov // Inter collegas. – 2020. – Vol. 7, N 3. – P. 143–151.
4. Гузь Е. В. Клинико-иммунологические особенности инфекционного мононуклеоза у детей инфицированных стрептококком / Е.В. Гузь, И.Я. Гришина // Хист. – 2016. – Вип. 18: Матеріали III Міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих вчених «Пріоритети та перспективи молодіжної науки», Чернівці, 6–8 квітня 2016 р. – С. 407.
5. Гузь Е. В. Клинико-иммунологические особенности на инфекционная мононуклеоза при деца, инфицирани със стрептококк / Е. В. Гузь // Осемнадесета национална конференция за ОПЛ и педиатри смеждународно участие, София, 19–21 май 2017. – [Б. м.], 2017. – С. 23.
6. Гузь Е. В. Клинико-иммунопатогенетические особенности течения инфекционного мононуклеоза у детей, инфицированных стрептококком / Е.В. Гузь, С.В. Кузнецов // Коморбідні стани – міждисциплінарна проблема : матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, Харків, 19 травня 2017 року / відп. ред.: В. М. Козько. – Харків, 2017. – С. 40.

РОЗДІЛ 5

ХАРАКТЕРИСТИКА РІВНІВ ІНТЕРЛЕЙКІНІВ (ІЛ-1 β , ІЛ-4, ФНПа) КРОВІ ДІТЕЙ ХВОРИХ НА ІНФЕКЦІЙНИЙ МОНОНУКЛЕОЗ ПРИ РІЗНИХ ВАРІАНТАХ МІКРОБНОГО ПЕЙЗАЖУ СЛИЗОВОЇ НОСО- ТА РОТОГЛОТКИ

5.1 Характеристика концентрації ІЛ-1 β , ІЛ-4, ФНПа у дітей груп спостереження в гострий період інфекційного мононуклеозу

Проводили аналіз концентрації прозапального цитокіну ІЛ-1 β в крові у дітей груп спостереження залежно від мікробного пейзажу носо- і ротоглотки (рис. 5.1).

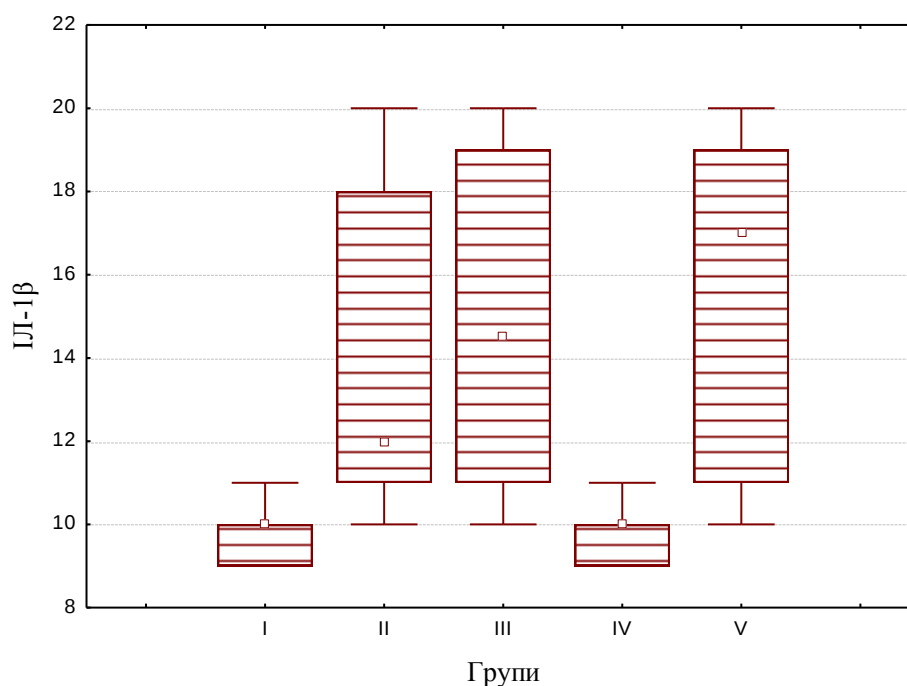


Рис. 5.1. Розподіл концентрації ІЛ-1 β в крові у дітей груп спостереження залежно від мікробного пейзажу носо- і ротоглотки

Медіанними, мінімальними та максимальними значеннями ІЛ-1 β по групах спостереження були: I група – 10 (9;11); II група - 12 (10;20); III група – 15 (10;20); IV група – 10 (9;11); V група – 17 (10;20).

Графічним та багатофакторним аналізом Kruskal-Wallis доведено достовірне збільшення концентрації цитокіну ІЛ-1 β у гострий період захворювання у дітей з колонізацією рото- і носоглотки *Streptococcus pyogenes* окремо або у поєднанні із *Staphylococcus aureus* або *E.coli* (Kruskal-Wallis test: $H(4, N=184)=89,40471$ $p=0,0001$).

Проведено аналіз концентрації ІЛ-4 в крові у дітей груп спостереження залежно від мікробного пейзажу носо- і ротоглотки (рис. 5.2).

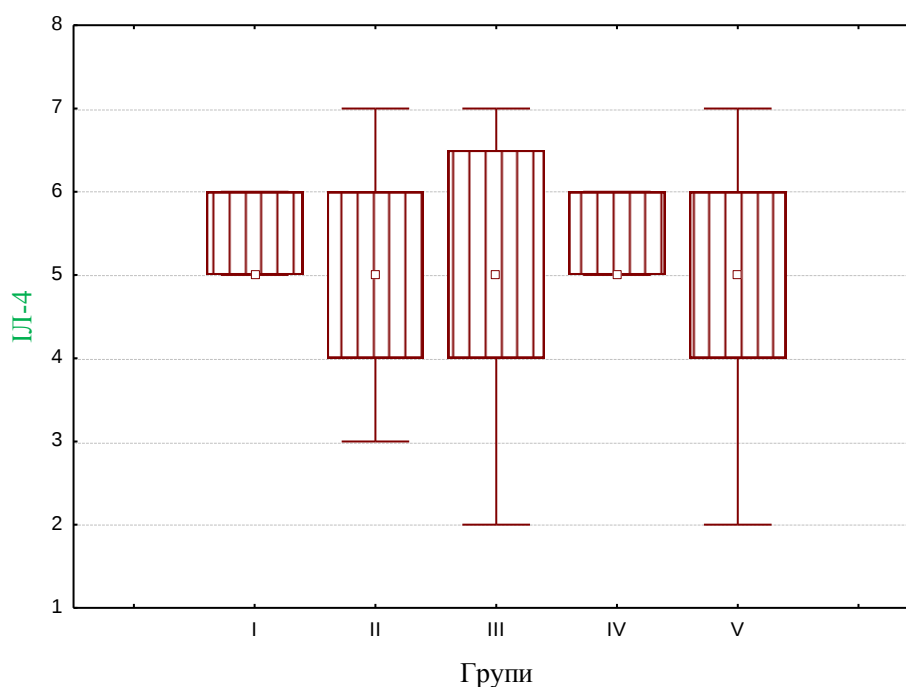


Рис. 5.2. Розподіл концентрації ІЛ-4 в крові у дітей груп спостереження залежновід мікробного пейзажу носо- і ротоглотки

Медіанними, мінімальними та максимальними значеннями ІЛ-4 по групах спостереження були: I група – 5 (5;6); II група - 5 (3;7); III група – 5 (2;7); IV група – 5 (5;6); V група – 5 (2;7).

Графічно та багатофакторним аналізом Kruskal-Wallis не визначено достовірних робіжностей у концентрації прозапального цитокіну ІЛ-4 у гострий період захворювання у дітей з колонізацією рото- та носоглотки *Streptococcus pyogenes* окремо або у поєднанні із *Staphylococcus aureus* або *E.coli* Kruskal-Wallis test: $H(4, N=184)=3,991702$ $p=0,4071$). Графічно є тенденція до збільшення

максимальних значень ІЛ-4 у дітей II, III та V груп, але статистично без достовірних відмінностей від інших груп спостереження.

Проведено аналіз концентрації ФНПа в крові у дітей груп спостереження залежновід мікробного пейзажу носо- та рото глотки (рис. 5.3).

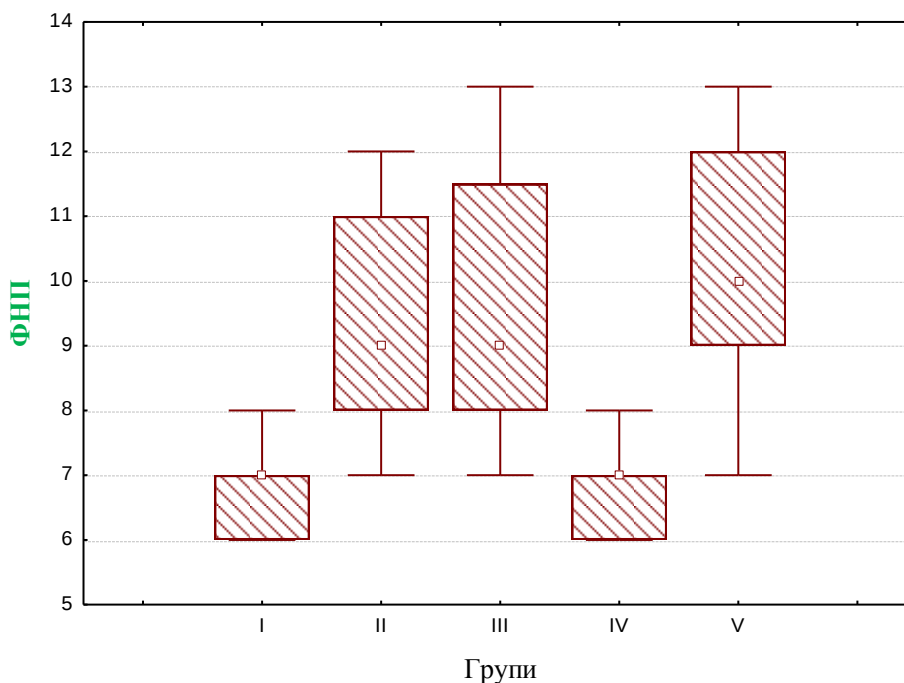


Рис. 5.3. Розподіл концентрації ФНПа в крові у дітей груп спостереження залежно від мікробного пейзажу носо- та рото глотки

Медіанними, мінімальними та максимальними значеннями ФНПа по групах спостереження були: I група – 7 (6;8); II група - 9 (7;12); III група – 9 (7;13); IV група – 7 (6;8); V група – 10 (7;13).

Визначено статистично значущі розбіжності у збільшенні цього цитокіну у дітей з II, III та V груп спостереження, тобто з наявністю в носо- та рото глотці *Streptococcus pyogenes* (Kruskal-Wallis test: $H(4, N=184) = 96,32436$ $p = 0,0001$) в гострий період ІМ.

5.2 Характеристика концентрації ІЛ-1 β , ІЛ-4, ФНПа у дітей груп спостереження в період реконвалесценції інфекційного мононуклеозу

Проводили аналіз концентрації прозапального цитокіну ІЛ-1 β в крові у дітей груп спостереження залежно від мікробного пейзажу носо- та рото

глотки та дітей контрольної групи (рис. 5.4). Медіанними, мінімальними та максимальними значеннями показників групи контролю (К) були: ІЛ-1 β - 5 (4; 8); ІЛ-4 - 5 (3; 6); ФНПа - 3 (2; 5).

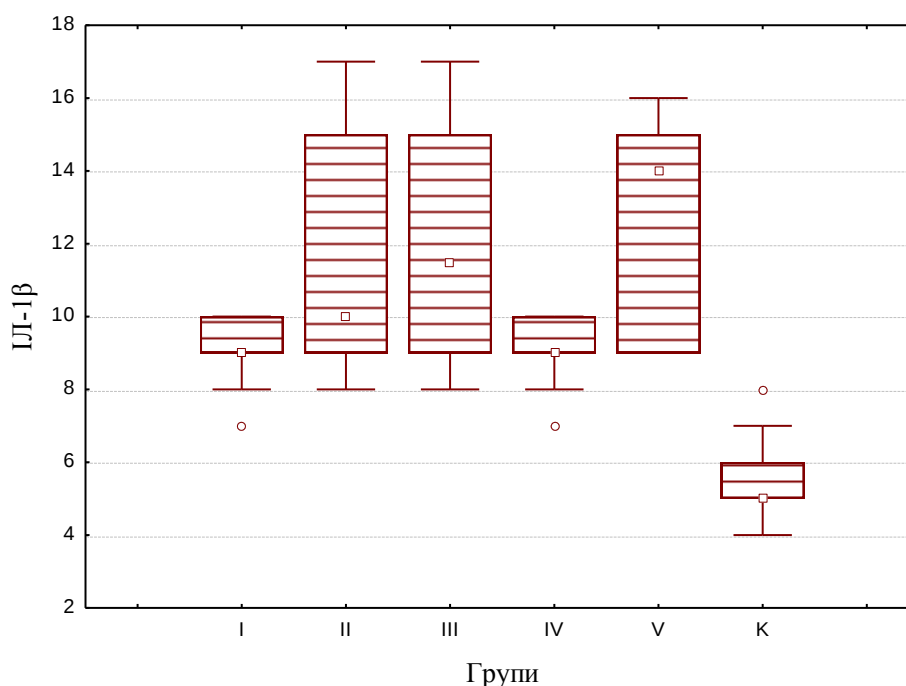


Рис. 5.4. Розподіл концентрації ІЛ-1 β в крові у дітей груп спостереження та контрольної групи залежновід мікробного пейзажу носо- та ротоглотки у період реконвалесценції ІМ

Медіанними, мінімальними та максимальними значеннями ФНПа по групах спостереження були: I група – 9 (7;10); II група - 10 (8;17); III група – 12 (8;17); IV група –9 (7;10); V група – 14 (9;16).

Найбільший розмах збільшення максимальних значень набував показник ІЛ-1 β крові саме у дітей з колонізацією носо- та рото глотки *Streptococcus pyogenes* як ізольовано, так й в комбінації із *Staphylococcus aureus* або *E.coli* (Kruskal-Wallis test: $H(5, N=214) = 114,3929$ $p = 0,0001$). Варто відмітити, що у період реконвалесценції ІМ прозапальний цитокін ІЛ-1 β не набував значень здорових дітей контрольної групи жодної з груп спостереження.

Проводили аналіз концентрації прозапального цитокіну ІЛ-4 в крові у дітей груп спостереження залежно від мікробного пейзажу носо- та рото глотки та дітей контрольної групи (рис. 5.5).

Медіанними, мінімальними та максимальними значеннями ІЛ-4 по групах спостереження були: I група – 5 (3;6); II група - 5 (4;7); III група – 5 (3;7); IV група – 5 (3;6); V група – 5 (3;6).

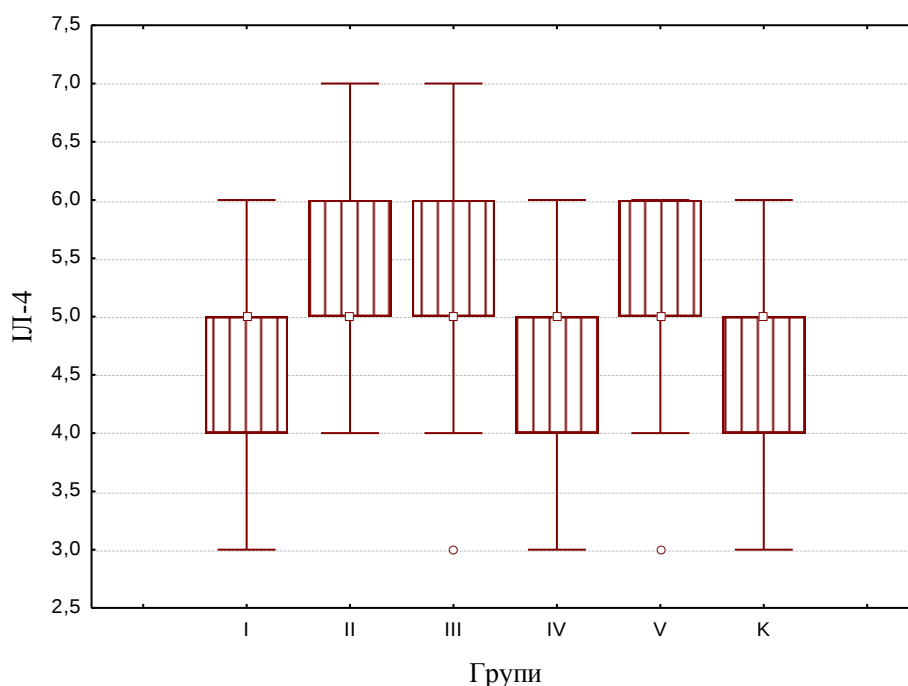


Рис. 5.5. Розподіл концентрації ІЛ-4 в крові у дітей груп спостереження та контрольної групи залежновід мікробного пейзажу носо- та ротоглотки у період реконвалесценції ІМ

Графічне зображення медіанних значень та розмаху коливань концентрації прозапального ІЛ-4 в крові та результатами багатофакторного аналізу у дітей в період реконвалесценції ІМ не виявило достовірних розбіжностей як між групами спостереження так й у порівнянні із контрольною групою (Kruskal-Wallis test: $H(5, N=214) = 4,88350$ $p = 0,1091$). Але графіка концентрації цього цитокіну демонструє тенденцію до його підвищення максимальних значень у дітей з колонізацією носо- та ротоглотки *Streptococcus pyogenes* як ізольовано, так й в комбінації із *Staphylococcus aureus*.

Проводили аналіз концентрації цитокіну ФНПа в крові у дітей груп спостереження залежновід мікробного пейзажу носо- та ротоглотки та дітей контрольної групи (рис. 5.6). Медіанними, мінімальними та максимальними

значеннями ФНПА по групах спостереження були: I група –6 (4;7); II група – 7 (5;9); III група – 7 (5;9); IV група –6 (4;7); V група – 7 (5;9).

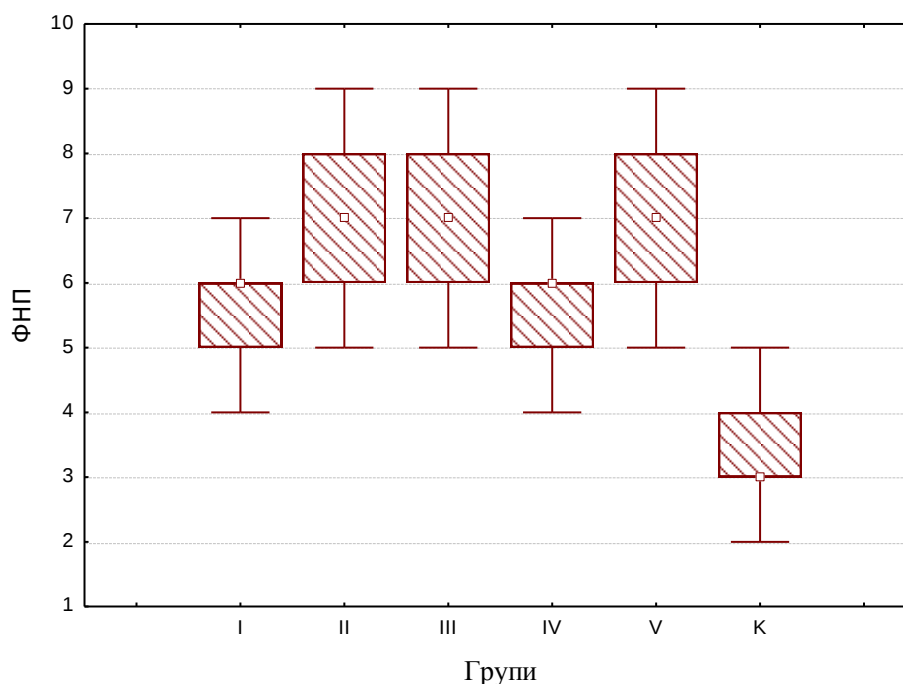


Рис. 5.5. Розподіл концентрації ФНПА в крові у дітей груп спостереження та контрольної групи залежновід мікробного пейзажу носо- та ротоглотки у період реконвалесценції ІМ

Графіка концентрації ФНПА в крові у період реконвалесценції ІМ та результати багатофакторного аналізу доводять, що статистично значуще у дітей з *Streptococcus pyogenes* як ізольовано, так й в комбінації із *Staphylococcus aureus* або *E.coli* були підвищені (як за медіанними, так й за максимальними значеннями) та не набували значень здорових дітей контрольної групи (Kruskal-Wallis test: $H(5, N=214) = 115,2688$ $p = 0,0001$).

Таким чином, у дітей, хворих на ІМ, продемонстровано різні концентрації прозапальних цитокінів в гострий період та період реконвалесценції ІМ залежно від різної колонізації носо- та ротоглотки. В гострий період ІМ продемонстровано достовірне збільшення ІЛ-1 β та ФНПА у всіх дітей з ізольованою колонізацією носо- та ротоглотки *Streptococcus pyogenes* та в комбінації із *Staphylococcus aureus* або *E.coli*. Так само в період реконвалесценції ІМ достовірне збільшення концентрації ІЛ-1 β та ФНПА

було у дітей з ізольованою колонізацією носо- та ротоглотки *Streptococcus pyogenes* та в комбінації із *Staphylococcus aureus* або *E.coli* та не набувало значень здорових дітей.

Це можна пояснити тим, що ІЛ-1 β продукується моноцитами та він активно запускає перші стадії імунної відповіді із залученням в процес Т-хелперів, перетворює В-лімфоцити у плазматичні клітини та прискорює утворення антитіл. Деякі дослідження продемонстрували підвищення рівня його з тяжким перебігом періодонтиту, серцево-судинної патології тощо [посил]. Нами визначено, що *Streptococcus pyogenes* ізольовано та в комбінації із *Staphylococcus aureus* або *E.coli* призводить до збільшення концентрацій ІЛ-1 β та ФНПа та більш активного запалення. З одного боку, це сприяє більш активній продукції імунної відповіді, з іншого, може привести до тяжкого перебігу ІМ. Запальна роль ІЛ-1 β проявляється збільшенням стимуляції активності клітин у вогнищі запалення, підвищенням активності інших цитокінів, збільшенні в температурній реакції завдяки впливу на гіпоталамус.

ФНПа виробляється моноцитами та макрофагами імунної системи та регулює здебільшого міжклітинні взаємодії при імунній відповіді та викликає загибель клітин, уражених вірусами (цитотоксична дія). Отже, ІМ активує перш за все продукцію ІЛ-1 β та ФНПа завдяки активації моноцитів. Результати нашого дослідження продемонстрували, що головними стимуляторами секреції ФНПа є не лише вірус (збудник ІМ), а й продукти метаболізму бактерій.

Зовсім інша траєкторія концентрації ІЛ-4 у дітей з різною бактеріальною колонізацією носоротоглотки та хворих на ІМ. В гострий період ІМ достовірних відмінностей ІЛ-4 між групами спостереження не виявлено, окрім тенденції до збільшення максимальних значень у дітей з *Streptococcus pyogenes* ізольовано та в комбінації із *Staphylococcus aureus* або *E.coli*. У період реконвалесценції ІМ також не відмічено достовірної різниці між концентрацією ІЛ-4 залежновід бактеріальної колонізації носо- та рото-

глотки та у порівнянні із дітьми контрольної групи. Визначено тенденцію до збільшення максимальних значень ІЛ-4 лише у дітей, хто має колонізацію *Streptococcus pyogenes* ізолованота в комбінації із *Staphylococcus aureus*. Відомо, що цитокін ІЛ-4 перемикає синтез імуноглобулінів IgG на IgE, тобто відіграє значення для формування алергічних і аутоімунних порушень. Тому встановлені результати дослідження (визначені тенденції) є підґрунтям для подальших наукових досліджень стосовно взаємодії бактеріальної колонізації носо- та рото глотки та збудника ІМ на подальший розвиток алергічних та аутоімунних захворювань.

Проведено непараметричний кореляційний аналіз за Spearman для визначення взаємозв'язку між цитокінами у гострий період та період реконвалесценції ІМ серед загальної когорти дітей (n=184).

Визначено сильний позитивний кореляційний зв'язок у гострий період захворювання між концентраціями в крові ІЛ-1 β та ФНП α ($r=0,81$, $p<0,05$), помірної сили кореляційний зв'язок між концентраціями в крові ІЛ-1 β та ІЛ-4 ($r=0,47$, $p<0,05$), помірної сили кореляційний зв'язок між концентраціями в крові ІЛ-4 та ФНП α ($r=0,53$, $p<0,05$) ($r=0,81$, $p<0,05$).

Зовсім інші кореляційні зв'язки отримано при виконанні непараметричного кореляційного аналізу за Spearman між цитокінами ІЛ-1 β ІЛ-1 β крові у дітей загальної когорти в період реконвалесценції ІМ. Визначено сильний позитивний кореляційний зв'язок у період реконвалесценції ІМ між концентраціями в крові ІЛ-1 β та ФНП α ($r=0,80$, $p<0,05$), низької сили кореляційні зв'язки між концентраціями в крові ІЛ-1 β та ІЛ-4 ($r=0,24$, $p>0,05$), та між концентраціями в крові ІЛ-4 та ФНП α ($r=0,19$, $p<0,05$) ($r=0,81$, $p>0,05$). Отже у період реконвалесценції ІМ залишається взаємовідношення концентрацій прозапальних ІЛ-1 β та ФНП α без вовлікання в механізми взаємодії прозапального ІЛ-4.

Завдяки проведеному аналізу, нами продемонстровано складні якісні механізми функціонування та регуляторні механізми цитокінової відповіді в

різні періоди ІМ у дітей, які якісно відрізняються на початку захворювання та під час реконвалесценції ІМ.

Резюме до розділу 5.

1. У дітей, хворих на ІМ, визначено різні концентрації прозапальних цитокінів в гострий період та період реконвалесценції ІМ залежно від різної колонізації носо- і ротоглотки.
2. В гострий період та період реконвалесценції ІМ спостерігається достовірне збільшення ІЛ-1 β та ФНПа у всіх дітей з ізольованою колонізацією носо- та ротоглотки *Streptococcus pyogenes* та в комбінації із *Staphylococcus aureus* або *E.coli*. В період реконвалесценції ІМ концентрації ІЛ-1 β та ФНПа у них вище за значення здорових дітей. У дітей, хворих на ІМ, в гострий період захворювання та період реконвалесценції ІМ не визначено достовірних відмінностей концентрації ІЛ-4 в між групами спостереження не виявлено, окрім тенденції до збільшення максимальних значень у дітей з *Streptococcus pyogenes* ізолованота в комбінації із *Staphylococcus aureus* або *E.coli*. У період реконвалесценції ІМ також не відмічено достовірної різниці між концентрацією ІЛ-4 залежно від бактеріальної колонізації носо- та ротоглотки. В період реконвалесценції ІМ концентрація ІЛ-4 крові набуває значень здорових дітей.
3. З'ясовано складні якісні механізми функціонування та регуляторні механізми цитокінової відповіді під час захворювання ІМ у дітей, які якісно відрізняються на початку захворювання та під час реконвалесценції ІМ. Так, визначено сильний позитивний кореляційний зв'язок у гострий період захворювання між концентраціями в крові ІЛ-1 β та ФНПа ($r=0,81$, $p<0,05$), помірної сили кореляційний зв'язок між концентраціями в крові ІЛ-1 β та ІЛ-4 ($r=0,47$, $p<0,05$), помірної сили кореляційний зв'язок між концентраціями в крові ІЛ-4 та ФНПа ($r=0,53$, $p<0,05$) ($r=0,81$, $p<0,05$). В період реконвалесценції ІМ визначено лише

сильний позитивний кореляційний зв'язок між концентраціями в крові ІЛ-1 β та ФНПа ($r=0,80$, $p<0,05$).

4. Бактеріальна мікст-колонізація носо- і ротоглотки (незалежно від періоду ІМ) супроводжується більш виразною цитокіновою реактивністю дітей у порівнянні до моно-інфекції.

Список публікацій до розділу 5.

1. Guz O. The effect of Streptococcus on the nasal and oropharyngeal mucosa to the cytokine response of children with infectious mononucleosis/ O. Guz, S.Kuznetsov // Обща медицина. – 2019. – Том 21, вып. 6. – С. 3–7.
2. Гузь О. В. Вплив стрептокока слизової оболонки носо- та ротоглотки на цитокінову відповідь дітей, хворих на інфекційний мононуклеоз / О. В. Гузь, С. В. Кузнєцов // Інфекційні хвороби. – 2019. – № 3 (97). – С. 33–38.

РОЗДІЛ 6

ЗНАЧЕННЯ МІКРОБНОЇ ФЛОРИ НОСО- ТА РОТОГЛОТКИ І ІМУННОЇ
ВІДПОВІДІ ДІТЕЙ В ФОРМУВАННІ ВАРІАНТІВ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ
ІНФЕКЦІЙНОГО МОНОНУКЛЕОЗУ

6.1 Прогнозування перебігу інфекційного мононуклеозу у дітей при різних варіантах мікробного пейзажу слизової носо-і рото глотки

Результати попереднього аналізу, а саме визначення різної частоти симптомів ІМ, відмінності лабораторних показників, показників клітинного та гуморального імунітету, цитокінового статусу продемонстрували у дітей різні параметри залежно від колонізації слизової оболонки носо- та рото глотки *Streptococcus pyogenes* ізолювано та в комбінації із *Staphylococcus aureus* або *E.coli* (див. Розділи 3, 4 і 5).

Остаточними завданнями дослідження було розробити модель раннього прогнозування перебігу ІМ у дітей при різних варіантах мікробного пейзажу слизової носо-і ротоглотки на основі виявлених клініко-лабораторних відмінностей та провести подальше теоретичне обґрунтування можливих шляхів вдосконалення терапії хворих дітей на інфекційний мононуклеоз залежновід варіантів перебігу захворювання.

Нами обрано застосування багатомірного аналізу множинної логістичної регресії з покроковим вилученням незначущих змінних із регресивної моделі та обчислюванням коефіцієнту конкордації для кожного рівняння.

В якості бінарної залежної змінної (y) був обраний характер перебігу ІМ - середньо тяжка форма (142 (77,1 %) дітей) (y=0) та тяжка форма (42 (22,8 %) дітей) (y=1).

Для прогнозування розраховувалась ймовірність віднесення дитини до тієї чи іншої групи. В якості незалежних змінних рівнянь (предикторів)

обирали наявність або відсутність клінічної ознаки, лабораторної ознаки, бактеріологічних показників, показників клітинного та гуморального імунітету, показників цитокінового статусу. Кодували кожну ознаку як «1», якщо вона була значущою та «0», якщо вона була незначущою.

До регресійної логістичної моделі залучено дані всієї загальної когрти дітей (184), серед яких 142 (77,1 %) дітей з середньою тяжкістю перебігу ІМ та 42 (22,8 %) дітей з тяжким перебігом ІМ.

Перед початком першого етапу багатофакторного регресійного логістичного аналізу в якості предикторів прогнозування перебігу ІМ обрано 14 клінічних ознак, 5 бактеріологічних ознак, 9 лабораторних ознак, 8 показників клітинного імунітету, 6 показників гуморального імунітету, 6 показників цитокінового статусу, усього – 48 предикторів.

Клінічні ознаки (гострий період захворювання) (var1 – var19):

var1 – температура тіла субфебрильна

var2 – температура тіла фебрильна

var3 – симптоми інтоксикації помірно виражені

var4 – симптоми інтоксикації значно виражені

var5 – фолікулярний тонзилит

var6 – лакунарний тонзилит

var7 - збільшення підщелепних, задньошийних лімфатичних вузлів до 2 см

var8 - збільшення підщелепних, задньошийних лімфатичних вузлів понад 2 см

var9 - збільшення пахвових та пахових лімфатичних вузлів до 1,5 см

var10 - збільшення пахвових та пахових лімфатичних вузлів понад 1,5 см

var11 - край печінки нижче підреб'я до 2 см

var12 - край печінки нижче підреб'я понад 2 см

var13 - край селезінки нижче підреб'я до 1,5 см

var14 - край селезінки нижче підреб'я понад 1,5 см

var15 – наявність *Streptococcus pyogenes* в носо-ротоглотці

var16 – наявність *Staphylococcus aureus* в носо-ротоглотці

var17 – наявність *E.coli* в носо-ротоглотці

var18 – наявність *Streptococcus pyogenes* та *Staphylococcus aureus* в носо-ротоглотці

var19 – наявність *Streptococcus pyogenes* та *E.coli* в носо-ротоглотці

Лабораторні ознаки (гострий період захворювання) (var20 – var28):

var20–зменшення еритроцитів крові (абс)

var21–зменшення гемоглобіну крові

var22–підвищення лейкоцитів крові (абс)

var23–зменшення лейкоцитів крові (абс)

var24–підвищення нейтрофілів (%)

var25–підвищення лімфоцитів (%)

var26 – підвищення моноцитів (%)

var27–наявність атипічних моноклеарів (абс)

var28–збільшення ШОЕ понад 15 мм/год

Показники клітинного імунітету (гострий період захворювання) (var29 – var36):

var29 – зменшення CD3+<51

var30 – підвищення CD3+> 61

var31 – зменшення CD4+< 30

var32 – підвищення CD4+> 37

var33 – зменшення CD8+<20

var34 – підвищення CD8+> 27

var35 – зменшення CD22+< 15

var36 – підвищення CD22+ >36

Показники гуморального імунітету (гострий період захворювання) (var 37 – var42):

var 37 – зменшення IgA від реферативних значень відповідного віку

- var 38 – підвищення IgA від реферативних значень відповідного віку
- var 39 – зменшення Ig M від реферативних значень відповідного віку
- var 40 – підвищення Ig M від реферативних значень відповідного віку
- var 41 – зменшення IgG від реферативних значень відповідного віку
- v 42 – підвищення IgG від реферативних значень відповідного віку

Показники цитокінового статусу (гострий період захворювання) (var 43 – var42):

- var 43 – зменшення ІЛ-1 β < 4
- var 44 – підвищення ІЛ-1 β > 8
- var 46 – зменшення ІЛ-4 < 3
- var 48 – підвищення ІЛ-4 > 6
- var 47 – зменшення ФНПа < 2
- var 48 – підвищення ФНПа > 5

Аналіз коефіцієнта регресії у всіх обраних 48 предикторів дозволив вилучити із процедури такі, що демонстрували низькі значення коефіцієнта регресії або його статистично не значущий рівень ($p > 0,05$).

Проміжним етапом процедури логістичного регресійного аналізу обрані наступні 19 предикторів із 48, які можуть прогнозувати тяжкість перебігу ІМ при умові обрання таких предикторів в гострий період ІМ: ними виявилися 6 клінічних ознак, 5 бактеріологічних ознак, 1 лабораторного показника, 5 імунологічних та 2 цитокінових показників:

- var 1 – температура тіла субфебрильна
- var 2 – температура тіла фебрильна
- var 3 – симптоми інтоксикації помірно виражені
- var 4 – симптоми інтоксикації значно виражені
- var 5 – фолікулярний тонзилит
- var 6 – лакунарний тонзилит
- var 7 - наявність *Streptococcus pyogenes* в носо-ротоглотці
- var 8 - наявність *Staphylococcus aureus* в носо-ротоглотці

var 9 - наявність *E.coli* в носо-ротоглотці

var 10 - наявність *Streptococcus pyogenes* та *Staphylococcus aureus* в носо-ротоглотці

var 11 - наявність *Streptococcus pyogenes* та *E.coli* в носо-ротоглотці

var 12 – збільшення ШОЕ понад 15 мм/год

var 13 - зменшення CD3+ < 51

var 14 - зменшення CD4+ < 30

var 15 – зменшення CD8+ < 20

var 16 - підвищення CD22+ > 36

var 17 – підвищення IgM>1,1

var 18 – підвищення ІЛ -1 β >11

var 19 – підвищення ФНПа>8

Використання даних предикторів дає змогу прогнозувати тяжкий перебіг ІМ ще з раннього періоду при коефіцієнті конкордації (R^2 Наделькеркеса) - 0,920, $p < 0,001$. Тобто у 92 % дітей наведена прогностична модель буде демонструвати статично значущі позитивні результати прогнозування із Константою рівняння – (+3,195) (табл.6.1).

Таблиця 6.1

Результати проміжного етапу прогнозування тяжкого перебігу ІМ

Предиктор	Статистичний показник					
	B	S.E.	Wald	df	p	Exp(B)
1	2	3	4	5	6	7
Температура тіла субфебрильна	-0,114	0,957	0,071	1	0,755	0,889
Температура тіла фебрильна	10,133	4,124	6,036	1	0,014	2,517

Продовження табл.6.1

1	2	3	4	5	6	7
Симптоми інтоксикації помірно виражені	7,142	3,654	3,820	1	0,051	1,264
Симптоми інтоксикації значно виражені	-0,234	,857	0,075	1	0,784	0,791
Фолікулярний тонзилит	4,720	2,895	2,658	1	0,103	112,211
Лакунарний тонзиліт	-5,988	2,774	4,658	1	0,031	0,003
<i>Streptococcus pyogenes</i> в носо-ротоглотці*10 ^{>5}	-9,707	4,109	5,581	1	0,018	0,000
<i>Staphylococcus aureus</i> в носо-ротоглотці	-10,533	4,275	6,072	1	0,014	0,000
<i>E.coli</i> в носо-ротоглотці	0,022	1,952	0,000	1	0,991	1,022
<i>Streptococcus pyogenes</i> та <i>Staphylococcus aureus</i> в носо-ротоглотці	0,841	3,220	0,068	1	0,794	2,318
<i>Streptococcus pyogenes</i> та <i>E.coli</i> в носо-ротоглотці	3,392	3,240	1,096	1	0,295	29,740
ШОЕ понад 15 мм/год	6,755	3,678	3,374	1	0,066	858,167
CD3+<51	-7,974	4,713	2,863	1	0,091	0,000
CD4+ < 30	4,178	5,140	,661	1	0,416	65,264
CD8+ <20	-3,751	2,854	1,727	1	0,189	0,023
CD22+>36	6,310	3,622	3,034	1	0,082	549,987
Ig M >1,1	4,768	2,204	4,680	1	0,031	117,653
ІЛ -1β>11	-11,007	4,381	6,312	1	0,012	0,000
ФНПа>8	-6,694	2,337	8,205	1	0,004	0,001

Примітка. В – коефіцієнт регресії, S.E. – стандартна помилка, Ехр -експонента

В якості приклада застосування запропонованої регресійної логістичної моделі задля прогнозування тяжкості ІМ наводимо виписку із медичної карти стаціонарного хворого № 4026.

Хлопчик В.М. 4,5 роки, надійшов до стаціонару на третій день від початку захворювання. Захворів гостро, коли підвищилася температура тіла до $38,8^{\circ}\text{C}$ (+10,133), з'явилися млявість, сонливість, зниження апетиту дитини зі слів мати.

Перебіг вагітності, пологів, без відхилень. В анамнезі – два епізоди гострого тонзиліту, носій *Streptococcus pyogenes* (-9,707). Маса тіла при народженні 3300 г, на грудному вигодовуванні до одного року життя.

Фізикально – помірні ознаки інтоксикації (+7,142), температура тіла $38,8^{\circ}\text{C}$. Шкіряні покрови бліді, чисті. Тургор та еластичність тканин збережені. Слизова оболонка рота ярко гіперемована, наявність фолікулярного тонзиліту (+4,720). Пальпаторно – збільшені підщелепні та задньошийні лімфовузли, безболісні. У легенях жорстке дихання, частота дихання 34 за одну хвилину. Тони серця ритмічні, ритмічні, пульс 126 уд/хв. Живіт м'який, не здутий, доступний глибокій пальпації. Печінка пальпується на 2 см нижче реберної дуги, селезінка на 1,5 см нижче реберної дуги. Випорожнення та діурез в нормі. Менінгеальні знаки негативні.

Результати лабораторного імунологічного дослідження та цитокінового статусу:

Клінічний аналіз крові: гемоглобін – 118 г/л, еритроцити – $4,2 \cdot 10^{12}/\text{л}$, лейкоцити – $5,0 \cdot 10^9/\text{л}$, ШОЕ – 20 мм/г (+6,755), паличкоядерні нейтрофіли – 4%, сегментоядерні нейтрофіли – 41%, еозинофіли – 1%, лімфоцити – 46%, моноцити – 8%.

Аналіз сечі: колір – насичено-жовтий, прозорість – прозора, питома вага – 1022, реакція – слабо кисла, білок, глюкоза, кетонів тіла – не виявлені, лейкоцити – 3 -4 у полі зору, епітелій перехідний – 2 - 4 у полі зору, слиз – небагато, еритроцити – відсутні.

Ультразвукове обстеження органів черевної порожнини: печінка збільшена на 2,5 см (, визначається паренхіматозна реакція з підвищенням ехогенності паренхіми печінки до 12 градації.

ПЛР слюни – вірус Ебштейн –Барр, ІФА- специфічні антитіла класу IgM до вірусу Ебштейн-Барр– 2,1 МО/мл (+4,768),

Спеціальне дослідження крові: CD3+ - 48 % (-7,974), CD4+ - 29 % (+4,178), CD8+ - 14 % (-3,751), CD22+ – 54 % (+6,310), IL-1 β - 19 пг/мл (-11,007), ФНПа – 20 пг/мл (-6,694).

Вірогідність мати тяжкий перебіг розраховували із застосуванням Константи (+3,195) та значень коефіцієнтів В для кожної ознаки (табл. 6.1), отримали значення – 1,9996, яке застосували як від’ємний ступень експоненти для вірогідності події: $p=1/1+e^{-1,9996}$.

Отримано значення вірогідності події 0,88, тобто 88 % дитина матиме тяжкий перебіг хвороби.

Враховуючи дані клініко-анамнестичні, лабораторного дослідження та прогностичної моделі встановлено діагноз – Інфекційний мононуклеоз, гострий період, тяжка форма.

Після проведення інтенсивної терапії відмічено позитивну динаміку. Дитина потребувала 14 діб госпіталізації для нормалізації загального стану, лабораторних ознак. На 13 добу стан дитини розцінений як задовільний, на 14 добу виписаний додому з рекомендаціями щодо продовження протівірусної терапії і подальшого спостереження з приводу ВЕБ інфекції та подальшою консультацією дитячого інфекціоніста та дитячого гематолога.

Але обрання 19 предикторів для прогнозування тяжкості перебігу ІМ ще у ранній період захворювання за запропонованою моделю є дуже кошторисним, потребує додаткової згоди батьків на участь, та потребує витрачання багато часу на калькуляцію.

Тому зроблено ще один крок прогнозування тяжкого перебігу ІМ ще на початку захворювання (гострий період ІМ) з вилученням для остаточного рівняння показників з найбільшими значеннями сили коефіцієнтів регресіїта

Константою +1,592(табл.6.2).

Таблиця 6.2

Результати остаточного етапу прогнозування тяжкого перебігу ІМ

Предиктор	Статистичний показник					
	B	S.E.	Wald	df	p	Exp(B)
Температура тіла фебрильна	4,338	1,063	16,655	1	0,000	76,520
Симптоми інтоксикації помірно виражені	1,499	1,071	1,960	1	0,162	4,475
<i>Streptococcus pyogenes</i> в носороглотці*10 ^{>5} (ізолювано або мікст)	-2,910	0,983	8,760	1	0,003	0,054
ШОЕ понад 15 мм/год	4,039	1,328	9,254	1	0,002	56,747
CD3+<51	-3,849	1,302	8,745	1	0,003	0,021
ІЛ -1β>11	-1,563	0,881	3,148	1	0,076	,210
ФНПА>8	-3,823	0,925	17,093	1	0,000	0,022

Примітка. B – коефіцієнт регресії, S.E. – стандартна помилка, Exp – експонента

Остаточне регресійне логістичне рівняння з метою прогнозування тяжкого перебігу ІМ у дітей побудовано на 7 предикторах (ознак та показників у гострий період ІМ), серед яких 2 клінічні ознаки, 1 бактеріологічна ознака, 1 лабораторна ознака, 1 показник загального клітинного імунітету та 2 спеціальних показника цитокінового профілю:

$$X \text{ (тяжкий перебіг ІМ)} = +1,592 + (4,338 * \text{Фебрильна температура}) + (1,499 * \text{Помірно виражені симптоми інтоксикації}) + (-2,910 * \text{Streptococcus pyogenes} * 10^{>5} \text{ в носороглотці ізолювано або мікст}) + (4,039 * \text{ШОЕ понад 15 мм/год}) + (-3,849 * \text{CD3+ < 51}) + (-1,563 * \text{ІЛ -1}\beta > 11) + (\text{ФНПА} > 8) \cdot (1)$$

Використання остаточного рівняння зі застосуванням 7 предикторів дає змогу прогнозувати тяжкий перебіг ІМ ще з раннього періоду при коефіцієнті конкордації (R^2 Наделькеркеса) - 0,800, $p < 0,001$. Тобто, дане рівняння забезпечило показник конкордації - 80%, $\chi^2 = 137677$ ($N = 184,0$) ($p < 0,001$). Задовільність залучення та добір предикторів даної регресійної логістичної моделі оцінено завдяки ретроспективним залученням даних до нього 42 дітей, які мали тяжкий перебіг захворювання: 33 дітям із 42 спрогнозовано тяжкий перебіг, та 42 дітей із середньою тяжкістю ІМ – негативний результат.

Отже, якщо проаналізувати предиктори, які увійшли в остаточне рівняння, можна стверджувати, що для прогнозування тяжкого перебігу ІМ вже в ранній період захворювання, варто звертати увагу на температурну реакцію тіла, яка є результатом не лише впливу вірусу та метаболітів активованих бактерій, а й підвищеним рівнем цитокіну ІЛ-1 β . Дітям варто проводити негайно бактеріальне експрес-дослідження колонізації носо- та ротоглотки, звертати увагу на показник ШОЕ, загальної концентрації Т-лімфоцитів (поверхневого антигену CD3+). Варто також зазначити, що навіть виражені симптоми інтоксикації на початку захворювання ІМ також можуть слугувати предиктором його тяжкого перебігу.

Та, головне, окрім вищезазначених клініко-лабораторних показників, зміцнювання кожної клінічної та лабораторної ознаки відбувається при визначенні ІЛ-1 β та ФНПа. Вище наведене ще раз підкреслює складність не лише клінічної діагностики ІМ, а й поєднання імунологічної відповіді при наявності *Streptococcus pyogenes* * $10^{>5}$ в носо-ротоглотці ізольовано або мікст.

Отримані нами дані можуть бути доповненням до існуючого Наказ МОЗ України від 09.07.2004 р. № 354 «Про затвердження протоколів діагностики та лікування інфекційних хвороб у дітей»), який регламентує обсяг обстеження і лікування дітей, хворих на ІМ [25].

6.2 Результати об'єктивного дослідження хворих дітей на інфекційний моновулеоз в періоді одужання.

Взявши до уваги тяжкість перебігу інфекційного моновулеозу у дітей в залежності від наявної мікробної флори на слизовій оболонці носо-і ротоглотки, ми запросили дітей на проведення об'єктивного обстеження за три місяці після перенесеного захворювання.

Під спостереженням знаходилися 78 дітей (із 184 дітей – основна кількість), це діти, у зв'язку з доступністю, яких вдалось обстежити:

- з **I групи** (*Staphylococcus aureus*, де усього було 31 дитина)-14 дітей;
- з **II групи** (*Streptococcus pyogenes* + *Staphylococcus aureus*, де усього було 33 дитини)-11 дітей;
- з **III групи** (*Streptococcus pyogenes* (n=60))-33 дитини;
- з **IV групи** (*E. Coli* (n=29))-12;
- з **V групи** (*Streptococcus pyogenes* + *E. Coli* (n=31))-18 дітей.

Аналіз результатів об'єктивного дослідження показали, що у періоді одужання у дітей, у яких зі слизової оболонки носо-та рото глотки був знайден *Streptococcus pyogenes* в моно- та мікс-інфекції (II, III та V групи) навіть в пізній після госпітальний період зберігались збільшення розмірів підщелепних, шийних, пахових та пахових лімфатичних вузлів (понад 1 см в діаметрі), розмірів печінки та селезінки (при пальпаційному дослідженні печінки нижче правого підребр'я понад 2 см та пальпацією краю селезінки нижче лівого підребр'я понад 1 см,у дітей). (Табл. 6.3)

Таким чином виділення *Streptococcus pyogenes* зі слизової оболонки носо-і ротоглотки у дітей, на різних етапах маніфестації ІМ, може бути предиктором не тільки агровачії хвороби, а й тривалого збереження певних клінічних проявів. (Спосіб прогнозування варіантів перебігу інфекційного моновулеозу у дітей // Гузь О.В., Кузнєцов С.В.- Патент на корисну модель № 137961 від 11.11.2019 Бюл.№21.).

Таблиця 6.3

Клінічні симптоми інфекційного мононуклеозу, які зберігаються у періоді одужання в групах спостереження, (абс., %)

Симптом		I група (n=14)		II група (n=11)		III група (n=33)		IV група (n=12)		V група (n=18)	
		Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Збільшенн я підчелюст них та шийних лімфатичн их вузлів:	від 0,5 до 1 см у діаметрі	13	92, 8	3	27, 3	2	6,1	12	10 0	2	11, 2
	від 1 см та вище	1	7,2	8	72, 7	31	93, 9	0	0	16	88, 8
Збільшенн я пахових та пахвових лімфатичн их вузлів:	до 1 см в діаметрі	14	100	1	90, 9	1	3,1	11	91, 4	2	11, 2
	1-1,5 см	0	0	10	9,1	32	96, 9	1	8,6	16	11, 2
Край печінки нижче реберної дуги	1-2 см	12	85, 7	0	0	1	3,1	12	10 0	3	16, 7
	нижче 2 см	2	14, 3	11	10 0	32	96, 9	0	0	15	83, 3
Край селезінки нижче реберної дуги	0,5-1 см	13	92, 8	2	18, 2	2	6,1	10	83, 3	2	11, 2
	нижче 1 см	1	7,2	9	81, 8	31	93, 9	2	16, 7	16	88, 8

6.3 Теоретичне обґрунтування можливих шляхів вдосконалення терапії хворих дітей на інфекційний мононуклеоз залежновід варіантів перебігу захворювання

Як було зазначено вище, в Україні запроваджено вимоги щодо надання медичної допомоги дітям із інфекційними хворобами (Наказ МОЗ України від 09.07.2004 р. № 354 «Про затвердження протоколів діагностики та лікування

інфекційних хвороб у дітей» - далі Наказ). Наказ регламентує обсяг обстеження і лікування дітей, хворих на ІМ [25].

Терапевтична тактика, що визначена Наказом, залежить від тяжкості захворювання.

Для всіх форм ІМ рекомендовано наступне:

- режим – обмеження фізичного навантаження;
- дієта – виключення гострих, смажених екстрактивних страв
- симптоматична терапія (жарознижувачі – парацетамол, ібупрофен);
антигістамінні препарати.

При тяжких формах ІМ показано кортикостероїди (1-2 мг/кг/добу за преднізолоном) упродовж 3-5 днів. При приєднанні вторинної бактеріальної флори – антибактеріальні препарати (макроліди, еритроміцин, кларитроміцин, азитроміцин; цефалоспорины, цефалексин, цефуроксим, цефазолін). Протипоказаний ампіцилін та його аналоги.

Отже, наше дослідження продемонструвало, що тяжкість перебігу ІМ залежить від колонізації нос- і ротоглотки *Streptococcus pyogenes** $10^{>5}$, який має бути скринований у дітей віком від 3 до 9 років.

Це може бути підґрунтям для санації носо- і рото глотки із застосуванням широкого спектру антибіотиків, таких як еритроміцин, кліндаміцин, імipенем, рифампін, ваноміцин, макроліти тощо.

З урахуванням визначених змін імунологічної реактивності теоретичним підґрунтям є також застосування препаратів рекомбінантного інтерферону альфа-2. Використання препаратів рекомбінантного інтерферону альфа-2, в якому є спроможність інтерферонів посилювати активність Т-хелперів, цитотоксичних Т-лімфоцитів, підвищувати фагоцитарну активність клітин та інтенсивність диференціювання В-лімфоцитів, адже інтерферони є природними факторами неспецифічного захисту при інвазії в організм будь-якого інфекційного патогену [34].

Таким чином, отримані результати у сукупності із даними наукових джерел стали підставою щодо обґрунтування доцільності використання

препаратів рекомбінантного інтерферону альфа-2, але потрубують подальших наукових досліджень та клінічних випробувань.

Резюме до розділу 6:

1. Наказом МОЗ України від 09.07.2004 р. № 354 «Про затвердження протоколів діагностики та лікування інфекційних хвороб у дітей» передбачено діагностична та лікувальна тактика ІМ, але не означено прогнозування тяжкості ІМ, яке на ранніх стадіях захворювання (гострий період) представляє складне завдання для клініциста та передбачає аналіз та синтез усіх клінічних й лабораторних ознак.

2. Предикторами раннього прогнозування тяжкого перебігу можуть бути фебрильна температура, помірно виражені симптоми інтоксикації, колонізація *Streptococcus pyogenes** $10^{>5}$ в носо-ротоглотці, ШОЕ понад 15 мм/год, CD3+, % < 51, ІЛ -1 β >11 пг/мл, ФНП α >8 пг/мл з високим відсотком 80% позитивних результатів ($p > 0,0001$).

3. Теоретичним підґрунтям терапевтичної тактики лікування ІМ є санація носо- і ротоглотки при наявності *Streptococcus pyogenes** $10^{>5}$ антибіотиками широкого спектру дії та застосування препаратів рекомбінантного інтерферону альфа-2, що має бути випробувано у клінічних дослідженнях.

Список публікацій до розділу 6.

1. Спосіб прогнозування перебігу гострого періоду інфекційного мононуклеозу у дітей // Гузь О.В., Кузнєцов С.В.- Патент на корисну модель № 129455 від 31.05.2018 Бюл.№20.

2. Спосіб прогнозування варіантів перебігу інфекційного мононуклеозу у дітей // Гузь О.В., Кузнєцов С.В.- Патент на корисну модель № 137961 від 11.11.2019 Бюл.№21.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Одним з найбільш поширених захворювань дитячого віку є інфекційний мононуклеоз (ІМ) [2,5,61]. Згідно зі статистичними даними ВООЗ у світі щорічно помирає від зазначеної інфекційної патології та її наслідків близько 5 млн. дітей [38,40,46].

До теперішнього часу в доступній літературі досить яскраво освітлені питання етіології, клінічних проявів захворювання, лабораторної діагностики [10,16,18]. Однак проблеми раннього прогнозування можливих варіантів перебігу хвороби і результатів ІМ не описані і залишаються не до кінця з'ясованими до цього часу, тому і вимагають подальшого вивчення.

У доступній літературі вказується, що маніфестація, розвиток і перебіг хвороби будь-якого захворювання інфекційної природи залежать від сили, своєчасності та адекватності імунного реагування хворого [41,69]. Разом з тим багато аспектів імунопатогенеза ІМ вивчені фрагментарно, цілісного уявлення в даному напрямку не існує [32,67]. Разом з тим, не дивлячись на інтенсивні дослідження ролі факторів імунітету, не існує однозначної думки про критерії тяжкого перебігу та результатів вказаної патології. Залишаються невирішеними і надзвичайно складними питання функціональної організації імунокомпетентних клітин, що визначають адекватність і своєчасність імунної відповіді хворих, а звідси і розвиток можливих варіантів перебігу та результатів ІМ [37,62,66].

На нашу думку, імунна відповідь при мононуклеозі залежить від багатьох факторів, включаючи вік пацієнта, активність процесу, вірусне навантаження, наявність супутніх захворювань та бактеріальний стан хворого.

В останні десятиліття ряд дослідників вказують на важливу роль мікробної флори слизової оболонки носо- та ротоглотки у формуванні клінічної картини, перебігу та результатів ІМ [18,29]. Однак, не дивлячись на

інтенсивні дослідження ролі мікробної флори слизової носо- і ротоглотки, не існує однозначної думки про її вплив на клінічний перебіг захворювання, імунну відповідь та виходи вказаної патології. Єдиної думки з даного питання серед вчених немає [17,19,57].

А між тим, вивчення ролі мікробної флори слизової носо-і ротоглотки у розвитку хвороби, її варіантів перебігу та результатів, а також - з'ясування значимості в цьому імунних механізмів, дозволить розробити нові високоінформативні прогностичні алгоритми, що, в кінцевому підсумку, буде сприяти вдосконаленню терапії хворих і зниженню відсотка несприятливих наслідків.

Тому метою дослідження було удосконалення раннього прогнозування варіантів клінічного перебігу та результатів інфекційного мононуклеозу у дітей на основі вивчення клінічних проявів хвороби, встановлення мікробного пейзажу слизової оболонки носо- та ротоглотки, а також реакції інтерлейкінів крові та імунного статусу хворих.

Для реалізації мети було вирішено проведення наступних досліджень, а саме, визначення мікробного пейзажу слизової носо-і ротоглотки дітей хворих на ІМ та проведення порівняльного аналізу клініко- параклінічних параметрів хвороби: відмінностей в реакції клітинного (CD 3+, CD 4+, CD 8+, CD 22+) і гуморального (IgA, M, G) ланок імунітету при різних варіантах мікробного пейзажу їх слизової носо-і ротоглотки; відмінностей в реакції інтерлейкінів (ІЛ-1 β , ІЛ-4, ФНП α) крові хворих і на основі результатів розробити статистичну модель раннього прогнозування клінічного перебігу інфекційного мононуклеозу і також теоретичне обґрунтувати можливі шляхів вдосконалення терапії хворих.

Залежно від варіантів перебігу захворювання, було сформовано групи спостереження із застосуванням принципів біоетики та інформованою згодою батьків кожного учасника дослідження.

Клінічний матеріал представлено медичними даними 184 дітей, хворих на ІМ, віком від 3 до 9 років, які формували наступні групи: I групу склали

31 дитина із бактеріальною колонізацією слизової носо- і ротоглотки *Staphylococcus aureus*, II групу – 33 дітини – *Streptococcus pyogenes* та *Staphylococcus aureus*, III групу – 60 дітей із колонізацією *Streptococcus pyogenes*, IV групу – 29 дітей – *E.coli* та V групу склали 31 дитина із колонізацією *Streptococcus pyogenes* та *E.coli*.

Дисертаційну роботу виконано на кафедрі дитячих інфекційних хвороб Харківського національного медичного університету (завідувач кафедри – д.мед.н., професор С.В. Кузнєцов), яка розташована на базі КНП ХОР «Обласна дитяча інфекційна клінічна лікарня» (ОДІКЛ) м. Харкова (директор – Д.І. Кухар). Лабораторні дослідження (клінічні, бактеріологічні, серологічні та ПЛР) проведені в лабораторії ОДІКЛ та лабораторії приватного підприємства «Аналітика» м. Харкова.

Методами дослідження були: клінічні (вивчення скарг, анамнезу захворювання, сімейного анамнезу; даних об'єктивного обстеження хворих), параклінічні (клінічний аналіз крові), бактеріологічні (дослідження мазків зі слизової носо- та ротоглотки), імунноферментні (виявлення в крові хворих маркерів Епштейна-Барр вірусної інфекції та визначення концентрації інтерлейкінів ІЛ-1 β , ІЛ-4, ФНПа у сироватці крові), ПЛР (виявлення в крові хворих нуклеїнової кислоти ВЕБ), метод імунофенотипування (CD 3+, CD 4+, CD 8+, CD 22+) і статистичного аналізу.

Згідно з результатами, які ми отримали, у дітей усіх груп відзначалися характерні в цілому для нього симптоми. Маніфестація захворювання починалась з помірно вираженої інтоксикації, проявом якої були: слабкість, зниження апетиту, головний біль, лихоманка. Що співпадає з даними інших авторів [17,27,64].

Загалом симптоми інтоксикаційного синдрому були притаманні майже всім дітям хворим на інфекційний мононуклеоз (90,3-100 %), але виразність його мала достовірну відмінність в різних групах спостережень. У дітей II, III та V груп спостереження достовірно частіше відбувався яскраво виражений синдром інтоксикації.

Більшість дітей з інфекційним мононуклеозом (від 90,3 до 100%) надходила до стаціонару з підвищеною температурою тіла. Ці дані аналогічні спостереженням багатьох авторів, які проводили подібні дослідження [14,22,33]. Але фебрильна температура значно частіше була у дітей II - *Streptococcus pyogenes* + *Staphylococcus aureus*, III - *Streptococcus pyogenes* та V - *Streptococcus pyogenes* + *E.coli*. груп спостереження.

Збільшення лімфатичних вузлів (підщелепних, шийних, пахових та пахвових) також було у переважної більшості дітей. Ці спостереження співпадають з даними ряду науковців [28,34]. Причому клінічна їх виразність (понад 2 см в діаметрі) відбувалася саме у дітей II, III та V груп спостереження. Загалом, частіше відбувалася тенденція до збільшення підчелюстних та шийних у порівнянні із паховими та пахвовими лімфатичними вузлами, але без статистично значущої відмінності.

Відсоток гепатоспленомегалії був високим в усіх групах спостереження. Так саме, як й збільшення лімфатичних вузлів, нами зареєстровано достовірне збільшення частоти дітей з пальпацією печінки нижче правого підребр'я понад 2 см та пальпацією края селезінки нижче лівого підребр'я понад 1,5 см, у дітей II, III та V груп спостереження. Отримані нами дані не суперечать результатам робіт науковців, які вивчали клінічні аспекти різних варіантів перебігу ІМ у дітей [16,52,53].

Під час госпіталізації у 17 (54,8%) дітей I групи, 30 (90,9%) - II, у 56 (93,3%) - III групи, 17 (58,6%) - IV групи та у 30 (96,7%) дітей V групи відмічалися прояви тонзиліту. Можна стверджувати, що тонзиліт при інфекційному мононуклеозі на ранніх етапах хвороби діагностується від 54 до 96%. Виразна гіперемія і запальний стан слизової оболонки навколо зіву була присутня дітям усіх груп спостереження, що відповідає типовій клінічній картині ІМ [17,64]. Але нами встановлено, що майже у половини (42 – 47%) дітей II, III та V груп відмічались більш виразні прояви запального місцевого процесу у вигляді гнійних нашарувань у лакунах мигдаликів.

Таким чином, визначено, що клінічні прояви інфекційного мононуклеозу з одного боку, дуже типові цілком для даного захворювання, з іншого мають різну частоту клінічних ознак залежно від супутньої бактеріальної мікрофлори носу – та ротоглотки.

Ми пояснюємо цей факт тим, що *Streptococcus pyogenes* в разі виникнення гострої Епштейна-Барр вірусної інфекції, яка впливає на імунну систему, підтримує процеси запалення та тим самим збільшує їх яскравість, а звідси і тривалість захворювання.

З огляду на вище викладене, нами запропонований спосіб прогнозування перебігу гострого періоду інфекційного мононуклеозу у дітей, який спирається на клінічних симптомах хвороби, на який отриманий патент (Спосіб прогнозування перебігу гострого періоду інфекційного мононуклеозу у дітей // МПК: G01N 33/48 № 129455. Опубл.31.05.2018 Бюл.№20.).

Як в гострому періоді інфекційного мононуклеозу, так в період реконвалесценції відбувалися різні достовірні зміни в дітей з боку кількісного вмісту в їх крові лейкоцитів, сегментоядерних нейтрофілів, лімфоцитів, ШОЕ. Подібні дані приводять і інші автори [9,10,14].

Проведений аналіз частоти лейкоцитозу та лейкопенії по групах спостереження виявив деякі особливості.

Так, у дітей жодної групи нами не спостерігалася лейкопенія, а ні у гострий період захворювання, а ні під час періоду реконвалесценції. Ці данні не співпадають з думкою авторів, які вказують на зниження лейкоцитів під час маніфестації Епштейна-Барр вірусного захворювання[14,63].

Натомість частота лейкоцитозу, а також підвищення відносного рівня нейтрофілів були різні в дітей груп спостереження у оби два періоди – гострий та реконвалесценції. Достовірно частіше лейкоцитоз з нейтрофільозом зустрічались у дітей з наявністю на слизовій *Streptococcus pyogenes* та при його поєднанні з *Staphylococcus aureus* або *E.Coli*. Частота зустрічальності лейкоцитозу та нейтрофільозу у періоді реконвалесценції набувала зменшення, але також мала статистично значущі відмінності.

Характерним було достовірне більш висока частота лейкоцитозу та нейтрофіліозу у дітей II, III та V групи спостереження у період реконвалесценції.

Щодо підвищення в крові хворих лімфоцитів, то біль значний лімфоцитоз спостерігався у дітей, у яких зі слизової оболонки носо- та ротоглотки були виділені *Staphylococcus aureus* та *E.Coli*, в формі моно-інфекції. Такі показники характерні для звичайного перебігу ІМ (ВЕБ інфекції) (без навантаження на систему імунітету додатковою бактерійною інфекцією). Такі зміни в реакції кількісного стану лімфоцитів були описані і раніше [64,95].

При розгляді імунологічних показників в гострий період ІМ виявлено, що зі сторони показників Т-системи імунітету у хворих II, III та V груп частіше виявлялася депресія Т-клітинної ланки імунітету (зниження кількісних показників з поверхневими маркерами клітин CD3+, CD4+, CD8+ лімфоцитів, ніж у пацієнтів I та IV груп. Це може опосередковано свідчить на користь вторинного імунодефіцитного стану. Такі реакції зі сторони Т-лімфоцитів були описані раніше. [89,124].

У дітей в гострий період ІМ та в періоді реконвалесценції визначено різні концентрації імунних клітин залежно від бактеріальної флори, яка колонізує слизову оболонку носо- і ротоглотки.

У гострий період ІМ у дітей з колонізацією слизової носо- і ротоглотки *Streptococcus pyogenes*, спостерігається збільшення вмісту CD 22+ з максимальним підвищенням значень, що свідчить на користь активації В-клітинного імунітету бактеріальною флорою.

Звідси випливає, що більш виражена клінічний образ і тяжка форма ІМ у дітей формується на тлі підвищеного вмісту CD 22+. Наше припущення не зовсім збігається з результатами досліджень деяких авторів [41,73].

До періоду реконвалесценції (8-14 день від госпіталізації), у дітей із *Streptococcus pyogenes* на слизовій окремо або у поєднанні із іншою бактеріальною флорою, клітини з поверхневими маркерами CD 3+, CD 4+ та

CD 8+ лімфоцитів не набували значень здорових дітей на відміну від хворих з наявністю на слизовій носо- та ротоглотки інших інфекційних агентів. Це свідчить на різні за якістю імунологічних реакцій при виздоровленні дитини при колонізації носо- та ротоглотки різною флорою. У період реконвалесценції ІМ у всіх дітей, хто мав бактеріальну колонізацію носо- та ротоглотки *Streptococcus pyogenes*, і далі спостерігалось збільшення максимальних значень показника CD22+ у дітей.

Отже, в періоді реконвалесценції у хворих із колонізацію носо- та ротоглотки *Streptococcus pyogenes* в порівнянні до хворих I та IV груп відзначені більш виражені порушення імунного гомеостазу. Що, на нашу думку, і є імуннопатогенетичною основою пролонгації і тяжкого перебігу ІМ, хоча в доступній літературі думки з даного питання надзвичайно суперечливі [41,50,85].

Streptococcus pyogenes впливає на формування клітинного імунітету у дітей з ІМ, як у гострий період, так й у період реконвалесценції окремо, чи у поєднанні з іншою бактеріальною флорою (*Staphylococcus aureus* або *E.coli*) та веде до різних якісних та кількісних змін клітинної імунної відповіді.

У гострий період ІМ найбільший рівень з максимальними концентраціями отримано в рівнях IgM у дітей, які мали колонізацію носо- і ротоглотки *Streptococcus pyogenes* окремо або у поєднанні із *Staphylococcus aureus*. Достовірних відмінностей між концентраціями сироватки крові IgA та IgG не отримано. Це узгоджується з результатами нечисленних досліджень [77,85,96].

У період реконвалесценції ІМ набувало достовірне збільшення розмаху та максимальних значень IgA та IgM у дітей, які мали колонізацію носо- і ротоглотки *Streptococcus pyogenes* окремо або у поєднанні із *Staphylococcus aureus* або *E.coli*. Достовірних відмінностей між концентраціями в сироватки крові хворих з різною бактеріальною флорою IgG не отримано. Це пояснюється тим, що нами обрано ранній період реконвалесценції захворювання ІМ.

У дітей, хворих на ІМ, визначено різні концентрації прозапальних цитокінів в гострий період та період реконвалесценції ІМ залежно від різної бактеріальною колонізації їх носо- і ротоглотки.

В гострий період та період реконвалесценції ІМ спостерігається достовірно більш значущий рівень ІЛ-1 β та ФНПа у всіх дітей з ізолюваною колонізацією носо- і ротоглотки *Streptococcus pyogenes* та в комбінації із *Staphylococcus aureus* або *E.coli*. В період реконвалесценції ІМ концентрації ІЛ-1 β та ФНПа у них вище за відповідні значення здорових дітей і дітей інших груп.

У дітей, хворих на ІМ, в гострий період захворювання ІМ, не визначено достовірних відмінностей концентрації ІЛ-4 між дітьми груп спостереження. Але була тенденція до збільшення значень ІЛ-4 у всіх дітей. У період реконвалесценції ІМ також не відмічено достовірної залежності між концентрацією ІЛ-4 залежно від бактеріальної колонізації носо- і ротоглотки. До періоду реконвалесценції ІМ концентрація ІЛ-4 крові набувала значень здорових дітей. Що також не суперечить результатам нечисленних досліджень [31,41].

Бактеріальна колонізація носо- та ротоглотки *Streptococcus pyogenes* (незалежно від періоду ІМ) супроводжується більш виразною цитокіновою реактивністю хворих у порівнянні до дітей інших груп.

Це можна пояснити тим, що ІЛ-1 β продукується моноцитами та він активно запускає перші стадії імунної відповіді із залученням в процес Т-хелперів. Наші дані збігаються з результатами аналогічних досліджень авторів, в яких вони також продемонстрували підвищений рівень його з тяжким перебігом, серцево-судинної патології тощо [28]. Нами визначено, що *Streptococcus pyogenes* ізолювано та в комбінації із *Staphylococcus aureus* або *E.coli* призводить до збільшення концентрацій ІЛ-1 β та ФНПа та більш активного запалення, що може привести до тяжкого перебігу ІМ.

Запальна роль ІЛ-1 β проявляється збільшенням стимуляції активності клітин у вогнищі запалення, підвищенням активності інших цитокінів, збільшенні в температурній реакції завдяки впливу на гіпоталамус. [68,93].

ФНПа виробляється моноцитами та макрофагами імунної системи та регулює здебільшого міжклітинні взаємодії при імунній відповіді та викликає загибель клітин, уражених вірусами (цитотоксична дія). Що теж не суперечить результатам ряду досліджень [41,73]. Отже, ІМ активує перш за все продукцію ІЛ-1 β та ФНПа завдяки активації моноцитів ВЕБ. Результати нашого дослідження продемонстрували, що головними стимуляторами секреції ФНПа є не лише вірус (збудник ІМ), а й продукти метаболізму бактерій.

Зовсім інша динаміка концентрації ІЛ-4 у крові дітей з різною бактеріальною колонізацією носо- та ротоглотки та хворих на ІМ. В гострий період ІМ достовірних відмінностей в рівнях ІЛ-4 між групами спостереження не виявлено, окрім тенденції до збільшення значень у дітей з *Streptococcus pyogenes* ізольовано та в комбінації із *Staphylococcus aureus* або *E.coli*. У період реконвалесценції ІМ також не відмічено достовірної різниці між концентрацією ІЛ-4 залежно від бактеріальної колонізації носо- і ротоглотки та у порівнянні із дітьми контрольної групи. Визначено збереження більш високих значень ІЛ-4 лише у дітей, хто мав колонізацію *Streptococcus pyogenes* ізольовано та в комбінації із *Staphylococcus aureus*. Відомо, що прозапальний цитокін ІЛ-4 перемикає синтез імуноглобулінів IgG на IgE, тобто відіграє значення для формування алергічних і аутоімунних порушень. Наші висновки також не суперечать даним літератури [37,42]. Тому встановлені результати дослідження (визначені тенденції) є підґрунтям для подальших наукових досліджень стосовно взаємодії бактеріальної колонізації носо- і ротоглотки та збудника ІМ на подальший розвиток алергічних та аутоімунних захворювань.

При вивченні кореляційних зв'язків показників реакції інтерлейкінів, встановлено прямий кореляційний зв'язок у гострий період захворювання

між концентраціями в крові ІЛ-1 β та ФНПа ($r=0,81$, $p<0,05$); ІЛ-1 β та ІЛ-4 ($r=0,47$, $p<0,05$), помірної сили кореляційний зв'язок між концентраціями в крові ІЛ-4 та ФНПа ($r=0,53$, $p<0,05$) ($r=0,81$, $p<0,05$). В період реконвалесценції ІМ визначено лише прямий сильний позитивний кореляційний зв'язок між концентраціями в крові ІЛ-1 β та ФНПа ($r=0,80$, $p<0,05$).

Оскільки остаточною завданнями дослідження було розробити алгоритм раннього прогнозування перебігу інфекційного мононуклеозу у дітей при різних варіантах мікробного пейзажу слизової носо-і ротоглотки на основі виявлених клініко-лабораторних відмінностей та подальше теоретичне обґрунтування можливих шляхів вдосконалення терапії хворих дітей на інфекційний мононуклеоз залежно від варіантів перебігу захворювання, було застосовано багатомірний аналіз множинної логістичної регресії з покроковим вилученням незначущих змінних із регресивної моделі та обчислюванням коефіцієнту конкордації для кожного рівняння.

Наказом МОЗ України від 09.07.2004 р. № 354 «Про затвердження протоколів діагностики та лікування інфекційних хвороб у дітей» передбачено діагностична та лікувальна тактика ІМ, але не означено можливості прогнозування тяжкості ІМ, яке на ранніх стадіях захворювання (гострий період) представляє складне завдання для клініциста та передбачає аналіз усіх клінічних й лабораторних ознак.

Предикторами раннього прогнозування тяжкого перебігу можуть бути фебрильна температура тіла хворого, помірно виражені симптоми інтоксикації, колонізація слизової оболонки носо-ротоглотки *Streptococcus pyogenes** $10^{>5}$, ШОЕ понад 15 мм/год, CD3+, %<51 ОД, ІЛ-1 β >11 ОД, ФНПа>8 ОД з високим відсотком 80% позитивних результатів ($p>0,0001$). Наше дослідження визнано винаходом (Патент України на корисну модель № 137961. 11.11.2019, Бюл. № 21. «Спосіб прогнозування варіантів перебігу інфекційного мононуклеозу у дітей»).

Теоретичним підґрунтям терапевтичної тактики лікування ІМ є санація носо- і ротоглотки при наявності *Streptococcus pyogenes* $\cdot 10^{>5}$ антибіотиками широкого спектру дії, що має бути випробувано у клінічних дослідженнях.

Результати дисертаційної роботи розкривають подальші напрямки наукових досліджень.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення науково-практичної задачі, яке полягає в удосконаленні раннього прогнозування варіантів клінічного перебігу та результатів інфекційного мононуклеозу у дітей на основі вивчення клінічних проявів хвороби, встановлення мікробного пейзажу слизової оболонки носо- і ротоглотки, а також реакції інтерлейкінів крові та імунного статусу хворих.

1. Клініко-параклінічні особливості інфекційного мононуклеозу залежать від мікробної флори зі слизової носо- і рото глотки хворого:

- при виділені *Streptococcus pyogenes* частіше спостерігаються: виражені симптоми інтоксикації (BP=28), фебрильна температура (BP=15), збільшення лімфатичних вузлів (BP=27), збільшення селезінки (BP=31) та печінки (BP=28), лікунарний тонзиліт (BP=27), лейкоцитоз (BP=12,1).

2. Гострий період інфекційного мононуклеозу супроводжується депресією Т-клітинної ланки імунітету та достовірним збільшенням концентрації IgM в крові дітей, які мали колонізацію носо- та ротоглотки *Streptococcus pyogenes* ізольовано та в сукупності з іншими інфекційними агентами. До періоду реконвалесценції цифрові параметри CD3+%, CD4+,% та CD8+% клітин не набували значень здорових дітей і при цьому визначалися найменші значення CD3+ клітин та найбільші CD22+, чого не спостерігається у хворих, яких не мав місце *Streptococcus pyogenes*.

3. В гострий період та період реконвалесценції ІМ спостерігається достовірне збільшення ІЛ-1 β та ФНПа у всіх дітей, яких на слизової носо- і ротоглотки був виділений *Streptococcus pyogenes*. З'ясовано складні якісні механізми функціонування та регуляторні механізми цитокінової відповіді під час захворювання інфекційного мононуклеозу у дітей, які якісно відрізняються на початку захворювання та під час реконвалесценції захворювання. Не визначено достовірних змін в рівнях для ІЛ-4 у дітей,

хворих на ІМ, у яких зі слизової носо- та рото глотки виділений *Streptococcus pyogenes*.

4. У дітей у гострий період інфекційного мононуклеозу раннє прогнозування тяжкого перебігу захворювання базується на наступних предикторах: фебрильна температура тіла хворого, виражені симптоми інтоксикації, колонізація *Streptococcus pyogenes** $10^{>5}$ в носо- і ротоглотці, ШОЕ понад 15 мм/год, рівні CD3+ %<51, ІЛ -1 β >11 Пг/мл, ФНП α >8 Пг/мл (R^2 0,8; p >0,0001). При виділення *Streptococcus pyogenes* зі слизової оболонки носо-і ротоглотки у дітей, на різних етапах маніфестації ІМ, може бути предиктором не тільки агровації хвороби, а й тривалого збереження певних клінічних проявів.

5. Теоретичним підґрунтям однією зі складових терапевтичної тактики лікування ІМ є санація носо- та ротоглотки хворих при наявності на слизовій *Streptococcus pyogenes** $10^{>5}$ антибіотиками широкого спектру дії, що має бути випробувано у клінічних дослідженнях.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Надано нові дані для лікарів практичної ланки охорони здоров'я щодо особливостей імуннопатогенезу клінічного перебігу інфекційного мононуклеозу у дітей з колонізацією носо- і ротоглотки *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *E.coli* і її комбінації, що розширить діапазон теоретичних знань лікаря практичної медицини, сприятиме ранній діагностиці та обґрунтованому лікуванню таких хворих, скоротить термін госпіталізації хворих та покращить якість життя дітей.

2. Запропоновано механізм раннього прогнозування тяжкого перебігу інфекційного мононуклеозу у дітей з використанням таких ознак: фебрильна температура, помірно виражені симптоми інтоксикації, колонізація *Streptococcus pyogenes** $10^{>5}$ в носо- і ротоглотці, ШОЕ понад 15 мм/год, CD3+%/<51, IL-1 β >11 Пг/мл, ФНПа>8 Пг/мл. з високим відсотком достовірності (80% позитивних результатів). Виділення *Streptococcus pyogenes* зі слизової оболонки носо-і ротоглотки дітей, на різних етапах маніфестації ІМ, може бути предиктором не тільки агровації хвороби, а й тривалого збереження певних клінічних проявів.

3. Запропоновано також моделі прогнозування перебігу інфекційного мононуклеозу у дітей: Спосіб прогнозування перебігу гострого періоду інфекційного мононуклеозу у дітей // Гузь О.В., Кузнєцов С.В.- Патент на корисну модель № 129455 від 31.05.2018 Бюл.№20.; Спосіб прогнозування варіантів перебігу інфекційного мононуклеозу у дітей // Гузь О.В., Кузнєцов С.В.- Патент на корисну модель № 137961 від 11.11.2019 Бюл.№21.

4. До комплексної терапії дітей з інфекційним мононуклеозом, регламентованою Наказом МОЗ України від 09.07.2004 р. № 354 «Про затвердження протоколів діагностики та лікування інфекційних хвороб у дітей» доцільно проводити санацію носо- і ротоглотки при наявності *Streptococcus pyogenes** $10^{>5}$ антибіотиками широкого спектру дії.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Адеишвили П.С. Исследование микробиоценоза ротоглотки методом масс - спектрометрии микробных маркеров у детей с инфекционным мононуклеозом/ П.С. Адеишвили, И.В. Полеско, Г.А. Осипов, Н.Ф. Федосова, Н.А. Гусева, И.Е. Колтунов, В.Ф. Учайкин, В.Я. Полеско// Журнал: детские инфекции. – 2012, № 1, том 11, С.- 12-16.
2. Албегова Б.З. Инфекционный мононуклеоз ассоциированный с вирусом Эпштейна-Барр у детей./ Б.З. Албегова, А.Б. Ревазова, С.Х. Тадеева// Журнал: Владикавказский медико-биологический вестник. – 2014, № 30, том 20, С.- 64-67.
3. Адеишвили П.С. Этиопатогенез поражений ротоглотки и обоснование терапии при инфекционном мононуклеозе у детей/ П.С. Адеишвили // автореферат диссертации. – 2013. 26 стр.
4. Алексеев А.В. Полиморфизм проявлений Эпштейна-Барр вирусной инфекции в практике врача дерматовенеролога / А.В. Алексеев // Дніпровський медичний часопис. – 2009. - Том 1, № 4. - С. 15-19.
5. Балалыкина В.С. Инфекционный мононуклеоз Эпштейна-Барр вирусной этиологии у детей 1–4 лет в современных условиях/ В.С. Балалыкина, Д.Г. Тур// Сборник тез конференции, посвященной 80-летию со дня рождения заслуженного деятеля науки РФ, профессора А. В. Папаяна.
6. Бабаченко И.В. Алгоритм клинико-лабораторной и дифференциальной диагностики инфекционного мононуклеоза у детей/ И.В. Бабаченко, Е.В. Шарипова// учебное пособие Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета. – 2013, 55 стр.
7. Барычева Л.Ю. Показатели адаптивного иммунитета у детей с инфекционным мононуклеозом, обусловленным вирусом Эпштейна-

Барра/ Л.Ю.Барычева, М.В. Голубева, А.В Волкова// Журнал: кубанский научный медицинский вестник. – 2012, № 2, С. – 30-33.

8. Бошьян Р.Е. Инфекция, вызванная вирусом Эпштейна-Барр: эпидемиологические проявления и лабораторная диагностика: автореферат диссертации. / Р.Е. Бошьян. – 2009. – 25 стр.

9. Гилёва Р.А. Клинико-лабораторная характеристика инфекционного моноклеоза, обусловленного вирусом Эпштейна-Барр./ Р.А. Гилёва, З.А. Хохлова, Ю.С. Чечет, А.С. Арсененко, Л.М. Поволоцкая // Журнал: Казанский медицинский журнал. – 2014, № 5, том 95, С. – 722-725.

10. Головкова Н.Ф. Клинические особенности инфекционного моноклеоза у детей на современном этапе/ Н.Ф. Головкова, В.П. Молочный, Р.А. Гладких// Журнал: Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2012, № 21 (21), С. – 56-59.

11. Додаток до наказу МОЗ України № 354 від 09.07.2004 р. «Протокол діагностики та лікування інфекційного моноклеозу у дітей». Доступно на: <http://medstandart.net/browse/1281>

12. Долгих Т.И. Современная стратегия лабораторной диагностики герпесвирусных инфекций, ассоциированных с перинатальной патологией / Т.И. Долгих // Справочник заведующего КДЛ. – 2011. – №4. С. – 21-32.

13. Дрыганова М.Б. Инфекционный моноклеоз, вызванный вирусом Эпштейна-Барр у детей: клинико-иммунологические параллели/ М.Б Дрыганова, Г.П Мартынова, Л.М. Куртасова// Журнал: сибирское медицинское обозрение. – 2010, № 3 (63), С. – 13-17.

14. Дрыганова М.Б. Оптимизация иммунотерапии инфекционного моноклеоза, вызванного вирусом Эпштейна-Барр, у детей с учетом индивидуальной клеточной чувствительности in vitro к интерферону- 2/ М.Б. Дрыганова //диссертация. – 2012. 164 стр.

15. Егорова Н.Ю. Инфекционный мононуклеоз у детей: диагностика, лечение и наблюдение в катамнезе/ Н.Ю. Егорова, Л.Н. Гусева, Н.А. Гусева, П.С. Адеишвили, Л.Н. Оксамитная, Н.Л. Вальтц, В.Ф. Учайкин// Журнал: педиатрия. – 2010, № 4, С. – 73-79.

16. Землякова Э. И. Экспертный анализ лечения острых респираторных инфекций участковыми педиатрами/Э. И. Землякова, Э.М. Шакирова, Л.З. Сафина// Практическая медицина. – 2012. № 7. С. – 121-125.

17. Ким М.А. Диагностические подходы к верификации стрептококковой инфекции у больных инфекционным мононуклеозом/ М.А.Ким, А.В. Лабушкина, Э.Н.Симованьян, Г.Г.Харсеева// Клиническая лабораторная диагностика, 60 (11), разд. Микробиология.– 2015; С. – 62-65.

18. Ключников С. О. Целесообразность применения амоксициллина/клавуланата (Аугментин ЕС) при лечении некоторых осложненных форм ОРВИ у детей / С. О. Ключников // Русский мед. журн. — 2011. Т. 19, № 22. С. – 1336-1340.

19. Красницкая А.С. Клинико-иммунологическая эффективность консервативного лечения пациентов с хроническим тонзиллитом, ассоциированным с вирус Эпштейн-Барра инфекцией/А.С. Красницкая, А.С. Шитихина // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2012.№3 (85), ч. 2. С. – 100-103.

20. Краснов М.В. Инфекционный мононуклеоз у детей/ М.В. Краснов, И.А. Стекольников, М.Г. Боровкова, Л.В. Андреева// Журнал: современные проблемы науки и образования. – 2015, № 2, С. – 63.

21. Курлан Н. Ю. Клінічні та імунопатогенетичні особливості шигельозу у дітей інфікованих *Helicobacter pylori* : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.13 – Інфекційні хвороби, 222 / Н. Ю. Курлан ; Харківський національний медичний університет, Харківська медична академія післядипломної освіти. – Харків, 2018. – 177 с.

22. Леженко Г.О. Инфекционный мононуклеоз у детей: клинико-иммунологическая характеристика/ Г.О. Леженко, Е.В. Усачева, Е.А. Силина, Т.Н. Пахольчук// Журнал: актуальная инфектология. – 2013, № 1 (1), С. – 56-60.

23. Манкевич Р.Н. Клинико-лабораторные показатели и терапия инфекционного мононуклеоза у детей/ Р.Н. Манкевич, М.А. Свистунова// Журнал: здравоохранение (Минск). – 2015, № 11, С. – 9-13.

24. Мельник О. В. Цитомегаловирусная и Эпштейна–Барр вирусная инфекция у часто болеющих детей с поражением дыхательных путей/ О. В. Мельник // Автореф. дисс. к.м.н. СПб.– 2011.

25. Наказ МОЗ України № 354 від 09.07.2004 р. «Про затвердження Протоколів діагностики та лікування інфекційних хвороб у дітей». Доступно на: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0354282-04#Text>

26. Маркелова Е.В. Герпетическая инфекция: дискуссионные вопросы диагностики и лечения/ Е.В. Маркелова, А.С. Красницкая, А.В. Сайбель, Е.К. Гапоненко// Актуальные вопросы аллергологии и иммунологии. Владивосток: ИПК МГУ им. адм. Г.И. Невельского. – 2012.С. – 21-25.

27. Мартынова Г.П. Клинико-лабораторная характеристика инфекционного мононуклеоза у детей/ Г.П. Мартынова, Я.А. Богвилене, И.П. Искра, М.А. Строганова, О.А. Гура, О.А. Соколова// Журнал: лечение и профилактика. – 2015, № 4 (16), С. – 29-35.

28. Мохова О.Г. Клинический анализ инфекционного мононуклеоза у детей / О.Г. Мохова, О.С. Поздеева, А.В. Чуракова и др. // Инфекционные болезни: материалы I ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням. Т. 7. Приложение №1. - М., – 2009. С. – 146-147.

29. Орлова С.Н. Микробиоценоз слизистых оболочек верхних дыхательных путей у детей с острой Эпштейна - Барр вирусной

инфекцией / С. Н. Орлова, С.А. Машин, Н. Г. Савицкая, И. В. Аверина, С. В. Черняева// X Конгресс детских инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики»: матер. конгр. - М., – 2011. С. – 70.

30. Поздеева М.А. Инфекционный мононуклеоз у детей./ М.А. Поздеева, В.М. Агафонов, С.А. Мусихина, В.П. Мелехова, Е.М. Титкова, Н.В. Перембетов, Ю.В. Чернова// Журнал: журнал инфектологии. – 2016, № 3, том 8, С. – 100.

31. Постановова Н.О. Факторы формирования низкой и очень низкой резистентности у детей, перенесших инфекционный мононуклеоз/ Н.О. Постановова, Л.В. Софронова// Журнал: педиатрия. журнал им. г.н. сперанского. – 2016, №6, том 95, С. – 176-180.

32. Филатова Е.Н. Антиапоптотическое действие рецептора cd95 в наивных CD8+ Т-лимфоцитах у детей с острым инфекционным мононуклеозом/ Е.Н. Филатова, Е.В. Анисенкова, Н.Б. Преснякова, Т.Д. Сычева, Е.А. Кулова, О.В. Уткин// Журнал: инфекция и иммунитет. – 2016, № 3, том 6, С. – 207-218.

33. Филатова Е.Н. Вклад рецепторов CD95+ и DR3 в апоптоз наивных Т-лимфоцитов у детей с инфекционным мононуклеозом в период реконвалесценции/ Е.Н. Филатова, Е.В. Анисенкова, Н.Б. Преснякова, Кулова Е.А., Уткин О.В.// Журнал: инфекция и иммунитет. – 2017, № 2, том 7, С.–141-150.

34. Шведова Н.М. Инфекционный мононуклеоз у детей: клинико-лабораторное обоснование и экономическая эффективность применения иммунокорректоров/ Н.М. Шведова, Е.В. Михайлова, Ю.С. Цека, Т.К. Чудакова// Журнал: саратовский научно-медицинский журнал. – 2013, № 3, том-9, С. – 512-517.

35. Шестакова И.В., Современные подходы к лечению Эпштейна–Барр вирусной инфекции у взрослых/Н.Д. Ющук, И.В. Шестакова// Лечащий врач. – 2011; 2: С.98–103.

36. Южакова Д.В. К вопросу о распространенности серологических маркеров вирусной инфекции Эпштейна-Барр у детей / Д.В. Южакова, С.А. Царькова, Д.В. Беседина // Аллергология и иммунология. – 2009. Том 10. №1. С. – 61-62.

37. Abbott R.J. CD8+ T cell responses to lytic EBV infection: late antigen specificities as subdominant components of the total response/ R.J. Abbott, L.L. Quinn, A.M. Leese, H.M. Scholes, A. Pachnio, AB. Rickinson//J. Immunol. – 2013;191:5398–5409. Available on:doi: 10.4049/jimmunol.1301629.

38. Al-Shraim M. Ali A.S. Epstein-Barr Virus: Clinical and Epidemiological Revisits and Genetic Basis of Oncogenesis/ Ali A.S. Al-Shraim M., A.M. Al-Hakami, I.M. Jones// OpenVirol J., 9, – 2015. P.– 7-28.

39. Al-Ghamdi A. Role of herpes simplex virus-1, cytomegalovirus and Epstein-Barr virus in atherosclerosis / A. Al-Ghamdi // Pak J Pharm Sei. – 2012. Vol. 25, № 1. P. – 89-97.

40. Amoroso R. Studies of Epstein-Barr virus-encoded micro RNAs provide novel insights into their regulation/ R. Amoroso, L. Fitzsimmons, W.A. Thomas, G.L. Kelly, M. Rowe, A.I. BellQuantitative/J. Virol. – 2011;85: P. –996-1010.Available on: doi: 10.1128/JVI.01528-10.

41. Anna M. The interplay between Epstein-Barr virus and the immune system: rationale for adoptive cell therapy of EBV-related disorders /M. Anna, T. Riccardo, D. Riccardo // Haematol. Okt. – 2010. Vol. 95, № ю. P.– 1769-1777.

42. Azzi T. Role for early-differentiated natural killer cells in infectious mononucleosis/ T. Azzi, A. Lunemann, A. Murer, S. Ueda, V. Beziat, K.J. Malmberg, G. Staubli, C. Gysin, C. Berger, C. Munz, O. Chijioke, D. Nadal// Blood-2014 124, P-2533–2543.Available on: doi: 10.1182/blood-2014-01-553024.

43. Balfour H.H. Behavioral, virologic, and immunologic factors associated with acquisition and severity of primary Epstein-Barr virus

infection in university students/ H.H. Balfour, O.A. Odumade, D.O. Schmeling, B.D. Mullan, J.A. Ed, J.A. Knight, H.E. Vezina, W. Thomas, K.A. Hogquist//J. Infect Dis. –2013;207:P. –80-88. Available on:doi: 10.1093/infdis/jis646.

44. Balfour H.H. Age-specific prevalence of Epstein-Barr virus infection among individuals aged 6–19 years in the United States and factors affecting its acquisition/ H.H. Balfour, F. Sifakis, J.A. Sliman, J.A. Knight, D.O. Schmeling, W. Thomas//J. Infect Dis. –2013;208:P. –1286-1293. Available on: doi: 10.1093/infdis/jit321.

45. Balfour H.H. Progress, prospects, and problems in Epstein-Barr virus vaccine development/ Balfour H.H./ Curr Opin Virol. –2014;6C: P. –1-5. Available on:doi: 10.1016/j.coviro.2014.02.005.

46. Bravender T. Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, and infectious mononucleosis / T. Bravender // Adolesc. Med. State Art Rev. – 2010. – V. 21, № 2. – P. 251–264.

47. Bartlett A. Splenic rupture in infectious mononucleosis: A systematic review of published case reports/ A. Bartlett, R. Williams, M. Hilton// Injury– 2013, P. – 531-538.

48. Becker J.A. Return to play after infectious mononucleosis/ J.A. Becker, J.A. Smith// Sports Health -2014; 6: P-232-238.

49. Bocian J. EBV infections - life cycle, diagnostic methods, pathogenicity/ J. Bocian, D. Januszkiewicz-Lewandowska// Progress Hig. Med. Dosw.- 2011; 65: P-286-298.

50. Bobruk S. V. The degree of indicators level violation of local immunity in children with infectious mononucleosis/ S. V. Bobruk// Journal of Education, Health and Sport 3.– 2017. P. – 576-585.

51. Brealey J.C. Streptococcus pneumoniae colonization of the nasopharynx is associated with increased severity during respiratory syncytial virus infection in young children/ J.C. Brealey, K.J. Chappell, S.

Galbraith, E. Fantino, J. Gaydon, S. Tozer, [et al.]. *Respirology*.– 2018; 23(2), P. – 220-227. doi: 10.1111/resp.13179.

52. Brenska I. Clinical evolution of infectious mononucleosis in children in relation to the antibody profile against Epstein-Barr virus antigens/ I. Brenska// Dissertation, Poland- 2012: P-1-29.

53. Burke A Cunha. Epstein-Barr Virus (EBV) Infectious Mononucleosis (Mono)/ A. Cunha Burke// 2018. Available on: <https://emedicine.medscape.com/article/222040-overview>.

54. Balfour H.H. Infectious mononucleosis/ H.H. Balfour, S.K. Dunmire, K.A. Hogquist// *Clin. Transl. Immunology*- 2015; 4: P-33. DOI: 10.1038/cti.2015.1.

55. Chaussee M.S. Inactivated and live, attenuated influenza vaccines protect mice against influenza: Streptococcus pyogenes super-infections/ M.S. Chaussee, H.R. Sandbulte, M.J. Schuneman, F.P. Depaula, L.A. Addengast, E.H. Schlenker [et al.]/ *Vaccine*. – 2011; 29(21), P. – 3773-3781. Available on: doi: 10.1016/j.vaccine.2011.03.031.

56. Chijioke O. Human natural killer cells prevent infectious mononucleosis features by targeting lytic Epstein-Barr virus infection/ O. Chijioke, A. Muller, R. Feederle, M.H. Barros, C. Krieg, V. Emmel, E. Marcenaro [et al.]/ *Cell Rep.*, 5. – 2013. P. – 1489–1498. Available on: doi: 10.1016/j.celrep.2013.11.041.

57. Chonmaitree T. Nasopharyngeal microbiota in infants and changes during viral upper respiratory tract infection and acute otitis media/ T Chonmaitree, K. Jennings, G. Golovko, K. Khanipov, M. Pimenova, J.A. Patel [et al.]/ *PLoS One*. – 2017; 12(7), e0180630. Available on: doi: 10.1371/ journal.pone.0180630.

58. Cianciara J. Infectious and parasitic diseases// J. Juszczak, J. Cianciara/ Czelej Publishing, 2, Poland, Lublin- 2012: 680–684.

59. Cohen J.I. Epstein-Barr virus: an important vaccine target for cancer prevention / J.I. Cohen, A.S. Fauci, H. Varmus, G.J. Nabel // *Sci Transl Med.* – 2011;3:107fs107. Available on: doi: 10.1126/scitranslmed.3002878.

60. Condon L.M. Age-Specific Prevalence of Epstein-Barr Virus Infection among Minnesota Children Effects of Race / L.M. Condon, L.E. Cederberg, M.D. Rabinovitch, R.V. Liebo, J.C. Go, A.S. Delaney, D.O. Schmeling, W. Thomas, H.H. Balfour // *Ethnicity and Family Environment. Clin Infect. Dis.* – 2014. Available on: doi: 10.1093/cid/ciu342.

61. Cunha B.A. Fever of unknown origin (FUO) in an elderly adult due to Epstein-Barr virus (EBV) presenting as "typhoidal mononucleosis," mimicking a lymphoma / B.A. Cunha, A. Petelin, S. George // *Heart Lung*, 42(1). – 2013. P. – 79-81.

62. Cullen B.R. MicroRNAs as mediators of viral evasion of the immune system / B.R. Cullen // *Nat. Immunol.* – 2013;14:205–10. Available on: doi: 10.1038/ni.2537.

63. Gao L.W. Epidemiologic and clinical characteristics of infectious mononucleosis associated with Epstein-Barr virus infection in children in Beijing / L.W. Gao, Z.D. Xie, Y.Y. Liu, Y. Wang, K.L. Shen // *China World J. Pediatr.* – 2011;7:45–9. Available on: doi: 10.1007/s12519-011-0244-1.

64. Goreyko T.V. Chronic Epstein-Barr Virus infection in association with Herpes Simplex Virus types 1 and 2, Human Cytomegalovirus / T.V. Goreyko, L.B. Drygina // Abstract of 21st International Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, 19th IFCC-EFCC European Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, 8th Annual Meeting of the German Society of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine 15-19 May 2011, Berlin, Germany. P. – 522.

65. Goreyko T.V. Interrelation between the cellular and specific humoral immune response in patients with a chronic Epstein-Barr virus infection / T.V. Goreyko, L.B. Drygina // Abstract of First European Joint

Congress of EFCC and UEMS «Laboratory Medicine in Health Care», 13-16 October 2010, Lisbon, Portugal. P. – 50.

66. Goritzka M. Alpha/beta interferon receptor signaling amplifies early proinflammatory cytokine production in the lung during respiratory syncytial virus infectio/ M. Goritzka, L.R. Durant , C. Pereira, S. Salek-Ardakani, P.J. Openshaw, C. Johansson// J. Virol.– 2014; 88(11), P. – 6128-6136.Available on:doi: 10.1128/JVI.00333-14.

67. Gracias D.T. The microRNA miR-155 controls CD8(+) T cell responses by regulating interferon signaling/ D.T. Gracias, E. Stelekati, J.L. Hope, A.C. Boesteanu, T.A. Doering, J. Norton [et al.]// Nat. Immunol.– 2013;14:593–602. Available on:doi: 10.1038/ni.2576.

68. Greer J.P. Wintrobe's Clinical Hematology/ J.P. Greer, D.A. Arber, B. Glader // Wolters Kluwer/Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia-2014; P-1324-1341.

69. Douglas W.W. Immune modulation during latent herpesvirus infection / W.W. Douglas, S.B. Erik // Microbial Influences on Immune Function. – 2012. Vol. 245, № 1.P.–189-208.

70. Dunmire S.K. Infectious Mononucleosis/S.K. Dunmire, K.A. Hogquist, HH. Balfour//Curr. Top Microbiol. Immunol. – 2015. 390 (Pt 1):P. –211-240.

71. Engelmann I. Clinically severe Epstein-Barr virus encephalitis with mild cerebrospinal fluid abnormalities in an immunocompetent adolescent: a case report/ I. Engelmann, H. Nasser, S. Belmiloudi [et al.]// Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 76(2).–2013. P.–232-234.

72. Elizabeth V. The epidemiology of infectious mononucleosis in Northern Scotland: a decreasing incidence and winter peak /V. Elizabeth, M. Denis, C. Ian, Mc.L. David, C. Carl, V. Mark//BMC Infectious Diseases.– 2014; 14: P.–151.

73. Feederle R. The members of an Epstein-Barr virus microRNA cluster cooperate to transform B lymphocytes/ R. Feederle, J. Haar, K.

Bernhardt, S.D. Linnstaedt, H. Bannert, H. Lips [et al.].// J. Virol. –2011;85: P.–9801–9810. Available on:doi: 10.1128/JVI.05100-11.

74. Forte E. The Epstein-Barr virus (EBV)-induced tumor suppressor microRNA MiR-34a is growth promoting in EBV-infected B cells/ E. Forte, R.E. Salinas, C. Chang, T. Zhou, S.D. Linnstaedt,E. Gottwein [et al.]. //J. Virol.–2012;86:6889–98. Available on:doi: 10.1128/JVI.07056-11.

75. Harley J.B. Transcription factors operate across disease loci, with EBNA2 implicated in autoimmunity/ J.B. Harley, X. Chen, M. Pujato, D. Miller, A. Maddox, C. Forney [et al.]. //Nat. Genet., 50 (5). – 2018. P.– 699-707.

76. Hendaus M.A. Virusinduced secondary bacterial infection: a concise review/ M.A. Hendaus , F.A. Jomha , A.H. Alhammadi// Ther Clin Risk Manag.– 2015; 11, P.– 1265-1271. Available on: doi: 10.2147/TCRM.S87789.

77. Hislop A.D. Impaired Epstein-Barr virus-specific CD8+ T-cell function in X-linked lymphoproliferative disease is restricted to SLAM family-positive B-cell targets. Blood/ A.D. Hislop,U. Palendira, A.M. Leese, P.D. Arkwright, P.S. Rohrllich [et al.]. //– 2010;116: P.– 3249–3257. Available on:doi: 10.1182/blood-2009-09-238832

78. Holman C.J. Quantitative Epstein-Barr virus shedding and its correlation with the risk of post-transplant lymphoproliferative disorder/ C.J. Holman, A.B. Karger, B.D. Mullan, R.C. Brundage, H.H.Balfour//Clin. Transplant. – 2012; 26: P.–741–747. Available on:doi: 10.1111/j.1399-0012.2012.01608.x.

79. Huang W. Clinicopathological characteristics of four cases of EBV positive T-cell lymphoproliferative disorders of childhood in China/ W. Huang, N.Lv,J.Ying, T.Qiu, X. Feng//Int. J. Clin. Exp. Pathol., 7(8).– 2014. P.–4991–4999.

80. Hurt-Fletcher L. Integrins as triggers of Epstein-Barr virus fusion and epithelial cell infection/ L. Hurt-Fletcher, L. Chesnokova// Landes Bioscience (Virulence)-2011; 1(5): P-395-398.

81. Iizasa H. Epstein-Barr Virus (EBV)-associated gastric carcinoma/ H. Iizasa, A. Nanbo, J. Nishikawa, M. Jinushi, H. Yoshiyama// Viruses.– 2012;4:P.– 3420–3439.

82. Janols H. Lymphocyte and monocyte flow cytometry immunophenotyping as a diagnostic tool in uncharacteristic inflammatory disorders / H. Janols, A. Bredberg, I. Thuveson // BMC Infectious Diseases. – 2010. Vol. 10. P.– 205-210.

83. Jenson H.B. Epstein-Barr Virus/ Jenson H.B.// Pediatrics in Review -2011; 32: P-375-384.

84. Jochum S. The EBV immunoevasins vIL-10 and BNLF2a protect newly infected B cells from immune recognition and elimination/S. Jochum, A. Moosmann, S.Lang, W.Hammerschmidt, R.Zeidler//PLoS Pathog.– 2012;8(5):e1002704. Available on:doi: 10.1371/journal.ppat.1002704.

85. Imig J. microRNA profiling in Epstein-Barr virus-associated B-cell lymphoma/ J. Imig, N. Motsch, J.Y. Zhu, S. Barth, M. Okoniewski, T. Reineke [et al.]// Nucleic Acids Res. –2011;39: P.–1880–1893. Available on: doi: 10.1093/nar/gkq1043.

86. Johannessen I. Epstein-Barr virus, B cell lymphoproliferative disease, and SCID mice: modeling T cell immunotherapy in vivo/ I.Johannessen, L.Bieleski, G.Urquhart [et al.]// J. Med. Virol.–2011;83(9): P.–1585–1596. Available on:doi: 10.1002/jmv.22164.

87. Kalla M. AP-1 homolog BZLF1 of Epstein-Barr virus has two essential functions dependent on the epigenetic state of, the viral genome / M. Kalla, A. Schmeinck, M. Bergbauer, D. Pich, W. Hammerschmidt // PNAS. 2010. -Vol.-107.-P. 850-855.

88. Kalicki B. The course and diagnosis of EBV infection in children - clinical observations/ B. Kalicki, A. Maslany, J. Milart [et al.]// Paediatrics and Family Medicine -2011, 7: P-247-252.

89. Katz B.Z. Chronic fatigue syndrome after infectious mononucleosis in adolescents/ B.Z. Katz, Y. Shiraishi, C.J. Mears, H.J. Binns, R. Taylor// Pediatrics.–2009 Jul. 124(1): P.–189-93.

90. Kawano Y. Plasma viral microRNA profiles reveal potential biomarkers for chronic active Epstein-Barr virus infection/ Y. Kawano, S. Iwata, J. Kawada, K. Gotoh, M. Suzuki, .Y Torii [et al.]// J. Infect Dis. - 2013; 208: P-771–999. doi: 10.1093/infdis/jit222.

91. Kessenich C.R. Diagnosis of infectious mononucleosis/ C.R. Kessenich, M. Flanagan// Nurse Pract.- 2015. 40 (8); P-13-14,

92. Klein N.C. Mycoplasma pneumoniae preceding Lemierre's syndrome due to Fusobacterium nucleatum complicated by acute Epstein-Barr virus (EBV) infectious mononucleosis in an immunocompetent host// N.C. Klein, A. Petelin, B.A. Cunha //Heart Lung.-2013; 42(1): P-74-6.

93. Kuzembayeva M. Multiple functions are mediated by the miRNAs of Epstein-Barr virus/ M. Kuzembayeva, M. Hayes, B. Sugden// Curr Opin Virol.- 2014, 7; P-61–65. doi: 10.1016/j.coviro.2014.04.003.

94. Langer-Gould A. Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, and multiple sclerosis susceptibility/ A. Langer-Gould, J. Wu, R. Lucas, J. Smith, E. Gonzales, L. Amezcua [et al.]// A multiethnic study. Neurology- 2017; 89 (13); P-1330-1337.

95. Lennon P. Infectious mononucleosis/ P. Lennon, M. Crotty, J.E.// Fenton: BMJ -2015; P-350

96. Leskowitz R. Adenovirus-based vaccines against rhesus lymphocryptovirus EBNA-1 induce expansion of specific CD8⁺ and CD4⁺ T cells in persistently infected rhesus macaques/ R. Leskowitz, M.H. Fogg, X.Y. Zhou, A. Kaur, E.L. Silveira, F. Villinger, P.M. Lieberman, F. Wang, H.C.// Virol.- 2014. 88, P-4721–4735. doi: 10.1128/JVI.03744-13.

97. Les K. Laboratory diagnosis of infectious mononucleosis in outpatients/ K. Les, M. Przybylski, B. Lazinska// *Postępy Nauk Medycznych*-2015; 28(4B): P-42-47.

98. Liderot K. Secondary bacterial infections in patients with seasonal influenza A and pandemic H1N1/ K. Liderot , M. Ahl , V. Ozenci// *Biomed Res. Int.*- 2013; 376219. doi: 10.1155/2013/376219.

99. Lin Z. Whole-genome sequencing of the Akata and Mutu Epstein-Barr virus strains/ Z. Lin, X. Wang, M.J. Strong, M. Concha, M. Baddoo, G. Xu, C. Baribault, C. Fewell, W. Hulme, D. Hedges, C.M. Taylor, E.K. Flemington// *J. Virol.*- 2013;87(2):P-1172–1182. doi: 10.1128/JVI.02517-12.

100. Li W. Type I interferon induction during influenza virus infection increases susceptibility to secondary *Streptococcus pneumoniae* infection by negative regulation of gammadelta T cells/ W. Li , B. Molledo , T.M. Moran// *J.Virol.*-2012; 86(22), P-12304-12312. doi: 10.1128/JVI.01269-12.

101. Lockey T.D. Epstein-Barr virus vaccine development: a lytic and latent protein cocktail/ T.D. Lockey, X. Zhan, S. Surman, C.E. Sample, J.L. Hurwitz// *Front Biosci.* -2008 May 1. 13:5916-27.

102. Long H. M. Immune defence against EBV and EBV-associated disease/ H.M. Long, G.S. Taylor, A.B. Rickinson// *Current Opinion in Immunology*- 2011; 23: P-258-264.

103. Long H. M. MHC II tetramers visualize human CD4⁺ T cell responses to Epstein-Barr virus infection and demonstrate atypical kinetics of the nuclear antigen EBNA1 response/ H.M. Long, O.L. Chagoury, A.M. Leese, G.B. Ryan, E. James, L.T. Morton, R.J. Abbott, S. Sabbah, W. Kwok, A.B. Rickinson // *J. Exp. Med.*- 2013;210:P-933–949. doi: 10.1084/jem.20121437.

104. Lowe-Shannon C. Epstein-Barr Virus Infection of Polarized Epithelial Cells via Basolateral Surface by Memory B Cell-Mediated Transfer

Infection/ C. Lowe-Shannon, M. Rowe// Plos. Pathogen-2011; 7(5): e1001338. doi: 10.1371/journal.ppat.1001338.

105. Lunemann A. A distinct subpopulation of human NK cells restricts B cell transformation by EBV/ A. Lunemann, L.D. Vanoaica, T. Azzi, D. Nadal, C. Munz// J. Immunol. -2013;191: P-4989–4995. doi: 10.4049/jimmunol.1301046.

106. Luzuriaga K. Infectious mononucleosis. Luzuriaga K, J.L. Sullivan// N. Engl. J. Med.-2010;362: P-1993–2000. doi: 10.1056/NEJMcpl001116.

107. Ma L. Epstein-Barr virus positive anaplastic large cell lymphoma: myth or reality?/ L. Ma, Y. Katz, K.P. Sharan, R. Schwarting, A.S. Kim// Int. J. Clin. Exp. Pathol. -2010;4(1): P-100–110.

108. Merlo A. The interplay between Epstein-Barr virus and the immune system: a rationale for adoptive cell therapy of EBV-related disorders/ A. Merlo, R. Turrini, R. Dolcetti, D. Martorelli, E. Muraro, P. Comoli, A. Rosato// Haematologia- 2010;95(10):P-1769–1777. doi: 10.3324/haematol.2010.023689.

109. Michael S. Mononucleosis in Emergency Medicine/ S. Michael// Retrieved from website: <https://emedicine.medscape.com/article/784513-overview>. 2018.

110. Mulcahy M.E. Staphylococcus aureus and Influenza A Virus: Partners in Coinfection/ M.E. Mulcahy, R.M. McLoughlin // MBio -2016; 7(6). doi: 10.1128/mBio.02068-16.

111. Munoz-Gomez S. Parvovirus B19 mimicking Epstein-Barr virus infectious mononucleosis in an adult/ S. Munoz-Gomez, B.A. Cunha// Am J. Med.- 2013;126(5):P-7-8.

112. Nicholas J. B. Pediatric Mononucleosis and Epstein-Barr Virus Infection/ J. B. Nicholas// Retrieved from website: <https://emedicine.medscape.com/article/963894-overview>. 2018.

113. Odumade O.A. Jr. Progress and problems in understanding and managing primary Epstein-Barr virus infections/ O.A. Odumade, K.A. Hogquist, H.H. Balfour// Clin. Microbiol. Rev. -2011;24(1):P-93–209. doi: 10.1128/CMR.00044-10.
114. Odumade O.A. Primary Epstein-Barr virus infection does not erode preexisting CD8(+) T cell memory in humans/ O.A. Odumade, J.A. Knight, D.O. Schmeling, D. Masopust, H.H. Balfour, Jr, K.A. Hogquist// J. Exp. Med.-2012;209:P-471–478. doi: 10.1084/jem.20112401.
115. Ohashi M. An Epstein-Barr virus encoded inhibitor of Colony Stimulating Factor-1 signaling is an important determinant for acute and persistent EBV infection/ M. Ohashi, M.H. Fogg, N. Orlova, C. Quink, F. Wang// PLoS Pathog.-2012;8:e1003095. doi: 10.1371/journal.ppat.1003095.
116. Okano M. Acute or chronic life-threatening diseases associated with Epstein-Barr virus infection/ M. Okano, T.G. Gross //Am. J. Med. Sci.-2012; 343(6), P-483-489.
117. Pakpoor J. The risk of developing multiple sclerosis in individuals seronegative for Epstein-Barr virus: a meta-analysis/ J. Pakpoor, G. Disanto, J.E. Gerber, R. Dobson, U.C. Meier, G. Giovannoni, S.V. Ramagopalan// Mult. Scler.-2013;19:P-162–166. doi: 10.1177/1352458512449682.
118. Parvaneh N. Primary immunodeficiencies predisposed to Epstein-Barr virus-driven haematological diseases/ N. Parvaneh, A.H. Filipovich, A. Borkhardt// Br. J. Haematol. -2013;162:P-573–586. doi: 10.1111/bjh.12422.
119. Paschale M.D. Serological diagnosis of Epstein-Barr virus infection: Problems and solutions/ M.D. Paschale, P. Clerici //World J. Virol.- 2012; 12(1): P-31-43.
120. Pavlova S. An Epstein-Barr virus mutant produces immunogenic defective particles devoid of viral DNA/ S. Pavlova, R.

Feederle, K. Gartner, W. Fuchs, H. Granzow, H.J. Delecluse // J. Virol.-2013;87(4):P-2011–2022. doi: 10.1128/JVI.02533-12.

121. Piccaluga P.P. Pathobiology of Epstein-Barr virus-driven peripheral T-cell lymphomas/ P.P. Piccaluga, A. Gazzola, C. Agostinelli, F. Bacci, E. Sabbatini, S.A. Pileri// Semin. Diagn. Pathol.- 2011;28(3):P-234–244. doi: 10.1053/j.semdp.2011.02.007.

122. Rickinson A.B. Epstein-barr virus and infectious mononucleosis: what students can teach us/ A.B. Rickinson, C.P. Fox// Infect Dis.-2013; 207(1), 6-8.

123. Riley K.J. EBV and human microRNAs co-target oncogenic and apoptotic viral and human genes during latency/ K.J. Riley, G.S. Rabinowitz, T.A. Yario, J.M. Luna, R.B. Darnell, J.A. Steitz //EMBO J. - 2012;31:P-2207–2221. doi: 10.1038/emboj.2012.63.

124. Ross N. The Epstein-Barr virus microRNA BART11-5p targets the early B-cell transcription factor EBF1/ N. Ross, M.K. Gandhi, J.P. Nourse // Am. J. Blood Res. -2013;3:P-210–224.

125. Rostgaard K. A genetic basis for infectious mononucleosis: evidence from a family study of hospitalized cases in Denmark/ K. Rostgaard, J. Wohlfahrt, H. Hjalgrim// Clin Infect Dis.-2014 58(12), P-1684-1689.

126. Rubicz R. A genome-wide integrative genomic study localizes genetic factors influencing antibodies against Epstein-Barr virus nuclear antigen 1 (EBNA-1)/ R. Rubicz, R. Yolken, E. Drigalenko, M.A. Carless, T.D. Dyer, L. Bauman, P.E. Melton, J.W. Kent, Jr, J.B. Harley, J.E. Curran, M.P. Johnson, S.A. Cole, L. Almasy, E.K. Moses, N.V. Dhurandhar, E. Kraig, J. Blangero, C.T. Leach, H.H. Goring// PLoS Genet. - 2013;9:e1003147. doi: 10.1371/journal.pgen.1003147.

127. Sargsyan S.A. Absence of Epstein-Barr virus in the brain and CFS of patients with multiple sclerosis / S.A. Sargsyan et al. // Neuology. 2010. - Vol. 74. - P. 11271135.

128. Shim A.H. Multipronged attenuation of macrophage-colony stimulating factor signaling by Epstein-Barr virus BARF1/ A.H. Shim, R.A. Chang, X. Chen, R. Longnecker, X. He // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* - 2012;109:P-12962–12967. doi: 10.1073/pnas.1205309109.

129. Slyker J.A. Clinical and virologic manifestations of primary Epstein-Barr virus (EBV) infection in Kenyan infants born to HIV-infected women/ J.A. Slyker, C. Casper, K. Tapia, B. Richardson, L. Bunts, M.L. Huang, E. Maleche-Obimbo, R. Nduati, G. J John-Stewart// *Infect/ Dis.* - 2013;207:P-1798–1806. doi: 10.1093/infdis/jit093.

130. Strautins K. Combining HLA-DR risk alleles and anti-Epstein-Barr virus antibody profiles to stratify multiple sclerosis risk/ K. Strautins, M. Tschochner, I. James, L. Choo, D.S. Dunn, M. Pedrini, A. Kermode, W. Carroll, D. Nolan// *Mult. Scler.* -2014;20:P-286–294. doi: 10.1177/1352458513498829.

131. Styczynski J. Management of Epstein-Barr Virus infections and post-transplant lymphoproliferative disorders in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation/ J. Styczynski, W. vander Velden, C.P. Fox //Sixth European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-6) guidelines. *Haematologica*-2016;101(7), P-803-811.

132. Tso K.K. Complete genomic sequence of Epstein-Barr virus in nasopharyngeal carcinoma cell line C666-1/ K.K. Tso, K.Y. Yip, C.K. Mak, G.T. Chung, S.D. Lee, S.T. Cheung, K.F. To, K.W. Lo// *Infect. Agent. Cancer.*-2013;8(1): P-29. doi: 10.1186/1750-9378-8-29.

133. Wallach J. Infectious diseases/ J. Wallach// *Interpretation of laboratory tests*, Medipage, Warszawa -2011: P-1151-1154.

134. Yang H.J. Comprehensive profiling of Epstein-Barr virus-encoded miRNA species associated with specific latency types in tumor cells/ H.J. Yang, T.J. Huang, C.F. Yang, L.X. Peng, R.Y. Liu, G.D. Yang [et al.]// *Viol. J.* -2013;10:P-314. doi: 10.1186/1743-422X-10-314.

135. Zhivich A. Fighting bacterial resistance: approaches, challenges, and opportunities in the search for new antibiotics. Part 1. Antibiotics used in clinical practice: mechanisms of action and the development of bacterial resistance/ A. Zhivich// MIR J.- 2017; 4(1), P-31-51. doi: 10.18527/2500-2236-2017-4-1-31-51.

136. Zhiwei L. Two Epstein-Barr Virus-Related Serologic Antibody Tests in Nasopharyngeal Carcinoma Screening: Results From the Initial Phase of a Cluster Randomized Controlled Trial in Southern China/ L. Zhiwei, J. Ming-Fang, H. Qi-Hong [et al.]// Am. J. Epidemiol.- 2013; 177: P-242-250.

137. Zhou C. Profiling of EBV-Encoded microRNAs in EBV-Associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis/ C. Zhou, Z. Xie, L. Gao, C. Liu, J. Ai, L. Zhang, [et.al.]// Tohoku J. Exp. Med.-2015, 237, P-117–126. doi: 10.1620/tjem.237.117.

ДОДАТОК А

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Роль стрептококка в формировании клинических проявлений начального этапа манифестации инфекционного мононуклеоза у детей и иммунного ответа больных / Е. В. Гузь, С. В. Кузнецов, Я. В. Колесник, Т. С. Жаркова, И. И. Баталичева // Клиническая инфектология и паразитология. 2018. Т. 7, № 2. С. 180-186. *(Автор провів збір клінічного матеріалу, аналіз та статистичну обробку одержаних результатів. Співавтор д.м.н., професор Кузнецов С.В. надав консультативну допомогу).*

2. The value of quantity of streptococci on the nasal and oropharyngeal mucosa on the formation of the cellular immunity in children with infectious mononucleosis / O. Guz, S. Kuznetsov, O. Olkhovska, V. Olkhovska // Georgian Medical News = Медицинские новости Грузии. – 2019. – N 2. – 57–60. *(Дисертантом проведено курацію тематичних хворих, статистичний аналіз результатів, сформульовано висновки. Співавтор д.м.н., професор Кузнецов С.В. надав консультативну допомогу).*

3. Guz O. V. Immunopathogenetic features of mononucleosis in children with various microbial flora of the rhinopharinx / O. V. Guz, S. V. Kuznetsov, C. P. Malutenko// World science. – 2019. – № 11 (51), Vol. 2. – P. 21–24. *(Дисертантом проведено клінічні спостереження за тематичними хворими, здійснено дослідження, статистичну обробку, аналіз та узагальнення отриманих даних).*

4. Guz O. The effect of Streptococcus on the nasal and oropharyngeal mucosa to the cytokine response of children with infectious mononucleosis/ O. Guz, S. Kuznetsov // Обща медицина. – 2019. – Том 21, вып. 6. – С. 3–7. *(Дисертантом проведено курацію тематичних хворих у динаміці лікування, узагальнено отримані дані).*

5. Гузь О. В. Вплив стрептокока слизової оболонки носоротоглотки на цитокінову відповідь дітей, хворих на інфекційний мононуклеоз / О. В. Гузь, С. В.

Кузнєцов // Інфекційні хвороби. – 2019. – № 3 (97). – С. 33–38. *(Дисертантом здійснено дослідження, статистична обробка отриманих результатів, узагальнено отримані результати, сформульовано висновки).*

6. Guz O. The value of the microbial flora of the nasal and oropharyngeal mucosa in formation of clinical and immunological features of infectious mononucleosis in children / O. Guz, S. Kuznetsov // Inter collegas. – 2020. – Vol. 7, N 3. – P. 143–151. *(Дисертантом проведено валідацію даних, створення бази даних та збір інформації, статистичний аналіз, збір лабораторних аналізів, підготовку оригінального рукопису, малюнків та таблиць, формулювання висновків, провів листування з редакцією та упорядкував остаточну рукопис).*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

1. Гузь Е. В. Особенности клинической картины инфекционного мононуклеоза на современном этапе у детей / Е. В. Гузь // Медицина третього тисячоліття : збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів, Харків, 20 січня 2016 р. / Харківський національний медичний університет. – Харків, 2016. – С. 292–294.

2. Значение микробного пейзажа ротоглотки в формировании клинического течения инфекционного мононуклеоза у детей / Е. В. Гузь, С. В. Кузнєцов, М. С. Зимина, С. О. Ткаченко, Т. М. Курусь // Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією : матеріали Української науково-практичної конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю / під ред.: Н. І. Макєєвої, Н. П. Алексєєвої, К. К. Ярової, В. О. Головачової, Харків, 18 березня 2016 р. – Харків, 2016. – С. 38–40.

3. Гузь Е. В. Клинико-иммунологические особенности инфекционного мононуклеоза у детей инфицированных стрептококком / Е. В. Гузь, И. Я. Гришина // Хист. – 2016. – Вип. 18 : Матеріали III Міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих вчених «Пріоритети та перспективи молодіжної науки», Чернівці, 6–8 квітня 2016 р. – С. 407.

4. Возможности предварительной бактериальной расшифровки ангин при инфекционном мононуклеозе у детей / С. В. Кузнецов, М. С. Зимина, Л. А. Белоконова, С. О. Ткаченко, Е. В. Гузь // Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією : матеріали Української науково-практичної конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю, Харків, 14–15 березня 2017 р. / під ред.: Н. І. Макєєвої, Н. П. Алексєєвої, К. К. Ярової, В. О. Головачової. – Харків, 2017. – С. 108–109.

5. Гузь Е. В. Клинико-имунологични особености на инфекциозната мононуклеоза при деца, инфицирани със стрептококк / Е. В. Гузь // Осемнадесета национална конференция за ОПЛ и педиатри с международно участие, София, 19–21 май 2017. – [Б. м.], 2017. – С. 23.

6. Гузь Е. В. Клинико-иммунопатогенетические особенности течения инфекционного мононуклеоза у детей, инфицированных стрептококком / Е. В. Гузь, С. В. Кузнецов // Коморбідні стани – міждисциплінарна проблема : матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, Харків, 19 травня 2017 року / відп. ред.: В. М. Козько. – Харків, 2017. – С. 40.

7. Guz E. V. The role of the streptococcus in the formation of the clinical pictures of the children's infectious mononucleosis / E. V. Guz // Медицина третього тисячоліття : збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів, Харків, 16–17 січня 2017 р. / Міністерство охорони здоров'я України, Харківський національний медичний університет. – Харків, 2017. – С. 280–281.

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати

1. Спосіб прогнозування перебігу гострого періоду інфекційного мононуклеозу у дітей // Гузь О.В., Кузнецов С.В.- Патент на корисну модель № 129455 від 31.05.2018 Бюл.№20.

2. Спосіб прогнозування варіантів перебігу інфекційного мононуклеозу у дітей // Гузь О.В., Кузнецов С.В.- Патент на корисну модель № 137961 від 11.11.2019 Бюл.№21.