

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ
ГОСУДАРСТВЕННАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО»

На правах рукописи

Махмутов Равил Фаткулисламович

**ПЕРВИЧНАЯ ФОРМА ЭПШТЕЙНА–БАРР ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ И
ЗАБОЛЕВАНИЯ, ИМЕЮЩИЕ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫЙ СИНДРОМ
(КЛИНИКА, ПАТОГЕНЕЗ, ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА)**

14.01.08 – Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Донецк – 2022

Работа выполнена в ГОСУДАРСТВЕННОЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ «ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО» (далее – ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО)

Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики, г. Донецк.

Научный доктор медицинских наук, профессор

консультант: **Бобровицкая Антонина Ивановна**

Официальные **Лагунова Наталья Владимировна**

оппоненты: доктор медицинских наук, профессор

Институт «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского» федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского»

заведующая кафедрой педиатрии с курсом детских инфекционных болезней

Симованьян Эмма Мкртичевна

доктор медицинских наук, профессор

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации заведующий кафедрой детских инфекционных болезней

Третьякевич Зоя Николаевна

доктор медицинских наук, профессор

Институт медицины и экспериментальной биологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Псковский государственный университет"

Министерства образования и науки Российской Федерации заместитель заведующего кафедрой клинической медицины

Ведущая ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ЛУГАНСКОЙ
организация: НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ «ЛУГАНСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»

Защита состоится «22» сентября 2022 года в 09:00 часов на заседании диссертационного совета Д 01.009.01 при ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО по адресу: 283048, г. Донецк, проспект Панфилова, 3, ДОНЕЦКИЙ РЕСПУБЛИКАНСКИЙ ЦЕНТР ОХРАНЫ МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА, 4 этаж, зал заседаний диссертационного совета.

Тел.: (062) 344-41-51, (062) 311-71-58; факс: (062) 344-40-01;

e-mail: spec-sovet-01-009-01@dnmu.ru, sovetd01.009.01@mail.ru.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО (283003, г. Донецк, проспект Ильича, 16); <https://dnmu.ru>.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2022 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета Д 01.009.01, к. м. н.

В. В. Вустенко

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. В последние годы заболеваемость инфекционным мононуклеозом (ИМ), обусловленным вирусом Эпштейна-Барр, возросла в 5 раз, как у взрослых, так и у детей первого года жизни (Моргошия Т. Ш., 2017). ИМ заслуживает особого внимания среди всех герпесвирусных инфекций, учитывая широкое распространение этого заболевания в детском возрасте и возможность длительной персистенции вируса после клинического выздоровления, что может приводить к формированию иммунодефицитного состояния (Егоров Н. Ю. с соавт., 2019).

Это в полной мере относится и к рекуррентным респираторным заболеваниям (РРЗ) у детей. В настоящее время распространенность РРЗ составляет 15–50% (Квашнина Л. В. с соавт., 2016; Yan V. E., 2017). В структуре детской заболеваемости болезнями органов дыхания занимают первое место, особенно у детей раннего возраста 76–82% (Yan V. E., 2017). Суммарный экономический ущерб от ОРВИ ежегодно оценивается в 40 млрд. руб. и составляет около 80% ущерба от всех инфекционных болезней. В то же время около 90% обращений за медицинской помощью в педиатрические амбулатории связано с ОРВИ (Ткаченко В. Ю., 2016).

Особую актуальность на современном этапе приобретают биологические аспекты аденовирусной инфекции (АДВИ): способность к длительной латенции в организме; возможность интерференции с другими вирусами с образованием гибридных вирусов, с усилением их онкогенности. Клиническое значение АДВИ определяется широким распространением. Её доля в общей заболеваемости составляет 1%; в инфекционной заболеваемости – 10%; значительный удельный вес в структуре ОРВИ у детей, особенно, в виде катара верхних дыхательных путей (24%) с поражением лимфоидной ткани, а также возможностью возникновения эпидемических вспышек заболевания (Яцынина С. Б., 2015; Амосова И. В., 2017).

Диссертационная работа выполнена согласно плану НИР кафедры педиатрии №2 ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО и является фрагментами НИР: "Патогенетическая терапевтическая коррекция нарушений физиологических механизмов нейровегетативной, эндокринной и гуморальной регуляции функциональных систем организма при различных соматических и инфекционных заболеваниях у детей" (срок выполнения: 2012–2014 гг., руководитель: д. м. н., проф. Буряк В. Н.) и "Особенности клинического течения, диагностики и лечения соматической патологии у детей, проживающих в условиях военного конфликта в Донбассе" (срок выполнения: 2019–2022 гг., руководитель: д. м. н., проф. Налетов А. В.).

Степень разработанности темы исследования. Установлено, что в основе патогенетических изменений в организме при ИМ лежит лимфопролиферативный процесс, следствием которого является увеличение иммунокомпетентных органов и уровня субпопуляций лимфоцитов

(Барычева Л. Ю., 2014; Koçolu M. E., 2014).

Особенностью Эпштейна-Барр вируса (ЭБВ) является его свойство приводить к неопределенно долгой культивации инфицированных В-лимфоцитов, а не уничтожать их. Патологический процесс во всех перечисленных органах начинается почти одновременно. В ответ на фиксацию вируса на поверхности В-лимфоцитов активируются Т-клетки супрессоры, а также естественные киллеры, что тормозит пролиферацию и дифференциацию В-лимфоцитов, а также вызывает лизис инфицированных В-лимфоцитов, способствуя выходу вируса в свободную циркуляцию с последующей его элиминацией гуморальными специфическими антителами (Paschale M. et al., 2012; Koçolu M. E., 2014). Поэтому ИМ расценивается как заболевание иммунной системы – доброкачественное системное заболевание.

В последние годы доказано, что патогенетической основой при РРЗ, особенно с лимфопролиферативным синдромом, является снижение естественной резистентности и иммунологической реактивности организма (Третьякевич З. Н., 2017; Холодова И. Н., 2017). Количество заболеваний возрастает преимущественно за счет острых и рецидивирующих болезней верхних дыхательных путей, а эти дети являются основным контингентом по формированию хронических очагов инфекции. Встречаемость хронической патологии составляет 190–230 случаев на 1000 детского населения, то есть в 3,8 раза выше по сравнению с детьми, болеющими эпизодически. Этому, вероятно, способствует повышенное микробное обсеменение верхних дыхательных путей, особенности естественной резистентности и иммунологической реактивности организма (Сапожников В. Г., 2015, 2016).

У детей с РРЗ, в периоде ремиссии, зарегистрировано снижение количества лимфоцитов периферической крови CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD25+, а также IgA на фоне повышения содержания CD22+ лимфоцитов по сравнению с показателями здоровых детей. Концентрация IgG, IgM и IgE в сыворотках крови у часто болеющих детей может сохраняться в пределах физиологического уровня (Михайленко А. А. с соавт., 2009).

Особенностями иммунного ответа при вирусных инфекциях любой этиологии закономерно можно объяснить своеобразие их клинических проявлений. Так, в нейтрализации В-лимфоцитов, инфицированных вирусами (цитомегаловирусом, ЭБВ, аденовирусами), кроме Т-лимфоцитов и иммуноглобулинов, принимают участие цитокины (интерлейкины (ИЛ) и интерфероны (ИФН)). Признаки активности лабораторных показателей, цитокинового статуса можно рассматривать как массивный выброс провоспалительных цитокинов в результате развития синдрома системного воспалительного ответа организма на вирусемию. Существенно страдает система интерферонов – угнетение синтеза ИФН- α и ИФН- γ на фоне повышения уровня ИЛ-1 β и ИЛ-6 в сыворотке крови (Суровцева А.В. с соавт., 2016). Это требует коррекции терапии у данных детей – назначения противовирусных и иммуномодулирующих препаратов (Ершов Ф. И. с соавт., 2015).

Учитывая вышеизложенное, считаем актуальным дальнейшее углубленное изучение этиопатогенетических особенностей развития и течения болезни, ошибок на ранних этапах дифференциальной диагностики при вирусных инфекциях с лимфопролиферативным синдромом у детей в виде первичной формы ЭБВИ, РРЗ и АДВИ. Это позволит расширить представление о механизме возникновения ошибок диагностики на ранних этапах развития вышеуказанной патологии с целью прогнозирования риска развития вирусно-бактериального характера осложнений, что будет способствовать улучшению качества жизни детей.

Цель исследования: уменьшить количество осложнений и длительность лечения детей с лимфопролиферативным синдромом путем оптимизации ранней дифференциальной диагностики первичной формы Эпштейна-Барр вирусной инфекции, рекуррентных респираторных заболеваний, аденовирусной инфекции и разработки патогенетически обоснованного алгоритма профилактики осложнений этих заболеваний.

Задачи исследования:

1. Ретроспективно изучить и оценить вероятную роль экзогенных и эндогенных факторов, данных анамнеза в развитии первичной формы ЭБВИ, РРЗ и АДВИ, протекающих с лимфопролиферативным синдромом, у детей.
2. Изучить наиболее информативные показатели гемограммы, иммунитета (клеточного, гуморального), определить прогностическую значимость их корреляционных взаимосвязей при первичной форме ЭБВИ, РРЗ и АДВИ, протекающих с лимфопролиферативным синдромом, у детей.
3. Оценить информативность ультразвукового метода исследования лимфатических узлов при первичной форме ЭБВИ, РРЗ и АДВИ, протекающих с лимфопролиферативным синдромом, у детей.
4. Оптимизировать критерии ранней дифференциальной диагностики первичной формы ЭБВИ, РРЗ и АДВИ, протекающих с лимфопролиферативным синдромом, у детей.
5. Разработать модель прогнозирования развития первичной формы ЭБВИ, РРЗ и АДВИ, протекающих с лимфопролиферативным синдромом, у детей, и определить ее информативность путем осуществления ROC-анализа.
6. Изучить особенности биохимических показателей крови при первичной форме ЭБВИ с поражением печени у детей и оценить использование синтетического низкомолекулярного индуктора эндогенного интерферона у них.
7. Обосновать, разработать и внедрить в практическое здравоохранение алгоритм ранней дифференциальной диагностики, наблюдения и лечения первичной формы ЭБВИ, РРЗ и АДВИ, протекающих с лимфопролиферативным синдромом, у детей.
8. Оценить эффективность патогенетически обоснованной терапии при первичной форме ЭБВИ, РРЗ и АДВИ, протекающих с лимфопролиферативным синдромом, у детей.

9. Провести катamnестическое наблюдение, разработать, внедрить алгоритм профилактики вероятных неблагоприятных вирусно-бактериальных осложнений, оценить его эффективность при первичной форме ЭБВИ, РРЗ и АДВИ, протекающих с лимфопролиферативным синдромом, у детей.

Объект исследования: клинический симптомокомплекс и иммуно-биологический статус детей при первичной форме ЭБВИ, РРЗ и АДВИ, протекающих с лимфопролиферативным синдромом.

Предмет исследования: показатели расширенной гемограммы, общего реактивного потенциала организма, индексы эндогенной интоксикации, оценка состояния клеточного, гуморального и цитокинового звеньев иммунитета, клинико-патогенетические особенности у детей при первичной форме ЭБВИ, РРЗ и АДВИ, протекающих с лимфопролиферативным синдромом.

Научная новизна. Впервые на современном методологическом уровне проведена комплексная оценка состояния здоровья, общего реактивного потенциала и иммунологической реактивности организма, показателей цитокинового статуса у детей при первичной форме ЭБВИ, РРЗ и АДВИ. Полученные данные позволят расширить представления о механизме развития вирусно-бактериального характера осложнений.

Впервые выявлены особенности нарушений общего реактивного потенциала по показателям гемограммы (НЭК, КФП, ИЛП, АНО), эндогенной интоксикации (индексов расширенной гемограммы (ЛИИ, ЛИИ_м, РОИ, ИРО, ИСЛК, ИЛГ, ИГ, ИЛСОЭ, ИК, ЯИЭ)), клеточного (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+), гуморального (IgA, IgM, IgG), цитокинового (ИФН-α, ИФН-γ, ИЛ-1β, ИЛ-6 и ИЛ-10) звеньев иммунитета у детей при первичной форме ЭБВИ, РРЗ и АДВИ, протекающих с лимфопролиферативным синдромом.

Впервые доказана значимость различных факторов при определении критериев ранней дифференциальной диагностики первичной формы ЭБВИ, РРЗ и АДВИ, протекающих с лимфопролиферативным синдромом, у детей, а также для прогнозирования развития вирусно-бактериальных осложнений.

Впервые разработана система диагностических критериев (алгоритм) ранней дифференциальной диагностики первичной формы ЭБВИ, РРЗ и АДВИ, протекающих с лимфопролиферативным синдромом у детей.

Впервые доказана эффективность предложенного метода реабилитации с использованием иммуномодулирующего препарата с противовирусным действием (ИФН-α-2β человеческий рекомбинантный), синтетического низкомолекулярного индуктора эндогенного интерферона (тилорон) при первичной форме ЭБВИ, РРЗ и АДВИ, протекающих с лимфопролиферативным синдромом у детей.

Теоретическая и практическая значимость работы. В диссертационной работе приведено теоретическое обоснование и впервые предложено решение актуальной научно-практической проблемы современной педиатрии – уменьшение количества осложнений и длительности лечения вирусных заболеваний, протекающих с реактивным лимфопролиферативным

синдромом, при первичной форме ЭБВИ, РРЗ, АДВИ у детей и оптимизация ранней дифференциальной диагностики этих заболеваний.

Полученные результаты исследования расширяют представление о патогенезе пролонгации первичной формы ЭБВИ, РРЗ и АДВИ, протекающих с лимфопролиферативным синдромом, и вирусно-бактериальных осложнений.

Разработанные в ходе исследования патогенетически обоснованные алгоритмы коррекции ранней дифференцированной диагностики с использованием иммуномодулирующего препарата с противовирусным действием (ИФН- α -2 β человеческий рекомбинантный), синтетического низкомолекулярного индуктора эндогенного интерферона (тилорон) на основных этапах развития болезни (острый период, ранней и поздней реконвалесценции) при первичной форме ЭБВИ, РРЗ и АДВИ, протекающих с лимфопролиферативным синдромом, у детей. Подтвердили социальную и медицинскую эффективность, позволили снизить заболеваемость, уменьшить полипрагмазию, частоту формирования вирусно-бактериальных осложнений, что в целом улучшило качество жизни данной категории детей.

Научно обосновано назначение синтетического низкомолекулярного индуктора эндогенного интерферона (тилорон) при первичной форме ЭБВИ с поражением печени у детей, что подтверждено изданием методических рекомендаций с грифом МЗ ДНР «Опыт использования тилорона при вирусных заболеваниях с поражением печени у детей».

Методология и методы исследования: в ходе диссертационного исследования осуществлено последовательное применение общенаучных и специальных методов научного познания. Работа выполнена в соответствии с поставленной целью и задачами, для решения которых были использованы современные клинические, лабораторные, инструментальные и статистические методы.

Положения, выносимые на защиту:

1. Особенности формирования первичной формы ЭБВИ, РРЗ и АДВИ у детей обеспечиваются комплексом неблагоприятных анамнестических (перинатальный, семейный и анамнез жизни), социальных и бытовых факторов. При этом ведущее значение отводится отягощенному соматическому преморбидному фону и наличию хронических очагов инфекции.

2. Ответ организма на внедрение инфекционного агента обеспечивается общим реактивным потенциалом организма, клеточным, гуморальным, цитокиновым звеньями иммунитета. Для оценки состояния защитных систем организма и наличия инфицированности детей необходимо использовать комплексную оценку показателей общего реактивного потенциала организма, интегральных индексов эндогенной интоксикации, клеточного, гуморального, цитокинового звеньев иммунитета.

3. Дифференцированный подход к оценке эпидемиологических, анамнестических, клинических, инструментальных и лабораторных параметров позволит проводить своевременную раннюю дифференциальную диагностику,

оценивать особенности клинического течения, характер воспалительного процесса, наличие осложнений и исходы при первичной ЭБВИ, РРЗ и АДВИ, протекающих с лимфопролиферативным синдромом, у детей.

4. Своевременный мониторинг детей после перенесенной первичной формы ЭБВИ, обострения очагов инфекции при РРЗ и наличия осложнений при АДВИ, протекающих с лимфопролиферативным синдромом, позволит оптимизировать алгоритм наблюдения за состоянием здоровья в периоде ранней и поздней реконвалесценции, что улучшит качество жизни детей.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность результатов диссертационного исследования обусловлена обоснованностью методологии, достаточным числом наблюдений, корректной рандомизацией, высокоинформативными методами обследования, адекватными цели и задачам исследования; проведением статистического анализа и интерпретации полученных результатов с использованием современных методов обработки информации; статистическим подтверждением значимости полученных данных; сформулированными выводами и рекомендациями, аргументированными, логически вытекающими из результатов исследования; эффективным внедрением полученных результатов в практику ранней дифференциальной диагностики у детей первичной формы ЭБВИ, РРЗ и АДВИ, протекающих с лимфопролиферативным синдромом.

Материалы научно-исследовательской работы одобрены и имеют положительное решение «Комиссии по биоэтике» ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО (протокол № 7/5-1 от 10.02.2022): диссертационная работа отвечает всем этическим требованиям, рекомендована для представления в диссертационный совет на соискание ученой степени доктора медицинских наук.

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на XIII, XIV, XV, XVI Всеукраинской научно-практической конференции «Актуальні питання педіатрії» (Сідельниковські читання) (Днепропетровск, 2011; Судак, 2012; Харьков, 2013; Запорожье, 2014); Научно-практической конференции врачей-педиатров с международным участием «Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією» (Харьков, 2014); I, II, III, IV, V Международном медицинском форуме Донбасса «НАУКА ПОБЕЖДАТЬ... БОЛЕЗНЬ» (Донецк, 2017, 2018, 2019, 2020, 2021); I, II, III, IV Республиканской научно-практической конференции «Актуальные вопросы педиатрии» (Донецк, 2019, 2020, 2021, 2022); Международной научной конференции «Scientific research of the SCO countries: synergy and integration» (Пекин, 2019); Международной научной конференции "Process Management and Scientific Developments» (Бирмингем, 2019); III Международной научно-практической конференции «Topical issues in pharmacy and medical sciences» (Токио, 2019); IV Международной научно-практической конференции «Dynamics of the development of world science» (Ванкувер, 2019); XI Международной научной конференции «Science progress in European countries:

new concepts and modern solutions» (Штутгарт, 2019); IV Международной научно-практической конференции «Perspectives of world science and education» (Осака, 2019); Ежегодных научных чтений врачей Евпаторийского курорта «Acta Eupatorica» (Евпатория, 2020); Юбилейной научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы педиатрии, детской ортопедии и неврологии, проблемные вопросы лечения взрослых с заболеваниями нервной, костно-мышечной системы в бальнеологическом санатории» (Евпатория, 2020); Научно-практической интернет конференции «Актуальные вопросы заболеваний органов дыхания у детей» (Донецк, 2020); XIX Международной научно-практической конференции (Москва, 2022).

Апробация работы также проведена на научно-практических конференциях врачей-педиатров с международным участием «Проблемные вопросы диагностики и лечения детей с соматической патологией» (Харьков, 2014), XII и XIII Конгрессах педиатров Украины «Актуальные проблемы педиатрии» (Киев, 2017; Киев, 2018), Международной конференции «Спорные и нерешенные вопросы кардиологии 2019» (Москва, 2019), XII Ежегодном Всероссийском интернет конгрессе по инфекционным болезням «Инфекционные болезни в современном мире: эпидемиология, диагностика, лечение и профилактика» (Москва, 2020), IV Национальном конгрессе с международным участием «Здоровые дети – будущее страны» (Санкт-Петербург, 2020), Международной научно-практической интернет конференции: «Состояние здоровья: медицинские, социальные и психолого-педагогические аспекты» (Донецк, 2020), Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых с международным участием «Фундаментальные исследования в педиатрии» (Санкт-Петербург, 2021), IX Конгрессе с международным участием (Москва, 2021), заседании Апробационного семинара по специальности 14.01.08 – «Педиатрия» при Диссертационном совете Д 01.009.01 (03.02.2022, протокол № 9), заседании Ученого совета Научно-исследовательского института репродуктивного здоровья детей, подростков и молодежи (НИИ РЗДПМ) ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО (28.04.2022, протокол № 7).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 47 научных работ, в том числе 23 статьи, в которых изложены основные результаты диссертации, в научных изданиях ДНР, РФ и других стран, включённых в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертации на соискание учёной степени кандидата наук, на соискание учёной степени доктора наук, утверждённый приказом Министерства образования и науки Донецкой Народной Республики, методические рекомендации с грифом МЗ ДНР.

Внедрение результатов исследования. Результаты диссертационного исследования внедрены в работу учреждений здравоохранения: ГБУ «Республиканская детская клиническая больница» г. Донецка, ГБУ «Городская детская клиническая больница №1 г. Донецка», ГБУ «Городская детская

клиническая больница №2 г. Донецка», ГБУ «Городская детская клиническая больница № 4 г. Донецка», амбулатории № 5 ГБУ «Центр первичной медико-санитарной помощи №7 г. Донецка», используются в учебном процессе на кафедрах педиатрии № 1, педиатрии № 2, педиатрии № 3, детских инфекционных болезней ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО.

Личный вклад соискателя. Диссертантом самостоятельно проведен информационно-патентный поиск, обоснована актуальность проведения исследования, сформулированы его цель и задачи. Автором выполнен отбор детей с первичной формой Эпштейна-Барр вирусной инфекцией (инфекционный мононуклеоз), рекуррентными респираторными заболеваниями верхних дыхательных путей (в острый период и реконвалесценции), аденовирусной инфекцией, здоровых детей (группа контроля), проведены рандомизация изучаемых групп, клиническое, лабораторное обследование, забор и хранение биологического материала, назначение лечения, контроль его качества и эффективности. Автором самостоятельно проведена статистическая обработка полученных в результате исследования данных, проанализированы его результаты, сформулированы выводы и практические рекомендации. Самостоятельно разработан алгоритм ранней дифференциальной диагностики и наблюдения заболеваний, протекающих с лимфопролиферативным синдромом у детей, подготовлены методические рекомендации, публикации и выступления на конференциях, оформлены диссертационная работа и автореферат.

Объем и структура диссертация. Диссертация изложена на русском языке на 364 страницах компьютерного набора (основной текст – 290 страниц). Состоит из введения, обзора литературы, методологии и методов исследования, 6 глав собственных исследований, заключения с выводами и практическими рекомендациями, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Список литературы состоит из 509 источников: 329 – на кириллице и 180 – на латинице. Диссертационная работа иллюстрирована 53 рисунками, из которых 6 занимают 6 полных страниц; содержит 32 таблицы, из которых 9 таблиц занимают 9 полных страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. За период с 2011 по 2019 год в исследование было включено 336 детей (в возрасте от 1 до 18 лет), имеющих лимфопролиферативный синдром. В первую группу вошли 93 больных первичной формой ЭБВИ, во вторую группу – 167 больных РРЗ, в третью группу – 76 больных АДВИ (Рисунок 1).

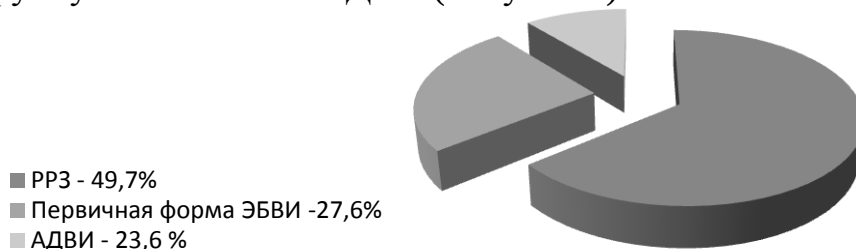


Рисунок 1 – Структура исследуемых групп детей (n = 336)

В группе с первичной формы ЭБВИ детей дошкольного возраста (1–3 года) выявлено 10 (10,75%), дошкольного возраста (4–6 лет) было 52 (55,91%), младшего школьного возраста (7–12 лет) – 21 (22,58%) и подросткового возраста (13–18 лет) – 10 (10,75%).

В группе с РРЗ детей дошкольного возраста (1–3 года) выявлено 18 (10,78%), дошкольного возраста (4–6 лет) было 93 (55,69%), младшего школьного возраста (7–12 лет) – 38 (22,75%) и подросткового возраста (13–18 лет) – 18 (10,78%).

В группе с АДВИ детей дошкольного возраста (1–3 года) выявлено 15 (19,74%), дошкольного возраста (4–6 лет) было 33 (43,42%), младшего школьного возраста (7–12 лет) – 18 (23,68%) и подросткового возраста (13–18 лет) – 10 (13,16%).

Работа выполнена на базе ГБУ «Городская детская клиническая больница № 1 г. Донецка», ГБУ «Городская детская клиническая больница № 2 г. Донецка», ГБУ «Городская детская клиническая больница №4 г. Донецка», амбулатории №5 ГБУ «Центр первичной медико-санитарной помощи №7 г. Донецка», ГБУ «Городская детская больница г. Мариуполя», «Центральная городская больница г. Константиновка», «Центральная городская больница г. Докучаевска», ГБУ «Центр первичной медико-санитарной помощи №5 г. Макеевка», ЦНИЛ ДОННМУ г. Донецка, клинко-диагностической лаборатории «Новая Диагностика» г. Донецка, лаборатории «Пастер» г. Донецка, лаборатории «Синэво» г. Донецка.

В соответствии с целью и задачами исследования был разработан его дизайн (Рисунок 2).

Методология исследования включала несколько этапов:

На I этапе с целью выяснения факторов риска развития заболеваний с лимфопролиферативным синдромом, было проведено ретроспективное эпидемиологическое исследование 426 историй родов и 426 историй развития новорожденных детей и их амбулаторных карт (90 здоровых детей, 336 детей, имеющих лимфопролиферативный синдром).

На II этапе проведено проспективное углубленное клиническое, лабораторное, инструментальное обследование 336 детей, имеющих лимфопролиферативный синдром, с верифицированным диагнозом. Изучались показатели расширенной гемограммы (общего реактивного потенциала организма (НЭК, КФП, ИЛП, АНО), индексов эндогенной интоксикации (ЛИИ, ЛИИм, РОН, ИРО, ИСЛК, ИЛГ, ИГ, ИЛСОЭ, ИК, ЯИЭ)), иммунитета (клеточного (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+), гуморального (IgA, IgM, IgG), цитокинового (ИФН-α, ИФН-γ, ИЛ-1β, ИЛ-6 и ИЛ-10)), биохимического исследования крови (общий белок, альбумин, концентрация билирубина общего, концентрация прямого билирубина и непрямого билирубина, тимоловая проба, АлАТ, АсАТ, активность фруктозы-1-фосфатаальдозазы, содержание митохондриального фермента глутамат-дегидрогеназы (ГлДГ), концентрация β-липопротеида).



Рисунок 2 – Дизайн исследования (n=426)

Проводилось УЗИ (размеры печени, селезенки и лимфатических узлов (ЛУ)). С целью определения референтных интервалов уровней показателей было проведено обследование 90 здоровых детей (контрольная группа – КГ).

На III этапе разработана модель прогнозирования развития первичной формы ЭБВИ, РРЗ, АДВИ, протекающих с лимфопролиферативным синдромом у детей, и определена ее информативность путем осуществления ROC-анализа. Установлена прогностическая ценность наиболее информативных показателей расширенной гемограммы, состояния иммунитета для ранней дифференциальной диагностики изучаемых заболеваний, протекающих с лимфопролиферативным синдромом у детей. Разработан алгоритм ранней дифференциальной диагностики первичной формы ЭБВИ, РРЗ, АДВИ, протекающих с лимфопролиферативным синдромом, у детей.

На IV этапе на основании анализа клинических, иммунологических и функциональных детерминант, разработан алгоритм (схема) лечения с использованием иммуномодулирующего препарата с противовирусным действием (ИФН- α -2 β человеческий рекомбинантный) и синтетического низкомолекулярного индуктора эндогенного интерферона (тилорон).

На V этапе осуществлено катамнестическое наблюдение за больными с момента первой консультации в течение 2-х месяцев (через 4 недели и 8 недель), разработан и внедрен алгоритм профилактики вероятных неблагоприятных вирусно-бактериальных осложнений и оценена его эффективность.

В качестве первичного носителя информации была разработана унифицированная карта. Она включала паспортные данные, диагноз (основной, сопутствующий), данные анамнеза матерей (сведения о состоянии здоровья матерей, течение беременности и характера родов), анамнеза перинатального периода (масса тела при рождении ребенка, его оценка по шкале Апгар), анамнеза жизни и болезни ребенка, результаты комплексного клинического, лабораторного (показателей расширенной гемограммы с оценкой показателей индексов общего реактивного потенциала организма (НЭК, КФП, ИЛП, АНО), показателей индексов эндогенной интоксикации (ЛИИ, ЛИИм, РОН, ИРО, ИСЛК, ИЛГ, ИГ, ИЛСОЭ, ИК, ЯИЭ), оценки состояния клеточного (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+), гуморального (IgA, IgM, IgG), цитокинового (ИФН- α , ИФН- γ , ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-10) звеньев иммунитета; биохимического исследования крови (общий белок, альбумин, концентрация билирубина общего, концентрация прямого билирубина и непрямого билирубина, тимоловая проба, АлАТ, АсАТ, активность фруктозы-1-фосфатаальдозы, содержание митохондриального энзима глутамат-дегидрогеназы (ГлДГ), концентрация β -липопротеида), инструментального (рентгенографического исследования органов грудной клетки, УЗИ (размеры печени, селезенки и ЛУ)) обследования детей, консультативных заключений узких специалистов (врачей-педиатров, врачей-детских хирургов, врачей-инфекционистов, врачей-оториноларингологов, врачей-аллергологов-иммунологов).

Сбор жалоб, анамнеза осуществляли посредством личной беседы с родителями (законными представителями) ребенка и ребенком старше 14 лет, а также путем анкетирования, предполагавшим субъективную и объективную балльную оценку интенсивности болезненных проявлений. Определяли возможные триггеры развития изучаемых заболеваний (формирование «Прогностической шкалы вероятного риска развития у детей вирусных заболеваний с реактивным с лимфопролиферативным синдромом»), длительность их течения, частоту и характер рецидивирования. В соответствии с Адаптированной Интегральной шкалой оценки результатов лечения (IMOS) определяли по числу заболеваний в течение 12 месяцев наблюдения и продолжительности одного случая в сравнении с исходными данными (на момент начала исследования), а также в сопоставлении с данными детей контрольной группы и групп сравнения. Наряду с оценкой медицинской эффективности проводилась оценка социальной эффективности по общепринятым методикам в соответствии с методическими рекомендациями Мовчан К. А. с соавт. (2003).

По дизайну исследования отбор пациентов осуществлялся на основании соответствия критериям включения/исключения.

Критерии включения детей в клиническое исследование: наличие первичной формы ЭБВИ (ИМ, вызванный вирусом Эпштейна-Барр), РРЗ верхних дыхательных путей (ОРВИ в анамнезе, частые и длительные (6 и более случаев в течение года)) и АДВИ, протекающих с лимфопролиферативным синдромом (гиперплазией ЛУ, гепатомегалией, спленомегалией); возраст от 1 года до 18 лет включительно; добровольное информированное согласие родителей (законных представителей) ребенка и/или самого ребенка старше 14 лет на участие в клиническом исследовании.

Критерии исключения детей из исследования: дети, рожденные от ВИЧ-инфицированных матерей; имеющие тяжелую соматическую и врожденную патологию; онкологические заболевания; первичные иммунодефицитные состояния; ВИЧ-инфекцию; аутоиммунные заболевания; злокачественные иммунопролиферативные заболевания; пограничные ретикулолимфо-пролиферации; ретикулогистиоцитозы дисметаболического генеза; гиперчувствительность к лекарственным препаратам; БЦЖ-индуцированные лимфадениты; контакт по туберкулезу; лимфаденопатии; отказ родителей (законных представителей) ребенка и/или самого ребенка на участие в клиническом исследовании.

Диагноз первичной формы ЭБВИ (ИМ), РРЗ и АДВИ устанавливался на основании анамнестических данных, выписок из истории болезни, результатов клинических, лабораторных, инструментальных исследований, консультативных заключений узких (врачей-педиатров, врачей-детских хирургов, врачей-инфекционистов, врачей-оториноларингологов, врачей-аллергологов-иммунологов) и в соответствии с «МКБ 10-го пересмотра».

В ходе исследования, с учетом цели и задач работы, для получения

референтных показателей было обследовано 90 здоровых детей (группа здоровья I и II А), у которых на момент исследования не было хронической соматической патологии и заболеваний с лимфопролиферативным синдромом, составивших КГ. Детей дошкольного возраста (1–3 года) было 16 (17,78%), дошкольного возраста (4–6 лет) - 43 (47,78%), младшего школьного возраста (7–12 лет) - 20 (22,22%), подростков (13–18 лет) - 11 (12,22%).

По возрастному и гендерному составу изучаемые группы были репрезентативны.

Решение поставленных задач предполагало использование комплекса клинических методов исследования.

Методом ПЦР во всех изучаемых группах определяли вирусный антиген в биологическом материале (плазма крови, слюна) с использованием детектирующего амплификатора «ДТ-96» (фирма-производитель ООО НПО «ДНК-Технология», РФ).

Методом проточной цитофлуорометрии проводили количественное определение Т-лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+) и В-лимфоцитов с помощью проточного цитометра «AQUIOS CL» (фирма-производитель «Beckman Coulter», США).

Методом иммунотурбидиметрическим проводили определение сывороточных IgA, IgM, IgG с помощью электрохемилюминесцентного иммуноанализатора «Cobas 6000» (фирма-производитель «Roche Diagnostics», Швейцария).

Методом ИФА определяли маркеры ЭБВИ, антитела класса IgM, IgG к раннему антигену (ЕА), IgG к капсидному антигену (VCA), IgG к ядерному антигену (ЕВНА) с использованием иммуноферментного анализатора «ChemWell-291» (фирма-производитель ЗАО «Вектор-Бест», РФ).

Методом ИФА проводилось определение показателей групп ИФН-α, ИФН-γ, ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-10 с использованием фотометра-анализатора «Stat Fax 303 Plus» (фирма-производитель «Awareness Technology», США).

В числе биохимических показателей изучали концентрацию общего билирубина, прямого билирубина, непрямого билирубина, уровни трансаминаз – АсАТ, АлАТ, активность фруктозо-1-фосфатаальдозазы, концентрацию митохондриального фермента глутаматдегидрогеназы (ГлДГ), концентрацию β-липопротеида с помощью фотометра-анализатора биохимического Stat Fax 1904 Plus (фирма-производитель «Awareness Technology Inc.», США).

Изучение микробиоценоза верхних дыхательных путей проводили с помощью общепринятого бактериологического исследования.

УЗИ органов ЖКТ и ЛУ, с контрастным усилением ЛУ проводилось с помощью аппарата диагностического ультразвукового «ДР-6600» (фирма-производитель «Mindray», КНР).

Методы комплексного лечения. С целью оценки эффективности противовирусной и иммуотропной терапии в комплексную программу лечения был назначен иммуномодулирующий препарат с противовирусным

действием (ИФН- α -2 β человеческий рекомбинантный) при первичной форме ЭБВИ 36 детям в возрасте: до 7-ми лет – суппозитории ректальные в дозе 150 000 МЕ (по 1 свече с интервалом в 12 часов 2 раза в сутки, курс 14 дней, курсовая доза – 4 200 000 МЕ); старше 7-ми лет – суппозитории ректальные в дозе 500 000 МЕ (по 1 свече с интервалом в 12 часов 2 раза в сутки, курс 30 дней, курсовая доза – 30 000 000 МЕ).

С целью коррекции имеющихся иммунологических нарушений в комплексную программу лечения был назначен иммуномодулирующий препарат с противовирусным действием (ИФН- α -2 β человеческий рекомбинантный) при РРЗ 64 детям: в возрасте до 7-ми лет – суппозитории ректальные в дозе 150 000 МЕ (по 1 свече с интервалом в 12 часов 2 раза в сутки, курс 30 дней, курсовая доза – 9 000 000 МЕ); старше 7-ми лет – суппозитории ректальные в дозе 500 000 МЕ (по 1 свече с интервалом в 12 часов 2 раза в сутки, курс 30 дней, курсовая доза – 30 000 000 МЕ).

С целью коррекции имеющихся иммунологических нарушений в комплексную программу лечения был назначен иммуномодулирующий препарат с противовирусным действием (ИФН- α -2 β человеческий рекомбинантный) при АДВИ 32 детям: в возрасте до 7-ми лет – суппозитории ректальные в дозе 150 000 МЕ (по 1 свече с интервалом в 12 часов 2 раза в сутки, курс 14 дней, курсовая доза – 4 200 000 МЕ); старше 7-ми лет – суппозитории ректальные в дозе 500 000 МЕ (по 1 свече с интервалом в 12 часов 2 раза в сутки, курс 14 дней, курсовая доза – 14 000 000 МЕ).

Детям при первичной форме ЭБВИ с поражением печени в возрасте старше 7-ми лет в комплексную программу лечения был назначен синтетический низкомолекулярный индуктор эндогенного интерферона (тилорон) в дозе 0,06 г (по 2 таблетки 1 раз в день (1-й, 2-й день), по 1 таблетке 1 раз в день (4-й, 6-й, 8-й, 10-й, 12-й, 14-й день), курс 8 дней, курсовая доза – 0,6 г).

В катамнезе использована методика терапии в виде синтетического низкомолекулярного индуктора эндогенного интерферона (тилорон) в дозе 0,06 г (по 1 таблетке 1 раз в неделю, курс 6 недель, курсовая доза – 0,36 г)

Статистическая обработка результатов исследования. Первичная медицинская информация (история болезни, результаты лабораторных исследований, индексы расширенной гемограммы) формализовалась, проверялась и заносилась в компьютерную базу данных. Математическая и статистическая обработка результатов исследования проводилась на ПЭВМ Pentium 4 с использованием программных пакетов Excel XP (Microsoft Corp., США) и STATISTICA 6.0 (StatSoft Ins., США).

Для параметрических показателей осуществляли расчет среднего арифметического (M), ошибки средней (m), дисперсии (σ^2) и достоверного интервала ($M \pm 2\sigma^2$). Для каждого показателя проверяли соответствие распределения нормальному закону с использованием коэффициентов асимметрии и эксцесса. Парную проверку достоверности отличий значений

параметров между основной, контрольной и исследуемыми группами осуществляли t-критерием Стьюдента (tst) для независимых выборок. Критерий Стьюдента использовался лишь для нормально распределенных показателей. Если распределение данных в изучаемых выборках отличалось от нормального, применяли не параметрический U-критерий Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Для анализа связи между параметрическими показателями использовали методы корреляционного и регрессионного анализа. Связь между параметрами считалась сильной тесноты при значениях коэффициента корреляции (r Пирсона) превышающим 0,6; слабой тесноты – менее 0,3. Оценка значимости корреляционной зависимости осуществлялась согласно стандартным методам статистического анализа.

Для непараметрических показателей измеряемых в шкалах наименований и анализа малых размеров выборок пользовались методами порядков, а также показателей, не соответствующих нормальному закону распределения, рассчитывали частоту встречаемости тех или иных значений, выраженную в процентах. Статистическую оценку достоверности отличий осуществляли путем анализа таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 согласно методам статистического анализа таблиц сопряженности. Статистически значимой (достоверной) считалась вероятность различия выборок (p), превышающая 5% (0,05).

С целью установления количественных закономерностей между изучаемыми показателями иммунобиологической реактивности организма проводился множественный корреляционный анализ с определением коэффициента детерминации, позволяющего оценить силу связи между ними. Для оценки адекватности моделей использовали ROC-анализ (Receiver Operating Characteristic) с построением соответствующих кривых и расчётом показателя площади под кривыми. В качестве оптимальных порогов отсечения были выбраны значения ROC-кривой, обладающие максимальной суммой чувствительности (Se) и специфичности (Sp). Для количественной оценки эффективности терапии рассчитаны следующие показатели: снижение абсолютного риска неэффективности лечения; снижение относительного риска неэффективности лечения; число больных, которых необходимо лечить в течение заданного периода времени для достижения благоприятного исхода у одного пациента.

Результаты исследования и их обсуждение.

Результаты ретроспективной оценки заболеваний, протекающих с лимфопролиферативным синдромом у 336 детей (2011–2019 гг.) в Донецкой области позволили выявить неблагоприятное влияния ряда факторов на развитие плода и состояние детей в периоде новорожденности, а именно: в период беременности – перенесенная анемия матерью (56,99%), переболевшие ОРВИ (57,89%), обвитие пуповины (22,37%), внутриутробная гипоксия плода (18,28%); в периоде новорожденности – низкая оценка по шкале Апгар (4–6

баллов) – у 30,26% и 1–3 балла – у 23,68%; подтверждают их роль в формировании высокой степени риска по развитию инфекционно–воспалительных заболеваний в последующие периоды жизни у детей.

О первичной форме ЭБВИ (ИМ) создается впечатление как о «многоликом», чрезвычайно вариабельном и сложном для диагностики заболевании. Однако, у детей разного возраста, при первичной форме ЭБВИ на современном этапе сохраняются классические симптомы заболевания. Среди госпитализированных детей преобладала среднетяжелая форма болезни (81,72%) случаев. При этом у детей в возрасте от 3-х до 12-ти лет отмечалось острое начало болезни с развернутой картиной комплекса синдромов, клинических признаков, у (10,75%) подростков (13–18 лет) – подострое начало болезни с постепенным развитием основных синдромов болезни.

Особенности клинической характеристики ведущих синдромов при первичной форме ЭБВИ у детей связаны с наличием лимфаденопатии, патофизиологическим механизмом развития которой является прямое поражение вирусом ЛУ с развитием воспалительного процесса, а также иммунологических реакций, возникающих в ходе иммунного ответа организма на специфический агент. Поэтому при попадании специфического антигена в больших количествах барьерная функция ЛУ нарушается и развивается воспалительный процесс генерализованного характера.

У детей с РРЗ ведущими факторами, которые способствовали рецидивированию хронических очагов инфекции, плохие материально–бытовые условия жизни (40,12%, $p < 0,05$), влияние сезонности (73,65%, $p < 0,05$), перинатальная отягощенность (66,47%, $p < 0,05$), искусственное вскармливание (47,31%, $p < 0,05$), атопический дерматит (35,33%, $p < 0,05$).

Клинические проявления АДВИ у детей также характеризуются значительным полиморфизмом в виде выраженного катара верхних дыхательных путей (37 (48,68%)), волнообразного характера лихорадки, фарингита (71 (93,42%)), пленчатого конъюнктивита, обструктивного синдрома с характерной экспираторной одышкой и частым мучительным кашлем (60 (78,95%)), умеренного увеличения шейных ЛУ (70 (92,11%)), мезаденита.

Приоритетные результаты получены в процессе изучения лимфопролиферативного синдрома (Рисунок 3).

В соответствии с условной градацией диаметр мелких ЛУ составляет до 0,5 см, средних – 0,6–1,0 см, крупных – 1,1–1,5 см. При первичной форме ЭБВИ фиксировались увеличенными реже мелкие ЛУ до $0,5 \pm 0,02$ см в диаметре, преимущественно (16 (17,20%)) у детей дошкольного возраста; средние ЛУ до $0,7 \pm 0,01$ см в диаметре – у 11 (11,83%) детей дошкольного возраста; крупные ЛУ до $2,7 \pm 0,06$ см в диаметре – у 66 (70,97%) детей младшего школьного возраста и подростков. У детей с РРЗ определялись мелкие ЛУ шейной области диаметром до $0,4 \pm 0,01$ см – у 72 (43,11%) детей дошкольного возраста, средние ЛУ до $0,8 \pm 0,03$ см в диаметре – у 85 (50,90%) детей младшего школьного возраста, крупные ЛУ до $1,2 \pm 0,05$ см в диаметре – у 10 (5,99%) подростков. При

АДВИ мелкие ЛУ диаметром $0,5 \pm 0,03$ см выявлялись у 42 (55,26%) детей дошкольного возраста, средние ЛУ до $0,6 \pm 0,1$ см в диаметре – у 29 (38,16%) детей младшего школьного возраста, крупные ЛУ до $1,5 \pm 0,05$ см в диаметре – у 5 (6,58%) подростков. При пальпации ЛУ были плотно-эластичной консистенции, подвижные, слегка болезненные. В отдельных случаях увеличение заднешейных ЛУ было настолько выраженным, что даже изменяло конфигурацию шеи. Уменьшение ЛУ наступало спустя $2,1 \pm 0,3$ недель.

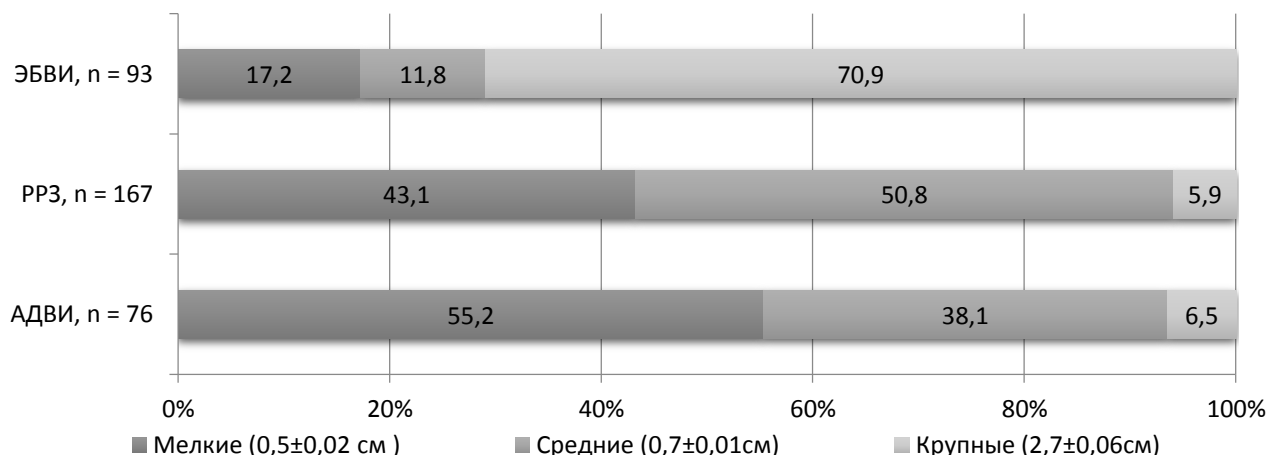


Рисунок 3 – Структура пораженных ЛУ у детей при первичной форме ЭБВИ, РРЗ и АДВИ (n = 336)

Изучение показателей гемограммы позволило установить их лабильность, которая определена различными факторами, как физиологическими особенностями организма, так и особенностями вирусной инфекции. Лимфоцитоз и моноцитоз в периферической крови у детей при первичной форме ЭБВИ отражает выраженную стимуляцию работы системы кроветворения. Разнонаправленность изменений со стороны гранулоцитарных лейкоцитов в периферической крови у детей при РРЗ и АДВИ, подтверждают неадекватность защитных реакций организма на раздражитель специфического характера. Поэтому данные показатели гемограммы необходимо использовать в качестве маркеров при диагностике на ранних этапах дифференциальной диагностики вышеуказанных заболеваний (Рисунок 4).

Установлены критерии дифференциальной диагностики ЭБВИ, РРЗ, АДВИ за счет установления соотношения между отдельными показателями гемограммы и данными иммунофенотипа лейкоцитов. ЛИИ у детей при ЭБВИ ($0,52 \pm 0,03$ усл. ед.), РРЗ ($0,40 \pm 0,05$ усл. ед.) и АДВИ ($0,62 \pm 0,09$ усл. ед.) свидетельствует о развитии общей воспалительной реакции в организме. РОН, превышающий значение КГ у всех детей при ЭБВИ ($1,19 \pm 0,04$ усл. ед.), РРЗ ($2,04 \pm 0,02$ усл. ед., $p < 0,05$) и АДВИ ($1,33 \pm 0,05$ усл. ед.), отражает компенсирование эндогенной интоксикации, особенно при РРЗ. Снижение ИРО у всех детей при ЭБВИ ($27,5 \pm 2,4$ усл. ед.), РРЗ ($19,75 \pm 3,1$ усл. ед.) и АДВИ

($5,88 \pm 1,7$ усл. ед., $p < 0,05$) по сравнению с КГ указывает на возможность развития осложнений вирусно-бактериального характера, особенно при АДВИ. Наличие у всех детей ниже уровня КГ показателей ИСЛК при ЭБВИ ($0,48 \pm 0,06$ усл. ед., $p < 0,05$), РРЗ ($0,78 \pm 0,09$ усл. ед., $p < 0,05$) и АДВИ ($1,49 \pm 0,11$ усл. ед.) подтверждает отсутствие бактериальных осложнений. ЯИЭ при ЭБВИ ($1,58 \pm 0,04$ усл. ед.) позволяет оценить состояние организма как тяжелое, а при РРЗ ($0,38 \pm 0,02$ усл. ед.) и АДВИ ($0,27 \pm 0,03$ усл. ед.) – как средней тяжести.

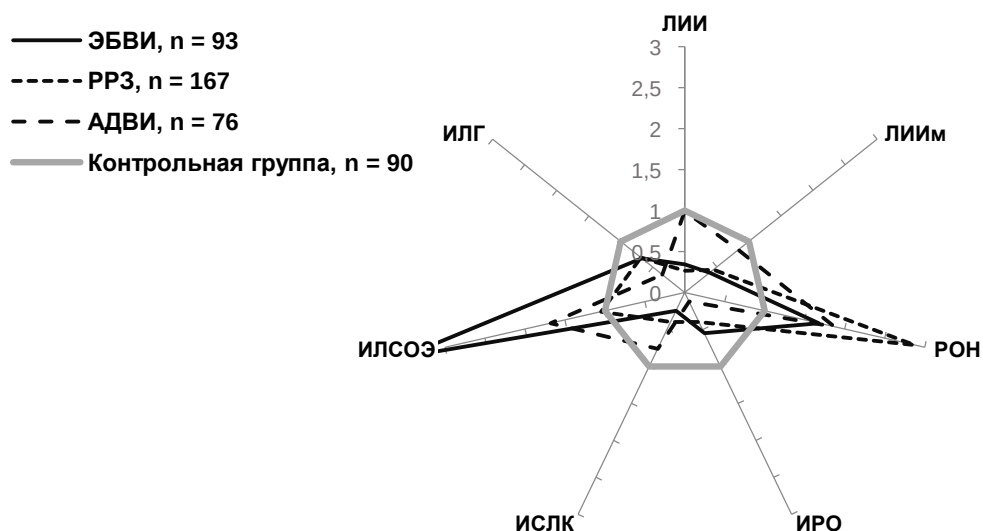


Рисунок 4 – Отклонение от референтной нормы индексов расширенной гемограммы у детей при первичной форме ЭБВИ, РРЗ и АДВИ ($n = 336$)

При определении иммунофенотипа лимфоцитов было установлено повышение содержания CD4+ клеток (хелперы, «помощники») и CD8+ клеток (супрессоры), в сравнении с КГ, ($35,0 \pm 2,5\%$) и ($22,5 \pm 0,35\%$) соответственно. У детей при первичной форме ЭБВИ отмечено повышение на 36,7% ($47,87 \pm 2,0\%$) и 20,0% ($26,02 \pm 0,1\%$) соответственно. У детей при РРЗ выявлено повышение на 13,5% ($39,75 \pm 0,4\%$) и 13,1% ($25,45 \pm 0,1\%$) соответственно. У детей при АДВИ отмечено повышение на 29,0% ($45,16 \pm 0,21\%$) и 7,5% ($24,19 \pm 0,19\%$) соответственно. Наблюдается повышение ответственных за противовирусный иммунитет CD16+ лимфоцитов (NK-клеток), клеток - эффекторов в сравнении с КГ ($9,0 \pm 0,4\%$). Так, у детей при первичной форме ЭБВИ отмечено повышение на 40% ($13,28 \pm 0,1\%$), при РРЗ – на 28% ($12,86 \pm 0,1\%$), при АДВИ – на 10% ($10,8 \pm 0,07\%$). Это может быть обусловлено заместительным действием CD16+ клеток в условиях более низкой активности супрессорного звена, так как активное течение инфекционного процесса характеризуется повышением количества CD16+ клеток.

Содержание IgM в периферической крови у детей при РРЗ, а также IgG при РРЗ и при АДВИ соответствовало КГ. Это можно объяснить наличием иммунологической депрессии у детей при РРЗ, а при АДВИ – выработкой IgG в более позднем периоде (2–3 неделя болезни), а также переходом IgG из

сыворотки крови в секрет дыхательных путей в связи с повышенной проницаемостью мембранных структур под влиянием воспалительного процесса. Поэтому суперинфицирование и сопутствующие заболевания могут создать условия для прогрессирования вторичной иммунной недостаточности и развития осложнений вирусно-бактериального характера с генерализацией процесса.

Установлено, что у 10 (10,75%) детей и у 4 (4,30%) подростков ЭБВИ была в периоде очень ранней первичной инфекции, серологический профиль $IgM_{VCA} / IgG_{VCA} / IgG_{EBNA}$: + / - / -. Ранней первичной инфекции у 43 (46,24%) детей и у 17 (18,27%) подростков, профиль – $IgM_{VCA} / IgG_{VCA} / IgG_{EBNA}$: + / + / -. Периоду позднего первичного инфицирования у 7 (7,53%) детей и у 3 (3,23%) подростков, профиль – $IgM_{VCA} / IgG_{VCA} / IgG_{EBNA}$: + / + / +. Ранняя past-инфекция выявлена у 6 (6,45%) детей и у 3 (3,23%) подростков, профиль – $IgM_{VCA} / IgG_{VCA} / IgG_{EBNA}$: - / + / +.

Для определения состояния противовирусного потенциала иммунитета были изучены показатели ИФН статуса, провоспалительных и противовоспалительных ИЛ у детей (Рисунок 5).

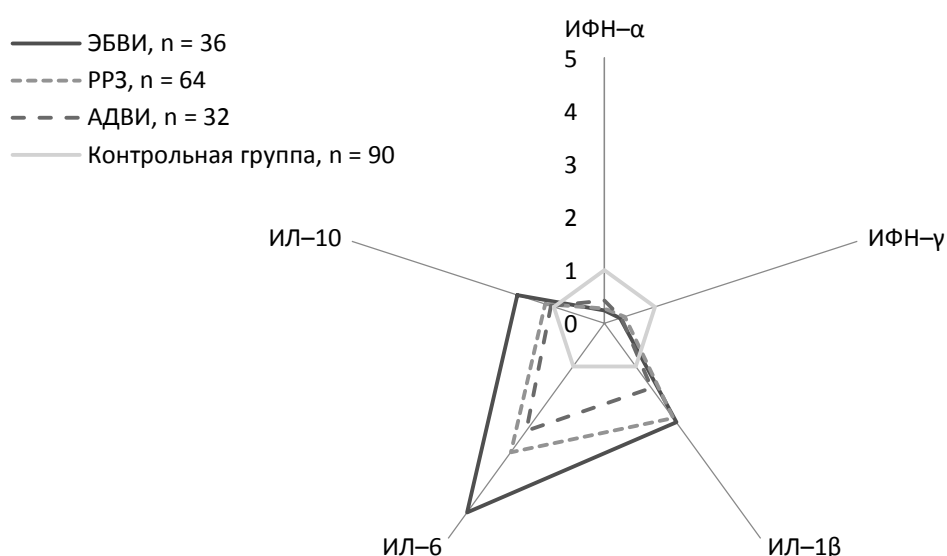


Рисунок 5 – Показатели содержания интерферонов, провоспалительных и противовоспалительных интерлейкинов у детей при первичной форме ЭБВИ, РРЗ, АДВИ и КГ (n = 132)

При ЭБВИ установлено отчетливое снижение в сыворотке крови содержания ИФН-α на 60,12%, РРЗ – на 48,22% и АДВИ – на 57,2% ($p < 0,05$). Выявлено четкое снижение в сыворотке крови содержания ИФН-γ при ЭБВИ на 45,04%, РРЗ – на 36,57% и АДВИ – на 42,97% ($p < 0,05$). Наряду с этим уровень ИЛ-1β при АДВИ в 2,5 раза, при ЭБВИ и РРЗ более чем вдвое превышал показатель КГ. Уровень ИЛ-6 при ЭБВИ в 4,4 раза, РРЗ и АДВИ в 3,0 и в 2,5 раза превышал среднее значение уровня данного показателя в КГ ($p < 0,05$).

Более выраженным был дисбаланс противовирусного потенциала при первичной форме ЭБВИ (снижение ИФН- α в 2,5 раза на фоне повышения ИЛ-1 β и ИЛ-6 в 2,2–4,4 раза) подтверждает наличие генерализованного воспалительного процесса в организме у детей.

Наиболее специфическими ультразвуковыми признаками поражения ЛУ при ЭБВИ, РРЗ и АДВИ, протекающих с лимфопролиферативным синдромом у детей, являются: гомогенная внутренняя эхогенность с неизменной капсулой ЛУ (ЭБВИ), подчелюстной лимфаденит с абсцедированием (РРЗ), снижение эхогенности при пролиферации лимфоидной ткани (АДВИ); увеличение диаметра шейных ЛУ при ЭБВИ ($2,23 \pm 0,7$ см) длительностью до $3,4 \pm 0,5$ недель; РРЗ – $1,43 \pm 0,4$ см до $2,5 \pm 0,5$ недель; АДВИ – $1,33 \pm 0,3$ см до $2,23 \pm 0,5$ недель ($p < 0,05$).

Выявлена корреляционная взаимосвязь наиболее информативных показателей гемограммы и иммунитета: CD3+ с КФП ($r=0,57$), IgA с ЛИИ ($r=0,59$), IgM с КФП ($r=0,58$), АНО с ЛИИ ($r=0,69$), РОН с ИЛСОЭ ($r=0,67$), ИСЛК с ИК ($r=0,77$), ИЛСОЭ с ЯИЭ ($r=0,58$) при заболеваниях у детей, имеющих лимфопролиферативный синдром у детей. Рассчитаны коэффициенты детерминации, которые отражают степень значимости факторов: ИЛП с РОН ($D=9,0-42,7\%$), CD4+ с КФП ($D=9,0-33,6\%$), НЭК с КФП ($D=9,0-31,5\%$) и с ИЛП ($D=9,0-29,0\%$), CD8+ с IgM ($D=9,0-27,0\%$), CD3+ с НЭК ($D=9,0-19,8\%$) и с КФП ($D=9,0-19,6\%$), ЛИИ с ИРО ($D=9,0-19,0\%$ в формировании риска развития заболеваний, имеющих лимфопролиферативный синдром у детей.

Для разработки критериев прогнозирования риска развития у детей заболеваний с лимфопролиферативным синдромом был применен байесовский метод и последовательный анализ Вальда с расчетом меры Кульбака $I(X_i)$. Формированию лимфопролиферативного синдрома у детей при первичной форме ЭБВИ, РРЗ и АДВИ способствовали следующие факторы: соматические заболевания матерей, перенесенные ОРВИ и анемии матерями во время беременности, ранние и поздние гестозы, возраст беременных (менее 18 лет и более 30 лет), внутриутробная гипоксия плода, вес ребенка ≤ 2500 грамм и ≥ 4000 грамм, неонатальная желтуха, по шкале Апгар менее 4–6 баллов, наличие ЛУ $\geq 1,0$ см ($p < 0,05$). У большинства детей (276 (82,14%), $p < 0,05$) наблюдается наличие этих факторов, что можно рассматривать в качестве предикторов риска развития заболеваний с лимфопролиферативным синдромом.

Для выявления дополнительных критериев прогнозирования вероятного риска развития вирусных заболеваний с реактивным лимфопролиферативным синдромом было проанализировано значение показателей (КФП, ИЛП, НЭК, ЛИИ) с помощью ROC-анализа. Установлено, что при уровне КФП – $337,1 \pm 2,3$ усл. ед. в 71,4% случаев существует риск развития ЭБВИ ($Se=67\%$, $Sp=69\%$); КФП – $653,5 \pm 3,4$ усл. ед. – в 82,3% РРЗ ($Se=74,9\%$, $Sp=78,4\%$); КФП – $732,7 \pm 5,1$ усл. ед. – в 92,2% АДВИ ($Se=84\%$, $Sp=88\%$). Концентрация ИЛП – $237,0 \pm 8,2$

усл. ед. в 68,8% случаев отражает риска развития ЭБВИ (Se=59%, Sp=61%); ИЛП – $556,8 \pm 4,7$ усл. ед. – в 89% РРЗ (Se=77%, Sp=84%); ИЛП – $344 \pm 9,1$ усл. ед. – в 83% АДВИ (Se=48%, Sp=69%). Средняя концентрация НЭК $2,07 \pm 0,07$ усл. ед. в 198% случаев свидетельствует о риске развития ЭБВИ (Se=97%, Sp=83%); НЭК – $0,67 \pm 0,03$ усл. ед. – в 83% РРЗ (Se=77%, Sp=82%); НЭК – $0,96 \pm 0,04$ усл. ед. – в 92% АДВИ (Se=97%, Sp=88%). Показатель ЛИИ – $0,52 \pm 0,03$ усл. ед. в 64% у детей свидетельствует о риске развития ЭБВИ (Se=37%, Sp=53%); ЛИИ – $0,40 \pm 0,05$ усл. ед. – 49% РРЗ (Se=52%, Sp=76%); ЛИИ – $1,49 \pm 0,07$ усл. ед. – 98% АДВИ (Se=97%, Sp=96%).

С целью оценки эффективности противовирусной и иммуномодулирующей терапии в острый период (1-я неделя лечения) и в период ранней реконвалесценции (3-я неделя лечения) проведен мониторинг состояния Т-клеточного и В-клеточного звеньев иммунитета, уровня ИНФ и ИЛ у 132 детей, которым в комплексную программу лечения был введен иммуномодулирующий препарат с противовирусным действием (ИФН- α -2 β человеческий рекомбинантный) и у 90 детей (группа сравнения), которым этот препарат не назначался.

У всех обследованных пациентов в острый период отмечался дисбаланс иммунной системы, наиболее выраженный был в группе детей с ЭБВИ. На фоне проводимой терапии нормализовался уровень CD8⁺ (супрессоры) во всех исследуемых группах, уровень CD4⁺/CD8⁺ в 1,5 раза только у детей при ЭБВИ, а уровень CD4⁺ (хелперы индукторы) сохранялся повышенным при РРЗ и АДВИ, что объясняется особенностями раздражителя (вирусного агента), его массивностью при РРЗ и локальностью воспалительного процесса при АДВИ. В группах сравнения дисбаланс иммунной системы сохранялся практически на том же уровне. Более выраженное снижение среднего уровня показателя IgA, IgM и IgG только в группе детей с ЭБВИ. В группе детей с РРЗ произошло повышение среднего уровня показателя IgM и IgG до уровня КГ. В группе детей с АДВИ произошло снижение среднего уровня показателя IgA и IgM (до уровня ГК), повышение среднего уровня показателя IgG. В группах сравнения дисбаланс гуморального иммунитета сохранялся практически на том же уровне, что говорит о нормализации защиты организма за счет эффективности назначенного лечения и гуморального иммунитета (Рисунок 6).

Клинический эффект терапии сопровождался достоверным снижением активности цитокинов провоспалительной направленности. Так, у детей при первичной форме ЭБВИ средний уровень показателя ИЛ-1 β снизился на 30,2% ($17,53 \pm 1,32$ пг/мл) и показателя ИЛ-6 – на 61,5% ($8,27 \pm 0,84$ пг/мл, $p < 0,05$). В группе детей с РРЗ средний уровень показателя ИЛ-1 β снизился на 58,2% ($10,44 \pm 0,79$ пг/мл, $p < 0,05$) и показателя ИЛ-6 – на 59,7% ($5,91 \pm 0,65$ пг/мл, $p < 0,05$). У детей с АДВИ средний уровень показателя ИЛ-1 β снизился на 55,1% ($12,13 \pm 1,43$ пг/мл, $p < 0,05$) и показателя ИЛ-6 – на 49,1% ($6,22 \pm 0,71$ пг/мл).

Особенностью ИЛ-10 явилось превышение уровня КГ в остром периоде у

детей при ЭБВИ на 187,0% ($6,93 \pm 0,23$ пг/мл, $p < 0,05$), при РРЗ – на 101,2% ($4,95 \pm 0,14$ пг/мл, $p < 0,05$) и при АДВИ – на 111,3% ($5,20 \pm 0,09$ пг/мл, $p < 0,05$). В последующем, после терапии (в периоде реконвалесценции), был зафиксирован факт увеличения среднего уровня показателя ИЛ-10 при ЭБВИ в 3,4 раза ($8,25 \pm 0,14$ пг/мл, $p < 0,05$), при РРЗ – в 2,4 раза ($5,89 \pm 0,12$ пг/мл, $p < 0,05$) и при АДВИ – в 2,5 раза ($6,19 \pm 0,19$ пг/мл, $p < 0,05$).

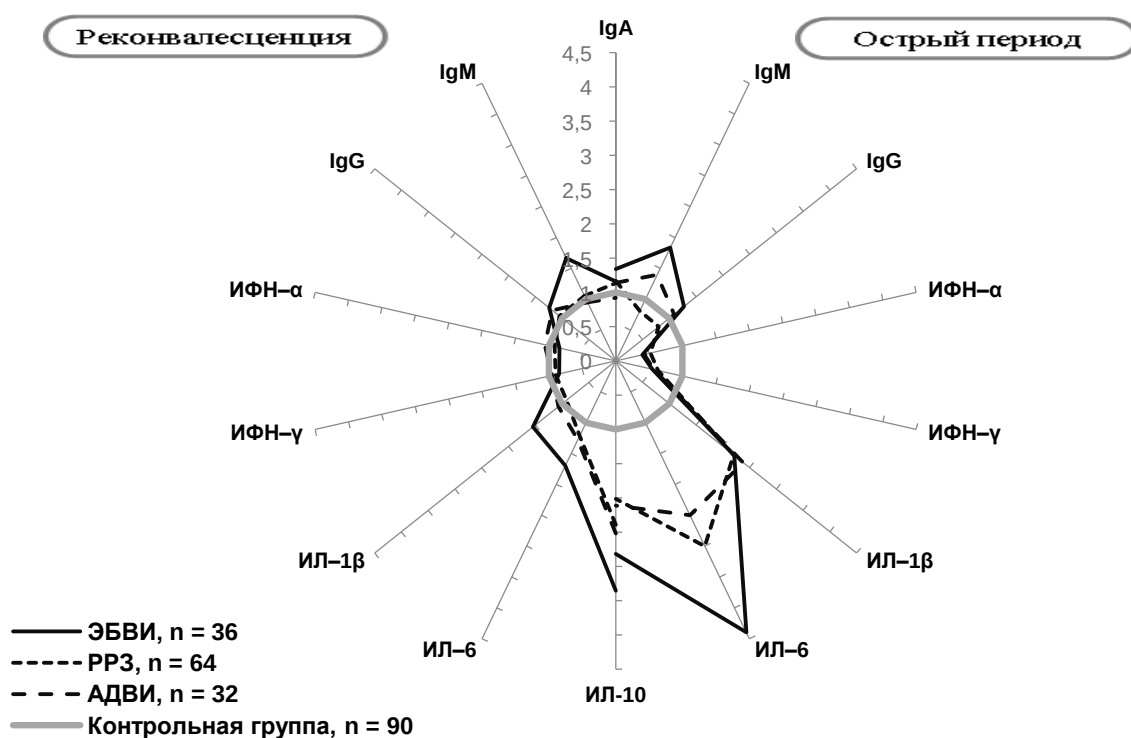


Рисунок 6 – Показатели содержания иммуноглобулинов, интерферонов, интерлейкинов у детей при первичной форме ЭБВИ, РРЗ и АДВИ в зависимости от периода болезни (n = 132)

Наряду с этим у данных детей уменьшилась дисфункция показателей противовирусной защиты, о чем свидетельствует повышение разной степени выраженности среднего уровня показателей интерферонов. Так, у детей при первичной форме ЭБВИ средний уровень показателя ИФН-α повысился на 52,7% ($10,42 \pm 1,17$ пг/мл, $p < 0,05$) и показателя ИФН-γ – на 53,6% ($35,62 \pm 1,31$ пг/мл). В группе детей с РРЗ средний уровень показателя ИФН-α повысился на 43,3% ($11,27 \pm 0,88$ пг/мл) и показателя ИФН-γ – на 41,5% ($37,87 \pm 1,77$ пг/мл). У детей с АДВИ средний уровень показателя ИФН-α повысился на 59,6% ($13,11 \pm 0,99$ пг/мл, $p < 0,05$) и показателя ИФН-γ – на 32,6% ($40,21 \pm 1,98$ пг/мл).

Выявленные положительные сдвиги, как в иммуногенезе, так и в интерферогенезе, у всех детей при заболеваниях с лимфопролиферативным синдромом на фоне проведенного лечения, с использованием иммуномодулирующего препарата с противовирусным действием (ИФН-α-2β человеческий рекомбинантный), способствовали более быстрому купированию основных синдромов болезни, что привело к сокращению длительности

болезни при первичной форме ЭБВИ (ИМ) на $5,6 \pm 1,9$ дней, отсутствию бактериального характера осложнений при АДВИ, формирования иммунодефицитного синдрома при РРЗ у детей.

У 46 детей в возрасте от 7 до 18 лет включительно при первичной форме ЭБВИ с поражением печени, были изучены клинические особенности ведущих синдромов и некоторых биохимических показателей в остром периоде процесса. Основная группа включала 16 детей (первичная форма ЭБВИ с поражением печени), концепция лечения которых предусматривала сочетание базисной терапии с приемом синтетического низкомолекулярного индуктора эндогенного интерферона (тилорон). Группа сравнения была сформирована из 30 детей (первичная форма ЭБВИ с поражением печени), которые получали только общепринятую базисную терапию в возрастных дозировках (Рисунок 7).

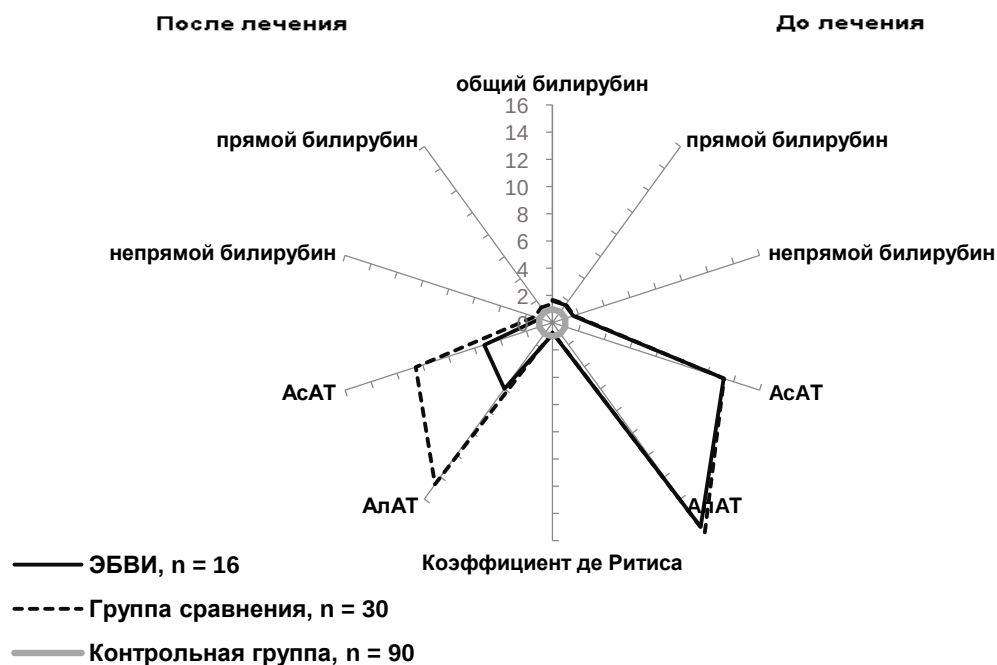


Рисунок 7 – Биохимические показатели у детей при первичной форме ЭБВИ и группы сравнения в зависимости от этапа лечения (n = 46)

Холестаз имел место у детей в возрасте $10,6 \pm 3,7$ лет и был выражен незначительно. Уровень общего билирубина в сыворотке крови был повышен в 1,6 раза и колебался в основной группе в пределах $28,20 \pm 2,1$ ммоль/л ($p < 0,05$), в группе сравнения – $29,21 \pm 3,2$ ммоль/л ($p < 0,05$). Уровень прямого билирубина в сыворотке крови был повышен в 1,6 раза и колебался в основной группе в пределах $18,80 \pm 3,1$ ммоль/л ($p < 0,05$), в группе сравнения – $19,47 \pm 2,8$ ммоль/л ($p < 0,05$). Уровень непрямого билирубина в сыворотке крови был повышен в 1,6 раза и колебался в основной группе в пределах $9,40 \pm 1,2$ ммоль/л ($p < 0,05$), в группе сравнения – $9,74 \pm 1,9$ ммоль/л ($p < 0,05$). Поражение печени сопровождалось цитолитическим синдромом с повышением уровня АсАТ и АлАТ в 13,2 раза ($5,03 \pm 0,07$ ммоль/л и $7,04 \pm 0,05$ ммоль/л,

соответственно, $p < 0,05$) в основной группе и в группе сравнения ($5,04 \pm 0,01$ ммоль/л и $7,24 \pm 0,2$ ммоль/л, соответственно, $p < 0,05$). Коэффициент де Ритиса (референтная норма 1,0 усл. ед.) в основной группе был снижен на 29% ($0,71 \pm 0,03$ усл. ед.) и в группе сравнения – на 31% ($0,69 \pm 0,03$ усл. ед.). Это свидетельствует о том, что есть реактивный воспалительный процесс при отсутствии тканевой дегенерации. Расчет индекса тяжести функционального состояния печени у детей сравниваемых групп показал его превышение в исследуемой группе на 30,38% (10,3 балла) и в группе сравнения (10,6 балла) относительно КГ (7,90 балла), что отражало факт наличия клинических симптомов и изменений биохимических показателей поражения печени.

Оптимизация комплексной программы лечения детей при первичной форме ЭБВИ с поражением печени, путем введения синтетического низкомолекулярного индуктора эндогенного интерферона (тилорон), способствовала более быстрому купированию основных синдромов заболевания.

У пациентов основной группы, в отличие от пациентов группы сравнения, длительность проявления интоксикации сокращалась на $4,7 \pm 1,9$ суток (с 10 суток с момента заболевания, $p < 0,05$), нормализация размеров печени отмечалась на $5,1 \pm 1,3$ суток раньше (с 20 суток с момента заболевания, $p < 0,05$), длительность желтушного периода сократилась на $5,3 \pm 0,9$ суток (с 10 суток с момента заболевания, $p < 0,05$).

При изучении лабораторных данных выявлено, что у пациентов основной группы спустя $11,0 \pm 1,2$ суток прослеживалась более четкая положительная динамика показателей пигментного обмена. При этом у пациентов основной группы и группы сравнения в указанные сроки уровень общего билирубина крови снизился на 41,21% ($16,58 \pm 1,7$ ммоль/л, $p < 0,05$) и 16,78% ($24,31 \pm 2,0$ ммоль/л) соответственно, уровень прямого билирубина крови снизился на 41,23% ($11,05 \pm 1,5$ ммоль/л, $p < 0,05$) и только на 16,80% ($16,20 \pm 1,9$ ммоль/л) соответственно, уровень непрямого билирубина крови снизился на 41,18% ($5,53 \pm 0,6$ ммоль/л, $p < 0,05$) и только на 14,37% ($8,11 \pm 0,7$ ммоль/л) соответственно, уровень АсАТ снизился на 60,24% ($2,00 \pm 0,03$ ммоль/л, $p < 0,05$) и только на 20,44% ($4,01 \pm 0,03$ ммоль/л) соответственно, уровень АлАТ снизился на 67,62% ($2,28 \pm 0,04$ ммоль/л, $p < 0,05$) и только на 23,07% ($5,57 \pm 0,05$ ммоль/л) соответственно, коэффициент де Ритиса повысился на 18,4% ($0,87 \pm 0,04$ усл. ед.) и только на 4,17% ($0,72 \pm 0,03$ усл. ед.) соответственно. Это свидетельствует о том, что проявления реактивного воспалительного процесса в основной группе нивелируются значительно раньше. Расчет индекса тяжести функционального состояния печени у детей сравниваемых групп показал его значительное снижение в исследуемой группе (8,30 балла) и менее значительное – в группе сравнения (9,50 балла), относительно КГ (7,90 балла), что отражало сохранение клинических симптомов и изменений биохимических показателей поражения печени у детей группы сравнения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В диссертационной работе приведено теоретическое обоснование и впервые предложено решение актуальной научно-практической проблемы современной педиатрии – уменьшение количества осложнений и длительности лечения вирусных заболеваний, протекающих с реактивным лимфопролиферативным синдромом, при первичной форме ЭБВИ, РРЗ, АДВИ у детей и оптимизация ранней дифференциальной диагностики этих заболеваний.

ВЫВОДЫ

1. Установлено неблагоприятное влияние ряда факторов на развитие плода и состояние детей периода новорожденности, а именно: эндогенных – возраста матерей (первородящие до 17 лет и старше 35 лет), перенесенных матерями инфекционных заболеваний (69,94%), особенностей течения беременности (анемии (56,99%), ОРВИ (57,89%)), неблагоприятного течения родов (преждевременные, оперативная помощь в родах), низкой оценки ребенка по шкале Апгар – ниже 6 баллов (56,66%) – на формирование группы риска по развитию инфекционно-воспалительных заболеваний (76,19%) ($p < 0,05$), при наличии дисбаланса иммунитета (поражение вирусом ЛУ генерализованного характера при ЭБВИ) и локального характера (хронический тонзиллит (38,32%) и хронический аденоидит (30,54%) при РРЗ; фарингит (93,42%), шейная лимфоаденопатия (92,11%), гипертрофия небных миндалин (44,74%) при АДВИ); экзогенных (плохие материально-бытовые условия (40,12%), влияние сезонности (73,65%), нерациональное вскармливание (47,31%)), $p < 0,05$.

2. Доказана прогностическая значимость лабильности показателей гемограммы и некоторых показателей иммунитета для ранней дифференциальной диагностики первичной формы ЭБВИ, РРЗ и АДВИ, протекающих с лимфопролиферативным синдромом, у детей, а именно: лимфо- и моноцитоз ($36,5 \pm 3,3\%$), разнонаправленность изменений количества гранулоцитарных лейкоцитов ($28,6 \pm 1,6\%$), наличие атипичных мононуклеаров при ЭБВИ ($22,6 \pm 3,7\%$, $p < 0,05$); снижение в сыворотке крови содержания ИФН- α на 60,12%, 48,22% и 57,12% соответственно, а также ИФН- γ на 45,04%, 36,57% и 42,97% соответственно ($p < 0,05$). У детей при ЭБВИ отмечено повышение в 2,0 раза содержания ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-10 по сравнению с показателями при АДВИ.

3. Установлена корреляционная взаимосвязь наиболее информативных показателей гемограммы и иммунитета (CD3+ с КФП ($r=0,57$), IgA с ЛИИ ($r=0,59$), IgM с КФП ($r=0,58$), АНО с ЛИИ ($r=0,69$), РОН с ИЛСОЭ ($r=0,67$), ИСЛК с ИК ($r=0,77$), ИЛСОЭ с ЯИЭ ($r=0,58$)) при изучаемых заболеваниях у детей. Рассчитанные коэффициенты детерминации отражают степень значимости факторов (ИЛП с РОН ($D=9,0-42,7\%$), CD4+ с КФП ($D=9,0-33,6\%$),

НЭК с КФП ($D=9,0-31,5\%$) и с ИЛП ($D=9,0-29,0\%$), CD8+ с IgM ($D=9,0-27,0\%$), CD3+ с НЭК ($D=9,0-19,8\%$) и с КФП ($D=9,0-19,6\%$), ЛИИ с ИРО ($D=9,0-19,0\%$) в формировании риска развития заболеваний, имеющих лимфопролиферативный синдром у детей.

4. Доказано, что наиболее специфическими ультразвуковыми признаками поражения лимфатических узлов при ЭБВИ, РРЗ и АДВИ, протекающих с лимфопролиферативным синдромом у детей, являются: гомогенная внутренняя эхогенность с неизменной капсулой лимфатических узлов (ЭБВИ), подчелюстной лимфаденит с абсцедированием (РРЗ), снижение эхогенности при пролиферации лимфоидной ткани (АДВИ); увеличение диаметра шейных лимфатических узлов при ЭБВИ ($2,23 \pm 0,7$ см) длительностью до $3,4 \pm 0,5$ недель; РРЗ – $1,43 \pm 0,4$ см до $2,5 \pm 0,5$ недель; АДВИ – $1,33 \pm 0,3$ см до $2,23 \pm 0,5$ недель ($p < 0,05$).

5. В качестве критериев ранней дифференциальной диагностики заболеваний, имеющих лимфопролиферативный синдром у детей, следует считать показатели гемограммы. ЛИИ - при ЭБВИ ($0,52 \pm 0,03$ усл. ед.), РРЗ ($0,40 \pm 0,05$ усл. ед.) и АДВИ ($0,62 \pm 0,09$ усл. ед.) свидетельствует о воспалительной реакции в организме; РОН - при ЭБВИ ($1,19 \pm 0,04$ усл. ед.), РРЗ ($2,04 \pm 0,02$ усл. ед., $p < 0,05$) и АДВИ ($1,33 \pm 0,05$ усл. ед.) отражает компенсирование эндогенной интоксикации; ИРО - при ЭБВИ ($27,5 \pm 2,4$ усл. ед.), РРЗ ($19,75 \pm 3,1$ усл. ед.) и АДВИ ($5,88 \pm 1,7$ усл. ед., $p < 0,05$) указывает на риск развития вирусно-бактериальных осложнений; ИСЛК - при ЭБВИ ($0,48 \pm 0,06$ усл. ед., $p < 0,05$), РРЗ ($0,78 \pm 0,09$ усл. ед., $p < 0,05$) и АДВИ ($1,49 \pm 0,11$ усл. ед.) подтверждает отсутствие бактериальных осложнений; ЯИЭ - при ЭБВИ ($1,58 \pm 0,04$ усл. ед.) позволяет оценить состояние организма как тяжелое, а при РРЗ ($0,38 \pm 0,02$ усл. ед.) и АДВИ ($0,27 \pm 0,03$ усл. ед.) – как средней тяжести.

6. Доказана высокая степень информативности модели прогнозирования риска развития ЭБВИ, РРЗ и АДВИ у детей путем ROC-анализа: при уровне КФП $337,1 \pm 2,3$ усл. ед. в 71,4% случаев существует риск развития ЭБВИ ($Se=67\%$, $Sp=69\%$), $653,5 \pm 3,4$ усл. ед. – в 82,3% РРЗ ($Se=74,9\%$, $Sp=78,4\%$), $732,7 \pm 5,1$ усл. ед. – в 92,2% АДВИ ($Se=84\%$, $Sp=88\%$); концентрация ИЛП $237,0 \pm 8,2$ усл. ед. в 68,8% случаев – ЭБВИ ($Se=59\%$, $Sp=61\%$), $556,8 \pm 4,7$ усл. ед. – в 89% РРЗ ($Se=77\%$, $Sp=84\%$), $344 \pm 9,1$ усл. ед. – в 83% АДВИ ($Se=48\%$, $Sp=69\%$); средняя концентрация НЭК $2,07 \pm 0,07$ усл. ед. в 98% случаев – ЭБВИ ($Se=97\%$, $Sp=83\%$), $0,67 \pm 0,03$ усл. ед. – в 83% РРЗ ($Se=77\%$, $Sp=82\%$), $0,96 \pm 0,04$ усл. ед. – в 92% АДВИ ($Se=97\%$, $Sp=88\%$); при показателе ЛИИ $0,52 \pm 0,03$ усл. ед. в 64% случаев – ЭБВИ ($Se=37\%$, $Sp=53\%$), $0,40 \pm 0,05$ усл. ед. – 49% РРЗ ($Se=52\%$, $Sp=76\%$), $1,49 \pm 0,07$ усл. ед. – 98% АДВИ ($Se=97\%$, $Sp=96\%$).

7. Доказано, что при первичной форме ЭБВИ с поражением печени повышается уровень общего билирубина ($28,20 \pm 2,1$ ммоль/л, $p < 0,05$), прямого билирубина ($18,80 \pm 3,1$ ммоль/л, $p < 0,05$), непрямого билирубина ($9,40 \pm 1,2$ ммоль/л, $p < 0,05$), АсАТ ($5,03 \pm 0,07$ ммоль/л, $p < 0,05$), АлАТ ($7,04 \pm 0,05$

ммоль/л, $p < 0,05$). Оптимизация лечения путем введения синтетического низкомолекулярного индуктора эндогенного интерферона позволила снизить уровень общего билирубина крови в 1,7 раза ($p < 0,05$), АсАТ – в 2,5 раза ($p < 0,05$), АлАТ – в 3,0 раза ($p < 0,05$); сократилась длительность интоксикации на $4,7 \pm 1,9$ суток ($p < 0,05$), нормализовались размеры печени на $5,1 \pm 1,3$ суток раньше ($p < 0,05$), уменьшилась длительность желтушного периода на $5,3 \pm 0,9$ суток ($p < 0,05$), что приводит к сокращению длительности лечения на $5,6 \pm 1,9$ дней ($p < 0,05$).

8. Доказано, что применение алгоритма ранней дифференциальной диагностики и наблюдения при первичной форме ЭБВИ, РРЗ и АДВИ, протекающих с лимфопролиферативным синдромом, способствует предупреждению развития тяжелых осложнений у 82,14% детей ($p < 0,05$).

9. Доказано, что своевременное включение в схему лечения иммуномодулирующего препарата с противовирусным действием (ИФН- α -2 β человеческий рекомбинантный) способствует повышению уровня ИФН- α при ЭБВИ на 52,7% и ИФН- γ на 53,6%, при РРЗ – на 43,3% и 41,5% соответственно, при АДВИ – на 59,6% и 32,6% соответственно и понижению содержания ИЛ-1 β при ЭБВИ на 30,2% и ИЛ-6 на 61,5%, при РРЗ – на 58,2% и 59,7% соответственно, при АДВИ – на 55,1% и 49,1% соответственно ($p < 0,05$); позволяет предупредить наложение вирусной и бактериальной инфекции, препятствует развитию иммунодефицита, затяжному и хроническому течению основного заболевания.

10. Доказано, что применение синтетического низкомолекулярного индуктора эндогенного интерферона (тилорон) в период ранней реконвалесценции у всех детей, перенесших ЭБВИ, РРЗ и АДВИ, протекавших с лимфопролиферативным синдромом, предупреждает развитие вирусно-бактериальных осложнений, что в дальнейшем предотвращает персистенцию инфекции и переход ее в хроническое течение.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для своевременного выявления риска развития и профилактики осложнений у детей при первичной форме ЭБВИ, РРЗ и АДВИ, целесообразно использовать в практике врача-педиатра таблицу «Прогностическая шкала вероятного риска развития у детей вирусных заболеваний с реактивным лимфопролиферативным синдромом» (Таблица 1).

Вероятность риска развития у детей первичной формы ЭБВИ (ИМ), РРЗ и АДВИ следует считать высокой (> 75%) при наличии 69–92 баллов, средней (50–75%) – 68–46 баллов, низкой (< 50%) – менее 45 баллов.

2. При выявлении у детей наличия лимфопролиферативного синдрома рекомендуется проводить изучение расширенной гемограммы с определением показателей:

$$\begin{aligned} \text{НЭК} &= \frac{\text{СОЭ}}{\text{Нб}} \times 10; \\ \text{КФП} &= \frac{(\text{палочкоядерные} + \text{сегментоядерные} + \text{моноциты})}{\text{лейкоциты}} \times 100; \\ \text{ИЛП} &= \frac{\text{лимфоциты}}{\text{лейкоциты}} \times 100; \\ \text{ЛИИ} &= \frac{(4 \text{ миелоциты} + 3 \text{ юные} + \text{сегментоядерные}) \times (\text{пл. кл.})}{(\text{лимфоциты} + \text{моноциты}) \times (\text{эозинофилы} + 1)} \times 100; \end{aligned}$$

Существует риск развития осложнений у детей при первичной форме ЭБВИ (ИМ), РРЗ и АДВИ при уровне НЭК – $0,67 \pm 0,03$ усл. ед., КФП – $337,1 \pm 2,3$ усл. ед., ИЛП – $237,0 \pm 8,2$ усл. ед., ЛИИ – $0,40 \pm 0,05$ усл. ед. ($p < 0,05$). Показатели расширенной гемограммы нужно считать дополнительными критериями прогнозирования риска развития у детей заболеваний, протекающих с лимфопролиферативным синдромом (Рисунок 8, Рисунок 9, Рисунок 10).

3. С целью снижения сроков лечения при первичной форме ЭБВИ и АДВИ детям в возрасте до 7-ми лет в комплексную программу лечения рекомендован иммуномодулирующий препарат с противовирусным действием (ИФН- α -2 β человеческий рекомбинантный): суппозитории ректальные в дозе 150000 МЕ (по 1 свече с интервалом в 12 часов 2 раза в сутки, курс 14 дней, курсовая доза – 4200000 МЕ), при РРЗ – по 1 свече с интервалом в 12 часов 2 раза в сутки, курс 30 дней, курсовая доза – 9000000 МЕ.

Таблица 1 – Прогностическая шкала вероятного риска развития у детей вирусных заболеваний с реактивным лимфопролиферативным синдромом

№ п/п	Факторы риска	Наличие	Количество баллов
1	Возраст матери до 18 лет	да нет	12,0 –2,5
2	Возраст матери старше 30 лет	да нет	10,0 –2,0
3	Анемия беременных	да нет	12,0 –2,0
4	Ранние и поздние гестозы	да нет	11,0 –2,0
5	Внутриутробная гипоксия	да нет	10,0 –4,5
6	Заболевания матери во время беременности	да нет	9,5 –1,0
7	Недоношенность I–II степени	да нет	8,5 –2,0
8	Беременность первая	да нет	7,0 –0,5
9	Беременность повторная	да нет	8,0 –4,0
10	ОРВИ во время беременности	да нет	6,5 –4,0
11	Кесарево сечение	да нет	6,0 –1,0
12	Вес ≤ 2500 грамм	да нет	6,0 –2,0
13	Вес ≥ 4000 грамм	да нет	5,5 –1,0
14	Лимфатические узлы $\geq 1,0$ см	да нет	5,0 –0,5
15	Шкала Апгар ≤ 4 –6 баллов	да нет	2,53 –1,81
16	Неонатальная желтуха	да нет	3,0 –1,0
	Сумма баллов	да нет	122,0 –32,0
Примечание: значимость каждого фактора определяется количеством баллов.			

4. С целью снижения сроков лечения при первичной форме ЭБВИ и РРЗ детям в возрасте старше 7-ми лет в комплексную программу лечения рекомендован иммуномодулирующий препарат с противовирусным действием (ИФН- α -2 β человеческий рекомбинантный), суппозитории ректальные в дозе 500000 МЕ (по 1 свече с интервалом в 12 часов 2 раза в сутки, курс 30 дней, курсовая доза – 30000000 МЕ), при АДВИ – суппозитории ректальные в дозе 500 000 МЕ (по 1 свече с интервалом в 12 часов 2 раза в сутки, курс 14 дней, курсовая доза – 14000000 МЕ).

5. Детям при первичной форме ЭБВИ с поражением печени в возрасте старше 7-ми лет в комплексную программу лечения рекомендован синтетический низкомолекулярный индуктор эндогенного интерферона (тилорон) в дозе 0,06 г (по 2 таблетки 1 раз в день (1-й, 2-й день), по 1 таблетке 1 раз в день (4-й, 6-й, 8-й, 10-й, 12-й, 14-й день), курс 8 дней, курсовая доза – 0,6 г).

6. Всем пациентам, перенесшим ЭБВИ, РРЗ и АДВИ, протекавших с лимфопролиферативным синдромом, в периоде ремиссии, ежегодно (осенний период), рекомендуется назначение метода профилактики осложнений в виде синтетического низкомолекулярного индуктора эндогенного интерферона (тилорон) в дозе 0,06 г, (по 1 таблетке 1 раз неделю, курс 6 недель, курсовая доза – 0,36 г).

Алгоритм ранней дифференциальной диагностики и наблюдения заболеваний с лимфопролиферативным синдромом у детей. Первичная форма ЭБВИ (ИМ).

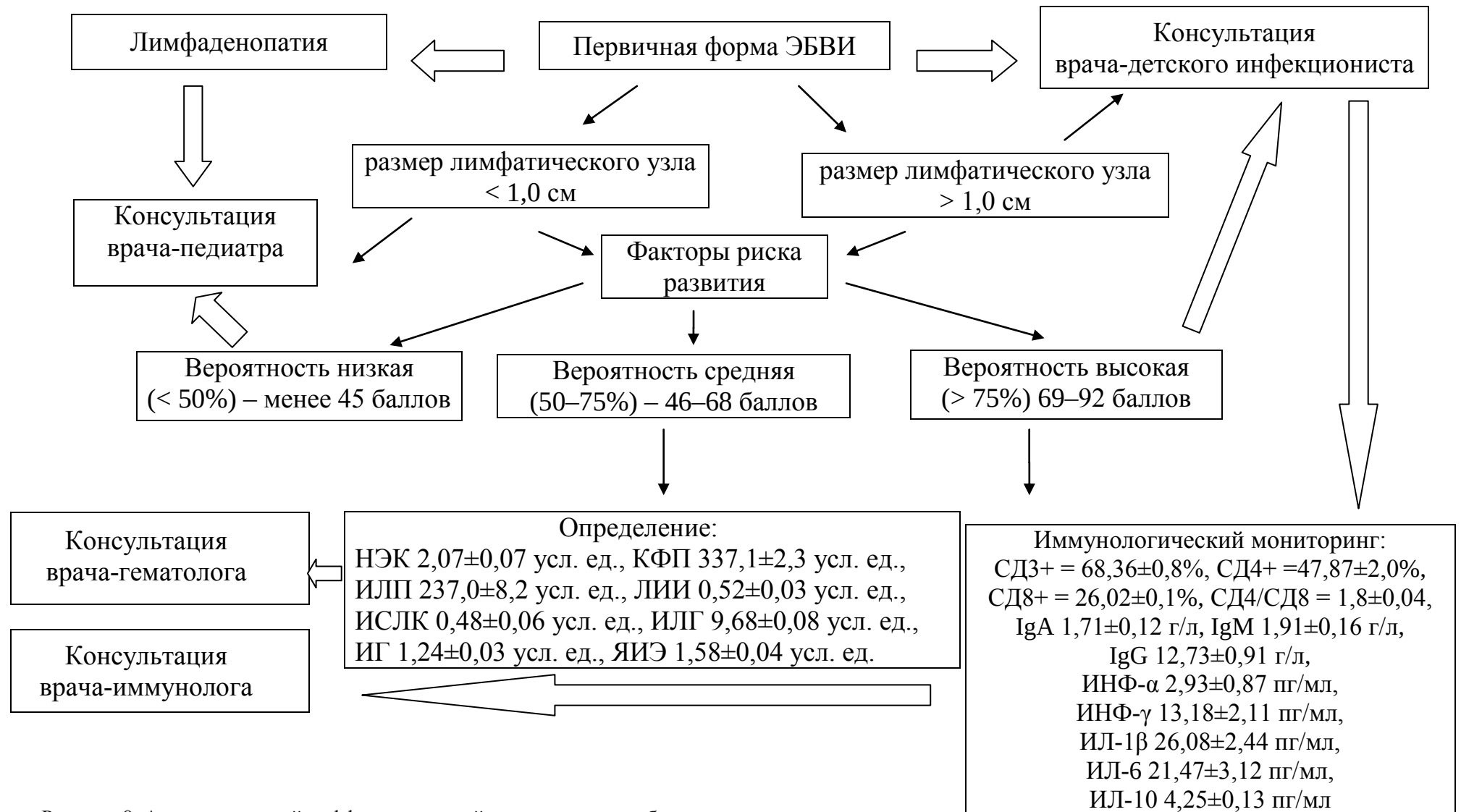


Рисунок 8. Алгоритм ранней дифференциальной диагностики и наблюдения заболеваний с лимфопролиферативным синдромом у детей. Первичная форма ЭБВИ (ИМ).

Алгоритм ранней дифференциальной диагностики и наблюдения заболеваний с лимфопролиферативным синдромом у детей. РРЗ верхних дыхательных путей.

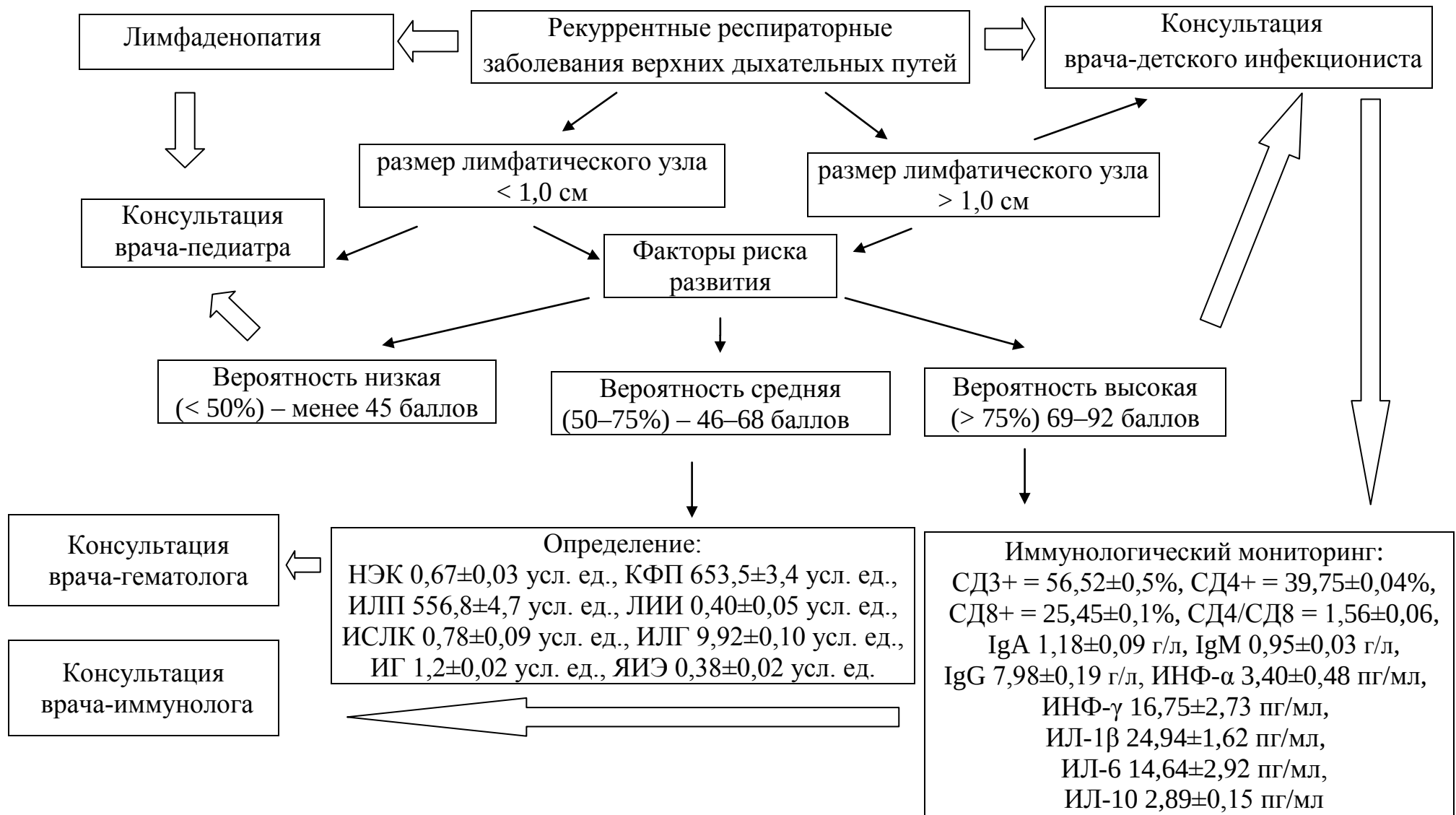


Рисунок 9. Алгоритм ранней дифференциальной диагностики и наблюдения заболеваний с лимфопролиферативным синдромом у детей. РРЗ верхних дыхательных путей.

Алгоритм ранней дифференциальной диагностики и наблюдения заболеваний с лимфопролиферативным синдромом у детей. АДВИ.

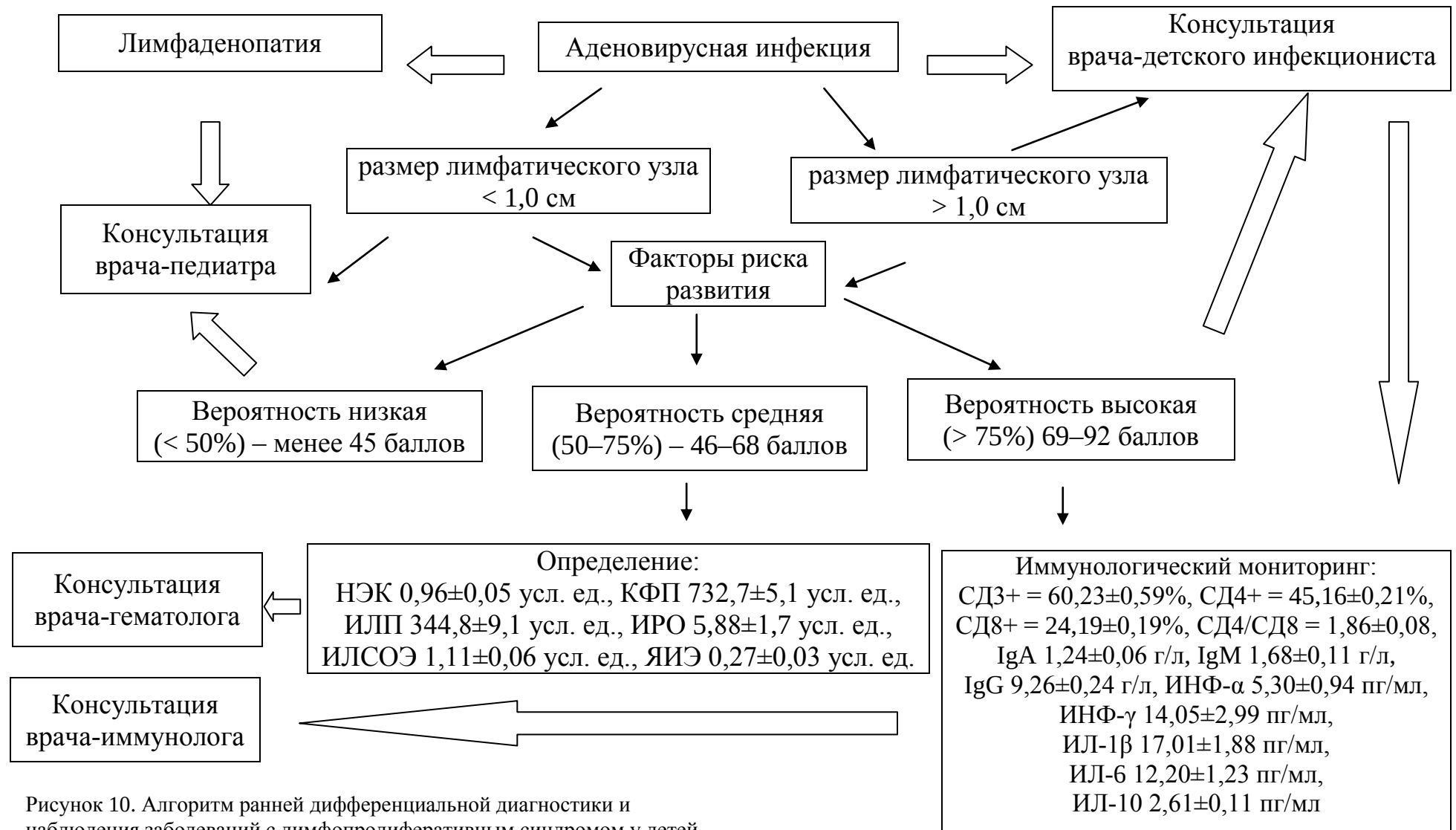


Рисунок 10. Алгоритм ранней дифференциальной диагностики и наблюдения заболеваний с лимфопролиферативным синдромом у детей. АДВИ.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

В диссертационной работе проведена оптимизация: ранней дифференциальной диагностики первичной форме ЭБВИ, РРЗ, АДВИ, протекающих с реактивным лимфопролиферативным синдромом, у детей; терапии с использованием иммуномодулирующего препарата с противовирусным действием (ИФН- α -2 β человеческий рекомбинантный), синтетического низкомолекулярного индуктора эндогенного интерферона (тилорон), с уменьшение количества осложнений и длительности лечения этих заболеваний.

В периоде реконвалесценции у детей при первичной форме ЭБВИ, РРЗ и АДВИ полной нормализации показателей (в иммуногенезе и в интерферогенезе) не наступало. Поэтому возникает необходимость дальнейшего катamnестического мониторинга таких пациентов в периоде поздней реконвалесценции с целью профилактики риска наложения вирусной инфекции любой этиологии, особенно, в условиях предполагаемого сезонного роста заболеваемости ОРВИ.

Таким образом, дальнейшие исследования в данном направлении представляются перспективными.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации, в которых излагаются основные научные результаты диссертации, в рецензируемых изданиях ВАК при Минобрнауки ДНР (статьи):

1. Клинико-гематологические особенности при частых и рецидивирующих заболеваниях у детей / Р. Ф. Махмутов [и др.] // Университетская клиника. – 2019. – № 1 (30). – С. 58–61. *(Диссертантом собран и проанализирован клинический материал исследования, проанализированы результаты.)*
2. Клинико-иммунологическая характеристика первичной Эпштейн-Барр вирусной инфекции – «инфекционного моноклеоза» у детей / Р. Ф. Махмутов [и др.] // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2019. – Т. 23, № 1. – С. 33–36. *(Диссертант самостоятельно собрал клинический материал, обобщил результаты статистического исследования.)*
3. Эпидемиологические и физиологические аспекты состояния детей в периоде новорожденности / Р. Ф. Махмутов [и др.] // Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии : сборник научных трудов. – Луганск, 2019. – Вып. 4 (154). – С. 123–134. *(Диссертантом собран и проанализирован клинический материал исследования, проанализированы результаты.)*
4. Особенности иммунологического статуса часто болеющих девочек-подростков / Р. Ф. Махмутов [и др.] // Медико-социальные проблемы семьи. – 2019. – Т. 24, № 2. – С. 35–41. *(Диссертант самостоятельно собрал клинический материал, обобщил результаты статистического исследования.)*
5. Информативность клинико-лабораторных критериев при инфекционном моноклеозе у детей / Р. Ф. Махмутов [и др.] // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2019. – Т. 23, № 4. – С. 330–335. *(Диссертантом собран и проанализирован клинический материал исследования, проанализированы результаты.)*
6. Makhmutov, R. F. Clinical-immunological characteristic of infectious mononucleosis in children / R. F. Makhmutov, A. I. Bobrovitskaya, A. R. Makhmutova // Polish journal of science. – 2019. – Vol. 22, N 2. – P. 65–68. *(Диссертант самостоятельно собрал клинический материал, обобщил результаты статистического исследования.)*
7. Махмутов, Р. Ф. Лимфаденопатия как маркер на этапах ранней и дифференциальной диагностики при инфекционных заболеваниях у детей / Р. Ф. Махмутов, А. И. Бобровицкая, А. Р. Махмутова // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2020. – Т. 29, № 1. – С. 67–71. *(Диссертантом собран и проанализирован клинический материал исследования, проанализированы результаты.)*

8. Махмутов, Р. Ф. Взаимосвязь перинатальных и неонатальных факторов различного генеза с состоянием здоровья новорожденных детей / Р. Ф. Махмутов, А. И. Бобровицкая, А. Р. Махмутова // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2020. – Т. 29, № 2. – С. 148–153. *(Диссертант самостоятельно собрал клинический материал, обобщил результаты статистического исследования.)*

9. Махмутов, Р. Ф. Ретроспективная оценка состояния детей в зависимости от антенатальных и перинатальных факторов при вирусных инфекциях с лимфопролиферативным синдромом / Р. Ф. Махмутов, А. И. Бобровицкая // Медико-социальные проблемы семьи. – 2020. – Т. 25, № 2. – С. 40–44. *(Диссертантом собран и проанализирован клинический материал исследования, проанализированы результаты.)*

10. Махмутов, Р. Ф. Иммунный статус при заболеваниях с лимфопролиферативным синдромом у детей / Р. Ф. Махмутов // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2020. – Т. 24, № 3. – С. 291–293.

11. Махмутов, Р. Ф. Значимость оценки цитокинового статуса у детей при заболеваниях с лимфопролиферативным синдромом / Р. Ф. Махмутов // Медико-социальные проблемы семьи. – 2020. – Т. 25, № 3. – С. 34–38.

12. Махмутов, Р. Ф. Математический метод оценки эффективности тилорона при Эпштейна-Барр вирусной инфекции у детей / Р. Ф. Махмутов, А. И. Бобровицкая, А. Р. Махмутова // Здоровье матери и ребёнка. – 2020. – Т. 12, № 3–4. – С. 29–34. *(Диссертант самостоятельно собрал клинический материал, обобщил результаты статистического исследования.)*

13. Махмутов, Р. Ф. Прогностическая модель оценки общего реактивного потенциала и иммунологической реактивности организма детей, угрожаемых по развитию заболевания с лимфопролиферативным синдромом / Р. Ф. Махмутов // Медико-социальные проблемы семьи. – 2020. – Т. 25, № 4. – С. 20–26.

14. Махмутов, Р. Ф. Лимфаденопатия как маркер первичной формы Эпштейна-Барр вирусной инфекции, рекуррентных респираторных заболеваний и аденовирусной инфекции у детей / Р. Ф. Махмутов // Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия медицинских наук. – 2021. – Т. 18, № 2. – С. 252–256.

15. Махмутов, Р. Ф. Клинико-лабораторно-инструментальные проявления у детей первичной формы Эпштейна-Барр вирусной инфекции / Р. Ф. Махмутов // Медико-социальные проблемы семьи. – 2021. – Т. 26, № 2. – С. 30–36.

Публикации, в которых излагаются основные научные результаты диссертации, в рецензируемых изданиях ВАК при Минобрнауки РФ (статьи):

16. Особенности психоэмоционального статуса часто болеющих детей с «мононуклеозоподобным» синдромом, проживающих в условиях военного конфликта / Р. Ф. Махмутов [и др.] // Таврический медико – биологический вестник. – 2018. – Т. 21, № 4. – С. 42–46. *(Диссертантом собран и проанализирован клинический материал исследования, проанализированы результаты.)*

17. Некоторые клинико-лабораторные особенности у детей, имеющих частые и длительные заболевания с мононуклеозоподобным синдромом / Р. Ф. Махмутов [и др.] // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2019. – № 3 (58). – С. 21–27. *(Диссертант самостоятельно собрал клинический материал, обобщил результаты статистического исследования.)*

18. Особенности диагностики и оптимизация терапии инфекционного мононуклеоза у детей / Р. Ф. Махмутов [и др.] // Таврический медико-биологический вестник. – 2019. – Т. 22, № 4. – С. 84–88. *(Диссертантом собран и проанализирован клинический материал исследования, проанализированы результаты.)*

19. Критерии прогнозирования риска развития заболеваний с лимфопролиферативным синдромом у детей / Р. Ф. Махмутов [и др.] // Таврический медико-биологический вестник. – 2020. – Т. 23, № 1. – С. 76–81. *(Диссертант самостоятельно собрал клинический материал, обобщил результаты статистического исследования.)*

20. Махмутов, Р. Ф. Современные аспекты комплексной реабилитации детей с рекуррентными респираторными заболеваниями, имеющими мононуклеозоподобный синдром / Р. Ф. Махмутов, А. И. Бобровицкая, А. Р. Махмутова // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2020. – Т. 26, № 3. – С. 107–109. *(Диссертантом собран и проанализирован клинический материал исследования, проанализированы результаты.)*

21. Махмутов, Р. Ф. Оценка гуморального и цитокинового статусов у детей при первичной форме Эпштейна-Барр вирусной инфекции, рекуррентных респираторных заболеваниях и аденовирусной инфекции / Р. Ф. Махмутов // Сибирское медицинское обозрение. – 2021. – № 4 (130). – С. 80–84.

22. Махмутов, Р. Ф. Прогностические факторы риска развития у детей заболеваний с лимфопролиферативным синдромом / Р. Ф. Махмутов // Acta Biomedica Scientifica. – 2021. – Т. 6, № 4. – С. 173–179.

23. Махмутов, Р. Ф. Оценка эффективности использования индуктора интерферона у детей при Эпштейна-Барр вирусной инфекции / Р. Ф. Махмутов // Сибирское медицинское обозрение. – 2021. – № 6 (132). – С. 74–78.

**Другие публикации в рецензируемых изданиях
ВАК при Минобрнауки ДНР:**

24. Махмутов, Р. Ф. Клинико-патогенетические аспекты инфекционного мононуклеоза и ошибки диагностики на современном этапе у детей (научный обзор) / Р. Ф. Махмутов, А. И. Бобровицкая // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2019. – Т. 23, № 2. – С. 163–171. *(Диссертантом собран и проанализирован клинический материал исследования, проанализированы результаты.)*

25. Махмутов, Р. Ф. Рекуррентные респираторные заболевания верхних дыхательных путей с лимфопролиферативным синдромом у детей: современный взгляд на проблему (обзорная статья) / Р. Ф. Махмутов, А. И. Бобровицкая // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2020. – Т. 24, № 1. – С. 5–10. *(Диссертантом собран и проанализирован клинический материал исследования, проанализированы результаты.)*

26. Махмутов, Р. Ф. Клинико-патогенетические аспекты инфекционного мононуклеоза обусловленного вирусом Эпштейна-Барр у детей (литературный обзор) / Р. Ф. Махмутов, А. И. Бобровицкая // Медико-социальные проблемы семьи. – 2020. – Т. 25, № 1. – С. 96–107. *(Диссертантом собран и проанализирован клинический материал исследования, проанализированы результаты.)*

27. Махмутов, Р. Ф. Клинико-патогенетические аспекты аденовирусной инфекции у детей (обзорная статья) / Р. Ф. Махмутов // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2020. – Т. 24, № 2. – С. 248–253.

Публикации в нерецензируемых зарубежных изданиях (статьи):

28. Makhmutov, R. F. Modern laboratory diagnostics of infectious mononucleosis in children (литературный обзор) / R. F. Makhmutov, A. I. Bobrovitskaya, A.R. Makhmutova // International independent scientific journal. – 2019. – Vol. 1, N 10. – P. 19–24. *(Диссертантом собрана и проанализирована литература.)*

29. Makhmutov, R. F. Diversity and variability of clinical manifestations of infectious mononucleosis in children (литературный обзор) / R. F. Makhmutov, A. I. Bobrovitskaya, A. R. Makhmutova // Magyar Tudományos Journal. – 2019. – N 35. – P. 33–37. *(Диссертантом собрана и проанализирована литература.)*

30. Lymphadenopathy in infectious diseases in children - importance in differential diagnosis / R. F. Makhmutov [et al.] // Process Management and Scientific Developments : materials of the International Conference, November 14, 2019. – Birmingham (United Kingdom), 2019. – P. 155–164. *(Диссертантом собран и проанализирован клинический материал исследования, проанализированы результаты.)*

31. Makhmutov, R. F. Features of the expanded hemogram indices for recurrent bronchopulmonary diseases in children / R. F. Makhmutov, A. I. Bobrovitskaya, A.R. Makhmutova // Scientific research of the SCO countries: synergy and integration : materials of the International Conference : Reports in English, November 19, 2019. – Beijing (PRC), 2019. – Part 2. – P. 81–86. *(Диссертантом собран и проанализирован клинический материал исследования, проанализированы результаты.)*

32. Makhmutov, R. F. Variability of clinical manifestations of Epstein–Barr viral infection in children / R. F. Makhmutov, A. I. Bobrovitskaya, A. R. Makhmutova // Topical issues in pharmacy and medical sciences : abstracts of III International scientific and practical conference. CPN Publishing Group, 9–10 December 2019. – Tokyo (Japan), 2019. – P. 41–46. *(Диссертантом собран и проанализирован клинический материал исследования, проанализированы результаты.)*

33. Makhmutov, R. F. Disturbances of the immunological reactivity of the organism in reducing bronchopulmonary diseases in children / R. F. Makhmutov, A. I. Bobrovitskaya, A. R. Makhmutova // Dynamics of the development of world science : abstracts of IV International Scientific and Practical Conference, 18–20 December 2019. – Vancouver (Canada), 2019. – P. 260–266. *(Диссертантом собран и проанализирован клинический материал исследования, проанализированы результаты.)*

34. Makhmutov, R. F. Differential diagnosis of lymphadenopathy in infectious diseases in children / R. F. Makhmutov, A. I. Bobrovitskaya, A. R. Makhmutova // Science progress in European countries: new concepts and modern solutions : Papers of the 11th International Scientific Conference, December 20, 2019. – Stuttgart (Germany), 2019. – P. 369–378. *(Диссертантом собран и проанализирован клинический материал исследования, проанализированы результаты.)*

35. Makhmutov, R. F. Character and role of immunopatological processes, optimization of therapy in acute respiratory-viral infections in children / R. F. Makhmutov, N. I. Shaban, A. R. Makhmutova // Perspectives of world science and education : abstracts of the 4th International scientific and practical conference, December 25–27, 2019. – Osaka (Japan), 2019. – P. 95–102. *(Диссертантом собран и проанализирован клинический материал исследования, проанализированы результаты.)*

Тезисы:

36. Буряк, В. Н. Асоціація с герпесвірусами генералізованих форм менингококкової інфекції / В. Н. Буряк, А. С. Сергиєнко, Р. Ф. Махмутов // Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією : матеріали науково-практичної конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю, 21 березня 2014 р. – Харків, 2014. – С. 35–36. *(Диссертантом собран и проанализирован клинический материал исследования, проанализированы результаты.)*

37. Інформативність гемограми у дітей при вірусних інфекціях з мононуклеозним синдромом / Р. Ф. Махмутов [и др.] // Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології. Актуальні проблеми педіатрії: матеріали XII Конгресу педіатрів України, 10–12 жовтня 2017 р., Київ. – Київ, 2017. – Т. 11, № 3. – С. 36–37. *(Диссертантом собран и проанализирован клинический материал исследования, проанализированы результаты.)*

38. Махмутов, Р. Ф. Оптимізація диференційної діагностики захворювань, які викликані герпесвірусами / Р. Ф. Махмутов // Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології. Актуальні проблеми педіатрії: матеріали XIII Конгресу педіатрів України, 9–10 жовтня 2018 року, Київ. – 2018. – Т. 12, № 3. – С. 46–47.

39. Некоторые особенности преморбидного фона у детей, имеющих заболевания с мононуклеозоподобным синдромом / Р. Ф. Махмутов [и др.] // Спорные и нерешенные вопросы кардиологии 2019: материалы международной конференции, 16–17 октября 2019 г. – Москва, 2019. – С. 34. *(Диссертантом собран и проанализирован клинический материал исследования, проанализированы результаты.)*

40. Махмутов, Р. Ф. Состояние психоэмоционального статуса у детей с мононуклеозоподобным синдромом, проживающих в Донбассе / Р. Ф. Махмутов, Н. И. Шабан, В. В. Настобурко // Университетская клиника. – 2019. – Приложение (Наука побеждать... болезнь : материалы III международного медицинского форума Донбасса, 14–15 ноября 2019 года, г. Донецк). – С. 279. *(Диссертантом собран и проанализирован клинический материал исследования, проанализированы результаты.)*

41. Махмутов, Р. Ф. Рекуррентные респираторные заболевания, имеющие мононуклеозоподобный синдром у детей: клинко-гематологические особенности / Р. Ф. Махмутов, А. И. Бобровицкая, А. Р. Махмутова // Инфекционные болезни в современном мире: эпидемиология, диагностика,

лечение и профилактика: сборник трудов XII Ежегодного Всероссийского интернет-конгресса по инфекционным болезням с международным участием, 7-9 сентября 2020 года / под ред. академика РАН В. И. Покровского – Москва: Медицинское маркетинговое агентство, 2020. – С. 151. *(Диссертантом собран и проанализирован клинический материал исследования, проанализированы результаты.)*

42. Махмутов, Р. Ф. Оптимизация терапии при Эпштейна-Барр вирусной инфекции у детей / Р. Ф. Махмутов, А. И. Бобровицкая, А. Р. Махмутова // Детская медицина Северо-Запада. – 2020. – Т. 8, № 1 (IV Национальный конгресс с международным участием «Здоровые дети – будущее страны», 28 октября 2020 г.). – С. 224–225. *(Диссертантом собран и проанализирован клинический материал исследования, проанализированы результаты.)*

43. Клинико-лабораторные индикаторы экспресс диагностики при первичной форме Эпштейна-Барр вирусной инфекции у детей / Р. Ф. Махмутов [и др.] // Университетская клиника. – 2020. – Приложение (Материалы IV международного медицинского форума Донбасса «Наука побеждать... болезнь» 12-13 ноября 2020 г., г. Донецк). – С. 376. *(Диссертантом собран и проанализирован клинический материал исследования, проанализированы результаты.)*

44. Махмутов, Р. Ф. Клинико-лабораторные особенности у детей при заболеваниях с лимфопролиферативным синдромом / Р. Ф. Махмутов, А. И. Бобровицкая, А. Р. Махмутова // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2020. – Приложение № 2 (Материалы XI Международной научно-практической интернет конференции: «Состояние здоровья: медицинские, социальные и психолого-педагогические аспекты» 25–29 ноября 2020 г., г. Донецк). – С. 91–92. *(Диссертантом собран и проанализирован клинический материал исследования, проанализированы результаты.)*

45. Махмутов, Р. Ф. Оптимизация терапии инфекционного мононуклеоза у детей / Р. Ф. Махмутов, А. Р. Махмутова, Н. И. Шабан // Forcipe. – 2021. – Vol. 4, Supplement 2 (Материалы всероссийской научно-практической конференции молодых ученых с международным участием «Фундаментальные исследования в педиатрии», 29 октября 2021 г., г. Санкт-Петербург). – Р. 101. *(Диссертантом собран и проанализирован клинический материал исследования, проанализированы результаты.)*

46. Реабилитация детей с рекуррентными респираторными заболеваниями / Р. Ф. Махмутов [и др.] // Контроль и профилактика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП-2021) : сборник тезисов IX Конгресса с международным участием, 25–26 ноября 2021 г. / под ред. академика РАН В. Г. Акимкина. – Москва : ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, 2021. – С. 78. *(Диссертантом собран и проанализирован клинический материал исследования, проанализированы результаты.)*

Публикация в другом издании:

47. Опыт использования тилорона при вирусных заболеваниях с поражением печени у детей : методические рекомендации / Р. Ф. Махмутов [и др.] – Донецк, 2020. – 35 с. *(Диссертантом собран и проанализирован клинический материал исследования, проанализированы результаты.)*

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АДВИ	– аденовирусная инфекция
АлАТ	– аланинаминотрансфераза
АНО	– аллергическая настроенность организма
Апгар	– система быстрой оценки состояния новорождённого
АсАТ	– аспартат–аминотрансфераза
ВЭБ	– вирус Эпштейна-Барр
ГДКБ	– городская детская клиническая больница
ИГ	– индекс Гаркави
ИК	– индекс Кребса
ИЛ	– интерлейкин (провоспалительный цитокин)
ИЛ-1 β	– интерлейкин 1 β
ИЛ-6	– интерлейкин 6
ИЛ-10	– интерлейкин 10
ИЛГ	– индекс лимфоцитарно–гранулоцитарный
ИЛП	– иммуно–лимфоцитарный потенциал
ИЛСОЭ	– индекс соотношения лейкоцитов и СОЭ
ИМ	– инфекционный мононуклеоз
ИРО	– индекс резистентности организма
ИСЛК	– индекс сдвига лейкоцитов крови
ИФА	– иммуноферментный анализ
ИФН	– интерферон
ИФН- α	– интерферон α
ИФН- γ	– интерферон γ
ИЭИ	– индексы эндогенной интоксикации
КГ	– контрольная группа
КФП	– клеточно–фагоцитарный показатель
ЛИИ	– лейкоцитарный индекс интоксикации
ЛИИм	– лейкоцитарный индекс интоксикации модифицированный
лимф.	– лимфоциты
ЛУ	– лимфатический узел
моноц.	– моноциты
НЭК	– нагрузочный эритроцитарный коэффициент
ОРВИ	– острая респираторная вирусная инфекция
ПЦР	– полимеразная цепная реакция
пал. яд.	– палочкоядерные нейтрофилы
РДБК	– республиканская детская клиническая больница
РОН	– реактивный ответ нейтрофилов
РРЗ	– рекуррентные респираторные заболевания
СОЭ	– скорость оседания эритроцитов
сегм.	– сегментоядерные нейтрофилы
Т–абс.	– абсолютное содержание Т–лимфоцитов
Т–лимфоциты (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+)	
Т–отн.	– относительное содержание Т–лимфоцитов

ЦГБ	– центральная городская больница
ЦМВ	– цитомегаловирус
ЦМВИ	– цитомегаловирусная инфекция
ЦНИЛ	– центральная научно–исследовательская лаборатория
ЦПМСП	– центр первичной медико-санитарной помощи
ЧСС	– частота сердечных сокращений
ЭБВ	– Эпштейна-Барр вирус
ЭБВИ	– Эпштейна-Барр вирусная инфекция
эозиноф.	– эозинофилы
ЯИИ	– ядерный индекс интоксикации
ЕА	– ранний антиген
ЕВНА–1	– ядерный антиген
CD21+	– рецепторы компонентов системы комплемента В–лимфоцита
IgA	– сывороточный иммуноглобулин А
IgM	– сывороточный иммуноглобулин М
IgG	– сывороточный иммуноглобулин G
IgE	– сывороточный иммуноглобулин E
ROC	– Receiver Operating Characteristic
VCA	– капсидный антиген
p	– достоверность различия между показателями