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

На правах рукописи

Махмутов Равил Фаткулислямович

ПЕРВИЧНАЯ ФОРМА ЭПШТЕЙНА-БАРР ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ И ЗАБОЛЕВАНИЯ, ИМЕЮЩИЕ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫЙ СИНДРОМ
(клиника, патогенез, дифференциальная диагностика)

14.01.08 – Педиатрия

Диссертация
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук, профессор
Бобровицкая Антонина Ивановна

Экземпляр диссертации идентичен
по содержанию другим
экземплярам, которые представлены
в диссертационный Совет.

Ученый секретарь
диссертационного совета
Д 01.009.01,
к. м. н. Вустенко В.В.

Донецк – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ 5
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПРОБЛЕМЕ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ, ПРОТЕКАЮЩИХ С ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫМ СИНДРОМОМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) 22
1.1. Клинико–патогенетические аспекты первичной формы Эпштейна-Барр вирусной инфекции и ошибки её диагностики на современном этапе у детей 22
1.2. Рекуррентные респираторные заболевания верхних дыхательных путей с лимфопролиферативным синдромом у детей: современный взгляд на проблему 40
1.3. Особенности аденовирусной инфекции у детей, имеющих синдром лимфаденопатии 49
ГЛАВА 2. МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 60
2.1. Методология исследования 60
2.2. Материалы исследования 64
2.3. Клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования 67
2.4. Методы комплексного лечения 71
2.5. Математические и статистические методы обработки результатов исследования 73
ГЛАВА 3. РЕТРОСПЕКТИВНАЯ ОЦЕНКА НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ФАКТОРОВ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ КАК КРИТЕРИЕВ ВНЕСЕНИЯ ДЕТЕЙ В ГРУППУ РИСКА ПО РАЗВИТИЮ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ 87
3.1. Влияние перенесенных матерями заболеваний различного генеза на развитие инфекционных заболеваний у детей 87
3.2. Выявление зависимости между особенностями течения беременности и родов и риском развития инфекционных заболеваний у детей 93
3.3. Ретроспективная оценка неблагоприятного влияния ряда факторов

внутриутробного периода и периода новорожденности на развитие инфекционно-воспалительных заболеваний у детей, протекающих с лимфопролиферативным синдромом 109
ГЛАВА 4. КЛИНИКО–ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ, ПРОТЕКАЮЩИХ С ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫМ СИНДРОМОМ 121
4.1. Особенности клинической характеристики ведущих синдромом при первичной форме Эпштейна-Барр вирусной инфекции, рекуррентных респираторных заболеваниях и аденовирусной инфекции у детей 121
4.1.1. Клиническая характеристика первичной формы Эпштейна-Барр вирусной инфекции у детей 121
4.1.2. Клиническая характеристика рекуррентных респираторных заболеваний у детей 128
4.1.3. Клиническая характеристика аденовирусной инфекции у детей 134
4.2. Синдром лимфаденопатии при инфекционных заболеваниях у детей – значение в своевременной и дифференциальной диагностике на различных этапах проявления болезни 140
4.2.1. Особенности лимфаденопатии у детей при первичной форме Эпштейна-Барр вирусной инфекции, рекуррентных респираторных заболеваниях и аденовирусной инфекции 140
4.3. Оценка расширенной гемограммы и иммунного статуса у детей при первичной форме Эпштейна-Барр вирусной инфекции, рекуррентных респираторных заболеваниях и аденовирусной инфекции 150
4.4. Прогностическая модель оценки общего реактивного потенциала и иммунологической реактивности организма у детей, угрожаемых по развитию заболеваний, протекающих с лимфопролиферативным синдромом 170
4.5. Критерии прогнозирования риска развития у детей заболеваний протекающих с лимфопролиферативным синдромом 176
ГЛАВА 5. ЗНАЧИМОСТЬ ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА У ДЕТЕЙ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ, ПРОТЕКАЮЩИХ С ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫМ

СИНДРОМОМ 187
5.1. Оценка цитокинового статуса у детей при первичной форме Эпштейна-Барр вирусной инфекции, рекуррентных респираторных заболеваниях и аденовирусной инфекции 187
5.2. Оптимизация и оценка эффективности противовирусной и иммунотропной терапии у детей при первичной форме Эпштейна-Барр вирусной инфекции, рекуррентных респираторных заболеваниях и аденовирусной инфекции, на основе показателей иммунного и цитокинового статуса 192
ГЛАВА 6. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СИНТЕТИЧЕСКОГО НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНОГО ИНДУКТОРА ЭНДОГЕННОГО ИНТЕРФЕРОНА У ДЕТЕЙ ПРИ ЭПШТЕЙНА-БАРР ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ С ПОРАЖЕНИЕМ ПЕЧЕНИ 209
ГЛАВА 7. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ 219
ГЛАВА 8. КАТАМНЕЗ 243
ЗАКЛЮЧЕНИЕ 248
ВЫВОДЫ 296
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 300
АЛГОРИТМ НАБЛЮДЕНИЯ 303
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ 306
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 309

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования.

Интерес к изучению инфекционного мононуклеоза обусловлен высокой циркуляцией возбудителя среди населения, специфической тропностью герпесвируса к иммунокомпентентным клеткам, пожизненной персистенцией вируса в организме и зачастую латентным течением (Hjalgrin H. et al., 2007).

Во всем мире инфицированы вирусом Эпштейна-Барр более 95% населения преимущественно в более высоких социально–экономических группах промышленно развитых стран, первично заражаясь в возрасте от 1 до 5 лет (Дроздова Н. Ф., 2018).

Пик заболеваемости приходится на весенний период, незначительный подъем отмечается в осеннем периоде, спорадические случаи болезни встречаются в течение года. Типичным и ранним признаком инфекционного мононуклеоза (Эпштейна-Барр вирусной этиологии) является генерализованная лимфаденопатия. В большинстве случаев заболевание начинается с одновременного увеличения разных групп лимфатических узлов без определенной последовательности. В сочетании с фоновым повышением темпертуры тела до высоких цифр, выраженной интоксикацией и значительным увеличением носоглоточных миндалин.

Постоянным признаком, в ½ случаев, является значительное увеличение печени и селезенки с изменениями биохимических показателей (АлАТ, тимоловой пробы, билирубина и его фракций), которые обнаруживаются даже при отсутствии желтухи (Крамарев С. А., 2010; Barton F. Haynes, 2010; Богадельников И. В., 2013).

В последние годы заболеваемость инфекционным мононуклеозом, обусловленным вирусом Эпштейна-Барр, возросла в 5 раз, как у взрослых, так и у детей первого года жизни, что, вероятно, связано с истинным увеличением заболеваемости и усовершенствованием лабораторной диагностики (Боковой А. Г., 2010; Balfour H. Jr. et al., 2013; Моргошия Т. Ш., 2017).

Инфекционный мононуклеоз 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).

Медико–социальная значимость данной патологии подтверждается введением обязательного статистического учета заболеваемости инфекционным мононуклеозом в России, начиная с 1990 года. Заболеваемость инфекционным мононуклеозом в мире составляет 40–50 случаев на 100 000 населения, в России она возросла с 2,6 на 100 000 населения в 1991 году до 32 в 2006 году (Суровцев А. В., 2016). В зависимости от географического региона, социально–экономических и санитарных условий проживания дети раннего возраста имеют в 80% случаев антитела к вирусу Эпштейна-Барр и в 90% – антитела к вирусу герпеса человека 6-го типа. В Украине заболеваемость инфекционным мононуклеозом колебалась от 0,11 на 100 000 населения до 450 случаев (2011–2012 гг.). Особенностями первичной формы Эпштейна-Барр вирусной инфекции у детей Донецкой области, прежде всего, являются:

а) рост заболеваемости – показатель на 100 000 детского населения увеличился в 1,7–1,8 раза, однако не превышал показатель в Украине – 60,7 в 2011 году. Недостаточно диагностировался инфекционный мононуклеоз у детей первого года жизни – показатель на 100 000 составил 29,7 (12 случаев) 2010 году, 17,78 (7 случаев) 2011 году и 28,10 (143 случаев) 2012 году;

б) многообразие и вариабельность клинических проявлений – помимо основного симптомокомплекса выявлялись экзантема, энантема, поражение сердечно–сосудистой системы [отчеты 2010–2012 гг.].

В последние годы (2015–2017 гг.), количество детей в структуре общего количества населения (2 248 688) составило 15,96% (2015 г.); (2 203 601) – 15,64% (2016 г.); (2 337 055) – 16,58% (2017 г.), а частота случаев и заболеваемость инфекционным мононуклеозом колеблется соответственно в пределах 91 и 25,36 на 100 000 детского населения (2015 г.), 148 и 40,47 (2016 г.), 187 и 51,13 (2017 г.) [отчеты 2015–2018 гг.].

Это в полной мере, относится также как к острым, так и к рекуррентным респираторным заболеваниям с мононуклеозным синдромом у детей. Частые повторные эпизоды заболевания респираторного тракта являются очень значимой социально–экономической проблемой, особенно у детей раннего возраста (Заплатников А. Л. с соавт., 2013; Антипова Н. В., 2014; Романцов М. Г. с соавт., 2014; Ткаченко В. Ю., 2016).

В настоящее время официальная статистика о распространенности рекуррентных респираторных заболеваний отсутствует. Согласно некоторым исследованиям, они составляют 15–50% (Квашнина Л. В. с соавт., 2016; Yan V. E., 2017), в структуре детской заболеваемости болезни органов продолжают занимать первое место, особенно у детей раннего возраста 76–82% (Yan V. E., 2017). Суммарный экономический ущерб от острой респираторной вирусной инфекции ежегодно оценивается в 40 млрд. руб. и составляет около 80% ущерба от всех инфекционных болезней. В тоже время около 90% обращений за медицинской помощью в педиатрические амбулатории связано с острой респираторной вирусной инфекцией (Антипова Н. В. 2014, Ткаченко В. Ю. 2016).

Ежегодно около 1,2 млн. смертей детей и подростков в возрасте от 10 лет до 17 лет происходят из-за обстоятельств, которые можно предотвратить. Одной из ведущих причин смертности является заболевания органов дыхательной системы у детей. Наибольшее количество подобных смертей наблюдается у детей, проживающих на территории бедных районов Юго–Восточной Азии и Африки, в условиях постоянного стресса (Полунина Н. В., 2013).

Поэтому укрепление здоровья детей и подростков, определяет одно из основных направлений развития социальной политики государства и является важнейшей стратегической задачей современного здравоохранения (Погорелова Е. И., 2017).

Особую актуальность на современном этапе приобретают отдельные биологические аспекты аденовирусной инфекции:

– способность к длительной латенции в некоторых типах клеток организма;

– возможность интерференции с другими вирусами с образованием

гибридных вирусов, обладающих особыми биологическими свойствами, в том числе, и усилением онкогенности.

Онкогенность аденовирусов послужила сильнейшим стимулом для их детального молекулярно–биологического изучения.

Клиническое значение аденовирусной инфекции определяется широким распространением. Её доля в общей заболеваемости составляет 0,7–1%; в инфекционной заболеваемости – 10%; значительный удельный вес в структуре острой респираторной вирусной инфекции у детей, особенно, в виде катара верхних дыхательных путей – 24%; вирусных диарей, поражений конъюнктив, лимфоидной ткани, а также возможностью возникновения эпидемических вспышек заболевания (Передельский Е. В., 2014; Яцынина С. Б., 2015; Амосова И. В., 2017).

Диссертационная работа выполнена согласно плану научно-исследовательских работ кафедры педиатрии №2 Государственной образовательной организации высшего профессионального образования "Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького" (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" (№ госрегистрации 0111U007736) (срок выполнения: 2012–2014 гг., руководитель: д. мед. н., проф. Буряк В.Н.) и "Особенности клинического течения, диагностики и лечения соматической патологии у детей, проживающих в условиях военного конфликта в Донбассе" (шифр работы УН 19.04.06) (срок выполнения: 2019–2022 гг., руководитель: д. мед. н., проф. Налетов А.В.).

Степень разработанности темы исследования.

Установлено, что в основе патогенетических изменений в организме при инфекционном мононуклеозе лежит лимфопролиферативный процесс, следствием которого является увеличение иммунокомпетентных органов и уровня

субпопуляций лимфоцитов (Симованьян Э. Н. с соавт., 2005; Дроздова М. В., 2010; Paschale M. et al., 2012; Богадельников И. В., 2013; Барычева Л. Ю., 2014; Koçolu M. E., 2014).

При остром инфекционном мононуклеозе от 0,001% до 0,01% всех циркулирующих В–лимфоцитов инфицированы вирусом. В следующие 12–16 недель количество таких В–лимфоцитов снижается до 0,00001%, однако они не исчезают совсем, а персистируют неопределенно долго. Кроме этого, вирус Эпштейна-Барр инфекции способен размножаться в эпителии ротоглотки, протоков слюнной железы (Williams H. et al., 2006; Valachis A. et al., 2012; Kotzbauer D., 2014; Wang P. et al., 2015).

Особенностью Эпштейна-Барр вируса 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 (Симованьян Э. Н. с соавт., 2005; Paschale M. et al., 2012; Koçolu M. E., 2014;). Поэтому инфекционный мононуклеоз расценивается как заболевание иммунной системы – доброкачественное системное заболевание.

В последние годы доказано, что патогенетической основой при рекуррентных респираторных заболеваниях, особенно с лимфопролиферативным синдромом является, снижение естественной резистентности и иммунологической реактивности организма (Майданник В. Г., 2016; Савенкова М. С. с соавт., 2016; Третьякевич З. Н., 2017; Холодова И. Н., 2017; Esposito S. et al., 2014; Greifer M. et al., 2015). При этом количество заболеваний возрастает преимущественно за счет острых и рецидивирующих болезней верхних дыхательных путей, а дети, подверженные частым и рецидивирующим респираторным заболеваниям любой этиологии, являются основным контингентом по формированию хронических

очагов инфекции. Встречаемость хронической патологии составляет 190–230 случаев на 1000 детского населения, то есть в 2–3,8 раза выше по сравнению с детьми, болеющими эпизодически.

Среди часто и длительно болеющих детей неблагоприятный преморбидный фон встречается в 1,5–2,5 раза чаще, уровень общей заболеваемости в 3,5 раза выше, ЛОР–патология выявляется в 82,0–90,0% случаев по сравнению с детьми, болеющими эпизодически. Этому, вероятно, способствует повышенное микробное обсеменение верхних дыхательных путей, особенности естественной резистентности и иммунологической реактивности организма (Костинов М. П. с соавт., 2010; Муратова Н. Г. с соавт., 2014; Сапожников В. Г., 2015, 2016).

Кроме того, частые и рекуррентные респираторные заболевания являются фактором риска формирования нарушений нервно–психического развития детей и подростков – развитие различных невротических реакций. Установлено, что нервная и иммунная системы имеют ряд общих свойств и функций, взаимно влияют друг на друга, как при физиологических, так и при патологических процессах. Так у детей с рекуррентными респираторными заболеваниями 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 (Магаева С.В. с соавт., 2007; 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, Эпштейна-Барр вирусом, аденовирусами, энтеровирусами), кроме Т–лимфоцитов и иммуноглобулинов, принимают участие, в частности, 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. Кроме того, существенно страдает система интерферонов – угнетение синтеза ИФН-α и ИФН-γ на фоне повышения уровня ИЛ-1β и ИЛ-6 в сыворотке крови (Суровцева А.В. с соавт., 2016). Это требует коррекции терапии у данных детей – назначения противовирусных и иммунотропных препаратов (Ершов Ф. И. с соавт., 2015).

Учитывая вышеизложенное, считаем актуальным дальнейшее углубленное изучение этиопатогенетических особенностей развития и течения болезни, ошибок на ранних этапах диагностики и дифференциальной диагностики при вирусных инфекциях с лимфопролиферативным синдромом у детей в виде первичной формы Эпштейна-Барр вирусной инфекции, рекуррентных респираторных заболеваниях и аденовирусной инфекции. 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 Эпштейна-Барр вирусной инфекции, рекуррентных респираторных заболеваний и аденовирусной инфекции, протекающих с лимфопролиферативным синдромом, у детей.

2. Изучить наиболее информативные показатели гемограммы, иммунитета

(клеточного, гуморального), определить прогностическую значимость их корреляционных взаимосвязей при первичной форме Эпштейна-Барр вирусной инфекции, рекуррентных респираторных заболеваниях и аденовирусной инфекции, протекающих с лимфопролиферативным синдромом, у детей.

3. Оценить информативность ультразвукового метода исследования лимфатических узлов при первичной форме Эпштейна-Барр вирусной инфекции, рекуррентных респираторных заболеваниях и аденовирусной инфекции, протекающих с лимфопролиферативным синдромом, у детей.

4. Оптимизировать критерии ранней дифференциальной диагностики первичной формы Эпштейна-Барр вирусной инфекции, рекуррентных респираторных заболеваний и аденовирусной инфекции, протекающих с лимфопролиферативным синдромом, у детей.

5. Разработать модель прогнозирования развития первичной формы Эпштейна-Барр вирусной инфекции, рекуррентных респираторных заболеваниях и аденовирусной инфекции, протекающих с лимфопролиферативным синдромом, у детей, и определить ее информативность путем осуществления ROC–анализа.

6. Изучить особенности биохимических показателей крови при первичной форме Эпштейна-Барр вирусной инфекции 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 Эпштейна-Барр вирусной инфекции, рекуррентных респираторных заболеваний и аденовирусной инфекции, протекающих с лимфопролиферативным синдромом, у детей.

8. Оценить эффективность патогенетически обоснованной терапии при первичной форме Эпштейна-Барр вирусной инфекции, рекуррентных респираторных заболеваниях и аденовирусной инфекции, протекающих с лимфопролиферативным синдромом, у детей.

9. Провести катамнестическое наблюдение, разработать, внедрить алгоритм

профилактики вероятных неблагоприятных вирусно-бактериальных осложнений, оценить его эффективность при первичной форме Эпштейна-Барр вирусной инфекции, рекуррентных респираторных заболеваниях и аденовирусной инфекции, протекающих с лимфопролиферативным синдромом, у детей.

Объект исследования: клинический симптомокомплекс и иммуно–биологический статус детей при первичной форме Эпштейна-Барр вирусной инфекции, рекуррентных респираторных заболеваниях и аденовирусной инфекции, 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 Эпштейна-Барр вирусной инфекции, рекуррентных респираторных заболеваниях и аденовирусной инфекции, протекающих с лимфопролиферативным синдромом.

Научная новизна исследования.

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 Эпштейна-Барр вирусной инфекции, рекуррентных респираторных заболеваниях и аденовирусной инфекции. 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, ЛИИм, РОН, 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 Эпштейна-Барр вирусной инфекции, рекуррентных респираторных заболеваниях и аденовирусной инфекции, протекающих с лимфопролиферативным синдромом.

Впервые доказана значимость различных факторов при определении критериев ранней дифференциальной диагностики первичной формы Эпштейна-Барр вирусной инфекции, рекуррентных респираторных заболеваний и аденовирусной инфекции, 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 Эпштейна-Барр вирусной инфекции, рекуррентных респираторных заболеваний и аденовирусной инфекции, 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 Эпштейна-Барр вирусной инфекции, рекуррентных респираторных заболеваниях и аденовирусной инфекции, 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 Эпштейна-Барр вирусной инфекции, рекуррентных респираторных заболеваний и аденовирусной инфекции, протекающих с лимфопролиферативным синдромом, а также вирусно-бактериальных осложнений у детей.

Разработанные в ходе исследования патогенетически обоснованные

алгоритмы коррекции ранней дифференцированной диагностики с использованием иммуномодулирующего препарата с противовирусным действием (ИФН-α-2β человеческий рекомбинантный), синтетического низкомолекулярного индуктора эндогенного интерферона (тилорон) на основных этапах развития болезни (острый период, ранней и поздней реконвалесценции) при первичной форме Эпштейна-Барр вирусной инфекции, рекуррентных респираторных заболеваниях и аденовирусной инфекции, протекающих с лимфопролиферативным синдромом у детей. Подтвердили социальную и медицинскую эффективность, позволили снизить заболеваемость, уменьшить полипрагмазию, частоту формированния вирусно-бактериальных осложнений, что в целом улучшило качество жизни данной категории детей.

Научно обосновано назначение синтетического низкомолекулярного индуктора эндогенного интерферона (тилорон) при первичной форме Эпштейна-Барр вирусной инфекции с поражением печени у детей, что подтверждено изданием методических рекомендаций с грифом Министерства Здравоохранения Донецкой Народной Республики «Опыт использования тилорона при вирусных заболеваниях с поражением печени у детей».

Методология и методы исследования.

Методологическая база основывалась на данных фундаментальных исследований в области педиатрии и детских инфекционных болезней, а также публикациях отечественных и зарубежных ученых, изучающих проблемы инфекционного мононуклеоза, рекуррентных респираторных заболеваний и аденовирусной инфекции, протекающих с лимфопролиферативным синдромом, у детей.

Методологической основой диссертационной работы явилось проведение проспективного когортного клинического, лабораторного и инструментального обследования детей в возрасте 1–18 лет при первичной форме Эпштейна-Барр вирусной инфекции, рекуррентных респираторных заболеваниях и аденовирусной инфекции, протекающих с лимфопролиферативным синдромом для определения критериев ранней дифференциальной диагностики и стратификации риска

затяжного, хронического течения болезни и развития вирусно-бактериальных осложнений.

Обследование детей осуществлялось (2011–2019 гг.) на базе КУ «Городской детской клинической больницы №1 г. Донецка», КУ «Городской детской клинической больницы №2 г. Донецка», КУ «Городской детской клинической больницы №4 г. Донецка», амбулатории №5 ГБУ «Центра первичной медико-санитарной помощи №7 г. Донецка», КУ «Городской детской больницы г. Мариуполя», инфекционного отделения ЦГБ г. Константиновка, инфекционного отделения ЦГБ г. Докучаевска, ГБУ «Центра первичной медико–санитарной помощи №5 г. Макеевка».

Проведенное исследование при соответствии этическим требованиям Хельсинкской декларации (1975, с изменениями 2013), Конвенции Совета Европы о правах человека и биомедицине (1997), соответствующим положениям ВОЗ, Международного совета медицинских научных обществ, Международного кодекса медицинской этики (1983) полностью исключает ограничение прав пациента и нанесения вреда его здоровью.

Родителям (законным представителям) пациентов и детям старше 14 лет была предоставлена информация о целях, характере исследования, возможных неблагоприятных эффектах лечения, после чего они дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Изучена этиопатогенетическая эффективность дифференциальной диагностики первичной формы Эпштейна-Барр вирусной инфекции, рекуррентных респираторных заболеваний и аденовирусной инфекции, протекающих с лимфопролиферативным синдромом у детей. На основании анализа эпидемиологических, клинических, инструментальных, лабораторных и функциональных детерминант разработаны основные направления ранней и дифференциальной диагностики первичной формы Эпштейна-Барр вирусной инфекции, рекуррентных респираторных заболеваний и аденовирусной инфекции, протекающих с лимфопролиферативным синдромом у детей. С целью уменьшения частоты формированния вирусно-бактериальных осложнений

обосновано назначение синтетического низкомолекулярного индуктора эндогенного интерферона (тилорон) при первичной форме Эпштейна-Барр вирусной инфекции, рекуррентных респираторных заболеваниях и аденовирусной инфекции, протекающих с лимфопролиферативным синдромом у детей. Полученные данные анализировались посредством современных методов статистической обработки материала.

Положения, выносимые на защиту:

1. Особенности формирования первичной формы Эпштейна-Барр вирусной инфекции, рекуррентных респираторных заболеваний и аденовирусной инфекции 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 форме Эпштейна-Барр вирусной инфекции, рекуррентных респираторных заболеваниях и аденовирусной инфекции, протекающих с лимфопролиферативным синдромом, у детей.

4. Своевременный мониторинг детей после перенесенной первичной формы Эпштейна-Барр вирусной инфекции, обострения очагов инфекции при рекуррентных респираторных заболеваниях и наличия осложнений при

аденовирусной инфекции, 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 апробации 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 Эпштейна-Барр вирусной инфекции, рекуррентных респираторных заболеваний и аденовирусной инфекции, 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 конференци «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 чтениях 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, 2021); XIX Международной научно-практической конференции (Москва, 2022).

Апробация работы также проведена на научно-практических конференциях врачей-педиатров с международным участием 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 в практику 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 диссертации. 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.

ГЛАВА 1.
СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПРОБЛЕМЕ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ, ПРОТЕКАЮЩИХ С ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫМ СИНДРОМОМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Клинико–патогенетические аспекты первичной формы Эпштейна-Барр вирусной инфекции и ошибки её диагностики на современном этапе у детей

Актуальность изучения инфекционного мононуклеоза (ИМ) у детей обусловлена высокой циркуляцией возбудителя среди населения, специфической тропностью к иммунокомпетентным клеткам, пожизненной персистенцией вируса в организме и зачастую латентным течением [70, 347, 365, 416]. В последние годы отмечается рост заболеваемости герпесвирусными инфекциями, обусловленный как истинным увеличением частоты случаев болезни, так и гипо– и гипердиагностикой [127, 325, 363, 380].

Во всем мире инфицированные вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ) люди составляют 95%, преимущественно в промышленно развитых странах, (первично в возрасте 1–5 лет), а заболеваемость выросла в 5 раз у детей первого года жизни [21, 137, 304, 319, 325, 433]. В тоже время, развитие ИМ связывают с инфицированием цитомегаловирусом (ЦМВ) и вирусом герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6) в связи с наличием общего при данных герпесвирусных инфекциях мононуклеозоподобного синдрома [112, 113, 142, 167].

Поэтому отмечается рост как истинной заболеваемости инфекционным мононуклеозом – острой формой Эпштейна-Барр вирусной инфекции (ЭБВИ), так и в результате его гипердиагностики [26, 112, 140, 345, 353, 357].

Нил Федорович Филатов в 1885 году впервые описал инфекционную болезнь, названную им скарлатинозной краснухой. В том же году в первом издании «Лекции об инфекционных заболеваниях» Филатов Н. Ф. назвал неизвестный до того времени инфекционный мононуклеоз «идеопатическим

воспалением шейных лимфатических желез» и отметил его большую частоту и благоприятный прогноз [184]. В дальнейшем появились описания вспышек железистой лихорадки, представленные Пфейффером К. Л. с соавт. (1901). Об особенностях гемограммы впервые сообщил Тюрк Г. (1907) на заседании Венского медицинского общества. Ученые Эванс Ф. и Спрант Т. (США) в 1920 году предложили ввести термин «инфекционный мононуклеоз». В 1964 году Эпштейн М. А. и Барр Дж. выделели вирус из группы герпеса, который обнаруживался у больных ИМ и обладал тропностью к лимфоидной ткани, вызывая бласттрансформацию лимфоцитов [446]. Позднее это заболевание было описано английским врачом Дьюксом.

Поэтому в настоящее время инфекционный мононуклеоз – первичную форму Эпштейна-Барр вирусной инфекции называют болезнью Филатова–Дьюкса. Достоверные сведения об истинной частоте данного заболевания в настоящее время отсутствуют.

Эпидемиологические особенности инфекционного мононуклеоза, вызванного ВЭБ характеризуются широким спектром источников инфекции: больные манифестными (в том числе затяжные и осложненные), бессимптомными формами и вирусоносители. Переболевшие ИМ люди выделяют вирус с орофарингеальным секретом. Кроме того, наблюдается связь между иммунным статусом у больных и выделением во внешнюю среду ВЭБ. Воздушно-капельный путь передачи болезни – основной, возможны контактно-бытовой, половой и парентеральный (донорская кровь). Первичная форма Эпштейна-Барр вирусной инфекции встречается преимущественно в виде спорадических случаев [11, 62, 97, 104, 158, 203, 219, 241, 398, 424, 426, 434, 438].

В зависимости от географического региона, социально-экономических и санитарных условий проживания, дети раннего возраста имеют в 80 % случаев антитела к ВЭБ и в 90% – антитела к ВГЧ-6 типа [5, 7, 8, 148, 155].

На роль этиологического агента ИМ претендовали стрепто– и стафилококки, дифтерийные и туберкулезные бактерии, токсоплазма и различные вирусы [159, 160, 178, 180]. Первичное попадание ВЭБ в организм детей первых

3-х лет жизни реализуется нередко как острое респираторное заболевание с мононуклеозоподобным синдромом. В тех случаях, когда ВЭБ впервые попадает в организм, развивается типичная картина инфекционного мононуклеоза приблизительно в 1/2 случаев [101-103, 138, 246, 269, 396, 426, 508].

Установлено также, что инфицирование ВЭБ проявляется в зависимости от возраста в различных формах инфекционного процесса, в виде острого респираторного заболевания, рекуррентного респираторного заболевания [367, 371, 495]. У детей раннего возраста типичное проявление болезни наблюдается редко, преимущественно в виде атипичных форм при наличии мононуклеозоподобного синдрома, что определяет трудность дифференциальной диагностики как на ранних этапах, так в процессе дальнейшего развития болезни. С возрастом выраженность клинических синдромов инфекционного мононуклеоза и тяжесть проявления болезни нарастают [35, 39, 65, 66, 103, 107, 187, 189, 207, 370, 478, 496].

Широкий диапазон колебания показателей заболеваемости, особенности диагностики на ранних этапах развития инфекционного процесса, своеобразие клинических проявлений (наличие мононуклеозного синдрома), затрудняет дифференциальную диагностику со сходными заболеваниями и определяет присутствие гипо– и гипердиагностики в практическом здравоохранении [8, 10, 12, 14, 162].

Типичными клиническими проявлениями острой ЭБВИ являются ведущие синдромы: лихорадка (93,9%), полиадения (особенно увеличение шейных лимфоузлов) (97,8%), поражение носоротоглотки (99,5%), увеличение размеров печени и селезенки (93,5%). Помимо типичных форм инфекционного мононуклеоза наблюдаются атипичные: «стертая», бессимптомная, токсическая и токсико–септическая [21]. До настоящего времени отсутствует единая концепция этиопатогенеза инфекционного мононуклеоза, вызванного ВЭБ [125, 132, 168].

Данные многочисленных авторов [97, 104, 154, 203, 212, 380] свидетельствуют о том, что ВЭБ является одним из распространенных вирусов из группы герпесвирусов. В процессе репликации вируса экспрессируется свыше 70

различных вирусоспецифических белков. В настоящее время обозначены группы иммуногенных белков, наличие антител к которым позволяют определить стадию инфекционного процесса при ЭБВИ (ЕА – ранний антиген; EBNA–1 – ядерный антиген; VCA – капсидный антиген; LMP – латентный мембранный белок).

При проникновении вируса в эпителий слизистой ротоглотки и верхних дыхательных путей происходит заражение лимфоцитов крови [52, 55, 88, 133]. Доказаны различия при инфицировании эпителиоцитов и лимфоцитов: в эпителиоцитах происходит полная репликация вируса с образованием большого количества вирионов, лизосом, эпителиоцитов, которые в последующем заражают соседние клетки. Во время репликации инфицирование В–лимфоцитов происходит лишь в небольшом проценте клеток – в остальных клетках вирус пребывает в латентном состоянии [150, 402, 424, 427].

На современном этапе наиболее глубоко изучен механизм взаимодействия ВЭБ с лимфоцитами – установлено, что в составе суперкапсида вируса имеются гликопротеиновые комплексы (gp350, 85, 25, 42), из которых комплекс gp350 имеет определяющую роль во взаимодействии с В–лимфоцитами.

Структура указанного комплекса имеет сходство с компонентом комплекса C3dg, взаимодействует также с молекулой CD21+ на поверхности В–лимфоцитов, так как является для него рецептором – происходит адгезия вируса к клетке (проявления эндоцитоза). ВЭБ может пенетрировать в клеточную мембрану в условиях взаимодействия остальных гликопротеиновых комплексов с β-цепью молекулы HLA 2-го класса. Причем, для того чтобы вирус взаимодействовал с эпителиоцитами, необходимо присутствие gp350, 85, 25 (существует специальный рецептор) [97, 203, 212].

Основным путем попадания ВЭБ в организм детей дошкольного и школьного возраста (старше 3-х лет, подростки) является контактный (ведущий фактор слюна). Это определило рассматривать ЭБВИ как «болезнь поцелуев». Воздушно–капельный механизм заражения встречается значительно реже. Кроме того, наблюдается возможность инфицирования при переливании крови и ее компонентов, трансплантации органов, грудном вскармливании, сексуальных

контактах [17, 22, 49, 98, 139, 233, 265, 422, 456].

В 70-х годах XX столетия (1964–1965 гг.) установлена вирусная природа первичной формы ЭБВИ – инфекционного мононуклеоза. Кроме того, выявлено, что один и тот же вирус является причиной различных заболеваний вирусной природы. Клинические признаки первичной формы ЭБВИ – инфекционного мононуклеоза: длительная лихорадка, выраженная слабость, фарингит, лимфаденопатия и гепатоспленомегалия объединены в мононуклеозоподобный синдром, и могут наблюдаться как при острой ЭБВИ, так и при ВИЧ, АДВИ, ЦМВИ, токсоплазмозе [6, 13, 18, 499, 502, 505]. Вирус Эпштейна-Барр (EBV), ВГЧ-4 типа (HHV-4) – это ДНК содержащий вирус [42, 506, 507].

Характер увеличения лимфатических узлов имеет свои особенности, что можно использовать в качестве дифференциально–диагностического критерия (в ряде случаев имеют признаки патогномоничности). Лимфаденопатия – защитная реакция организма на воздействие различных факторов эндогенного и экзогенного агента с развитием гиперплазии воспалительного или реактивного характера. Несмотря на то, что лимфатические узлы относятся к периферическим органам иммунной системы, они являются основным барьером на пути инфекции [19, 22, 24, 74, 497, 499].

Известно, что морфологический состав клеток лимфатического узла однороден и представлен в основном лимфоидными элементами (85–95% лимфоциты и пролимфоциты). Около 70% клеток лимфатических узлов составляют Т–клетки, из них приблизительно 30% – CD8+ лимфоциты, 40% – CD4+ лимфоциты. На долю В–клеток приходится около 30% от общего количества всех лимфоцитов лимфатического узла. Лимфатические узлы являются не только барьером на пути инфекции, проникшей в организм, а также выполняют функцию периферических органов иммунной системы: при первичной реакции происходит антигенная дифференцировка В–лимфоцитов и Т–лимфоцитов, латентных клеток. В случаях попадания антигена в организм в больших количествах барьерная функция лимфатических узлов нарушается и в нем развивается воспалительный процесс [42, 81, 153, 253, 479, 490, 503].

При инфекционном мононуклеозе острый гепатит развивается у 50% больных – проявляется гепатомегалией (10–25%), ферментемией, цитопенией и гипербилирубинемией. Гемофагоцитарный синдром – результат дисрегуляции Т–киллеров, что ведет к пролиферации и активации лимфоцитов с неконтролируемым гемофагоцитозом и продукцией цитокинов. В отдельных случаях гемофагоцитарный синдром протекает в тяжелой форме и может закончиться летальным исходом [10, 25, 49, 70, 81. 94, 110, 221, 299].

Приблизительно 90% взрослого населения имеют признаки перенесенной ЭБВИ. В тоже время у иммунокомпетентных ЭБВИ протекает бессимптомно, в 30–50% случаев имеются признаки болезни – острый инфекционный мононуклеоз. Манифестация ЭБВИ является проявлением первичной инфекции, обусловленной ВЭБ (инфекционный мононуклеоз). У детей младшего возраста типичная клиническая картина инфекционный мононуклеоз наблюдается редко [3, 23, 28, 31, 36, 37, 43, 45, 50, 53].

Преобладают бессимптомные, инаппарантные или стертые в виде острой респираторно подобной формы болезни. Именно атипичные формы (лихорадка с лимфаденитом без тонзиллита или тонзиллит и лимфаденит без лихорадки), а также и малосимптомное проявление болезни у детей определяют сложность дифференциальной диагностики ИМ, вызванного ВЭБ, ЦМВ или ВГЧ-6 с мононуклеозоподобным синдромом [112, 113, 140, 165, 196, 220, 363**].** Выраженность клинических проявлений при ИМ, обусловленным ВЭБ, имеют некоторые особенности, их тяжесть нарастает с возрастом.

Особенностью манифестных форм является доброкачественный характер течения болезни, так как основные признаки и синдромы регрессируют в течение 4 недель по мере трансформации острой инфекции, в латентную, которая не представляет опасности для здоровых носителей при отсутствии у них иммунносупрессии любой этиологии, в том числе ятрогенной. Опасность она представляет для ВИЧ–инфицированных детей независимо от состояния иммунной системы [332, 377, 396, 426, 443].

Цитомегаловирусная инфекция только у новорожденных детей и пациентов

с иммунодефицитами имеет тяжелое течение. При нормальном иммунном статусе у детей с ЦМВИ чаще наблюдаются бессимптомные формы болезни. Инфекционный мононуклеоз, вызванный ЦМВ, имеет схожие симптомы с инфекционным мононуклеозом, вызванным ВЭБ, однако последний протекает в более легкой форме [278, 281, 293, 296, 322, 325].

Инфекционный мононуклеоз, вызванный ВГЧ-6 встречается крайне редко и типичными проявлениями болезни у данных детей являются внезапная экзантема, лихорадка без сыпи, фебрильные судороги. При иммунодефицитном состоянии возможна реактивация ВГЧ-6 с развитием лихорадки, менингоэнцефалита [296, 307, 443].

Латентная форма болезни, вызванная ВЭБ, ЦМВ и ВГЧ-6 наблюдается у подавляющего большинства населения и не представляет опасности для здоровья носителей при отсутствии у них тяжелого иммунодефицита, вызванного ВИЧ–инфекцией, онкологическими заболеваниями или ятрогенной иммуносупрессией. Исключеним являются лимфома Беркитта, ходжкинская и неходжскинская лимфомы, назофарингеальная карцинома, которые ассоциированы с ВЭБ и развиваются независимо от состояния иммунной системы [299, 341, 376].

Дебют онкогематологических заболеваний, как правило, представляет трудности при диагностике в связи с отсутствием специфических симптомов на ранних этапах болезни. В большинстве случаев дифференциальную диагностику проводят с инфекционным мононуклеозом вследствие наличия общих симптомов, частого выявления маркеров герпесвирусных инфекций, особенно ВЭБ, имеющего высокий онкогенный потенциал [10, 101, 121, 198, 340, 385, 423, 438, 489].

Герпесвирусные инфекции, у детей при типичной и атипичной форме инфекционного мононуклеоза (вызванного вирусом Эпштейна-Барр) не исключают развития онкологических заболеваний или могут быть его тригером. Характерное для детей раннего и дошкольного возраста атипичное течение ИМ без развития полного синдромокомплекса заболевания, наличие сочетанной патологии усложняют раннюю диагностику онкогематологических заболеваний.

Общепризнано, что тригером, запускающим процесс демиелинизации ЦНС и поддерживающим ее прогрессирование при рассеянном склерозе у детей может быть реактивация герпесвирусов: ВГЧ-6 типа, ВПГ 1 и 2 типа, ЦМВ [101, 155, 278, 283, 305, 375]. При диссеминированных энцефалитах в 65–72% случаев этиологическими агентами являются герпетические вирусы [99, 172, 173, 279, 292, 316].

Схожую клиническую картину при магнитно-резонансной томографии имеют ряд неврологических заболеваний ЦНС неинфекционного генеза, с которыми приходится дифференцировать диссеминированные энцефалиты, лейкодистрофии, коагулопатии, тромбоцитопатии и сосудистые мальформации, новообразования головного мозга, особенно глиального ряда [28, 31, 314, 423, 431].

Поэтому необходима настороженность по поводу онкологических заболеваний: лейкоза, гемофагоцитарного синдрома, которые могут быть ассоциированы с герпесвирусными инфекциями [307, 314, 329, 423, 431].

Данные Бобровицкой А. И. с соавт. (2012) свидетельствуют о том, что инфекционный мононуклеоз, как первичная форма ЭБВИ, имеет типичную клиническую картину болезни. Согласно данным литературы [21, 48, 140] в 92% случаев ИМ, заподозренный по клиническим проявлениям у детей старше 4 лет, как правило, подтверждался лабораторными методами. Классическим клинико – лабораторным проявлением инфекционного мононуклеоза является особенности гемограммы: лейкоцитоз с абсолютным лимфоцитозом (специфичность 85%) в сочетании с появлением более 10% атипичных мононуклеаров – преимущественно CD8+ Т–лимфоцитов (специфичность 92%).

Большое значение в диагностике ИМ и дифференциальной диагностике заболеваний, протекающих с мононуклеозным синдромом, также имеют дополнительные лабораторные факторы – маркеры, так как особенности гемограммы, вероятно, необходимы для исключения других инфекционных заболеваний, нежели для диагностики инфекционного мононуклеоза, вызванного ВЭБ. Лейкоцитоз, лимфоцитоз и атипичные мононуклеары не являются

специфическим признаком. Отсутствие лейкоцитоза и наличие анемии и тромбоцитопении в гемограмме свидетельствуют против первичной формы ЭБВИ – инфекционного мононуклеоза [231, 275, 286, 288, 313]. Данных этого комплексного исследования достаточно для диагностики инфекционного мононуклеоза, однако, в отдельных случаях необходимы дополнительные лабораторные иследования (маркеры). Результат исследования оценивают с учетом всех значимых данных клинических, лабораторных и инструментальных исследований [100, 122, 126, 195, 197, 201, 231, 275, 286, 288, 313].

Поэтому при наличии клинических симптомов инфекционного мононуклеоза: лихорадки, выраженной слабости, миалгии и артралгии, ангины, лимфаденопатии, гепатоспленомегалии и других необходимо изучение серологического профиля (Таблица 1.1.).

Таблица 1.1 – Серологический профиль при первичной форме ЭБВИ у детей [http://iomid.ru/images/pdf/12.pdf]

Показатели	IgG_{EA}	IgM_{VCA}	IgG_{EBNA}	ПЦР	Анализ крови
Первичная инфекция (ИМ)	+	+	–	+	Лимфацитоз Атипичные мононуклеары
Перенесенная в анамнезе ЭБВИ	–	+\–	+	–	Нет изменений
Латентная ЭБВИ	–\+	–	–	+++	Нет изменений
Примечание: данные соответствуют этапам вирусной репликации.					

Каждый из этих белков выполняет соответствующую функцию в процессе вирусной репликации: экспрессия EA – белков (ранних) отмечена на ранних этапах вирусной репликации в инфицированных клетках еще до начала синтеза специфической ДНК ВЭБ. VCA – белки формируют оболочку вируса, а EBNA принимает участие в образовании нуклеопротеинового комплекса. Неравномерная динамика появления вирусных белков в процессе репликации ВЭБ обуславливает соответствующую последовательность выработки, появления и длительности циркуляции в крови специфических антител (Рисунок 1.1.).

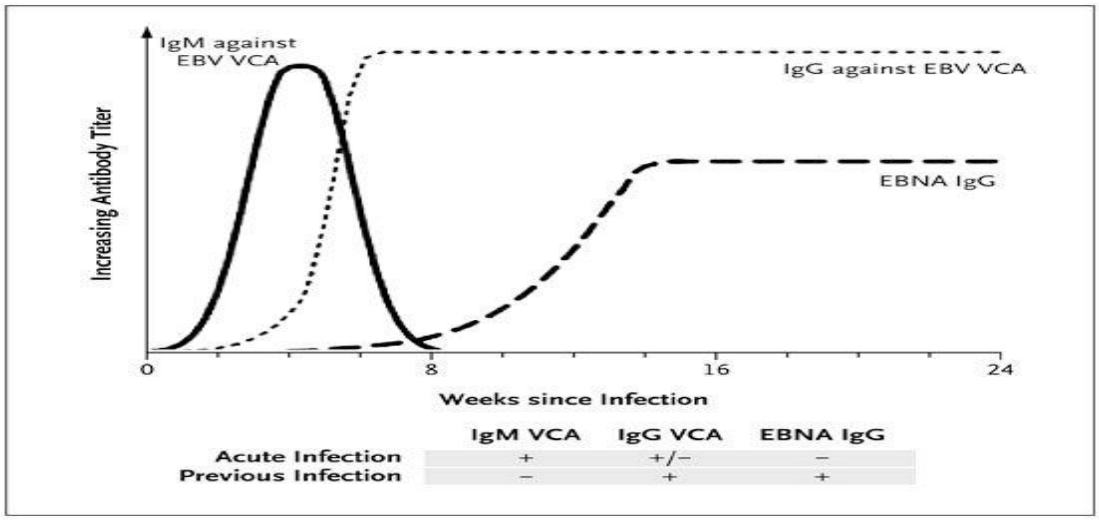


Рисунок 1.1 – Уровни антител, специфичных к ВЭБ у детей, во время ИМ и в период выздоровления [http://iomid.ru/images/pdf/12.pdf]

Клинико–диагностические лаборатории мира используют тест на выявление гетерофильных антител (ГФАТ), относящихся, в основном, к классу иммуноглобулинов (IgM), в его современной модификации (с латексным носителем гетероантигенов), недостатком которого является его низкая эффективность у детей раннего возраста, так как ГФАТ не вырабатываются в 40% случаев при первичной форме ЭБВИ; не являются специфичными и в небольшом количестве (титре) ГФАТ могут определяться в крови в течение года после инфицирования и развития первичной формы, что затрудняет определение острой стадии ЭБВИ [5].

Определение в сыворотке крови специфических антител позволяет подтвердить наличие и стадию специфического процесса – антитела к капсидному антигену (VCA) класса IgM являются маркером острой инфекции (чувствительность – 97%, специфичность – 94%) вырабатываются первыми и сохраняются в крови до 3 месяцев у 2/3 больных [13, 120, 121]. В тоже время описаны случаи ложноположительного выявления IgM_{VCA} к ВЭБ, что более типично для ЦМВИ. Несколько позже вырабатываются IgG_{VCA} и сохраняются в течение всей жизни, являясь лабораторным маркером перенесенной ЭБВИ. IgG к ядерному антигену (EBNA) начинают определяться с 3–6-го месяца от начала

заболевания и свидетельствуют об окончании острой стадии инфекции, сохраняясь на протяжении всей жизни [41, 43, 169, 193, 296].

IgG к ранним антигенам (EA) появляются в начале болезни – наименее специфичные маркеры ЭБВИ, выявляются у 60–80% больных в острую фазу заболевания. Зачастую сохраняются пожизненно и могут быть обнаружеными у 20% здоровых людей, перенесших ЭБВИ [267, 319, 398]. Определение авидности IgG в некоторой степени помогает в определении стадии инфекции (низкая авидность антител – свидетель первичной инфекции).

Кроме того, оценку показателей лабораторной диагностики ИМ необходимо осуществлять с учетом некоторых особенностей жизненного цикла ВЭБ, так как ВЭБ, как и все герпесвирусы характеризуется литическим циклом и латентной фазой [98, 131, 187, 286, 456]. Во время литического цикла происходит синтез регуляторных белков, в том числе так называемых ранних антигенов (earlyantigens, EA). Ранние антигены (EA) необходимы для синтеза ДНК вируса, капсидного белка (viral–capsidantigen, VCA) и других структурных белков. Литический цикл завершается разрушением инфицированных лимфоцитов и выходом сформированных вирусных частиц. Некоторые ВЭБ не имеют завершенного литического цикла в лимфоцитах. В связи с этим формируется хроническая персистирующая латентная инфекция [102, 111, 124, 172, 230].

Во время латентной фазы происходит синтез ядерных антигенов (Epstein-Barr nuclearantigens, EBNA) и некоторых структурных белков. В ответ на синтез в инфицированных лимфоцитах указанных белков в организме вырабатываются специфические к ним антитела, что позволяет дифференцировать острую и хроническую ЭБВИ [102, 111, 124, 172, 230].

Вирус Эпштейна-Барр – ранний антиген (EA). После инфицирования ВЭБ спустя 2–3 недели определяются IgG к ранним антигенам (EA) и сохраняются 3–4 месяца. Поэтому их рассматривают в качестве маркеров острой инфекции. Они могут выявляться при обострении хронической ЭБВИ [102, 111, 124, 172, 230].

Вирус Эпштейна-Барр – капсидный белок (VCA). Иммуноглобулины IgM к капсидному белку определяются при появлении симптомов болезни и исчезают

через несколько недель. Выявление IgM_{VCA} свидетельствует об острой инфекции. У некоторых пациентов IgM_{VCA} сохраняется в течение нескольких месяцев. В отдельных случаях при первичной инфекции IgM_{VCA} не определяются [102, 111, 124, 172, 230].

Вирус Эпштейна-Барр – ядерный антиген (EBNA), IgG (количественно). Ядерный антиген, представляет собой группу из 6 антигенов (EBNA 1-6). Иммуноглобулины к ядерному антигену – это также группа из 6 различных видов иммуноглобулинов. EBNA-1, IgG в первые 3–4 недели болезни, как правило, не выявляется. Это маркер острой перенесенной или хронической инфекции. Кроме того, необходимо определение титра антител. Хроническая ЭБВИ характеризуется высоким титром IgG_{EBNA} [102, 111, 124, 172, 230].

Так как результаты серологических тестов не всегда согласуются, интерпретация результатов серологических тестов может быть затруднена у пациентов с иммунодефицитом и у получивших переливание компонентов крови или иммуноглобулинов. Поэтому для получения более точной диагностической информации в дополнение к серологическим тестам проводят анализ ПЦР на ДНК вируса. Вирус Эпштейна-Барр ДНК (реал–тайм ПЦР) полимеразная цепная реакция (ПЦР) и одна из ее разновидностей – ПЦР в реальном времени – это метод молекулярной диагностики, в ходе которого в биологическом материале (кровь) определяется генетический материал – ДНК возбудителя болезни [17, 422]. Наличие в крови ДНК ВЭБ рассматривается как признак первичной инфекции или реактивации латентной инфекции. Метод ПЦР является более чувствительным анализом для диагностики ЭБВИ в ранних сроках по сравнению с серологическим тестом [27, 113, 145, 152, 334, 441, 456].

Особенности гемоцитограммы позволяют, прежде всего, исключить заболевания бактериальной природы, а не диагностировать острый инфекционный мононуклеоз. Доказано, что лимфоцитоз и атипичные мононуклеары могут наблюдаться при других заболеваниях вирусной этиологии, то есть не являются специфическими признаком для острого инфекционного мононуклеоза. В тоже время при наличии характерных для ИМ клинических

синдромов и данных гемограммы достаточно для диагностики острого инфекционного мононуклеоза [100, 151, 313].

Классическим лабораторным проявлением инфекционного мононуклеоза со специфичностью 85% является лейкоцитоз, с абсолютным лимфоцитозом в сочетании с появлением атипичных мононуклеаров более 10% – преимущественно CD8+ Т–лимфоцитов, при специфичности в 92% [151, 417]. В тоже время, у детей раннего возраста, где заболевание реализуется в виде ОРЗ с мононуклеозоподобным синдромом, а также в виде стертой, инаппарантной и бессимптомной формы инфекционного мононуклеоза. ПЦР диагностика приобретает преимущество перед серологическими методами – имеет определяющее значение в дифференциальной диагностике. Диагноз болезни считается подтвержденным при наличии не менее двух клинико–лабораторных признаков, а также при выявлении специфических антител (IgM, IgG) и обнаружении ДНК возбудителя в сыворотке крови [74].

Основными маркерами, позволяющими подтвердить различные клинические формы инфекционного мононуклеоза являются: первичная инфекция – IgG_{EA} (+), IgM_{VCA} (+) и ПЦР (+); перенесенная ранее ЭБВИ – IgM_{VCA} (+\–) и IgG_{EBNA}; латентная форма – IgG_{EA} (–\+), IgG_{EBNA} (+++) и ПЦР (–\+).

Доказано также, что в основе патогенетических изменений при ИМ лежит лимфопролиферативный процесс, следствием которого является увеличение иммунокомпетентных органов и уровня субпопуляций лимфоцитов [212, 392, 452]. При остром инфекционном мононуклеозе от 0,001% до 0,01% всех циркулирующих В–лимфоцитов инфицированы вирусом. В следующие 12–16 недель количество таких В–лимфоцитов снижается до 0,00001%, однако они не исчезают совсем, а персистируют в организме неопределенно долго. Кроме этого, ВЭБ способен размножаться в эпителии ротоглотки, протоков слюнной железы [211, 245, 247, 362, 499, 503, 508].

Особенностью ВЭБ является его свойство делать инфицированные В–лимфоциты способными к неопределенно долгой культивации, а не уничтожать. Патологический процесс во всех перечисленных органах начинается

почти одновременно. В ответ на фиксацию вируса на поверхности В–лимфоцита 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 [212, 392, 452].

Поэтому первичную форму ЭБВИ – инфекционный мононуклеоз следует расценивать как заболевание иммунной системы – доброкачественное системное заболевание.

Лабораторная диагностика инфекционного мононуклеоза у детей является важным этапом диагностического процесса и позволяет установить этиологическую причину болезни. Однако специфические лабораторные маркеры, особенно при атипичных формах, в основном, ориентируют на этиологическую причину, а не на клинический синдром, позволяющий заподозрить ИМ, что приводит к гипердиагностике. При этом только наличие ДНК возбудителя в плазме или сыворотке крови, а не в лейкоцитах или слюне является ПЦР–маркером, подтверждающим диагноз острого инфекционного мононуклеоза.

Кроме того, ПЦР, как правило, является положительной в начале болезни, ИФА–маркеры выявляются спустя неделю после развития симптомов болезни и в периоде реконвалесценции.

У детей раннего возраста, где ИМ зачастую реализуется в виде стертых, иннапарантных и бессимптомных форм болезни, ПЦР – диагностика имеет преимущество перед серологическими методами исследования. Диагноз считается подтвержденным при наличии не менее двух клинико–лабораторных признаков инфекционного мононуклеоза: выявление специфических антител JgM и JgG на фоне обнаружения ДНК возбудителя.

Анализ интерпретации результатов лабораторных методов диагностики ИМ, представленный в литературе [12, 31, 101, 127, 129, 221, 431], позволяет во многих случаях диагноз инфекционный мононуклеоз установить на основании положительного результата выявления ДНК вируса Эпштейна-Барр методом ПЦР

в цельной крови, периферических лимфоцитах или слюне. Наличие ДНК вируса Эпштейна-Барр в слюне может свидетельствовать как об острой инфекции, так и о перенесенной ранее инфекции.

Для уточнения стадии инфекционного процесса необходимо оценивать спектр специфических антител. В связи с тем, что в большинстве случаев инфицирование ВЭБ протекает бессимптомно, определение только ДНК в крови представляет эпидемиологический интерес.

Согласно данным авторов [97, 201, 167, 246, 354, 372], ЦМВ и ВГЧ-6 вызывают заболевание с мононуклеозным синдромом значительно реже по сравнению с вирусом Эпштейна-Барр, ЦМВ (7–10%) и ВГЧ–6 (1–3%). В тоже врем некоторые отечественные исследователи [100, 127, 151, 155, 313] отмечают, что частота ИМ, вызванного ЦМВ или ВГЧ-6, составляет 43% среди зарегистрированных больных инфекционным мононуклеозом. Диагноз в этих случаях устанавливался по результатам обнаружения ДНК ЦМВ или ВГЧ-6 в лейкоцитах крови, слюне или моче. Так у 24,5% больных с установленным диагнозом инфекционный мононуклеоз этиологической причиной явился ЦМВ [98, 131, 166, 417].

У подавляющего большинства из них ДНК ЦМВ была выявлена в слюне (73%) и моче (66%). Причем у всех больных были выявлены IgG. Однако их титр в динамике болезни не нарастал. Обнаружение ЦМВ в моче и слюне может являться свидетельством острой, в основном, внутриутробной инфекции и только у новорожденных до 21-го дня жизни [27, 139, 456], либо у прежде серонегативных пациентов [175, 422].

В исследованиях, проведенных авторами [77, 100, 101, 151, 155, 313] у 206 больных с диагнозом инфекционный мононуклеоз, этиологической причиной оказался ВГЧ-6 в 43,2% случаев. Инфекционный мононуклеоз, обусловленный ВГЧ-6, выявляли как при моноинфекции (19,4%), так и при сочетании с вирусом Эпштейна-Барр или ЦМВ (23,8%). У данных больных диагноз подтвердился выявлением ВГЧ-6 в лейкоцитах крови с помощью ПЦР и IgM (72,5%) при использовании экспериментальной тест–системы. Кроме того, у 85% данных

больных были выявлены антитела IgG в высоком титре к ВГЧ-6.

Приведенные данные не соответствуют современным представлениям о трактовке результатов лабораторной диагностики ИМ. Спорным, по мнению авторов [100, 151, 313], является мнение о возможности развития его вследствие реактивации вируса при хронической ЭБВИ или вирусоносительстве. Однако это противоречит представлениям об инфекционном мононуклеозе как проявлении первичной формы ЭБВИ.

Кроме этого, имеются сообщения в научной литературе [155, 220, 437] о клинических случаях ко-инфекции ЦМВ и ВЭБ с развитием инфекционного мононуклеоза. Наряду с этим, в ряде работ авторов [76, 121, 198, 221, 435] ко-инфекция двумя и тремя герпесвирусами как причина развития ИМ считается нередким явлением. Определение микст-инфекции, или вирусных ассоциаций как этиологической причины ИМ, вероятно, является результатом неправильной интерпретации лабораторных данных, так как при инфекционном мононуклеозе ВЭБ этиологии нередко обнаруживаются ложноположительные IgM к ЦМВ вследствие кросс-реактивности антител [97, 180, 201, 260].

Поэтому не следует учитывать при диагностике первичной формы ЭБВИ изолированное выявление IgM при отсутствии в динамике IgG или обнаружении ДНК ЦМВ в плазме – возможен ложноположительный результат.

Проведенный авторами [76, 112, 121, 221, 435] анализ историй болезни позволил выявить, что в 1,9% случаях диагноз цитомегаловирусный инфекционный мононуклеоз ошибочно основывался на обнаружении IgG к ЦМВ при отрицательных результатах определения IgM и ДНК ЦМВ методом ПЦР; у 1,4% больных – выявлены IgM к ЦМВ при положительном результате ПЦР (ДНК ВЭБ) в плазме крови и отсутствии антител к ВЭБ и отрицательной ПЦР (ДНК ЦМВ), что свидетельствует о ранней стадии инфекционного мононуклеоза, обусловленного ВЭБ при наличии кросс-реактивности IgM.

Таким образом, лабораторная диагностика инфекционного мононуклеоза является очень важным этапом диагностического поиска, так как позволяет установить этиологию болезни. Однако клинические синдромы болезни

сохраняют свое первостепенное и определяющее значение при оценке особенностей течения инфекционного процесса и адекватности проводимой терапии, так как специфические лабораторные маркеры могут определяться и при других герпесвирусных инфекциях (ЦМВ и ВГЧ-6). Особенностью герпесвирусов при ЭББИ, ЦМВИ и ВГЧ-6 является способность персистировать в организме пожизненно, что приводит к повторному появлению специфических IgM – маркера реактивации вируса и к гипо– и гипердиагностике днных заболевааний.

Согласно данным Никольского М. А. с соавт. (2016) типичными ошибками диагностики инфекционного мононуклеоза, вызванного ВЭБ у детей, являются:

– установление диагноза инфекционный мононуклеоз, вызванного ВЭБ, ЦМВ или ВГЧ-6-го типа на основе обнаружения ДНК этих вирусов в лейкоцитах периферической крови, либо в слюне (моче) при наличии IgG_{EBNA} к ВЭБ, IgG ЦМВ и ВГЧ-6;

– установление диагноза инфекционный мононуклеоз на основе полученных лабораторных данных при отсутствии клинических проявлений заболевания;

– установление диагноза инфекционный мононуклеоз на основе однократного обнаружения повышенного титра IgG.

Кроме того, Никольским М. А. с соавт. (2016) предложен алгоритм диагностики первичной формы ЭББИ – инфекционного мононуклеоза:

– при наличии характерных клинико–лабораторных проявлений болезни провести серологическое обследование на наличие антител к ВЭБ. У детей старшего возраста часто достаточно определения только гетерофильных антител (ГФАТ);

– при отрицательном результате серологического обследования на антитела к ВЭБ исследовать плазму крови пациента методом ПЦР ДНК ВЭБ, ЦМВ и ВГЧ-6. По клинико–эпидемиологическим показаниям провести обследование на антитела к ВИЧ и токсоплазмам;

– при обнаружении ДНК ЦМВ и, или ВГЧ-6 в плазме крови (или других биологических жидкостях организма) провести серологическое исследование;

– подтверждением острой ЭБВИ следует считать обнаружение ГФАТ, IgM_{VCA}, IgG_{VCA} при отсутствии EBNA, при наличии ДНК ВЭБ в плазме крови или периферических лимфоцитах и слюне на фоне отсутствия EBNA;

– подтверждением острой ЦМВИ считать обнаружение IgM при отсутствии IgG либо сероконверсии IgG, обнаружение ДНК ЦМВ в плазме крови или в периферических лимфоцитах, слюне, моче при отсутствии IgG;

– подтверждением острой ВГЧ–6 инфекции считать обнаружение IgM при отсутствии IgG либо сероконверсию IgG, обнаружение ДНК ВГЧ-6 в плазме крови или периферических лимфоцитах и слюне при отсутствии IgG.

Герпесвирусы, независимо от того, была ли первичная инфекция в виде манифестной или бессимптомной, не элиминируются из организма – ВЭБ, ЦМВ и ВГЧ-6 сохраняются в организме пожизненно в лимфоцитах, эпителии ротоглотки и протоков слюнных желез и других клетках – выделяются данные вирусы во внешнюю среду, в основном, со слюной. В связи с этим при персистирующей инфекции наблюдается периодически повторное появление специфических IgM – маркера реактивации вируса в инфицированном организме. Поэтому лабораторная диагностика является важным этапом диагностического процесса и позволяет установить этиологическую причину первичной формы ЭБВИ [276, 347].

В связи с тем, что специфические лабораторные маркеры манифестной и бессимптомной формы герпесвирусных инфекций очень схожи, установить диагноз по лабораторным данным при отсутствии характерной клинической картины болезни практически невозможно.

Следовательно, последовательное и целенаправленное обследование больного позволит своевременно и на ранних этапах установить этиологию инфекционного мононуклеоза. Это позволит предотвратить ошибки диагностики на ранних этапах болезни и тем самым снизить частоту гипердиагностики первичной формы ЭБВИ – инфекционного мононуклеоза [214, 173].

Заключение. Таким образом, проведенный обзор современных отечественных и зарубежных источников литературы свидетельствует о наличии

достаточного количества научных работ, посвященных современным особенностям проблемы герпесвирусных инфекций у детей и подростков. В тоже время, проблема первичной формы ЭБВИ – инфекционного мононуклеоза не утратила своей актуальности, а приобрела лидирующий характер среди других герпесвирусных инфекций на планете. Широкий диапазон колебания распространенности и увеличение показателей заболеваемости, трудности диагностики на ранних этапах развития инфекционного процесса, своеобразие клинических проявлений (наличие лимфопролиферативного синдрома) затрудняет дифференциальную диагностику со сходными заболеваниями, определяет присутствие гипо– и гипердиагностики первичной формы ЭБВИ в практическом здравоохранении, и, следовательно, требует разработки более совершенного диагностического алгоритма.

1.2. Рекуррентные респираторные заболевания верхних дыхательных путей с лимфопролиферативным синдромом у детей: современный взгляд на проблему

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) уделяет особое внимание проблеме улучшения состояния здоровья детей и подростков, а поиск способов его улучшения является одним из ведущих направлений развития социальной политики государства и важнейшей стратегической задачей современного детского здравоохранения, так как уровень здоровья данной группы населения определяет увеличение продолжительности активной жизни и творческое долголетие нации в целом [ВОЗ отчет 2015 г., 24, 33, 45, 63, 83, 87].

Частые повторные эпизоды инфекций респираторного тракта у детей являются также значимой социально-экономической проблемой здравоохранения, так как ухудшают здоровье и качество жизни детей и тем самым наносят существенный экономический ущерб семье и обществу [63, 65, 75, 82, 83, 108, 146, 147, 192, 232].

Ежегодный суммарный экономический ущерб от ОРВИ оценивается в

40 млрд. руб. и составляет около 80% ущерба от всех инфекционной патологии болезней. В тоже время около 90% обращений за медицинской помощью в педиатрические амбулатории связано с ОРВИ. Ежегодно около 1,2 млн. смертей детей и подростков в возрасте от 10 до 19 лет происходят из-за обстоятельств, которые можно предотвратить. Одной из ведущих причин смертности является заболевания органов дыхательной системы у детей. Наибольшее количество подобных смертей наблюдается у детей, проживающих на территории бедных районов Юго–Восточной Азии и Африки в условиях постоянного стресса [85, 113, 244, 245, 228, 229].

Поэтому укрепление здоровья детей и подростков [128, 249, 266, 272, 282, 324], особенно девочек, роль в этом различных неблаприятных факторов, определяет одно из основных направлений развития социальной политики государства, и является важнейшей стратегической задачей современного здравоохранения [114, 128, 144, 194, 202, 204, 209, 213, 229, 235, 243, 311, 328].

Известно, что позднее развитие миндалин (в возрасте 2,5 лет) – способствует развитию патологических носоглоточных миндалин (аденоидные вегетации), что затрудняет дыхание и проявляется характерными симптомами аденоидита у детей: одутловатостью лица, дыханием открытым ртом, храпом, ухудшением слуха. Кроме этого, лимфоэпителиальное глоточное кольцо Пирогова–Валдейера содержит лимфоидную ткань, ассоциированную со слизистыми оболочками ротоглотки. Поэтому непосредственный контакт с внешней средой обусловливает функции миндалин как органов, которые первыми подвергаются прямому воздействию экзогенного антигенного материала, и определенным образом реагируют на него – подготавливают организм к самым оптимальным вариантам иммунного ответа [213, 289, 300, 309, 350].

Понятие «часто болеющие дети» (ЧБД) введено в практическое здравоохранение в конце 80-х гг. XX века. Основной патологией у данных детей являются заболевания органов дыхания, распространенность которых у детей школьного возраста составляет до 65%, а у часто и длительно болеющих детей с учетом особенностей социальных условий – от 5% до 75%. Наибольшее

количество таких детей выявляется в раннем и дошкольном возрасте. Доля часто и длительно болеющих детей составляет от 1/7 до 1/3–1/2 всего численного состава детского населения. При этом количество заболеваний возрастает преимущественно за счет острых и рецидивирующих болезней верхних дыхательных путей [143, 277, 280].

Среди часто и длительно болеющих детей (ЧДБД) неблагоприятный преморбидный фон встречается в 1,5–2,5 раза чаще, уровень общей заболеваемости выше в 3,5 раза, а ЛОР-патология выявляется в 82,0–90,0% случаев по сравнению с детьми, болеющими эпизодически. Этому способствует также повышенное микробное обсеменение верхних дыхательных путей, снижение естественной резистентности и иммунологической реактивности организма [134–136, 64, 89, 174–177, 255–259]. Для того, чтобы подчеркнуть особенности течения острых респираторных заболеваний у детей (затяжной характер инфекционно–воспалительного процесса), используется термин «часто и длительно болеющие дети» (ЧДБД). В Великобритании детей, у которых острые респираторные заболевания повторяются более 8 раз в течение года, относят к группе дети с «рекуррентными респираторными заболеваниями» (РРЗ) [63, 84, 186, 206, 222, 255–259, 309].

Кроме того, частые и рецидивирующие респираторные заболевания являются фактором риска формирования нарушений нервно–психического развития детей и подростков – формирование различных невротических реакций. Установлено также, что нервная и иммунная системы имеют ряд общих свойств и функций, взаимно влияют друг на друга, как при физиологических условиях, так и при патологических процессах. У ЧДБД в периоде ремиссии зарегистрировано снижение количества лимфоцитов периферической крови CD3+, CD4+, CD8+, CD25+, CD16+, а также IgA и IgE на фоне повышения содержания CD 22+ лимфоцитов по сравнению с показателями здоровых детей. В тоже время концентрация IgG, IgM и IgE в сыворотке крови у ЧДБД сохраняется в пределах физиологического уровня [7, 85, 164, 179, 280].

Встречаемость РРЗ респираторного тракта у детей дошкольного и

школьного возраста составляет 20–59%, а часто и длительно болеющие дети с учетом возраста и особенностей социальных условий составляют 15–75%. При этом, количество заболеваний возрастает преимущественно за счет острых и рецидивирующих болезней верхних дыхательных путей [215, 224, 273, 400, 401, 436, 442, 450]. Дети, подверженные частым и рецидивирующим респираторным заболеваниям различной этиологии – основной контингент по формированию хронических очагов инфекции. Так хроническая патология у ЧБД – 190–230 на 1000 детского населения, то есть в 2–3,8 раза выше по сравнению с детьми, болеющими эпизодически [29, 185, 240, 248, 374]. При этом, количество заболеваний возрастает преимущественно за счет острых и рецидивирующих болезней верхних дыхательных путей, что обусловлено анатомо–физиологическими особенностями органов дыхания у детей раннего возраста [250, 176, 223, 226, 445].

Особую роль в развитии РРЗ играет по данным Суровцевой А. В. и соавторов (2016), несостоятельность иммунной системы у детей, имеющих хронический лимфопролиферативный синдромом, что проявляется угнетением внутриклеточной продукции провоспалительных цитокинов ИЛ-1γ, ИЛ-1α, ИЛ-6, ИЛ-8 в ткани глоточной миндалины, как по частоте выявления, так и по интенсивности тканевой продукции, при вирусной и бактериальной этиологии лимфоидной пролиферации [16, 27, 46, 54–56, 91, 92, 139, 188, 338, 487]. Пролонгированние иммуносупрессии приводит к недостаточно эффективной борьбе организма с патогеном и способствует затяжному течению болезни, а также развитию хронического процесса [72, 79, 96, 113, 152, 177, 225, 310, 377, 403, 444, 447].

Причиной частых и длительных заболеваний респираторного тракта у детей и подростков могут быть транзиторные иммунные нарушения, обусловленные «физиологическим иммунодефицитом». Это объясняется тем, что в процессе роста ребенка наблюдаются «критические» периоды развития иммунобиологической реактивности – на антигенные раздражители иммунная система отвечает неадекватно, иногда парадоксально, следствием чего возможны

аллергические реакции [80, 88, 117, 154, 191, 254, 314].

Первый критический период – это период новорожденности (28 дней жизни) иммунитет пассивный за счет материнских антител, а собственная иммунная система находится в состоянии супрессии (фагоцитоз не развит).

Второй критический период – 4–6 месяц жизни. Катабализм материнских антител (недостаточность пассивного гуморального иммунитета). Несмотря на лимфоцитоз, сохраняется супрессорная направленность иммунных реакций в организме – иммунный ответ обусловлен синтезом собственных IgM.

Третий критический период – это 2-й год жизни. Сохраняется первичный характер иммунного ответа на антигенный раздражитель синтезом IgM. Однако имеет место переключение на синтез IgG (синтез субклассов IgG3, IgG4 ограничен). Супрессорная направленность иммунной системы сменяется на активацию функций Т–хелперной субпопуляции лимфоцитов. В тоже время система местного иммунитета слизистых оболочек остается недоразвитой. Поэтому дети восприимчивы к повторным вирусным и бактериальным инфекциям, проявляются аутоиммунные болезни (васкулит, гломерулонефрит).

Четвертый критический период (6–7-й год жизни), в гемограмме второй перекрест (уменьшается количество лимфоцитов). Уровень IgG и IgM в крови достигает уровня взрослых на фоне сниженного уровня IgA. Иммунорегуляторный индекс (CD4+/CD8+) соответствует зрелым реакциям организма. Система местного иммунитета не достигает уровня зрелости. Данный период характеризуется ростом частоты поздних иммунодефицитов (формируются многие хронические процессы мультифакторной природы).

Пятый критический период – девочки (12–13 лет), мальчики (14–15 лет). В пубертатный период происходит интенсивный рост ребенка на фоне уменьшения массы лимфоидных органов так называемый «скачок». Секреция половых гормонов (андрогенов) сопровождается подавлением клеточного звена иммунитета и стимуляцией гуморального звена. Повышается чувствительность к микобактериям туберкулеза, новый подъем частоты развития и обострения хронических, рецидивирующих воспалительных заболеваний органов дыхания

любой вирусно–бактериальной этиологии, аутоиммунных и лимфопролиферативных процессов [85, 92, 93, 179, 186, 210, 280, 314, 454, 459].

Поэтому в последние годы особое внимание уделяется органам и системам, участвующим в иммунном процессе – появился даже термин «иммунная» система. Органами иммунной системы признаны костный мозг, тимус, селезенка, аппендикс, лимфатические узлы, скопление лимфоидной ткани в полых органах пищеварительной, дыхательной, мочеполовой системы и многочисленные лимфоциты в кровеносной системе, лимфе и тканей органов. В связи с этим, одним из ведущих направлений развития социальной политики любого государства попрежнему сохраняется проблема укрепление здоровья часто и длительно болеющих детей, особенно девочек–подростков, имеющих расстройства соматического и психического здоровья в сочетании с патологией репродуктивной системы [1, 114, 150, 170, 183, 236, 311].

Трудность решения данной проблемы [44, 78, 356, 478] заключается в том, что в подростковом периоде происходит интенсивный рост девочек, на фоне уменьшения массы лимфоидных органов, а секреция половых органов сопровождается подавлением клеточного звена иммунитета и стимуляцией гуморального звена (повышается чувствительность к вирусам и бактериям, увеличивается частота развития и обострения хронических, рецидивирующих заболеваний органов и систем, а также гинекологической патологии). При этом у часто и длительно болеющих девочек–подростков могут развиваться различные психологические проблемы («комплексы»). Это, прежде всего – комплекс неполноценности, ощущение неуверенности в себе, невозможность полноценно жить для своего возраста, что приводит к социальной дезадаптации. Реакции дезадаптации, проявляющиеся психогенными расстройствами при соприкосновении личности ребенка с тяжелыми обстоятельствами и приспособлении к условиям существования, являются безусловным фактором риска возникновения психосоматических заболеваний в детском возрасте. При этом необходимо также учитывать особенности возбудителей различных инфекционных заболеваний, в частности, их тропность к органам и системам –

способность нарушить процесс иммуногенеза в организме, поражая органы иммунной системы с развитием мононуклеозного синдрома [114, 144, 183].

Классический мононуклеозный синдром встречается при ИМ различной природы и характеризуется наличием системной лимфаденопатии, гепатолиенального синдрома и особенностей лейкоцитограммы (лейкоцитоз, лимфоцитоз, наличие атипичных мононуклеаров в динамике) [31, 74, 126, 489]. Неполный сиптомокомплекс определяется как мононуклеозоподобный синдром и встречается при ВИЧ, псевдотуберкулезе, АДВИ и герпесвирусных инфекциях. Возбудители инфекционных заболеваний оказывают наиболее активное воздействие на иммунную систему. Именно они чаще всего являются основным этиологическим фактором вторичных иммунодефицитных состояний. При этом дефицит различных подсистем иммунитета отличается при действии разных возбудителей [382, 423, 455].

Данные литературы свидетельствуют о полиморфизме вирусной и бактериальной микробиоты при воспалительных заболеваниях лимфоэпителиального глоточного кольца [174, 190, 205]. Утвердилось мнение о превалирующей роли β-гемолитического стрептококка, согласно которому небные и глоточные миндалины становятся входными воротами для стрептококковой инфекции [142, 206, 273, 284, 355, 410, 491].

Более 50% детей, имеющих хронический лимфопролиферативный синдром, инфицированы ЦМВ: вирусоспецифические антитела обнаружены у 52% (вирусоносительство – 36,5%, стадия первичной инфекции – 1,9%, реактивация – 13,6%), вирусный геном – у 39%, в слюне больных (36,9%), ДНК ЦМВ в сыворотке крови, достоверно указывающая на клинически значимую активность репликации ЦМВ – 1,9% случаев. В 98% случаев имеет место ЦМВИ на фоне инфицирования ВЭБ. При хроническом лимфопролиферативном синдроме у 75% детей присутствуют серологические (74,5%) и молекулярно–генетические (55,4%) маркеры инфицирования вирусом Эпштейна-Барр, то есть имеет место острое или хроническое (42,6%) течение ЭБВИ, требующее рациональной диагностики и этиотропного лечения. Хронический лимфопролиферативный синдром у 31,8%

детей, направленных для решения вопроса о хирургическом лечении, обусловлен активной фазой ЭБВИ (поздняя первичная инфекция 9,5%, ранняя паст-инфекция 8,9%, реактивация 13,3%), являющейся противопоказанием к оперативному лечению [202, 216].

Суровцева А. В. с соавт. (2016) отмечают, что в этиологической структуре хронического лимфопролиферативного синдрома в вариантах моно– и микстинфекции доминируют герпесвирусы (ВЭБ, ЦМВ), реже регистрируется β-гемолитический стрептококк (38%). В 59% случаев установлено смешанное инфицирование ВЭБ и ЦМВ 34%, ВЭБ и β-гемолитический стрептококк 9,5%, сочетание ВЭБ, ЦМВ и β-гемолитический стрептококк 14,6% случаев.

Мононуклеозный синдром проявляется лихорадкой (93,9%), полиаденией, особенно увеличение шейных лимфатических узлов (97,8%), поражением ротоглотки (99,5%), гепатоспленомегалией (93,5%), особенностями лейкоцитограммы в виде лейкоцитоза, лимфомоноцитоза с наличием атипичных мононуклеаров различной степени выраженности (> 10%) в динамике болезни [21, 60, 89, 101, 110].

Данный симптомокомплекс практическим здравоохранением оценивается как клинический маркер классического течения полиэтиологического заболевания, заслуживающего особого внимания среди всех герпетических инфекций – это инфекционный мононуклеоз, вызванный вирусом Эпштейна-Барр. Неполный сиптомокомплекс мононуклеозного синдрома определяется как лимфопролиферативный (мононуклеозоподобный) синдром.

Наиболее изученной причиной развития мононуклеозоподобного синдрома являются герпесвирусные инфекции, в частности, широко распространенные в мире малосимптомные и бессимптомные формы ЦМВИ: 85–90% (Азия), 40–60% (Европа), 90–95% (Африка), 60–65% (США), 85–99% (РФ) и уровень серопозитивности населения колеблется в пределах 40–100%, что создаст значительные трудности при проведении дифференциальной диагностики с другими заболеваниями. Общими инфекционными агентами острого лимфопролиферативного (мононуклеозоподобного) синдрома при заболеваниях

верхних дыхательных путей у детей являются β-гемолитический стрептококк и ВЭБ. Серологическая экспресс диагностика позволяет в амбулаторно–поликлинических условиях верифицировать диагноз в 64% случаев, острая стрептококковая инфекция – 33,5% случаев, инфекционный мононуклеоз с установленным высокой степени достоверности фактом текущего контакта с ВЭБ – 30,9% случаев, в том числе в половине случаев (16%) в сочетании со стрептококковой инфекцией [17, 61, 118, 145, 155, 157, 162, 167].

В связи с тем, что геном вируса Эпштейна-Барр после первичного инфицирования длительно сохраняется в В–лимфоцитах, и на фоне различного характера стресса, первичного или вторичного иммунодефицита, иммуносупрессорной терапии ВЭБ активизируется с развитием ВЭБ–ассоциированного лимфопролиферативного синдрома, то это требует более глубокого изучения патогенетической роли вируса Эбштейна-Барр в формировании лимфопролиферативного синдрома и оптимизации терапии [190, 239, 393, 419, 475, 484].

Развитие методов лабораторной диагностики на современном этапе привело к значительному прогрессу, как в этиологической расшифровке, так и в оценке клинического течения многих заболеваний и состояний детского возраста, имеющих мононуклеозоподобный синдром [234, 239].

Однако недостаточно сведений по изучению качества жизни часто болеющих детей с мононуклеозоподобным синдромом для оценки их психо–эмоционального статуса, особенно у детей, пребывающих постоянно в условиях стресса различного генеза с целью профилактики развития осложнений и неблагоприятных исходов. Поэтому оптимизация алгоритмов ранней и дифференциальной диагностики, а также реабилитации часто и длительно болеющих детей сохраняет свою актуальность [175, 176].

В последние годы широко обсуждается вопрос о значении длительной персистенции герпесвирусов, в частности вируса Эпштейна-Барр при наличии хронических очагов инфекции дыхательных путей у часто и длительно болеюших детей [189, 238, 315, 428].

Частота острой лимфоидной пролиферации у детей, вызванной β-гемолитическим стрептококком и ВЭБ изучены недостаточно. Алгоритм обследования ЧДБД с целью проведения дифференциальной диагностики заболевания в амбулаторно-поликлинических условиях отсутствует.

Заключение. Проведение комплексного исследования, включающего изучение этиологической роли инфекционных агентов, статуса миндалин лимфоэпителиального глоточного кольца, наличие новых знаний о патогенетических механизмах лимфоидной пролиферации в иммунокомпетентных органах верхних дыхательных путей, является обоснованием для создания алгоритма клиническо-лабораторной и дифференциальной диагностики заболеваний у ЧДБД и подростков, особенно в современных условиях. Это позволит оптимизировать комплексную терапию у детей, имеющих РРЗ верхних дыхательных путей с лимфопролиферативным синдромом с учетом современного взгляда на проблему.

1.3. Особенности аденовирусной инфекции у детей, имеющих синдром лимфаденопатии

Аденовирусная инфекция (Adenovirus infection по МКБ–10: A 87.1; B 97.0; A 85.1; J 12.0; B 30.0; B 30.1; B 30.2; B 34.0; A 08.2; J 00; J 04.1; J 04.2; J 06; J 06.0; J 06.9) – острое инфекционное заболевание, которое вызывается различными серотипами аденовируса, передающееся воздушно-капельным путем, поражающее слизистые оболочки верхних дыхательных путей, конъюнктив глаз, кишечника и лимфоидной ткани, характеризующееся полиморфизмом клинических проявлений: умеренной интоксикацией, лихорадкой, катаральным синдромом с выраженным экссудативным компонентом [4, 47, 77, 116, 163, 227, 251, 262, 303, 339, 343, 358].

В 1953 году Rowe W. и соавторы при длительном культивировании тканей миндалин и аденоидов, удаленных во время операции у детей, выделили цитопатогенный агент. Это явилось первым шагом к расшифровке этиологии

гриппоподобных заболеваний. Смородинцев А. (1937) данные заболевания назвал «острыми сезонными катарами». При последующих исследованиях выявлено наличие вируса, обусловливающего характерный цитопатический эффект. Новые штаммы вируса выделены у клинически здоровых детей – так называемые латентные вирусы аденоидной дегенерации [270, 297, 405, 474]. Huebner R. (1954) доказал наличие аналогичных вирусов в секретах при острых фарингитах и конъюнктивитах. Поэтому данные вирусы получили название «аденоидо-фарингеально-конъюнктивальные вирусы» (Рисунок 1.2) [270, 297, 405, 474].

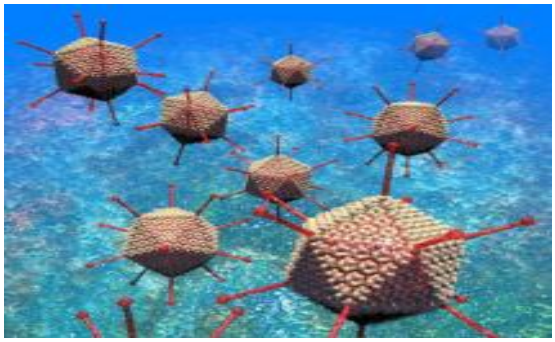


Рисунок 1.2 – Электронная фотография аденовируса
[http://cgon.rospotrebnadzor.ru/content/63/3194/]

Ретроспективный анализ клинических описаний некоторых вспышек при респираторных заболеваниях свидетельствует о том, что синдромы поражения верхних дыхательных путей аденовирусами были известны более чем за 100 лет до их выделения и изучения [163, 349, 442**]**. На современном этапе известно более 40 серотипов аденовирусов – число с каждым годом растет. В патологии человека наибольшее значение имеют серотипы 3, 4, 7, 8, 14, 21 и 36 [227, 335, 348, 421].

Входными воротами аденовирусов являются слизистые оболочки верхних дыхательных путей, значительно реже эпителий кишечника. Репликация вирусной ДНК в ядре клетки достигает максимального уровня через сутки после внедрения в эпителиальные клетки верхних дыхательных путей, конъюнктивы, кишечника, с последующим поражением региональных лимфатических узлов (Рисунок 1.3). Лимфогенным путем вирусы попадают в кровь, вирусемия обычно

продолжается до 10 суток. Поражается эндотелий сосудов, что обусловливает экссудативный тип воспаления слизистых оболочек и склонность к выпадению фибрина на поверхности слизистых оболочек. Под действием тромбокиназы, образующейся при некрозе эпителия, на слизистых оболочках носоглотки, миндалин и конъюнктивы появляются пленчатые налеты. Аденовирусы бронхогенным или гематогенным путями могут проникать в легкие [23, 24, 93, 186]. Поэтому появились данные об участии аденовирусов в развитии инфекций нижних дыхательных путей. Доказана в 41% случаях аденовирусная природа внебольничных пневмониях у детей [106, 171, 252, 339, 430, 438, 444].



Рисунок 1.3 – Поражение конъюнктивы глаз
[https://bsmpgrodno.by/novosti/adenovirusnaya-kishechnaya-infekciya/]

Вспышки аденовирусных инфекций (АДВИ) зарегистрированы в детских коллективах [6, 14, 321]. Особую настороженность вызывает увеличение в очагах таких вспышек числа внебольничных «вирусиндуцированных» и «вирусассоциированных» пневмоний тяжелого течения и неэффективность традиционных схем лечения [9, 171, 251, 268, 317, 327].

Возбудитель из верхних дыхательных путей с заглатываемой слизью или гематогенно попадает в желудочно–кишечный тракт. В тонкой кишке происходит размножение аденовирусов. Репликация аденовирусов в энтероцитах кишечника более длительная, чем в респираторном тракте, нередко сопровождается диареей и мезаденитом, а также дистрофическими изменениями в печени и селезенке. Аденовирусы серотипов 1, 2, 5, 6 имеют склонность к длительной персистенции в

лимфоидных клетках миндалин, аденоидов, лимфатических узлов вследствие интеграции вирусного генома с геномом лимфоидных клеток человека [171, 211].

В результате подавления активности макрофагов и повышения проницаемости тканей в дальнейшем развивается виремия с диссеминацией возбудителя по различным органам и системам. В этот период вирус проникает в клетки эндотелия сосудов, повреждая их. При этом часто возникает интоксикация. Фиксация вируса макрофагами в печени и селезенке сопровождается развитием изменений в этих органах с увеличением их размеров (гепатолиенальный синдром). Виремия и репродукция возбудителя в клетках эпителия лимфоидной ткани могут быть длительными [30, 61].

Особую актуальность приобретают отдельные биологические аспекты АДВИ: способность к длительной латенции в некоторых типах клеток организма; возможность интерференции с другими вирусами с образованием гибридных вирусов, обладающих особыми биологическими свойствами, в том числе и усилением онкогенности.

Онкогенность аденовирусов послужила сильнейшим стимулом для их детального молекулярно-биологического изучения. Клеточные поражения, вызываемые аденовирусами, характеризуются своеобразным цитопатическим эффектом, по которому проводят их распознавание. Адсорбция аденовирусов происходит на чувствительных клетках, прежде всего цилиндрического эпителия дыхательных путей, на мукопротеиновых рецепторах клеток человека. Зараженные аденовирусами клетки округляются, теряют обычную структуру, формируют гроздевидные скопления и, в конце концов, отмирают. В процессе дегенерации клеток под действием аденовирусов выделяют две фазы. Первая связана с токсическим эффектом, другая с истинным размножением вирусов, которое происходит внутри ядер и в цитоплазме зараженной клетки [2, 92, 205].

Клиническое значение аденовирусной инфекции определяется широким распространением: доля в общей заболеваемости 0,7–1%; доля в инфекционной заболеваемости – 10%; значительный удельный вес в структуре ОРВИ у детей, особенно, в виде катара верхних дыхательных путей – 24%; вирусных диарей,

поражений конъюнктив, лимфоидной ткани, а также возможностью возникновения эпидемических вспышек заболевания [3, 211, 107, 218, 308].

Аденовирусные заболевания регистрируют в виде спорадических заболеваний и вспышек. Для вспышек характерно постепенное медленное их развитие, что связано с продолжительностью инкубационного периода и длительностью течения самого заболевания. Описаны внутрибольничные вспышки аденовирусных конъюнктивитов в глазных отделениях, среди медицинского персонала, работающего с детьми, больными аденовирусными заболеваниями. Аденовирусные заболевания возникают во всех возрастных группах, но чаще всего болеют дети раннего и младшего возраста. Клинические проявления АДВИ отличаются большим разнообразием, что обусловлено способностью аденовирусов поражать слизистые оболочки дыхательных путей (глотки, гортани, трахеи, бронхов, легких), кишечника, мочевого пузыря, конъюнктивы, а также лимфоидную ткань и клетки нервной системы [77, 217, 262, 316, 400].

Все клинические классификации построены по принципу выделения ведущего клинического синдрома, в частности, в виде синдрома острого респираторного заболевания (ринит, тонзиллит, ринофаринготонзиллит, трахеобронхит), аденовирусная пневмония, фарингоконъюнктивальная лихорадка, эпидемический кератоконъюнктивит, аденовирусный геморрагический цистит, аденовирусная диарея (гастроэнтерит), аденовирусные поражения нервной системы (энцефалит, менингоэнцефалит, полирадикулоневрит), аденовирусные заболевания при иммунодефицитах, в том числе при СПИДе [78, 95, 105, 116, 287].

По длительности течения практически все клинические формы относятся к острым инфекциям, но следует помнить, что АДВИ может протекать латентно и хронически, с возможными периодическими обострениями (хронический тонзиллит).

Патогенез АДВИ остается не полностью расшифрованным – в основе лежит характер взаимодействия вируса с клетками организма. В настоящее время

известно 3 типа взаимодействия аденовирусов с клетками организма:

первый тип – литическая инфекция с полным репликативным циклом в эпителиальных клетках организма;

второй тип – латентная инфекция;

хроническая инфекция, протекающая обычно в лимфоидных клетках.

Механизмы латенции до конца не расшифрованы [2].

Для остро протекающей аденовирусной инфекции наиболее характерный первый тип взаимодействия – литическая инфекция. В патогенезе аденовирусных заболеваний типичным является поражение слизистых оболочек дыхательных путей, конъюнктив, кишечника, лимфоидной ткани аденовирусов Местом первичной локализации и первичного накопления аденовирусов служат эпителиоциты [93, 128].

Лихорадка, интоксикационный синдром отражают первичную вирусемию, как правило, длительного характера. Возникающее при этом повышение проницаемости сосудов способствует развитию резко выраженного экссудативного местного процесса. Выпадение фибрина и некроз эпителиальных клеток верхних дыхательных путей и конъюнктивы приводит к образованию пленчатых налетов (на миндалинах, задней стенке глотки, конъюнктиве). Вирусемия способствует заносу аденовирусов в паренхиматозные органы, лимфатические узлы, где происходит их размножение и накопление (увеличение печени, системная лимфаденопатия). Поэтому повторные волны вирусемии обуславливают длительность лихорадки волнобразного характера. Имеются доказательства того, что аденовирусы могут находиться в лейкоцитах и мононуклеарных лимфоцитах.

Механизм выздоровления при аденовирусных заболеваниях обусловлен факторами гуморального и клеточного иммунитета. Антитела к аденовирусам начинают обнаруживаться в крови с 8–10-го дня болезни, достигая максимума через 14–21 день. Определяемые в РН и РСК антитела появляются практически одновременно. Однако, при снижении уровня комплементсвязывающих антител (через 2–4 месяца), высокий уровень нейтрализующих антител сохраняется в

течение многих лет, обеспечивая стойкий длительный типоспецифический иммунитет [69]. Дети первого полугодия жизни имеют типоспецифические материнские антитела, поэтому не болеют АДВИ. Наиболее восприимчивы к аденовирусам дети в возрасте от 6 месяцев до 3 лет. В последующие годы у них увеличивается количество антител к различным типам аденовирусов [223]. Взрослые (80%) имеют антитела к аденовирусам, что свидетельствует о перенесенных заболеваниях и косвенно подтверждается высокая восприимчивость населения к АДВИ. Реинфицирование теми же серотипами протекает бессимптомно. Поэтому взрослые болеют редко. Латентные аденовирусы персистируют в организме как в результате бессимптомной инфекции без местной воспалительной реакции, так и после перенесенного АДВИ заболевания с типичной клинической картиной [320, 400, 414, 494].

Аденовирусная инфекция имеет особенности: полиморфизм клинических симптомов, обусловленный поражением различных органов и систем, в частности, дыхательных путей, лимфоидной ткани. Постепенное вовлечение в процесс новых органов и систем пролонгирует течение болезни (до 2–3-х недель), обеспечивает преобладание местного воспалительного процесса с выраженным экссудативным компонента над умеренными проявлениями симптомов общей интоксикации, а также длительную лихорадку неправильного типа (постоянную, ремиттирующую, волнообразную). Наиболее частые симптомы и совокупность симптомов, определяющих понятие «Аденовирусная инфекция». Характерные синдромы: интоксикационный, катаральный, поражения глаз, кишечника (энтерит) и лимфопролиферативный. Преобладает синдром поражении респираторного тракта, носо– и ротоглотки с проявлениями синдрома конъюнктивита и частым вовлечением в патологический процесс кишечника и лимфоидной ткани. Синдром интоксикации при типичной форме АДВИ выражен умеренно. Проявляется головной болью, вялостью, снижением аппетита, возможны мышечные, суставные боли, температура до 38,0–39,0^{0}С, наиболее высокая на 2–3-и сутки и сохраняется в течение 5–10-ти суток. Типичными проявлениями катарального синдрома являются ринит и фарингит

(ринофарингит) с выраженным экссудативным компонентом воспаления. Ринит характеризуется отеком слизистой носа и скоплением экссудата в носовых ходах. Фарингит характеризуется застойной гиперемией и отечностью задней стенки глотки, гиперплазией подслизистых лимфоидных фолликулов (зернистость). С первых дней болезни нередко развивается влажный кашель [66, 224]. Пневмония развивается, преимущественно, у детей раннего возраста. Возникает пневмония в различные сроки, чаще на 2–4 день болезни с развитием, как мелкоочаговых поражений, так и крупноочаговых и сливного характера очаги воспаления при тяжелой форме болезни [227, 279, 477].

Катаральный, фолликулярный, пленчатый конъюнктивит развивается на 2–4-е сутки, иногда в первый день болезни возможно одностороннее поражение, через несколько дней в патологический процесс вовлекаются оба глаза: характерно жжение, резь, ощущение песка в глазах, веки отечные, кожа век гиперемирована, глазные щели сужены. Конъюнктивы ярко гиперемированы, отечные, отделяемое скудное, возможны точечные кровоизлияния в конъюнктивы или склеры глазных яблок. На 2–3-й день конъюнктивы становятся зернистыми вследствие выбухания фолликулов. При пленчатом конъюнктивите веки резко отечные, мягкие при пальпации, на 4–6-й день на хрящевых частях век и переходных складках появляются сероватого цвета пленки, которые не распространяются на глазные яблоки, самостоятельно отторгаются без дефекта слизистой оболочки. Характерно длительное течение конъюнктивита, возможно кровоизлияние в склеры. Кератоконьюнктивит вызывается 8-м серотипом аденовируса. Не сопровождается поражением респираторного тракта, у детей встречается редко. Через 6–7 дней на фоне исчезающего конъюнктивита возникает кератит. Резкое снижение чувствительности роговой болочки, субэпителиальные инфильтраты без наклонности к изъязвлению. Протекает длительно, имеет доброкачественное течение. Очаги помутнения роговой оболочки рассасываются полностью через 3–6 месяцев. Древовидный кератит является хроническим заболеванием аденовирусной этиологии. Фарингоконъюнктивальная лихорадка является наиболее типичным клиническим

вариантом АДВИ [109, 178].

Лимфопролиферативный синдром характерный для типичной формы АДВИ и сочетает синдром поражения ротоглотки, носоглотки (острый фарингит с гипертрофией лимфоидной ткани носоглотки, острый аденоидит, острый тонзиллит); синдром поражения лимфатических узлов (лимфаденопатия); синдром гепатоспленомегалии (спленомегалия, гепатомегалия). Острый тонзиллит и аденоидит проявляется гипертрофией небных и глоточной миндалин, их отечностью и умеренной гиперемией, пленчатым налетом на слизистых – нежные белесоватые налеты на задней стенке глотки и небных миндалин. Поражение глоточной и небных миндалин не сопровождается нарушением ее функции. Гипертрофия небных и глоточных миндалин свойственна детям младшего возраста как проявление общей гиперплазии лимфоидной ткани и защитных реакций организма. Обычно наблюдается у детей в возрасте 3–10-ти лет. Лимфаденопатия проявляется преимущественным увеличением подчелюстных и шейных лимфатических узлов [122, 216]. При тяжелой форме АДВИ возможно увеличение мезентериальных лимфатических узлов (мезаденит), с симптомами раздражения брюшины – клиническая картина острого живота [340, 449, 480].

Другие группы периферических лимфатических узлов поражаются в меньшей степени, возможно развитие микрополиадении. Мезаденит сопровождается болью в правой подвздошной области, умеренным лейкоцитозом – иногда ошибочно диагносцируется острый аппендицит. Кроме того, возможное увеличение печени (1/3) и селезенки (1/4) встречается у детей при АДВИ, исчезая по мере убывания катарального синдрома [21, 133, 163, 314, 464, 497].

Манифестные формы АДВИ и её варианты изменяются в зависимости от ведущего синдрома. Во время вспышек наиболее чаще встречается самая легкая форма в виде катара верхних дыхательных путей. Специфических отличительных признаков болезни данная форма не имеет. Заподозрить данную форму болезни представляет большие трудности, особенно у детей раннего возраста, где зачастую наблюдаются безлихорадочные формы болезни. Однако, возможно так

как с первого дня появляется ринит, затрудненное носовое дыхание, со 2–3-го дня обильные серозные или слизистые выделения. Характерным признаком болезни является общий вид больного: бледность, одутловатость лица, вялость, сонливость, отсутствие интереса к окружающему. Особенностью фарингита (80–90%) является гиперемия, отечность и крупная зернистость задней стенки глотки и сопровождается умеренной болью в горле при глотании, чувством жжения, «царапания», першения в области задней стенки глотки. Наибольшая выраженность воспалительного процесса отмечается на задней стенке глотки: гиперплазированные фолликулы, создает впечатление «булыжной мостовой» – гранулезный фарингит. Кроме этого отмечается набухание лимфатических узлов преимущественно тонзиллярных и заднешейных. Кашель не постоянный, характеризутся длительностью в среднем до 2-х недель. В отдельных случаях в зоне воспаления могут появляться нежные слизистые налеты, еще реже налеты приобретают пленчатый характер. Однако они легко снимаются без последующей кровоточивости подлежащих слизистых оболочек. Фарингит часто (50–60%) у больных сочетается с тонзиллитом. Иногда налеты на миндалинах приобретают пленчатый характер. Несмотря на то, что имеется объяснение такому характеру налетов (экссудация, выпадение фибрина, некроз эпителиальных клеток), не исключается в этих случаях возможность микстинфекции с присоединением вторичной микробной флоры (стрептококки, стафилококки), что следует учитывать при объеме диагностических исследований. В отдельных случаях наблюдается одновременно поражение задней стенки глотки, слизистой оболочки носа, миндалин, что определяет клинику комбинированного поражения – ринофаринготонзиллита. Дальнейшее нисходящее распространение процесса может приводить к развитию трахеита, бронхита разной степени выраженности с наличием экссудативного компонента. Каких-либо особо характерных признаков они не имеют. Поэтому кашель обычно продуктивный, со слизью, иногда коклюшеподобный Известны случаи течения аденовирусных респираторных заболеваний с синдромом ложного крупа [340, 482].

Вовлечение лимфоидной ткани в патологический процесс проявляется

увеличением, прежде всего регионарных лимфатических узлов (подчелюстных, переднеушных, шейных) и системная лимфаденопатия с увеличением подмышечных, паховых и мезентериальных лимфатических узлов. Лимфатические узлы увеличиваются нерезко, консистенция их мягкоэластическая, обычно они безболезненные, не спаяные ни между собой, ни с окружающими тканями и не нагнаиваются. Нередко у больных с респираторным синдромом, кроме лимфаденопатии, можно обнаружить увеличение печени, селезенка пальпируется реже. Длительность и высота температуры, выраженность интоксикационного синдрома определяются распространенностью процесса и его тяжестью [47, 52, 71, 84, 209, 287].

Заключение. Диагностика АДВИ основывается на клинических синдромах: умеренная выраженность интоксикационного синдрома, поражение верхних отделов дыхательных путей по типу гранулезного фарингита, тонзиллита, ринита с выраженным экссудативным компонентом и нерезкой местной гиперемией, возможностью сочетания респираторного синдрома с конъюнктивитом (фолликулярным, пленчатым; нередко односторонним), возможным сочетанием респираторного синдрома и диареи, лимфаденопатии (нередко генерализованной), увеличение печени (реже селезенки). Однако многообразие серотипов аденовирусов, селективная их тропность к сложным лабораторным культурам клеток затрудняют основную и дополнительную лабораторную диагностику аденовирусной инфекции, а также использование средств специфической этиотропной терапии (профилактики) и, следовательно, требует разработки более совершенного диагностического алгоритма.

ГЛАВА 2.
МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Методология исследования

Планирование работы и ее завершение выполнены в соответствии с требованиями, предъявляемыми к осуществлению научных исследований. Диссертационное исследование отвечает всем этическим требованиям, предъявляемым к научным работам, о чем свидетельствует полученное заключение комиссии по биоэтике ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО. Перед началом обследования родители (законные представители) ребенка и дети старше 14 лет были проинформированы о характере клинического исследования, назначении лекарственных препаратов и возможных побочных эффектах.

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», КУ «Городская детская больница г. Мариуполя», КУ «Центральная городская больница г. Константиновка», КУ «Центральная городская больница г. Докучаевска», ГБУ «Центр первичной медико-санитарной помощи № 5 г. Макеевка», ЦНИЛ ДОННМУ г. Донецка, клинико-диагностической лаборатории «Новая Диагностика» г. Донецка, лаборатории «Пастер» г. Донецка, лаборатории «Синэво» г. Донецка.

Выполненное исследование характеризуется как когортное, проспективное, контролируемое с элементами ретроспективного анализа. Формирование групп и подгрупп с целью оценки эффективности лечения проводилось с соблюдением принципов рандомизации и простого слепого метода.

В соответствии с целью и задачами исследования был разработан его дизайн (Рисунок 2.1).



Рисунок 2.1 – Дизайн исследования (n=426)

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-фосфатальдолазы, содержание митохондриального энзима глутамат-дегидрогеназы (ГлДГ), концентрация β-липопротеида). Проводилось УЗИ (размеры печени, селезенки и лимфатических узлов). 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 синдром у детей. Разработан алгоритм ранней дифференциальной диагностики первичной формы ЭБВИ, РРЗ, АДВИ, протекающих с лимфопролиферативным синдром, 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-2β 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-1β, 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-фосфатальдолазы, содержание митохондриального энзима глутамат-дегидрогеназы (ГлДГ), концентрация β-липопротеида), инструментального (рентгенографического исследования органов грудной клетки, ультразвуковой диагностики (размеры печени, селезенки и лимфатических узлов)) обследования детей, консультативных заключений узких специалистов (врачей-педиатров, врачей-детских хирургов, врачей-инфекционистов, врачей-отоларингологов, 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).

2.2. Материалы исследования

За проспективный 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 Эпштейна-Барр вирусной инфекцией, во вторую группу – 167 больных рекуррентными респираторными заболеваниями, в третью группу – 76 больных аденовирусной инфекцией (Рисунок 2.2).

В группе с первичной формы ЭБВИ детей преддошкольного 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 преддошкольного 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%).

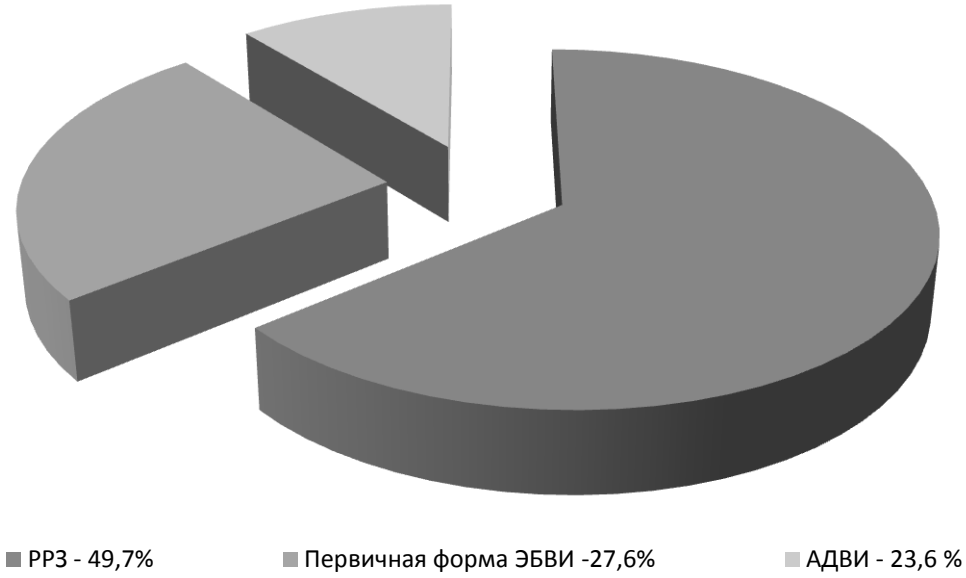


Рисунок 2.2 – Структура исследуемых групп детей (n = 336)

В группе с АДВИ детей преддошкольного 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%).

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

Критерии включения детей в клиническое исследование: наличие первичной формы Эпштейна-Барр вирусной инфекции (инфекционный мононуклеоз, вызванный вирусом Эпштейна-Барр), рекуррентных респираторных заболеваний верхних дыхательных путей (острые респираторные инфекции в анамнезе, частые и длительные (6 и более случаев в течение года)) и аденовирусной инфекции, протекающих с лимфопролиферативным синдромом (гиперплазией лимфатических узлов, 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 ретикуло-лимфопролиферации; ретикулогистиоцитозы дисметаболического генеза; гиперчувствительность к лекарственным препаратам; БЦЖ–индуцированные лимфадениты; контакт по туберкулезу; лимфоаденопатии; 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 специалистов (врачей-педиатров, врачей-детских хирургов, врачей-инфекционистов, врачей-отоларингологов, 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 контрольную группу (КГ). В этой группе детей преддошкольного 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.

2.3. Клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования

Решение поставленных задач предполагало использование комплекса клинических и параклинических методов исследования.

Сбор анамнеза и клиническое обследование проводилось по классическим методикам. Всем обследованным детям, помимо физикального осмотра, проводились стандартные лабораторные исследования:

– клинический анализ крови и мочи (были получены с мест отбора пациентов);

– биохимическое исследование крови: общий белок, альбумин, концентрация билирубина общего, концентрация прямого билирубина и непрямого билирубина, тимоловая проба, АлАТ, АсАТ, активность фруктозы-1-фосфатальдолазы, содержание митохондриального энзима глутамат-дегидрогеназы (ГлДГ), концентрация β-липопротеида (были получены с мест отбора пациентов);

– ПЦР (определяли вирусный антиген в биологическом материале (плазма крови, слюна)) (были получены с мест отбора пациентов);

– иммунологические методы исследования включали определение состояния клеточного (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+) и гуморального (IgA, IgM, IgG) звеньев иммунитета (были получены с мест отбора пациентов);

– ИФА определяли антитела класса IgM_{EA}, IgG_{EA}, IgG_{VCA}, IgG_{EBNA}, цитокины (интерфероны ИФН-α и ИФН-γ, интерлейкины ИЛ-1β, ИЛ-6 и ИЛ-10) (были получены с мест отбора пациентов);

– бактериологическое исследование отделяемого носоглотки (были получены с мест отбора пациентов).

Инструментальные методы исследования включали: рентгенография органов грудной клетки, ультразвуковое исследование (ЭхоКГ, органов ЖКТ, лимфатических узлов), ультразвуковое исследование лимфатических узлов с контрастным усилением (УЗКУ), томография лимфатических узлов, ЭКГ (были получены с мест отбора пациентов).

При изучении гемограммы периферической крови определялся общее количество эритроцитов, уровень гемоглобина, общее количество лейкоцитов, а также процентное содержание палочкоядерных, сегментоядерных нейтрофилов и агранулоцитов: лимфоцитов и моноцитов с помощью анализатора гематологического BC-3000 Plus (фирма-производитель «Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd.», КНР).

В числе биохимических показателей изучали концентрацию общего билирубина (референтный показатель КГ 17,50±3,2 ммоль/л), прямого билирубина (референтный показатель КГ 11,66±3,2 ммоль/л), непрямого билирубина (референтный показатель КГ 5,84±2,2 ммоль/л), АсАТ (референтный показатель КГ 0,38±0,3 ммоль/л), уровни трансаминаз АлАТ (референтный показатель КГ 0,38±0,3 ммоль/л), активность фруктозо-1-фосфатальдолазы (референтный показатель 0–1 усл. ед.), концентрацию митохондриального энзима глутаматдегидрогеназы (ГлДГ) (референтный показатель КГ 0–4 МЕ/л), концентрацию β-липопротеида (референтный показатель КГ 0–2,59 ммоль/л) с помощью фотометра-анализатора биохимического Stat Fax 1904 Plus (фирма-производитель «Awareness Technology Inc.», США).

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) [397, 403].

Иммунологические методы исследования включали определение состояния клеточного звена иммунитета, показателей гуморального иммунитета и факторов иммуннологической резистентности организма (цитокинов) [58, 59, 295].

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) [58, 59, 295].

Методом иммунотурбидиметрическим проводили количественное определение сывороточных IgA, IgM, IgG с помощью

электрохемилюминесцентного иммуноанализатора «Cobas 6000» (фирма-производитель «Roche Diagnostics», Швейцария) [16, 55, 58, 59, 154].

Нами получены следующие референтные значения сывороточных иммуноглобулинов для здоровых детей (Таблица 2.1).

Таблица 2.1 – Сывороточный иммунологический статус у детей контрольной группы (г/л).

Возрастная группа	IgA	IgM	IgG
1–3 года	0,33–1,13	0,49–1,11	5,70–10,80
4–6 лет	0,41–0,93	0,47–0,93	5,90–9,80
7–12 лет	1,03–2,65	0,60–1,60	6,30–12,70
13–18 лет	1,00–2,60	0,80–1,40	8,00–14,30
Примечание: полученные данные полностью соответствуют возрастной норме сывороточных иммуноглобулинов.			

Методом ИФА определяли маркеры ЭБВИ, антитела класса IgM, IgG к раннему антигену (EA), IgG к капсидному антигену (VCA), IgG к ядерному антигену (EBNA) с использованием иммуноферментного анализатора «ChemWell–291» (фирма-производитель ЗАО «Вектор-Бест», РФ). Уровень антител при положительном ответе расценивали как низкий (3–30 Ед/мл), средний (31–70 Ед/мл) или высокий (более 70 Ед/мл). Выявление IgM_{EA} расценивали как маркер острой инфекции (от 1 до 3 недель). Наличие антител к вирусному капсидному антигену (IgG_{VCA}) считали маркером перенесенной ЭБВИ, обнаружение IgG_{EA} свидетельствовало об активной инфекции, как при острой первичной инфекции, так и при реактивации инфекции, независимо от того определяется IgG_{VCA} или нет. Для дифференциации первичной инфекции и реактивации ЭБВИ использовали выявление IgG_{EBNA}. Отсутствие антител против ядерного антигена свидетельствовало о первичной активной инфекции, а их наличие расценивали как признак хронической ЭБВИ [129]. Стадию хронической ЭБВИ определяли в зависимости от характера антител к ВЭБ, наличия ДНК ВЭБ

в крови. ЭБВИ рассматривали как хроническую активную при выявлении ДНК ВЭБ в крови, наличии IgG_{EA}, IgG_{EBNA}. Стадия ЭБВИ без реактивации определялась при отсутствии вирусной ДНК в крови и выявлении IgG_{VCA}, IgG_{EBNA} [129, 319].

С целью определения влияния других факторов иммунитета на течение первичной формы ЭБВИ, РРЗ и АДВИ у детей изучали содержание цитокинов в сыворотке крови: интерферонов, интерлейкинов [54, 79, 92, 113, 139, 150, 151].

Методом ИФА проводилось количественное определение ИФН-α на фотометре-анализаторе «Stat Fax 303 Plus» (фирма-производитель «Awareness Technology», США) с использованием ИФА тест-системы «Альфа-Интерферон – ИФА – БЕСТ» (фирма-производитель ЗАО «Вектор-Бест», РФ). Методом ИФА проводилось количественное определение ИФН-γ с использованием ИФА тест-системы «Гамма-Интерферон – ИФА – БЕСТ» (фирма-производитель ЗАО «Вектор-Бест», РФ). Концентрацию интерферонов выражали в пг/мл.

Методом ИФА определяли показатель группы интерлейкинов ИЛ-1β на фотометре-анализаторе «Stat Fax 303 Plus» (фирма-производитель «Awareness Technology», США) с использованием ИФА тест-системы «Интерлейкин-1β – ИФА – БЕСТ» (фирма-производитель ЗАО «Вектор-Бест», РФ). Методом ИФА определяли показатель группы интерлейкинов ИЛ-6 с использованием ИФА тест-системы «Интерлейкин-6 – ИФА – БЕСТ» (фирма-производитель ЗАО «Вектор-Бест», РФ). Методом ИФА определяли показатель группы интерлейкинов ИЛ-10 с использованием ИФА тест-системы «Интерлейкин-10 – ИФА – БЕСТ» (фирма-производитель ЗАО «Вектор-Бест», РФ). Концентрацию интерлейкинов выражали в пг/мл.

Изучение микробиоценоза верхних дыхательных путей у детей проводили с помощью общепринятого бактериологического исследования, которое включало посевы отделяемого носоглотки (мазки из рото- и носоглотки) на питательные дифференциально-диагностические среды (КА, ЖСА, Эндо, энтерококк-агар). Для взятия образцов патологического материала со слизистой оболочки носа и транспортировки для дальнейших исследований использовались стерильные

тумферы с коммерческой транспортной средой Эймса. Посев проводили секторным методом. Инкубировали в термостате при температуре 37°С в течении 24 часов. Подсчет микроорганизмов проводили по расчетной таблице. Для видового определения бактерий рода Streptococcus использовали тест-систему «Slidex Strepto-Kit» (фирма-производитель «bioMerieux SA», Франция). Для идентификации выделенных бактерий рода Staphylococcus использовали тест-систему «Slidex Staph-Kit» (фирма-производитель «bioMerieux SA», Франция) [177, 178].

Ультразвуковое исследование органов ЖКТ, лимфатических узлов, с контрастным усилением ЛУ (УЗКУ) проводилось с помощью аппарата диагностического ультразвукового «ДР-6600» (фирма-производитель «Mindray», КНР).

2.4. Методы комплексного лечения

С целью оценки эффективности противовирусной и иммунотропной терапии при первичной форме ЭБВИ 36 детям в возрасте до 7-ми лет в комплексную программу лечения был назначен иммуномодулирующий препарат с противовирусным действием (ИФН-α-2β человеческий рекомбинантный), 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) в состав которого входит рекомбинантный ИФН-α-2β в комплексе с мембраностабилизирующими и антиоксидантными свойствами витаминаминов С и Е [36, 322, 323].

Детям в возрасте старше 7-ми лет в комплексную программу лечения рекомендован иммуномодулирующий препарат с противовирусным действием (ИФН-α-2β человеческий рекомбинантный), 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) [36, 322, 323].

С целью коррекции имеющихся иммунологических нарушений при РРЗ 64 детям в возрасте до 7-ми лет в комплексную программу лечения был назначен

иммуномодулирующий препарат с противовирусным действием (ИФН-α-2β человеческий рекомбинантный), 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) [36, 322, 323].

Детям в возрасте старше 7-ми лет в комплексную программу лечения был назначен иммуномодулирующий препарат с противовирусным действием (ИФН-α-2β человеческий рекомбинантный), 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) [36, 322, 323].

С целью коррекции имеющихся иммунологических нарушений при АДВИ 32 детям в возрасте до 7-ми лет в комплексную программу лечения был назначен иммуномодулирующий препарат с противовирусным действием (ИФН-α-2β человеческий рекомбинантный), 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) [36, 322, 323].

Детям в возрасте старше 7-ми лет в комплексную программу лечения был назначен иммуномодулирующий препарат с противовирусным действием (ИФН-α-2β человеческий рекомбинантный), 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) [36, 322, 323].

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) [108, 124, 173].

Раннее начало проведения реабилитационных мероприятий с использованием, комбинированных методов терапии (медикаментозного и немедикаментозного) обеспечивает более благоприятное течение и исход болезни. Эти методы оказывают общее и местное воздействие, что позволяет усиливать иммунный ответ на эндотоксины микрофлоры и тем самым

предупреждать генерализацию воспалительного процесса в органах и системах при дисбалансе иммунной системы в организме.

В катамнезе нами использована методика медикаментозной 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) [108, 124, 173].

2.5. Математические и статистические методы обработки результатов исследования

Помимо количественного анализа гемограммы определяли и функциональные показатели клеточных элементов по методике Н.П. Мель (1990) с помощью математических формул [175, 176].

Нагрузочный эритроцитарный коэффициент (НЭК) – относительный показатель, позволяющий судить о напряженности эритропоэза, уровне гемоглобина и опосредовано через него о кислородной обеспеченности организма, а также элиминации углекислого газа и глубине воспалительного процесса. НЭК рассчитывают по формуле:

$$НЭК = \frac{СОЭ}{НВ} \times 10; \quad (2.1)$$

где 10 – радикальный элемент, проявляющий анализируемую функцию.

Введение коэффициента и учет НЭК базируется на предложении, что при метаболических нарушениях, связанных с перегрузкой кровотока продуктами интоксикации, воспаления, адсорбцией их на эритроцитах и утяжелении, гемоглобин будет хуже справляться со своими адсорбционно-транспортными функциями. При благоприятных условиях уровень НЭК невелик, а при неблагоприятных – высок, за счет увеличения СОЭ, и, или снижения уровня гемоглобина. Высокие показатели НЭК позволяют судить о степени активности инфекционно-воспалительного процесса и необходимости противовоспалительной терапии [175, 176].

Клеточно-фагоцитарный потенциал (КФП) обеспечивается кооперирующим взаимодействием клеток крови, обладающих фагоцитарной функцией. Из числа клеточных элементов белой крови фагоцитарной активностью обладают палочкоядерные и сегментоядерные нейтрофилы и моноциты. Она зависит от их удельного веса в общей массе лейкоцитов. КФП рассчитывают по формуле:

$$КФП = \frac{(палочкоядерные + сегментоядерные + моноциты)}{лейкоциты} \times 100; \quad (2.2)$$

где 100 – коэффициент, проявляющий фагоцитарную функцию.

Оценка условного коэффициента проводилась по принципу: чем меньше оказывается КФП, тем больше выражен риск прорыва этого барьера на пути инфекции [175, 176].

Иммунно-лимфоцитарный потенциал (ИЛП). В обеспечении специфического иммунного ответа на внедрение возбудителя инфекционного заболевания большую роль играют лимфоциты. Определение их количества и отношение их удельного веса к общей массе лейкоцитов может помочь в определении способности организма отвечать на антигенное раздражение. ИЛП рассчитывают по формуле:

$$ИЛП = \frac{лимфоциты}{лейкоциты} \times 100; \quad (2.3)$$

где 100 – показатель, проявляющий фагоцитарную функцию [175, 176].

Аллергическая настроенность организма (АНО). Количество эозинофилов – один из показателей иммунограммы чувствительный к наличию воспалительного процесса в организме. Сразу после внедрения инфекционного агента содержание в кровотоке эозинофилов, как правило, сокращается практически до полного их исчезновения. В начале выздоровления перед кризом, число эозинофилов повышается до значений, существенно превышающих норму, и сохраняется даже в ремиссии заболевания. В формировании аллергии принимают участие многие клеточные элементы, наиболее постоянно эозинофилы, базофилы, нейтрофилы. Процесс сенсибилизации и реализации аллергических реакций, определяющих

общую аллергическую настроенность организма, отражает состояние абсолютного количества эозинофилов и удельный их вес в общей массе лейкоцитов. АНО рассчитывают по формуле:

$$АНО = \frac{(базофилы + эозинофилы)}{лейкоциты} \times 100; \quad (2.4)$$

где 100 – коэффициент, проявляющий анализируемую функцию.

В настоящее время диагностические и прогностические возможности расчётных индексов приобретают все большую значимость, так как определенные сочетания показателей гемограммы отражают интегральные характеристики гомеостатических систем организма, формирующих неспецифические адаптационные реакции. В тоже время информативность и прогностическая значимость показателей эндогенной интоксикации у детей, имеющих заболевания с лимфопролиферативным синдромом освещена недостаточно. Поэтому степень эндотоксикоза оценивали согласно расчета интегральных индексов эндогенной итоксикации (ЭИ) по формулам [175, 176].

Лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) определяли по формуле Я.Я. Кальф–Калифа (1941) – как показатель процессов тканевой деградации и уровня ЭИ. ЛИИ представляет собой соотношение уровня клеток, повышающихся при воспалительных и гнойных процессах (нейтрофильные лейкоциты – миелоциты, метамиелоциты – юные, палочкоядерные, сегментоядерные) к клеткам: лимфоцитам, моноцитам, эозинофилам. В настоящее время ЛИИ – самый распространенный индекс интоксикации, который используется в разных отраслях медицины. Он позволяет судить о тяжести воспалительного процесса и связанной с ним эндогенной интоксикацией. ЛИИ рассчитывают по формуле:

$$ЛИИ = \frac{(4 миелоциты + 3 юные + сегментоядерные) \times (пл. кл.)}{(лимфоциты + моноциты) \times (эозинофилы + 1)} \times 100; \quad (2.5)$$

где 100 – коэффициент, проявляющий анализируемую функцию.

В норме величина ЛИИ в зависимости от возраста колеблется от 0,62±0,09 усл. ед. до 1,6±0,5 усл. ед., и даже до 1–3 усл. ед., в среднем норма

ЛИИ = 1,5±0,5 усл. ед. Возрастание данного показателя отражает повышение уровня эндогенной интоксикации и активации процессов распада. ЛИИ 2,7–3,7±0,67 усл. ед. соответствует легкой степени интоксикации; 3,6–4,8±0,53 усл. ед. – средней степени; 5,8–8,5±1,4 усл. ед. – тяжелой степени. ЛИИ более 8,6 усл. ед. указывает на крайне тяжелую степень эндогенной интоксикации. Повышение ЛИИ до 2–3 усл. ед. свидетельствует об интоксикации организма продуктами аутолиза, в рамках 4–9 усл.ед. свидетельствует о влиянии бактериальных токсинов, при ЛИИ [175, 176, 393].

Описано несколько модификаций расчета ЛИИ. Модифицированный лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИм) по В.К. Островскому (1983). ЛИИм рассчитывают по формуле:

$$ЛИИм = \frac{(миелоциты + пл.кл. + юные + палочкоядерные + сегментоядерные)}{(лимфоциты + моноциты + эозинофилы + базофилы)}; \quad (2.6)$$

Данный индекс более приемлем и достоверен, так как использует соотношение уровня всех клеток крови, повышающегося и снижающегося характера при воспалительных заболеваниях без каких-либо дополнительных коэффициентов, что объективно отражает суть происходящих процессов. В норме ЛИИм равен 1,0–1,6±0,5 усл. ед. При легкой степени эндогенной интоксикации ЛИИм равен 1,7–2,8±0,64 усл. ед., при средней степени – 4,3±1,5 усл. ед., при тяжелой – более 8,1±0,34 усл. ед. Этот индекс достовернее ЛИИ и позволяет следить за степенью эндегенной интоксикации, эффективностью проводимой терапии [175, 176, 192].

Реактивный ответ нейтрофилов (РОН) является также модификацией ЛИИ. РОН рассчитывают по формуле:

$$РОН = \frac{(миелоциты + юные + 1) \times (палочкоядерные \times сегментоядерные)}{(лимфоциты + моноциты + базофилы) \times эозинофилы}; \quad (2.7)$$

В норме величина РОН равна 10,6±2,1 усл. ед. Показатели РОН 15–25 усл. ед. указывают на компенсирование эндогенной интоксикации, 26–40 усл. ед., – субкомпенсацию, более 40 усл. ед. – декомпенсацию. РОН является доступным,

достаточно информативным, более чувствительным и менее подверженным погрешностям индексом по сравнению с ЛИИ. Это позволяет на основании оценки общего состояния больного, инструментальных и лабораторных показателей правильно и своевременно скорректировать тактику лечения [175, 176].

Использовался индекс резистентности организма (ИРО), имеющий в своем составе ЛИИ – как один из компонентов. Рассчитывается ИРО как отношение количества лейкоцитов в тыс./л к произведению возраста больного на лейкоцитарный индекс интоксикации. ИРО рассчитывают по формуле:

$$ИРО = \frac{\text{лейкоциты}}{\text{возраста больного} \times ЛИИ}; \quad (2.8)$$

В норме величина ИРО колеблется от 50 до 100 усл. ед. Снижение ИРО указывает на возможность развития инфекционных осложнений, а увеличение его на 3–7-й день – на отсутствие воспалительных осложнений; у больных с гнойными осложнениями ИРО снижается. При ИРО ниже 50 усл. ед. необходимо проводить длительную детоксикационную терапию, включающую гемосорбцию, энтеросорбцию, форсированный диурез [175, 176, 365, 428].

Индекс сдвига лейкоцитов крови (ИСЛК) – отношение суммы эозинофилов, базофилов и нейтрофилов к сумме лимфоцитов и моноцитов. ИСЛК рассчитывают по формуле:

$$ИСЛК = \frac{\text{эозинофилы + базофилы + нейтрофилы (миелоц., юные, пал., сегм.)}}{\text{(лимфоциты + моноциты)}}; \quad (2.9)$$

В норме величина ИСЛК равна 1,96±0,56 усл. ед. ИСЛК не зависит от общего числа лейкоцитов крови. Повышение ИСЛК свидетельствует о нарушении иммунологической реактивности и об активном воспалительном процессе. Увеличение ИСКЛ связано со снижением числа эозинофилов (иногда даже до анэозинопении) и повышением количества палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов. ИСЛК является маркером реактивности организма при остром воспалительном процессе. При адекватном лечении этот индекс снижается. Этот

индекс не всегда соответствует тяжести эндогенной интоксикации и должен использоваться только в комплексе с другими показателями [175, 176].

Индекс лимфоцитарно–гранулоцитарный (ИЛГ) позволяет дифференцировать аутоинтоксикацию, инфекционную интоксикацию [176]. ИЛГ рассчитывают по формуле:

$$ИЛГ = \frac{\text{лимфоциты}}{\text{миелоц. + юные + пал. яд. + сегментояд. + эозиноф. + базоф.}} \times 10; \quad (2.10)$$

где 10 – коэффициент, проявляющий анализируемую функцию.

В норме величина ИЛГ равна 4,56±0,37 усл. ед. Снижение показателя свидетельствует об интоксикации продуктами аутолиза, повышение показателя – об интоксикации инфекционного характера [175, 176].

Индекс Гаркави (ИГ) – это отношение процента лимфоцитов к проценту сегментоядерных нейтрофилов. ИГ рассчитывают по формуле:

$$ИГ = \frac{\text{лимфоциты}}{\text{сегментоядерные}}; \quad (2.11)$$

В норме величина ИГ равна 0,3±0,5 усл. ед. Снижение индекса Гаркави отражает лимфопению, повышение – нейтрофилез (увеличение сегментоядерных нейтрофиллов). Повышение индекса Гаркави свидетельствует о лимфоцитозе или снижение сегментоядерных нейтрофилов (возможно и то и другое) [175, 176].

Индекс соотношения лейкоцитов и СОЭ (ИЛСОЭ). ИЛСОЭ рассчитывают по формуле:

$$ИЛСОЭ = \frac{\text{лейкоциты}}{\text{СОЭ}} \times 100; \quad (2.12)$$

где 100 – коэффициент, проявляющий анализируемую функцию.

В норме величина ИЛСОЭ равна 1,87±0,76 усл. ед. По показателям ИЛСОЭ можно судить о наличии интоксикации, связанной с инфекционным (снижение ИЛСОЭ) или аутоиммунным (повышение ИЛСОЭ) процессом [175, 176].

Индекс Кребса (ИК) – отношение всей суммы процентного содержания нейтрофилов к такому же количеству лимфоцитов. ИК рассчитывают по формуле:

$$ИК = \frac{\text{нейтрофилы}}{\text{лимфоциты}}; \quad (2.13)$$

В норме величина ИК равна 1,80±0,46 усл. ед. [175, 176].

Ядерный индекс эндотоксикоза (ЯИЭ) Даштаянца Г.Д. (1978) [176]. ЯИЭ рассчитывают по формуле:

$$ЯИЭ = \frac{\text{(моноциты + метамиелоциты + палочкоядерные)}}{\text{сегментоядерные}}; \quad (2.14)$$

В норме величина ЯИЭ равна 0,05–0,1 усл. ед. При 0,3–1,0 усл. ед. состояние больного средней тяжести, при индексе более 1,0 усл. ед. – состояние тяжелое. Ядерный индекс Даштаянца помогает правильно оценить состояние больного, так как иногда удовлетворительное самочувствие пациента может оказаться мнимым и ошибочным [175, 176].

Оценка иммунологического статуса проводилась на основе комплексного изучения показателей клеточного звена (абсолютное и относительное содержание в периферической крови Т–лимфоцитов) и гуморального звена (относительное и абсолютное содержание в периферической крови В–лимфоцитов, сывороточных IgA, IgM, IgG), иммунитета [58, 59, 295].

Прогностическая модель может быть, как линейной, так и нелинейной. Нелинейные модели строятся на базе систем алгебраических, либо дифференциальных уравнений, содержащих степени второго и более порядков [181, 235, 242, 261, 264, 326].

Более простыми и достаточно точными являются линейные модели. Основу этих моделей составляют коэффициенты корреляции, входящие в систему регрессионных уравнений (регрессионная модель) [181, 235, 242, 261, 264, 326].

Регрессионная модель имеет вид:

$$y = f(x) + \varepsilon; \quad (2.15)$$

где ε – случайная величина, x, y – факторы общего реактивного потенциала организма, клеточного и гуморального иммунитета у детей с лимфопролиферативным синдромом.

Изучение графиков рассеивания экспериментальных данных y = f(x), указывает на целесообразность построения именно линейной модели, когда

$f(x) = a + bx;$ (2.16)

где a, b – некоторые константы.

Следовательно, для построения модели требуется найти оценки параметров a, b при минимуме отклонений, наблюдаемых значений случайной величины y от вычисленной по модели. Данные требования соответствуют методу наименьших квадратов.

Согласно этому методу, значения параметров уравнения регрессии a и b подбираются так, чтобы сумма квадратов отклонений наблюдаемых значений y от линии регрессии была минимальной:

$$F = \sum_{i=1}^{n}(y_i - a - bx_i) \rightarrow \min.; \quad (2.17)$$

Минимум функции F определяется путем приравнивания к нулю частных производных этой функции по искомым параметрам a, b:

$$\frac{dF}{da} = -2\sum_{i=1}^{n}(y_i - a - bx_i) = 0; \quad (2.18)$$

$$\frac{dF}{db} = -2\sum_{i=1}^{n} x_i.(y_i - a - bx_i) = 0; \quad (2.19)$$

Данная система преобразуется к виду:

$$\sum_{i=1}^{n} y_i = na + b.\sum_{i=1}^{n} x_i,; \quad (2.20)$$

$$\sum_{i=1}^{n} x_i y_i = a.\sum_{i=1}^{n} x_i + b.\sum_{i=1}^{n} x_i^2; \quad (2.21)$$

Решая данную систему, получим искомые параметры линии регрессии:

$$a = M_y - b.M_x; \quad (2.22)$$

$$b = \frac{K_{xy}}{D_x}; \quad (2.23)$$

где $M_x = \frac{\sum_{i=1}^{n} x_i}{n}$; $M_y = \frac{\sum_{i=1}^{n} y_i}{n}$; $D_x = \sigma_x^2 = \frac{\sum_{i=1}^{n}(x_i - M_x)^2}{n}$;

$$K_{xy} = \frac{\sum_{i=1}^{n}(x_i - M_x).(y_i - M_y)}{n}; \quad (2.24)$$

Таким образом, основу линейной прогностической модели составляют уравнения линий регрессии. Поэтому будет правильным озаглавить ее как прогностическая регрессионная модель:

$$y = \frac{K_{xy}}{D_x} . (x - M_x) + M_y; \quad (2.25)$$

Качество построенной модели определяется значением остаточной дисперсии S^2, которая характеризует меру рассеивания наблюдений вокруг линии регрессии.

$$S^2 = \frac{\sum_{i=1}^{n}(y_i - f(x_i))^2}{n-2}; \quad (2.26)$$

Достоверность коэффициентов регрессии проверяется путем применения критерия t – Стьюдента.

Коэффициент детерминации рассчитывается по формуле:

$$D = r2xy \times 100\%; \quad (2.27)$$

где rxy – коэффициент парной линейной корреляции.

Коэффициент парной линейной корреляции находили по методу квадратов Пирсона. Оценка достоверности коэффициента корреляции осуществлялась по его ошибке и критерию достоверности Стьюдента [181, 235, 242, 261, 264, 326].

Для связи средней силы 9–47,6%, а все остальные значения относятся или к малой (менее 9%), или, к большой (более 47,6%).

Для выбора, определяющего (ключевого) фактора среди выше перечисленных, проведен корреляционный анализ с использованием пакета прикладных программ MINITAB [242].

Более информативной будет информация, если ее данные преобразовать путем вычисления коэффициента детерминации $D = r^2_{xy} \times 100\%$ [181, 235, 242, 261, 264, 326].

Корреляционный анализ позволил также установить «вклад» каждого фактора в формирование других показателей расширенной гемограммы периферической крови у детей, угрожаемых по развитию заболевания с лимфопролиферативным синдромом.

Для связи средней силы $9\% \leq D \leq 47,6\%$, а все остальные значения относятся или к малой (менее 9%), или к большой (более 47,6%) корреляционной связи [181, 235, 242, 261, 264, 326].

Для разработки критериев прогнозирования риска развития у детей

заболеваний с лимфопролиферативным синдромом применен байесовский метод и последовательный анализ Вальда с расчетом меры Кульбака I(Xi) [181, 235, 242, 261, 264, 326]:

$$I(Xi) = ПК(xi) \times ½ \times (P(xi/A) – P(xi/B)); \quad (2.28)$$

где I(Xi) – мера информативности признака, P (xi/A) и P (xi/B) – вероятность признаков A и B, каждая из которых в полной группе событий равна 1.

Информативность всего признака xj равна сумме информативностей его диапазонов:

$$I(xj) = \Sigma I(xij); \quad (2.29)$$

По каждому фактору был рассчитан коэффициент относительного правдоподобия (К) и прогностический коэффициент (ПК).

Коэффициент относительного правдоподобия (К) рассчитывался по отношению к группе здоровых детей, как относительный риск. Рассчитанные I(xi) и ПК, как в случае наличия факторов риска развития у детей заболеваний с лимфопролеферативным синдромом, так и в случае их отсутствия, подвергались математическому ранжированию.

Выбор прогностического ответа основывался на сравнении суммы значений ПК, имеющихся у больного факторов риска (интегральный ПК) с прогностическими границами.

Для удобства вычислений использовались не сами отношения, а их десятичные логарифмы, умноженные на число 10, далее округленные до 0,5 и выраженные в баллах:

$$ПК(xi) = 10\lg P(x1/A) / P(x1/B); \quad (2.30)$$

Пороговые значения для принятия решения устанавливались по формуле:

$$\text{порог } A = 10\lg(1–\alpha) / \beta; \quad (2.31)$$

$$\text{порог } B = 10\lg(\alpha/1–\beta); \quad (2.32)$$

где a – ошибка 1-го рода или ложная диагностика состояния B, когда в действительности у больного состояние A;

β – ошибка 2-го рода – просмотр состояния B и ошибочное установление состояния A, когда в действительности у больного состояние B; P(A) и P(B) –

априорные вероятности (частоты) состояний А и В среди больных [181, 235, 242, 261, 264, 326].

Тогда алгоритм прогнозирования риска развития заболеваний с лимфопролиферативным синдромом имеет следующий вид:

$10\lg\alpha/(1-\beta)<10\lg P(A)/P(B)+ПК(x1)+ПК(x2)+ПК(xi)<10\lg(1-\alpha)/B;$ (2.33).

Объединение в единую систему факторов, достоверно влияющих на развитие заболеваний с лимопролиферативным синдромом у детей, позволило их ранжировать и определить, как критерии прогнозирования риска развития первичной формы ЭБВИ, РРЗ, АДВИ. Значимость каждого фактора для прогноза определяется количеством баллов.

После завершения анализа информативности и прогностической значимости факторов риска разрабатывались прогностическая шкала и критерии степени риска РР и ПР вероятности риска развития заболевания с лимфопролиферативным синдромом – высокая (> 75%), средняя (50–75%) и низкая (< 50%) [181, 235, 242, 261, 264, 326].

Сумма баллов соотносится с вероятностью риска развития лимфопролиферативного синдрома у детей при первичной форме ЭБВИ, РРЗ и АДВИ для каждого ребенка: высокий риск (> 75%) 70–93 баллов, средний риск (50–75%) – 45–69 баллов и низкой риск (< 50%) – менее 45 баллов. Высокий риск (неблагоприятный прогноз) определяется у детей с интегральным ПК 8–15 (9 и более баллов); средний риск – от 7 до 4 (5–8 баллов); низкий риск – менее 4 (менее 3 баллов) [181, 235, 242, 261, 264, 326].

С целью определения адекватности моделей прогнозирования использовали ROC–анализ (ROC – Receiver Operating Characteristic) с построением соответствующих кривых и расчётом показателя площади под кривыми (AUROC, area under the ROC–curve). ROC–кривые представляют собою график зависимости истинно положительных от ложноположительных решений, получаемых при оценке результатов исследования [181, 235, 242, 261, 264, 326].

При анализе ROC–кривых придерживались следующего принципа: чем ближе к левому верхнему углу координатной сетки расположена кривая, тем

выше информативность исследуемого метода диагностики или лучше качество системы отображения данных. Если кривая прилежит к диагонали (или совпадает с ней), то информативность метода ничтожна. Необходимо отметить, в качестве истинно положительных решений может выступать критерий «чувствительность», а в качестве ложноположительного – критерий «1», специфичность. В качестве оптимальных порогов отсечения были выбраны значения ROC–кривой, обладающие максимальной суммой чувствительности (Se) и специфичности (Sp). Качество построенных моделей оценивали по их чувствительности и специфичности, рассчитывали 95% доверительного интервала (ДИ) показателей [181, 235, 242, 261, 264, 326].

Индивидуальный риск развития заболевания также определялся показателем отношения шансов, представленных в виде отношения шансов (ОШ) и 95% ДИ; при ОШ более 1,0 шансы возрастают, при ОШ менее 1,0 – убывают [181, 235, 242, 261, 264, 326].

Первичная медицинская информация (история болезни, результаты лабораторных исследований, индексы расширенной гемограммы, показатели клеточного и гуморального иммунитета, провосполительных и противовоспалительных интерлейкинов) формализовалась, проверялась и заносилась в компьютерную базу данных [181, 242, 261, 264, 326]. Математическая и статистическая обработка результатов исследования проводилась на ПЭВМ Pentium 4 с использованием программных пакетов Excel XP (фирма-производитель Microsoft Corp., США) и STATISTICA 6,0 (фирма-производитель StatSoft Ins., США) [242, 261, 264, 326].

Для параметрических показателей осуществляли расчет среднего арифметического (M), ошибки средней (m), дисперсии (σ^2) и доверительного интервала ($M \pm 2\sigma^2$). Для каждого показателя проверяли соответствие распределения нормальному закону с использованием коэффициентов асимметрии и эксцесса. Попарную проверку достоверности отличий значений параметров между основной, контрольной и исследуемыми группами осуществляли t-критерием Стьюдента (t) для независимых выборок. Критерий

Стьюдента использовался лишь для нормально распределенных показателей. Если распределение данных в изучаемых выборках отличалось от нормального, применяли непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$ [242, 261, 264, 326].

Для анализа связи между параметрическими показателями использовали методы корреляционного и регрессионного анализа. Связь между параметрами считалась сильной при значениях коэффициента корреляции (r Пирсона) превышающим 0,6; слабой – менее 0,3. Оценка значимости корреляционной зависимости осуществлялась согласно стандартным методам статистического анализа [242, 261, 264, 326].

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) [242, 261, 264, 326].

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. Достоинство такого анализа состоит в том, что выявляется относительная роль (доля) каждого исследуемого показателя в формировании общего уровня реактивного потенциала организма.

С целью сравнения качества ранней дифференциальной диагностики первичной формы ЭБВИ, РРЗ и АДВИ у детей в возрасте от 1 года до 18 лет при использовании различных альтернативных диагностических систем (индексов периферической крови) использовали метод анализа ROC–кривых –

операционных кривых наблюдателя (Receiver Operation Characteristic curves). Данный метод достаточно широко применяется в современной доказательной медицине. Индивидуальный риск развития заболевания также определялся показателем отношения шансов представлен в виде отношения шансов (ОШ) И 95% доверительного интервала (ДИ); при ОШ более 1,0 шансы возрастают, при ОШ менее 1,0 – убывают [242, 261, 264, 326].

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 [242, 261, 264, 326].

ГЛАВА 3.
РЕТРОСПЕКТИВНАЯ ОЦЕНКА НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ФАКТОРОВ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ КАК КРИТЕРИЕВ ВНЕСЕНИЯ ДЕТЕЙ В ГРУППУ РИСКА ПО РАЗВИТИЮ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

3.1. Влияние перенесенных матерями заболеваний различного генеза на развитие инфекционных заболеваний у детей

Областью медицины, в которой отношение к ЭБВИ остается неоднозначным, является акушерство. Так герпесвирусам принадлежит одно из первых мест среди этиологических факторов мертворождаемости, самопроизвольных выкидышей, преждевременных родов и младенческой смертности [27, 139, 456]. Влияние ВПГ 1, 2 типа и ЦМВ на течение беременности, перинатальное инфицирование плода общепризнано [27, 139, 456]. В тоже время значение ВЭБ в формировании акушерской патологии требует тщательного дальнейшего изучения.

При изучении эпидемиологических и физиологических аспектов состояния детей в периоде новорожденности установлено, что инфицированность ВЭБ женщин фертильного возраста приближается к 100%. Во время беременности на фоне гестационной иммуносупрессии создаются условия для более активной репликации вируса при первичной инфекции, реактивации хронической и, соответственно, перинатального инфицирования плода. У женщин с реактивацией хронической ЭБВИ фактором риска перинатального инфицирования плода является возраст старше 30 лет и хронический тонзиллит в анамнезе. Среди социальных факторов риска выделяют проживание в городе, что, вероятно, связано с экологической ситуацией, и курение матери. Наиболее значимым из биологических факторов риска перинатального инфицирования ВЭБ является осложненное течение беременности: хроническая фетоплацентарная недостаточность, гестоз первой, второй половины беременности, хроническая

внутриутробная гипоксия плода и, возможно, как следствие, обвитие пуповиной в родах [70, 347, 365, 416].

Для научного обоснования целесообразности ранней дифференциальной диагностики инфекционно–воспалительных заболеваний у детей, а также оптимизации терапии герпесвирусной инфекции, ретроспективно проанализировано состояние здоровья детей в периоде новорожденности и их матерей (архивный материал 336 историй родов и 336 историй развития детей). Оценено по шкале Апгар состояние 336 детей с учетом перенесенных заболеваний инфекционного и неинфекционного генеза, возраста матерей, характера течения беременности и родов, а также наличия перинатальных и неонатальных факторов, влиявших на организм.

Факторы инфекционного и неинфекционного генеза оказывают неблагоприятное влияние в онтогенезе на формирование органов и систем детей, что способствует развитию в последующей жизни синдрома дезадаптации. Влияние ранее перенесенных женщиной заболеваний на состояние здоровья детей представлено в таблице 3.1.

Согласно данным таблицы 3.1, из анамнеза жизни гестозы 1-ой половины беременности встречались у 34 (3,24%) матерей, родивших детей с оценкой по шкале Апгар 7–8 баллов, что несколько чаще, чем в группе (19 (1,81%)) матерей, родивших детей с оценкой по шкале Апгар 4–6 баллов и (8 (0,76%), $p < 0,05$) матерей, родивших детей с оценкой по шкале Апгар 1–3 балла.

Из анамнеза жизни гестозы 2-ой половины беременности встречались у 54 (5,15%) матерей, родивших детей с оценкой по шкале Апгар 7–8 баллов, что несколько чаще, чем у (5 (0,48%), $p < 0,05$) матерей, родивших детей с оценкой по шкале Апгар 9–10 баллов, чем у (21 (2,00%), $p < 0,05$) матерей родивших детей с оценкой по шкале Апгар 4–6 баллов и чем у (7 (0,67%), $p < 0,05$) матерей родивших детей с оценкой по шкале 1–3 балла.

Таблица 3.1 – Распределение детей с оценкой по шкале Апгар в зависимости от перенесенных матерями заболеваний (абс., %)

Характер патологии	Критерии	Оценка по шкале Апгар (баллы)							
		9 – 10		7 – 8		4 – 6		1 – 3	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Акушерская патология (n = 190)	Гестозы 1-ой половины беременности (n = 61)	–	–	34	3,24$^{\times}$	19	1,81$^{\times}$	8	0,76$^{\#}$
	Гестозы 2-ой половины беременности (n = 87)	5	0,48$^{\#}$	54	5,15	21	2,00*$^{\#\times}$	7	0,67$^{\#}$
	Изоиммунный конфликт (n = 34)	2	0,19$^{\#}$	23	2,19*$^{\times}$	8	0,76*$^{\#\times}$	1	0,10$^{\#}$
Соматическая патология (n = 235)	Анемия (n = 168)	11	6,55$^{\#\times}$	30	17,85*$^{\times}$	64	38,10*$^{\#}$	63	37,50*$^{\#}$
	Вегето–сосудистая дисфункция (n = 18)	–	–	6	0,57	5	0,48	7	0,67
	Миокардистрофия (n = 6)	–	–	5	0,48$^{\times}$	–	–	1	0,10$^{\#}$
	Хронический пиелонефрит (n = 76)	3	0,29$^{\#\times}$	33	3,15*$^{\times}$	24	2,29*	16	1,53*$^{\#}$
	Хронический ревматический процесс (n = 14)	1	0,10$^{\#}$	10	0,95*$^{\times}$	1	0,10$^{\#}$	2	0,19$^{\#}$
	Аппендектомия (n = 38)	1	0,10$^{\#}$	26	2,48*$^{\times}$	10	0,95*$^{\#\times}$	1	0,10$^{\#}$
Инфекционные болезни (n = 623)	Ангина (n = 141)	10	0,95$^{\#\times}$	64	6,11*$^{\times}$	42	4,01*	25	2,39*$^{\#}$
	Ветряная оспа (n = 102)	7	0,67$^{\#\times}$	46	4,39*$^{\times}$	32	3,05*	17	1,62*$^{\#}$
	Коклюш (n = 34)	4	0,38$^{\#\times}$	11	1,05*$^{\times}$	9	0,86*	10	0,95*
	Корь (n = 9)	1	0,10$^{\#}$	5	0,48*$^{\times}$	2	0,19$^{\#}$	1	0,10$^{\#}$
	ОРВИ (n = 153)	19	1,81$^{\#}$	54	5,15*$^{\times}$	57	5,44*$^{\times}$	23	2,19$^{\#}$
	Грипп (n = 184)	17	1,62$^{\#\times}$	126	12,02*$^{\times}$	38	3,63*$^{\#\times}$	3	0,29*$^{\#}$
Общее число болезней (n = 1048)		81	7,73$^{\#}$	526	50,19*$^{\times}$	295	28,15*$^{\times}$	146	13,93$^{\#}$
Число болезней на одну женщину		1,8	–	2,2	–	3,8	–	3,8	–

Примечание: * – показатели имели достоверно значимые отличия от аналогичных показателей группы 9–10 баллов при $p < 0,05$;

– показатели имели достоверно значимые отличия от аналогичных показателей группы 7–8 баллов при $p < 0,05$;

• – показатели имели достоверно значимые отличия от аналогичных показателей группы 4–6 баллов при $p < 0,05$;

× – показатели имели достоверно значимые отличия от аналогичных показателей группы 1–3 балла при $p < 0,05$.

Изоиммунный конфликт из анамнеза жизни встречался у 23 (2,19%) матерей, родивших детей с оценкой по шкале Апгар 7–8 баллов, что несколько чаще, чем у (2 (0,19%), p < 0,05) матерей, родивших детей с оценкой по шкале Апгар 9–10 баллов, чем у (8 (0,76%), p < 0,05) матерей, родивших детей с оценкой по шкале Апгар 4–6 баллов и чем у (1 (0,10%), p < 0,05) матерей, родивших детей с оценкой по шкале Апгар 1–3 балла.

Анемии из анамнеза жизни встречались у 11 (6,55%) матерей, родивших детей с оценкой по шкале Апгар 9–10 баллов и у 30 (17,85%) матерей, родивших детей с оценкой по шкале Апгар 7–8 баллов, что в 3,1 раза реже, чем у (64 (38,10%), p < 0,05) матерей, родивших детей с оценкой по шкале Апгар 4–6 баллов и у (63 (37,50%), p < 0,05) матерей, родивших детей с оценкой по шкале Апгар 1–3 балла.

Проявления вегето–сосудистой дисфункции в анамнезе жизни встречались примерно одинаково, как у 6 (0,57%) матерей, родивших детей с оценкой по шкале Апгар 7–8 баллов, так у (5 (0,48%)) матерей, родивших детей с оценкой по шкале Апгар 4–6 баллов и у (7 (0,67%)) матерей, родивших детей с оценкой по шкале Апгар 1–3 балла.

Проявления миокардиодистрофии в анамнезе жизни встречались у 5 (0,48%) матерей, родивших детей с оценкой по шкале Апгар 7–8 баллов, что в 4,8 раза чаще, чем у 1 (0,10%) матери, родившей ребенка с оценкой по шкале Апгар 1–3 балла (p < 0,05).

Хронический пиелонефрит был зафиксирован в анамнезе жизни примерно в равном количестве, как у 33 (3,15%) матерей, родивших детей с оценкой по шкале Апгар 7–8 баллов, так у (24 (2,29%)) матерей, родивших детей с оценкой по шкале Апгар 4–6 баллов и у (16 (1,53%)) матерей, родивших детей с оценкой по шкале Апгар 1–3 балла.

Хронический ревматический процесс был зафиксирован в анамнезе жизни у 10 (0,95%) матерей, родивших детей с оценкой по шкале Апгар 7–8 баллов, что в фактически в 9 раз чаще, чем у (1 (0,10%), p < 0,05) матерей, родивших детей с оценкой по шкале Апгар 9–10 баллов, с оценкой по шкале Апгар 4–6 баллов и с

оценкой по шкале Апгар 1–3 балла.

Аппендектомия была зафиксирована в анамнезе жизни у 26 (2,48%) матерей, родивших детей с оценкой по шкале Апгар 7–8 баллов, что в фактически в 2 раза чаще, чем у (10 (0,95%), $p < 0,05$) матерей, родивших детей с оценкой по шкале Апгар 4–6 баллов и в 2,5 раза чаще, чем у (1 (0,10%), $p < 0,05$) матерей, родивших детей с оценкой по шкале Апгар 9–10 баллов и с оценкой по шкале Апгар 1–3 балла.

В структуре заболеваемости женщин преобладали болезни инфекционной природы (Рисунок 3.1).

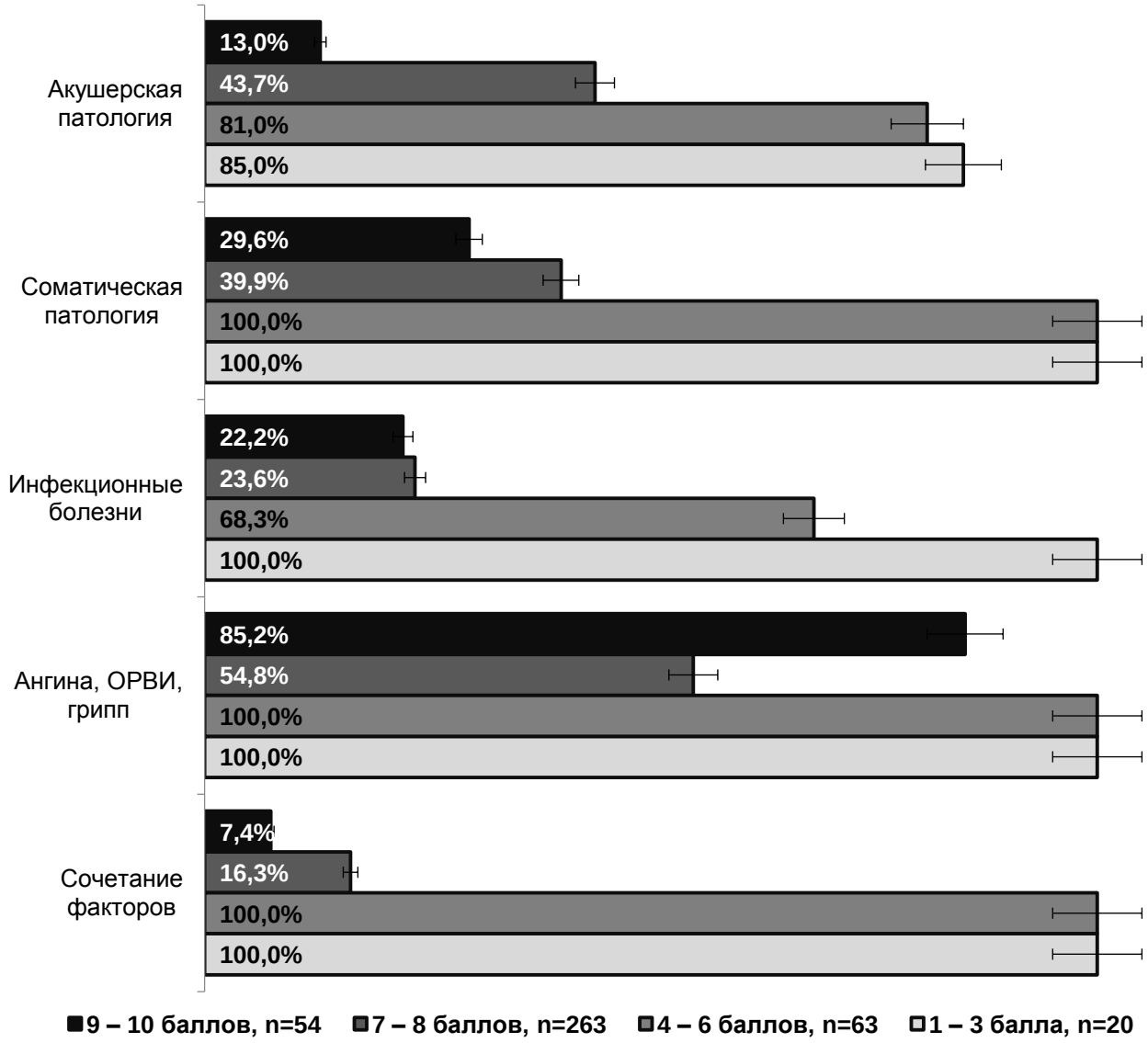


Рисунок 3.1 – Распределение детей, родившихся с различной оценкой по шкале Апгар, в зависимости от инфекционного анамнеза, соматической и акушерской патологии матерей (n = 336)

Ангина была зафиксирована в анамнезе жизни у 64 (6,11%) матерей, родивших детей с оценкой по шкале Апгар 7–8 баллов, что в фактически в 1,5 раза чаще, чем у (42 (4,01%), $p < 0,05$) матерей, родивших детей с оценкой по шкале Апгар 4–6 баллов и в 2,5 раза чаще, чем у (25 (2,39%), $p < 0,05$) матерей, родивших детей с оценкой по шкале Апгар 1–3 балла и в 6,4 раза больше, чем у (10 (0,95%), $p < 0,05$) матерей, родивших детей с оценкой по шкале Апгар 9–10 баллов.

Ветрянная оспа была зафиксирована в анамнезе жизни у 46 (4,39%) матерей, родивших детей с оценкой по шкале Апгар 7–8 баллов, что в фактически в 1,5 раза чаще, чем у (32 (3,05%), $p < 0,05$) матерей, родивших детей с оценкой по шкале Апгар 4–6 баллов и в 2,5 раза чаще, чем у (17 (1,62%), $p < 0,05$) матерей, родивших детей с оценкой по шкале Апгар 1–3 балла и в 4,0 раза больше, чем у (7 (0,67%), $p < 0,05$) матерей, родивших детей с оценкой по шкале Апгар 9–10 баллов.

Коклюш был зафиксирован в анамнезе жизни у 11 (1,05%) матерей, родивших детей с оценкой по шкале Апгар 7–8 баллов, что в фактически также, как и в группе у (9 (0,86%)) матерей, родивших детей с оценкой по шкале Апгар 4–6 баллов также, как и в группе у (10 (0,95%)) матерей, родивших детей с оценкой по шкале Апгар 1–3 балла и также, как и в группе у (4 (0,38%)) матерей, родивших детей с оценкой по шкале Апгар 9–10 баллов.

Корь была зафиксирована в анамнезе жизни у 5 (0,48%) матерей, родивших детей с оценкой по шкале Апгар 7–8 баллов, что в фактически также, как и в группе у (2 (0,19%)) матерей, родивших детей с оценкой по шкале Апгар 4–6 баллов также, как и в группе у (1 (0,10%)) матерей, родивших детей с оценкой по шкале Апгар 1–3 балла и с оценкой по шкале Апгар 9–10 баллов.

ОРВИ была зафиксирована в анамнезе жизни у 54 (5,15%) матерей, родивших детей с оценкой по шкале Апгар 7–8 баллов, что в фактически также, как и в группе у (57 (5,44%)) матерей, родивших детей с оценкой по шкале Апгар 4–6 баллов, что в 2,5 раза чаще, чем в группе у (23 (2,19%)) матерей, родивших детей с оценкой по шкале Апгар 1–3 балла и в 2,8 раза чаще, в группе у

(19 (1,81%)) матерей, родивших детей с оценкой по шкале Апгар 9–10 баллов.

Грипп был зафиксирована в анамнезе жизни у 126 (12,02%) матерей, родивших детей с оценкой по шкале Апгар 7–8 баллов, что в 3,3 раза чаще, чем в группе у (38 (3,63%), $p < 0,05$) матерей, родивших детей с оценкой по шкале Апгар 4–6 баллов, что в 7,4 раза чаще, чем в группе у (17 (1,62%), $p < 0,05$) матерей, родивших детей с оценкой по шкале Апгар 9–10 баллов и значительно чаще, чем в группе у (3 (0,29%), $p < 0,05$) матерей, родивших детей с оценкой по шкале Апгар 1–3 балла.

Частота встречаемости общего числа болезней из расчета на одну женщину, зафиксированных в анамнезе жизни, составил 3,8, как в группе у матерей, родивших детей с оценкой по шкале Апгар 4–6 баллов, так и в группе матерей, родивших детей с оценкой по шкале Апгар 1–3 балла, что значительно чаще, чем в группе (2,2) у матерей, родивших детей с оценкой по шкале Апгар 7–8 баллов, и в группе (1,8) у матерей, родивших детей с оценкой по шкале Апгар 9–10 баллов ($p < 0,05$).

Таким образом, общее число болезней у матерей, родивших детей с оценкой по шкале Апгар 9–10 баллов составило 81 (7,73%) случай ($p < 0,05$); с оценкой по шкале Апгар 7–8 баллов – 526 (50,19%) случев; с оценкой по шкале Апгар 4–6 баллов – 295 (28,15%) случев ($p < 0,05$), с оценкой по шкале Апгар 1–3 балла – 146 (13,93%) случаев ($p < 0,05$), а число перенесенных болезней в среднем на одну женщину – соответственно 1,8, 2,2, 3,8 и 3,8, то есть чаще болели женщины, родившие детей с оценкой по шкале Апгар 4–6 баллов и 1–3 балла ($p < 0,05$).

3.2. Выявление зависимости между особенностями течения беременности и родов и риском развития инфекционных заболеваний у детей

Триггеры к состоянию здоровья у детей можно получить из характеристик здоровья матерей, перинатальных и неонатальных факторов. Период новорожденности – один из важнейших критических периодов жизни человека, в течение которого происходит адаптация организма ребенка к условиям жизни

после рождения. Скорость преобразований различных функциональных систем организма в периоде новорожденности не имеет себе равных ни в одном из последующих возрастных этапов. От скорости осуществления адаптивных реакций новорожденного, в связи с переходом в принципиально новые условия окружающей среды, зависит степень физиологической полноценности в постнатальном онтогенезе. На тяжесть развития неблагоприятных событий влияет много факторов: возраст, наличие соматической, инфекционно-воспалительной и акушерской патологии у матери, различных заболеваний вирусно-бактериальной природы, признаков морфофункциональной незрелости, нарушений метаболизма и иммунологической недостаточности организма [5, 12, 27, 45, 70, 347, 365].

В удовлетворительном состоянии родилось 30 (8,93%) ребенка. Кожные покровы лица, туловища, конечностей розовой окраски. Крик громкий, дыхание равномерное, глубокое с частотой дыханий 50,0±4,5 в минуту. Сердечная деятельность ритмичная, частота сердечных сокращений (ЧСС) 132,0±2,7 ударов в минуту. Мышечный тонус незначительно снижен, рефлекторная возбудимость на введение носового катетера и раздражение подошв в виде кашля, чихания, крика.

На 5-й минуте после рождения дыхание ровное, глубокое с частотой дыханий 46,0±5,3 в минуту. Кожные покровы лица, туловища, конечностей розовой окраски. ЧСС 123,0±4,8 ударов в минуту. Движения конечностей стали более активными, рефлекторная возбудимость на введение носового катетера и раздражение подошв сохранена. Состояние оценено по шкале Апгар в 9–10 баллов.

Состояние при рождении у 232 (69,05%) детей также было удовлетворительным. Кожные покровы лица, туловища, конечностей с акроцианозом. Крик громкий, дыхание ровное, глубокое с частотой дыханий 44,0±2,7 в минуту. ЧСС 132,0±5,1 ударов в минуту. Мышечный тонус значительно снижен, реакция на введение носового катетера в виде гримасы.

Через 5 минут после рождения сохранялся акроцианоз кожных покровов, крик громкий. Сердечная деятельность ритмичная с ЧСС 122,0±4,4 ударов в

минуту. Конечности в состоянии сгибания, рефлекторная возбудимость на введение носового катетера и раздражение подошв сохранена. Дыхание ровное, глубокое с частотой дыханий 42,0±3,3 в минуту. Состояние оценено по шкале Апгар в 7–8 баллов.

Нарушение состояния в момент рождения имели 58 (17,26%) детей. Сразу после рождения кожные покровы были цианотичными, крик отсутствовал, дыхание нерегулярное, брадипноэ – 34,0±3,4 дыханий в минуту. Деятельность сердца ритмичная, ЧСС 117,0±3,9 ударов в минуту. Отмечалось некоторое сгибание конечностей, реакция на введение носового катетера отсутствовала.

Спустя 5 минут кожные покровы имели розовую окраску с акроцианозом, дыхание не регулярное с частотой дыханий 42,0±2,9 в минуту. ЧСС 114,0±3,2 ударов в минуту. Мышечный тонус снижен, рефлекторная возбудимость на введение носового катетера и раздражение подошв проявилась гримасой. Состояние по шкале Апгар было оценено в 4–6 баллов.

В тяжелом состоянии родилось 16 (4,76%) детей. Дыхание на 1-й минуте после рождения отсутствовало, выраженный общий цианоз кожных покровов, брадикардия – 76,0±5,4 ударов в минуту. Гипотония конечностей – свисают, реакции при раздражении на введение носового катетера и раздражение подошв отсутствуют.

После проведенных реанимационных мероприятий на 5-й минуте жизни появилось нерегулярное дыхание частотой до 24,0±3,2 в минуту. Цианоз кожных покровов сохранялся, мышечный тонус снижен, рефлекторная возбудимость в виде гримасы. Состояние этих новорожденных оценено по шкале Апгар в 1–3 балла.

Данные свидетельствующие о влиянии возраста беременных на состояние детей при рождении представлены в таблице 3.2.

Таблица 3.2 – Распределение детей, родившихся с различной оценкой по шкале Апгар, в зависимости от возраста родильниц (абс., %)

Паритет родов	Оценка по шкале Апгар (баллы)	Возраст родильниц (лет)							
		15 – 17		18 – 24		25 – 34		35 – 44	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Первородящие женщины (n = 184)	9 – 10	2	6,67	12	11,65	3	7,50	1	9,09
	7 – 8	11	36,67	68	66,02	25	62,50	5	45,45
	4 – 6	12	40,00$^{\#}$	19	18,45*$^{\times}$	10	25,00	4	36,36$^{\#}$
	1 – 3	5	16,66$^{\#}$	4	3,88*$^{\times}$	2	5,00*	1	9,09$^{\#}$
Всего		30	100	103	100	40	100	11	100
Повторнородящие женщины (n = 152)	9 – 10	–	–	5	8,77*	12	20,00*$^{\#}$	3	8,57*
	7 – 8	–	–	36	63,16*	39	65,00*	21	60,00*
	4 – 6	–	–	13	22,81*	7	11,67*$^{\#}$	5	14,29*
	1 – 3	–	–	3	5,26*$^{\times}$	2	3,33*$^{\times}$	6	17,14*$^{\#\bullet}$
Всего		–	–	57	100	60	100	35	100
Детей всего		30		160		100		46	

Примечание: * – показатели имели достоверно значимые отличия от аналогичных показателей группы 15 – 17 лет при $p < 0,05$;
– показатели имели достоверно значимые отличия от аналогичных показателей группы 18 – 24 лет при $p < 0,05$;
• – показатели имели достоверно значимые отличия от аналогичных показателей группы 25 – 34 лет при $p < 0,05$;
× – показатели имели достоверно значимые отличия от аналогичных показателей группы 35 – 44 лет при $p < 0,05$.

Согласно данным таблицы 3.2, самое неблагоприятное течение беременности и родов имели первородящие женщины в возрасте 15–17 лет, о чем свидетельствует состояние детей, оцененное по шкале Апгар. У женщин данного возраста, детей с оценкой по шкале Апгар 9–10 баллов родилось 2 (6,67%) и 7–8 баллов – 11 (36,67%), с оценкой по шкале Апгар 4–6 баллов родилось 12 (40,00%) детей ($p < 0,05$) и 1–3 балла – 5 (16,66%) ($p < 0,05$), то есть в 1,5 раза меньше, по сравнению с детьми, имеющими низкую оценку по шкале Апгар.

Более благоприятное течение беременности и родов имели первородящие женщины в возрасте от 18 до 24 лет, о чем свидетельствует состояние детей, оцененное по шкале Апгар. У женщин данного возраста, детей с оценкой по шкале Апгар 9–10 баллов родилось 12 (11,65%) и 7–8 баллов – 68 (66,02%), с оценкой по шкале Апгар 4–6 баллов родилось 19 (18,45%) детей и 1–3 балла – только 4 (3,88%), то есть в 3,5 раза больше, по сравнению с детьми, имеющими низкую оценку по шкале Апгар ($p < 0,05$) (Рисунок 3.2).

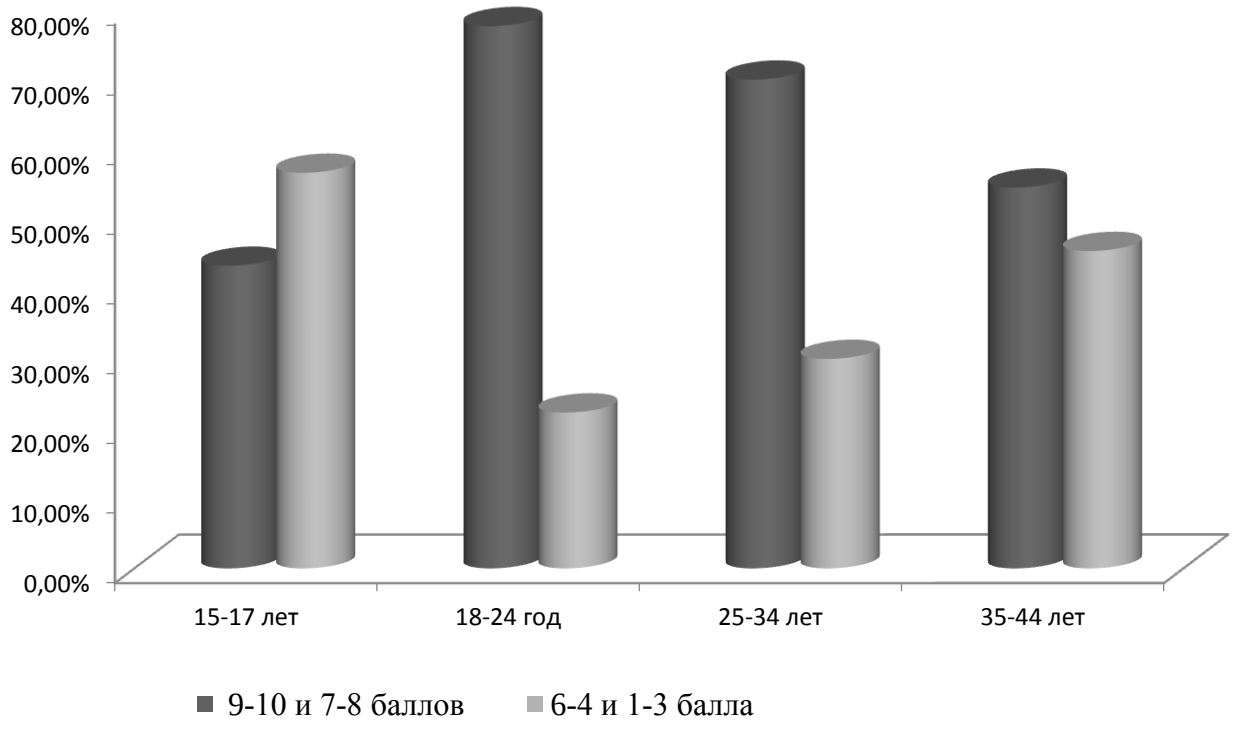


Рисунок 3.2 – Распределение детей с различной оценкой по шкале Апгар у первородящих женщин в зависимости от возраста (n = 336)

У первородящих женщин в возрасте 25–34 лет родилось детей с оценкой по шкале Апгар 9–10 баллов 3 (7,50%) и 7–8 баллов – 25 (62,50%), с оценкой по шкале Апгар 4–6 баллов родилось 10 (25,00%) детей и 1–3 балла – только 2 (5,00%), то есть в 3,0 раза больше, по сравнению с детьми, имеющими низкую оценку по шкале Апгар ($p < 0,05$).

У первородящих женщин в возрасте 35–44 лет родилось детей с оценкой по шкале Апгар 9–10 баллов 1 (9,09%) и 7–8 баллов – 5 (45,45%), с оценкой по шкале Апгар 4–6 баллов родилось 4 (36,36%) детей и 1–3 балла – только 1 (9,09%), то есть практически столько же детей, сколько и имеющими низкую оценку по шкале Апгар.

Течение беременности и родов у повторнодящих женщин имели свои особенности. Так, у женщин в возрасте от 18 до 24 лет, детей с оценкой по шкале Апгар 9–10 баллов родилось 5 (8,77%) и 7–8 баллов – 36 (63,16%), с оценкой по шкале Апгар 4–6 баллов родилось 13 (22,81%) детей и 1–3 балла – 3 (5,26%), то есть в 2,5 раза больше, по сравнению с детьми, имеющими низкую оценку по шкале Апгар ($p < 0,05$) (Рисунок 3.3).

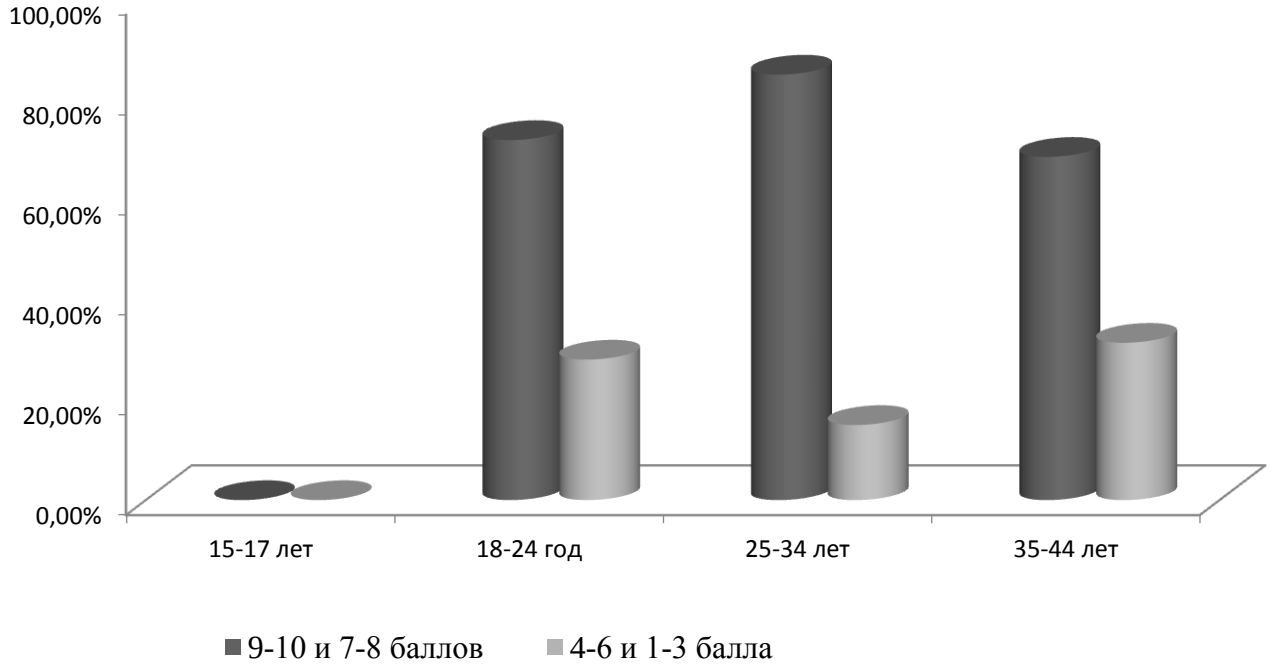


Рисунок 3.3 – Распределение детей с различной оценкой по шкале Апгар у повторнородящих женщин в зависимости от возраста (n = 336)

У повторнодящих женщин в возрасте 25–34 лет родилось детей с оценкой по шкале Апгар 9–10 баллов 12 (20,00%) и 7–8 баллов – 25 (65,00%), с оценкой по шкале Апгар 4–6 баллов родилось 7 (11,67%) детей и 1–3 балла – 2 (3,33%), то есть в 5,7 раза больше, по сравнению с детьми, имеющими низкую оценку по шкале Апгар ($p < 0,05$).

У повторнодящих женщин в возрасте 35–44 лет родилось детей с оценкой по шкале Апгар 9–10 баллов 3 (8,57%) и 7–8 баллов – 21 (60,00%), с оценкой по шкале Апгар 4–6 баллов родилось 5 (14,29%) детей и 1–3 балла – 6 (17,14%), то есть в 2,2 раза больше, по сравнению с детьми, имеющими низкую оценку по шкале Апгар ($p < 0,05$).

Больше всего детей рожденных с оценкой по шкале Апгар 1–3 балла наблюдалось у первородящих женщин в возрасте 15–17 лет, что составило 5 (16,66%) детей ($p < 0,05$) и у женщин в возрасте 35–44 лет – 1 (9,09%) ($p < 0,05$).

Менее всего детей рожденных с оценкой по шкале Апгар 1–3 балла наблюдалось у первородящих женщин в возрасте 18–24 лет и составило 4 (3,88%) ($p < 0,05$), у женщин в возрасте 25–34 лет – 3 (5,00%) случая.

Больше всего детей рожденных с оценкой по шкале Апгар 4–6 балла наблюдалось у первородящих женщин в возрасте 15–17 лет, что составило 12 (40,00%) детей ($p < 0,05$) и у женщин в возрасте 35–44 лет – 4 (36,36%) ($p < 0,05$).

Менее всего детей рожденных с оценкой по шкале Апгар 4–6 балла наблюдалось у первородящих женщин в возрасте 18–24 лет и составило 19 (18,45%) ($p < 0,05$), у женщин в возрасте 25–34 лет – 10 (25,00%) случая (Рисунок 3.4).

Таким образом, в группу высокого риска по рождению детей с оценкой по шкале Апгар 1–3 балла и 4–6 баллов попадают первородящие женщины в возрасте 15–17 лет и 35–44 лет и повторнородящие женщины в возрасте 35–44 лет.

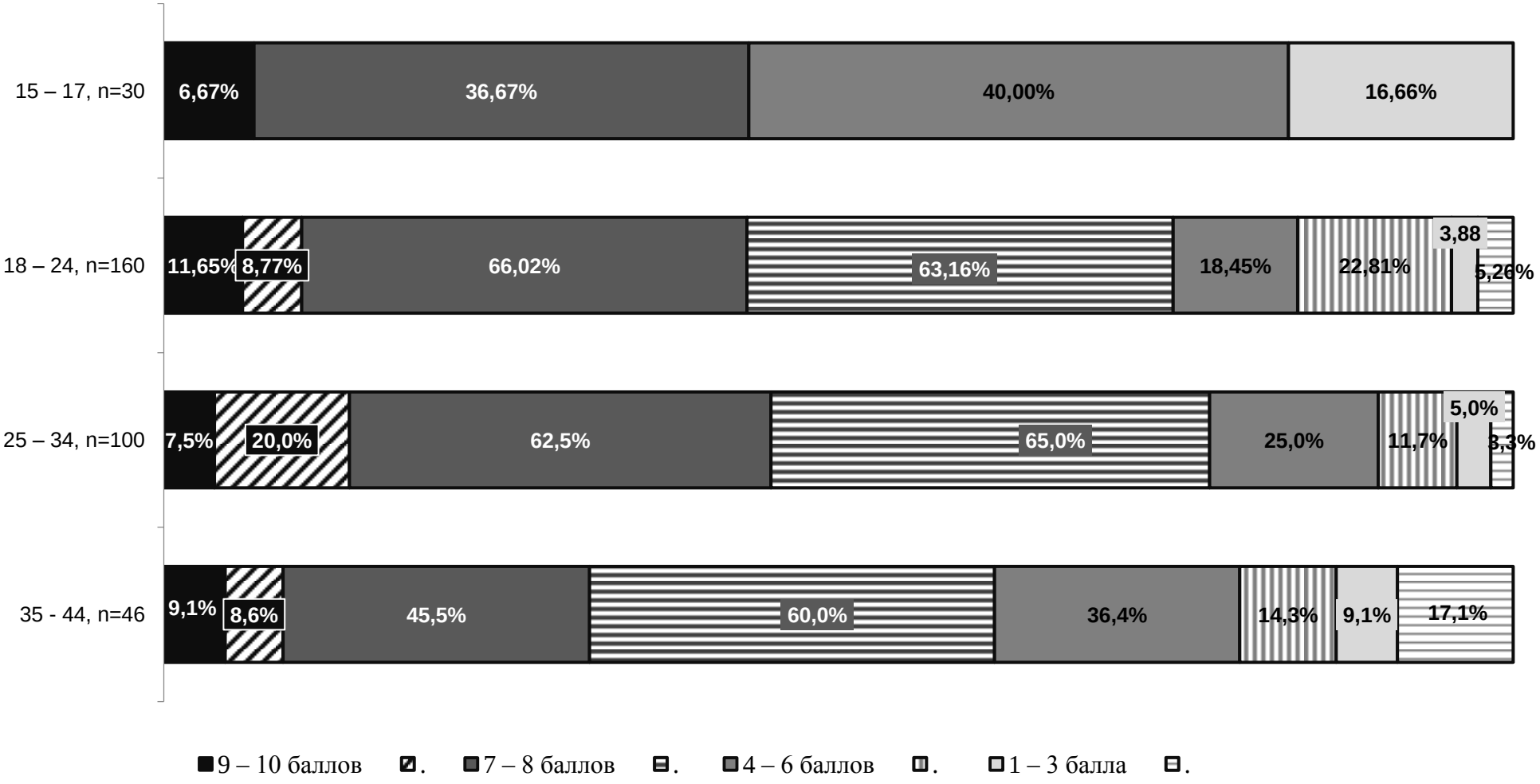


Рисунок 3.4 – Распределение детей, родившихся с различной оценкой по шкале Апгар, в зависимости от возраста и паритета родильниц (первородящие – сплошная заливка, повторнородящие – штрихованая) (n = 336)

Следовательно, проведенное исследование, подтверждает данные о том, что первые роды должны состояться у женщин в возрасте до 24 лет, повторные – до 34 лет. Этот возраст необходимо считать оптимальным для развития плода и исхода родов для ребенка. Так, оптимальным для первородящих женщин считается возраст 22–25 лет, для повторнородящих – 22–34 года – «золотая середина», чаше обеспечивающий рождение здорового ребенка, что соответствует данным разных авторов [1, 8, 12, 45, 87].

На состояние детей в периоде новорожденности существенное влияние оказывают особенности течения беременности и характер родовой деятельности. Наиболее ощутимое влияние оказывают преждевременные и запоздалые роды, возникающие под влиянием специфических факторов – гормональных сдвигов, обусловленных экстрагенитальной и инфекционной патологией, что соответствует данным разных авторов [1, 8, 114, 144, 181, 228, 229].

Особенности течения беременности и родов у обследованных пациентов представленные в таблице 3.3.

Согласно данным таблицы 3.3, в результате нормальных родов 28 (10,18%) детей родилось с оценкой по шкале Апгар 9–10 баллов и 226 (82,18%) детей родилось с оценкой по шкале Апгар 7–8 баллов, что в 12 раз больше, чем (21 (7,64%), $p < 0,05$) детей, имевших оценку по шкале Апгар 4–6 балла и 1–3 балла.

В результате преждевременных родов родилось 14 (38,88%) детей с оценкой по шкале Апгар 7–8 баллов, что в 1,6 раза меньше, чем (22 (61,12%), $p < 0,05$) детей, имевших оценку по шкале Апгар 4–6 балла и 1–3 балла.

В результате запоздалых родов 15 (60,00%) детей родилось с оценкой по шкале Апгар 4–6 балла, что 7,5 раз больше, чем (2 (8,00%), $p < 0,05$) детей, имевших оценку по шкале Апгар 9–10 баллов и в 2,5 раза больше, чем (6 (24,00%), $p < 0,05$) детей, имевших оценку по шкале Апгар 7–8 баллов.

В результате стремительных родов родилось 11 (42,31%) детей, имевших оценку по шкале Апгар 4–6 балла и 1–3 балла, что в 1,4 раза меньше, чем (15 (57,69%), $p > 0,05$) детей, с оценкой по шкале Апгар 9–10 балла и 7–8 баллов.

Таблица 3.3 – Распределение детей с различной оценкой по шкале Апгар в зависимости от особенностей течения беременности и родов (абс., %)

Критерии	Оценка по шкале Апгар (баллы)							
	9 – 10		7 – 8		4 – 6		1 – 3	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Роды нормальные (n = 275)	28	10,18#×	226	82,18*×	21	7,64#×	–	–
Преждевременные роды (n = 36)	–	–	14	38,88*	11	30,56*	11	30,56*
Запоздалые роды (n = 25)	2	8,00#	6	24,00*×	15	60,00*#×	2	8,00*#
Стремительные роды (n = 26)	7	26,92×	8	30,77×	9	34,62×	2	7,69*#
Слабость родовой деятельности (n = 23)	8	34,78×	10	43,48×	3	13,04*#	2	8,70*#
Преждевременное излитие околоплодных вод (n = 36)	5	13,89#×	18	50,00*×	12	33,33*×	1	2,78*#
Раннее излитие околоплодных вод (n = 40)	5	12,50#×	27	67,50*×	7	17,50*#×	1	2,50*#
Запоздалое вскрытие околоплодных вод, пузыря (n = 22)	4	18,18×	7	31,82×	10	45,45*×	1	4,55*#
Дефекты плаценты (n = 20)	3	15,00#×	14	70,00*	2	10,00#×	1	5,00*#
Тазовое предлежание плода (n = 15)	–	–	9	60,00*×	4	26,67*#×	2	13,33*#
Кесарево сечение (n = 10)	–	–	2	20,00*×	8	80,00*#×	–	–
Акушерские щипцы (n = 8)	–	–	3	37,50*×	5	62,50*×	–	–
Внутриматочные вмешательства (n = 14)	–	–	2	14,29*×	10	71,42#×	2	14,29*#
Обвитие пуповины вокруг шеи у плода (n = 50)	5	10,00#	27	54,00*×	15	30,00#×	3	6,00#
Роды травматические для матери (n = 49)	–	–	38	77,55*×	9	18,37*#×	2	4,08*#
Общее число осложнений (n = 357)	39	10,92#	185	51,82*×	112	31,37*×	21	5,88#
Количество осложнений на одного ребенка	1,3		0,70		2,87		5,25	

Примечание: * – показатели имели достоверно значимые отличия от аналогичных показателей группы 9–10 баллов при $p < 0,05$;

– показатели имели достоверно значимые отличия от аналогичных показателей группы 7–8 баллов при $p < 0,05$;

• – показатели имели достоверно значимые отличия от аналогичных показателей группы 4–6 баллов при $p < 0,05$;

× – показатели имели достоверно значимые отличия от аналогичных показателей группы 1–3 балла при $p < 0,05$.

При слабости родовой деятельности родилось 18 (78,26%) детей, с оценкой по шкале Апгар 9–10 балла и 7–8 баллов, что чаще в 3,6 раза, чем (5 (21,74%), ($p < 0,05$)) детей, имевших оценку по шкале Апгар 4–6 балла и 1–3 балла.

В родах при преждевременном излитии околоплодных вод родилось 23 (63,89%) детей с оценкой по шкале Апгар 9–10 балла и 7–8 баллов, что в 1,8 раза больше, чем (13 (36,11%), ($p > 0,05$)) детей, имевших оценку по шкале Апгар 4–6 балла и 1–3 балла.

В родах при раннем излитии околоплодных вод родилось 32 (80,00%) детей с оценкой по шкале Апгар 9–10 балла и 7–8 баллов, что чаще в 4,0 раза, чем детей (8 (20,00%), $p < 0,05$), имевших оценку по шкале Апгар 4–6 балла и 1–3 балла.

В родах с запоздалым вскрытием околоплодных вод родилось 11 (50,00%) детей с оценкой по шкале Апгар 9–10 баллов и 7–8 баллов, также, как и 11 (50,00%) детей, имевших оценку по шкале Апгар 4–6 баллов и 1–3 балла.

Дефекты плаценты были выявлены в родах у 3 (15,00%) детей, имевших оценку по шкале Апгар 4–6 баллов и 1–3 балла, что реже в 5,7 раз, чем у (17 (85,00%), $p < 0,05$) детей, рожденных с оценкой по шкале Апгар 9–10 баллов и 7–8 баллов.

С тазовым предлежанием было рождено 6 (40,00%) детей, имевших оценку по шкале Апгар 4–6 баллов и 1–3 балла, что в 1,5 раза реже, чем у 9 (60,00%) детей, рожденных с оценкой по шкале Апгар 9–10 баллов и 7–8 баллов.

С помощью кесарево сечения рождено 8 (80,00%) детей, имевших оценку по шкале Апгар 4–6 баллов, что в 4 раза чаще, чем у (2 (20,00%), $p < 0,05$) детей, рожденных с оценкой по шкале Апгар 9–10 баллов и 7–8 баллов.

Применение в родах акушерских щипцов, в случаях при рождении (5 (62,50%)) детей с оценкой по шкале Апгар 4–6 баллов, зафиксировано в 1,67 раза чаще, чем у (3 (37,50%)) детей, рожденных с оценкой по шкале Апгар 7–8 баллов.

Внутриматочные вмешательства у матерей в родах были зафиксированы при рождении 10 (71,42%) детей с оценкой по шкале Апгар 4–6 баллов, что в 5 раз чаще, чем (2 (14, 29%), $p < 0,05$) детей, рожденных как с оценкой по шкале Апгар

1–3 балла, так и с оценкой по шкале Апгар 7–8 баллов.

Обвитие пуповины вокруг шеи внутриутробно было отмечено у 5 (10,00%) детей, рожденных с оценкой по шкале Апгар 9–10 баллов, у 27 (54,00%) детей, рожденных с оценкой по шкале Апгар 7–8 баллов, у 15 (30,00%) детей, рожденных с оценкой по шкале Апгар 4–6 баллов и у 3 (6,00%) детей, рожденных с оценкой по шкале Апгар 1–3 балла.

При травматических для матери родах, рождалось 38 (77,55%) детей с оценкой по шкале Апгар 7–8 баллов, что в 3,5 раза больше по сравнению с количеством (9 (18,37%), ($p < 0,05$)) детей, имевших оценку по шкале Апгар 4–6 баллов. Наличие данной особенности в родах у женщин, родивших детей с оценкой по Апгар 7–8 баллов, свидетельствует в большей степени о косвенном, а не о прямом влиянии травматизма матери на состояние новорожденного.

Общее число осложнений, которые могли бы повлиять на состояние здоровья детей в периоде новорожденности, составило 39 (10,92%) матерей, родивших детей с оценкой по шкале Апгар 9–10 баллов, 185 (51,82%) матерей ($p < 0,05$) родивших детей с оценкой 7–8 баллов, 112 (31,37%) матерей, родивших детей с оценкой 4–6 баллов и только 21 (5,88%) матерей ($p < 0,05$), родивших детей с оценкой по шкале Апгар 1–3 балла. Состояние здоровья детей в периоде новорожденности определяется факторами специфического и неспецифического характера, изменяющих состояние гомеостаза в организме женщины во время беременности и особенностями течения родов.

Таким образом, выявленные у матерей обследованных детей особенности течения беременности (тазовое предлежание плода, обвитие пуповины вокруг шеи у плода) и родов (преждевременные, запоздалые, стремительные роды; слабость родовой деятельности; преждевременное, или раннее излитие околоплодных вод; запоздалое вскрытие околоплодных вод; дефект плаценты; оперативная помощь (кесарево сечение, наложение акушерских щипцов, внутриматочные вмешательства); травматические для матери роды; с большим числом осложнений в родах), предрасполагают в последующем к риску развития инфекционных заболеваний.

Следовательно, перенесенные женщиной заболевания, особенно инфекционной природы, могут вызывать нарушения гомеостаза, сохраняющиеся длительное время. Эти изменения оказывают неблагоприятное влияние на течение беременности, родов, способствуя рождению детей с низкой оценкой по шкале Апгар, что соответствует литературным данным [8, 12, 45, 87, 228, 229, 233, 283].

По мнению многих авторов, существует зависимость между массой тела детей при рождении и оценкой по шкале Апгар с четко выраженным параллелизмом между этими показателями (Таблица 3.4).

Таблица 3.4 – Распределение детей в зависимости от оценки по шкале Апгар и массы их тела при их рождении (абс., %)

Масса тела при рождении (граммы)	Оценка по шкале Апгар (баллы)							
	9 – 10		7 – 8		4 – 6		1 – 3	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1500 – 2500	2	3,23$^{\times}$	12	4,55$^{\times}$	6	10,35*$^{\#}$	2	12,50*$^{\#}$
2501 – 3000	17	27,42	66	25,00	15	25,86	4	25,00
3001 – 3500	22	35,48	97	36,74	25	43,10	5	31,25
3501 – 4000	20	32,26	72	27,27	7	12,07*$^{\#}$	3	18,75
4001 и более	1	1,61$^{\#\times}$	17	6,44*	5	8,62*	2	12,50*
Всего:	62	–	264	–	58	–	16	–

Примечание: * – показатели имели достоверно значимые отличия от аналогичных показателей группы 9–10 баллов при $p < 0,05$;
– показатели имели достоверно значимые отличия от аналогичных показателей группы 7–8 баллов при $p < 0,05$;
• – показатели имели достоверно значимые отличия от аналогичных показателей группы 4–6 баллов при $p < 0,05$;
× – показатели имели достоверно значимые отличия от аналогичных показателей группы 1–3 балла при $p < 0,05$.

Согласно данным таблицы 3.4, нами выявлено, что низкая оценка по шкале Апгар 1–3 балла наиболее часто выявлялась у детей, имевших при рождении малую массу (менее 2500 грамм) тела. Количество новорожденных (2 (12,50%)) с массой тела менее 2500 грамм у матерей, родивших детей с оценкой 1–3 балла по

шкале Апгар, было в 3,9 раза больше по сравнению с группой новорожденных (2 (3,23%), ($p < 0,05$)) такой же массы тела, рожденных с оценкой по шкале Апгар 9–10 баллов, в 2,7 раза больше по сравнению с группой новорожденных (12 (4,55%), $p < 0,05$) такой же массы тела, рожденных с оценкой по шкале Апгар 7–8 баллов и в 1,2 раза больше по сравнению с группой новорожденных (6 (10,35%)) такой же массы тела, рожденных с оценкой по шкале Апгар 4–6 баллов.

Количество новорожденных (2 (12,50%), $p < 0,05$) с массой тела более 4001 грамм у матерей, родивших детей с оценкой 1–3 балла по шкале Апгар, было в 7,8 раз больше по сравнению с группой новорожденных (1 (1,61%)) такой же массы тела, рожденных с оценкой по шкале Апгар 9–10 баллов, в 1,9 раза больше по сравнению с группой новорожденных (17 (6,44%)) такой же массы тела, рожденных с оценкой по шкале Апгар 7–8 баллов и в 1,5 раза больше по сравнению с группой новорожденных (5 (8,62%)) такой же массы тела, рожденных с оценкой по шкале Апгар 4–6 баллов, что соответствует данным разных авторов [8, 12, 45, 87, 228, 229, 233, 283].

Количество новорожденных (7 (12,07%)) с массой тела 3501 – 4000 грамм у матерей, родивших детей с оценкой 4–6 балла по шкале Апгар, было в 2,8 раза меньше по сравнению с группой новорожденных (20 (32,26%), $p < 0,05$) такой же массы тела, рожденных с оценкой по шкале Апгар 9–10 баллов, в 2,1 раза меньше по сравнению с группой новорожденных (72 (27,27%), $p < 0,05$) такой же массы тела, рожденных с оценкой по шкале Апгар 7–8 баллов и в 0,5 раза больше по сравнению с группой новорожденных (3 (18,75%)) такой же массы тела, рожденных с оценкой по шкале Апгар 1–3 баллов

В раннем неонатальном периоде (первые 168 часов жизни) у 160 (47,62%) детей (61 (38,12%) доношенных и 99 (61,88%) недоношенных детей) наблюдалось повышение содержания общего билирубина в сыворотке крови, которая имела благоприятное течение (физиологическая – транзиторная желтуха). Желтуха у доношенных детей проявлялась окрашиванием кожных покровов на 3±0,2 день жизни. Признаки усиления распада – гемолиз эритроцитов и выраженная анемия отсутствовали, при глубокой пальпации границы печени и селезенки сохранялись

в пределах общепринятой возрастной нормы.

Желтуха у 38 (38,38%) недоношенных детей встречалась чаще, была более выраженной и сохранялась длительнее – до 3±0,2 недель, чем у доношенных детей. Окрашивание кожных покровов в желтый цвет достигало максимума на 5±0,2 день жизни. Выраженность повышения уровня билирубина в крови у недоношенных детей не зависела от массы тела при рождении, а находилась в прямой зависимости от степени зрелости плода и наличия заболеваний у матери в периоде беременности.

В последующие периоды жизни у недоношенных детей диагностированы различные заболевания инфекционной (41 (41,41%)) и неинфекционной (58 (58,59%)) природы. Пилоростеноз и обструкция кишечника выявлена в возрасте 4-х недель у 18 (18,18%) детей. Гипотиреоз с признаками недостаточной выработки гормонов щитовидной железы (отечность тканей, грубость голоса, сухость волос, повышение уровня холестерина крови, задержка процессов окостенения) диагностирован в 39 (39,39%) случаях. Врожденный вирусный гепатит В, С, В+С был выявлен – у 10 (10,10%) детей. Внутриутробная инфекция (ВУИ) зафиксирована в виде хламидиоза у 11 (11,11%) детей, ЦМВИ и ГВИ – у 15 (15,15%) и смешанная ВУИ – у 5 (5,05%) детей.

Изучение особенностей становления микрофлоры толстого кишечника у 76 (22,61%) детей на 1–2-й неделе жизни в зависимости от оценки по шкале Апгар позволило выявить прямую зависимость, а также значительные отличия в частоте возникновения затяжной непрямой гипербилирубинемии. Нарушения бактериальной флоры толстого кишечника определялись чаще в 1,7 раза у детей с оценкой по шкале Апгар 4–6 баллов по сравнению с детьми, которые имели более высокую оценку по шкале Апгар 7–8 баллов.

Данные клинического обследования детей в неонатальном периоде позволили установить, что количество инфекционно-воспалительных заболеваний (везикулопустулез, омфалит, гнойный конъюнктивит) среди обследованных было у 62 (18,45%) детей, рожденных с оценкой по шкале Апгар 4–6 баллов и у 58 (17,26%) детей, рожденных с оценкой по шкале Апгар 7–8 баллов ($p > 0,05$).

Следовательно, неблагоприятное влияние на состояние здоровья детей в периоде новорожденности и в последующих периодах жизни оказывают ряд факторов, среди которых возраст женщин – первые роды до 17 лет и старше 35 лет. Оптимальным для первородящих женщин является возраст 22–25 лет, а для повторно родящих – 22–34 лет. Немаловажное значение для рождения здорового ребенка имеют течение беременности и характер родов. Неблагоприятное влияние на состояние здоровья детей оказывают выявленные у их матерей особенности течения беременности (тазовое предлежание плода, обвитие пуповины вокруг шеи у плода, перенесенные анемии) и родов (преждевременные, запоздалые, стремительные роды; слабость родовой деятельности; преждевременное или раннее излитие околоплодных вод; запоздалое вскрытие околоплодных вод; дефект плаценты; оперативная помощь в родах (кесарево сечение, наложение акушерских щипцов, внутриматочные вмешательства); при травматических для матери родах; с большим числом осложнений в родах); а также масса тела новорожденного (менее 2500 грамм и более 4001 грамм) и перенесенные женщиной заболевания, особенно инфекционного генеза, в различные периоды жизни. Все вышеперечисленные факторы повышают в последующем риск развития инфекционных заболеваний у детей, так как способствуют развитию нарушений в системе гомеостаза, иммунологическом и гормональном статусе, микробиоцинозе и естественной резистентности организма у детей, что также отмечалось авторами в литературе [8, 12, 45, 87, 228, 229, 233, 283].

Вышеперечисленные результаты ретроспективной оценки неблагоприятного влияния ряда факторов на развитие плода и состояние детей периода новорожденности позволяют определить их в группу «риска» по развитию заболеваний различного генеза. Данных детей, следует оценивать, как детей высокой степени риска по развитию инфекционно-воспалительных заболеваний в последующие периоды жизни. Это требует оптимизации своевременной профилактики, диагностики и дифференциальной диагностики на ранних этапах заболеваний соматического и инфекционно–воспалительного характера у детей.

3.3. Ретроспективная оценка неблагоприятного влияния ряда факторов внутриутробного периода и периода новорожденности на развитие инфекционно-воспалительных заболеваний у детей, протекающих с лимфопролиферативным синдромом

Результаты мониторирования заболеваний, протекающих с лимфопролиферативным синдромом у 336 детей (2011–2019 гг.) в Донецкой области позволили выявить особенности течения болезни и трудности дифференциальной диагностики, способствующие гипо– или гипердиагностике.

В первую группу вошли 93 больных первичной формой ЭБВИ, во вторую группу – 167 больных РРЗ, в третью группу – 76 больных АДВИ. Контрольной группой сравнения явились 90 здоровых детей (группа здоровья I и II А) (Рисунок 3.5).

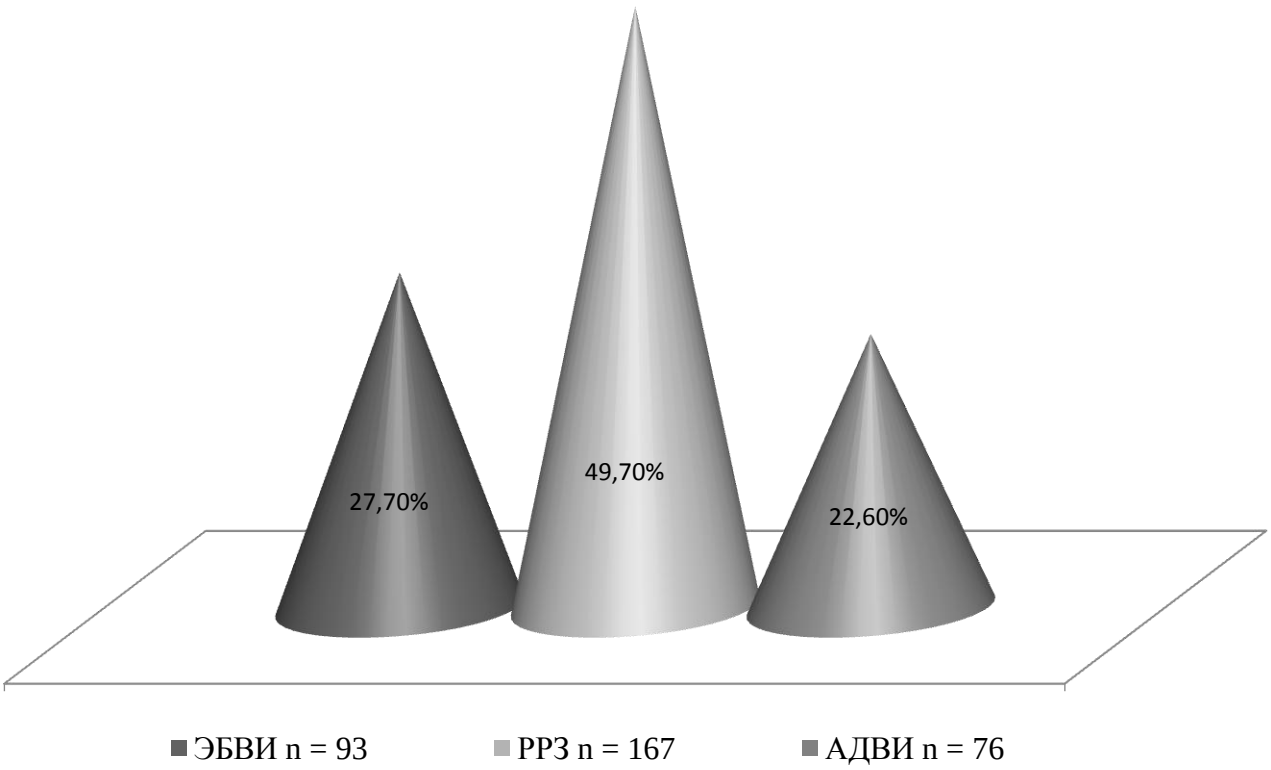


Рисунок 3.5 – Распределение вирусных инфекций, протекающих с лимфопролиферативным синдромом у обследованных детей (n = 336)

Половой состав детей и подростков приблизительно был одинаковым: детей мужского пола – 174 (51,79%) и женского – 162 (48,21%). Городские дети составили 312 (92,86%), сельские – 24 (7,14%). Доношенных детей было 305 (90,77%), недоношенных – 31 (9,23%). При отягощенной беременности и от патологических родов родилось 46 (13,69%) детей. В условиях родильного отделения городских и районных больниц на 3–5-й день жизни проведена БЦЖ – вакцинация 326 (97,02%) детям, позже 7-го дня жизни 10 (2,98%), из них по 1-му ребенку: на 8-й, 15-й, 16-й и 41-й день жизни. Пролонгация вакцинации у детей определялась перинатальным поражением ЦНС, морфофункциональной незрелостью, недоношенностью 2-ой степени.

Особенности течения беременности и родов у матерей детей с первичной формой ЭБВИ, РРЗ, АДВИ и здоровых детей (контрольная группа) представлены в таблице 3.5.

Согласно данным таблицы 3.5, детей имеющих первичную форму ЭБВИ, родилось от первой беременности 42 (45,16%), остальные – 51 (54,84%) от повторной беременности ($p < 0,05$). Роды срочные были у 84 (90,32%) женщин, преждевременные – у 9 (9,68%). Первые роды были у 58 (62,37%) женщин, вторые – у 24 (25,81%), третьи – у 11 (11,83%). Патологические роды наблюдались у 6 (6,45%) женщин ($p < 0,05$). Кесарево сечение было произведено у 4 (4,30%) женщин ($p < 0,05$). Дефект плаценты был выявлен у 10 (10,75%) женщин, преждевременная отслойка плаценты – у 3 (3,23%). Угроза прерывания беременности в разные сроки наблюдалась в 7 (7,53%) случаях.

Детей, имеющих РРЗ, родилось от первой беременности 80 (47,90%), остальные – 87 (52,10%) от повторной беременности. Роды срочные наблюдались у 120 (71,86%) женщин, преждевременные – у 22 (13,17%). Патологические роды были у 11 (6,59%) женщин ($p < 0,05$). Кесарево сечение произведено в 4 (2,40%) случаях. Угроза прерывания беременности наблюдалась у 15 (8,98%) женщин ($p < 0,05$).

Таблица 3.5 – Особенности течения беременности и родов у матерей детей с первичной формой ЭБВИ, РРЗ, АДВИ и контрольной группы (абс., %)

Критерии	ЭБВИ (n = 93)		РРЗ (n = 167)		АДВИ (n = 76)		Контрольная группа (n = 90)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Первая беременность	42	45,16	80	47,90	62	81,58	52	57,78
Повторная беременность	51	$54,84^{А}$	87	$52,10^{А}$	14	$18,42^{ЭРЗ}$	38	$42,22^{А}$
Роды срочные	84	90,32	120	71,86	71	93,42	80	88,88
Роды преждевременные	9	9,68	22	13,17	5	6,58	10	11,12
Роды патологические	6	$6,45^{З}$	11	$6,59^{З}$	4	$5,26^{З}$	2	$2,22^{ЭРА}$
Кесарево сечение	4	4,30	4	2,40	2	2,63	2	2,22
Угроза прерывания беременности	7	$7,53^{З}$	15	$8,98^{З}$	3	$3,95^{З}$	1	$1,11^{ЭРА}$
Анемия	53	$56,99^{З}$	85	$50,90^{З}$	30	39,47	18	$20,00^{ЭР}$
Астено–невротический синдром	8	$8,60^{З}$	17	$10,18^{З}$	7	$9,21^{З}$	3	$3,33^{ЭРА}$
ОРВИ	45	$48,39^{З}$	64	$38,32^{З}$	44	$57,89^{З}$	14	$15,56^{ЭРА}$
ЦМВИ	7	$7,53^{З}$	10	$5,99^{З}$	3	3,95	2	$2,22^{ЭР}$
Герпетическая инфекция	5	$5,38^{РЗ}$	2	$1,20^{Э}$	2	$2,63^{ЭРЗ}$	1	$1,11^{ЭРА}$

Примечание: ^{Э} – показатели имели достоверно значимые отличия от аналогичных показателей группы ЭБВИ при $p < 0,05$;

^{Р} – показатели имели достоверно значимые отличия от аналогичных показателей группы РРЗ при $p < 0,05$;

^{А} – показатели имели достоверно значимые отличия от аналогичных показателей группы АДВИ при $p < 0,05$;

^{З} – показатели имели достоверно значимые отличия от аналогичных показателей контрольной группы при $p < 0,05$.

Детей имеющих АДВИ, родилось от первой беременности 62 (81,58%), остальные – 14 (18,42%) от повторной беременности ($p < 0,05$). Роды срочные наблюдались у 71 (93,42%) женщин, преждевременные – у 5 (6,58%). Патологические роды были у 4 (5,26%) женщин ($p < 0,05$). Кесарево сечение произведено в 2 (2,63%) случаях. Угроза прерывания беременности в разные сроки наблюдалась в 3 (3,95%) случаях ($p < 0,05$).

Таким образом, во всех сравниваемых группах, от первой беременности родилось практически равное количество детей. От повторной беременности чаще (51 (54,84%)) были рождены дети, имеющие первичную форму ЭБВИ и (87 (52,10%)) дети с РРЗ. Роды срочные и преждевременные во всех сравниваемых группах наблюдались практически у равного количества матерей. Патологические роды чаще были зафиксированы во всех сравниваемых группах, по сравнению с группой здоровых детей (контрольная группа). Кесарево сечение чаще (4 (4,30%), $p < 0,05$) было произведено у матерей детей, имеющих первичную форму ЭБВИ. Угроза прерывания беременности в разные сроки чаще (7 (7,53%), $p<0,05$) наблюдалась у матерей детей, имеющих первичную форму ЭБВИ и (15 (8,98%), $p < 0,05$) детей с РРЗ, по сравнению с группой здоровых детей.

Матери детей, имеющих первичную форму ЭБВИ, во время беременности перенесли анемию в 53 (56,99%) случаях ($p < 0,05$). Астено–невротический синдром был выявлен у 8 (8,60%) женщин ($p < 0,05$). Во время беременности переболело ОРВИ 45 (48,39%) женщин ($p<0,05$), ЦМВИ – 7 (7,53%) ($p < 0,05$), герпетической инфекцией – 5 (5,38%) ($p < 0,05$) (Рисунок 3.6).

Матери детей, имеющих РРЗ, во время беременности перенесли анемию в 85 (50,90%) случаях ($p < 0,05$). Астено–невротический синдром был выявлен в 17 (10,18%) случаях ($p < 0,05$). Во время беременности переболело ОРВИ 64 (38,32%) женщин ($p<0,05$), ЦМВИ – 10 (5,99%) матерей ($p < 0,05$), герпетической инфекцией – 2 (1,20%).

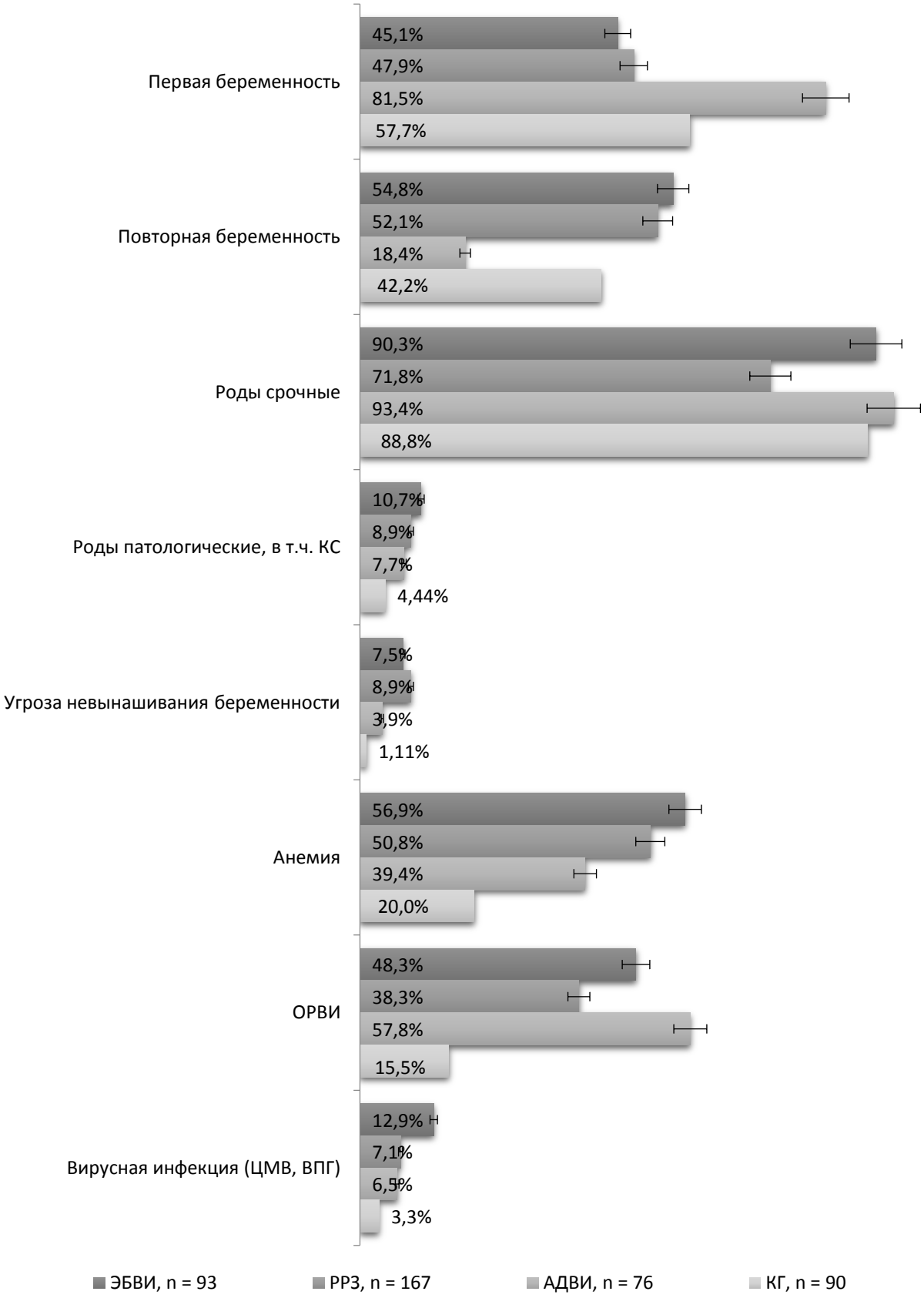


Рисунок 3.6 – Особенности течения беременности и родов у матерей, как предрасполагающие факторы риска развития у детей первичной формы ЭБВИ, РРЗ и АДВИ (n = 336)

Матери детей, имеющих АДВИ, во время беременности перенесли анемию в 30 (39,47%) случаях. Астено–невротический синдром был выявлен в 7 (9,21%) случаях ($p < 0,05$). Во время беременности переболели ОРВИ 44 (57,89%) женщин ($p < 0,05$), ЦМВИ – 3 (3,95%), герпетической инфекцией – 2 (2,63%) ($p < 0,05$).

Таким образом, во время беременности перенесли анемию чаще (53 (56,99%), $p < 0,05$) матери детей, имеющих первичную форму ЭБВИ и (85 (50,90%), $p < 0,05$) матери детей с РРЗ, по сравнению с группой матерей здоровых детей. Астено–невротический синдром был зафиксирован во всех сравниваемых группах практически у равного количества матерей, но значительно чаще, чем у матерей в контрольной группе. Во время беременности переболели ОРВИ чаще (44 (57,89%), $p < 0,05$) матери детей, имеющих АДВИ и (42 (45,16%), $p < 0,05$) матери детей имеющих первичную форму ЭБВИ. Во время беременности переболели ЦМВИ чаще (7 (7,53%), $p < 0,05$) матери детей, имеющих первичную форму ЭБВИ и (10 (5,99%), $p < 0,05$) матери детей с РРЗ, по сравнению с матерями контрольной группы. Во время беременности переболели герпетической инфекцией чаще (5 (5,38%), $p < 0,05$) матери детей, имеющих первичную форму ЭБВИ и (2 (2,63%), $p < 0,05$) матери детей с АДВИ, по сравнению с матерями в контрольной группе.

Особенности периода новорожденности у детей, имевших первичную форму ЭБВИ, РРЗ, АДВИ и здоровых детей представлены в таблице 3.6.

Согласно данным таблицы 4.2, у детей, имевших первичную форму ЭБВИ, была выявлена оценка по шкале Апгар 9–10 балов у 27 (29,03%) человек, 7–8 баллов – у 51 (54,84%) детей, 4–6 баллов – у 7 (7,53%) пациентов ($p < 0,05$), 1–3 балла – у 8 (8,60%).

Обвитие пуповины вокруг шеи зафиксировано у 15 (16,13%) детей ($p < 0,05$). Внутриутробная гипоксия плода была выявлена у 17 (18,28%) детей ($p < 0,05$).

Таблица 3.6 – Особенности периода новорожденности у детей, имевших первичную форму ЭБВИ, РРЗ, АДВИ и контрольной группы (абс., %)

Критерии	ЭБВИ (n = 93)		РРЗ (n = 167)		АДВИ (n = 76)		Контрольная группа (n = 90)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Оценка по шкале Апгар								
9–10 баллов	27	29,03	36	21,56	16	21,05	14	15,56
7–8 баллов	51	54,84	105	62,87	31	40,79	59	65,56
4–6 баллов	7	$7,53^{АЗ}$	14	8,38	23	$30,26^{ЭЗ}$	13	$14,44^{ЭА}$
1–3 баллов	8	8,60	12	7,19	6	7,89	4	4,44
Обвитие пуповиной	15	$16,13^{Р}$	9	$5,39^{ЭАЗ}$	17	$22,37^{Э}$	15	$16,67^{ЭР}$
Внутриутробная гипоксия плода	17	$18,28^{АЗ}$	16	$9,58^{А}$	3	$3,95^{Э}$	5	$5,56^{Э}$
Масса тела при рождении								
2500–3000 грамм	10	$10,75^{А}$	33	19,76	17	$22,37^{Э}$	11	12,22
3001–3500 грамм	42	45,16	90	53,89	43	56,58	43	47,78
3501–4000 грамм	25	$26,88^{А}$	26	$15,57^{З}$	9	$11,84^{ЭЗ}$	30	$33,33^{РА}$
4001 и более грамм	16	$17,20^{АЗ}$	18	10,78	7	$9,21^{Э}$	6	$6,67^{Э}$

Примечание: ^{Э} – показатели имели достоверно значимые отличия от аналогичных показателей группы ЭБВИ при $p < 0,05$;

^{Р} – показатели имели достоверно значимые отличия от аналогичных показателей группы РРЗ при $p < 0,05$;

^{А} – показатели имели достоверно значимые отличия от аналогичных показателей группы АДВИ при $p < 0,05$;

^{З} – показатели имели достоверно значимые отличия от аналогичных показателей контрольной группы при $p < 0,05$.

Масса тела при рождении в границах 2500–3000 грамм отмечалась у 10 (10,75%) новорожденных (p < 0,05), 3001–3500 грамм – у 42 (45,16%) детей, 3501–4000 грамм – у 25 (26,88%) пациентов (p < 0,05), 4001 и более грамм – у 16 (17,20%) (p < 0,05). Средний вес детей колебался в пределах 3579±6,25 грамм (Рисунок 3.7).

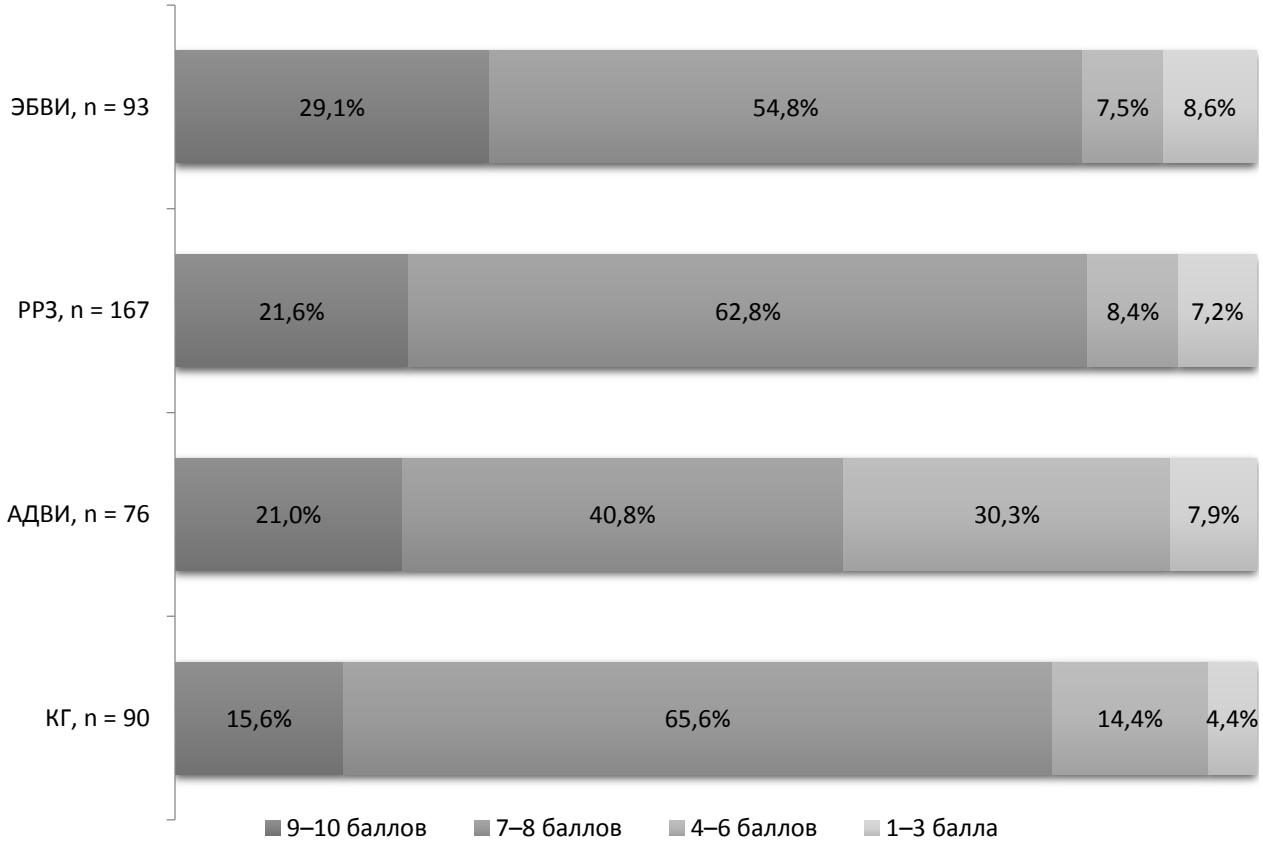


Рисунок 3.7 – Оценка по шкале Апгар, как предрасполагающий фактор риска развития у детей первичной формы ЭБВИ, РРЗ и АДВИ (n = 336)

У детей, имеющих РРЗ, была выявлена оценка по шкале Апгар 9–10 баллов у 36 (21,56%) человек, 7–8 баллов – у 105 (62,87%) детей, 4–6 баллов – у 14 (8,38%) пациентов, 1–3 балла – у 12 (7,19%).

Обвитие пуповины вокруг шеи зафиксировано у 9 (5,39%) детей (p < 0,05). Внутриутробная гипоксия плода была выявлена у 16 (9,58%) детей (p < 0,05).

Масса тела при рождении в границах 2500–3000 грамм отмечалась у 33 (19,76%) новорожденных, 3001–3500 грамм – у 90 (53,89%) детей,

3501–4000 грамм – у 26 (15,57%) пациентов, 4001 и более грамм – у 18 (10,78%) (Рисунок 3.8).

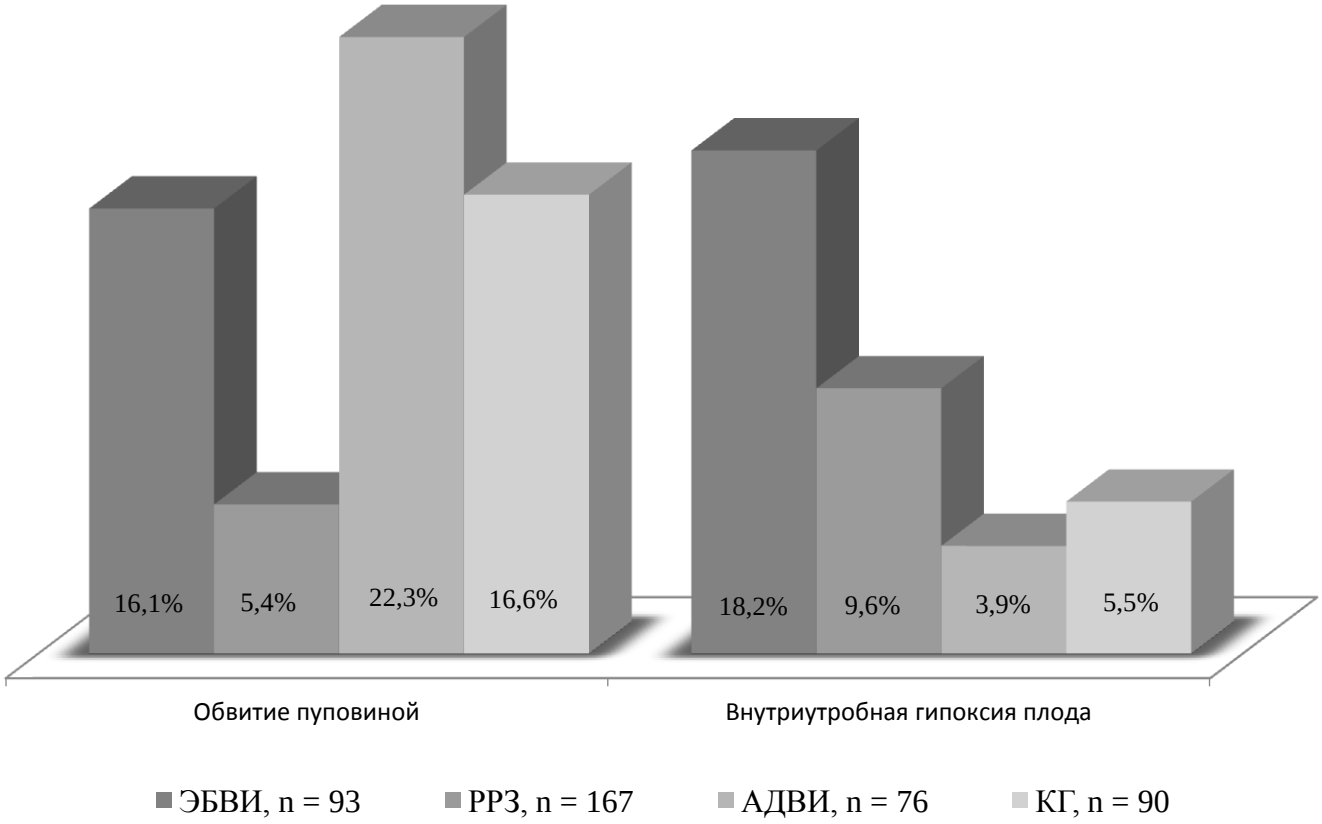


Рисунок 3.8 – Обвитие пуповиной и внутриутробная гипоксия плода, как предрасполагающие факторы риска развития у детей первичной формы ЭБВИ, РРЗ и АДВИ (n = 336)

У детей, имеющих АДВИ, была выявлена оценка по шкале Апгар 9–10 баллов у 16 (21,05%) человек, 7–8 баллов – у 31 (40,79%) детей, 4–6 баллов у 23 (30,26%) пациентов ($p < 0,05$), 1–3 балла – у 6 (7,89%).

Обвитие пуповиной вокруг шеи зафиксировано у 17 (22,37 %) детей ($p<0,05$). Внутриутробная гипоксия плода выявлена у 3 (3,95%) детей ($p < 0,05$).

Масса тела при рождении в границах 2500–3000 грамм отмечалась у 17 (22,37%) новорожденных ($p < 0,05$), 3001–3500 грамм – у 43 (56,58%) детей, 3501–4000 грамм – у 9 (11,84%) пациентов ($p < 0,05$), 4001 и более грамм – у 7 (9,21%) ($p < 0,05$) (Рисунок 3.9).

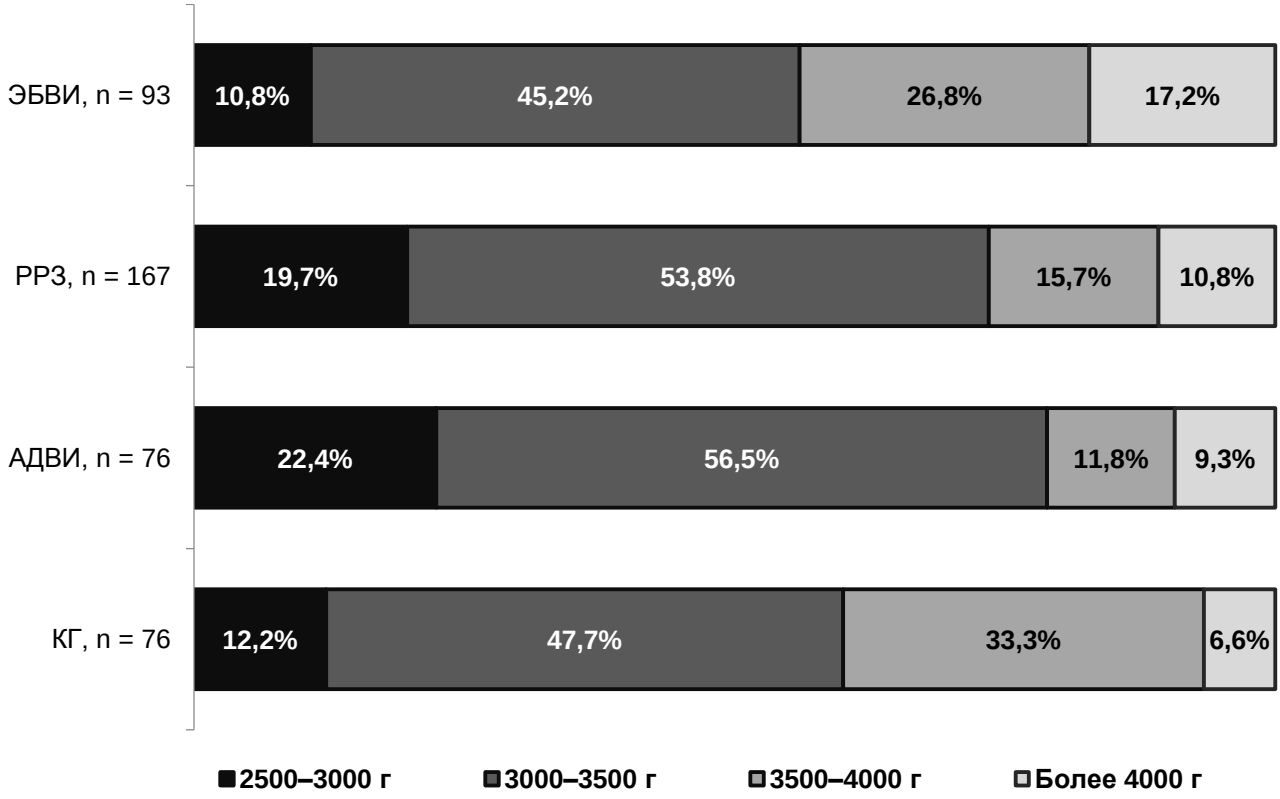


Рисунок 3.9 – Масса тела при рождении, как предрасполагающий фактор риска развития у детей первичной формы ЭБВИ, РРЗ и АДВИ (n = 336)

Таким образом, оценка по шкале Апгар 9–10 баллов и 7–8 баллов была выявлена во всех сравниваемых группах практически у равного количества детей. Оценка по шкале Апгар 4–6 баллов, чаще (23 (30,26%), $p < 0,05$) была зафиксирована в группе детей, имеющих АДВИ. Оценка по шкале Апгар 1–3 балла была выявлена во всех сравниваемых группах практически у равного количества детей. Обвитие пуповины вокруг шеи чаще (17 (22,37 %), $p < 0,05$) было зафиксировано в группе детей, имеющих АДВИ. Внутриутробная гипоксия плода чаще (17 (18,28%), $p < 0,05$) была выявлена в группе детей, имеющих первичную форму ЭБВИ. Масса тела при рождении в границах 2500–3000 грамм чаще (17 (22,37 %), $p < 0,05$) отмечалась в группе детей, имеющих АДВИ и (33 (19,76%)) в группе детей, имеющих РРЗ. Масса тела при рождении в границах 3001–3500 грамм была выявлена во всех сравниваемых группах практически у равного количества детей. Масса тела при рождении в границах 3501–4000 грамм чаще (25 (26,88%), $p < 0,05$) была зафиксирована в группе детей, имеющих

первичную форму ЭБВИ. Масса тела при рождении в границах 4001 и более грамм чаще (16 (17,20%), $p < 0,05$) была зафиксирована в группе детей, имеющих первичную форму ЭБВИ и практически в равном количестве в группе детей с РРЗ (18 (10,8%)) и в группе детей с АДВИ (7 (9,3%)).

Таким образом, матери детей, которые в последующие периоды жизни переносили первичную форму ЭБВИ, в 3,0 раза (54,84%, $p < 0,05$) чаще имели повторную беременность; в 1,5 раза (9,68%) чаще – преждевременные роды; в 3,0 раза (6,45%, $p < 0,05$) чаще – патологические роды; в 2,0 раза (4,30%) чаще им выполнялось кесарево сечение; в 1,8 раза (7,53%) чаще у них была угроза прерывания беременности; в 1,4 раза (56,99%) чаще в периоде беременности переносили анемии; в 1,8 раза (7,53%) чаще у них выявляли ЦМВИ; в 2,0 раза (5,38%, $p < 0,05$) чаще – болели герпесвирусной инфекцией по сравнению с матерями детей, имеющих АДВИ.

Матери детей, которые в последующем болели РРЗ, в 2,8 раза (52,10%, $p < 0,05$) чаще имели повторную беременность; в 1,8 раза (13,17%) преждевременные роды; в 2,3 раза (8,98%, $p < 0,05$) чаще – угрозу прерывания беременности; в 1,3 раза (50,90%) чаще в периоде беременности переносили анемию; в 1,5 раза (5,99%) чаще у них выявляли ЦМВИ; в 2,0 раза (1,20%, $p < 0,05$) реже переносили герпесвирусную инфекцию по сравнению с матерями детей, имеющих АДВИ.

Выявленные факторы течения беременности и родов, вероятно, оказывают влияние на состояние естественной резистентности и иммунологической реактивности организма детей и их адаптации в последующих периодах жизни.

Таким образом, у детей, имеющих первичную форму ЭБВИ и РРЗ в 1,3 раза (54,84%) и в 1,5 раза (62,87%) чаще была выявлена оценка по шкале Апгар 7–8 баллов по сравнению с показателями у детей с АДВИ. Кроме этого, 30,26% детей ($p < 0,05$) с АДВИ имели низкую оценку по шкале Апгар (4–6 баллов).

У детей, имеющих первичную форму ЭБВИ и АДВИ в 3,0 раза (16,13%, $p < 0,05$) и в 4,0 раза (22,37%, $p < 0,05$) чаще зафиксировано обвитие пуповины вокруг шеи, чем у детей с РРЗ. У детей, имеющих первичную форму ЭБВИ и РРЗ

в 4,5 раза (18,28%, $p < 0,05$) и в 2,5 раза (9,58%, $p < 0,05$) чаще была выявлена внутриутробная гипоксия, по сравнению с группой детей с АДВИ.

Дети имеющих первичную форму ЭБВИ и РРЗ в 2,5 раза (26,88%, $p < 0,05$) и в 1,5 раза (53,89%) чаще имели более высокую массу тела (3501–4000 грамм) по сравнению с показателями у детей с АДВИ.

Таким образом, течение беременности, родов у матерей и периода новорожденности у детей являются факторами, которые могут оказывать неблагоприятное влияние на процессы адаптации организма детей, как в периоде новорожденности, так и вероятно, по развитию инфекционно-воспалительных заболеваний в последующие периоды жизни. Что, в свою очередь, требует оптимизации своевременной профилактики, диагностики и дифференциальной диагностики на ранних этапах заболеваний соматического и инфекционно-воспалительного характера.

Резюме. Полученные результаты ретроспективной оценки неблагоприятного 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.

Детей, в анамнезе которых выявляются вышеперечисленные факторы, следует определить в группу «риска» по развитию заболеваний инфекционного генеза, протекающих с лимфопролиферативнный синдромом, с учетом наличия дисбаланса иммунной системы и контакта с матерями и высокой обсемененностью герпесвирусами (ВЭБ 95,01%). При этом хорошую оценку (7–8 баллов) имели преимушественно все (54,88%) дети с заболеваниями верхних дыхательных путей и низкую (1–3 балла) приблизительно одинаково во всех исследуемых группах.

ГЛАВА 4.
КЛИНИКО–ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ, ПРОТЕКАЮЩИХ С ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫМ СИНДРОМ

4.1. Особенности клинической характеристики ведущих синдромом при первичной форме Эпштейна-Барр вирусной инфекции, рекуррентных респираторных заболеваниях и аденовирусной инфекции у детей

4.1.1. Клиническая характеристика первичной формы Эпштейна-Барр вирусной инфекции у детей

В настоящее время наблюдается повсеместно увеличение заболеваемости первичной формой ЭБВИ среди детей, что вероятно связано, в определенной степени, с усовершенствованием диагностики. Полиморфизм клинических проявлений, зачастую приводит к диагностическим ошибкам [51, 57, 67, 68, 290].

Клинические особенности ведущих синдромов первичной формы ЭБВИ изучены у 93 детей в возрасте от 1 лет до 18 лет включительно. Детей преддошкольного возраста (1–3 года) выявлено 10 (10,75%), дошкольного возраста (3–6 лет) было – 52 (55,91%), младшего школьного возраста (7–12 лет) – 21 (22,58%) и подросткового возраста (13–18 лет) – 10 (10,75%) (Рисунок 4.1).

В первые сутки болезни был госпитализирован 41 (44,09%) ребенок, на 4-й –7-й день – 35 (37,63%) детей, позже – 17 (18,28%) пациентов.

При поступлении в стационар диагноз инфекционный мононуклеоз (МКБ 10: B27) имели 8 (8,60%) детей, лакунарная ангина (МКБ 10: J02.9) – 12 (12,90%), подчелюстной и шейный лимфаденит (МКБ 10: L04.0) – 8 (8,60%), аденоидит (МКБ 10: J35.1) – 6 (6,45%), атопический дерматит (МКБ 10: L20.9) – 3 (3,23%), ОРВИ (МКБ 10: J06) – 56 (60,22%).

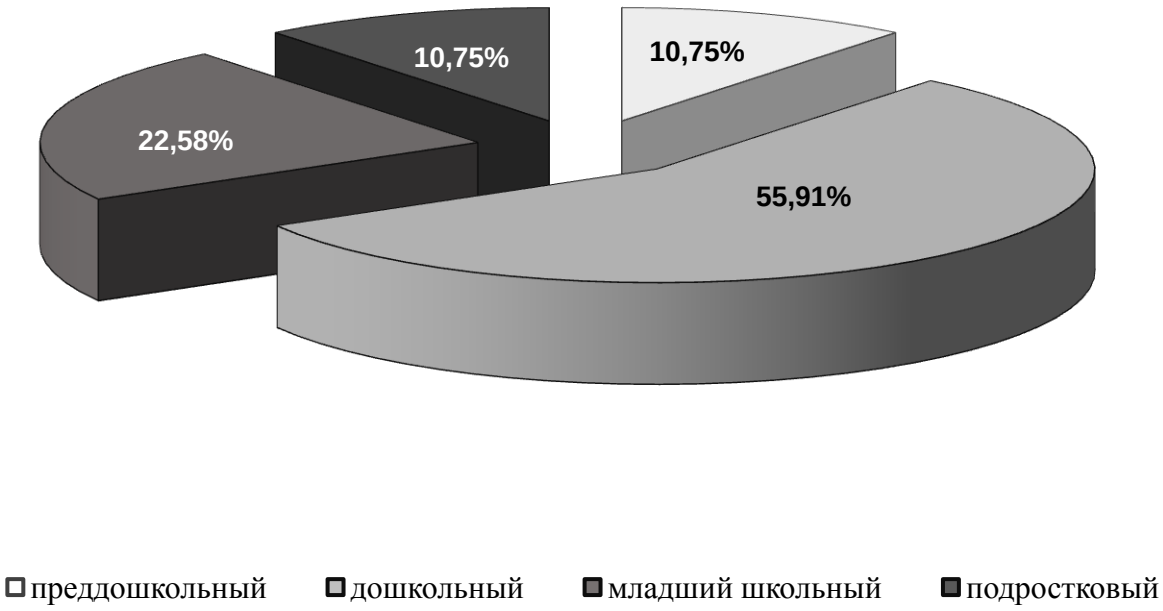


Рисунок 4.1 – Возрастной состав детей с первичной формы ЭБВИ (n = 93)

К концу первой недели развития болезни происходило формирование основного симптомокомплекса первичной формы ЭБВИ – инфекционного мононуклеоза, при этом наиболее постоянным симптомом являлась лихорадка, которая регистрировалась у всех больных, в 75,27% случаев отмечались ангина, лимфаденопатия, гепатомегалия, в 49,46% случаев – спленомегалия.

В периоде разгара болезни – заболевание проявлялось стойкой лихорадкой и выраженной интоксикацией. Продолжительность лихорадочного периода и степень повышения температуры варьировали, что соотвествует литературным данным разных авторов [17, 21, 25, 39, 73, 100, 102].

Особенности клинических проявлений ведущих синдромов в периоде разгара болезни представлены в таблице 4.1.

Таблица 4.1 – Характеристика ведущих синдромов при первичной форме ЭБВИ у детей (абс.; %)

Критерии	первичная форма ЭБВИ (n = 93)	
	абс	%
Температура тела:		
39,1–41,0^{0}C	61	65,59
38,1–39,0^{0}C	25	26,88
37,0–38,0^{0}C	7	7,53
Длительность лихорадки:		
6,3±1,0 дней	43	46,24
9,5±1,2 дней	40	43,01
более	10	10,75
Периоды:		
преддошкольный возраст (1–3 года)	10	10,75
дошкольный возраст (3–6 лет)	52	55,91
младший школьный возраст (7–12 лет)	21	22,58
подростковый возраст (13–18 лет)	10	10,75
Вид ангины:		
катаральная	15	16,13
лакунарная	74	79,57
фолликулярная	4	4,30
Группы лимфатических узлов:		
носоглоточная	89	95,70
небные	87	93,55
переднешейные	66	70,97
заднешейные («пакеты»)	26	27,96
паховые	56	60,22
мезентериальные	12	12,90
бронхиальные	15	16,13
Увеличение печени на:		
2,5±0,7 см	18	19,35
3,7±0,9 см	30	32,26
4,9±1,2 см	45	48,39
Увеличение селезенки на:		
3,3±0,5 см	22	23,66
4,1±0,6 см	29	31,18
4,5±0,3 см	42	45,16
Примечание: клинические проявления ЭБВИ у детей (n = 93)		

Заболевание протекало в легкой форме болезни у 7 (7,53%) детей, среднетяжелой форме болезни – у 76 (81,72%) пациентов и тяжелой форме

болезни – у 10 (10,75%) детей.

Согласно данным таблицы 4.1, в подавляющем большинстве (92,47%) случаев, значительное повышение температуры тела (39,1–41,0^{0}С) имел 61 (65,59%) ребенок, умерено фебрильную (38,1–39,0^{0}С) – 25 (26,88%) детей, субфебрильную (менее 38,0^{0}С) – 7 (7,53%) человек. Длительность лихорадки в течение 6,3±1,0 дней наблюдалась у 43 (46,24%) детей, 9,5±1,2 дней – у 40 (43,01%) пациентов, более 10 дней – у 10 (10,75%) человек.

В отдельных случаях температура тела достигала максимального уровня лишь к 3–4-му дню болезни. Гипертермия сохранялась не более 10±2,5 дней, однако могла продолжаться и в течение 2–3 недель. Кратковременное (4–5 дней) повышение температура в пределах 37,5–38,0^{0}С наблюдалась при легкой форме болезни; более продолжительное повышение температура 39,1–39,5^{0}С при среднетяжелой форме; продолжительное (2–3 недели) температура свыше 39,5^{0}С при тяжелой форме болезни. Максимальная высота и продолжительность лихорадки более выражены были у подростков (Рисунок 4.2).

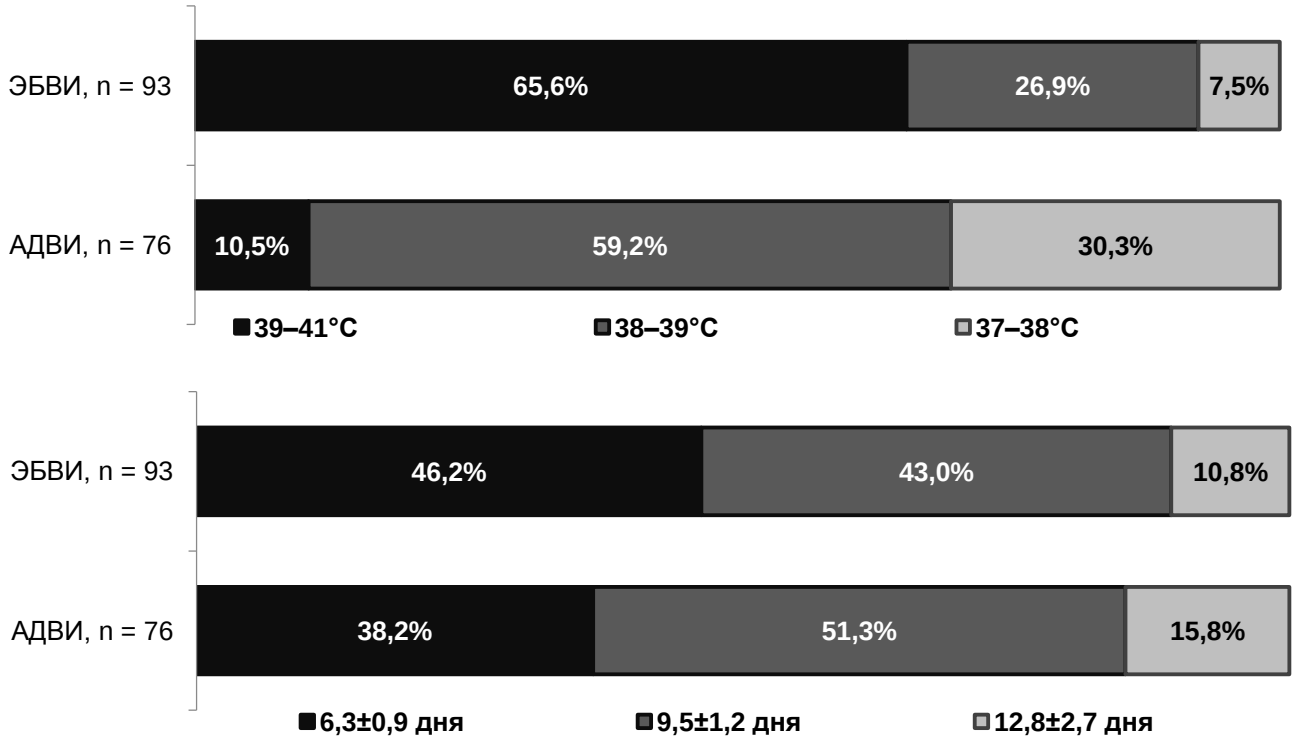


Рисунок 4.2 – Лихорадка и ее длительность как один из ведущих синдромов при первичной форме ЭБВИ и АДВИ у детей (n = 169)

Следовательно, постепенное нарастание симптомов болезни, ремитирующий характер и значительная продолжительность температуры тела (9,5±1,2 дня) свидетельствует о наличии у данных детей типичной температурной реакции характерной для первичной формы ЭБВИ – инфекционного мононуклеоза, что соответсвует литературным данным [17, 21, 25, 39, 73, 100].

Дополнительными клиническими симптомами у 69 (74,19%) детей явились: слабость, общее недомогание, затруднение носового дыхания в результате значительного увеличения носоглоточной миндалины и небных миндалин. Увеличенные небные миндалины, отечные с налетами в виде островков, полосок, сплошных пленок беловато–желтого цвета на фоне гиперемии слизистой глотки в пределах миндалин. Эти признаки сохранялись в среднем 6,7±1,7 дней, что требовало дифференциальной диагностики с ангинами другой этиологии.

Синдром ангины был выявлен у 69 (74,19%) детей в равной степени среди детей дошкольного возраста (3–6 лет) – у 34 (36,56%), детей школьного возраста (7–12 лет) – у 35 (37,63%), подростков (13–18 лет) – у 24 (25,81%). Данный синдром проявлялся в виде катаральной ангины у 15 (16,13%) детей, лакунарной ангины – у 74 (79,57%) и фолликулярной ангины – у 4 (4,30%). Ангина сопровождалась значительным увеличением и болезненностью лимфатических узлов, а также выраженным аденоидитом. Клинически это проявлялось «гнусавостью» голоса, «храпящим» дыханием во сне, заложенностью носа, в отдельных случаях скудным отделяемым из носа серозного или слизистого характера.

Вышеперечисленные изменения со стороны лимфоидной ткани ротоглотки объясняют специфическое изменение голоса («сдавленный», с носовым оттенком), а также заподозрить, на фоне отсутствия эффекта при использовании сосудосуживающих капель, первичную форму ЭБВИ.

Кроме этого, в большинстве случаев – у 86 (92,47%) детей, заболевание начиналось с одновременного увеличения разных групп лимфатических узлов с преимущественным увеличением заднешейных лимфатических узлов в виде «пакетов» – у 26 (27,96%) детей диаметром до 4,4±0,6 см, позади и над

кивательной мышцей в ее верхней трети. Наряду с этим, у 56 (60,22%) детей, отмечалось увеличение паховых лимфатических узлов до 2,5±0,9 см в диаметре. Пораженные лимфатические узлы мягкие или слегка уплотненные на ощупь, эластичные, не спаяны между собой, безболезненные, кожа над ними не изменена.

Гепатолиенальный синдром наблюдался абсолютно у всех детей. Увеличение размеров печени (при глубокой пальпации) более общепринятой возрастной нормы при легкой форме болезни было в пределах 2,5±0,7 см у 18 (19,35%) детей, при среднетяжелой форме болезни 3,7±0,9 см – у 30 (32,26%) пациентов, при тяжелой форме болезни 4,9±1,2 см – у 45 (48,39%) детей. Увеличение размеров селезенки (при глубокой пальпации) более общепринятой возрастной нормы при легкой форме болезни было в пределах 3,3±0,5 см у 22 (23,66%) пациентов, при среднетяжелой форме болезни 4,1±0,6 см – у 29 (31,18%) детей, при тяжелой форме болезни 4,5±0,3 см – у 42 (45,16%) пациентов.

Размеры печени более общепринятой возрастной нормы увеличивались с первых дней болезни и к 4–10 дню достигали максимума. При глубокой пальпации край печени закруглен или острый, умеренно-плотный, ровный, безболезненный. Желтушный синдром проявлялся, как правило, в разгар болезни и исчезал параллельно с другими симптомами проявления болезни.

В тоже время частота желтушного синдрома не определялось размерами печени. Уменьшение размеров печени было более медленным, и наблюдалась на 28,7±7,3 день от начала болезни. Увеличение размеров селезенки наблюдалось в первые 3 дня болезни и было одним из ранних симптомов. Максимальные размеры селезенки выявлялись на 4–10 день болезни. Размеры селезенки нормализовались раньше, чем размеры печени, в среднем на 6,7±2,3 день.

Для лечения больных первичной формой ЭБВИ преимущественно использовалась симптоматическая терапия. При высокой лихорадке назначались жаропонижающие препараты у детей (анальгетик-антипиретик (парацетамол) 10 мг/кг до 4 раз в сутки или НПВП (ибупрофен) 10 мг/кг до 3 раз в сутки, чередуя для сохранения эффекта). При выраженных болях в горле применялся НПВП (ибупрофен) в той же дозе 3 раза в день, независимо от уровня

температуры тела. Полоскание рта пациентами производилось кипяченой водой, после каждого приема пищи (применение местных антисептиков не влияло на скорость выздоровления и выраженность клинической симптоматики), что соответствует литературным данным [15, 34, 86, 141, 143, 156, 237, 252, 285, 291].

Одним из характерных признаков ВЭБ–ассоциированного ИМ являлись заложенность носа и храп во сне. В первую очередь это было связано с асептическим (иммунным) воспалением глоточной миндалины. Небольшой вклад в нарушение носового дыхания вносила отечность слизистой носа и экссудация. Поэтому сосудосуживающие капли были неэффективны, что соответствует литературным данным [130].

Таким образом, в основе клинической манифестации ИМ лежит иммунопатологическое воспаление, индуцированное ВЭБ и опосредованное, прежде всего, факторами клеточного иммунитета. Заболевание в большинстве случаев протекало благоприятно и самостоятельно заканчивалось выздоровлением. Основную роль в терапии данного заболевания играла симптоматическая терапия. Наличие налетов на миндалинах не являлось достаточным основанием для антибиотикотерапии. В тяжелых и осложненных случаях терапия дополнялась назначением короткого курса глюкокортикостероидов, оказывающих противовоспалительное, иммуно–супрессивное, противоаллергическое и антитоксическое действие, что соответствует литературным данным [8, 34, 40, 97, 100, 102, 120, 124, 125, 126, 132, 141, 143].

Заключение. 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 лимфатических узлов с развитием воспалительного процесса, а также иммунологических реакций, возникающих в ходе иммунного ответа организма на специфический агент. Несмотря на то, что лимфатические узлы относятся к периферическим органам иммунной системы, они являются и основным барьером на пути специфических патогенных агентов, проникающих в организм. Поэтому при попадании специфического антигена в больших количествах барьерная функция лимфатических узлов как периферического органа иммунной системы нарушается и развивается воспалительный процесс генерализованного характера.

4.1.2. Клиническая характеристика рекуррентных респираторных заболеваний у детей

Проведенная оценка состояния здоровья у 167 детей с рекуррентными респираторными заболеваниями, в возрасте от 1 лет до 18 лет включительно, позволила установить, что детей преддошкольного возраста (1–3 года) было выявлено 18 (10,78%), дошкольного возраста (3–6 лет) – 93 (55,69%), младшего школьного возраста (7–12 лет) – 38 (22,75%) и подросткового возраста (13–18 лет) – 18 (10,78%) (Рисунок 4.3).

У всех обследованных были проявления лимфопролиферативного синдрома.

Дети изучаемой группы имели различные хронические очаги в виде заболеваний верхних дыхательных путей, а именно: хронический тонзиллит (МКБ 10: J35.0) у 64 (38,32%) пациентов, хронический аденоидит (МКБ 10: J35.1) – 55 (32,93%) детей, рецидивирующий бронхит (МКБ 10: J40) – у 24 (14,37%) пациентов, хронический фарингит (МКБ 10: J31.2) – у 20 (11,98%) детей и хронический ринит (МКБ 10: J31.0) – у 4 (2,40%) пациентов.

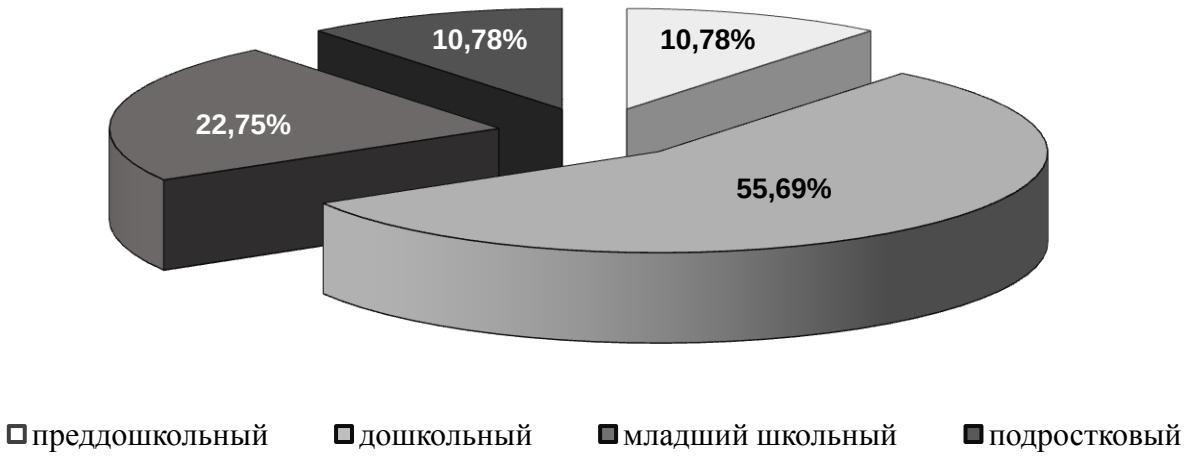


Рисунок 4.3 – Возрастной состав детей с первичной формы РРЗ (n = 167)

Из анамнеза жизни детей с рекуррентными респираторными заболеваниями установлено, что старт первого эпизода ОРВИ был на первом году жизни, особенно, во втором полугодии в 115 (68,86%) случаях. Максимальная кратность (6–8 раз в год) и длительность (10–14 дней) эпизодов ОРВИ, а также наличие вторичных очагов инфекции в виде аденоидных вегетаций отмечались преимущественно у 91 (54,49%) детей дошкольного возраста (3–6 лет) (начало посещения детского коллектива). Данных факторов не выявлено в группе здоровых детей ($p < 0,05$).

Эпидемиологические исследования позволили установить, что в течение одного года дети с РРЗ имели заболевания верхних дыхательных путей 6,0±2,1 раза, в то время как в группе здоровых детей 1,9±0,8 раза ($p < 0,05$). ОРВИ в группе детей с РРЗ встречались чаще (95 (56,89%)), чем в контрольной группе (16 (36,36%), ($p < 0,05$)).

Предполагаемые причины развития частых и длительных заболеваний респираторного тракта, протекающих с лимфопролиферативным синдромом у детей приведены в таблице 4.2.

Таблица 4.2 – Предрасполагающие факторы развития рекуррентных респираторных заболеваний у детей (абс., %)

Критерии	РРЗ (n = 167)		Контрольная группа (n = 90)	
	абс.	%	абс.	%
Экзогенные факторы:				
Низкий уровень материально-бытовых условий жизни	67	40,12*	8	8,89
Осенне-зимний период	123	73,65*	30	33,33
Нерациональное использование лекарственных препаратов	23	13,77*	5	5,56
Фоновые состояния:				
Перинатальная отягощенность	111	66,47*	18	20,00
Рахит I–II степени	27	16,17*	16	6,67
Гипотрофия	16	9,58*	4	4,44
Искусственное вскармливание	79	47,31*	18	20,00
Атопический дерматит	59	35,33*	5	5,56
Примечание: * – показатели имели достоверно значимые отличия от аналогичных показателей контрольной группы при $p < 0,05$.				

Согласно данным таблицы 4.2, у детей с РРЗ в 5,7 раз чаще наблюдались разнообразные факторы, способствующие рецидивированию заболеваний по сравнению с группой здоровых детей. У данных детей ведущими факторами развития РРЗ были низкий уровень материально-бытовых условий жизни (67 (40,12%), $p < 0,05$), влияние осенне-зимнего периода (123 (73,65%), $p < 0,05$), нерациональное использование лекарственных препаратов (23 (13,77%), $p < 0,05$), перинатальная отягощенность (111 (66,47%), $p < 0,05$), рахит I–II степени (27 (16,17%), $p < 0,05$), гипотрофия (16 (9,58%), $p < 0,05$), искусственное вскармливание (79 (47,31%), $p < 0,05$), атопический дерматит (59 (35,33%), $p < 0,05$).

Хронический тонзиллит, как правило, регистрировался у 64 (38,32%) детей школьного возраста и характеризовался в периоде ремиссии наличием субфебрильной температуры (37,3–37,5^{0}С), неприятных ощущений в горле. При

осмотре ротоглотки на фоне гиперемии слизистой передних дужек миндалин, небные миндалины были гипертрофированны (I–II степени) с рубцовым изменением, уплотнены, с казеозными массами в лакунах миндалин. При пальпации подчелюстных лимфатических узлов отмечалась их болезненность. Гемограмма характеризовалась: лейкоциты (10,3±1,3×10^9/л), нейтрофильный сдвиг (62,4±3,7%), моноцитопения (4,7±0,4%), ускорением СОЭ (18,3±1,7 мм/час).

У 55 (32,93%) детей младшего школьного возраста с РРЗ и хроническим аденоидитом были разные причины гипертрофии носоглоточных миндалин: аллергические процессы с персистирующими круглогодичными или аллергическими ринитами – у 20 (11,98%) пациентов, наличие в анамнезе лимфатико–гипопластической аномалии конституции – у 13 (7,78%) детей, атопического дерматита – у 26 (15,57%). Аденоидиты сопровождались гипертрофией небных миндалин (II–III степени) и у 43 (25,75%) детей находились в состоянии хронического воспаления с выраженным местным отеком. Аденоидные вегетации сочетались с гипертрофией небных миндалин в 16 (9,58%) пациентов, аденоидит с хроническим синуситом – в 9 (5,39%) случаях. Клиническими проявлениями аденоидита у 55 (32,93%) детей являлись: постоянно выраженное затруднение носового дыхания, гнусавость голоса, неприятный запах изо рта, челюстно–лицевые аномалии. Гемограмма характеризовалась: лейкоциты – 6,4±0,7×10^9/л, нейтрофилы – 51,3±0,4%, СОЭ – 10,9±0,5 мм/час.

Рецидивирующий бронхит у 24 (14,37%) детей, как правило, развивался после перенесенной ОРВИ или после обострения хронической инфекции (тонзиллита, аденоидита). Частота обострений бронхита составляла 4,7±0,3 раза в год. Неполная ремиссия рецидивирующего течения бронхита сопровождалась кратковременным повышением температуры тела (37,5±0,9^{0}С), выраженной головной болью и катаральными явлениями на фоне мало нарушенного общего состояния, сухим и болезненным кашлем, иногда приступообразного характера, который затем становился влажным с выделением небольшого количества слизи. При аускультации легких, на фоне жесткого дыхания, непостоянно определялись

изменчивые по локализации разнокалиберные влажные и сухие хрипы, преимущественно на вдохе. В периоде обострения на обзорной рентгенограмме органов грудной клетки наблюдались изменения в виде сетчатости и усиления прикорневого бронхсосудистого рисунка. Гемограмма характеризовалась: легкой степенью гипохромной анемии (Нв 105,7±2,3 г/л), лейкоциты (10,6±1,4×10^9/л), нейтрофиллез (54,6±3,3%), ускорением СОЭ (16,0±3,2 мм/ч).

Формированию хронического фарингита у 20 (11,98%) способствовали тонзиллит, гнойные воспаления придаточных пазух носа, ринит. Клиническая картина хронического фарингита характеризовалась быстрым изменением голоса, ощущением «инородного тела» в горле, умеренными болями при глотании, нередко сухим кашлем. При фарингоскопии отмечались: утолщение и разлитая гиперемия слизистой оболочки глотки с наличием вязкого слизистого или слизисто–гнойного секрета, отечность и утолщение язычка и мягкого неба. Гемограмма характеризовалась: легкой степенью гипохромной анемии (Нв 105,4±3,3 г/л), лейкоциты (8,7±2,4×10^9/л), нейтрофиллез (55,6±2,3%), ускорением СОЭ (14,0±3,2 мм/ч).

Хронический ринит у 4 (2,40%) детей развился в результате длительного воздействия неблагоприятных факторов окружающей среды (повышенная запыленность и загазованность атмосферного воздуха), наличия хронического воспалительного процесса в придаточных пазухах носа и аденоидов. Клиническими проявлениями заболевания были постоянные головные боли, снижение обоняния. При риноскопии цвет раковин бледно–розовый, с синюшным оттенком. Гемограмма характеризовалась: легкой степенью гипохромной анемии (Нв 102,5±1,3 г/л), лейкоциты (7,3±1,4×10^9/л), нейтрофиллы (51,6±2,3%), ускореннием СОЭ (14,0±3,2 мм/ч).

Изучение микробиоценоза хронических очагов инфекции при РРЗ у детей позволило выделить микроорганизмы: стафилококки сапрофитный и эпидермальный, стрептококки сапрофитные, грибы рода Candida, плесневые грибы, а также определить их количественный состав, что является фактором развития многих заболеваний дыхательных путей (Таблица 4.3).

Таблица 4.3 – Количественно–качественная характеристика микробиоценоза ротоглотки при РРЗ у детей (абс., %)

Показатели	РРЗ (n = 167)		Контрольная группа (n = 90)	
	абс	%	абс	%
Стафилококки сапрофитный, эпидермальный (10^3–10^4)	34	20,36	10	11,11
Стрептококки сапрофитные (10^2–10^3)	17	10,18*	0	0
Грибы рода Candida, плесневые грибы (0–10^3)	24	14,37*	5	5,56
Смешанная флора в сочетании с грибами рода Candida, плесневые грибы (< 10^3)	103	61,68*	18	20,00
Примечание: * – показатели имели достоверно значимые отличия от аналогичных показателей контрольной группы при $p < 0,05$.				

Качественный анализ показателей биоценоза детей с РРЗ согласно данным таблицы 4.3, свидетельствует о дисбалансе микрофлоры, или повышенным ростом стафилококков сапрофитных, эпидермальных у 34 (20,36%) пациентов, в группе контроля – у 10 (11,11%); стрептококков сапрофитных – у 17 (10,18%) ($p < 0,05$), в группе контроля не высеяно; грибов рода Candida, плесневых грибов – у 24 (14,37%), в контрольной группе – у 5 (5,56%) ($p < 0,05$); смешанной флорой в сочетании с грибами рода Candida – у 103 (61,68%), в группе контроля – у 18 (20,00%) ($p < 0,05$).

Таким образом, у детей с РРЗ ведущими факторами, которые способствовали обострению и рецидивированию хронических очагов инфекции, явились низкий уровень материально-–бытовых условий жизни (40,12%, $p < 0,05$), влияние осеннее-зимнего периода (73,65%, $p < 0,05$), нерациональное использование лекарственных препаратов (13,77%, $p < 0,05$), перинатальная отягощенность (66,47%, $p < 0,05$), рахит I–II степени (16,17%, $p < 0,05$), гипотрофия (9,58%, $p < 0,05$), искусственное вскармливание (47,31%, $p < 0,05$), атопический дерматит (35,33%, $p < 0,05$).

Количественно – качественная характеристика микробиоценоза ротоглотки у данных детей отражает полиэтиологичность локального воспалительного

процесса с частотой высеваемости стафилококков сапрофитных, эпидермальных (20,36%), стрептококков сапрофитных (10,18%, $p < 0,05$), грибов рода Candida, плесневых грибов (14,37%, $p < 0,05$) и смешанной флорой в сочетании с грибами рода Candida, плесневыми грибами (61,68%, $p < 0,05$), вышесказанное подтверждает факт снижения местного иммунитета у обследованных детей, что соответствует литературным данным [6, 8, 12, 34, 48, 136, 146, 147].

4.1.3. Клиническая характеристика аденовирусной инфекции у детей

АДВИ занимает одно из ведущих мест в инфекционной патологии детского возраста и характеризуется выраженным разнообразием клинических проявлений, преимущественно встречается у детей раннего возраста, болеют неоднократно, особенно посещающие организованные детские коллективы. В последующие периоды жизни дети болеют очень редко [2, 5, 11, 15, 45, 65, 114, 274, 306, 312].

Своеобразие патогенеза данного заболевания состоит в том, что под воздействием аденовирусов развивается местный воспалительный процесс слизистых дыхательных путей, конъюнктивы с выраженным экссудативным компонентом и региональнальной лимфаденопатией. Наряду с этим, лимфогенным путем, вирусы попадают в кровь (вирусемия до 10 суток) – поражается эндотелий сосудов. Это обусловливает экссудативный тип воспаления слизистых оболочек и образование пленчатых налетов [2, 5, 11, 15, 45, 65, 114].

Аденовирусы серотипов 1, 2, 5, 6 имеют склонность к длительной репликации в лимфоузлах вследствие интеграции вирусного генома с геномом лимфоидных клеток человека. Репликация аденовирусов в энтероцитах кишечника более длительная, по сравнению с репликацией в эпителиальных клетках респираторного тракта; зачастую сопровождается диареей и мезаденитом, дистрофическими изменениями в печени и селезенке [2, 4, 22, 30, 77, 78].

Это делает проблему АДВИ актуальной. Наряду с этим АДВИ у детей является одной из самых сложных для диагностики и дифференциальной диагностики.

Проведен анализ клинического течения АДВИ (МКБ-10: В 34.0) у 76 детей в возрасте от 1 года до 18 лет включительно. У детей преддошкольного возраста (1–3 года) АДВИ наблюдалось в 15 (19,74%) случаях, у детей дошкольного возраста (3–6 лет) – в 33 (43,42%), младшего школьного возраста (7–12 лет) – в 18 (23,68%) и подросткового возраста (13–18 лет) – в 10 (13,16%) (Рисунок 4.4).

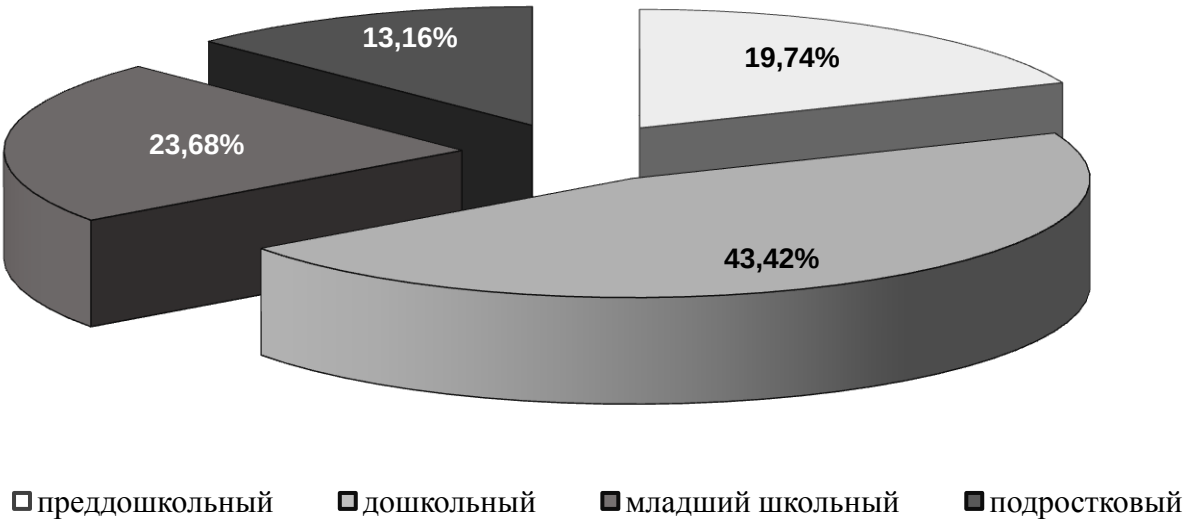


Рисунок 4.4 – Возрастной состав детей с АДВИ (n = 76)

Госпитализировано в первые сутки болезни – 49 (64,47%) детей, на 2–3-й день – 25 (32,89%) пациентов, позже –2 (2,63%) детей.

При направлении в стационар диагноз АДВИ (МКБ 10: В 34.0) имели 19 (25,00%) детей, ОРВИ (МКБ 10: J06) – 28 (36,84%) пациентов, ангина лакунарная (МКБ 10: J02.9) – 9 (11,84%) детей, ангина фолликулярная (МКБ 10: J02) – 5 (6,58%) пациентов, ангина герпетическая (МКБ 10: В08.5) – 2 (2,63%) детей, инфекционный мононуклеоз (МКБ 10: В27) – 8 (10,53%) пациентов.

Начало болезни у всех детей было острым с подъемом температуры тела до высоких цифр у 53 (69,74%), у остальных (23 (30,26%)) детей – начало болезни с более умеренным подъемом температуры тела. Постепенное развитие заболевания, последовательное в течение нескольких дней с включением новых

симптомов и синдромом болезни позволило заподозрить АДВИ. Кроме того, у всех детей наблюдалось превалирование местных симптомов болезни над общими симптомами, что также свойственно АДВИ [2, 3, 22, 30, 78, 205]. Проявление интоксикации ограничивалось вялостью, адинамией, иногда головной болью у 26 (34,21%) детей.

Особенности клинических проявлений представлены в таблице 4.4.

Таблица 4.4 – Клинические особенности АДВИ у детей (абс., %)

Критерии	АДВИ (n = 76)	
	абс	%
Температура тела: 39,1–41,0^{0}C 38,1–39,0^{0}C 37,0–38,0^{0}C	 8 45 23	 10,53 59,21 30,26
Длительность лихорадки: 6,3±1,0 дней 9,5±1,2 дней 12,8±2,7 дней	 25 39 12	 32,89 51,32 15,79
Периоды: преддошкольный возраст (1–3 года) дошкольный возраст (3–6 лет) младший школьный возраст (7–12 лет) подростковый возраст (13–18 лет)	 15 33 18 10	 19,74 43,42 23,68 13,16
Фарингит	71	93,42
Кашель	60	78,95
Умеренное увеличение шейных лимфатических узлов	70	92,11
Увеличение небных миндалин	34	44,74
Налет на небных миндалинах	8	10,53
Конъюнктивит: катаральный фолликулярный пленчатый	 23 49 4	 30,26 64,47 5,26
Увеличение размеров печени	45	59,21
Увеличение размеров селезенки	23	30,26
Примечание: клинические проявления АДВИ у детей (n = 76)		

Согласно данным таблицы 4.4, в первые 2–3 дня от начала болезни температура тела была выше 38,1^{0}С у 53 (69,74%) детей, ниже 38,0^{0}С – у 23 (30,26%) пациентов. Длительность лихорадки в 6,3±1,0 дней зафиксирована у 25 (32,89%) детей, в 9,5±1,2 дней – у 39 (51,32%), в 12,8±2,7 дней – у 12 (15,79%). В среднем по группе длительность лихорадки составляла 9,5±1,6 дней.

Общий вид больного: сонливость, бледность кожных покровов, потеря интереса к окружающему, одутловатость лица (характерный признак АДВИ) позволял заподозрить болезнь. Наряду с этим у всех детей изменения со стороны ротоглотки с первого дня болезни: слизистая оболочка дужек, небных миндалин, задней стенки глотки, язычка гиперемированы, отечны (особенно язычок), на задней стенке глотки крупная зернистость – «булыжная мостовая» также подтверждали развитие АДВИ, что соответствует литературным данным [2, 3, 22, 30, 78, 205].

По частоте встречаемости синдромов выявлены фарингит у 71 (93,42%) ребенка, кашель – у 60 (78,95%) детей, увеличение шейных лимфатических узлов – у 70 (92,11%) пациента, увеличение размеров небных миндалин – у 34 (44,74%) ребенка, налет на небных миндалинах – у 8 (10,53%) детей. Зафиксированы конъюнктивит катаральный – у 23 (30,26%) обследованных, конъюнктивит фолликулярный – у 49 (64,47%) пациента, конъюнктивит пленчатый – у 4 (5,26%) ребенка, увеличение размеров печени больше возрастной нормы – у 45 (59,21%) детей, увеличение размеров селезенки больше возрастной нормы – у 23 (30,26%) пациента.

Ведущие клинические синдромы при АДВИ у 76 детей и длительность их сохранения представлены в таблице 4.5.

Таблица 4.5 – Характеристика ведущих клинических синдромов и их длительность при АДВИ у детей (абс., %)

Синдромы болезни	Частота встречаемости		Длительность в днях
	абс	%	
Катар верхних дыхательных путей: кашель гиперемия и отечность слизистой ротоглотки осиплость голоса и «лающий» кашель	37 33 29 3	48,68 43,42 38,16 3,95	18±0,4 13±0,5 11±0,3 7±0,2
Фаринго–конъюнктивальная лихорадка	39	51,32	17±0,6
Фарингит с местной реакцией лимфатических узлов Катарально-фолликулярный конъюнктивит	39 49	51,32 64,47	18±0,1 17±0,3
Кашель «коклюшеподобный»	7	9,21	13± 0,2
Мезаденит: боли в животе диспептические расстройства болезненность мезентериальных желез	 13 6 7	 17,11 7,89 9,21	 6±0,1 6±0,3 8±0,2
Тонзилло-фарингит	8	10,53	21±0,4
Примечание: клинические проявления АДВИ у детей (n = 76)			

Согласно данным таблицы 4.5, постоянным синдромом, возникающим с первых дней болезни у 37 (48,68%) детей, был выраженный катар верхних дыхательных путей (продолжительностью в среднем 18±0,4 дней) с экссудативным характером воспаления слизистой оболочки ротоглотки – у 29 (38,16%) (продолжительностью в среднем 11±0,3 дней). Как при остром, так и при постепенном начале болезни с первого дня болезни у всех детей наблюдался ринит в виде затрудненного носового дыхания, а со 2–3-го дня в виде серозных или слизистых выделений.

Кашель зафиксирован у 33 (43,42%) детей, продолжительностью в среднем до 13±0,5 дней. Осиплость голоса и «лающий кашель» отмечались у 3 (3,95%) пациентов, продолжительностью в среднем до 7±0,2 дней.

При всех формах болезни отмечалось поражение глаз, что является

характерной особенностью АДВИ. Степень выраженности была различной, наиболее выражено поражение было при фаринго–конъюнктивальной лихорадке у 39 (51,32%) детей, продолжительностью в среднем до 17±0,6 дней. Фарингит с местной реакцией лимфатических узлов был зафиксирован у 39 (51,32%) пациентов, продолжительностью до 18±0,1 дней. Катарально-фолликулярный конъюнктивит со скудным отделяемым зафиксирован у 49 (64,47%) пациентов, продолжительностью до 17±0,3 дней.

В первые дни развития АДВИ у 13 (17,11%) детей школьного и подросткового периода отмечались боли в животе (эпигастральная или умбиликальная области), продолжительностью до 6±0,1 дней, что требовало консультации детского хирурга. Дети раннего возраста (6 (7,89%)) в течение первых 3–4-х дней зачастую имели диспептические расстройства, продолжительностью до 6±0,3 дней.

Тонзилло-фарингит аденовирусной этиологии, с умеренной температурной реакцией, гиперемией и зернистостью дужек, язычка, задней стенки глотки и тонкими пленчатыми налетами на небных миндалинах наблюдался у 8 (10,53%) детей, продолжительностью в среднем до 21±0,4 дней.

Таким образом, клинические проявления АДВИ у детей в настоящее время характеризуются также значительным полиморфизмом. Типичные проявления АДВИ у детей 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 лимфатических узлов (70 (92,11%)), мезаденита. Однако это затрудняет своевременную и дифференциальную диагностику АДВИ у детей и требует оптимизации клинико-лабораторной диагностики.

4.2. Синдром лимфаденопатии при инфекционных заболеваниях у детей – значение в своевременной и дифференциальной диагностике на различных этапах проявления болезни

4.2.1. Особенности лимфаденопатии у детей при первичной форме Эпштейна-Барр вирусной инфекции, рекуррентных респираторных заболеваниях и аденовирусной инфекции

Лимфатические узлы принимают непосредственное участие при развитии воспалительных процессов в организме [507]. Важным патофизиологическим механизмом развития лимфаденопатии является прямое инфекционное поражение лимфатических узлов с развитием асептического характера воспаления [22, 74, 92, 507].

При наличии вирусемии или бактеремии развивается генерализованная лимфаденопатия – увеличение двух или более лимфатических узлов несмежных групп. Лимфаденопатия может ограничиваться как одной областью, так и быть генерализованной [22, 74, 92, 507].

В настоящее время признано, что основным механизмом поражения лимфатических узлов с увеличением их размеров, является реакция иммунной системы на антигенную агрессию, а также воспалительная реакция вследствие попадания инфекционного агента. Кроме того, лимфатические узлы относятся к периферическим органам иммунной системы и являются основным барьером на пути патогенных агентов, проникающих в организм. Они выполняют также функцию периферических органов иммунной системы. Поэтому при попадании антигена в больших количествах барьерная функция их нарушается и развивается воспалительный процесс в лимфатических узлах [22, 74, 92, 507], который можно выявить при использовании метода ультрасонографии.

Сонографическая оценка лимфатических узлов включает: количество и размер лимфатических узлов, форму, эхогенность (включая микрокальцификацию и кистозные изменения), структуру в В–режиме, край, упругость, сосудистые

особенности и оценку болезненности лимфатических узлов [22, 74, 265, 297].

Для оценки эти различных морфологических и перфузионных особенностей доступно несколько эхографических режимов: В–режим, эластография, цветовая и импульсно-волновая (ИВ) допплерография, В–поток, ультразвуковое исследование с контрастным усилением (УЗКУ) и биопсия под ультразвуковым контролем – важные инструменты в диагностике лимфаденопатий. В–режим является основным сонографическим исследованием для обнаружения, характеристики и определения размеров и локализации лимфатических узлов (Рисунок 4.5).

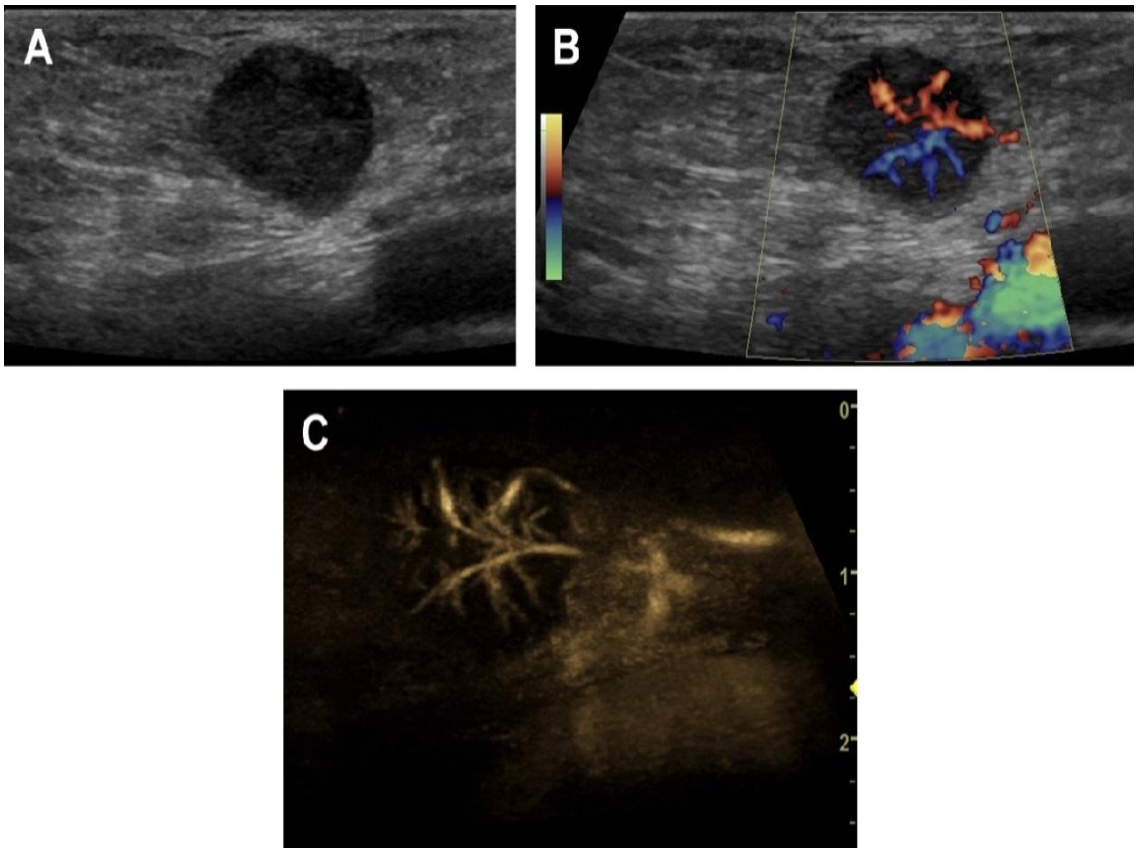


Рисунок 4.5 – Реактивный лимфатический узел в правой паховой области при ИМ. (А) В–режим. (В) Энергетический Допплер. (С) В–поток. На цветном допплеровском изображении показан центральный сосудистый пучок с правильным ветвлением артерий и отсутствием интранодальных вен. В–поток показывает дополнительные мелкие периферические сосуды

Особенности лимфаденопатии при первичной форме ЭБВИ, РРЗ и АДВИ у детей представлены в таблице 4.6.

Таблица 4.6 – Лимфаденопатия у детей при первичной форме ЭБВИ, РРЗ и АДВИ в зависимости от локализации лимфатических узлов (M±m)

Показатели	ЭБВИ (n = 93)		РРЗ (n = 167)		АДВИ (n = 76)	
	диаметр (см)	длительность (недели)	диаметр (см)	длительность (недели)	диаметр (см)	длительность (недели)
Лимфатические узлы						
подчелюстные	1,5±0,4	2,1±0,2	1,6±0,3	2,3±0,6	1,6±0,1	2,2±0,5
переднешейные	$2,3±0,8^{A}$	3,4±0,5	1,9±0,7	2,5±0,5	$1,1±0,3^{Э}$	2,4±0,7
заднешейные	$2,9±1,3^{АР}$	$4,7±1,8^{A}$	$0,8±0,4^{Э}$	2,7±0,1	$1,3±0,5^{Э}$	$2,1±0,3^{Э}$
паховые	$2,5±0,9^{АР}$	$5,3±0,8^{АР}$	–	–	–	–
мезентериальные	$1,1±0,2^{АР}$	$3,2±0,4^{АР}$	–	–	–	–
Генерализованная лимфаденопатия	$2,2±0,7^{Р}$	$4,3±0,4^{Р}$	–	–	1,7±0,2	2,4±0,6

Примечание: ^{Э} – показатели имели достоверно значимые отличия от аналогичных показателей группы ЭБВИ при $p < 0,05$;
^{Р} – показатели имели достоверно значимые отличия от аналогичных показателей группы РРЗ при $p < 0,05$;
^{A} – показатели имели достоверно значимые отличия от аналогичных показателей группы АДВИ при $p < 0,05$.

Согласно данным таблицы 4.6, лимфаденопатия шейной области при первичной форме ЭБВИ была выявлена у всех детей. Заболевание, как правило, начиналось с одновременного увеличения лимфатических узлов всех групп. Однако наиболее характерно увеличение лимфатических узлов, которые расположены по заднему краю грудино–сосковой мышцы в виде «цепочки» или «пакета» размером 2,9±1,3 см в диаметре (длительностью в среднем 4,7±1,8 недель) ($p < 0,05$).

При пальпации они были, как правило, множественные эластичные, плотной консистенции, не спаянные между собой, безболезненные, цвет кожи над ними не был изменен. В отдельных случаях (26 (27,96%)) увеличенные

лимфатические узлы создавали конгломераты, изменяющие конфигурацию шеи. Это создавало впечатление отека и отмечалось преимущественно у детей дошкольного (3–6 лет) и младшего школьного возраста (7–12 лет). Обратное развитие воспалительного процесса в лимфатических узлах происходило медленно – спустя 4,7±1,8 недель ($p < 0,05$) от начала болезни, когда они достигали нормальных (возрастных) размеров.

Увеличение размеров шейной группы лимфатических узлов у всех больных не соотвествовало степени поражения ротоглотки. Так, значительное увеличение заднешейных и подчелюстных лимфатических узлов наблюдалось при незначительном поражении ротоглотки у 26 (27,96%) детей. В тоже время при массивных наложениях на миндалинах отмечалось умеренное увеличение лимфатических узлов у 40 (43,01%) детей.

При этом увеличеными более возрастной нормы были и переднешейные лимфатические узлы, достигая размеров 2,3±0,8 см в диаметре ($p < 0,05$) симметричные с обеих сторон, средней плотности, не спаяны между собой, умеренно болезненные. Значительно реже увеличеными являются подчелюстные лимфатические узлы, и размеры их достигали не более 1,5±0,4 см в диаметре, множественные, при пальпации безболезненные. Обратное развитие лимфатических узлов происходило одновременно с исчезновением признаков заболевания или затягивалось.

Одновременно (у 56 (60,22%) детей) с первых дней болезни наблюдалось постепенное увеличение паховых лимфатических узлов с обеих сторон и максимальных размеров 2,5±0,9 см в диаметре ($p < 0,05$) достигали к 7,2±0,8 дню. Обратная динамика размеров данных лимфатических узлов также была замедленная на протяжении 5,3±0,8 недель ($p < 0,05$). Генерализованное увеличение лимфатических узлов 2,2±0,7 см в диаметре длительностью до 4,3±0,4 недель – самый ранний и типичный признак первичной формы ЭБВИ.

Полиадения – результат гиперплазии лимфоидной ткани в ответ на вирусемию. У 65 (69,89%) детей она была первым симптомом болезни и достигала максимальных размеров спустя 6,9±1,7 дней, по поводу чего родители

обращались за медицинской помощью. В остальных случаях одновременно наблюдалось увеличение разных при сохранении лидерства за более выраженным увеличением заднешейных лимфатических узлов. Также отсутствовала определенная последовательность увеличения разных групп лимфатических узлов. В отдельных случаях отмечалась пастозность вокруг увеличенных узлов клетчатки – у 9 (9,68%) детей.

Кроме того, особенностью болезни явилось не соответствие между увеличением размеров шейной группы лимфатических узлов и признаками поражения ротоглотки у 49 (52,69%) детей. Значительное увеличение заднешейных подчелюстных лимфатических узлов при наличии ангины в виде катаральной формы – у 22 (23,66%) детей; при массивных налетах на миндалинах – умеренное увеличение размеров лимфатических узлов – у 27 (29,03%) детей.

Лимфаденопатия шейной области при РРЗ у 59 (35,33%) детей дошкольного возраста проявлялась отеком шейных лимфатических узлов, и увеличивалась одновременно с развитием симптомокомплекса болезни. Наиболее чаще были увеличены переднешейные лимфатических узлы, достигая размеров в диаметре 1,9±0,7 см, располагаясь симметрично с обеих сторон, средней плотности, не спаяны между собой. Реже были увеличены заднешейные лимфатические узлы, размеры которых 0,8±0,4 см в диаметре, множественные и при пальпации безболезненные. Обратное развитие их происходило одновременно с исчезновением признаков болезни в течение 2,7±0,1 недели.

АДВИ всех у детей раннего возраста сопровождалось умеренно выраженной генерализованной лимфаденопатией. Увеличение лимфатических узлов происходило также с первых дней болезни. Наиболее чаще и в большей степени были увеличены подчелюстные и заднешейные лимфатические узлы (у 70 (92,11%) детей), изредка мезентериальные (у 4 (5,26%) детей), а у отдельных больных наблюдался мононуклеозоподобный синдром.

При пальпации лимфатические узлы были плотно–эластичной консистенции, подвижные, слегка болезненные. В отдельных случаях увеличение заднешейных лимфатических узлов было настолько выраженным, что даже

изменяло конфигурацию шеи. Уменьшение лимфатических узлов наступало спустя 2,1±0,3 недель.

Приоритетные результаты получены в процессе изучения структуры лимфатических узлов при ультразвуковой диагностике. Увеличение лимфатических узлов наблюдалось у всех детей (Рисунок 4.6).

В соответствии с условной градацией диаметр мелких лимфатических узлов составляет до 0,5 см, средних – 0,6–1,0 см, крупных – 1,1–1,5 см [22, 74].

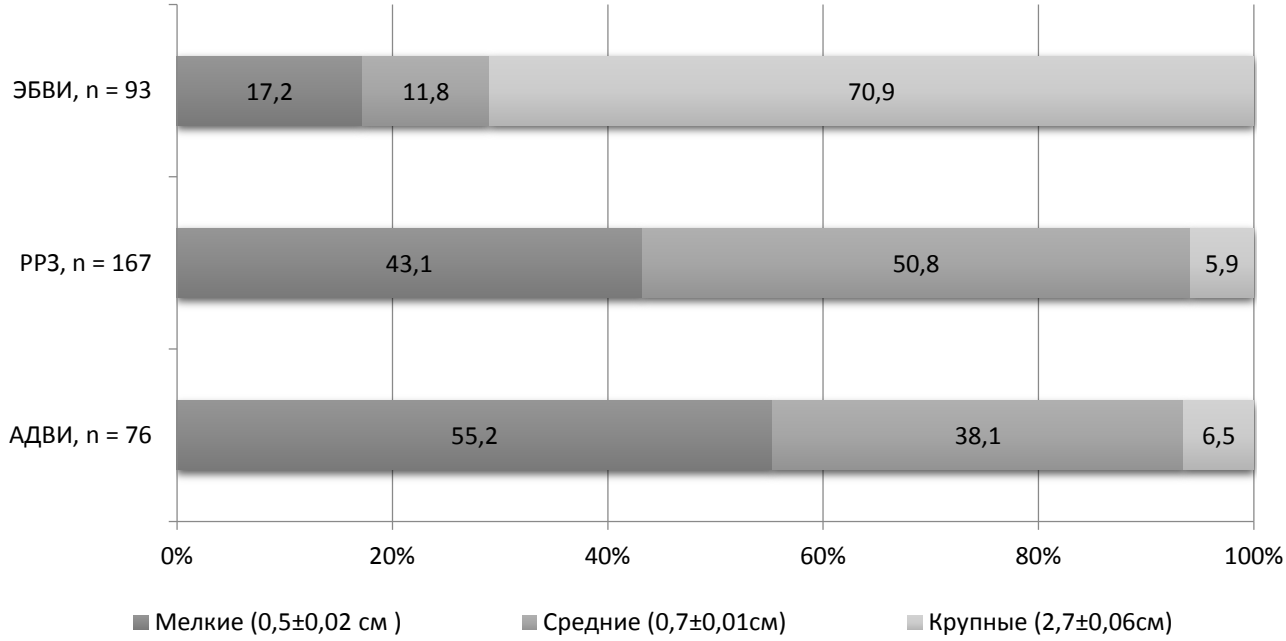


Рисунок 4.6 – Структура пораженных лимфатических узлов у детей при первичной форме ЭБВИ, РРЗ и АДВИ (n = 336)

При первичной форме ЭБВИ диаметр лимфатических узлов шейной области в среднем составил 2,23±0,7 см, они сохранялись увеличенными в размере до 3,4±0,5 недель; при РРЗ в периоде обострения – 1,43±0,4 см и они сохранялись увеличенными в размере до 2,5±0,5 недель; при АДВИ – 1,33±0,3 см и они сохранялись увеличенными в размере до 2,23±0,5 недель. Более выраженное увеличение лимфатических узлов шейной области было у детей при первичной форме ЭБВИ по сравнению с детьми, имеющие РРЗ или АДВИ – диаметр больше в 1,6–1,7 раза, а длительность восстановления до нормальных размеров лимфатических узлов в 1,4 и 1,5 раза соответственно.

Наряду с этим при первичной форме ЭБВИ фиксировались увеличенными реже мелкие лимфатические узлы до 0,5±0,02 см в диаметре, преимущественно (16 (17,20%)) у детей преддошкольного возраста; средние лимфатические узлы до 0,7±0,01 см в диаметре – у 11 (11,83%) детей дошкольного возраста; крупные лимфатические узлы до 2,7±0,06 см в диаметре – у 66 (70,97%) детей младшего школьного возраста и подростков. У детей с РРЗ определялись мелкие лимфатические узлы шейной области диаметром до 0,4±0,01 см – у 72 (43,11%) детей дошкольного возраста, средние лимфатические узлы до 0,8±0,03 см в диаметре – у 85 (50,90%) детей младшего школьного возраста, крупные лимфатические узлы до 1,2±0,05 см в диаметре – у 10 (5,99%) подростков. При АДВИ мелкие лимфатические узлы диаметром 0,5±0,03 см выявлялись у 42 (55,26%) детей дошкольного возраста, средние лимфатические узлы до 0,6±0,1 см в диаметре – у 29 (38,16%) детей младшего школьного возраста, крупные лимфатические узлы до 1,5±0,05 см в диаметре – у 5 (6,58%) подростков.

УЗИ с допплерографией позволило определить характер и выраженность воспалительных изменений в лимфатических узлах (Рисунок 4.7).

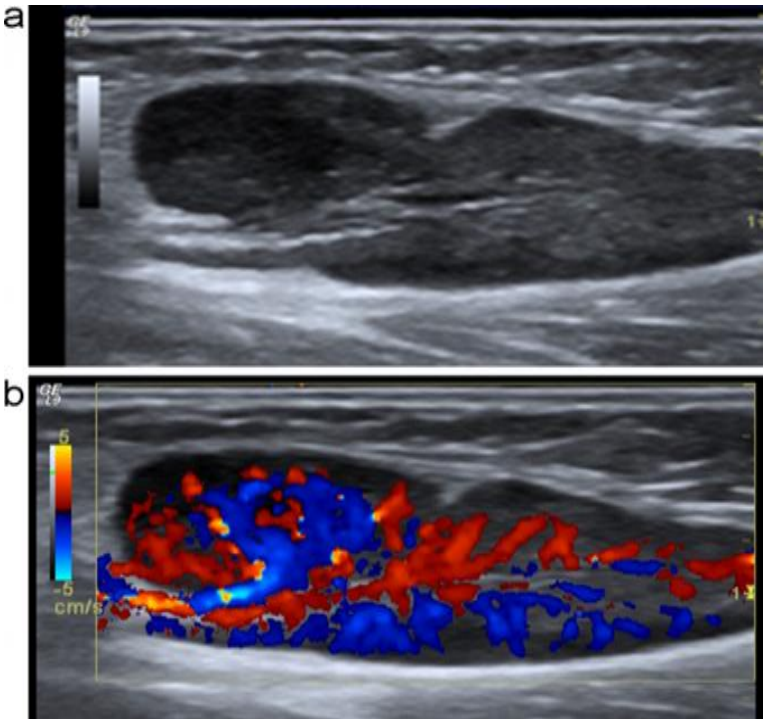


Рисунок 4.7 – (a и b) Нормальная архитектура сосудов, гомогенное внутреннее эхо с неизмененной капсулой лимфатического узла. Первичная форма ЭБВИ, серологически подтвержденная. 2-я неделя болезни

При выполнении исследования определялось наличие или отсутствие кровотока в пораженных лимфатических узлах, диаметр сосудов и размеры аваскулярных зон, а также соотношение объема васкуляризированных и «немых» участков (Рисунок 4.8).

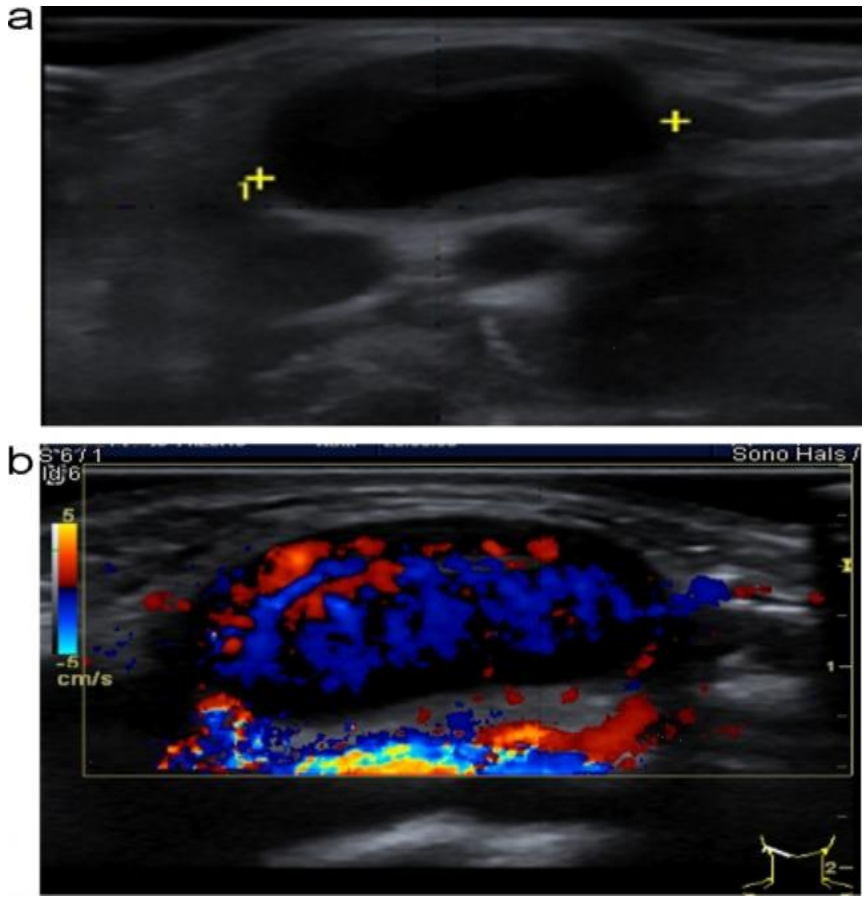


Рисунок 4.8 – (a и b) Увеличение шейных лимфатических узлов при первичной форме ЭБВИ, серологически подтвержденной. 4-я неделя болезни

У детей при ЭББИ, РРЗ и АДВИ морфологические изменения характеризовались неоднородной структурой и различной эхогенностью стромы, что свидетельствует о наличии воспалительного процесса. Этот факт можно рассматривать в качестве маркера неблагоприятного состояния лимфатической системы, обусловленной многочисленными факторами, и прежде всего, этиологической причиной этих заболеваний (Рисунок 4.9).

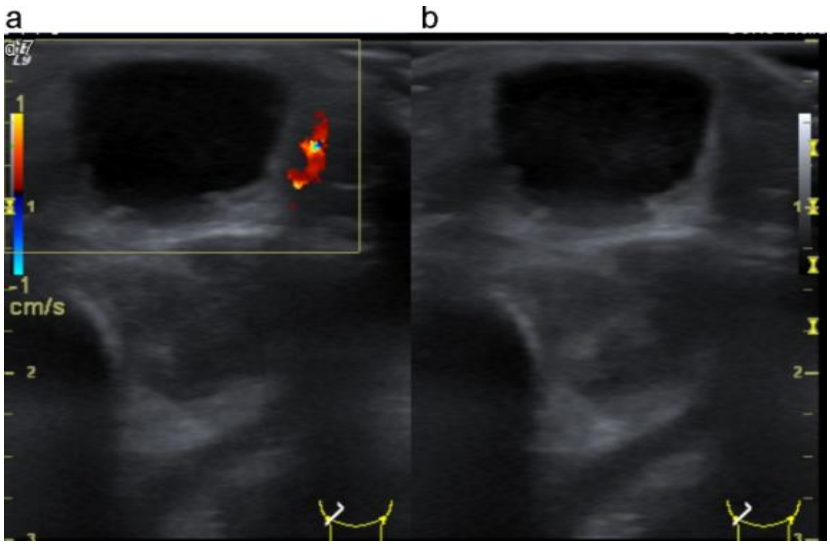


Рисунок 4.9 – (a и b) УЗИ подчелюстного лимфатического узла при РРЗ. Подчелюстной лимфоаденит. Характерная картина абсцедирования

Лимфаденопатия шейной области была выявлена у всех детей при первичной форме ЭБВИ, РРЗ, АДВИ. Заболевание, как правило, начиналось с одновременного увеличения лимфатических узлов всех групп. Однако, наиболее характерно увеличение лимфатических узлов при первичной форме ЭБВИ, заднешейные лимфатические узлы размером до 2,9±1,3 см в диаметре ($p < 0,05$), переднешейные лимфатические узлы размером до 2,3±0,8 см в диаметре ($p < 0,05$), паховые лимфатические узлы размером до 2,5±0,9 см в диаметре ($p < 0,05$), мезентериальные лимфатические узлы размером до 1,1±0,2 см в диаметре ($p < 0,05$), генерализованное увеличение лимфатических узлов размером до 2,2±0,7 см в диаметре длительностью в среднем до 4,3±0,4 недель ($p < 0,05$) (Рисунок 4.10).

Таким образом, у всех детей с первичной формой ЭБВИ, РРЗ, АДВИ морфологические изменения характеризовались неоднородной структурой и различной эхогенностью стромы, что свидетельствует о наличии воспалительного процесса. Это следует рассматривать в качестве маркера неблагоприятного состояния лимфатической системы организма детей, обусловленной многочисленными факторами, в том числе и этиологической причиной заболевания.

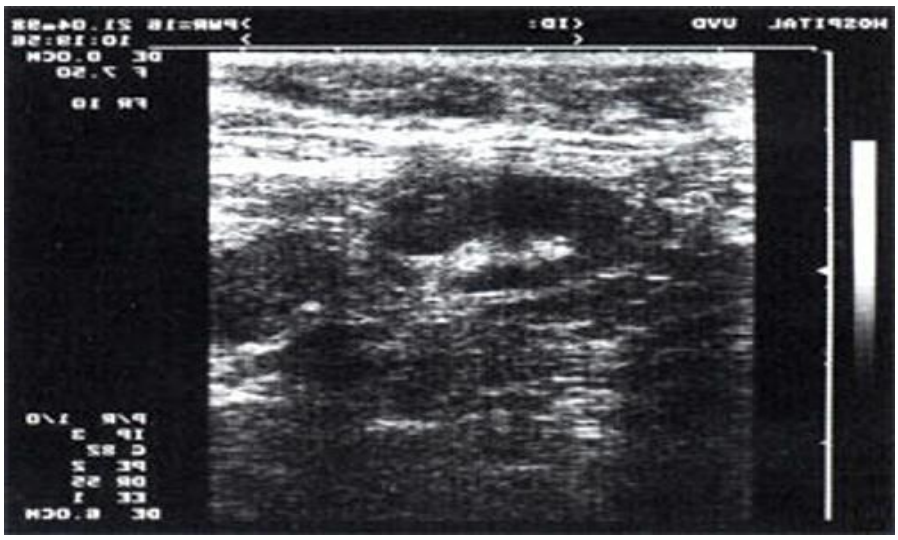


Рисунок 4.10 – УЗ томограмма увеличенного реактивно измененного лимфатического узла при АДВИ. 7-й день болезни

У всех детей с первичной формой ЭБВИ, РРЗ, АДВИ характер поражения лимфатических узлов во многом однотипный. Несмотря на этиологический фактор, реакция лимфатических узлов на присутствие различных вирусных агентов в организме имеет неспецифический характер и не определяется тяжестью инфекционного процесса. Однако степень выраженности поражения лимфатических узлов в зависимости от этиологической причины болезни различная, что позволяет на ранних этапах воспалительного процесса провести качественно диагностику первичной формы ЭБВИ, РРЗ и АДВИ у детей.

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

4.3. Оценка расширенной гемограммы и иммунного статуса у детей при первичной форме Эпштейна-Барр вирусной инфекции, рекуррентных респираторных заболеваниях и аденовирусной инфекции

Исследование периферической крови продолжает оставаться надежным критерием оценки состояния здоровья детей, так как гемограмма отражает внутренние процессы организма, в частности, состояние регуляторных и иммунных функций организма. Поэтому гемограмму следует интерпретировать как иммунограмму, оценивая форменные элементы в процентном и абсолютном значении (В.Г. Чайцев, 1995).

В связи с тем, что периферическая кровь является отражением состояния иммунологической реактивности организма, изучены гемограммы у всех детей исследуемых групп (Таблица 4.7).

Согласно данным таблицы 4.7, с учетом возрастной нормы у детей при первичной форме ЭБВИ содержание лейкоцитов в периферической крови в среднем составило 14,3±4,71×10^9/л. Характерным для данного заболевания является снижение сегментоядерных нейтрофилов в среднем до 27,4±1,30% ($p < 0,05$) и палочкоядерный сдвиг влево (5,2±0,80%, $p < 0,05$). Лимфоцитоз составил 33,9±2,90%, моноцитоз (15,6±4,40%, $p < 0,05$). Выявлены атипичные мононуклеары (22,6±3,70%, $p < 0,05$). Значения показателя тромбоцитов в среднем составляло 149,3±10,6×10^9/л, показатель СОЭ в среднем составил 16,3±0,13 мм/час.

В периферической крови с учетом возрастной нормы у детей с РРЗ содержание лейкоцитов составило 7,9±1,44×10^9/л, при АДВИ – 8,77±0,86×10^9/л; палочкоядерный сдвиг влево (2,93±0,06%, $p < 0,05$) и (2,53±1,11%, $p < 0,05$) соответственно, сегментоядерных нейтрофилов – 39,3±2,90% и 54,75±5,50% соответственно, лимфоцитов – 43,99±2,80% и 30,24±4,58% соответственно, моноцитов – 9,4±0,76% и 6,98±0,96% соответственно.

Таблица 4.7 – Характеристика гемограммы у детей при первичной форме ЭБВИ, РРЗ и АДВИ (M±m)

Показатели	ЭБВИ (n = 93)	РРЗ (n = 167)	АДВИ (n = 76)	Контрольная группа (n = 90)
Эритроциты ($\times 10^{12}$/л)	3,6±0,40	4,1±0,18	3,7±0,20	4,26±0,37
Гемоглобин (г/л)	126,5±4,80	131,3±1,92	128,09±2,34	124,3±0,56
Лейкоциты ($\times 10^{9}$/л)	$14,3\pm1,71^{Р}$	$7,9\pm1,44^{Э}$	8,77±0,86	8,1±0,15
Эозинофилы (%)	2,4±0,04	2,1±0,02	2,6±0,05	3,9±0,34
Палочкоядерные (%)	$5,2\pm0,80^{АЗ}$	$2,93\pm0,06^{З}$	$2,53\pm1,11^{ЭЗ}$	$0,67\pm0,08^{ЭРА}$
Сегментоядерные (%)	$27,4\pm1,30^{А}$	39,3±2,90	$54,75\pm5,50^{Э}$	45,12±0,70
Лимфоциты (%)	33,9±2,90	43,99±2,80	30,24±4,58	35,63±1,35
Моноциты (%)	$15,6\pm4,40^{АЗ}$	9,4±0,76	6,98±0,96	$5,92\pm0,41^{Э}$
Атипичные мононуклеары (%)	$22,6\pm3,70^{РАЗ}$	$2,94\pm0,02^{Э}$	$2,83\pm0,03^{Э}$	–
СОЭ (мм/час)	16,3±0,13	8,8±0,03	12,69±1,70	9,89±0,35

Примечание: ^{Э} – показатели имели достоверно значимые отличия от аналогичных показателей группы ЭБВИ при $p < 0,05$;
^{Р} – показатели имели достоверно значимые отличия от аналогичных показателей группы РРЗ при $p < 0,05$;
^{А} – показатели имели достоверно значимые отличия от аналогичных показателей группы АДВИ при $p < 0,05$;
^{З} – показатели имели достоверно значимые отличия от аналогичных показателей контрольной группы при $p < 0,05$.

Анализ приведенных данных свидетельствует о том, что у детей при первичной форме ЭБВИ, по сравнению с детьми, имеющими РРЗ и АДВИ, содержание лейкоцитов в периферической крови увеличено в 1,8 и 1,6 раза; лимфомоноцитоз – в 1,3 и 0,9 раза соответственно; наличие атипичных мононуклеаров – в 7,7 и 7,9 раза соответственно ($p < 0,05$) (Рисунок 4.11).

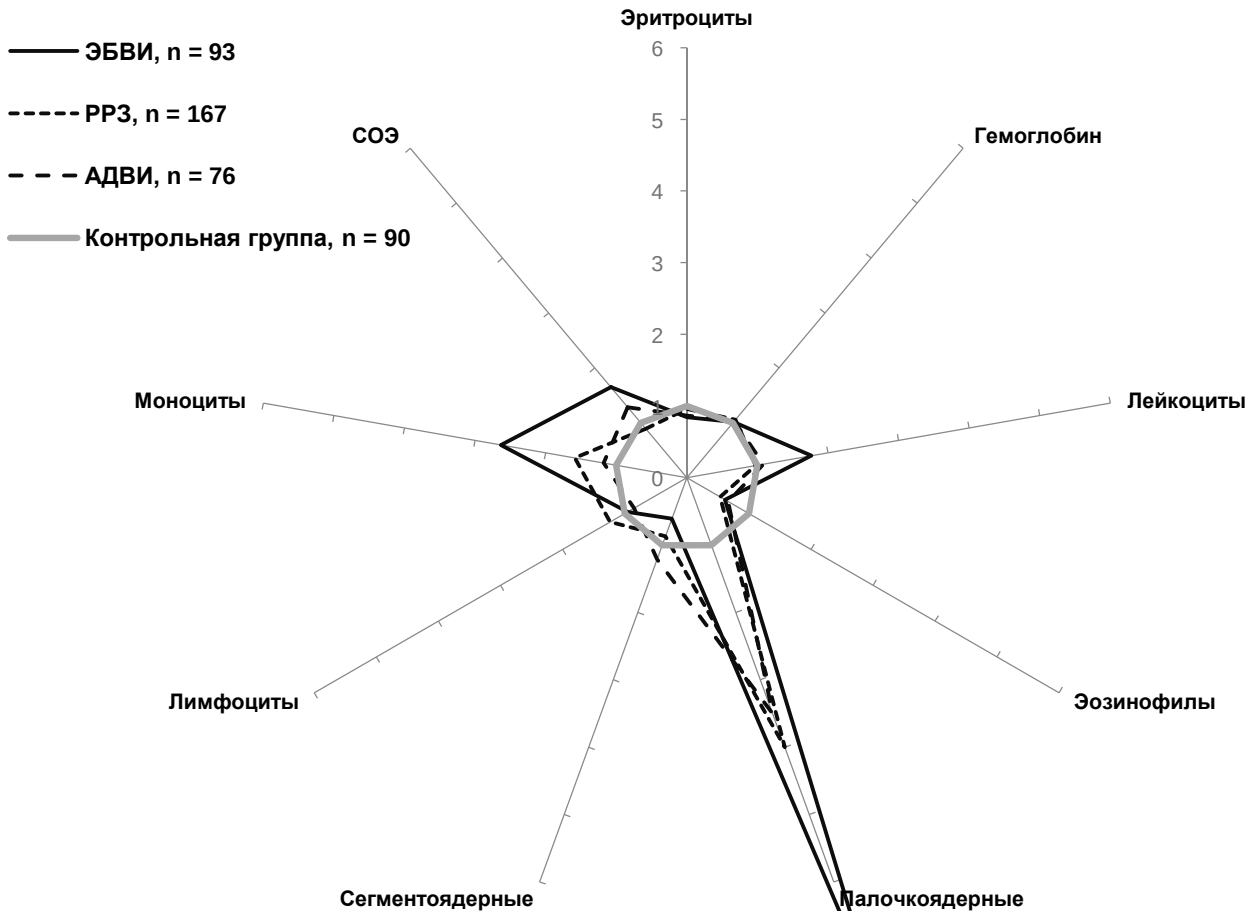


Рисунок 4.11 – Отклонение от референтной нормы КГ показателей гемограммы у детей при первичной форме ЭБВИ, РРЗ и АДВИ (n = 336)

Таким образом, изучение показателей гемограммы позволило установить большую их лабильность, которая определена различными факторами – прежде всего физиологическими особенностями организма, а также особенностями вирусной инфекции. Лимфоцитоз и моноцитоз в периферической крови у детей при первичной форме ЭБВИ отражает выраженную в большей степени 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 лейкоцитограммы необходимо использовать в качестве маркеров при диагностике на ранних этапах дифференциальной диагностике вышеуказанных заболеваний.

С целью оценки состояния защитных систем организма у детей при

первичной форме ЭБВИ, РРЗ и АДВИ изучен ряд показателей общего реактивного потенциала организма.

Особенности общего реактивного потенциала организма у детей при вышеуказанных заболеваниях представлены в таблице 4.8.

Таблица 4.8 – Общий реактивный потенциал организма у детей при первичной форме ЭБВИ, РРЗ и АДВИ (M±m, усл. ед.)

Показатели	ЭБВИ (n = 93)	РРЗ (n = 167)	АДВИ (n = 76)	Контрольная группа (n = 90)
НЭК	$2,07\pm0,07^{РАЗ}$	$0,67\pm0,03^{Э}$	$0,96\pm0,04^{Э}$	$0,5\pm0,05^{Э}$
КФП	$337,1\pm2,3^{А}$	653,5±3,4	$732,7\pm5,1^{Э}$	471,9±12,5
ИЛП	$237,0\pm8,2^{РЗ}$	$556,8\pm4,7^{Э}$	344,8±9,1	$618,0\pm17,8^{Э}$
АНО	$167,8\pm6,4^{З}$	265,8±3,9	296,4±2,4	$337,10\pm14,9^{Э}$

Примечание: ^{Э} – показатели имели достоверно значимые отличия от аналогичных показателей группы ЭБВИ при $p < 0,05$;
^{Р} – показатели имели достоверно значимые отличия от аналогичных показателей группы РРЗ при $p < 0,05$;
^{А} – показатели имели достоверно значимые отличия от аналогичных показателей группы АДВИ при $p < 0,05$;
^{З} – показатели имели достоверно значимые отличия от аналогичных показателей контрольной группы при $p < 0,05$.

Согласно данным таблицы 4.8, показатель НЭК превышал физиологический уровень (0,5±0,05 усл.ед.) у детей, имеющих ЭБВИ в 4,1 раза (2,07±0,07 усл. ед., $p < 0,05$), РРЗ – в 1,3 раза (0,67±0,03 усл. ед.) и АДВИ – в 1,9 раза (0,96±0,04 усл. ед.). Это свидетельствует о наличии у детей с первичной формой ЭБВИ и АДВИ более выраженных метаболических нарушений, связанных с перегрузкой кровотока продуктами интоксикации, воспаления, адсорбцией их на эритроцитах (гемоглобин хуже справляется со своими адсорбционно-транспортными функциями) (Рисунок 4.12).

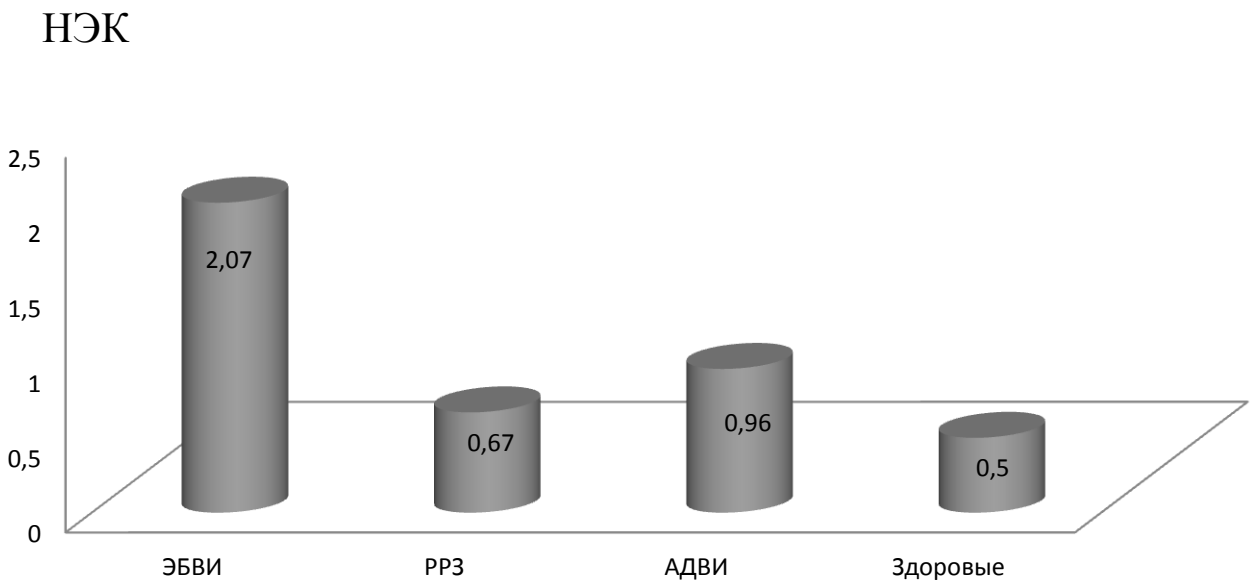


Рисунок 4.12 – Показатель НЭК у детей при первичной форме ЭБВИ, РРЗ и АДВИ (n = 336)

Показатель КФП обеспечивается кооперирующим взаимодействием клеток крови, обладающих фагоцитарной функцией. Из числа клеточных элементов белой крови фагоцитарной активностью обладают гранулоциты (палочкоядерные и сегментоядерные нейтрофилы) и агранулоциты, в частности, моноциты.

При ЭБВИ у детей показатель КФП составил (337,1±2,3 усл. ед.) и был ниже физиологического уровня на 28,6% (471,9±12,5 усл. ед.). При РРЗ показатель КФП превышал физиологический уровень на 38,4% (653,5±3,4 усл. ед.), при АДВИ – превышал физиологический уровень на 55,3% (732,7±5,1 усл. ед.). Это позволяет объяснить наличие более выраженного лимфопролиферативного синдрома у детей при ЭБВИ и асептический характер воспалительной реакции при системной лимфаденопатии (Рисунок 4.13).

КФП

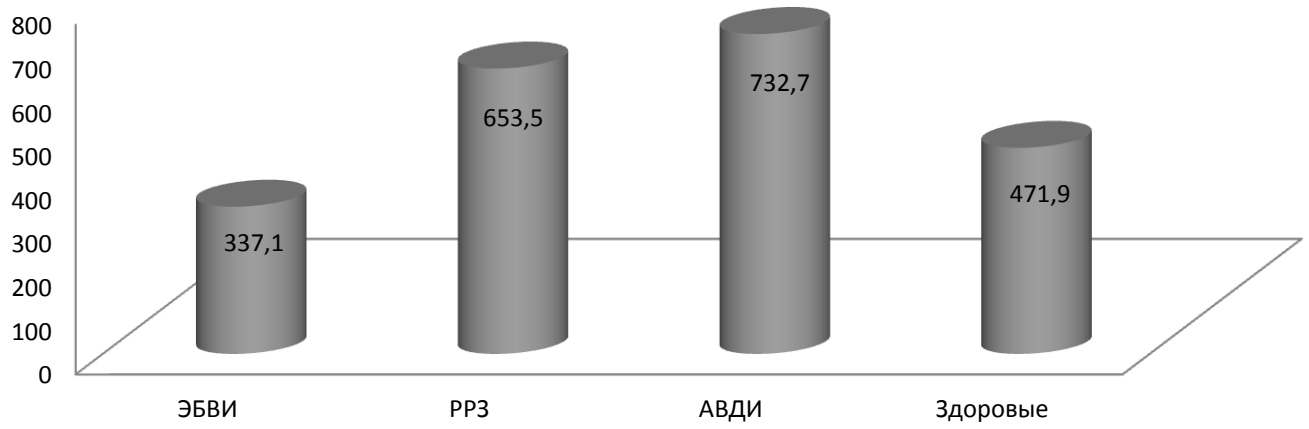


Рисунок 4.13 – Показатель КФП у детей при первичной форме ЭБВИ, РРЗ и АДВИ (n = 336)

В обеспечении специфического иммунного ответа на внедрение возбудителя большую роль играют агранулоциты – лимфоциты и моноциты. Показатель ИЛП – определение общего количества лимфоцитов в периферической крови, а также отношение их удельного веса к общей массе лейкоцитов. Это позволяет выявить способность организма отвечать на антигенное раздражение (Рисунок 4.14).

ИЛП

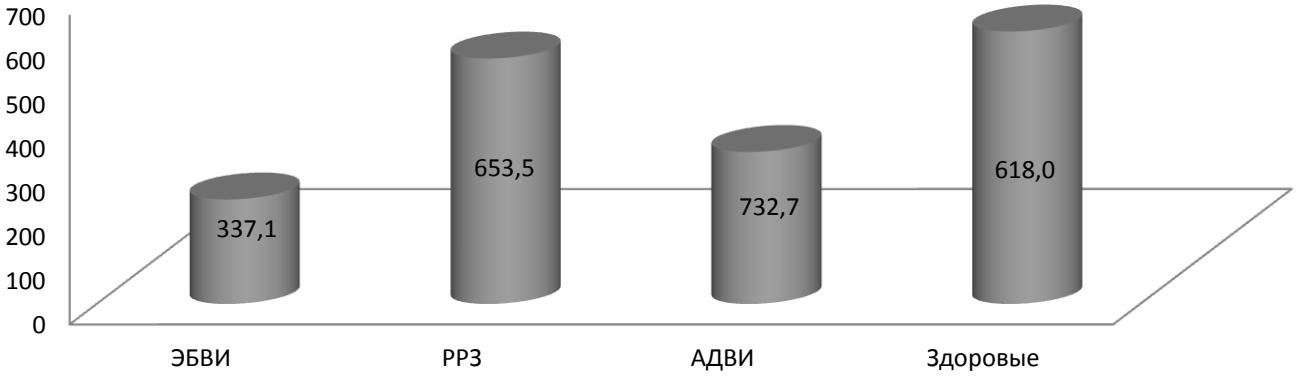


Рисунок 4.14 – Показатель ИЛП у детей при первичной форме ЭБВИ, РРЗ и АДВИ (n = 336)

При первичной форме ЭБВИ у детей показатель ИЛП был ниже физиологического уровня в 2 раза (618,0±17,8 усл. ед.) и составил 237,0±8,2 усл. ед. ($p < 0,05$). При РРЗ показатель ИЛП был ниже физиологического уровня на 9,9% (556,8±4,7 усл. ед.). При АДВИ показатель ИЛП был ниже физиологического уровня на 44,8% (344,8±9,1 усл. ед.) (Рисунок 4.15).

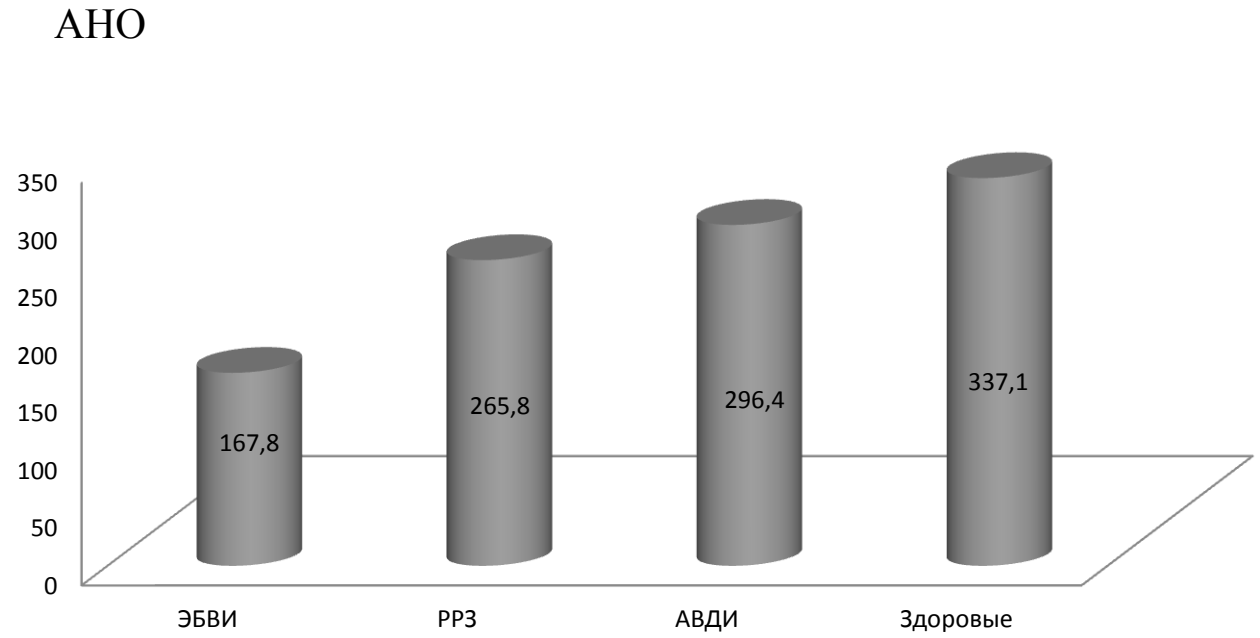


Рисунок 4.15 – Показатель АНО у детей при первичной форме ЭБВИ, РРЗ и АДВИ (n = 336)

После внедрения этиологического агента в организм резко уменьшается количество эозинофилов, возможно даже полное их исчезновение. Кроме того, в формировании аллергии, эозинофилы наиболее постоянно принимают участие среди клеточных элементов гемограммы. В процессе сенсибилизации и реализации аллергических реакций в организме удельный вес эозинофилов в гемограмме отражает аллергическую настроенность организма (АНО).

Аллергическая настроенность организма у детей как при ЭБВИ, так и с РРЗ и при АДВИ сохранялась в пределах физиологического уровня (337,10±14,9 усл. ед.) (Рисунок 4.16).

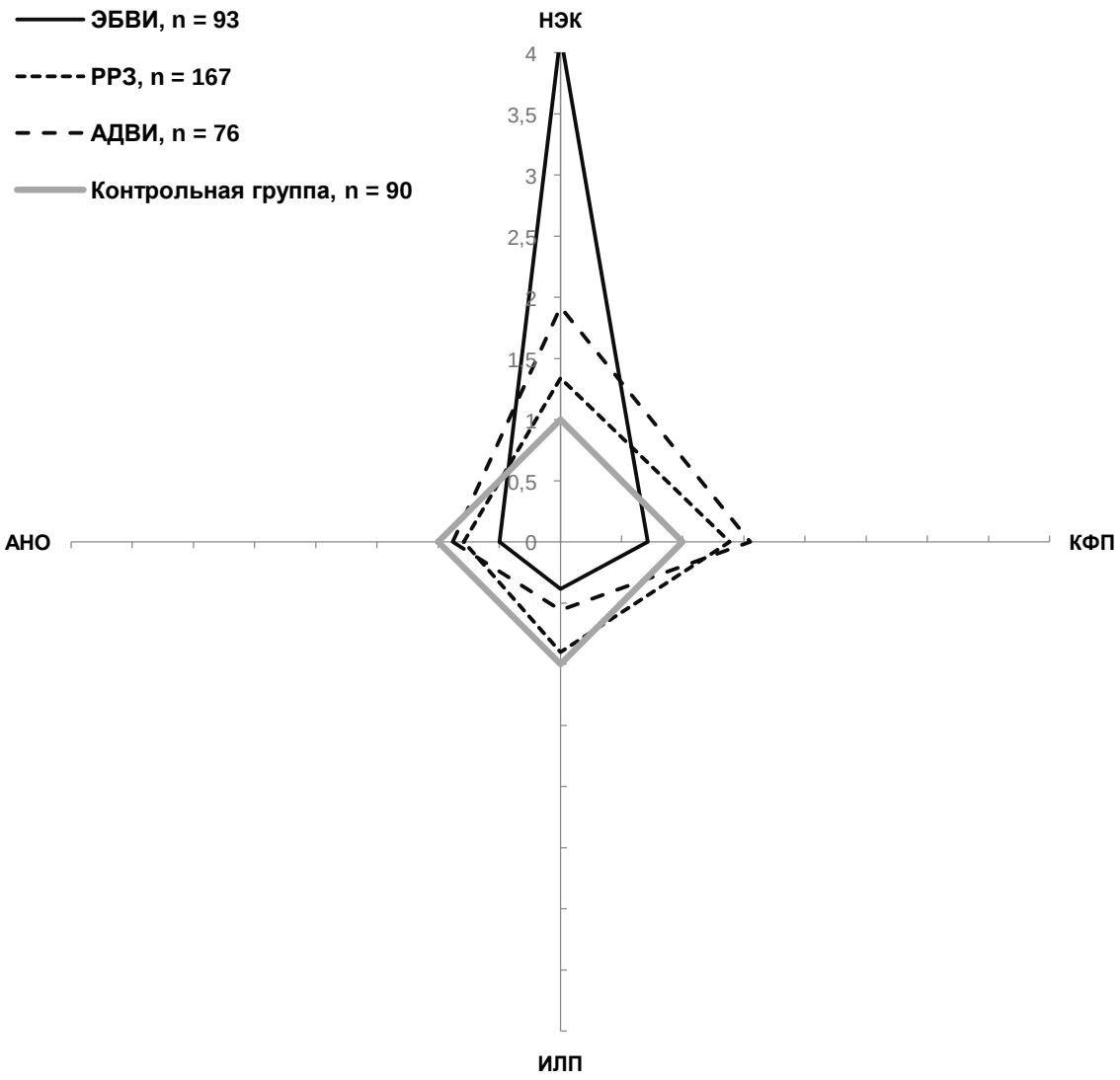


Рисунок 4.16 – Отклонение от референтной нормы показателей общего реактивного потенциала организма детей при первичной форме ЭБВИ, РРЗ и АДВИ (n = 336)

Ведущими показателями, характеризующими степень выраженности эндогенной интоксикации, считаются лейкоцитарные индексы, в которых использованы показатели лейкоцитарной формулы.

С целью определения эндогенной интоксикации, особенностей течения болезни, развития специфических осложнений при первичной форме ЭБВИ, РРЗ и АДВИ, у всех детей проведено определение ряда индексов, на основании расширенного общего анализа крови (Таблица 4.9).

Таблица 4.9 – Особенности индексов расширенной гемограммы у детей при первичной форме ЭБВИ, РРЗ и АДВИ (M±m, усл. ед.)

Показатели	ЭБВИ (n = 93)	РРЗ (n = 167)	АДВИ (n = 76)	Контрольная группа (n = 90)
ЛИИ	$0,52±0,03^{АЗ}$	$0,40±0,05^{АЗ}$	$1,49±0,07^{ЭР}$	$1,5±0,5^{ЭР}$
ЛИИм	$0,62±0,05^{АЗ}$	$0,72±0,06^{З}$	$1,34±0,03^{Э}$	$1,5±0,5^{ЭР}$
РОН	1,19±0,04	2,04±0,02	1,33±0,05	$0,71±0,07^{Р}$
ИРО	$27,5±2,4^{АЗ}$	$19,75±3,1^{АЗ}$	$5,88±1,7^{ЭРЗ}$	$75±25,0^{ЭРА}$
ИСЛК	$0,48±0,06^{АЗ}$	$0,78±0,09^{З}$	$1,49±0,11^{Э}$	$1,96±0,56^{ЭР}$
ИЛГ	$9,68±0,08^{З}$	$9,92±0,10^{З}$	5,05±0,06	$4,56±0,37^{ЭР}$
ИЛСОЭ	$2,33±0,04^{РА}$	$0,69±0,05^{ЭЗ}$	$1,11±0,07^{Э}$	$1,87±0,76^{Р}$

Примечание: ^{Э} – показатели имели достоверно значимые отличия от аналогичных показателей группы ЭБВИ при $p < 0,05$;
^{Р} – показатели имели достоверно значимые отличия от аналогичных показателей группы РРЗ при $p < 0,05$;
^{А} – показатели имели достоверно значимые отличия от аналогичных показателей группы АДВИ при $p < 0,05$;
^{З} – показатели имели достоверно значимые отличия от аналогичных показателей контрольной группы при $p < 0,05$.

Согласно данным таблицы 4.9, показатель ЛИИ при первичной форме ЭБВИ был снижен практически в 3 раза (0,52±0,03 усл. ед., $p < 0,05$), при РРЗ практически в 4 раза (0,40±0,05 усл. ед., $p < 0,05$) по сравнению с показателями условно здоровых детей (1,5±0,5 усл. ед.). Индекс ЛИИ при АДВИ сохранялся на физиологическом уровне (1,49±0,07 усл. ед.), что отражает наличие асептического характера воспалительного процесса в организме у обследуемых детей.

Изменение показателя ЛИИ у детей при первичной форме ЭБВИ и РРЗ свидетельствует о развитии общей воспалительной реакции организма и эндогенной интоксикации различной степени выраженности уже в ранние сроки заболевания. Снижение показателя ЛИИ ниже физиологического уровня с одной стороны – следствие нейтропении, с другой стороны – результат лимфоцитоза, моноцитоза. Поэтому низкий уровень показателя ЛИИ в периферической крови позволяет оценить наличие эндогенной интоксикаци у детей с первичной формой ЭБВИ и РРЗ.

Показатель ЛИИм при первичной форме ЭБВИ, РРЗ и АДВИ был в пределах физиологической нормы и практически соответствовал показателю условно здоровых детей. Данный индекс более приемлем и достоверен, так как использует соотношение уровня всех клеток крови, повышающегося и снижающегося характера при воспалительных заболеваниях без каких-либо дополнительных коэффициентов, что объективно отражает суть происходящих процессов. Этот индекс позволяет следить за степенью эндегенной интоксикации, эффективностью проводимой терапии, что соответствует литературным данным [175, 176, 192] (Рисунок 4.17).

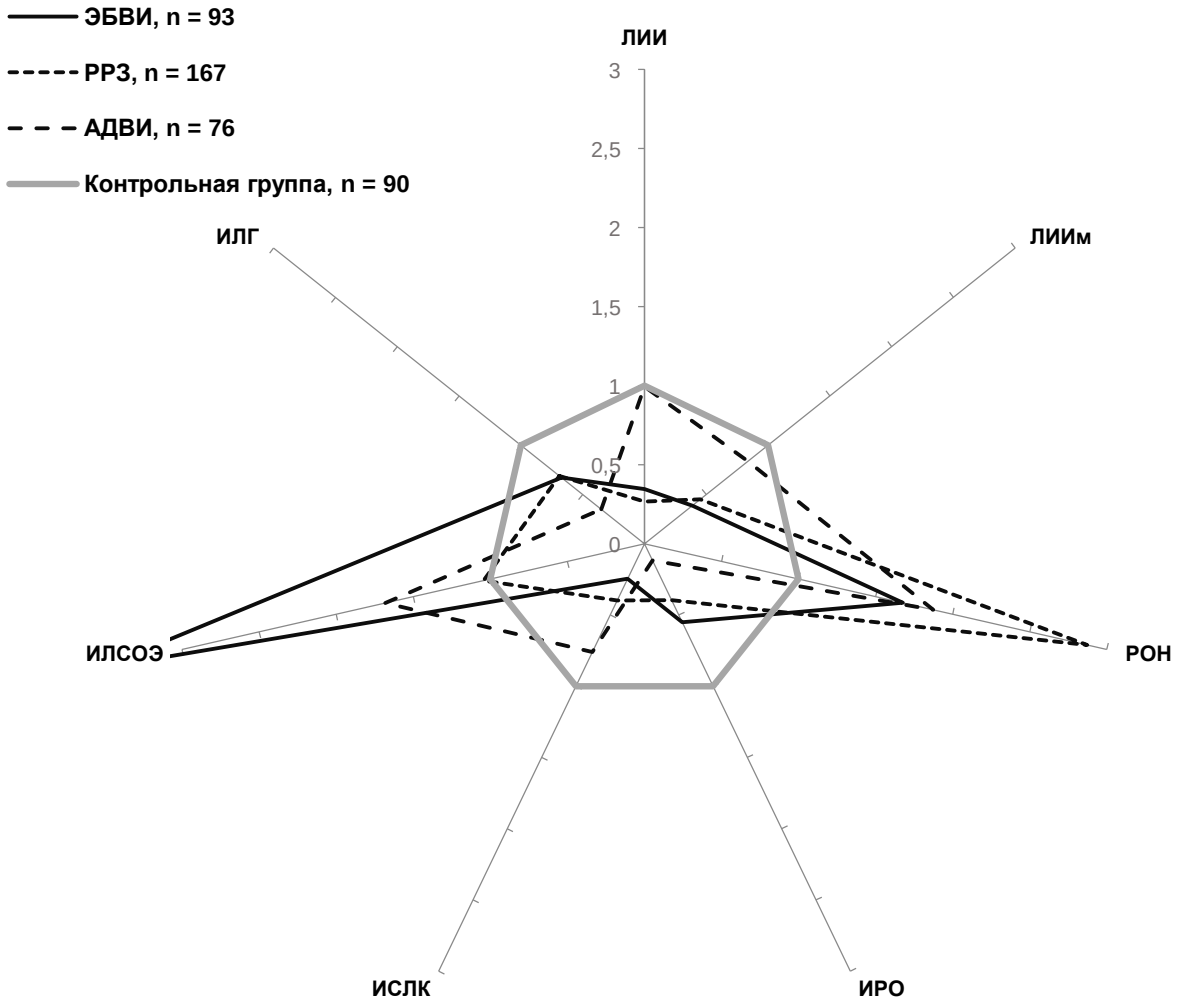


Рисунок 4.17 – Отклонение от референтной нормы индексов расширенной гемограммы у детей при первичной форме ЭБВИ, РРЗ и АДВИ (n = 336)

Показатель реактивного ответа нейтрофилов (РОН) у детей при первичной

форме ЭБВИ указывает на компенсирование эндогенной интоксикации. Показатель РОН у детей с первичной формой ЭБВИ превышал в 1,7 раза (1,19±0,04 усл. ед.) физиологический уровень (0,71±0,07 усл. ед.), у детей с РРЗ – в 2,9 раза (2,04±0,02 усл. ед., $p < 0,05$), у детей с АДВИ – в 1,9 раза (1,33±0,05 усл. ед.).

Показатель индекса резистентности организма (ИРО) у детей при первичной форме ЭБВИ был снижен в 2,5 раза (27,5±2,4 усл. ед., $p < 0,05$), при РРЗ – в 3,0 раза (19,75±3,1 усл. ед., $p < 0,05$), при АДВИ – в 10,0 раз (5,88±1,7 усл. ед., $p < 0,05$). Снижение уровня показателя ИРО ниже физиологического уровня (75±25,0 усл. ед.) указывает на возможность развития осложнений чаще, вирусно–бактериального характера, который особенно выражен у детей с АДВИ.

Показатель индекса сдвига лейкоцитов крови (ИСЛК) не зависит от общего количества лейкоцитов в периферической крови и отражает активность воспалительного процесса, а также степень нарушения иммунологической реактивности. У всех обследованных детей уровень показателя ИСЛК ниже физиологического (1,96±0,56 усл. ед.) уровня. Так у детей с первичной формой ЭБВИ он был снижен практически в 3,0 раза (0,48±0,06 усл. ед., $p < 0,05$), у детей с РРЗ – в 2,5 раза (0,78±0,09 усл. ед., $p < 0,05$), у детей с АДВИ – на 24,0% (1,49±0,11 усл. ед.), что подтверждает отсутствие бактериальных осложнений на момент его изучения [176].

Показатель индекса лимфоцитарно–гранулоцитарный (ИЛГ) у детей при первичной форме ЭБВИ был выше физиологического (4,56±0,37 усл. ед.) уровня практически в 2,0 раза (9,68±0,08 усл. ед., $p < 0,05$). У детей при РРЗ показатель ИЛГ был выше более чем в 2,0 раза (9,92±0,10 усл. ед., $p < 0,05$), у детей при АДВИ (5,05±0,06 усл. ед.) практически соответствовал в группе здоровых детей. Снижение показателя свидетельствует об интоксикации продуктами аутолиза, повышение показателя – об интоксикации инфекционного характера [175, 176].

Показатель индекса соотношение лейкоцитов и СОЭ (ИЛСОЭ) у детей при первичной форме ЭБВИ превышал физиологический (1,87±0,76 усл. ед.) уровень практически на 30% (2,33±0,04 усл. ед.). У детей с РРЗ данный индекс был ниже в

2,0 раза (0,69±0,05 усл. ед., p < 0,05). У детей при АДВИ этот показатель был практически на физиологическом уровне (1,11±0,07 усл. ед.). По показателям ИЛСОЭ можно судить о наличии интоксикации, связанной с инфекционным (снижение ИЛСОЭ) или аутоиммунным (повышение ИЛСОЭ) процессом [175, 176].

Особенности интегральных индексов эндогенной интоксикации у детей при первичной форме ЭБВИ, РРЗ и АДВИ представлены в таблице 4.10.

Таблица 4.10 – Особенности интегральных индексов эндогенной интоксикации у детей при первичной форме ЭБВИ, РРЗ и АДВИ (M±m, усл. ед.)

Показатели	ЭБВИ (n = 93)	РРЗ (n = 167)	АДВИ (n = 76)	Контрольная группа (n = 90)
ИГ	$1,24\pm0,03^{А3}$	$1,2\pm0,02^{А3}$	$0,55\pm0,01^{ЭР}$	$0,3\pm0,5^{ЭР}$
ИЛСОЭ	$2,33\pm0,04^{РА}$	$0,69\pm0,05^{ЭЗ}$	$1,11\pm0,06^{Э}$	$1,87\pm0,76^{Р}$
ИК	1,03±0,02	1,00±0,03	1,98±0,05	1,80±0,46
ЯИЭ	$1,58\pm0,04^{РАЗ}$	$0,38\pm0,02^{ЭЗ}$	$0,27\pm0,03^{ЭРЗ}$	$0,05\pm0,08^{ЭРА}$

Примечание: ^{Э} – показатели имели достоверно значимые отличия от аналогичных показателей группы ЭБВИ при p < 0,05;
^{Р} – показатели имели достоверно значимые отличия от аналогичных показателей группы РРЗ при p < 0,05;
^{А} – показатели имели достоверно значимые отличия от аналогичных показателей группы АДВИ при p < 0,05;
^{З} – показатели имели достоверно значимые отличия от аналогичных показателей контрольной группы при p < 0,05.

Согласно данным таблицы 4.10, показатель индекс Гаркави (ИГ) превышал физиологический уровень (0,3±0,5 усл. ед.) у детей при первичной форме ЭБВИ в 4,1 раза (1,24±0,03 усл. ед., p < 0,05), у детей при РРЗ – в 4,0 раза (1,2±0,02 усл. ед., p < 0,05), у детей при АДВИ – в 1,8 раза (0,55±0,01 усл. ед.). Повышение ИГ отражает наличие лимфоцитоза и подтверждает наличие воспалительного процесса вирусной этиологии [175, 176].

Показатель индекса Кребса (ИК) у всех обследованных детей имел

тенденцию к уменьшению физиологического уровня (1,80±0,46 усл. ед.). Так, у детей при первичной форме ЭББВИ этот показатель был ниже в 1,8 раза (1,03±0,02 усл. ед.) и у детей с РРЗ (1,00±0,03 усл. ед.). У детей с АДВИ он соответствовал уровню (1,98±0,05 усл. ед.) контрольной группы детей. Понижение уровня показателя ИК подтверждает наличие аутоиммунного воспалительного процесса в легкой форме [175, 176] (Рисунок 4.18).

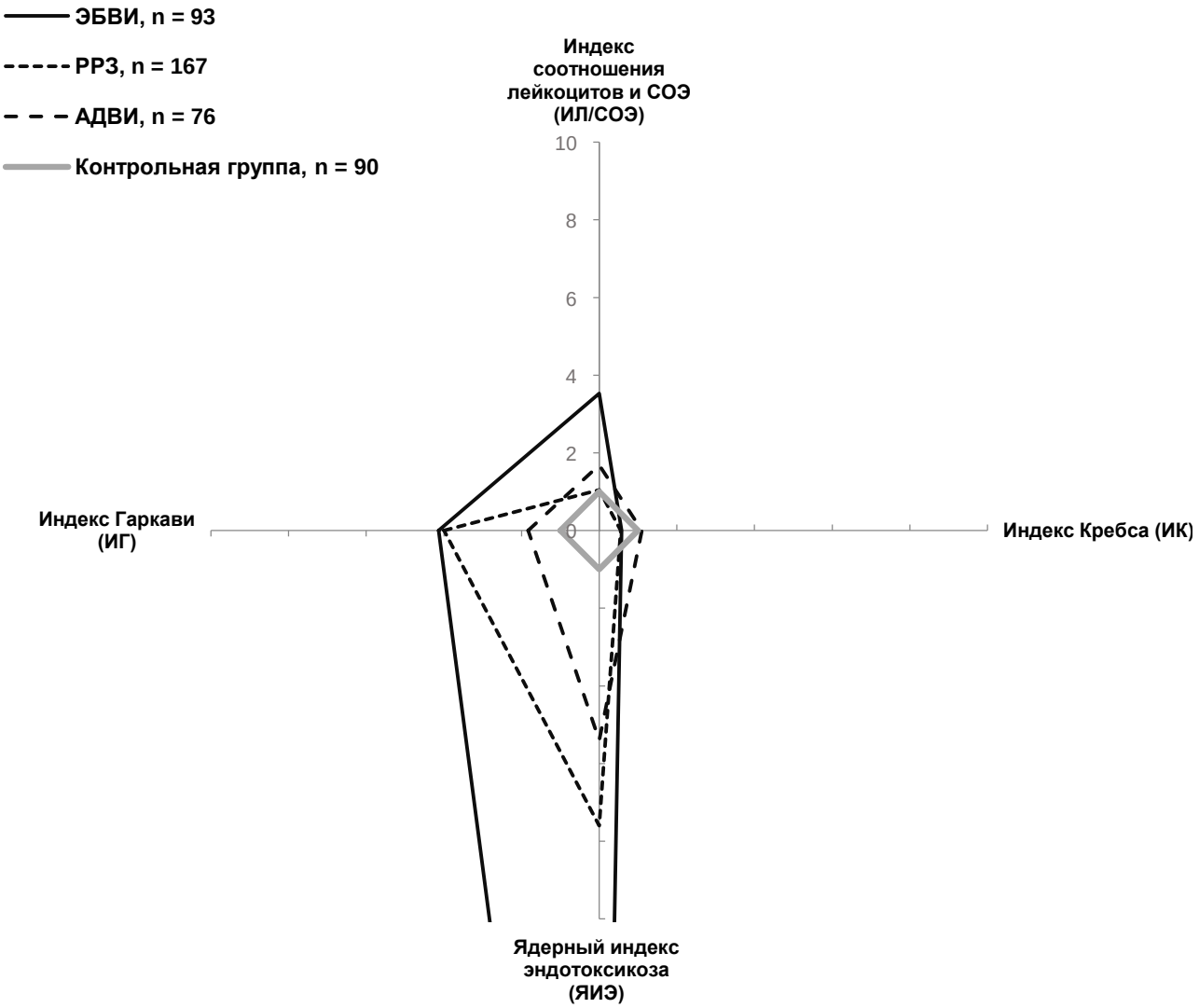


Рисунок 4.18 – Отклонение от референтной нормы интегральных индексов эндогенной интоксикации у детей при первичной форме ЭББВИ, РРЗ и АДВИ (n = 336)

Показатель ядерный индекс эндотоксикоза (ЯИЭ) у всех обследованных детей превышал физиологический уровень (0,05±0,08 усл. ед.). Наиболее выраженное повышение выявлено у детей при первичной форме ЭБВИ в 30 раз (1,58±0,04 усл. ед., $p < 0,05$). У детей при РРЗ повышение показателя ЯИЭ было в 7,6 раз (0,38±0,02 усл.ед., $p < 0,05$), у детей при АДВИ – в 5,5 раз (0,27±0,03 усл. ед., $p < 0,05$), что подтверждает более выраженное изменение гемограммы у детей с первичной формой ЭБВИ. Поэтому показатель ЯИЭ позволил оценить состояние у данных больных как тяжелое, несмотря на наличие у отдельных детей удовлетворительного (мнимого и ошибочного) самочувствия [175, 176].

Следовательно, комплексная оценка показателей интегральных индексов интоксикации у детей свидетельствует о наличии неспецифической и специфической эндогенной интоксикации у всех детей с первичной формой ЭБВИ, РРЗ и АДВИ. Однако, наиболее выраженной интоксикация наблюдалась у детей с первичной формой ЭБВИ.

Таким образом, использование интегральных математических показателей лейкоцитарной формулы периферической крови расширяет возможности получения достаточной информации о состоянии общего реактивного потенциала организма и иммунологической реактивности у детей при вирусных инфекциях различной этиологии, в частности, первичной форме ЭБВИ, РРЗ и АДВИ.

Рекомендуем использовать врачам, в практическом здравоохранении, интегральные математические показатели лейкоцитарной формулы периферической крови, для оптимизации своевременной профилактики, диагностики и дифференциальной диагностики на ранних этапах заболеваний соматического и инфекционно-воспалительного характера.

В связи с тем, что в основе патогенеза вирусных инфекций лежат изменения иммунного статуса, нами проведено исследование иммунограммы у пациентов 3-х исследуемых групп.

Исследование иммунного статуса у всех детей при первичной форме ЭБВИ, РРЗ и АДВИ позволило установить некоторые особенности в различных звеньях иммунитета (Таблица 4.11).

Таблица 4.11 – Особенности популяционного состава Т–лимфоцитов у детей при первичной форме ЭБВИ, РРЗ и АДВИ (M ± m)

Показатели	ЭБВИ (n = 93)	РРЗ (n = 167)	АДВИ (n = 76)	Контрольная группа (n = 90)
Лимфоциты (%) ($\times 10^9$/л)	66,72±5,3 4,64±0,3	55,8±2,7 2,82±0,08	53,81±1,9 3,1±1,1	49,5±3,11 2,6±0,05
CD3+ (%) ($\times 10^9$/л)	68,36±0,8 2,03±0,13	56,52±0,3 1,63±0,03	60,23±0,59 1,74±0,09	62,75±1,75 1,90±0,04
CD4+ (хелперы индукторы %), (хелперы индукторы $\times 10^9$/л)	47,87±2,0 1,61±0,06	39,75±0,4 1,11±0,03	45,16±0,21 1,50±0,04	35,0±2,5 1,17±0,05
CD8+ (супресоры %) (супрессоры $\times 10^9$/л)	26,02±0,1 1,62±0,32 $^{Р А З}$	25,45±0,1 0,34±0,04 $^{Э З}$	24,19±0,19 0,53±0,08 ^{Э}	22,5±0,35 0,7±0,03 $^{Э Р}$
CD4+/CD8+	1,84±0,04	1,56±0,06	1,86±0,08	1,7±0,05
CD16+ (%) ($\times 10^9$/л)	13,28±0,1 0,35±0,09 $^{Р А}$	12,86±0,1 0,85±0,03 ^{Э}	10,8±0,07 0,82±0,05 ^{Э}	9,0±0,4 0,69±0,02

Примечание: ^{Э} – показатели имели достоверно значимые отличия от аналогичных показателей группы ЭБВИ при $p < 0,05$;
^{Р} – показатели имели достоверно значимые отличия от аналогичных показателей группы РРЗ при $p < 0,05$;
^{А} – показатели имели достоверно значимые отличия от аналогичных показателей группы АДВИ при $p < 0,05$;
^{З} – показатели имели достоверно значимые отличия от аналогичных показателей контрольной группы при $p < 0,05$.

Согласно данным таблицы 4.11, установлено, что повышение содержания Т–лимфоцитов периферической крови наблюдалось у всех детей. Так, у детей при первичной форме ЭБВИ их количество было выше показателя контрольной группы (49,5±3,11%) на 34,7% (66,72±5,3%), при РРЗ – на 12,7% (55,8±2,7%), при АДВИ – на 8,7% (53,81±1,9%).

Наряду с этим выявлена разнонаправленность изменений Т–клеточного звена иммунитета. Так, содержание зрелых CD3+ у детей при первичной форме ЭБВИ превышало уровень (62,75±1,75%) контрольной группы на 8,9% (68,36±0,8%). У детей при РРЗ содержание зрелых CD3+ снижено на 10,1% (56,52±0,3%). У детей при АДВИ содержание зрелых CD3+ сохранено как в

контрольной группе (60,23±0,59%) (Рисунок 4.19).

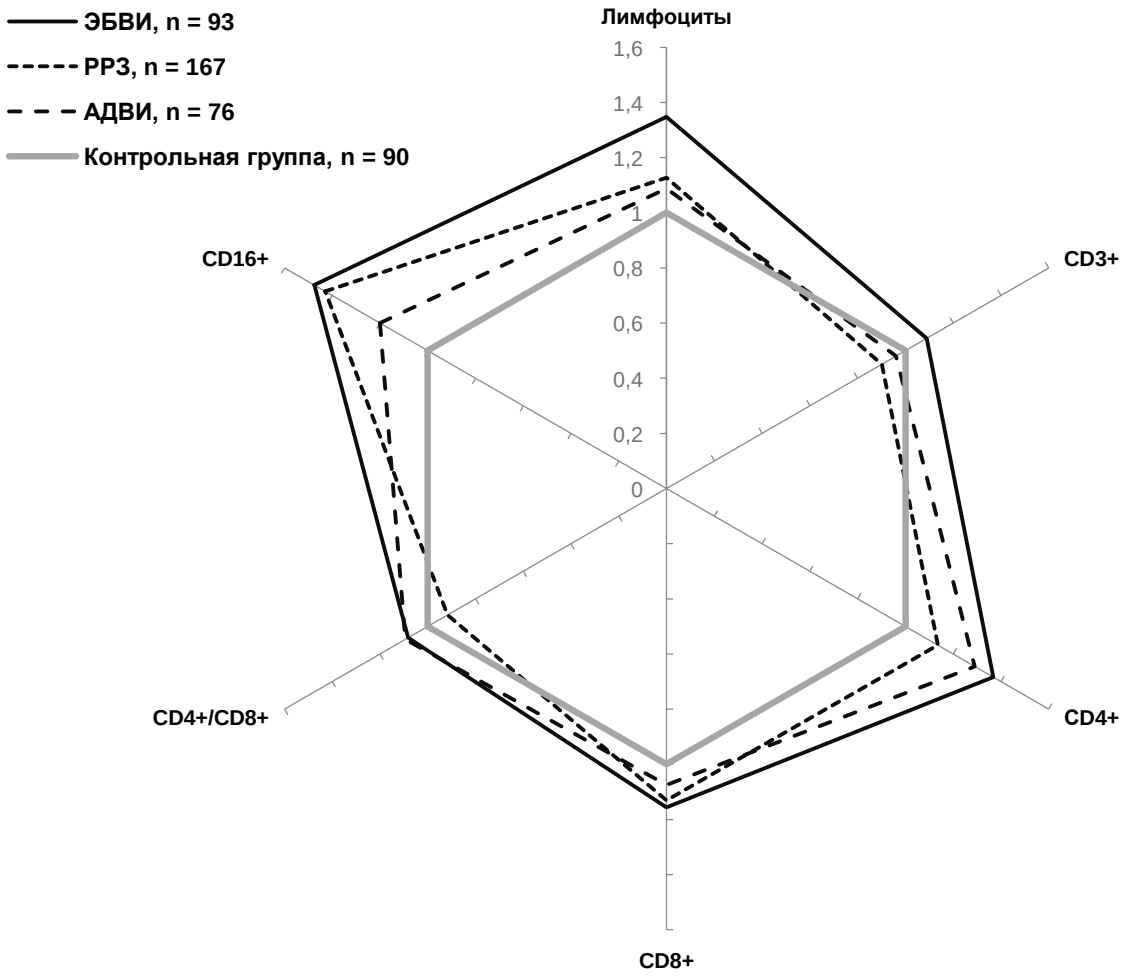


Рисунок 4.19 – Отклонение от референтной нормы относительных показателей (%) популяционного состава Т–лимфоцитов у детей при первичной форме ЭБВИ, РРЗ и АДВИ (n = 336)

При определении иммунофенотипа лимфоцитов было установлено повышение содержания CD4+ клеток (хелперы, «помошники») и CD8+ клеток (супрессоры) в сравнении с контрольной группой детей (35,0±2,5%) и (22,5±0,35%) соответственно. Так, у детей при первичной форме ЭБВИ отмечено повышение на 36,7% (47,87±2,0%) и 20,0% (26,02±0,1%) соответственно. У детей при РРЗ выявлено повышение на 13,5% (39,75±0,4%) и на 13,1% (25,45±0,1%) соответственно. У детей при АДВИ отмечено повышение на 29,0% (45,16±0,21%) и на 7,5% (24,19±0,19%) соответственно.

Увеличение индекса иммунорегуляции CD4+/CD8+, как правило, проявляется при увеличенной активности процесса, поэтому увеличение индекса иммунорегуляции при первичной форме ЭБВИ следует расценить как состояние гиперактивности (Рисунок 4.20).

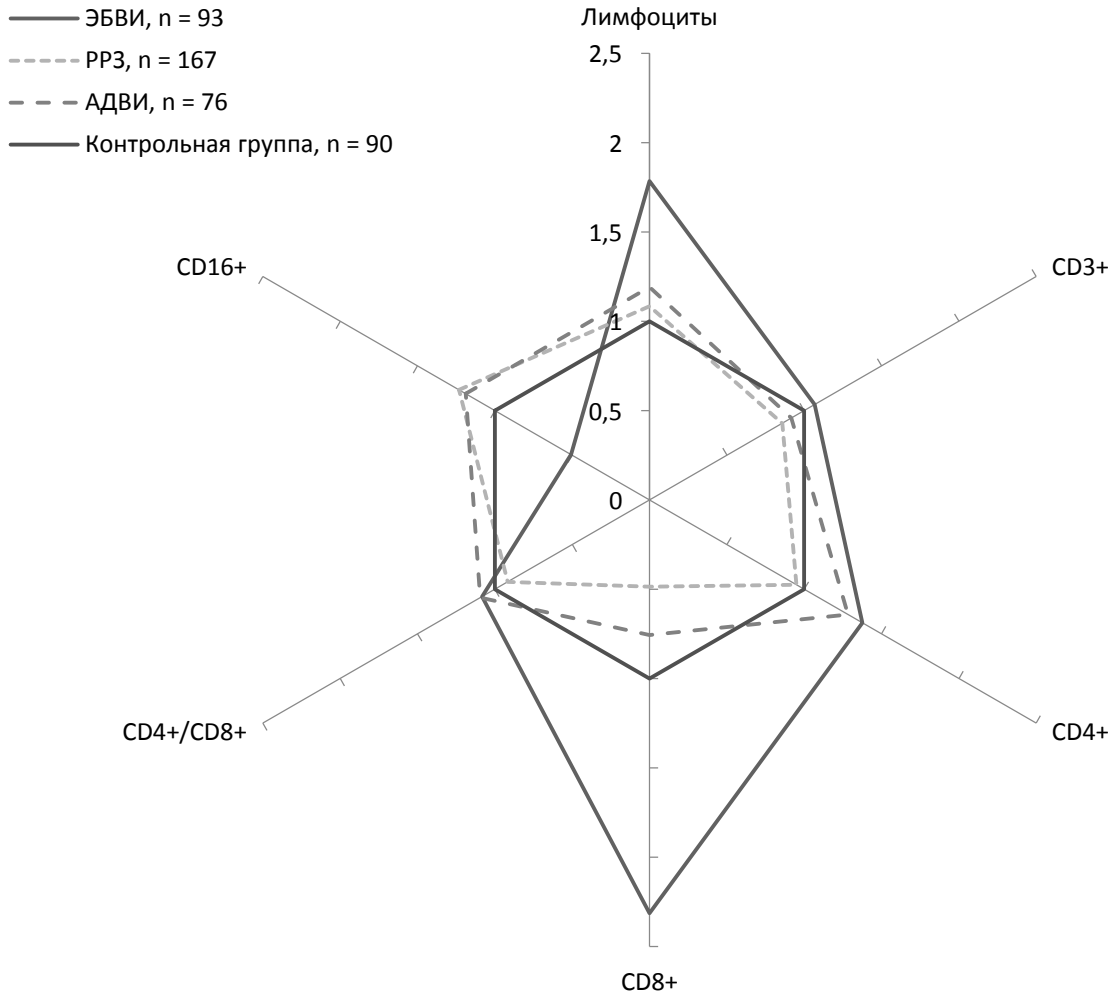


Рисунок 4.20 – Отклонение от рефрентной нормы абсолютных показателей ($\times 10^9$/л) популяционного состава Т–лимфоцитов у детей при первичной форме ЭБВИ, РРЗ и АДВИ (n = 336)

Кроме того, наблюдается повышение ответственных за противовирусный иммунитет CD16+ лимфоцитов (NK-клеток), клеток – эффекторов в сравнении с контрольной группой детей (9,0±0,4%). Так, у детей при первичной форме ЭБВИ отмечено повышение на 40% (13,28±0,1%), у детей при РРЗ – на 28% (12,86±0,1%), у детей при АДВИ – на 10% (10,8±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.

Результаты оценки гуморального звена иммунитета у всех групп обследованных детей представлены в таблице 4.12.

Таблица 4.12 – Характеристика гуморального иммунитета у детей при первичной форме ЭБВИ, РРЗ и АДВИ (M±m, г/л)

Показатели	первичная форма ЭБВИ (n = 93)	РРЗ (n = 167)	АДВИ (n = 76)	Контрольная группа (n = 90)
IgA	1,71±0,12	1,18±0,09	1,24±0,06	1,03±0,09
IgM	$1,91±0,16^{Р}$	$0,95±0,03^{Э}$	1,68±0,11	1,16±0,10
IgG	12,73±0,91	7,98±0,19	9,26±0,24	8,94±0,69
Примечание: ^{Э} – показатели имели достоверно значимые отличия от аналогичных показателей группы ЭБВИ при $p < 0,05$; ^{Р} – показатели имели достоверно значимые отличия от аналогичных показателей группы РРЗ при $p < 0,05$; ^{А} – показатели имели достоверно значимые отличия от аналогичных показателей группы АДВИ при $p < 0,05$; ^{З} – показатели имели достоверно значимые отличия от аналогичных показателей контрольной группы при $p < 0,05$.				

Согласно данным таблицы 4.12 видно, что в сравнении с показателем IgA (1,03±0,09 г/л) контрольной группы детей, в остром периоде болезни в периферической крови у детей при первичной форме ЭБВИ превышало содержание на 66% (1,71±0,12 г/л). У детей при РРЗ превышало содержание IgA на 14,5% (1,18±0,09 г/л). У детей при АДВИ превышало содержание IgA на 20,3% (1,24±0,06 г/л).

В сравнении с показателем IgM (1,16±0,10 г/л) контрольной группы детей, в остром периоде болезни в периферической крови у детей при первичной форме ЭБВИ превышало содержание на 64,6% (1,91±0,16 г/л). У детей при АДВИ превышало содержание IgM на 44,8% (1,68±0,11 г/л). У детей при РРЗ сохранялся

уровень показателя IgM на физиологическом уровне (0,95±0,03 г/л).

В сравнении с показателем IgG (8,94±0,69 г/л) контрольной группы детей, в остром периоде болезни в периферической крови у детей при первичной форме ЭБВИ превышало содержание на 42,3% (12,73±0,91 г/л). У детей при РРЗ и у детей при АДВИ уровень показателя IgG сохранялся на филиологическом уровне (7,98±0,19 г/л) и (9,26±0,24 г/л) соответственно (Рисунок 4.21).

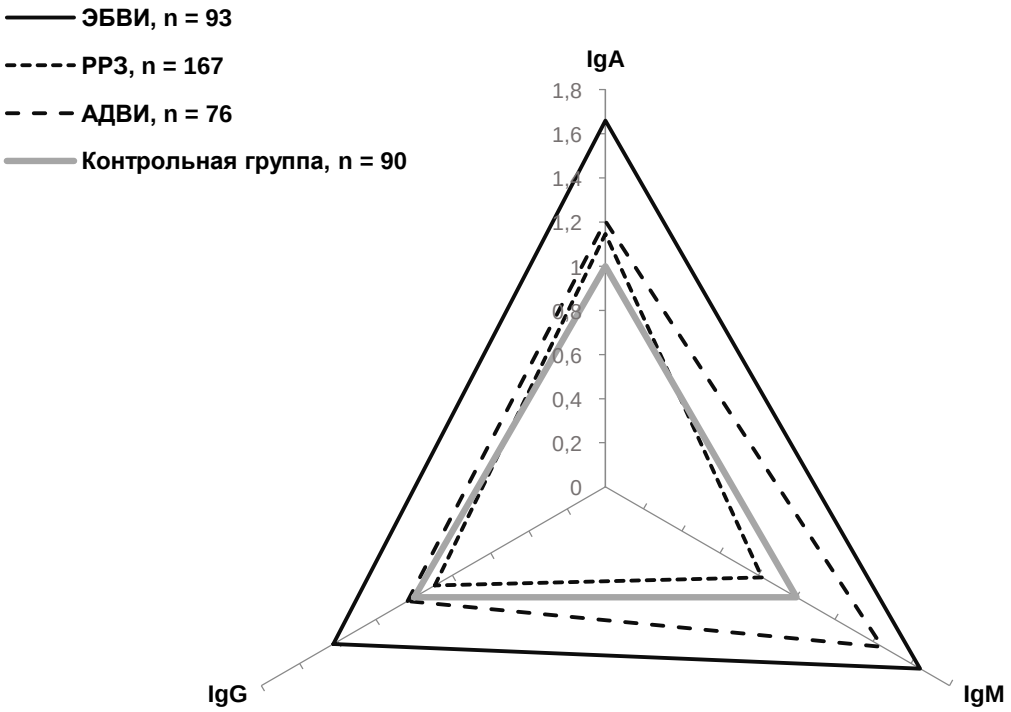


Рисунок 4.21 – Отклонение от референтной нормы показателей гуморального иммунитета у детей при первичной форме ЭБВИ, РРЗ и АДВИ (n = 336)

Содержание IgM в периферической крови у детей при РРЗ, а также IgG как при РРЗ, так и при АДВИ сохранялся на физиологическом уровне. 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.

Для каждого периода развития ЭБВИ характерен «соответствующий набор» антител к разным белкам вируса. Совокупность трех классов антител (IgM_{VCA}, IgG_{VCA}, IgG_{EBNA}) отражает серологический профиль Эпштейна–Барр вируса, который является типичным для соответствующей фазы инфекционного процесса: инкубация – острый период – реконвалесценция – перенесенная инфекция [129, 319].

Установлено, что у 10 (10,75%) детей и у 4 (4,30%) подростков ЭБВИ была в периоде очень ранней первичной инфекции, о чем свидетельствует серологический профиль IgM_{VCA} / IgG_{VCA} / IgG_{EBNA}: + / − / −.

Ранней первичной инфекции у 43 (46,24%) детей и у 17 (18,27%) подростков соответствовал профиль IgM_{VCA} / IgG_{VCA} / IgG_{EBNA}: + / + / −.

Периоду позднего первичного инфицирования у 7 (7,53%) детей и у 3 (3,23%) подростков соответствовал профиль IgM_{VCA} / IgG_{VCA} / IgG_{EBNA}: + /+ / +.

Ранняя past-инфекция выявлена у 6 (6,45%) детей и у 3 (3,23%) подростков: IgM_{VCA} / IgG_{VCA} / IgG_{EBNA}: −/ + / +.

Репликативная активность вируса Эпштейна–Барр выявлена методом ПЦР в плазме крови у 41 (65,08%) ребенка 7–11 лет и у 17 (65,38%) подростков 12–18 лет; в слюне – соответственно в 58 (92,06%) и в 24 (92,31%) случаях.

Таким образом, у всех детей по клинико-лабораторным данным наблюдалась острая ЭБВИ в периоде ранней первичной инфекции и поздней первичной инфекции в виде инфекционного мононуклеоза.

Выявленные нарушения в иммунной системе указывают на необходимость иммунологического мониторинга таких пациентов.

4.4. Прогностическая модель оценки общего реактивного потенциала и иммунологической реактивности организма у детей, угрожаемых по развитию заболеваний, протекающих с лимфопролиферативным синдромом

Объективная оценка состояния общего реактивного потенциала организма и иммунологической реактивности организма детей при развитии заболеваний с лимфопролиферативным синдромом в виде первичной формы ЭБВИ, РРЗ, АДВИ основывается на показателях клеточного (CD3+, CD4+, CD8+, CD4+/CD8+, CD16+) и гуморального (IgA, IgM, IgG) иммунитета; общего реактивного потенциала организма (НЭК, КФП, ИЛП, АНО); индексов расширенной гемограммы (ЛИИ, ЛИИм, РОН, ИРО, ИСЛК, ИЛГ, ИГ, ИЛСОЭ, ИК, ЯИЭ), это дает возможность избежать ошибок на ранних этапах диагностики и дифференциальной диагностики заболевания и прогнозировать развитие осложнений у детей. Эти показатели являются исходными данными для прогностической модели. Корреляционная матрица имеет треугольный характер, поэтому таблица делится по ее диагонали на две равные части (диагональный элемент равен единице: r = 1 и показан прочерком «–») (Таблица 4.13).

Согласно данным таблицы 4.13, прямая корреляционная связь умеренной силы выявлена у показателя:

клеточного иммунитета CD3+ с показателями клеточного иммунитета CD4+ (r = 0,39) и СД8+ (r = 0,34); с показателями гуморального иммунитета (сывороточного) IgM (r = 0,37) и IgG (r = 0,48); с показателями общего реактивного потенциала организма КФП (r = 0,57) и ИЛП (r = 0,35); с показателями индексов расширенной гемограммы ИСЛК (r = 0,36) и ИЛГ (r = 0,46);

клеточного иммунитета CD4+ с показателем гуморального иммунитета (сывороточного) IgM (r = 0,35);

клеточного иммунитета CD8+ с показателем общего реактивного потенциала организма КФП (r = 0,31); с показателем индекса расширенной гемограммы ИЛСОЭ (r = 0,31).

Таблица 4.13 – Корреляционная взаимосвязь между показателями общего реактивного потенциала организма, иммунитета, гемограммы у детей с риском развития заболеваний, имеющих лимфопролиферативный синдром

Показатели	Коэффициент корреляции r_{xy}																	
	CD3+	CD4+	CD8+	IgA	IgM	IgG	НЭК	КФП	ИЛП	АНО	ЛИИ	РОН	ИРО	ИСЛК	ИЛГ	ИЛСОЭ	ИК	ЯИЭ
CD3+	-	0,39	0,34	0,01	0,37	0,48	0,15	0,57	0,35	0,24	0,23	0,19	0,15	0,36	0,46	0,11	0,08	0,03
CD4+	0,39	-	-0,41	0,14	0,35	-0,13	0,10	-0,24	0,22	-0,11	0,01	0,17	-0,25	0,12	-0,61	0,19	0,13	0,14
CD8+	0,34	-0,41	-	0,23	-0,30	0,27	-0,29	0,31	-0,07	0,21	0,5	0,6	0,19	0,15	0,17	0,31	0,15	0,13
IgA	0,01	0,14	0,23	-	0,16	-0,08	-013	0,27	0,15	0,13	0,59	0,37	0,15	0,18	-0,31	0,19	0,13	0,03
IgM	0,37	0,35	-0,30	0,16	-	0,33	-0,27	0,49	-0,34	0,22	0,38	0,16	0,18	-0,11	0,12	0,13	-0,6	0,11
IgG	0,48	-0,13	0,27	-0,08	0,33	-	-0,30	0,34	-0,36	0,18	0,37	0,31	-0,39	0,14	0,16	0,14	0,11	0,4
НЭК	0,15	0,10	-0,29	-0,13	-0,27	-0,30	-	0,25	0,33	0,17	0,44	0,18	-0,05	0,17	0,15	0,19	0,19	0,19
КФП	0,57	-0,24	0,31	0,27	0,49	0,34	0,25	-	-0,06	0,15	0,44	0,32	0,13	0,19	0,16	0,49	0,13	0,15
ИЛП	0,35	0,22	-0,07	0,15	-0,34	-0,36	0,33	-0,06	-	0,11	0,13	0,19	0,40	0,13	-0,2	0,28	0,17	0,19
АНО	0,24	-0,11	0,21	0,13	0,22	0,18	0,17	0,15	0,11	-	0,69	0,17	-0,32	0,18	0,13	0,12	0,19	0,24
ЛИИ	0,23	0,01	0,5	0,41	0,38	-0,37	0,44	0,40	0,13	0,69	-	0,19	0,21	0,36	0,11	0,53	0,13	0,53
РОН	0,19	0,17	0,6	0,37	0,16	0,31	0,18	0,32	0,19	0,17	0,19	-	0,23	0,34	0,17	0,67	0,11	0,53
ИРО	0,15	-0,25	0,19	0,15	0,18	-0,39	-0,05	0,13	0,40	-0,32	0,21	0,23	-	0,3	0,19	0,49	0,19	0,63
ИСЛК	0,36	0,12	0,15	0,18	0,14	0,17	-0,11	0,14	0,13	0,18	0,36	0,34	0,3	-	0,16	0,5	0,77	0,63
ИЛГ	0,46	-0,61	0,17	-0,41	0,12	0,16	0,15	0,16	-0,2	0,13	0,11	0,17	0,19	0,16	-	-0,11	0,16	0,53
ИЛСОЭ	0,11	0,19	0,31	0,19	0,13	0,14	0,19	0,49	0,28	0,12	0,53	0,67	0,49	0,5	-0,11	-	0,53	0,58
ИК	0,08	0,13	0,15	0,11	-0,6	0,40	0,17	0,17	0,13	0,17	0,13	0,11	0,19	0,77	0,16	0,13	-	0,13
ЯИЭ	0,03	0,14	0,13	0,03	0,11	0,40	0,19	0,13	0,15	0,11	0,24	0,53	0,11	0,63	0,53	0,58	0,13	-
Примечание: диагональный элемент равен единице: r = 1 и показан прочерком «–».																		

Также прямая корреляционная связь умеренной силы выявлена у показателя:

гуморального иммунитета (сывороточного) IgA с показателями индексов расширенной гемограммы ЛИИ (r = 0,59) и РОН (r = 0,37).

гуморального иммунитета (сывороточного) IgM с показателем гуморального иммунитета (сывороточного) IgG (r = 0,33); с показателем общего реактивного потенциала организма КФП (r = 0,49); с показателем индекса расширенной гемограммы ЛИИ (r = 0,38); с размерами пораженных лимфатических узлов (r = 0,49);

гуморального иммунитета (сывороточного) IgG с показателем общего реактивного потенциала организма КФП (r = 0,34); с показателями индексов расширенной гемограммы ЛИИ (r = 0,37), РОН (r = 0,31) и ЯИЭ (r = 0,40);

общего реактивного потенциала организма НЭК с показателем общего реактивного потенциала организма ИЛП (r = 0,33) и с показателем индекса расширенной гемограммы ЛИИ (r = 0,44);

общего реактивного потенциала организма КФП с показателями индекса расширенной гемограммы ЛИИ (r = 0,44), РОН (r = 0,32) и ИЛСОЭ (r = 0,49);

общего реактивного потенциала организма ИЛП с показателем индекса расширенной гемограммы ИРО (r = 0,40);

общего реактивного потенциала организма АНО с показателем индекса расширенной гемограммы ЛИИ (r = 0,69);

индекса расширенной гемограммы ЛИИ с показателями индексов расширенной гемограммы ИСЛК (r = 0,36), ИЛСОЭ (r = 0,53) и ЯИЭ (r = 0,53);

индекса расширенной гемограммы РОН с показателями индексов расширенной гемограммы ИСЛК (r = 0,34), ИЛСОЭ (r = 0,67) и ЯИЭ (r = 0,53);

индекса расширенной гемограммы ИРО с показателями индексов расширенной гемограммы ИСЛК (r = 0,30), ИЛСОЭ (r = 0,49) и ЯИЭ (r = 0,63);

индекса расширенной гемограммы ИСЛК с показателями индексов расширенной гемограммы ИЛСОЭ (r = 0,50), ИК (r = 0,77) и ЯИЭ (r = 0,63);

индекса расширенной гемограммы ИЛГ с показателем индекса

расширенной гемограммы ЯИЭ (r = 0,53);

индекса расширенной гемограммы ИЛСОЭ с показателями индексов расширенной гемограммы ИК (r = 0,53) и ЯИЭ (r = 0,58).

Обратная корреляционная взаимосвязь умеренной силы наблюдалась между показателем:

клеточного иммунитета CD4+ с показателем клеточного иммунитета CD8+ (r = –0,41); и показателем индекса расширенной гемограммы ИЛГ (r = –0,61);

клеточного иммунитета CD8+ с показателем гуморального иммунитета (сывороточного) IgM (r = –0,30);

гуморального иммунитета (сывороточного) IgA с показателем индекса расширенной гемограммы ИЛГ (r = –0,31);

гуморального иммунитета (сывороточного) IgM с показателем индекса общего реактивного потенциала организма ИЛП (r = –0,34); с показателем индекса расширенной гемограммы ИК (r = –0,60);

гуморального иммунитета (сывороточного) IgG с показателями индексов общего реактивного потенциала организма НЭК (r = –0,30) и ИЛП (r = –0,36); с показателем индекса расширенной гемограммы ИРО (r = –0,39);

индекса расширенной гемограммы АНО с показателем индекса расширенной гемограммы ИРО (r = –0,32).

Более информативной будет информация, если ее данные преобразовать путем вычисления коэффициента детерминации D (Таблица 4.14).

Корреляционный анализ позволил также установить «вклад» каждого фактора в формирование других показателей расширенной гемограммы периферической крови у детей, угрожаемых по развитию заболевания с лимфопролиферативным синдромом.

Данные таблицы 4.14 позволят отвлечься от знака корреляции и установить долю каждого фактора в формировании показателей общего реактивного потенциала организма, иммунитета, комплексной оценки показателей интегральных индексов интоксикации.

Таблица 4.14 – Степень значимости каждого фактора в формировании у детей риска развития заболеваний, имеющих лимфопролиферативный синдром

Факторы	Коэффициент детерминации D, %														
	CD3+	CD4+	CD8+	IgA	IgM	IgG	НЭК	КФП	ИЛП	АНО	ЛИИ	РОН	ИРО	ИЛГ	ИЛСОЭ
CD3+	–	15,7	9,6	6,2	11,6	13,1	19,8	19,6	10,9	2,9	0,62	9,6	17,6	9,8	8,6
CD4+	15,7	–	9,0	5,7	3,6	0,41	12,5	33,6	3,9	1,13	0,35	8,1	5,2	0,29	0,63
CD8+	9,6	9,0	–	4,6	27,0	0,99	0,73	7,7	2,3	0,9	0,52	0,24	0,88	0,53	0,10
IgA	6,2	5,7	4,6	–	0,93	15,2	0,16	13,1	2,7	0,37	0,06	0,47	6,2	0,09	0,17
IgM	11,6	3,6	27,0	0,93	–	24,0	9,6	4,9	17,1	0,17	0,58	17,2	0,07	2,5	1,3
IgG	13,1	0,41	0,99	15,2	24,0	–	12,3	6,6	9,0	1,55	0,39	13,1	7,6	0,44	0,22
НЭК	19,8	12,5	0,73	0,16	9,6	12,3	–	31,5	29,0	0,30	0,22	9,6	6,4	0,01	0,83
КФП	19,6	33,6	7,7	13,1	4,9	6,6	31,5	–	13,1	9,6	0,94	0,19	0,31	2,7	0,33
ИЛП	10,9	3,9	2,3	2,7	17,1	9,0	29,0	13,1	–	8,3	1,8	42,7	11,7	0,66	0,04
АНО	2,9	1,13	0,90	0,37	0,17	1,55	0,30	9,6	8,3	–	9,0	0,01	2,8	16,7	0,11
ЛИИ	0,62	0,35	0,52	0,06	0,58	0,39	0,22	0,94	1,8	9,0	–	2,9	19,0	8,7	15,2
РОН	9,6	8,1	0,24	0,47	17,2	13,1	9,6	0,19	42,7	0,01	2,9	–	9,6	0,02	7,4
ИРО	17,6	5,2	0,88	6,2	0,07	7,6	6,4	0,31	11,7	2,8	19,0	9,6	–	10,3	4,2
ИЛГ	9,8	0,29	0,53	0,09	2,5	0,44	0,01	2,7	0,66	16,7	8,7	0,02	10,3	–	4,4
ИЛСОЭ	8,6	0,63	0,10	0,17	1,3	0,22	0,83	0,33	0,04	0,11	15,2	7,4	4,2	4,4	–
Примечание: комплексная оценка показателей интегральных индексов интоксикации.															

Для связи средней силы коэффициента детерминации D находится в диапазоне 9% ≤ D ≤ 47,6%. Все остальные значения относятся к малой (менее 9%) корреляционной связи, или к большой (более 47,6%) корреляционной связи.

Согласно данным таблицы 4.16, среди факторов определяющее значение имели показатели:

клеточного звена иммунитета CD3+ с показателями клеточного звена иммунитета CD4+ (D = 9,0–15,7%) и CD8+ (D = 9,0–9,6%); с показателями гуморального иммунитета (сывороточного) IgM (D = 9,0–11,6%) и с IgG (D = 9,0–13,1%); с показателями общего реактивного потенциала организма НЭК (D = 9,0–19,8%), КФП (D = 9,0–19,6%) и ИЛП (D = 9,0–10,9%); с показателями индексов расширенной гемограммы РОН (D = 9,0–9,6%), ИРО (D = 9,0–17,6%), ИЛГ (D = 9,0–9,8%);

клеточного звена иммунитета CD4+ с показателем клеточного звена иммунитета CD8+ (D = 9,0%); с показателями общего реактивного потенциала организма НЭК (D = 9,0–12,5%) и КФП (D = 9,0–33,6%);

клеточного звена иммунитета CD8+ с показателем гуморального иммунитета (сывороточного) IgM (D = 9,0–27,0%);

гуморального иммунитета (сывороточного) IgA с показателем гуморального иммунитета (сывороточного) IgG (D = 9,0–15,2%); с показателеям общего реактивного потенциала организма КПФ (D = 9,0–13,1%);

гуморального иммунитета (сывороточного) IgM с показателем гуморального иммунитета (сывороточного) IgG (D = 9,0–24,0%); с показателями общего реактивного потенциала организма НЭК (D = 9,0–9,6%) и ИЛП (D = 9,0–17,1%); с показателем индекса расширенной гемограммы РОН (D = 9,0–17,2%);

гуморального иммунитета (сывороточного) IgG с показателями общего реактивного потенциала организма НЭК (D = 9,0–12,3%) и ИЛП (D = 9,0%); с показателем индекса расширенной гемограммы РОН (D = 9,0–13,1%);

общего реактивного потенциала организма НЭК с показателями общего реактивного потенциала организма КФП (D = 9,0–31,5%) и ИЛП (D = 9,0– 29,0%);

с показателем индекса расширенной гемограммы РОН (D = 9,0–9,6%);

общего реактивного потенциала организма КФП с показателями общего реактивного потенциала организма ИЛП (D = 9,0–13,1%) и АНО (D = 9,0–9,6%);

общего реактивного потенциала организма ИЛП с показателями индексов расширенной гемограммы РОН (D = 9,0–42,7%) и ИРО (D = 9,0–11,7%);

общего реактивного потенциала организма АНО с показателями индексов расширенной гемограммы ЛИИ (D = 9,0%) и ИЛГ (D = 9,0–16,7%);

индекса расширенной гемограммы ЛИИ с показателями индексов расширенной гемограммы ИРО (D = 9,0–19,0%) и ИЛСОЭ (D = 9,0–15,2%);

индекса расширенной гемограммы РОН с показателем индекса расширенной гемограммы ИРО (D = 9,0–9,6%);

индекса расширенной гемограммы ИРО с показателем индекса расширенной гемограммы ИЛГ (D = 9,0–10,3%), то есть связь между показателями была средний силы. Остальные показатели имели малую силу связи ($D \leq 9,0$).

Таким образом, рассчитанные коэффициенты детерминации отражают участие всех факторов: общего реактивного потенциала организма (НЭК, КФП, ИЛП, АНО), индексов расширенной гемограммы (ЛИИ, РОН, ИРО, ИЛГ, ИЛСОЭ), клеточного (CD3+, CD4+, CD8+) и гуморального (IgA, IgM, IgG) иммунитета, в формировании угрозы развития заболеваний с лимфопролиферативным синдромом у детей.

4.5. Критерии прогнозирования риска развития у детей заболеваний с лимфопролиферативным синдромом

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(Xi).

Объединение в единую систему факторов, достоверно влияющих на развитие заболеваний с лимопролиферативным синдромом у детей, позволило их

ранжировать и определить, как критерии прогнозирования риска развития первичной формы ЭБВИ, РРЗ, АДВИ. Значимость каждого фактора для прогноза определяется количеством баллов. Факторы риска в порядке убывания их прогностической значимости представлены в таблице 4.15.

Таблица 4.15 – Ранжирование факторов риска развития у детей заболеваний с лимфопролиферативным синдромом (абс.)

№ п/п	Факторы риска	Наличие	К	ПК	Количество баллов
1	Возраст матери до 18 лет	да нет	15,0879 0,5380	11,78 –2,59	12,0 –2,5
2	Возраст матери старше 30 лет	да нет	10,7529 0,6972	10,33 –1,57	10,0 –2,0
3	Анемия беременных	да нет	14,8947 0,5792	11,19 –2,91	12,0 –2,0
4	Ранние и поздние гестозы	да нет	13,3126 0,6048	11,24 –2,17	11,0 –2,0
5	Внутриутробная гипоксия	да нет	10,7398 0,3651	10,29 –4,39	10,0 –4,5
6	Заболевания матери во время беременности	да нет	7,9457 0,7859	8,89 –2,19	9,0 –1,0
7	Недоношенность I–II степени	да нет	7,0509 0,6012	8,48 –1,19	8,5 –2,0
8	Беременность первая	да нет	4,6238 0,8954	6,54 –0,52	7,0 –0,5
9	Беременность повторная	да нет	6,2753 0,3489	7,99 –3,48	8,0 –4,0
10	ОРВИ во время беременности	да нет	4,2859 0,3921	6,38 –4,17	6,5 –4,0
11	Кесарево сечение	да нет	3,6807 0,7918	5,71 –0,79	6,0 –1,0
12	Вес ≤ 2500 грамм	да нет	3,7199 0,6281	5,68 –2,19	6,0 –2,0
13	Вес ≥ 4000 грамм	да нет	2,9371 0,8627	4,56 –0,59	5,0 –1,0
14	Лимфатические узлы ≥ 1,0 см	да нет	3,0547 0,9219	4,85 –0,31	5,0 –0,5
15	Шкала Апгар ≤ 4–6 баллов	да нет	1,8252 0,6821	3,0 –2,0	2,53 –1,81
16	Неонатальная желтуха	да нет	2,0793 0,7889	3,28 –0,98	3,0 –1,0
Примечание: значимость каждого фактора определяется количеством баллов.					

Согласно данным таблицы 4.15 установлено, что развитию у детей заболеваний с лимфопролиферативным синдромом способствуют такие материнские факторы, как юный или зрелый возраст беременных (ПК 11,78 и ПК 10,33 соответственно), гестационные анемии (ПК 11,19), гестозы (ПК 11,24), повторная беременность (ПК 7,99), экстрагенитальные заболевания (ПК 8,89) и ОРВИ (ПК 6,38) во время беременности, оперативное родоразрешение (ПК 5,71) ($p < 0,05$). Выявлено, что некоторые из перинатальных и неонатальных факторов: такие, как гипоксия плода (ПК 10,29), недоношенность I–II степени (ПК 8,48), низкая, или, напротив, высокая масса тела при рождении (ПК 5,68 и ПК 4,56 соответственно) ($p < 0,05$) – также являются предикторами заболеваний с лимфопролиферативным синдромом. Кроме того, неонатальная желтуха, низкая оценка по шкале Апгар – могут быть предикторами заболеваний с лимфопролиферативным синдромом.

После завершения анализа информативности и прогностической значимости факторов риска разрабатывалась прогностическая шкала и критерии степени риска РР и ПР риска развития заболевания с лимфопролиферативным синдромом – высокого (вероятность > 75%), среднего (50–75%) и низкого (< 50%). С этой целью необходимо суммировать количество баллов (Таблица 4.16).

Согласно данным таблицы 4.16, сумма баллов соотносится с вероятностью риска развития лимфопролиферативного синдрома у детей при первичной форме ЭБВИ, РРЗ и АДВИ для каждого ребенка: высокий (> 75%) 70–93 баллов, средний (50–75%) – 45–69 баллов и низкой (< 50%) – менее 45 баллов.

Высокий риск (неблагоприятный прогноз) определяется у детей с интегральным ПК 8–15 (9 и более баллов); средний – от 7 до 4 (5–8 баллов); низкий – менее 4 (менее 3 баллов).

Таблица 4.16 – Прогностическая шкала вероятного риска развития у детей вирусных заболеваний с реактивным лимфопролиферативным синдромом (абс.)

№ 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 ≥ 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.			

Таким образом, формированию лимфопролиферативного синдрома у детей при первичной форме ЭББВИ, РРЗ и АДВИ способствовали следующие факторы: соматические заболевания матерей, перенесенные ОРВИ матерями во время беременности, ранние и поздние гестозы, перенесенные анемии во время беременности, возраст беременных (менее 18 лет и более 30 лет), внутриутробная гипоксия плода, вес ребенка ≤ 2500 грамм и ≥ 4000 грамм, неонатальная желтуха, менее 4–6 баллов по шкале Апгар, наличие лимфатических узлов ≥ 1,0 см ($p < 0,05$).

Исходя из данных таблиц 4.15 и 4.16, у большинства детей (276 (82,14%), ($p < 0,05$)), имеющих заболевания с лимфопролиферативным синдромом, наблюдается наличие перинатальных и неонатальных 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 общего реактивного потенциала (КФП, ИЛП, НЭК, ЛИИ).

С целью определения адекватности моделей прогнозирования использовали ROC–анализ (ROC – Receiver Operating Characteristic) с построением соответствующих кривых и расчётом показателя площади под кривыми (AUROC, area under the ROC–curve). ROC–кривые представляют собою график зависимости истинно положительных от ложноположительных решений, получаемых при оценке результатов исследования.

При анализе ROC–кривых придерживались следующего принципа: чем ближе к левому верхнему углу координатной сетки расположена кривая, тем выше информативность исследуемого метода диагностики или лучше качество системы отображения данных. Если кривая прилежит к диагонали (или совпадает с ней), то информативность метода ничтожна. Необходимо отметить, в качестве истинно положительных решений может выступать критерий «чувствительность», а в качестве ложноположительного – критерии

«1 – специфичность. В качестве оптимальных порогов отсечения были выбраны значения ROC–кривой, обладающие максимальной суммой чувствительности (Se) и специфичности (Sp). Качество построенных моделей оценивали по их чувствительности и специфичности, рассчитывали 95% ДИ показателей.

Средняя концентрация КФП 337,1±2,3 усл. ед. снижена на 27,6% у детей при ЭБВИ статистически значимо. По результату проведенного ROC–анализа установлено, что уже при уровне КФП – 337,1±2,3 усл. ед. в 71,4% случаев существует риск развития первичной формы ЭБВИ с лимфопролиферативным синдромом (Se = 67%, Sr = 69%) (Рисунок 4.22).

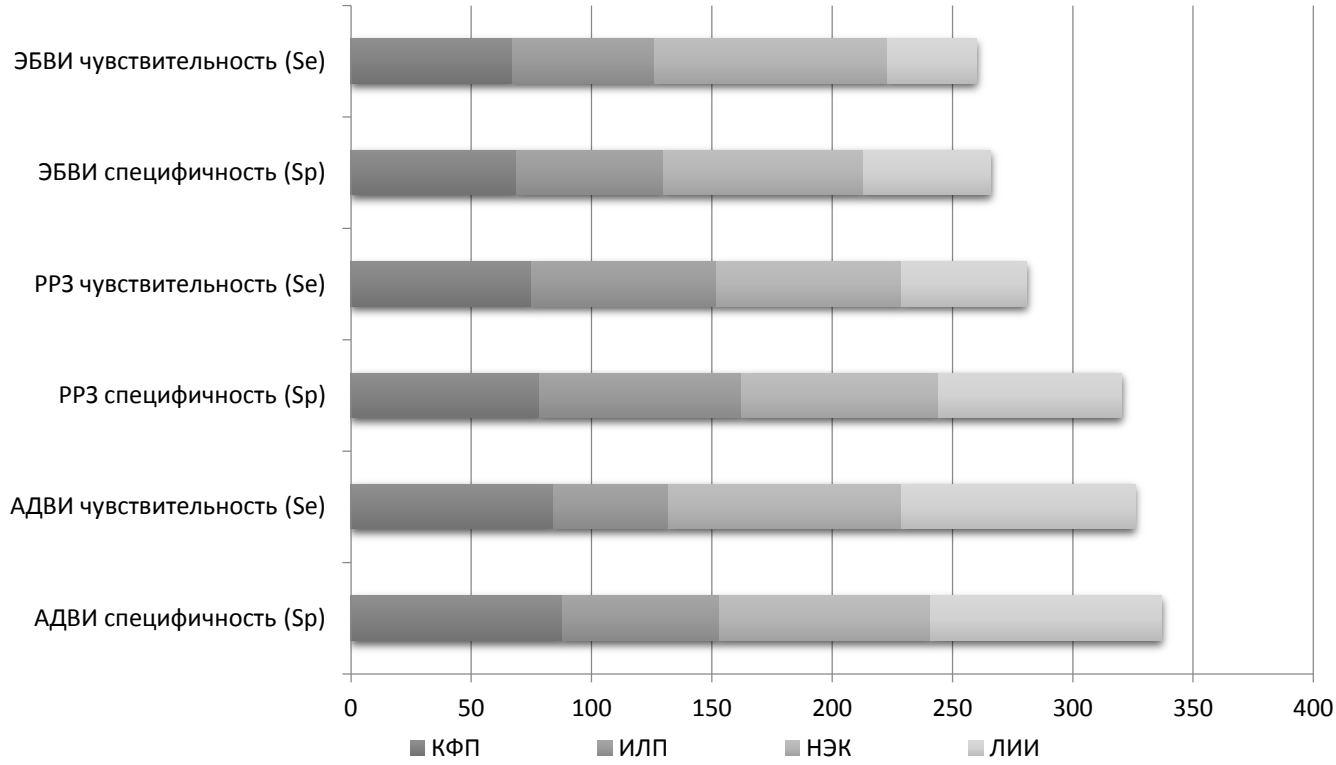


Рисунок 4.22 – Значение показателей общего реактивного потенциала (КФП, ИЛП, НЭК, ЛИИ) у детей при первичной форме ЭБВИ, РРЗ и АДВИ (n = 336)

У детей при РРЗ и АДВИ коэффициент КФП превышал уровень контрольной группы детей на 38,4% и 55,2% и составил 653,5±3,4 усл. ед. и 732,7±5,1 усл.ед. соответственно ($p < 0,05$). По результату проведенного ROC–анализа установлено, что уже при уровне КФП – 653,5 усл. ед. в 82,3% случаев существует риск развития РРЗ (Se = 74,9%, Sp = 78,4%) и при уровне

КФП – 732,7 усл. ед. в 92,2% – АДВИ с лимфопролиферативным синдромом (Se = 84%, Sp = 88%) (Рисунок 4.23).

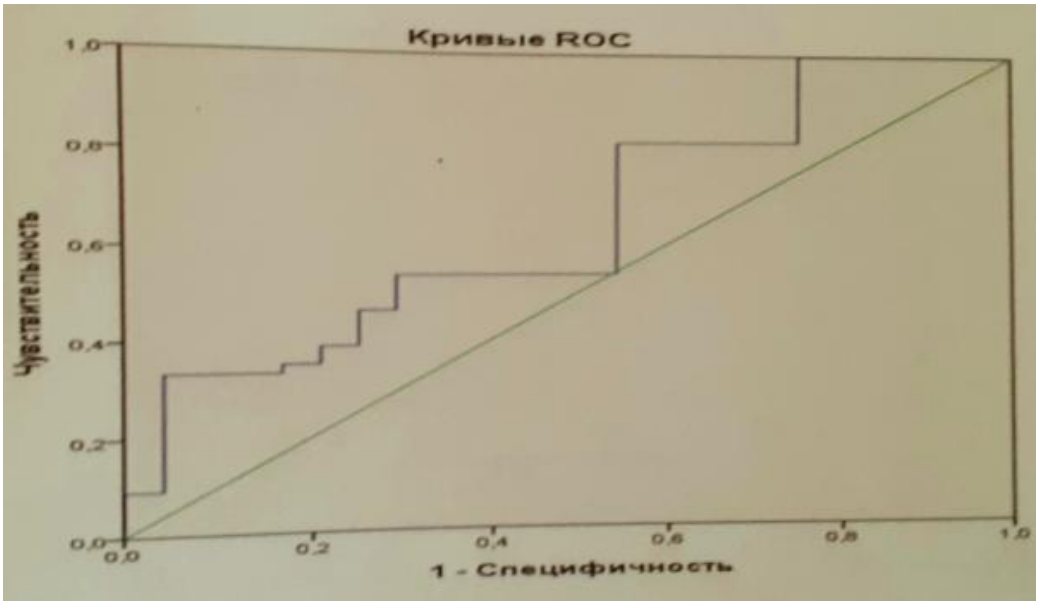


Рисунок 4.23 – ROC–кривая КФП при ЭБВИ (Se = 67%, Sp = 69%)

Средняя концентрация ИЛП 237,0±8,2 усл. ед. при первичной форме ЭБВИ снижена на 61,1% по сравнению с показателем контрольной группы детей (618,0±17,8 усл. ед., $p < 0,05$), что также отражает наличие риск развития заболевания с лимфопролиферативным синдромом (Se = 59%, Sr = 61%).

У детей при РРЗ и АДВИ коэффициент ИЛП был снижен по сравнению с показателем контрольной группы детей на 10,1% и 44,2% и составил 556,8±4,7 усл. ед. и 344,8±9,1 усл. ед. ($p < 0,05$) (Se = 77%, Sp = 84%). По результату проведенного ROC–анализа установлено, что уже при уровне ИЛП – 237,0±8,2 усл. ед. и 344,8±9,1 усл. ед. в 89% и 83% случаев существует риск развития заболевания с лимфопролиферативным синдромом (Se = 48%, Sp = 65%).

Средняя концентрация НЭК в периферической крови при первичной форме ЭБВИ у детей составила 2,07±0,07 усл. ед. и превышала физиологический уровень на 314% (Se = 97%, Sr = 83%) ($p < 0,05$) (Рисунок 4.24).

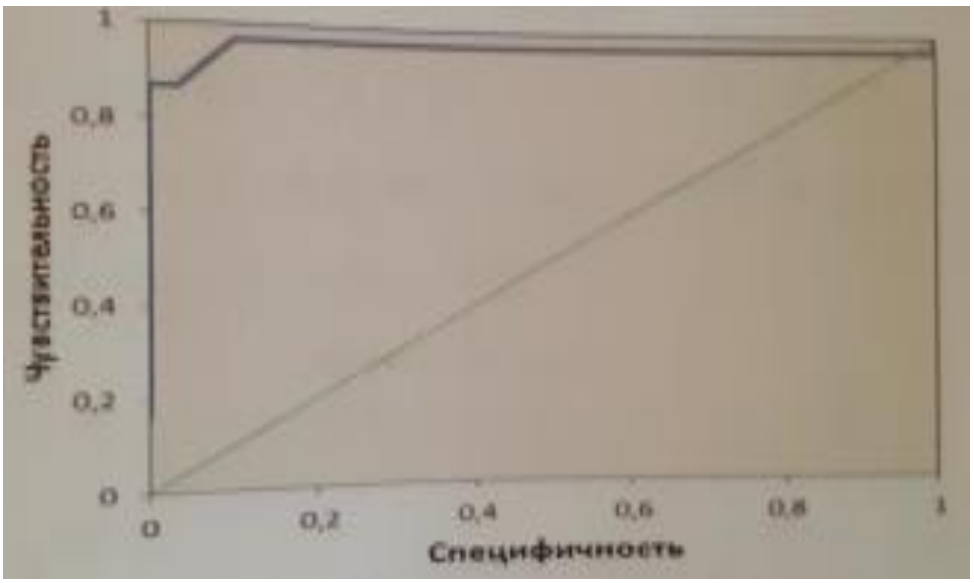


Рисунок 4.24 – ROC–кривая НЭК при ЭБВИ (Se = 97%, Sp = 83%)

Средняя концентрация НЭК в периферической крови при РРЗ превышала физиологический уровень на 34% (0,67±0,03 усл. ед., p < 0,05), (Se = 77%, Sp = 82%) (Рисунок 4.25).

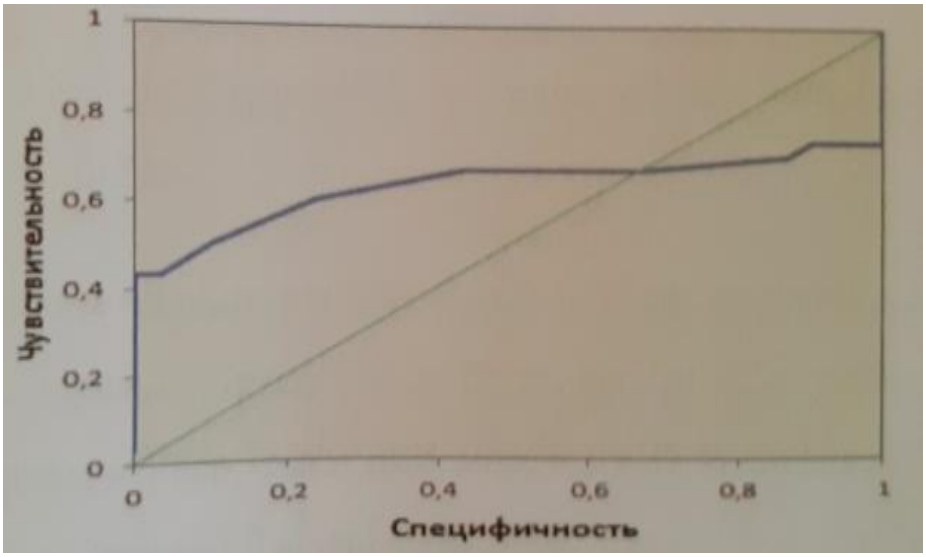


Рисунок 4.25 – ROC–кривая НЭК при РРЗ (Se = 77%, Sp = 82%)

Средняя концентрация НЭК в периферической крови при АДВИ превышала физиологический уровень на 92% (0,96±0,04 усл. ед., p < 0,05) (Se = 97%, Sr = 88%) (Рисунок 4.26).

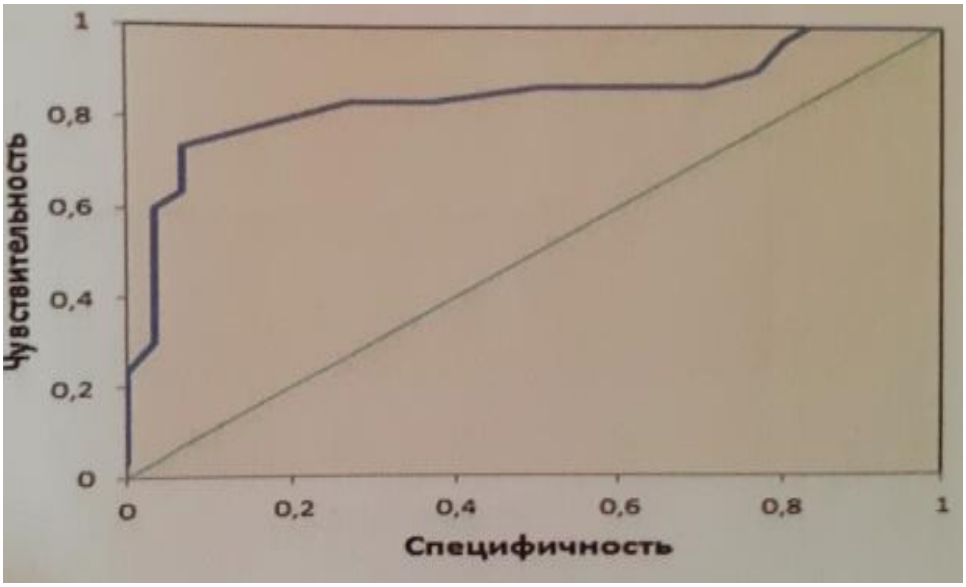


Рисунок 4.26 – ROC–кривая НЭК при АДВИ (Se = 97%, Sp = 88%)

Таким образом, по результату проведенного ROC–анализа установлено, что при уровне НЭК 0,67±0,03 усл. ед. в 83% случаев существует риск развития заболевания с лимфопролиферативным синдромом.

Средняя концентрация ЛИИ у детей 1–18 лет при первичной форме ЭБВИ 0,52±0,03 усл.ед. в контрольной группе – от 0,62±0,09 усл. ед. до 1,6±0,5 усл. ед.; при РРЗ – 0,40±0,05 усл. ед.; при АДВИ – 1,49±0,07 усл. ед. ($p < 0,05$).

По результату проведенного ROC–анализа выявлено, что при уровне ЛИИ 0,52±0,03 усл. ед. при первичной форме ЭБВИ, в 64% существует риск развития заболевания с лимфопролиферативным синдромом (Se = 37%, Sp = 53%) (Рисунок 4.27).

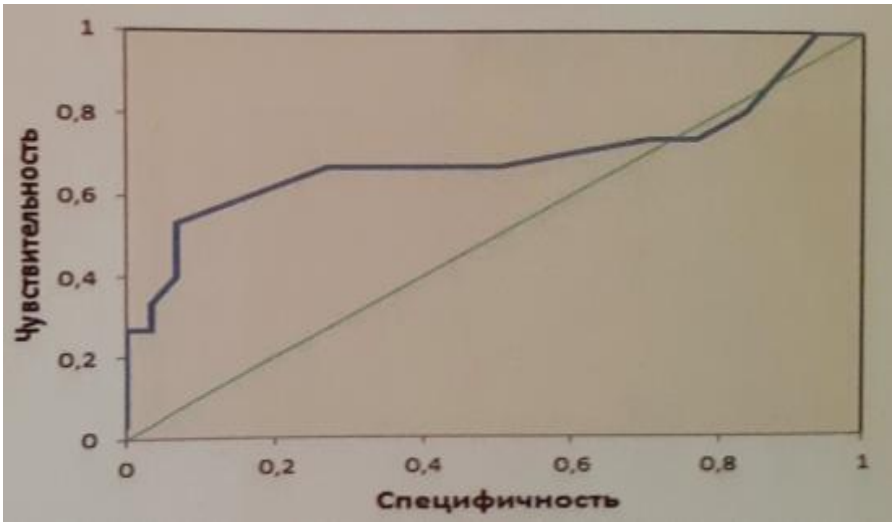


Рисунок 4.27 – ROC–кривая ЛИИ при ЭБВИ (Se = 37%, Sp = 53%)

По результату проведенного ROC–анализа выявлено, что при уровне ЛИИ 0,52±0,03 усл. ед. при РРЗ, в 49% существует риск развития заболевания с лимфопролиферативным синдромом (Se = 52%, Sp = 76%) (Рисунок 4.28).

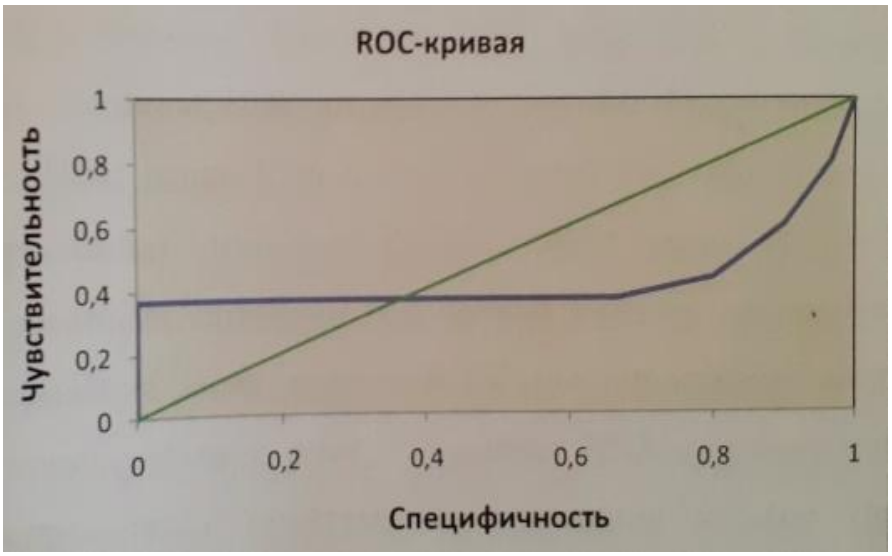


Рисунок 4.28 – ROC–кривая ЛИИ при РРЗ (Se = 52%, Sp = 76%)

По результату проведенного ROC–анализа выявлено, что при уровне ЛИИ 0,52±0,03 усл. ед. при АДВИ, в 98% существует риск развития заболевания с лимфопролиферативным синдромом (Se = 97%, Sp = 96%) (Рисунок 4.29).

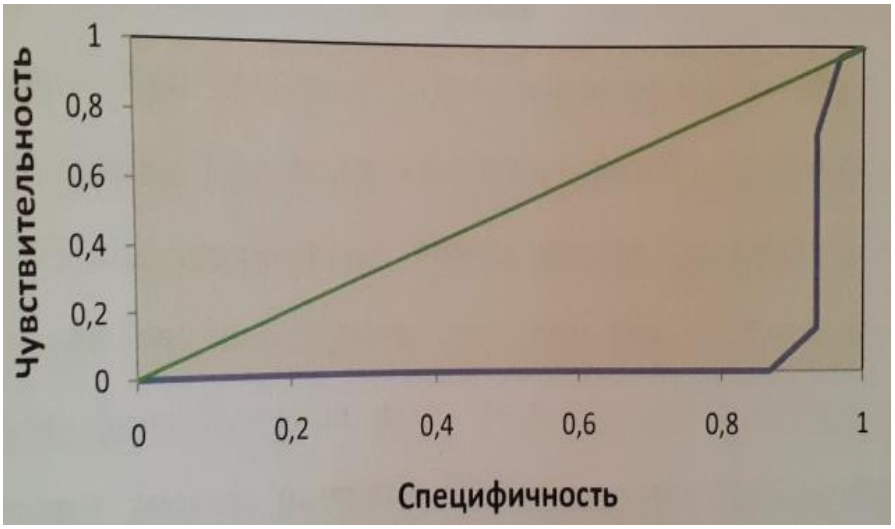


Рисунок 4.29 – ROC–кривая ЛИИ при АДВИ (Se = 97%, Sp = 96%)

Таким образом, у детей при первичной форме ЭБВИ, РРЗ и АДВИ уровень КФП 337,1±2,3 усл. ед.; ИЛП – 237,0±8,2 усл. ед.; НЭК – 0,67±0,03 усл. ед.; ЛИИ – 0,40±0,05 усл. ед., можно считать дополнительными критериями прогнозирования риска развития заболевания с лимфопролиферативным синдромом.

Индивидуальный риск развития заболевания также определялся показателем отношения шансов представлен в виде отношения шансов (ОШ) И 95% доверительного интервала (ДИ); при ОШ более 1,0 шансы возрастают, при ОШ менее 1,0 – убывают. При первичной форме ЭБВИ у детей по сравнению с пациентами, которые имеют РРЗ шансы развития лимфопролиферативного синдрома возрастают (ОШ = 3,87 против 2,53 и 2,47 соответственно).

Резюме. На основании полученных результатов нами разработаны критерии прогнозирования индивидуального риска развития заболеваний с лимфопролиферативным синдромом, основными параметрами которых являются выявленные в ходе исследования значимые факторы риска.

Предложена нами методика прогнозирования риска и ранней диагностики заболеваний с лимфопролиферативным синдромом, удобная в использовании врачами–педиатрами, врачами–детскими инфекционистами и специалистами общей лечебно–профилактической сети. Данная методика позволяет выделить детей с высоким риском развития лимфопролиферативного синдрома в группу риска и своевременно диагностировать первичную форму ЭБВИ, РРЗ и АДВИ.

ГЛАВА 5.
ЗНАЧИМОСТЬ ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА У ДЕТЕЙ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ С ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫМ СИНДРОМОМ

5.1. Оценка цитокинового статуса у детей при первичной форме Эпштейна–Барр вирусной инфекции, рекуррентных респираторных заболеваниях и аденовирусной инфекции

Открытие цитокинов и изучение их роли в патогенезе широкого круга как соматической, так инфекционной патологии определили приоритеты их исследования, особенно у детей при заболеваниях с лимфопролиферативным процессом. В практическом здравоохранении оценка цитокинового статуса позволяет выявить особенности течения воспалительного процесса, прогнозировать развитие лимфопролифертивного синдрома, а также преопределить неблагоприятный исход при многих инфекционных заболеваниях у детей. Кроме того, в случаях использовния препаратов с иммунокоррегирующей активностью, позволит оценить не только адекватность назначенной терапии, а также ее экономическую эффективность.

Особая значимость оценки цитокинового статуса состоит в том, что цитокины отражают, прежде всего, индивидуальную первичную реакцию, организма на этиологический агент. Для объективной оценки активности иммуновоспалительного процесса и состояния противовирусного потенциала при острой ЭБВИ, особенно у детей необходимо исследование уровня интерферонов (ИФН) и провоспалительных интелейкинов (ИЛ), что позволит определить целесообразность и показания для назначения противовирусных и иммунотропных препаратов.

Поэтому результаты исследования цитокинов периферической крови при инфекционных заболеваниях у детей следует использовать в качестве дополнительного лабораторного критерия при дифференциальной диагностике заболеваний, имеющих лимфопролиферативный синдром.

Цитокины представляют собой группу полипептидных медиаторов, участвующих в формировании и регуляции защитных реакций организма, то есть, вовлечены фактически в каждое звено иммунитета (Belz G.T., 2009; Нагоев Б.С., 2011; Боковой А.Г., 2014). Для цитокинов характерен сложный сетевой характер функционирования, при котором продукция одного из них влияет на образование или проявление активности ряда других. В связи с этими особенностями биосинтеза и регуляции цитокинов они не всегда определяются в циркулирующей крови.

Среди воспалительных цитокинов важнейшее значение имеют фактор некроза опухоли–альфа (ФНО-α), интерлейкин-1 (ИЛ-1), ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-12, которым «противостоят» противовоспалительные цитокины ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-11, ИЛ-13. Лекарственные средства, направленные на подавление провоспалительных цитокинов, теоретически должны восстанавливать баланс между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами (Bermejo-Martin J.F., 2007).

Для объективного определения состояния противовирусного потенциала иммунитета нами были изучены показатели интерферонового статуса, провоспалительных и противовоспалительных интерлейкинов у детей. Данные о содержании ИФН-α, ИФН-γ, ИЛ-1β, ИЛ-6 и ИЛ-10 в сыворотке крови у детей при первичной форме ЭБВИ, РРЗ, АДВИ и контрольной группы представлены в таблице 5.1.

Согласно данным таблицы 5.1 анализ концентрации ИФН-α в сыворотке крови у детей сравниваемых групп показал, что при всех изучаемых формах вирусных инфекций показатель достоверно снижался относительно показателя (12,36±2,72 пг/мл) контрольной группы.

Так, максимальное снижение данного показателя – в 2,5 раза – наблюдалось при первичной форме ЭБВИ и составляло 4,93±0,87 пг/мл ($p < 0,05$). У детей с РРЗ показатель ИФН-α был снижен в 1,9 раза и составил 6,40±0,48 пг/мл ($p < 0,05$). Тогда как при АДВИ наблюдалось снижение концентрации данного показателя в 2,3 раза до 5,30±0,94 пг/мл ($p < 0,05$).

Таблица 5.1 – Содержание интерферонов, провоспалительных и противовоспалительных интерлейкинов у детей при первичной форме ЭБВИ, РРЗ и АДВИ (M±m, пг/мл)

Показатели	ЭБВИ (n = 36)	РРЗ (n = 64)	АДВИ (n = 32)	Контрольная группа (n = 90)
ИФН-α	4,93±0,87[З]	6,40±0,48[З]	5,30±0,94[З]	12,36±2,72[ЭРА]
ИФН-γ	23,18±2,11[З]	26,75±2,75[З]	24,05±2,99[З]	42,17±3,61[ЭРА]
ИЛ-1β	25,08±2,44[З]	24,94±1,62[З]	27,01±1,88[З]	11,34±1,38[ЭРА]
ИЛ-6	21,47±3,12[З]	14,64±2,92[З]	12,20±1,23[З]	4,88±1,61[ЭРА]
ИЛ-10	6,93±0,23[З]	4,95±0,14[З]	5,20±0,09[З]	2,46±0,22[ЭРА]

Примечание: [Э] – показатели имели достоверно значимые отличия от аналогичных показателей группы ЭБВИ при $p < 0,05$;
[Р] – показатели имели достоверно значимые отличия от аналогичных показателей группы РРЗ при $p < 0,05$;
[А] – показатели имели достоверно значимые отличия от аналогичных показателей группы АДВИ при $p < 0,05$;
[З] – показатели имели достоверно значимые отличия от аналогичных показателей контрольной группы при $p < 0,05$.

Аналогичная тенденция существенного снижения показателя ИФН–γ отмечается у детей с вирусными инфекциями в сочетании с лимфопролиферативным синдромом. При этом, по сравнению с показателем (42,17±3,61 пг/мл) контрольной группы, у пациентов с первичной формой ЭБВИ и в группе с АДВИ он был снижен в 1,8 раза (23,18±2,11 и 24,05±2,99 пг/мл соответственно, $p < 0,05$), а в группе с РРЗ – в 1,5 раза (26,75±2,75 пг/мл, $p < 0,05$).

Таким образом, согласно вышеприведенным данным, состояние противовирусного потенциала при первичной форме ЭБВИ, РРЗ и АДВИ инфекции характеризовалось снижением 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, по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Полученные данные свидетельствуют о снижение противовирусной защиты организма детей с вирусными инфекциями, протекающими с

лимфопролиферативным синдромом.

Исследование уровня провоспалительных интерлейкинов (ИЛ-1β, ИЛ-6) и противовоспалительного интерлейкина (ИЛ-10) позволило оценить степень тяжести патологического процесса у детей с первичной формой ЭБВИ, РРЗ и АДВИ.

В отличие от показателей интерферонового статуса, содержание интерлейкинов в группах детей с вирусными инфекциями в сочетании с лимфопролиферативным синдромом значительно превышало аналогичные показатели в контрольной группе (Рисунок 5.1).

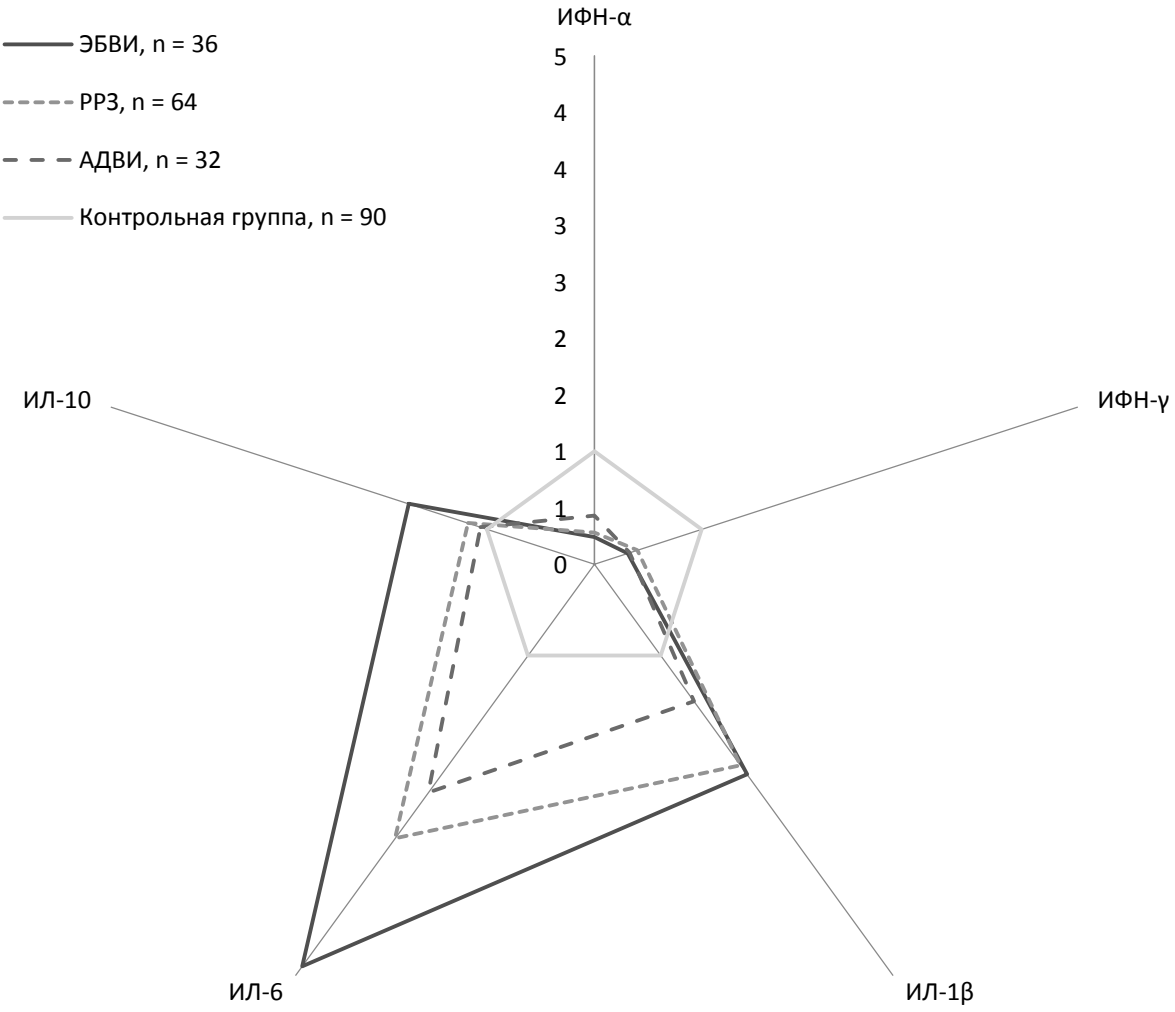


Рисунок 5.1 – Показатели содержания интерферонов, провоспалительных и противовоспалительных интерлейкинов у детей при первичной форме ЭБВИ, РРЗ и АДВИ, нормированные по показателям контрольной группы (n = 132)

Так, уровень ИЛ-1β у детей с первичной формой ЭБВИ и с РРЗ в 2,2 раза (25,08±2,44 и 24,94±1,62 пг/мл, соответственно, $p < 0,05$) превышал показатель контрольной группы (11,34±1,38 пг/мл). У детей с АДВИ имело место превышение среднего значения физиологической нормы в 2,5 раза (27,01±1,88 пг/мл) ($p < 0,05$).

Что касается ИЛ-6, то данный показатель был максимальным при первичной форме ЭБВИ в 4,4 раза (21,47±3,12 пг/мл, $p < 0,05$) превышал среднее значение в контрольной группе (4,88±1,61 пг/мл). У детей с РРЗ средние концентрации данного интерлейкина в 3,0 раза (14,64±2,92 пг/мл, $p < 0,05$) и при АДВИ – в 2,5 раза (12,20±1,23 пг/мл, $p < 0,05$) превышали уровень данного показателя в группе здоровых детей (4,88±1,61 пг/мл).

Что касается ИЛ-10, то этот показатель был максимальным при первичной форме ЭБВИ в 2,8 раза (6,93±0,23 пг/мл, $p < 0,05$) превышал среднее значение в контрольной группы детей (2,46±0,22 пг/мл). У детей с РРЗ и АДВИ средние концентрации данного интерлейкина превышал среднее значение в контрольной группе в 2,0 раза (4,95±0,14 и 5,20±0,09 пг/мл, соответственно, $p < 0,05$).

Таким образом, выявленное увеличение содержания в сыворотке крови ИЛ-1β, ИЛ-6 и ИЛ-10 у детей с вирусными инфекциями в сочетании с лимфопролиферативным синдромом указывало на наиболее выраженное течение патологического процесса при первичной форме ЭБВИ.

Из вышесказанного можно заключить, что при первичной форме ЭБВИ, РРЗ и АДВИ у детей всех групп наблюдается снижение противовирусной защиты организма различной степени выраженности.

У детей, имеющих первичную форму ЭБВИ отмечается более выраженное снижение содержания ИФН-α на фоне повышения содержания ИЛ-1β, ИЛ-6 и ИЛ-10 в 1,0–2,0 раза по сравнению с показателями у детей, имеющих АДВИ. Это подтверждает наличие генерализованного воспалительного процесса в организме у детей при первичной форме ЭБВИ по сравнению с локальным воспалительным процессом у детей, имеющих АДВИ.

В формировании клинических проявлений при первичной форме ЭБВИ, РРЗ

и АДВИ, а также в прогнозировании развития осложнений и неблагогоприятных исходов болезни «предрасполагает» ИФН-α. Выраженным иммунорегуляторным действием – «иммунорегуляторный цитокин» – ИФН-γ, который индуцирует и стимулирует провоспалительне цитокины (ИЛ-1β и ИЛ-6) и противоспалительный цитокин (ИЛ-10). В связи с этим оценка тяжести инфекционного процесса при данных заболеваниях по показателям уровня провоспалительных интерлейкинов (ИЛ-1β и ИЛ-6) и противоспалительного интерлейкина (ИЛ-10) позволит прогнозировать исход заболевания и оценить адекватность проводимой терапии. С учетом того, что интерфероны подавляют репликацию вирусов, изучение цитокинового статуса у детей при первичной форме ЭБВИ, РРЗ и АДВИ является особенно актуальным для практического здравоохранения.

5.2. Оптимизация и оценка эффективности противовирусной и иммунотропной терапии у детей при первичной форме Эпштейна-Барр вирусной инфекции, рекуррентных респираторных заболеваниях и аденовирусной инфекции, на основе показателей иммунного и цитокинового статуса

Особенностями иммунного ответа при вирусных инфекциях любой этиологии закономерно можно объяснить своеобразием их клинических проявлений. Так в нейтрализации В–лимфоцитов, инфицированных вирусами (ЦМВ, ЭБВ, аденовирусами, энтеровирусами), кроме Т–лимфоцитов и иммуноглобулинов, принимают участие, в частности, цитокины, интерлейкины (ИЛ) и интерфероны (ИФН). В этой связи многие клинические проявления болезни, возникающие у детей при первичной форме ЭБВИ, РРЗ и АДВИ: интоксикация, лихорадка, энантема, экзантема, признаки активности лабораторных показателей, можно оценить, как массивный выброс провоспалительных цитокинов в результате развития синдрома системного воспалительного ответа организма на вирусемию. Кроме того, существенно

страдает система интерферонов – угнетение синтеза ИФН-α и ИФН-γ на фоне повышения уровня ИЛ-1β, ИЛ-6 и ИЛ-10 в сыворотке крови (Belz G. T., 2009; Нагоев Б. С., 2011; Боковой А. Г., 2014). Это требует коррекции терапии у данных детей – назначение противовирусных и иммунотропных препаратов, что соответствует данным литературы [263, 271, 285, 301].

Наряду с этим имеет большое значение в регуляции иммунного ответа апоптоз – запрограммированная гибель клеток. Так герпесвирусы защищают инфицированные В–лимфоциты от гибели и одновременно усиливают запрограммированную гибель Т–лимфоцитов (цитотоксические Т–лимфоциты CD8+ и Т–клетки памяти CD4+), что приводит к вирусиндуцированной иммуносупрессии с пожизненно и персистенцией вируса в организме (эпителиальные клетки ротоглотки, В–лимфоциты памяти, эписомы – структуры, аналогичные плазмидам бактерий). В тоже время наслоение вирусной либо бактериальной инфекции, наличие иммунодефицита первичного или вторичного характера способствуют развитию осложнений, затяжному и хроническому течению основного заболевания (Симованьян Э. Н. с соавт., 2005; Дроздова М. В., 2010; Paschale M. et al., 2012; Богадельников И. В., 2013; Барычева Л. Ю., 2014; Koçolu M. E., 2014). Поэтому иммунореабилитация на современном этапе, по-прежнему, остается одной из самых сложных, недостаточно изученных проблем современной педиатрии, что соответствует данным литературы [263, 271, 285, 301].

Учитывая способность инфекционных агентов избегать воздействия факторов иммунной системы восприимчивого организма и этиотропных препаратов, приспосабливаться к изменениям окружающей среды, проблема резистентности потребует поиск новых способов борьбы с инфекционными заболеваниями. Такими средствами являются индукторы эндогенного интерферона – цитокины, обладающие антивирусной, иммуномоделирующей активностью (способны обеспечить естественную резистентность организма), что соответствует данным литературы [79, 85, 96, 302].

С целью оценки эффективности противовирусной и иммунотропной

терапии при первичной форме ЭБВИ 36 детям в возрасте до 7-ми лет в комплексную программу лечения был назначен иммуномодулирующий препарат с противовирусным действием (ИФН-α-2β человеческий рекомбинантный), 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) [36, 322, 323]. Детям в возрасте старше 7-ми лет в комплексную программу лечения рекомендован иммуномодулирующий препарат с противовирусным действием (ИФН-α-2β человеческий рекомбинантный), 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) [36, 322, 323].

Механизм антивирусного действия данных препаратов связан с ингибированием транслокации вирус специфических белков в инфицированных клетках, в результате чего угнетается репродукция вирусов.

При РРЗ у детей с неблагоприятным вариантом течения инфекционно-воспалительного процесса также необходимо активизировать защитную функцию иммунитета, так как при повторных ОРВИ имеют место транзиторные нарушения в клеточном и гуморальном звеньях иммунитета, системе мононуклеарных фагоцитов и интерферонов – функциональная несостоятельность иммунокомпетентных клеток, связанная с гиперпродукцией цитокинов.

С целью коррекции имеющихся иммунологических нарушений при РРЗ 64 детям в возрасте до 7-ми лет в комплексную программу лечения был назначен иммуномодулирующий препарат с противовирусным действием (ИФН-α-2β человеческий рекомбинантный), 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) [36, 322, 323]. Детям в возрасте старше 7-ми лет в комплексную программу лечения был назначен иммуномодулирующий препарат с противовирусным действием (ИФН-α-2β человеческий рекомбинантный), 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) [36, 322, 323].

С целью коррекции имеющихся иммунологических нарушений при АДВИ

32 детям в возрасте до 7-ми лет в комплексную программу лечения был назначен иммуномодулирующий препарат с противовирусным действием (ИФН-α-2β человеческий рекомбинантный), 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) [36, 322, 323]. Детям в возрасте старше 7-ми лет в комплексную программу лечения был назначен иммуномодулирующий препарат с противовирусным действием (ИФН-α-2β человеческий рекомбинантный), 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) [36, 322, 323].

Проведен мониторинг, в острый период (1-я неделя лечения) и в период ранней реконвалесценции (3-я неделя лечения), состояния Т–клеточного и В–клеточного звеньев иммунитета, уровня провоспалительных и противовоспалительных цитокинов у 132 детей. С целью оценки эффективности противовирусной и иммунной терапии в комплексную программу лечения этих детей был введен иммуномодулирующий препарат с противовирусным действием (ИФН–α–2β человеческий рекомбинантный).

Результаты мониторинга показателей популяционного состава Т–лимфоцитов у детей при первичной форме ЭБВИ, РРЗ и АДВИ в зависимости от периода болезни и контрольной группы представлены в таблице 5.2.

Согласно данным таблицы 5.2, у детей при первичной форме ЭБВИ на фоне проведенной противовирусной терапии уровень CD4+ (хелпры индукторы) снизился на 40,1% (26,61±1,15%), уровень CD8+ (супрессоры) снизился на 26,4% (17,74±0,45%) и уровень CD4+/CD8+ снизился на 18,1% (1,50±0,06). В группе детей с РРЗ на фоне проведенного лечения уровень CD8+ (супрессоры) снизился на 22,4% (19,61±0,34%) и повысился уровень CD4+/CD8+ на 26,3% (1,97±0,08). У детей с АДВИ на фоне проведенного лечения уровень CD4+ (хелпры индукторы) снизился на 14,1% (39,7±1,21%), уровень CD8+ (супрессоры) снизился на 8,2% (21,93±0,44%) и уровень CD4+/CD8+ снизился на 10,9% (1,72±0,06).

Таблица 5.2 – Содержание показателей популяционного состава Т–лимфоцитов у детей при первичной форме ЭБВИ, РРЗ и АДВИ в зависимости от периода болезни (M±m, (%) / $\times 10^9$/л)

Показатели	ЭБВИ (n = 36)	РРЗ (n = 64)	АДВИ (n = 32)	Контрольная группа (n = 90)
Острый период				
Т–лимфоциты	59,62±3,53 3,65±0,06	57,11±2,42 3,62±0,09	54,50±1,83 3,30±0,15	49,50±3,11 2,6±0,05
CD3+ (зрелые)	72,26±2,18 2,14±0,05	59,62±1,31 1,63±0,03	56,13±0,49 1,74±0,09	62,75±1,75 1,90±0,04
CD4+ (хелпры индукторы)	44,36±1,85 1,59±0,06^{З}	38,15±0,14 1,41±0,05^{З}	46,17±0,41 1,54±0,06^{З}	35,00±2,50 4,17±0,03^{ЭРА}
CD8+ (супрессоры)	24,11±0,50 0,75±0,06	25,45±0,22 0,34±0,04^{З}	23,89±0,29 0,53±0,05	22,50±0,38 0,70±0,03^{Р}
CD4+/CD8+	1,83±0,04	1,56±0,06	1,93±0,05	1,55±0,05
CD16+	13,18±0,11 0,34±0,07^{З}	12,86±0,04 0,85±0,03	10,8±0,07 0,82±0,05	9,0±0,41 0,69±0,02^{Э}
Период ранней реконвалесценции				
Т–Лимфоциты	62,65±2,94 4,35±0,26	56,23±1,96 2,37±0,17	54,57±1,65 2,21±0,081	49,50±3,11 2,62±0,05
CD3+ (зрелые)	69,84±1,31 2,41±0,07	59,06±1,92 1,58±0,05	64,91±1,64 2,14±0,09	62,75±1,75 1,90±0,04
CD4+ (хелперы индукторы)	26,61±1,15 1,24±0,04^{АЗ}	38,67±1,18 0,94±0,08^{З}	39,7±1,21 0,66±0,07^{ЭЗ}	35,00±2,50 4,17±0,03^{ЭРА}
CD8+ (супрессоры)	17,74±0,45 0,98±0,06	19,61±0,34 0,46±0,04	21,93±0,44 0,49±0,04	22,50±0,38 0,70±0,03
CD4+/CD8+	1,50±0,06	1,97±0,08	1,72±0,06	1,55±0,04
CD16+	15,83±1,38 0,56±0,09	16,43±0,87 0,45±0,11	14,54±0,41 0,63±0,13	9,0±0,40 0,69±0,02

Примечание: ^{Э} – показатели имели достоверно значимые отличия от аналогичных показателей группы ЭБВИ при $p < 0,05$;
^{Р} – показатели имели достоверно значимые отличия от аналогичных показателей группы РРЗ при $p < 0,05$;
^{А} – показатели имели достоверно значимые отличия от аналогичных показателей группы АДВИ при $p < 0,05$;
^{З} – показатели имели достоверно значимые отличия от аналогичных показателей контрольной группы при $p < 0,05$.

Таким образом, в период ремиссии в группе детей с ЭБВИ отмечалось снижение уровня CD4+ (хелпры индукторы) в 1,7 раза, уровень CD8+ (супрессоры) – в 1,4 раза, уровень CD4+/CD8+ в 1,5 раза (нормализовался). В группе детей с РРЗ отмечалось снижение уровня CD8+ (супрессоры) – в 1,3 раза, повысился уровень CD4+/CD8+ в 1,3 раза. В группе детей с АДВИ снижение уровня CD4+ (хелпры индукторы) в 1,2 раза.

С целью оценки эффективности противовирусной и иммунной терапии, также 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 провоспалительных и противовоспалительных цитокинов у 90 детей (группа сравнения), которым в комплексную программу лечения не был введен иммуномодулирующий препарат с противовирусным действием (ИФН-α-2β человеческий рекомбинантный).

Результаты мониторинга показателей популяционного состава Т–лимфоцитов у детей, не получавших противовирусную терапию (иммуномодулирующий препарат с противовирусным действием (ИФН-α-2β человеческий рекомбинантный)) при первичной форме ЭБВИ, РРЗ и АДВИ в зависимости от периода болезни (группы сравнения) и контрольной группы представлены в таблице 5.3.

Согласно данным таблицы 5.3, у детей при первичной форме ЭБВИ на фоне проведенной базовой терапии уровень CD4+ (хелпры индукторы) снизился на 16,8% (36,22±0,15%) и уровень CD8+ (супрессоры) снизился на 17,3% (19,13±0,41%). В группе детей с РРЗ – уровень CD4+ (хелпры индукторы) снизился на 6,9% (36,57±1,18%), уровень CD8+ (супрессоры) повысился на 8,0% (27,51±0,34%) и снизился уровень CD4+/CD8+ на 14,3% (1,32±0,06). У детей с АДВИ – уровень CD4+ (хелпры индукторы) снизился на 4,4% (42,90±1,17%), уровень CD8+ (супрессоры) снизился лишь на 2,3% (22,95±0,14%) и уровень CD4+/CD8+ снизился только на 2,6% (1,86±0,09).

Таблица 5.3 – Содержание показателей популяционного состава Т-лимфоцитов у детей, не получавших противовирусную терапию при первичной форме ЭБВИ, РРЗ и АДВИ в зависимости от периода болезни (M±m, (%) / $\times 10^9$/л)

Показатели	ЭБВИ (n = 30)	РРЗ (n = 30)	АДВИ (n = 30)	Контрольная группа (n = 90)
Острый период				
Т–лимфоциты	55,43±3,44 2,91±0,09	58,21±2,32 3,05±0,09	59,55±1,56 3,12±0,11	49,50±3,11 2,6±0,05
CD3+ (зрелые)	69,16±2,15 2,09±0,11	57,89±1,4161, 75±0,06	61,13±0,56 1,85±0,12	62,75±1,75 1,90±0,04
CD4+ (хелпры индукторы)	43,57±1,65 1,24±0,09[З]	39,30±0,14 1,41±0,05[З]	44,87±0,41 5,34±1,10[З]	35,00±2,50 4,17±0,0[ЭРА]
CD8+ (супрессоы)	23,12±0,13 0,71±0,06	25,45±0,22 0,79±0,04	23,49±0,27 0,73±0,09	22,50±0,38 0,70±0,03
CD4+/CD8+	1,88±0,07	1,54±0,06	1,91±0,08	1,55±0,05
CD16+	12,13±0,11 0,92±0,09	12,86±0,04 0,98±0,07	14,32±1,17 1,09±0,05	9,0±0,41 0,69±0,02
Период ранней реконвалесценции				
Т–лимфоциты	54,32±0,99 2,68±0,06	55,99±1,54 2,92±0,17	57,42±1,55 3,03±0,08	49,50±3,11 2,62±0,05
CD3+ (зрелые)	67,94±1,31 2,05±0,07	56,76±1,95 1,71±0,05	62,51±1,44 1,89±0,09	62,75±1,75 1,90±0,04
CD4+ (хелпры индукторы)	36,22±0,15 4,31±0,09	36,57±1,18 4,35±0,09	42,90±1,17 5,11±0,07	35,00±2,50 4,17±0,03
CD8+(супрессоры)	19,13±0,41 1,13±0,06	27,51±0,34 0,85±0,10	22,95±0,14 0,71±0,08	22,50±0,38 0,70±0,03
CD4+/CD8+	1,89±0,12	1,32±0,06	1,86±0,09	1,55±0,04
CD16+	14,82±1,18 0,87±0,09	12,43±0,67 1,10±0,11	11,53±0,41 0,88±0,16	9,0±0,40 0,69±0,02

Примечание: [Э] – показатели имели достоверно значимые отличия от аналогичных показателей группы ЭБВИ при $p < 0,05$;
[Р] – показатели имели достоверно значимые отличия от аналогичных показателей группы РРЗ при $p < 0,05$;
[А] – показатели имели достоверно значимые отличия от аналогичных показателей группы АДВИ при $p < 0,05$;
[З] – показатели имели достоверно значимые отличия от аналогичных показателей контрольной группы при $p < 0,05$.

Таким образом, у всех обследованных пациентов в острый период отмечался дисбаланс иммунной системы, наиболее выраженный был в группе детей с ЭБВИ. На фоне проводимой противовирусной терапии нормализовался уровень CD8+ (супрессоры) во всех исследуемых группах, уровень CD4+/CD8+ в 1,5 раза только у детей при ЭБВИ, а уровень CD4+ (хелпры индукторы) сохранялся повышенным при РРЗ и АДВИ, что обьясняется 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.

Результаты мониторинга показателей популяционного состава В–лимфоцитов у детей при первичной форме ЭБВИ, РРЗ и АДВИ в зависимости от периода болезни представлены в таблице 5.4.

Таблица 5.4 – Содержание показателей популяционного состава В–лимфоцитов у детей при первичной форме ЭБВИ, РРЗ и АДВИ в зависимости от периода болезни (M±m, г/л)

Показатели	ЭБВИ (n = 36)	РРЗ (n = 64)	АДВИ (n = 32)	Контрольная группа (n = 90)
Острый период				
IgA	1,69±0,11	1,47±0,08	1,44±0,07	1,26±0,09
IgM	2,13±0,13 ^{Р}	0,94±0,05 ^{Э}	1,62±0,11	1,16±0,10 ^{Э}
IgG	11,83±0,21	7,48±0,14	10,14±0,23	9,28±0,29
Период ранней реконвалесценции				
IgA	1,46±0,16	1,43±0,07	1,16±0,06	1,26±0,09
IgM	1,93±0,08	1,22±0,13	1,10±0,11	1,16±0,10
IgG	11,54±0,14	9,75±0,07	10,97±0,43	9,28±0,29
Примечание: ^{Э} – показатели имели достоверно значимые отличия от аналогичных показателей группы ЭБВИ при $p < 0,05$; ^{Р} – показатели имели достоверно значимые отличия от аналогичных показателей группы РРЗ при $p < 0,05$; ^{А} – показатели имели достоверно значимые отличия от аналогичных показателей группы АДВИ при $p < 0,05$; ^{З} – показатели имели достоверно значимые отличия от аналогичных показателей контрольной группы при $p < 0,05$.				

Согласно данным таблицы 5.4, у детей при первичной форме ЭБВИ на фоне проведенной противовирусной терапии средний уровень показателя IgA снизился на 13,6% (1,46±0,16 г/л), средний уровень показателя IgM снизился на 9,4% (1,93±0,08 г/л) и средний уровень показателя IgG снизился на 2,5% (11,54±0,14 г/л). В группе детей с РРЗ средний уровень показателя IgA снизился на 3,8% (1,43±0,07 г/л), повысился средний уровень показателя IgM на 29,8% (1,22±0,13 г/л) и повысился средний уровень показателя IgG на 30,3% (9,75±0,07 г/л). У детей с АДВИ средний уровень показателя IgA снизился на 19,4% (1,16±0,06 г/л), средний уровень показателя IgM снизился на 22,1% (1,10±0,11 г/л) и повысился средний уровень показателя IgG на 8,2% (10,97±1,43 г/л).

Результаты мониторинга показателей популяционного состава В–лимфоцитов у детей, не получавших иммуномодулирующий препарат с противовирусным действием (ИФН-α-2β человеческий рекомбинантный) при первичной форме ЭБВИ, РРЗ и АДВИ в зависимости от периода болезни представлены в таблице 5.5.

Согласно данным таблицы 5.5, у детей групп сравнения, при первичной форме ЭБВИ на фоне проведенной базовой терапии средний уровень показателя IgA снизился лишь на 3,6% (1,59±0,17 г/л). В группе детей с РРЗ – средний уровень показателя IgM повысился на только 16,1% (1,08±0,14 г/л) и повысился средний уровень показателя IgG на лишь 14,6% (8,55±0,08 г/л). У детей с АДВИ – средний уровень показателя IgA снизился только на 6,9% (1,35±0,09 г/л), средний уровень показателя IgM снизился лишь на 8,0% (1,50±0,13 г/л) и средний уровень показателя IgG повысился только на 0,5% (10,18±0,33 г/л).

Таблица 5.5 – Содержание показателей популяционного состава В–лимфоцитов у детей, не получавших противовирусную терапию при первичной форме ЭБВИ, РРЗ и АДВИ в зависимости от периода болезни (M±m, г/л)

Показатели	ЭБВИ (n = 30)	РРЗ (n = 30)	АДВИ (n = 30)	Контрольная группа (n = 90)
Острый период				
IgA	1,65±0,09	1,46±0,09	1,45±0,08	1,26±0,09
IgM	$2,10\pm0,12^{Р}$	$0,93\pm0,06^{Э}$	1,63±0,11	1,16±0,10
IgG	11,84±0,22	7,46±0,13	10,13±0,22	9,28±0,29
Период ранней реконвалесценции				
IgA	1,59±0,17	1,45±0,08	1,35±0,09	1,26±0,09
IgM	2,08±0,09	1,08±0,14	1,50±0,13	1,16±0,10
IgG	11,82±0,19	8,55±0,08	10,18±0,33	9,28±0,29

Примечание: ^{Э} – показатели имели достоверно значимые отличия от аналогичных показателей группы ЭБВИ при $p < 0,05$;
^{Р} – показатели имели достоверно значимые отличия от аналогичных показателей группы РРЗ при $p < 0,05$;
^{А} – показатели имели достоверно значимые отличия от аналогичных показателей группы АДВИ при $p < 0,05$;
^{З} – показатели имели достоверно значимые отличия от аналогичных показателей контрольной группы при $p < 0,05$.

Таким образом, на фоне проводимой противовирусной терапии выявлено 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 референтного уровня. В группе детей с АДВИ произошло снижение среднего уровня показателя IgA и IgM (до референтного уровня), повышение среднего уровня показателя IgG. В группах сравнения дисбаланс гуморального иммуннитета сохранялся практически на том же уровне, что говорит о нормализации защиты организма за счет эффективности назначенного лечения и гуморального иммунитета.

Результаты мониторинга показателей интерферонов, провоспалительных и противовоспалительных интерлейкинов у детей при первичной форме ЭБВИ, РРЗ и АДВИ в зависимости от периода болезни представлены в таблице 5.6.

Таблица 5.6 – Содержание показателей интерферонов, провоспалительных и противовоспалительных интерлейкинов у детей при первичной форме ЭБВИ, РРЗ и АДВИ в зависимости от периода болезни (M±m, пг/мл)

Показатели	ЭБВИ (n = 36)	РРЗ (n = 64)	АДВИ (n = 32)	Контрольная группа (n = 90)
Острый период				
ИФН-α	4,93±0,87^{З}	6,40±0,48^{З}	5,30±0,94^{З}	12,36±2,72^{ЭРА}
ИФН-γ	23,18±2,11^{З}	26,75±2,75	24,05±2,99	42,17±3,61^{Э}
ИЛ-1β	25,08±2,44^{З}	24,94±1,62^{З}	27,01±1,88^{З}	11,34±1,38^{ЭРА}
ИЛ-6	21,47±3,12^{З}	14,64±2,92^{З}	12,20±1,23^{З}	4,88±1,61^{ЭРА}
ИЛ-10	6,93±0,23^{З}	4,95±0,14^{З}	5,20±0,09^{З}	2,46±0,22^{ЭРА}
Период ранней реконвалесценции				
ИФН-α	10,42±1,17	11,27±0,88	13,11±0,99	12,36±2,72
ИФН-γ	35,62±1,31	37,87±1,77	40,21±1,98	42,17±3,61
ИЛ-1β	17,53±1,32	10,44±0,79	12,13±1,43	11,34±1,38
ИЛ-6	8,27±0,84	5,91±0,65	6,22±0,71	4,88±1,61
ИЛ-10	8,25±0,14^{З}	5,89±0,12^{З}	6,19±0,19^{З}	2,46±0,22^{ЭРА}

Примечание: ^{Э} – показатели имели достоверно значимые отличия от аналогичных показателей группы ЭБВИ при $p < 0,05$;
^{Р} – показатели имели достоверно значимые отличия от аналогичных показателей группы РРЗ при $p < 0,05$;
^{А} – показатели имели достоверно значимые отличия от аналогичных показателей группы АДВИ при $p < 0,05$;
^{З} – показатели имели достоверно значимые отличия от аналогичных показателей контрольной группы при $p < 0,05$.

Согласно данным таблицы 5.6, клинический эффект комбинированной противовирусной и иммунотропной терапии сопровождался достоверным снижением активности цитокинов провоспалительной направленности. Так, у детей при первичной форме ЭБВИ средний уровень показателя ИЛ-1β снизился на 30,2% (17,53±1,32 пг/мл) и средний уровень показателя ИЛ-6 снизился на 61,5% (8,27±0,84 пг/мл, $p < 0,05$). В группе детей с РРЗ средний уровень показателя ИЛ-1β снизился на 58,2% (10,44±079 пг/мл, $p < 0,05$) и средний

уровень показателя ИЛ-6 снизился на 59,7% (5,91±0,65 пг/мл, $p < 0,05$). У детей с АДВИ средний уровень показателя ИЛ-1β снизился на 55,1% (12,13±1,43 пг/мл, $p < 0,05$) и средний уровень показателя ИЛ-6 снизился на 49,1% (6,22±0,71 пг/мл).

Особенностью противовоспалительного ИЛ-10 явилось превышение физиологического уровня (2,46±0,22 пг/мл) в остром периоде у детей при ЭБВИ на 187,0% (6,93±0,23 пг/мл, $p<0,05$), при РРЗ – на 101,2% (4,95±0,14 пг/мл, $p<0,05$) и при АДВИ – на 111,3% (5,20±0,09 пг/мл, $p<0,05$). В последующем, после комбинированной противовирусной и иммунотропной терапии (в периоде реконвалесценции), был зафиксирован факт увеличения среднего уровня показателя (2,46±0,22 пг/мл) ИЛ-10 при ЭБВИ в 3,4 раза (8,25±0,14 пг/мл, $p < 0,05$), при РРЗ – в 2,4 раза (5,89±0,12 пг/мл, $p < 0,05$) и при АДВИ – в 2,5 раза (6,19±0,19 пг/мл, $p < 0,05$) (Рисунок 5.2).

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

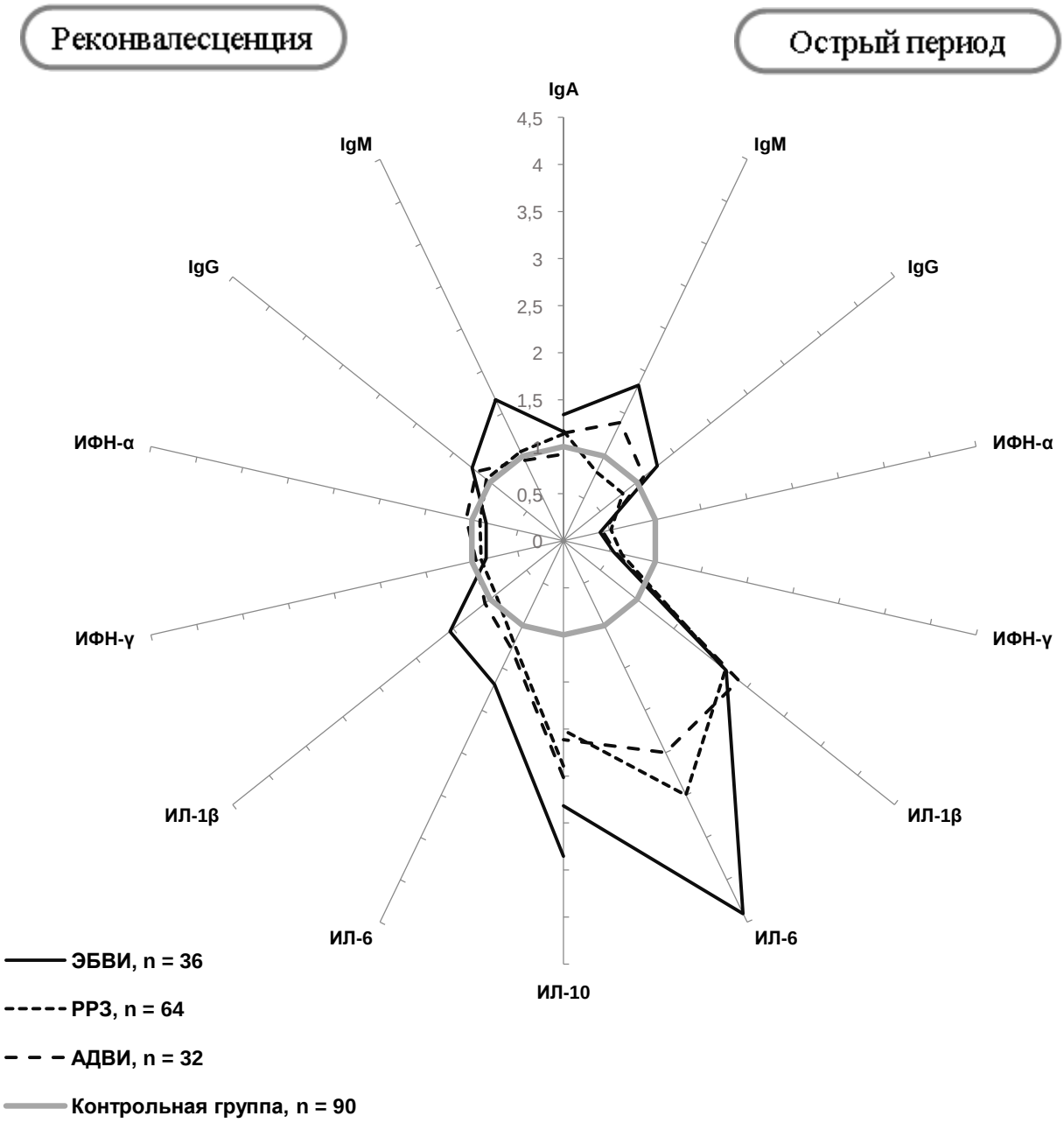


Рисунок 5.2 – Показатели содержания интерферонов, провоспалительных и противовоспалительных интерлейкинов у детей при первичной форме ЭБВИ, РРЗ и АДВИ в зависимости от периода болезни, нормированные по показателям контрольной группы (n = 132)

Результаты мониторинга показателей интерферонов, провоспалительных и противовоспалительных интерлейкинов у детей не получавших противовирусную терапию при первичной форме ЭБВИ, РРЗ и АДВИ в зависимости от периода болезни и контрольной группы детей представлены в таблице 5.7.

Таблица 5.7 – Содержание показателей интерферонов, провоспалительных и противовоспалительных интерлейкинов у детей, не получавших противовирусную терапию при первичной форме ЭБВИ, РРЗ и АДВИ в зависимости от периода болезни (M±m, пг/мл)

Показатели	ЭБВИ (n = 30)	РРЗ (n = 30)	АДВИ (n = 30)	Контрольная группа (n = 90)
Острый период				
ИФН-α	4,93±0,87^{З}	6,40±0,48^{З}	5,30±0,94^{З}	12,36±2,72^{ЭРА}
ИФН-γ	23,18±2,11	26,75±2,75	24,05±2,99	42,17±3,61
ИЛ-1β	25,08±2,44^{З}	24,94±1,62^{З}	27,01±1,88^{З}	11,34±1,38^{ЭРА}
ИЛ-6	21,47±3,12^{З}	14,64±2,92^{З}	12,20±1,23^{З}	4,88±1,61^{ЭРА}
ИЛ-10	6,93±0,23^{З}	4,95±0,14^{З}	5,20±0,09^{З}	2,46±0,22^{ЭРА}
Период ранней реконвалесценции				
ИФН-α	5,73±1,07^{З}	8,05±0,78	7,06±0,85	12,36±2,72^{Э}
ИФН-γ	32,52±1,21	31,78±1,65	30,25±1,75	42,17±3,61
ИЛ-1β	22,03±1,82^{З}	20,46±1,59	19,23±1,55	11,34±1,38^{Э}
ИЛ-6	18,37±1,86^{АЗ}	10,82±1,35^{З}	9,02±0,81^{Э}	4,88±1,61^{ЭР}
ИЛ-10	10,21±0,54^{З}	7,69±0,42^{З}	7,98±0,79^{З}	2,46±0,22^{ЭРА}

Примечание: ^{Э} – показатели имели достоверно значимые отличия от аналогичных показателей группы ЭБВИ при $p < 0,05$;
^{Р} – показатели имели достоверно значимые отличия от аналогичных показателей группы РРЗ при $p < 0,05$;
^{А} – показатели имели достоверно значимые отличия от аналогичных показателей группы АДВИ при $p < 0,05$;
^{З} – показатели имели достоверно значимые отличия от аналогичных показателей контрольной группы при $p < 0,05$.

Согласно данным таблицы 5.7, у детей при первичной форме ЭБВИ на фоне проведенной базовой терапии средний уровень показателя ИФН-α повысился всего на 16,2% (5,73±1,07 пг/мл) и средний уровень показателя ИФН-γ повысился лишь на 40,3% (32,52±1,21 пг/мл). В группе детей с РРЗ средний уровень показателя ИФН-α повысился только на 25,8% (8,05±0,78 пг/мл) и средний уровень показателя ИФН-γ повысился лишь на 18,8% (31,78±1,65 пг/мл). У детей с АДВИ средний уровень показателя ИФН-α повысился всего на 33,2%

(7,06±0,85 пг/мл) и средний уровень показателя ИФН-γ повысился только на 25,8% (30,25±1,75 пг/мл).

У детей при первичной форме ЭБВИ на фоне проведенной базовой терапии средний уровень показателя провоспалительного ИЛ-1β был снижен всего на 12,2% (22,03±1,82 пг/мл) и средний уровень показателя ИЛ-6 снизился только на 14,4% (18,37±1,86 пг/мл). В группе детей с РРЗ средний уровень показателя ИЛ-1β снизился лишь на 17,9% (20,46±1,59 пг/мл) и средний уровень показателя ИЛ-6 снизился всего на 26,1% (10,82±1,35 пг/мл). У детей с АДВИ средний уровень показателя ИЛ-1β снизился только на 28,8% (19,23±1,55 пг/мл) и средний уровень показателя ИЛ-6 снизился лишь на 26,1% (9,02±0,81 пг/мл).

У детей при первичной форме ЭБВИ на фоне проведенной базовой терапии средний уровень показателя противовоспалительного ИЛ-10 был увеличен на 47,3% (10,21±0,54 пг/мл, $p < 0,05$), при РРЗ – на 55,4% (7,69±0,42 пг/мл, $p < 0,05$) и при АДВИ – на 53,5% (7,98±0,79 пг/мл, $p < 0,05$).

В ходе проведенного анализа, с учетом клинических наблюдений и результатов лабораторных исследований, доказана более выраженная эффективность комплексной программы лечения с использованием иммуномодулирующего препарата с противовирусным действием (ИФН-α-2β человеческий рекомбинантный) при первичной форме ЭБВИ (ИМ).

У детей при первичной форме ЭБВИ на фоне проведенного лечения, с использованием противовирусной терапии уровень CD4+ (хелпры индукторы) снизился на 40,1% (26,61±1,15 %), уровень CD8+ (супрессоры) снизился на 26,4% (17,74±0,45%) и уровень CD4+/CD8+ снизился на 18,1% (1,50±0,06). Средний уровень показателя IgA снизился на 13,6% (1,46±0,16 г/л), средний уровень показателя IgM снизился на 9,4% (1,93±0,08 г/л) и средний уровень показателя IgG снизился на 2,5% (11,54±0,14 г/л). Средний уровень показателя ИЛ-1β снизился на 30,2% (17,53±1,32 пг/мл) и средний уровень показателя ИЛ-6 снизился на 61,5% (8,27±0,84 пг/мл, $p < 0,05$). Увеличения среднего уровня показателя (2,46±0,22 пг/мл) ИЛ-10 в 3,4 раза (8,25±0,14 пг/мл, $p < 0,05$). Средний уровень показателя ИФН-α повысился на 52,7% (10,42±1,17 пг/мл, $p < 0,05$) и

средний уровень показателя ИФН-γ повысился на 53,6% (35,62±1,31 пг/мл).

В группе детей с РРЗ на фоне проведенного лечения, с использованием противовирусной терапии уровень CD8+ (супрессоры) снизился на 22,4% (19,61±0,34%) и повысился уровень CD4+/CD8+ на 26,3% (1,97±0,08). Средний уровень показателя IgA снизился на 3,8% (1,43±0,07 г/л), повысился средний уровень показателя IgM на 29,8% (1,22±0,13 г/л) и повысился средний уровень показателя IgG на 30,3% (9,75±0,07 г/л). Средний уровень показателя ИЛ-1β снизился на 58,2% (10,44±079 пг/мл, $p < 0,05$) и средний уровень показателя ИЛ-6 снизился на 59,7% (5,91±0,65 пг/мл, $p < 0,05$). Увеличения среднего уровня показателя (2,46±0,22 пг/мл) ИЛ-10 в 2,4 раза (5,89±0,12 пг/мл, $p < 0,05$). Средний уровень показателя ИФН-α повысился на 43,3% (11,27±0,88 пг/мл) и средний уровень показателя ИФН-γ повысился на 41,5% (37,87±1,77 пг/мл).

У детей с АДВИ на фоне проведенного лечения, с использованием противовирусной терапии уровень CD4+ (хелпры индукторы) снизился на 14,1% (39,7±1,21%), уровень CD8+ (супрессоры) снизился на 8,2% (21,93±0,44%) и уровень CD4+/CD8+ снизился на 10,9% (1,72±0,06). Средний уровень показателя IgA снизился на 19,4% (1,16±0,06 г/л), средний уровень показателя IgM снизился на 22,1% (1,10±0,11 г/л) и повысился средний уровень показателя IgG на 8,2% (10,97±1,43 г/л). Средний уровень показателя ИЛ-1β снизился на 55,1% (12,13±1,43 пг/мл, $p < 0,05$) и средний уровень показателя ИЛ-6 снизился на 49,1% (6,22±0,71 пг/мл). Увеличения среднего уровня показателя (2,46±0,22 пг/мл) ИЛ-10 – в 2,5 раза (6,19±0,19 пг/мл, $p < 0,05$). Средний уровень показателя ИФН-α повысился на 59,6% (13,11±0,99 пг/мл, $p < 0,05$) и средний уровень показателя ИФН-γ повысился на 32,6% (40,21±1,98 пг/мл).

Выявленные положительные сдвиги, как в иммуногенезе, так и в интерфероногенезе, 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±1,9 дней, отсутствию бактериального характера осложнений при АДВИ, формирования иммунодефицитного синдрома при РРЗ у детей.

Таким образом, своевременное включение в комплексную программу лечения препаратов противовирусного и иммунотропного генеза при первичной форме ЭБВИ, РРЗ и АДВИ у детей, которое основано на концепции патогенеза с учетом особенностей этиологического фактора и особенностей иммунитета, позволило предупредить затяжное и хроническое течение болезни.

На основании выше изложенного, в периде ранней рековалесценции у детей при первичной форме ЭБВИ, РРЗ и АДВИ полной нормализации показателей (в иммуногенезе и в интерфероногенезе) не наступало. Поэтому возникает необходимость дальнейшего мониторинга таких пациентов в периоде поздней реконвалесценции с целью профилактики риска наслоения вирусной инфекции любой этиологиии, особенно, в условиях предполагаемого роста заболевемости ОРВИ в регионе.

Заключение. Результаты проведенных исследований у детей при первичной форме ЭБВИ (острый период) на фоне выраженного лимфоцитоза позволили выявить изменения иммунофенотипического спектра лимфоцитов, высокую интенсивность продукции гуморальных сывороточных факторов (IgA, IgM, IgG) и смещение цитокинового баланса в сторону медиаторов с провоспалительной и пролиферативной активностью. В период ранней реконвалесценции отмечается положительная динамика реакций клеточного и гуморального иммунитета. Однако полной нормализации большинства исследуемых иммунологических показателей и параметров цитокинового статуса не наступило, что согласуется с клиническими данными.

ГЛАВА 6.
ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СИНТЕТИЧЕСКОГО НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНОГО ИНДУКТОРА ЭНДОГЕННОГО ИНТЕРФЕРОНА У ДЕТЕЙ ПРИ ЭПШТЕЙНА–БАРР ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ С ПОРАЖЕНИЕМ ПЕЧЕНИ

Одна из наиболее актуальных проблем современной педиатрии – отрицательное влияние вирусных инфекций с поражением печени на состояние здоровья детей. В частности, высокая частота заболеваемости детей ЭБВИ определяет, прежде всего, необходимость оценки иммунного статуса ребенка и углубленного понимания иммунопатогенеза в контексте использования иммуноактивных препаратов в педиатрической практике [73, 401].

Известно, что интерферон продуцируется сразу после попадания вируса в организм, в то же время, для предупреждения развития инфекционного заболевания концентрация эндогенного интерферона недостаточна, причем, ряд вирусов могут угнетать его продукцию [19, 24, 345].

Для лечения заболеваний вирусной этиологии, помимо введения экзогенного интерферона, применяется метод индукции собственного (эндогенного) интерферона, что является патогенетически обоснованным, поскольку по сравнению с введением экзогенных интерферонов концентрация индуцированного интерферона сохраняется более длительное время, а его синтез контролируется организмом [401, 345, 356].

Таким образом, целесообразность клинического использования индукторов интерферона для активирования иммунной системы, в настоящее время представляет серьезный научный и практический интерес.

Нами проведена оценка эффективности использования синтетического низкомолекулярного индуктора эндогенного интерферона (тилорон) при первичной форме ЭБВИ с поражением печени 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 в остром периоде процесса.

Пациенты в зависимости от проводимой терапии были разделены на 2 группы. По возрасту и половому составу сравниваемые группы были сопоставимы между собой. Средний возраст пациентов на начало исследования составил 12,33±4,62 года. Основная группа включала 16 детей (первичная форма ЭБВИ с поражением печени), концепция лечения которых предусматривала сочетание базисной терапии первичной формы ЭБВИ в возрастных дозировках с приемом синтетического низкомолекулярного индуктора 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. Группа сравнения была сформирована из 30 детей (первичная форма ЭБВИ с поражением печени), которые получали общепринятую базисную терапию в возрастных дозировках.

У пациентов сравниваемых групп при поступлении и на 12–14 сутки пребывания в стационаре оценивали основные и дополнительные клинические симптомы и синдромы. Обращали внимание на вялость, снижение аппетита, тошноту (рвоту), боль в правом подреберье; а также показатели объективного исследования (иктеричность кожных покровов и склер) и инструментального исследования – УЗИ (размеры печени, селезенки и лимфатических узлов).

В числе биохимических показателей изучали концентрацию общего билирубина (референтный показатель КГ 17,50±3,2 ммоль/л), прямого билирубина (референтный показатель КГ 11,66±3,2 ммоль/л) и непрямого билирубина (референтный показатель КГ 5,84±2,2 ммоль/л), АсАТ (референтный показатель КГ 0,38±0,3 ммоль/л) и уровни трансаминаз АлАТ (референтный показатель КГ 0,38±0,3 ммоль/л), активность фруктозо-1-фосфатальдолазы (референтный показатель 0–1 усл.ед.), концентрацию митохондриального энзима глутаматдегидрогеназы (ГлДГ) (референтный показатель КГ 0–4 МЕ/л), концентрацию β-липопротеида (референтный показатель КГ 0–2,59 ммоль/л). Полученные показатели составили референтный диапазон группы контроля.

Поскольку при одной и той же форме болезни имеет место большое

количество вариантов выраженности клинических симптомов и биохимических показателей, для оценки эффективности различных терапевтических подходов анализировали темпы функционального восстановления печени.

Оценку функционального восстановления печени осуществляли, используя интегральный подход, при котором комплексный анализ тяжести болезни обобщал определенный набор клинических и биохимических показателей, представленный клиническим и биохимическим индексами [21].

Расчет клинического индекса (Фк) осуществляется по формуле [21]:

$Фк = 0,25 \times [В + А + Рп + И + Рв + Рс + Б]$,

где: В – вялость (2 балла), А – снижение аппетита (2 балла), Рп – размер печени (3 балла), И – иктеричность кожных покровов и склер (3 балла), Рв – рвота (2 балла), Рс – размеры селезенки (1 балл), Б – боли в правом подреберье (2 балла).

$Фк = 0,25 \times [2 + 2 + 3 + 3 + 2 + 1 + 2]$.

Максимальное значение клинического индекса (Фк) в остром периоде и во время обострения достигало 3,75 балла.

Расчет биохимического индекса (Фб) осуществляется по формуле [21]:

$Фб = 1 \times [0,1 \times (Р – 1,5) + 0,02 \times (f – 1,2) + 0,005 \times (ГлДГ + 40)] + 1 \times [20 / β + (в + В / 220)]$,

где: Р = в + 3В – нарушение пигментной функции печени; В – количество непрямого билирубин; в – количество прямого билирубин; f – активность фруктозо-1-фосфатальдолазы; концентрация ГлДГ; концентрация β-липопротеид.

Значение биохимического индекса (Фб) в остром периоде и во время обострения достигало 7,90 балла (усл. ед.).

Биохимический индекс, как количественный метод характеристики функционального состояния печени, позволяет оценить темп восстановления данного органа в динамике болезни. Для этого методом сравнительного нормирования вычисляли относительные биохимические индексы как отношение значения показателя в динамике заболевания к его величине в разгар болезни. Полученный ряд чисел дает представление о динамике и темпах функционального

восстановления печени по отношению к наибольшему функциональному нарушению в период разгара болезни [21].

Индекс тяжести (Фт) рассчитывался из совокупности разных клинических симптомов и тяжести функционального состояния печени. Данные о темпе функционального восстановления печени у каждого пациента заносили в специально разработанный бланк «Функциональное восстановление печени» с заранее выделенной зоной нормального темпа восстановления [21].

Клиническое обследование показало, что у 30 (65,22%) детей и подростков с первичной формой ЭБВИ температура тела была умерено фебрильной (38–39°С), тогда как в 16 (34,78%) случаях температура тела была субфебрильной (37–38°С). При этом, у 37 (80,43%) детей продолжительность лихорадки достигала 9,5±1,2 дня; более продолжительное повышение температуры имело место у 9 (19,57%) детей ($p < 0,05$). Субфебрилитет наблюдался при легкой форме болезни; повышение температуры 38–39,0°С – при среднетяжелой форме, причем, максимальные показатели лихорадки и ее продолжительность были наиболее выражены у подростков (23 (50,00%)).

Постепенное нарастание симптомов болезни, сопровождающееся значительной продолжительностью температуры тела до 16,3±3,2 суток, интермиттирующий характер, свидетельствовали о наличии в обследуемых группах детей типичной для первичной формы ЭБВИ температурной реакции.

Наряду с этим, у 34 (73,91%) детей в течение 6,7±1,7 суток наблюдались дополнительные клинические симптомы: слабость, общее недомогание и затруднение носового дыхания из-за значительного увеличения небных миндалин.

Синдром ангины имел место у 33 (71,74%) детей школьного возраста и у 13 (28,26%) подростков. Преимущественно (у 41 (89,13%)) – это была лакунарная форма, значительно реже (10,87%) – фолликулярная. При этом наблюдалось значительное увеличение и болезненность лимфатических узлов, выраженный аденоидит.

В подавляющем большинстве случаев – у 38 (82,61%) детей – начало

заболевания проявлялось одновременным увеличением разных групп лимфатических узлов. Преимущественное увеличение заднешейных лимфатических узлов, по данным УЗИ, в виде «пакетов», диаметром до 4,4±0,6 см, позади и над кивательной мышцей в верхней ее трети выявлено у 10 (21,74%) пациентов; резкое увеличение паховых лимфатических узлов до 2,5±0,9 см в диаметре – у 23 (50,00%) детей. Спаек между пораженными лимфатическими узлами выявлено не было, при пальпации лимфатические узлы мягкие или слегка уплотненные, безболезненные, кожа над ними не изменена.

У всех детей и подростков с первичной формой ЭБВИ постоянно наблюдался гепатолиенальный синдром. Увеличение размеров печени больше возрастной нормы, по данным УЗИ и при глубокой пальпации, до 2,5±0,7 см было при легкой форме болезни у 22 (47,83%) детей; до 3,7±0,9 см – при среднетяжелой форме у 14 (30,43%); до 4,9±1,2 см – при тяжелой форме у 10 (21,74%). При этом, размеры печени больше возрастной нормы увеличивались с первых дней болезни, достигая максимума к 4–10 дню. При пальпации: край правой доли печени безболезненный, плотный, закруглен или острый. В среднем, на 28,7±7,3 сутки от начала болезни наблюдалась нормализация размеров печени.

Наряду с гепатомегалией в первые 3 дня болезни, по данным УЗИ и при глубокой пальпации, имело место увеличение селезенки, что является одним из ранних симптомов: в пределах 3,3±0,5 см – у 11 (23,91%); 4,1±0,6 см – у 24 (52,17%); 4,5±0,3 см – у 11 (23,91%) детей. Максимальные размеры селезенки выявлялись на 4–10 день болезни. Размеры селезенки нормализовались в среднем на 6,7±2,3 дня раньше по сравнению с нормализацией размеров печени.

Для разгара болезни был характерен желтушный синдром, частота которого не коррелировала с размерами печени, и который исчезал параллельно с другими симптомами проявления болезни.

Холестаз имел место у детей в возрасте 10,6±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±2,1 ммоль/л, $p < 0,05$), в группе сравнения 29,21±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±3,1 ммоль/л, p < 0,05), в группе сравнения 19,47±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±1,2 ммоль/л, p < 0,05), в группе сравнения 9,74±1,9 ммоль/л (p < 0,05). Поражение печени сопровождалось цитолитическим синдромом с повышением уровня АсАТ и АлАТ в 13,2 раза (5,03±0,07 ммоль/л и 7,04±0,05 ммоль/л, соответственно, p < 0,05) в основной группе и в группе сравнения (5,04±0,01 ммоль/л и 7,24±0,2 ммоль/л, соответственно, p < 0,05) (Рисунок 6.1).

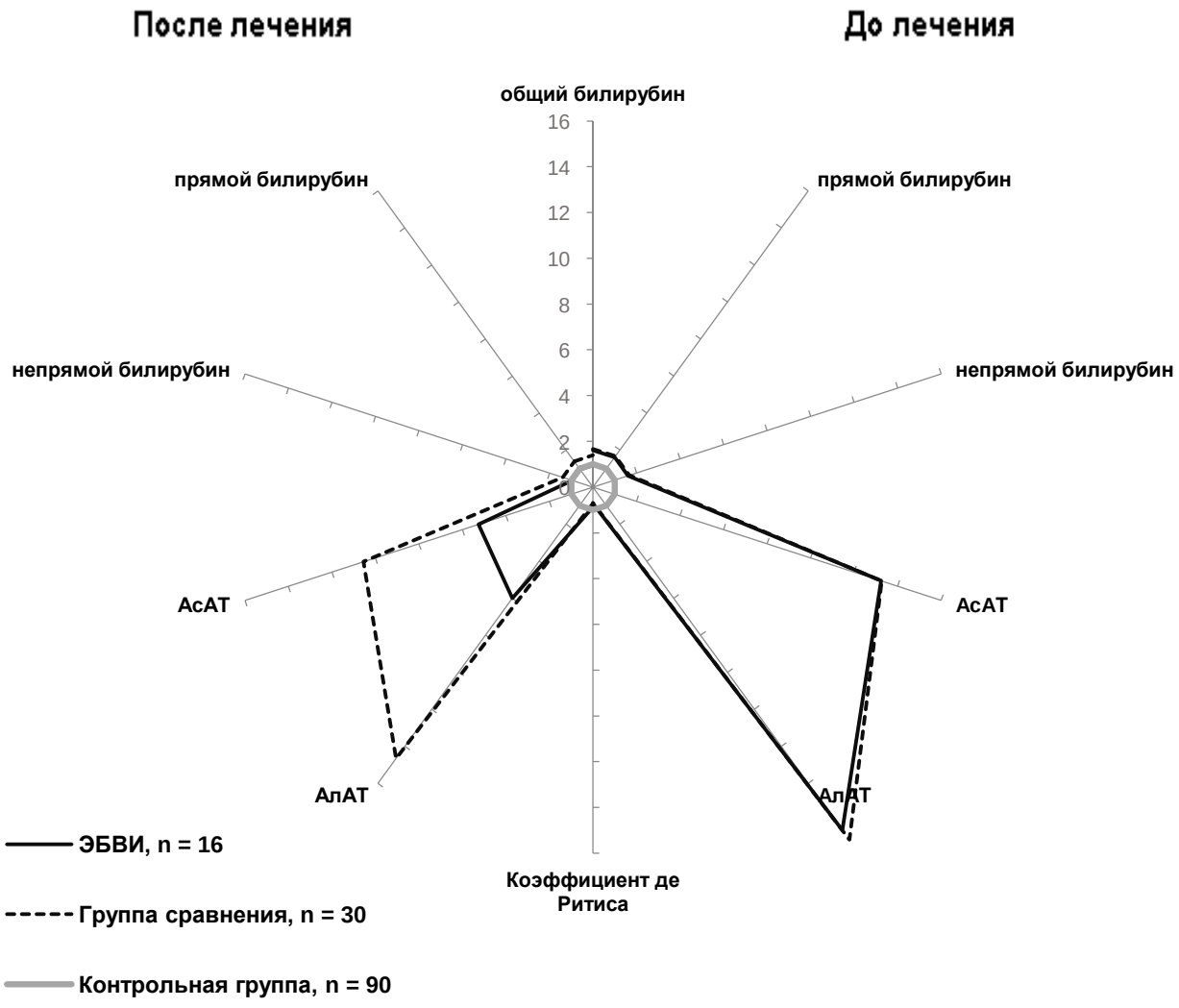


Рисунок 6.1 – Биохимические показатели у детей при первичной форме ЭБВИ и группы сравнения в зависимости от этапа лечения, нормированные по показателям контрольной группы (n = 46)

Повышение уровня АсАТ и АлАТ наблюдалось в 23 (50,00%) случаях – это было 10 (21,74%) детей в возрасте 7–11 лет и 13 (28,26%) 12–18-ти лет.

Коэффициент де Ритиса (референтная норма 1,0 усл. ед.) в основной группе был снижен на 29% (0,71±0,03 усл. ед.) и в группе сравнения – на 31% (0,69±0,03 усл. ед.). Это свидетельствует о том, что есть реактивный воспалительный процесс при отсутствии тканевой деградации.

В 17 (36,96%) случаях регистрировались атипичные мононуклеары более 20%.

В связи с вышеизложенным, в лечении больных ЭБВИ основное место занимает базисная симптоматическая терапия. При высокой лихорадке всем детям назначали, чередуя, жаропонижающие препараты (анальгетик-антипиретик (парацетамол) 10 мг/кг до 4 раз в сутки или НПВП (ибупрофен) 10 мг/кг до 3 раз в сутки). При выраженных болях в горле, независимо от температуры – НПВП (ибупрофен) в той же дозе 3 раза в день. Полоскание рта – кипяченой водой после каждого приема пищи. Детям основной группы (n=16) с целью скорейшего восстановления функционального состояния печени был предложен дополнительный прием синтетического низкомолекулярного индуктора интерферона.

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 референтной нормы КГ (7,90 балла), что отражало факт наличия клинических симптомов и изменений биохимических показателей поражения печени.

Анализ темпов функционального восстановления печени при первичной форме ЭБВИ у пациентов сравниваемых групп спустя 4 недели от начала болезни показал, что у подавляющего большинства детей основной группы (12 (75,00%), $p < 0,05$) он был нормальным, в группе сравнения – только в 11 (36,67%) случаях. Замедленный – в пять раз чаще регистрировался у детей группы сравнения (18 (60,00%), $p < 0,05$), в основной группе – 2 (12,50%), тогда как быстрое восстановление было отмечено лишь в основной группе (2 (12,50%), $p < 0,05$)

случая. Причем, среди больных с затяжным течением ЭБВИ замедленный темп функционального восстановления печени наблюдался в каждом втором случае (9 (30,00%) детей) основной группы, в группе сравнения лишь у 1 (6,25%) пациентов ($p < 0,05$).

Таким образом, в основе клинической манифестации ЭБВИ лежит иммунопатологическое воспаление, опосредованное факторами клеточного иммунитета. Преимущественно заболевание протекает благоприятно и самостоятельно заканчивается выздоровлением.

Контроль динамики функционального восстановления печени позволяет своевременно акцентировать внимание на случаях его замедления, выявить их возможные причины, а также оценить влияние проводимой терапии на темп функционального восстановления печени при ЭБВИ у детей. Так, дети с замедленным темпом функционального восстановления печени в сочетании с замедленным темпом клинического выздоровления спустя 4 недели от начала болезни ЭБВИ требуют самого пристального внимания в контексте использования дополнительных клинико–лабораторных исследований.

У пациентов основной группы, которым в дополнение к базисной симптоматической терапии был предложен прием синтетического низкомолекулярного индуктора эндогенного интерферона (тилорон), в отличие от пациентов группы сравнения, длительность проявления интоксикации сокращалась на 4,7±1,9 суток (в группе сравнения с 10 суток с момента заболевания) ($p < 0,05$), нормализация размеров печени отмечалась на 5,1±1,3 суток раньше (в группе сравнения с 20 суток с момента заболевания) ($p < 0,05$), длительность желтушного периода сократилась на 5,3±0,9 суток (в группе сравнения с 10 суток с момента заболевания) ($p < 0,05$). При изучении лабораторных данных выявлено, что у пациентов основной группы спустя 11,0±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±1,7 ммоль/л,

$p < 0,05$) и – 16,78% (24,31±2,0 ммоль/л, $p > 0,05$) соответственно. Уровень прямого билирубина крови в основной группе снизился на 41,23% (11,05±1,5 ммоль/л, $p < 0,05$), а в группе сравнения – только на 16,80% (16,20±1,9 ммоль/л, $p > 0,05$). Уровень непрямого билирубина крови в основной группе снизился на 41,18% (5,53±0,6 ммоль/л, $p < 0,05$), а в группе сравнения – только на 14,37% (8,11±0,7 ммоль/л, $p > 0,05$).

Уровень АсАТ в основной группе снизился на 60,24% (2,00±0,03 ммоль/л, $p < 0,05$), а в группе сравнения – только на 20,44% (4,01±0,03 ммоль/л, $p > 0,05$). Уровень АлАТ в основной группе снизился на 67,62% (2,28±0,04 ммоль/л, $p < 0,05$), а в группе сравнения – только на 23,07% (5,57±0,05 ммоль/л, $p > 0,05$).

Коэффициент де Ритиса (референтная норма 1,0 усл. ед.) в основной группе повысился на 18,4% (0,87±0,04 усл. ед.), а в группе сравнения – только на 4,17% (0,72±0,03 усл. ед.). 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 референтной нормы (7,90 балла), что отражало сохранение клинических симптомов и изменений биохимических показателей поражения печени у детей группы сравнения.

Использование синтетического низкомолекулярного индуктора интерферона (тилорон) в сочетании с базисной терапией при первичной форме ЭБВИ с поражением печени у детей, способствует более быстрому восстановлению функционального состояния печени. Проведенные клинико-биохимические исследования свидетельствует о высокой эффективности включения этого препарата в комплексную терапию ЭБВИ у детей.

Таким образом, 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

(длительность проявления интоксикации сокращалась на 4,7±1,9 суток ($p < 0,05$), нормализация размеров печени отмечалась на 5,1±1,3 суток раньше ($p < 0,05$), длительность желтушного периода сократилась на 5,3±0,9 суток ($p < 0,05$); в лабораторных данных, спустя 12,0±1,2 суток прослеживалась четкая положительная динамика показателей пигментного обмена (уровень общего билирубина крови снизился в 1,7 раза ($p < 0,05$), АсАТ – в 2,5 раза ($p < 0,05$), АлАТ – в 3,0 раза ($p < 0,05$)), что привело к сокращению длительности болезни на 5,6±1,9 дней и отсутствию бактериального характера осложнений, препятствовало формированию иммунодефицитного синдрома у детей.

ГЛАВА 7.
КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

Иллюстрацией, разработанной нами оптимизации дифференциальной диагностики первичной формы ЭБВИ с заболеваниями, имеющими лимфопролиферативный синдром – РРЗ и АДВИ могут быть следующие клинические случаи.

Пример 1. История болезни № 516

Ребенок К., 14 лет. Болеет в течение месяца. Температура тела повысилась до 38–39^{0}С и сохранялась первые 2 дня болезни. Спустя несколько дней появились боли в горле при глотании, общая слабость, недомогание. Неделю тому назад увеличились в размерах надключичные и шейные лимфатические узлы.

Диагноз направившего учреждения: Острая респираторная вирусная инфекция, рецидивирующее течение.

При поступлении состояние оценивалось как удовлетворительное. При осмотре кожные покровы – физиологической окраски.

Пальпируются надключичные и шейные лимфатические узлы, увеличенные до 1,5–2,0 см, плотно-эластичной консистенции, подвижные, болезненные, а также аксиллярные и паховые лимфатические узлы, увеличенные до 0,5–1,0 см, мягко–эластичной консистенции, подвижные, болезненные (Рисунок 6.1).



Рисунок 7.1 – Увеличение надключичного лимфатического узла

При осмотре, в ротоглотке, определяются гиперемия и гипертрофия миндалин, гнойные налеты в области лакун (Рисунок 6.2).



Рисунок 7.2 – Гиперемия миндалин, гнойные налеты в области лакун

Дыхание через нос затруднено. Перкуторно – над легкими ясный легочный звук. Аскультативно – дыхание жесткое, хрипов нет. Частота дыханий – 20 в минуту.

Перкуторно – границы сердца в пределах возрастной нормы. Аскультативно – тоны сердца ритмичные, приглушеные, ясные. ЧСС – 70 ударов в минуту. АД – 120/80 мм рт. ст.

При пальпации нижний край правой доли печени выступает из-под края реберной дуги справа на 2–3 см, острый, мягко–эластичной консистенции, ровный, безболезненный.

Пальпируется нижний полюс селезенки.

Результаты лабораторных, инструментальных и других специальных исследований.

Общий анализ крови. Эритроциты – $4{,}0\times10^{12}$/л. Гемоглобин – 128 г/л. Цветной показатель – 0,96. Лейкоциты – $6{,}4\times10^{9}$/л. Палочкоядерные нейтрофилы – 5%. Сегментоядерные нейтрофилы – 70%. Лимфоциты – 18%. Моноциты – 4%. Эозинофилы – 3%. СОЭ – 11 мм/ч.

НЭК – 0,85 усл. ед. (норма 0,5±0,05 усл. ед.).

КФП – 1230 усл. ед. (норма 471,9±12,5 усл. ед.).

ИЛП – 280 усл. ед. (норма 618±17,8 усл. ед.).

АНО – 468,75 усл. ед. (норма 337,10±14,9 усл. ед.).

Повышение уровня показателя НЭК на 35% (0,85 усл. ед.) позволяет судить о наличии выраженной активности инфекционно–воспалительного процесса.

Повышение уроня показателя КФП в 2,5 раза (1230 усл.ед., $p < 0,05$) позволяет судить о кооперирующем взаимодействии клеток крови, обладающих фагоцитарной функцией.

Снижение уроня показателя ИЛП на 55% (280 усл. ед., $p < 0,05$) – это риск развития бактериальных осложнений с генерализацией инфекционного процесса; обострения хронических очагов инфекции и неадекватной способности организма отвечать на антигенный специфический раздражитель, что указывает на необходимость проведения противовоспалительной терапии.

Повышение уровня показателя АНО 1,4 раза (468,75 усл. ед.) позволяет судить о повышении аллергической настроенности организма.

ЛИИ – 0,79 усл. ед. (норма 1,5±0,5 усл. ед.).

ЛИИм – 3 усл. ед. (норма 1,6±0,5 усл. ед.).

РОН – 5,3 усл. ед. (норма 10,6±2,1 усл. ед.).

ИРО – 361,14 усл. ед. (норма 50–100 усл. ед.).

ИСЛК – 3,5 усл. ед. (норма 1,96±0,56 усл. ед.).

ИЛГ – 27,07 усл. ед. (норма 4,56±0,37 усл. ед.).

ИЛСОЭ – 58,18 усл. ед. (норма 1,87±0,76 усл. ед.).

ИГ – 0,26 усл. ед. (норма 0,3–0,5 усл. ед.).

ИК – 4,17 усл. ед. (1,80±0,46 усл. ед.).

ЯИЭ – 0,13 усл. ед. (0,05±0,08 усл. ед.).

Повышение уроня показателя ЛИИм на 80% (3 усл. ед.) отражает среднюю степень эндогенной интоксикации.

Снижение уроня показателя РОН на 50,0% (5,3 усл. ед.) это компенсирование эндотоксикоза и является доступным, достаточно информативным, более чувствительным и менее подверженным погрешностям индексом по сравнению с ЛИИ.

Повышение уроня показателя ИРО в 3 раза (361,14 усл. ед., $p < 0,05$) –

отсутствие развития тенденции воспалительных осложнений.

Повышение уровня показателя ИСЛК на 80% (3,5 усл. ед., $p < 0,05$) – повышение общей реактивности организма и является маркером при остром воспалительном процессе. В тоже время этот индекс, не всегда соответствует тяжести эндогенной интоксикации и должен использоваться только в комплексе с другими показателями.

Увеличение уровня показателя ИЛГ практически в 6,0 раз (27,07 усл. ед.) ($p<0,05$) свидетельствует об интоксикации инфекционного характера.

При повышении показателя ИЛСОЭ в 28 раз можно судить о наличии у пациента аутоиммунного процесса.

Повышение индекса Кребса более чем в 2,0 раза (4,17 усл. ед., $p < 0,05$) отражает наличие нейтрофилеза и определяет бактериальный характер неспецифического осложнения.

Биохимический анализ крови: Общий билирубин – 20,0 мкмоль/л (норма 8,55–20,52 мкмоль/л). Прямой билирубин – 5,0 мкмоль/л (норма 2,1–5,1 мкмоль/л). АлАТ – 0,6 мкмоль/л в сек (норма 5–40 мкмоль/л в сек).

ПЦР. Обнаружена ДНК ВЭБ в лейкоцитах крови и в соскобе со слизистой оболочки ротоглотки. Маркеры ВИЧ–инфекции отрицательные.

УЗИ органов брюшной полости: в селезенке отмечаются несколько гипоэхогенных очагов с неровными контурами округлой формы (5×6×7 мм).

Консультация онколога. Выполнена пункционная биопсия надключичного лимфатического узла слева. Заключение: гиперплазия лимфоидной ткани инфекционно–аллергического генеза.

Консультация фтизиатра. Элементы специфического воспаления и злокачественного новообразования не обнаружены.

Консультация гематолога. В настоящее время клинико–лабораторные данные заболевания крови не показывают.

На основании клинических данных, заключениях узких специалистов, лабораторных показателей и инструментальных методов исследования диагностирована – первичная форма ЭБВИ – инфекционный мононуклеоз,

среднетяжелая форма.

Лечение (патогенетическое и симптоматическое):

ампициллина тригидратт + оксациллина натриевая соль в соотношении 1:1, в капсулах по 125 мг, по 1 капсуле, 4 раза в сутки, курс – 7 дней;

меглюмина акридонацетат в таблетках по 150 мг, по 1 таблетке 3 раза в сутки, курс – 14 дней;

мебгидролин в таблетках по 50 мг, по 1 таблетке 2 раза в сутки, курс – 14 дней;

аскорбиновая кислота в драже по 50 мг, по 1 драже 2 раза в сутки, курс – 14 дней;

кальция глюконат в таблетках, по 500 мг, по 1 таблетке 3 раза в сутки, курс – 14 дней.

Общее состояние ребенка улучшилось. Пациент выписан из стационара с положительной динамикой на 15-е сутки от начала лечения.

Однако, через 6 месяцев, у ребенка вновь появилось повышение температуры тела до $37,8^0$С.

Пальпируются шейные и аксилярные лимфатические узлы, увеличенные до 1,7±0,3 см, плотно–эластичной консистенции, подвижные, болезненные.

Результаты лабораторных, инструментальных и других специальных исследований.

Общий анализ крови. Эритроциты – $4,6\times10^{12}$/л. Гемоглобин – 118 г/л. Цветной показатель – 0,96. Лейкоциты – $12,6\times10^9$/л. Палочкоядерные нейтрофилы – 6%. Сегментоядерные нейтрофилы – 68%. Лимфоциты – 14%. Моноциты – 6%. Эозинофилы – 6%; СОЭ – 18 мм/ч.

НЭК – 1,5 усл. ед. (норма 0,5±0,05 усл. ед.).

КФП – 634,9 усл. ед. (норма 471,9±12,5 усл. ед.).

ИЛП – 111,1 усл. ед. (норма 618±17,8 усл. ед.).

АНО – 476,2 усл. ед. (норма 337,10±14,9 усл. ед.).

Повышение уровня показателя НЭК в 3,0 раза (1,5 усл. ед., $p < 0,05$) позволяет судить о наличии выраженной активности инфекционно-

воспалительного процесса.

Повышение уроня показателя КФП на 30% (634,9 усл. ед.) позволяет судить о кооперирующем взаимодействии клеток крови, обладающих фагоцитарной функцией.

Снижение уровня показателя ИЛП практически в 6,0 раз (111,1 усл. ед., $p < 0,05$) – это риск развития бактериальных осложнений с генерализацией инфекционного процесса; обострения хронических очагов инфекции и неадекватной способности организма отвечать на антигенный специфический раздражитель, что указывает на необходимость проведения противовоспалительной терапии.

Повышение уровня показателя АНО 38% (476,2 усл. ед.) позволяет судить о повышении аллергической настроенности организма.

ЛИИ – 0,48 усл. ед. (норма 1,5±0,5 усл. ед.).

ЛИИм – 2,8 усл. ед. (норма 1,6±0,5 усл. ед.).

РОН – 3,4 усл. ед. (норма 10,6±2,1 усл. ед.).

ИРО – 432 усл. ед. (норма 50–100 усл. ед.).

ИСЛК – 4 усл. ед. (норма 1,96±0,56 усл. ед.).

ИЛГ – 17,5 усл. ед. (норма 4,56±0,37 усл. ед.).

ИЛСОЭ – 70 усл. ед. (норма 1,87±0,76 усл. ед.).

ИГ – 0,2 усл. ед. (норма 0,3–0,5 усл. ед.).

ИК – 5,3 усл. ед. (1,80±0,46 усл. ед.).

ЯИЭ – 0,3 усл. ед. (0,05±0,08 усл. ед.).

Снижение уроня показателя ЛИИ в 3,0 раза (0,48 усл. ед., $p < 0,05$) отражает слабо выраженную интоксикацию продуктами аутолиза.

Повышение уровня показателя ЛИИм на 70% (2,8 усл. ед.) отражает среднюю степень эндогенной интоксикации.

Снижение уроня показателя РОН на 60,0% (3,4 усл. ед., $p < 0,05$) это компенсирование эндотоксикоза и является доступным, более чувствительным и менее подверженным погрешностям индексом по сравнению с ЛИИ.

Повышение уроня показателя ИРО в 8,0 раз (432 усл. ед., $p < 0,05$) –

отсутствие развития тенденции воспалительных осложнений.

Повышение уровня показателя ИСЛК в 2,0 раза (4,0 усл. ед., $p < 0,05$) – повышение общей реактивности организма и является маркером при остром воспалительном процессе. В тоже время этот индекс, не всегда соответствует тяжести эндогенной интоксикации и должен использоваться только в комплексе с другими показателями.

Увеличение уровня показателя ИЛГ в 3,5 раза (17,5 усл. ед., $p < 0,05$) свидетельствует об интоксикации инфекционного характера.

При повышении показателя ИЛСОЭ в 30,0 раз можно судить о наличии у пациента аутоиммунного процесса.

Повышение уровня индекса Кребса в 3,0 раза (5,3 усл. ед., $p < 0,05$) отражает наличие нейтрофилеза и определяет бактериальный характер неспецифического осложнения.

Биохимический анализ крови: Общий билирубин – 20,0 мкмоль/л (норма 8,55–20,52 мкмоль/л). Прямой билирубин – 4,5 мкмоль/л (норма 2,1–5,1 мкмоль/л). АлАТ – 0,8 мкмоль/л в сек (норма 5–40 мкмоль/л в сек).

При повторной биопсии надключичного лимфатического узла выявлено разрастание лимфоидных и плазматических клеток, гистиоцитов, фибробластов, нейтрофильных лейкоцитов; наличие гигантских клеток Березовского–Штернберга (гигантский размер цитоплазмы и ядер; признаки деления ядра без деления цитоплазмы; ядра клеток с нежной сетью хроматина, сгущающейся к периферии).

Заключительный диагноз: Лимфогранулематоз, II стадия, с поражением надключичных и аксиллярных лимфатических узлов.

В течение 6 месяцев после выписки из стационара ребенок не наблюдался участковым врачем и за медицинской помощью не обращался.

Таким образом, в приведенном наблюдении диагноз: Лимфогранулематоз, II стадия, с поражением надключичных и аксиллярных лимфатических узлов, можно расценить как исход ЭБВИ – инфекционного мононуклеоза. Данному ребенку следовало определить серологический профиль (IgG_{EA}; IgM_{VCA}; IgG_{EBNA})

и ПЦР еще в остром периоде болезни с целью прогнозирования риска развития данного заболевания, так и в периоде ранней и поздней реконвалисценции, для уточнения наличия специфических осложнений и определения длительности диспансеного наблюдения.

Пример 2. История болезни № 35

Ребенок П., 5 лет. Дата заболевания: 25.02.2017 г. Дата поступления в стационар: 02.03.2017 г.

Диагноз направившего учреждения: Острая респираторная вирусная инфекция, среднетяжелая форма.

Клинический диагноз: Инфекционный мононуклеоз, типичный, среднетяжелая форма.

Жалобы больного на заложенность носа, першение в горле и боль при глотании, повышение температуры тела до 38^0С, головную боль, желтушность склер.

Заболевание началось остро, когда впервые появилась сильная слабость, головная боль, повышение температуры тела до $38,8^0$С, потливость. На следующий день температура тела достигла $39,9^0$С, усилились першение и боль в горле, появилось затруднение носового дыхания.

Амбулаторно в течение 5-ти дней получал НПВП (ибупрофен), ампициллина тригидратт + оксациллина натриевую соль. Госпитализирован в инфекционный стационар на 6-ой день болезни.

Объективно: Температура тела $38,3^0$С. Состояние средней тяжести. Кожные покровы бледные, влажные. Выражена иктеричность склер.

При осмотре ротоглотки: гиперемия небных дужек, отек слизистой оболочки задней стенки, миндалин, дужек, налеты белого цвета, исходящие из лакун, легко снимаются.

Отмечается увеличение лимфатических узлов, подчелюстных и расположенных по заднему краю грудино–ключично–сосковой мышцы в виде

«цепочки» и отдельные (Рисунок 6.3 Рисунок 6.4).

При пальпации, выше перечисленные лимфатические узлы, размером до 2,0–3,0 см в диаметре, мягко–эластичной консистенции, подвижные, болезненные, создавая фестончатые очертания контуров шеи.



Рисунок 7.3 – Увеличение подчелюстных лимфатических узлов



Рисунок 7.4 – Увеличение лимфатических узлов, расположенных по заднему краю грудино–ключично–сосцевидной мышцы

Дыхание через нос затруднено. Перкуторно – над легкими ясный легочный звук. Аскультативно – дыхание жесткое, хрипов нет. Частота дыханий – 22 в минуту.

Перкуторно – границы сердца в пределах возрастной нормы. Аскультативно – тоны сердца ритмичные, приглушеные, ясные. ЧСС – 100 ударов в минуту. АД – 100/70 мм. рт. ст.

Живот при поверхностной пальпации мягкий, безболезненный.

При пальпации нижний край правой доли печени выступает из-под края реберной дуги справа на 3 см, острый, мягко-эластинкой консистенции, ровный, безболезненный.

При пальпации селезенки, граница увеличена, выступает из-под края реберной дуги слева на 2 см, мягко-эластической консистенции, безболезненна.

Менингеальные знаки отрицательные, очаговых симптомов поражения ЦНС нет.

Стул и мочеиспускание без особенностей.

Результаты лабораторных, инструментальных и других специальных исследований:

Общий анализ крови. (03.03.2017 г.) Эритроциты – $4{,}49\times10^{12}$/л. Гемоглобин – 146 г/л. Лейкоциты – $18{,}2\times10^{9}$/л. Палочкоядерные нейтрофилы – 3%. Сегментоядерные нейтрофилы – 27%. Лимфоциты – 39%. Моноциты – 6%. Атипичные мононуклеары – 24%. Эозинофилы – 1%. СОЭ – 25 мм/час.

НЭК – 1,71 усл. ед. (норма 0,5±0,05 усл. ед.).

КФП – 329,6 усл. ед. (норма 471,9±12,5 усл. ед.).

ИЛП – 214,2 усл. ед. (норма 618±17,8 усл. ед.).

АНО – 329,6 усл. ед. (норма 337,10±14,9 усл. ед.).

Повышение уровня показателя НЭК в 3,5 раза (1,71 усл. ед.) позволяет судить о наличии выраженной активности инфекционно-воспалительного процесса.

Снижение уровня показателя КФП на 40,2% (329,6 усл. ед.) – это риск развития бактериальных осложнений с генерализацией инфекционного процесса; обострения хронических очагов инфекции и неадекватной способности организма отвечать на антигенный специфический раздражитель, что указывает на необходимость проведения противовоспалительной терапии.

Снижение уровня показателя ИЛП на 65,4% (214,2 усл. ед., $p < 0{,}05$), как и снижение уровня показателя КФП, это проявление риска развития бактериальных осложнений с генерализацией инфекционного процесса; обострения хронических очагов инфекции и неадекватной способности организма отвечать на антигенный

специфический раздражитель, что указывает на необходимость проведения противовоспалительной терапии.

ЛИИ – 0,3 усл. ед. (норма 1,5±0,5 усл. ед.).

ЛИИм – 0,65 усл. ед. (норма 1,6±0,5 усл. ед.).

РОН – 6,6 усл. ед. (норма 10,6±2,1 усл. ед.).

ИРО – 12,1 усл. ед. (норма 50–100 усл. ед.).

ИСЛК – 0,68 усл. ед. (норма 1,96±0,56 усл. ед.).

ИЛГ – 12,5 усл. ед. (норма 4,56±0,37 усл. ед.).

ИЛСОЭ – 0,72 усл. ед. (норма 1,87±0,76 усл. ед.).

ИГ – 1,44 усл. ед. (норма 0,3–0,5 усл. ед.).

ИК – 0,79 усл. ед. (1,80±0,46 усл. ед.).

Снижение уровня показателя ЛИИ на 51,7% (0,3 усл. ед., $p < 0,05$) отражает слабо выраженную интоксикацию продуктами аутолиза.

Снижение уровня показателя ЛИИм на 35% (0,65 усл. ед., $p < 0,05$), как и ЛИИ, отражает слабо выраженную интоксикацию продуктами аутолиза.

Снижение уровня показателя РОН на 80,0% (6,6 усл. ед., $p < 0,05$) это компенсирование эндотоксикоза и является доступным, более чувствительным и менее подверженным погрешностям индексом по сравнению с ЛИИ.

Снижение уровня показателя ИРО на 75,8% (12,1 усл. ед., $p < 0,05$) – возможность развития осложнений неспецифического характера.

Снижение уровня показателя ИСЛК на 65,4% (0,68 усл. ед., $p < 0,05$) – снижение общей реактивности организма и является маркером при остром воспалительном процессе. В тоже время, этот индекс не всегда соответствует тяжести эндогенной интоксикации и должен использоваться только в комплексе с другими показателями.

Увеличение уровня показателя ИЛГ на 174,1% (12,5 усл. ед., $p < 0,05$) свидетельствует об интоксикации инфекционного характера.

При снижении уровня показателя ИЛСОЭ на 9,0% можно судить о наличии интоксикации, связанной с инфекционным процессом.

Увеличение уровня показателя ИГ на 288,0% (1,44 усл. ед., $p < 0,05$)

отражает наличие лимфоцитоза и определяет характер воспалительного процесса.

Снижение уровня индекс Кребса на 56,2% (0,79 усл. ед., $p < 0,05$) отражает наличие нейтрофилеза и определяет бактериальный характер неспецифического осложнения.

ИФА. (03.03.2017 г.) антитела класса IgM к капсидному антигену ВЭБ (анти ВЭБ IgM_{VCA}) – положительные.

Кровь на HBsAg и анти-HCV (06.03.2017 г.) – отрицательные.

Биохимический анализ крови. (06.03.2017 г.) Билирубин общий – 97,6 мкмоль/л (норма 8,55–20,52 мкмоль/л). Билирубин прямой – 77,3 мкмоль/л (норма 2,1–5,1 мкмоль/л). Тимоловая проба – 5,9 ед. (норма 0–4 ед.). АсАТ – 275,0 мкмоль/л в сек (норма 5–40 мкмоль/л в сек). АлАТ – 569,6 мкмоль/л в сек (норма 5–40 мкмоль/л в сек). Активность фруктозо-1-фосальдолазы – 15,7 усл.ед. (норма 0–1 усл.ед.). ГлДГ – митохондриальный энзим – 7,5 МЕ/л (норма 0–4 МЕ/л). β-липопротеид – 5,8 ммоль/л (норма норма 0–2,59 ммоль/л). ЩФ – 645 ед/л (норма до 645 ед/л).

Общий анализ крови. (09.03.2017 г.) Эритроциты – $4,45 \times 10^{12}$/л. Гемоглобин – 148 г/л. Лейкоциты – $6,0 \times 10^{9}$/л. Палочкоядерные нейтрофилы – 17%. Сегментоядерные нейтрофилы – 21%. Лимфоциты – 30%. Моноциты – 1%. Атипичные мононуклеары – 25%. Эозинофилы – 6%. СОЭ – 13мм/час.

Расчет клинического индекса при первичной форме ЭБВИ осуществлялся по формуле:

$$Фк = 0,25 \times [В + А + Рп + И + Рв + Г + Б]; (6.1.),$$

где В – вялость (2 балла), А – снижение аппетита (2 балла), Рп – размеры печени (3 балла), И – иктеричность кожных покровов и склер (3 балла), Рв – рвота (0 баллов), Г – геморрагический синдром (0 баллов), Б – беспокойство (2 балла).

$$Фк = 0,25 \times [2 + 2 + 3 + 3 + 0 + 0 + 2] = 3,0 \text{ усл.ед.},$$

максимальное количество баллов при первичной форме ЭБВИ.

Расчет биохимического индекса осуществлялся по формуле:

$$Фб = 1 \times [0,1 \times (Р – 1,5) + 0,02 \times (f – 1,2) + 0,005 \times (ГлДГ + 40)] + 1 \times [20 / β + (в + В / 220)]; (6.2.),$$

где Р = в+3В – нарушение пигментной функции печени (138,2 мкмоль/л); В–количество непрямого билирубин (20,3 мкмоль/л), в – количество прямого билирубин (77,3 мкмоль/л); f – активность фруктозо-1-фосальдолаза (15,7±0,2 усл. ед.); ГлДГ – митохондриальный энзим (7,5±0,5 МЕ/л); β-липопротеид (5,8±0,5 ммоль/л).

Фб = 1 × [0,1 × (138,2 – 1,5) + 0,02 × (15,7 – 1,2) + 0,005 × (7,5 + 40)] + 1 × [20 / 5,8 + (77,3 + 20,3 / 220)] = 1 × [0,1 × (136,7) + 0,02 × (14,5) + 0,005 × (47,5)] + 1 × [3,4482 + (77,3 + 0,0922)] = 1 × [13,67 + 0,29 + 0,2375] + 1 × [80,8404] = [14,1975+80,8404**]** = 95,0379 усл. ед. (баллов при первичной форме ЭБВИ).

Индекс тяжести (Фт) обобщает совокупность разных клинических симптомов, которые выражены с помощью Фк – клинический индекс и тяжесть функционального состояния печени, что отражено с помощью Фб.

Фт = 0,25 × Фк + 0,75 × Фб; (6.3.),

Фт = 0,25 × 3,0 + 0,75 × 95,0379 = 0,75 + 68,5462 = 71,2784 усл. ед. (баллов при первичной форме ЭБВИ с признаками поражения печени и явлениями холестаза).

Заключение. Оценка клинических синдромов болезни, инструментальных и лабораторных показателей позволило правильно установить клинический диагноз: первичная форма ЭБВИ и своевременно скорректировать тактику дополнительного обследования и лечения.

Пример 3. История болезни № 1932

Ребенок Б., 1 год 10 месяцев.

Родился от 2-й беременности, протекавшей с токсикозом I половины. Роды вторые, плановые, на 39-й неделе беременности родоразрешение путем кесарева сечения. При рождении масса тела ребенка 3350 граммов, длина тела 50 см, оценка по шкале Апгар 8–9 баллов.

Перенес в возрасте 8 недель грипп, в 4 месяца – ветряную оспу. С 2-х месячного возраста перенес 8 эпизодов ОРВИ (трижды с обструктивным

синдромом, дважды – тонзиллофарингит с лимфаденопатией).

В возрасте 1 года 10 месяцев заболел остро, повысилаль температура тела до 38^0С, кашель, насморк, вялость.

Госпитализирован в инфекционное отделение с диагнозом: ОРВИ. Обструктивный бронхит, $ДН_1$.

Объективно: общее состояние ребенка нарушено, отмечается частый навязчивый кашель до 10–15 раз в сутки, бледность кожных покровов. Дыхание через нос затруднено. Слизистая ротоглотки, дужек, миндалин умеренно гиперемирована, грануляции.

При пальпации периферические лимфатические узлы (шейные подмышечные, паховые) до 0,8±0,3 см в диаметре, мягко–эластичной консистенции, подвижные, безболезненные.

Перкуторно – над легкими коробочный оттенок легочного звука. Аускультативно – на фоне жесткого дыхания, свистящие сухие и разнокалиберные влажные хрипы. Частота дыханий – 28 в минуту.

Перкуторно – границы сердца в пределах возрастной нормы. Аускультативно – тоны сердца ритмичные, приглушены, ясные. ЧСС – 105 ударов в минуту.

Живот мягкий, безболезненный при глубокой пальпации.

При пальпации нижний край правой доли печени выступает из-под края реберной дуги справа на 2,5 см, острый, мягко-эластичной консистенции, ровный, безболезненный.

Селезенка не пальпируется.

Менингеальные знаки отрицательные. Очаговых симптомов поражения нерной системы нет.

Стул и мочеиспускание без особенностей.

Результаты лабораторных, инструментальных и других специальных исследований:

Общий анализ крови. Эритроциты – $4{,}4\times10^{12}$/л. Гемоглобин – 134 г/л. Цветной показатель – 0,9. Лейкоциты – $6{,}4\times10^{9}$/л. Палочкоядерные нейтрофилы –

3%. Сегментоядерные нейтрофилы – 21%. Лимфоциты – 58%. Моноциты – 10%. Атипичные мононуклеары – 6%. Эозинофилы – 2%. СОЭ – 15 мм/час.

ИФА – выявлены IgM и высокоавидные IgG (89%) к ЦМВ и IgM к ВЭБ.

НЭК = 1,12 усл. ед. (норма 0,5±0,05 усл. ед.).

КФП = 531,25 усл. ед. (норма 471,9±12,5 усл. ед.).

ИЛП = 906,25 усл. ед. (норма 618±17,8 усл. ед.).

АНО = 312,5 усл. ед. (норма 337,10±14,9 усл. ед.).

Повышение уровня показателя НЭК в 2,5 раза (1,12 усл. ед.) позволяет судить о наличии выраженной активности инфекционно–воспалительного процесса.

Повышение уровня показателя КФП на 15% (531,25 усл. ед.) дает возможность судить о кооперирующем взаимодействии клеток крови, обладающих фагоцитарной функцией.

Повышение уровня показателя ИЛП на 48% (906,25 усл. ед.) говорит о преобладании лимфоцитоза, что указывает на острое вирусное инфекционное заболевание и спонтанное перераспределение клеток, отвечающих за иммунитет, и необходимость проведения симптоматической терапии.

ЛИИ = 0,37 усл. ед. (норма 1,5±0,5 усл. ед.).

ЛИИм = 0,34 усл. ед. (норма 1,6±0,5 усл. ед.).

РОН = 0,46 усл. ед. (норма 10,6±2,1 усл. ед.).

ИРО = 148 усл. ед. (норма 50–100 усл. ед.).

ИСЛК = 0,38 усл. ед. (норма 1,96±0,56 усл. ед.).

ИЛГ = 22,3 усл. ед. (норма 4,56±0,37 усл. ед.).

ИЛСОЭ = 42,66 усл. ед. (норма 1,87±0,76 усл. ед.).

ИГ = 2,76 усл. ед. (норма 0,3–0,5 усл. ед.).

ИК = 0,41 усл. ед. (1,80±0,46 усл. ед.).

ЯИЭ = 0,61 усл. ед. (0,05±0,08 усл. ед.).

Снижение уровня показателя ЛИИ практичеки в 4,0 раза (0,37 усл. ед.) ($p < 0,05$) отражает слабо выраженную интоксикацию продуктами аутолиза.

Снижение уровня показателя ЛИИм в 4,0 раза (0,34 усл. ед., $p < 0,05$), как и

ЛИИ, отражает слабо выраженную интоксикацию продуктами аутолиза.

Снижение уровня показателя РОН фактически в 2,0 раза (0,46 усл. ед., $p < 0,05$) это компенсирование эндотоксикоза и является доступным, более чувствительным и менее подверженным погрешностям индексом по сравнению с ЛИИ.

Повышение уровня показателя ИРО на 50% (148 усл. ед.) свидетельствует о возможности отсутствия воспалительных осложнений.

Снижение уровня показателя ИСЛК в 4,0 раза (0,38 усл. ед., $p < 0,05$) это снижение общей реактивности организма и является маркером при остром воспалительном процессе. В тоже время, этот индекс не всегда соответствует тяжести эндогенной интоксикации и должен использоваться только в комплексе с другими показателями.

Увеличение уровня показателя ИЛГ в 5,0 раз (22,3 усл. ед., $p < 0,05$) свидетельствует об интоксикации инфекционного характера.

При повышении уровня показателя ИЛСОЭ в 20,0 раз (42,66 усл. ед., $p < 0,05$) можно судить о наличии аутоиммунного процесса.

Увеличение показателя ИГ в 5,0 раз (2,76 усл. ед., $p < 0,05$) отражает наличие лимфоцитоза и определяет характер воспалительного процесса.

Снижение индекс Кребса на 56,2% (0,41 усл. ед., $p < 0,05$) отражает наличие нейтрофилеза и определяет бактериальный характер неспецифического осложнения.

При повышении уровня показателя ЯИЭ в 12,0 раз (0,61 усл. ед., $p < 0,05$) свидетельствует о тяжелом состоянии пациента.

Биохимический анализ крови. Билирубин общий – 20 мкмоль/л за счет непрямой фракции. АлАТ – 0,6 мкмоль/л в сек.

ПЦР – выявлено ДНК ЦМВ.

Заключение. По клиническим проявлениям, лабораторным данным (наличие IgM к ВЭБ и отсутствие IgG свидетельствуют о том, что IgM принадлежат к ЦМВИ из–за трудности их отличия) у данного ребенка можно диагностировать: Цитомегаловирусная инфекция.

Пример 4

Ребенок К., 10 лет. Часто и длительно болеющий.

Поступил 12.07.2018 г. в детский санаторий на реабилитацию.

Жалобы на частые острые респираторные инфекции.

Дополнительные жалобы: периодически, больше в конце учебного дня, беспокоят головные боли.

Из анамнеза известно, что ребенок родился от 2-ой беременности, протекавшей на фоне нефропатии в последние 4 недели беременности. Роды срочные, самопроизвольные, стремительные. При рождении масса тела 3950 грамм, длинм тела 53 см.

На первом году жизни наблюдался неврологом по поводу перинатальной энцефалопатии, синдром мышечной дистонии. С 2,5-ой лет переносил острые респираторные вирусные инфекции 5–6 раз ежегодно.

Объективно: общее состояние расценено как удовлетворительное. Телосложение правильное, удовлетворительного питания. Кожные покровы чистые. Носовое дыхание умеренно затруднено.

Перкуторно – над легкими ясный легочный звук. Аускультативно – жесткое дыхание, хрипов нет. Частота дыханий – 16 в минуту.

Перкуторно – границы сердца в пределах возрастной нормы. Аускультативно – тоны сердца ритмичные, звучные, ясные. ЧСС – 76 ударов в минуту.

Живот при глубокой пальпации мягкий безболезненный. Размеры, пальпаторные свойства печени и селезенки в пределах возрастной нормы.

Менингеальные знаки отрицательные.

Стул и мочеиспускание без особенностей.

Результаты лабораторных, инструментальных и других специальных исследований:

Общий анализ крови. (12.07.2018 г.) Эритроциты – $4{,}6\times10^{12}$/л. Гемоглобин – 136 г/л. Цветной показатель – 0,9. Лейкоциты – $6{,}8\times10^{9}$/л. Палочкоядерные

нейтрофилы – 4%. Сегментоядерные нейтрофилы – 52%. Лимфоциты – 31%. Моноциты – 10%. Эозинофилы – 3%. СОЭ – 10 мм/час.

НЭК = 0,73 усл. ед. (норма 0,5±0,05 усл. ед.).

КФП = 970,58 усл. ед. (норма 471,9±12,5 усл. ед.).

ИЛП = 455,8 усл. ед. (норма 618±17,8 усл. ед.).

АНО = 441,1 усл. ед. (норма 337,10±14,9 усл. ед.).

Повышение уровня показателя НЭК на 40% (0,73 усл. ед.) позволяет судить о наличии умеренной активности инфекционно–воспалительного процесса.

Повышение уровня показателя КФП в 2,0 раза (970,58 усл. ед., $p < 0,05$) дает возможность судить о кооперирующем взаимодействии клеток крови, обладающих фагоцитарной функцией.

Снижение уровня показателя ИЛП на 28% (455,8 усл. ед.) говорит о преобладании лейкоцитоза, что указывает на спонтанное перераспределение клеток, отвечающих за иммунитет, и необходимость проведения симптоматической терапии.

ЛИИ = 0,31 усл. ед. (норма 1,5±0,5 усл. ед.).

ЛИИм = 1,27 усл. ед. (норма 1,6±0,5 усл. ед.).

РОН = 1,69 усл. ед. (норма 10,6±2,1 усл. ед.).

ИРО = 210,8 усл. ед. (норма 50–100 усл. ед.).

ИСЛК = 1,43 усл. ед. (норма 1,96±0,56 усл. ед.).

ИЛГ = 52,54 усл. ед. (норма 4,56±0,37 усл. ед.).

ИЛСОЭ = 68 усл. ед. (норма 1,87±0,76 усл. ед.).

ИГ = 0,59 усл. ед. (норма 0,3–0,5 усл. ед.).

ИК = 1,8 усл. ед. (1,80±0,46 усл. ед.).

ЯИЭ = 0,26 усл. ед. (0,05±0,08 усл. ед.).

Снижение уровня показателя ЛИИ в 5,0 раз (0,31 усл. ед., $p < 0,05$) отражает слабо выраженную интоксикацию продуктами аутолиза.

Снижение уровня показателя ЛИИм на 40% (1,27 усл. ед.), как и ЛИИ, отражает слабо выраженную интоксикацию продуктами аутолиза.

Снижение уровня показателя РОН фактически в 5,0 раз (1,69 усл. ед.,

$p < 0,05$) это компенсирование эндотоксикоза, более чувствительным и менее подверженным погрешностям индексом по сравнению с ЛИИ.

Повышение уровня показателя ИРО в 2,0 раза (210,8 усл. ед., $p < 0,05$) свидетельствует о возможности отсутствия воспалительных осложнений.

Снижение уровня показателя ИСЛК на 25% (1,43 усл. ед.) это снижение общей реактивности организма и является маркером при остром воспалительном процессе. В тоже время, этот индекс не всегда соответствует тяжести эндогенной интоксикации и должен использоваться только в комплексе с другими показателями.

Увеличение уровня показателя ИЛГ в 10 раз (52,54 усл. ед., $p < 0,05$) свидетельствует об интоксикации инфекционного характера.

При повышении уровня показателя ИЛСОЭ в 30 раз (68 усл. ед., $p < 0,05$) можно судить о наличии аутоимммунного процесса.

Увеличение показателя ИГ на 10% (0,59 усл. ед.) отражает наличие лимфоцитоза и определяет характер воспалительного процесса.

При повышении уровня показателя ЯИЭ в 3,0 раза (0,26 усл. ед., $p < 0,05$) свидетельствует о средней степени тяжести состояния пациента.

Консультация невролога: при проведении вегетативных проб выявлена вегетативная дистония по симпатикотоническому типу.

Клинический диагноз: ЧДБД, синдром вегетативной дисфункции.

В детском санатории ребенок получил лечение:

тилорон по 0,06 г, по 1 таблетке 1 раз в неделю, курс – 6 недель,

глицин в таблетках по 100 мг, по 1 таблетке 3 раза в день, курс – 30 дней;

поливитамины+минералы в таблетках, по 1 таблетке в день, курс – 10 дней;

курс физиотерапии – КУФ носа и миндалин 5 сеансов,

аэрофитотерапия – использовались эфирные масла (мята, бергамот) 10 сеансов;

дыхательная гимнастика 10 сеансов.

Заключение: на протяжении последующих 12 месяцев наблюдения, ребенок перенес ОРВИ 2 раза.

Пример 5

Ребенок А., 1,5 месяца.

Родился от 1-ой беременности, протекавшей с явлениями ОРВИ в сроке 10 недель. При рождении масса тела 3300 грамм, длина тела 52 см, оценка по шкале Апгар 8–9 баллов. Период новорожденности протекал без особенностей. Признаки физиологической желтухи купировались в течение первых 10 дней жизни.

Заболел 09.04.13 г., появилась заложенность носа и желтушное окрашивание кожных покровов.

Спустя двое суток от начала болезни был госпитализирован в стационар.

Диагноз направившего учреждения: Острая респираторная вирусная инфекция.

Объективно: состояние средней тяжести. Температура тела нормальная. Кожные покровы, слизистые оболочки и склеры желтушные. Умеренная гиперемия слизистой мягкого неба, дужек, задней стенки глотки. Дыхание через нос затруднено. Лимфатические узлы не увеличены.

Перкуторно – над легкими ясный легочной звук. Аускультативно – пуэрильное дыхание.

Перкуторно – границы сердца в пределах возрастной нормы. Аускультативно – тоны сердца ритмичные, звучные, ясные. ЧСС – 120 ударов в минуту. АД – 80/50 мм. рт. ст.

Живот мягкий, умеренно болезненный при пальпации.

При пальпации нижний край правой доли печени выступает из-под края реберной дуги справа на 3,0 см, острый, мягко-эластичной консистенции, ровный, безболезненный.

Селезенка при пальпации в пределах возрастной нормы.

Менингеальные знаки отрицательные.

Стул и мочеиспускание без особенностей.

Результаты лабораторных, инструментальных и других специальных

исследований:

Общий анализ крови. Эритроциты – $3{,}5\times10^{12}$/л. Гемоглобин – 112 г/л. Цветной показатель – 0,9. Лейкоциты $6{,}2\times10^{9}$/л. Палочкоядерные нейтрофилы – 2%. Сегментоядерные нейтрофилы – 51%. Лимфоциты – 42%. Моноциты – 5%. Эозинофилы – 0%. СОЭ – 3 мм/час.

ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС – 132 в минуту, дыхательная аритмия. ЭОС отклонена вправо. Преобладание электрических потенциалов миокарда правого желудочка.

ЭхоКГ: ПЖ –0,6 см, ЛЖ – 2,3/1,5 см, ЗСЛЖ – 0,4/0,6 см, МЖП – 0,4/0,6 см. Перегородки непрерывны, клапанных пороков сердца не выявлено. Коронарные артерии без патологии, их диаметр 0,17 см. ФВ – 75%.

УЗИ органов брюшной полости: печень увеличена на 3,0 см, акустическая плотность снижена; селезенка, поджелудочная железа, почки без патологии.

Данные обследования на внутриутробные инфекции (краснуху, цитомегаловирус, токсоплазму), а также на маркеры вирусного гепатита методом ИФА и ПЦР – отрицательные.

Установлен диагноз: Неонатальный гепатит невыясненной этиологии.

Лечение:

натрия гемигептагидрат (500 мг) в/м, 1 раз в день, курс – 7 дней.

После выписки из больницы было рекомендовано продолжить лечение:

иммуномодулирующий препарат с противовирусным действием (ИФН-α-2β человеческий рекомбинантный) суппозитории ректальные, в дозе 150 000 МЕ, по 1 свече, 2 раза в день, курс – 5 дней (3 раза) с перерывами в 5 дней,

урсодезоксихолевая кислота 10 мг/кг/сут – 2 месяца.

В дальнейшем дополнительно из анамнеза выявлено, что во время беременности матери, отец ребенка перенес острое заболевание с мононуклеозоподобным синдромом и через 2 месяца – гепатит с отрицательными результатами на маркеры вирусного гепатита.

При обследовании мамы с использованием ИФА, в момент заболевания ребенка, обнаружены антитела класса IgM к ЭБВ – 23,81 IU/ml; у ребенка IgM

(37 усл. ед.). ПЦР – ДНК ВЭБ.

Расчет клинического индекса при первичной форме ЭБВИ осуществлялся по формуле:

Фк = 0,25[В + А + Рп + И + Рв + Г + Б],

где В – вялость (2 балла), А – снижение аппетита (2 балла), Рп – размеры печени (3 балла), И – иктеричность склер и кожных покровов (3 балла), Рв – рвота (0 баллов), Г – геморрагический синдром (0 баллов), Б – беспокойство (2 балла).

Фк = 0,25 [2 + 2 + 3 + 3 + 0 + 0 + 2] = 3,0 усл.ед. (максимальное количество баллов при первичной форме ЭБВИ).

Расчет биохимического индекса осуществлялся по формуле:

Фб = 1 × [0,1 × (Р – 1,5) + 0,02 × (f – 1,2) + 0,005 × (ГлДГ + 40)] + 1 × [20 / β +(в +В / 220)],

где Р = в+3В – нарушение пигментной функции печени (39,2 мкмоль/л); В – количество непрямого билирубин (9,8 мкмоль/л), в – количество прямого билирубин (22,6 мкмоль/л), f – активность фруктозо-1-фосальдолаза (8,7 усл. ед.); ГлДГ – митохондриальный энзим (5,5 МЕ/л); β-липопротеид (5,0±0,5 ммоль/л).

Фб = 1 × [0,1 × (39,2 – 1,5) + 0,02 × (8,7 – 1,2) + 0,005 × (5,5 + 40)] + 1 × [20 / 5,0 + (22,6 + 9,8 / 220)] = 1 × [0,1 × (37,7) + 0,02 × (7,5) + 0,005 × (45,5)] + 1 × [4,0 + (22,6 + 0,0445)] = 1 × [3,77 + 0,15 + 0,2275] + 1 × [26,6445] = 30,792 усл. ед. (количество баллов при первичной форме ЭБВИ).

Таким образом, при первичной форме ЭБВИ удается выявить признаки поражения паренхимы печени, при этом повышенные показатели активности митохондрального энзима ГлДГ указывют на значительную интенсивность (глубину) поражения гепатоцитов, а нерезкое повышение цитоплазматических факторов – на малую экстенсивность (распространенность) данного поражения.

Индекс тяжести (Фт) обобщает совокупность количества баллов при первичной форме ЭБВИ разных клинических симптомов, которые выражены с помощью Фк – клинический индекс и тяжесть функционального состояния печени, что отражено с помощью Фб.

Фт = 0,25 × Фк + 0,75 × Фб;

Фт = 0,25 × (3,0) + 0,75 × (30,792) = (0,9375 + 23,094) = 24,0315 усл. ед. (баллов при первичной форме ЭБВИ).

Клинический диагноз: первичня форма ЭБВИ.

В данном случае наблюдается вертикальная передача ВЭБ (мать > плод > ребенок) либо постнатальное инфицирование, так как мама на момент заболевания ребенка имела первичную форму ЭБВИ, подтвержденную наличием специфических IgM.

Спустя 3 месяца от начала болезни общее состояние ребенка удовлетворительное, желтуха исчезла, нормализовались размеры печени и биохимические показатели: билирубин, АлАТ, АсАТ, Ф-1-МФА, ГлДГ, β-липопротеиды. Однако выявлены специфические IgG к ЭБВ (30 усл. ед.), IgM – отрицательные.

Пример 6

Ребенок Л., 10 лет.

Заболевание началось с повышения температуры тела до 37,7^{0}С, заложенности носа и увеличения лимфатических узлов шейной группы. Все симптомы постепенно нарастали, температура тела с 3-го дня болезни сохранялась в пределах 37,3–38,8^{0}С. За время болезни была однократно рвота и темная моча.

На 7-й день болезни госпитализирован в инфекционную больницу по поводу вирусного гепатита А.

Объективно: миндалины гипертрофирваны II степени, налеты исходят из лакун и легко снимаются шпателем.

Видимое на глаз увеличение лимфатических узлов заднешейной группы.

При пальпации периферические лимфатические узлы, шейные до 1,5±0,3 см в диаметре, мягко–эластичной консистенции, подвижные, безболезненные.

При пальпации нижний край правой доли печени выступает из-под края реберной дуги справа на 4,0 см, острый, мягко-эластичной консистенции, ровный,

безболезненный.

Селезенка при пальпации увеличена, выступает из-под края реберной дуги слева на 3,0 см, мягко-эластичной консистенции, безболезненна.

Лихорадка продолжалась до 15-го дня болезни.

Результаты лабораторных, инструментальных и других специальных исследований:

Общий анализ крови (на 7-й день болезни). Лейкоциты – 20×10^9/л. Палочкоядерные нейтрофилы – 3%. Сегментоядерные нейтрофилы – 15%. Лимфоциты – 76%. Моноциты – 6%. Эозинофилы – 0%. СОЭ – 12 мм/час.

Биохимический анализ крови (на 9-й). Билирубин общий – 16,5 мкмоль/л (норма 8,55–20,52 мкмоль/л). Билирубин непрямой – 16,5 мкмоль/л. Тимоловая проба – 34 ед (норма 0–4 ед.). АлАТ – 60 мкмоль/л в сек (норма 5–40 мкмоль/л в сек). АсАТ – 130 мкмоль/л в сек (норма 5–40 мкмоль/л в сек). Коэффициент де Ритиса – 0,46.

Биохимический анализ крови (на 27-й). Билирубин общий – 10,7 мкмоль/л (норма 8,55–20,52 мкмоль/л). Билирубин непрямой – 10,7 мкмоль/л. Тимоловая проба – 42 ед. (норма 0–4 ед.). АлАТ – 45 мкмоль/л в сек (норма 5–40 мкмоль/л в сек). АсАТ – 40 мкмоль/л в сек (норма 5–40 мкмоль/л в сек). Коэффициент де Ритиса – 1,12.

Клинический диагноз: первичная форма ЭБВИ.

Недоучет таких проявлений как увеличение заднешейных лимфатических узлов, лихорадка, ангина явилось одной из причин диагностической ошибки.

ГЛАВА 8.
КАТАМНЕЗ

Проведено катамнестическое наблюдение за детьми с первичной формой ЭБВИ (ИМ), РРЗ и АДВИ, имеющих лимфопролиферативный синдром для разработки программы профилактики затяжного течения, формирования хронической формы и неблагоприятных исходов болезни. В каждой из исследуемых групп было по 30 человек, в общем, под наблюдением находилось 90 человек, получивших профилактическое лечение в катамнезе. Группами сравнения явились по 30 детей аналогичного возраста, перенесших ИМ (вызванных ЭБВ), РРЗ и АДВИ, имеющих лимфопролиферативный синдром, не получивших профилактическое лечение в катамнезе. В общем, группа контроля составила 90 человек.

Катамнестическое наблюдение за больными с момента первой консультации в течение 2 месяцев (через 4 недели (период ранней реконвалесценции) и 8 недель (период реконвалесценции)), для разработки программы профилактики неблагоприятных вирусно–бактериальных осложнений.

При первичной форме ЭБВИ в периоде ранней реконвалесценции (4 неделя болезни) только 5 (13,88%) детей не имели клинических проявлений заболевания. При этом сохранялись: астеновегетативный синдром у 22 (61,11%) детей, увеличение размеров печени у 25 (69,44%) пациентов, увеличение размеров селезенки у 6 (16,6%) детей, генерализованная лимфаденопатия у 7 (19,44%) пациентов. Это дает основание утверждать, что дети после перенесенной первичной формы ЭБВИ требуют дальнейшего катамнестического мониторинга.

В настоящее время для повышения функциональной активности иммунной системы организма широко применяются иммунокорректоры – препараты, модулирующие выраженность иммунологического ответа на этиологический агент, в частности, интерфероны и индукторы их синтеза, что предусматривает обеспечение адекватного иммунного ответа на этиологический агент [1, 123, 182, 200, 263, 271, 302]. Однако интерферон и его индукторы продуцируются вначале

вирусемии – сразу после попадания вируса в организм. Поэтому их количество недостаточно, чтобы предупредить развитие специфического инфекционного процесса. Кроме того, некоторые вирусы даже угнетают продукцию эндогенного интерферона.

В последние годы широко используется новый метод коррекции продукции эндогенного интерферона в организме – метод индукции собственного (эндогенного) интерферона посредством использования синтетического низкомолекулярного индуктора эндогенного интерферона (тилорон) Этот метод оказывают общее и местное воздействие, что позволяет усиливать иммунный ответ на эндотоксины микрофлоры и тем самым предупреждать генерализацию воспалительного процесса в органах и системах при дисбалансе иммунной системы в организме.

Всем пациентам основной группы был назначен метод реабилитации в виде синтетического низкомолекулярного индуктора эндогенного интерферона (тилорон) (в дозе 0,06 г., 1 таблетка в неделю, курсом 6 недель, курсовая доза – 0,36 г).

В ходе проведенного анализа, с учетом клинических наблюдений и результатов лабораторных исследований, доказана более выраженная эффективность лечения с использованием синтетического низкомолекулярного индуктора эндогенного интерферона (тилорон) у детей при первичной форме ЭБВИ (ИМ), РРЗ и АДВИ, имеющих лимфопролиферативный синдром.

У детей при первичной форме ЭБВИ на фоне проведенного лечения в катамнезе средний уровень показателя ИФН-α повысился на 15,4% (12,02±1,07 пг/мл) и практически достиг референтного уровня (12,36±2,72 пг/мл). Средний уровень показателя ИФН-γ повысился на 20,8% (43,02±1,41 пг/мл) и практически достиг референтного уровня (42,17±3,61 пг/мл). В группе детей, не получавших лечение в катамнезе, средний уровень показателя ИФН-α повысился на 43,6% (8,23±1,18 пг/мл) и средний уровень показателя ИФН-γ повысился на 19,4% (38,82±1,42 пг/мл), но тем не менее оба показателя были значительно ниже референтного уровня ($p < 0,05$).

Средний уровень показателя ИЛ-1β снизился на 22,8% (13,53±1,32 пг/мл) и практически достиг референтного уровня (11,34±1,38 пг/мл). Средний уровень показателя ИЛ-6 снизился на 30,2% (5,77±0,84 пг/мл) и практически достиг референтного уровня (4,88±1,61 пг/мл). Произошло увеличения среднего уровня показателя (2,46±0,22 пг/мл) ИЛ-10 на 15,8% (9,55±0,14 пг/мл). В группе детей, не получавших лечение в катамнезе, средний уровень показателя ИЛ-1β снизился на 13,2% (19,13±1,82 пг/мл), средний уровень показателя ИЛ-6 снизился на 16,9% (15,27±1,86 пг/мл), средний уровень показател ИЛ-10 повысился на 30,4% (13,31±0,54 пг/мл), что значительно отличалось от референтного уровня ($p < 0,05$).

В группе детей с РРЗ на фоне проведенного лечения в катамнезе средний уровень показателя ИФН-–α повысился на 4,6% (11,79±0,98 пг/мл) и практически достиг референтного уровня (12,36±2,72 пг/мл). Средний уровень показателя ИФН-γ повысился на 7,4% (40,67±1,92 пг/мл) и практически достиг референтного уровня (42,17±3,61 пг/мл). В группе детей, не получавших лечение в катамнезе, средний уровень показателя ИФН-α повысился на 12,0% (9,02±0,92 пг/мл) и средний уровень показателя ИФН-γ повысился на 18,4% (37,62±1,86 пг/мл), но тем не менее оба показателя были значительно ниже референтного уровня ($p < 0,05$).

Средний уровень показателя ИЛ-1β повысился на 2,0% (12,94±1,28 пг/мл) и практически достиг референтного уровня (11,34±1,38 пг/мл). Средний уровень показателя ИЛ-6 снизился на 6,8% (5,51±0,98 пг/мл) и практически достиг референтного уровня (4,88±1,61 пг/мл). Произошло увеличения среднего уровня показателя (2,46±0,22 пг/мл) ИЛ-10 на 20,2% (7,08±0,19 пг/мл). В группе детей, не получавших лечение в катамнезе, средний уровень показателя ИЛ-1β снизился на 7,8% (18,86±1,76 пг/мл), средний уровень показателя ИЛ-6 снизился на 11,9% (9,53±1,49 пг/мл), средний уровень показателя ИЛ-10 повысился на 27,7% (9,82±0,51 пг/мл), что значительно отличалось от референтного уровня ($p < 0,05$).

У детей с АДВИ на фоне проведенного лечения в катамнезе средний уровень показателя ИФН-α снизился на 6,9% (12,21±1,17 пг/мл) и практически достиг референтного уровня (12,36±2,72 пг/мл). Средний уровень показателя

ИФН-γ повысился на 5,9% (42,62±1,57 пг/мл) и практически достиг референтного уровня (42,17±3,61 пг/мл). В группе детей, не получавших лечение в катамнезе, средний уровень показателя ИФН-α повысился на 21,2% (8,56±0,82 пг/мл) и средний уровень показателя ИФН-γ повысился на 14,7% (38,14±1,55 пг/мл), но тем не менее оба показателя были значительно ниже референтного уровня ($p < 0,05$).

Средний уровень показателя ИЛ-1β снизился на 1,7% (11,93±1,22 пг/мл, $p < 0,05$) и практически достиг референтного уровня (11,34±1,38 пг/мл). Средний уровень показателя ИЛ-6 снизился на 17,7% (5,12±0,89 пг/мл) и практически достиг референтного уровня (4,88±1,61 пг/мл). Произошло увеличение среднего уровня показателя (2,46±0,22 пг/мл) ИЛ-10 на 12,3% (6,95±0,24 пг/мл). В группе детей, не получавших лечение в катамнезе, средний уровень показателя ИЛ-1β снизился на 7,7% (17,76±1,61 пг/мл), средний уровень показателя ИЛ-6 снизился на 9,8% (8,12±0,93 пг/мл), средний уровень показателя ИЛ-10 повысился на 13,8% (9,08±0,68 пг/мл), что значительно отличалось от референтного уровня ($p < 0,05$).

Выявленные положительные сдвиги в иммуногенезе и в интерфероногенезе у всех детей при заболеваниях с лимфопролиферативным синдромом, способствовали более быстрому купированию основных синдромов болезни, что привело к отсутствию бактериального характера осложнений при первичной форме ЭБВИ (ИМ) и при АДВИ, к отсутствию формирования иммунодефицитного синдрома при РРЗ и при наслоении ОРВИ уменьшилась в 3,5 раза частота обострений хронических очагов инфекции, по сравнению с детьми, не получавшими комбинированную терапию. При первичной форме, в периоде поздней реконвалесценции, переболели: ОРВИ 6 (16,66%) детей, герпесвирусной инфекцией 4 (11,11%) пациентов, инфекционным мононуклеозом (рецидив) 3 (8,33%) детей. Наше исследование позволило выявить, что в течение года каждый ребенок групп сравнения имел заболевания верхних дыхательных путей 7,0±1,9 раза, чего не было выявлено в основных группах.

Таким образом, своевременное включение в программу лечения препаратов противовирусного и иммунотропного генеза у детей при первичной форме ЭБВИ,

РРЗ и АДВИ, протекающих с лимфопролиферативным синдром, которое основано на концепции патогенеза с учетом особенностей этиологического фактора и особенностей иммунитета, позволило предупредить затяжное и хроническое течение болезни.

На основании выше изложенного, в периде реконвалесценции у детей при первичной форме ЭБВИ, РРЗ и АДВИ полной нормализации показателей (в иммуногенезе и в интерфероногенезе) не наступало. Поэтому возникает необходимость дальнейшего катамнестического мониторинга таких пациентов в периоде поздней реконвалесценции с целью профилактики риска наслоения вирусной инфекции любой этиологии, особенно, в условиях предполагаемого сезонного роста заболеваемости ОРВИ в регионе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Актуальность изучения инфекционного мононуклеоза обусловлена высокой циркуляцией возбудителя среди населения, специфической тропностью герпесвируса к иммунокомпентентным клеткам, пожизненной персистенцией вируса в организме и зачастую латентным течением (Hjalgrin H. et al., 2007). Во всем мире, согласно данным Н.Ф. Дроздовой (2018), инфицированы ВЭБ более 95% преимущественно в более высоких социально–экономических группах промышленно развитых стран, первично заражаясь в возрасте от 1 до 5 лет.

В последние годы заболеваемость ИМ, обусловленным ВЭБ возрасла в 5 раз, как у взрослых, так и у детей первого года жизни, что, вероятно связано с истинным увеличением заболеваемости и усовершенствованием лабораторной диагностики (Боковой А. Г., 2010; Моргошия Т. Ш., 2017; Balfour H.Jr. et al., 2013).

Особенностью ВЭБ является его свойство долгой культивации инфицированных В–лимфоцитов. Патологический процесс во всех перечисленных органах начинается почти одновременно. В ответ на фиксацию вируса на поверхности В–лимфоцита 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 (Симованьян Э. Н. с соавт., 2005; Paschale M. et al., 2012; Koçolu M. E., 2014). Поэтому ИМ следует расценивать как заболевание иммунной системы – доброкачественное системное заболевание.

Это, в полной мере, относится как к острым, так и к РРЗ с мононуклеозоподобным синдромом у детей. Частые повторные эпизоды заболевания респираторного тракта очень значимой социально–экономической проблемой, особенно у детей раннего возраста (Заплатников А. Л. с соавт., 2013; Антипова Н. В., 2014; Романцов М. В. с соавт., 2014; Ткаченко В. Ю., 2016). В

настоящее время официальная статистика о распространенности РРЗ отсутствует. Согласно данным Л.В. Квашниной и соавт. (2016), V.E. Yan (2017) она составляет 15–50%, а в структуре детской заболеваемости болезни органов продолжают занимать первое место, особенно у детей раннего возраста – 76–82% (Yan V.E., 2017).

Доказано также, что патогенетической основой РРЗ является снижение естественной резистентности и иммунологической реактивности организма (Esposito S. et al., 2014; Greifer M. et al., 2015; Майданник В. Г., 2016; Савенкова М. С. с соавт., 2016; Третьякевич З. Н., 2017; Холодова И. Н., 2017). При этом, количество заболеваний возрастает преимущественно за счет острых и рецидивирующих болезней верхних дыхательных путей, а дети, подверженные частым и РРЗ любой этиологии, являются основным контингентом по формированию хронических очагов инфекции (хроническая патология 190–230 на 1000 детского населения), то есть в 2–3,8 раза выше по сравнению с детьми, болеющих эпизодически.

Среди детей с РРЗ неблагоприятный преморбидный фон встречается в 1,5–2,5 раза чаще, уровень общей заболеваемости в 3,5 раза выше, ЛОР–патология выявляется в 82,0–90,0% случаев по сравнению с детьми, болеющими эпизодически. Этому способствует повышенное микробное обсеменение верхних дыхательных путей, особенности естественной резистентности и иммунологической реактивности организма (Костинов М. П. с соавт., 2010; Муратова Н. Г. с соавт., 2014; Сапожников В. Г., 2015, 2016).

Кроме того, частые и РРЗ являются фактором риска формирования нарушений нервно–психического развития детей и подростков – это формирование различных невротических реакций. Установлено, что нервная и иммунная системы имеют ряд общих свойств и функций, взаимно влияют друг на друга, как при физиологических, так и при патологических процессах. Так у часто болеющих детей в периоде ремиссии зарегистрировано снижение количества лимфоцитов периферической крови CD3+, CD4+, CD8+, CD25+, CD16+, а также IgA на фоне повышения содержания CD22+ лимфоцитов по сравнению с

показателями здоровых детей. Концентрация в сыворотках крови IgG, IgM и IgE у часто болеющих детей сохраняется в пределах физиологического уровня (Магаева С. В. с соавт., 2007; Михайленко А. А. с соавт., 2009).

Особенностями иммунного ответа при вирусных инфекциях любой этиологии закономерно можно объяснить своеобразием их клинических проявлений. Так в нейтрализации В–лимфоцитов, инфицированных вирусами (ЦМВ, ЭБВ, аденовирусами, энтеровирусами), кроме Т–лимфоцитов и иммуноглобулинов, принимают участие, в частности, 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. Кроме того, существенно страдает система интерферонов – угнетение синтеза ИФН-α и ИФН-γ на фоне повышения уровня ИЛ-1β и ИЛ-6 в сыворотке крови. Это требует коррекции терапии у данных детей – назначение противовирусных и иммунотропных препаратов (Bermejo-Martin J. F., 2007; Belz G. T., 2009; Нагоев Б. С., 2011; Боковой А. Г., 2014).

Вышеизложенное требует более углубленного изучения причин ошибок на ранних этапах диагностики и дифференциальной диагностики, а также развития вирусно-бактериальных осложнений при первичной форме ЭБВИ и РРЗ с лимпролиферативным синдромом. Это позволит расширить представление о механизме возникновения ошибок на этапах развития вышеуказанной патологии с целью прогнозирования риска их развития и будет способствовать улучшению качества жизни детей и подростков.

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-фосфатальдолазы, содержание митохондриального энзима глутамат-дегидрогеназы (ГлДГ), концентрация β-липопротеида). 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 синдром 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 синдром у детей. Разработан алгоритм ранней дифференциальной диагностики первичной формы ЭБВИ, РРЗ, АДВИ, протекающих с лимфопролиферативным синдром 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-2β 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, инструментального (рентгенографического исследования органов грудной клетки, ультразвуковой диагностики (размеры печени, селезенки и лимфатических узлов)), 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-1β, 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-фосфатальдолазы, 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-отоларингологов, 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).

Проведено катамнестическое наблюдение за детьми с первичной формой ЭБВИ, РРЗ и АДВИ, имеющих лимфопролиферативный синдром для разработки программы профилактики неблагоприятных исходов.

Для научного обоснования целесообразности ранней и дифференциальной диагностики заболеваний у детей с лимфопролиферативным синдромом нами проанализирован архивный материал 426 историй родов, 426 историй новрожденных и их амбулаторных карт.

Установлено неблагоприятное влияние на состояния детей в периоде новорожденности и в последующие периоды жизни оказывают ряд факторов: возраст женщин – первородящие женщины в возрасте 15–17 лет и 35–44 года и повторонородящие женщины в возрасте 35–44 года. Оптимальным для первородящих женщин является возраст 22–25 лет, для повторнородящих – 22–34 года.

Важное значение для рождения здорового ребенка имели течения беременности (тазовое предлежание плода, обвитие пуповины вокруг шеи у плода) и родов (преждевременные, запоздалые, стремительные роды; слабость родовой деятельности; преждевременное, или раннее излитие околоплодных вод; запоздалое вскрытие околоплодных вод; дефект плаценты; оперативная помощь (кесарево сечение, наложение акушерских щипцов, внутриматочные

вмешательства); травматические для матери роды; с большим числом осложнений в родах), а также масса тела новорожденного (менее 2500 грамм и более 4001 грамм) и перенесенные женщиной заболевания, особенно инфекционного генеза, в различные периоды жизни.

Полученные результаты ретроспективной оценки неблагоприятного влияния данных факторов на развитие плода и состояние детей периода новорожденности позволяют определить их в группу «риска» по развитию заболеваний различного генеза. Данных детей, следует оценивать, как детей высокой степени риска по развитию инфекционно–воспалительных заболеваний в последующие периоды жизни. Это требует оптимизации своевременной профилактики, диагностики и дифференциальной диагностики на ранних этапах заболеваний соматического и инфекционно–воспалительного характера.

Результаты мониторирования заболеваний с лимфопролиферативным синдромом у 336 детей (2011–2019 гг.) в Донецкой области позволили выявить некоторые особенности течения болезни и трудности дифференциальной диагностики, способствующие гипо– или гипердиагностике.

В первую группу вошли 93 больных первичной формой ЭБВИ, во вторую группу – 167 больных РРЗ, в третью группу – 76 больных АДВИ, имевших лимфопролиферативный синдром. Контрольной группой явились 90 здоровых детей (группа здоровья I и II А).

Половой состав детей и подростков приблизительно был одинаковым: детей мужского пола – 174 (51,79%) и женского – 162 (48,21%). Городские дети составили 312 (92,86%), сельские – 24 (7,14%). Доношенных детей было 305 (90,77%), недоношенных – 31 (9,23%). При отягощенной беременности и от патологических родов родилось 46 (13,69%) детей. В условиях родильного отделения городских и районных больниц на 3–5-й день жизни проведена БЦЖ – вакцинация 326 (97,02%) детям, позже 7-го дня жизни 10 (2,98%).

Во всех сравниваемых группах, от первой беременности родилось практически равное количество детей. От повторной беременности чаще (51 (54,84%)) были рождены дети, имеющие первичную форму ЭБВИ и

(87 (52,10%)) дети с РРЗ. Роды срочные и преждевременные во всех сравниваемых группах наблюдались практически у равного количества матерей. Патологические роды чаще были зафиксированы во всех сравниваемых группах, по сравнению с группой здоровых детей (контрольная группа). Кесарево сечение чаще (4 (4,30%), $p < 0,05$) было произведено у матерей детей, имеющих первичную форму ЭБВИ. Угроза прерывания беременности в разные сроки чаще (7 (7,53%), $p < 0,05$) наблюдалась у матерей детей имеющих первичную форму ЭБВИ и (15 (8,98%), $p < 0,05$) детей с РРЗ, по сравнению с группой здоровых детей.

Во время беременности перенесли анемию чаще (53 (56,99%), $p < 0,05$) матери детей, имеющих первичную форму ЭБВИ и (85 (50,90%), $p < 0,05$) матери детей с РРЗ, по сравнению с группой матерей здоровых детей. Астено–невротический синдром был зафиксирован во всех сравниваемых группах практически у равного количества матерей, но значительно чаще, чем у матерей в контрольной группе. Во время беременности переболели ОРВИ чаще (44 (57,89%), $p < 0,05$) матери детей, имеющих АДВИ и (42 (45,16%), $p < 0,05$) матери детей имеющих первичную форму ЭБВИ. Во время беременности переболели ЦМВИ чаще (7 (7,53%), $p < 0,05$) матери детей, имеющих первичную форму ЭБВИ и (10 (5,99%), $p < 0,05$) матери детей с РРЗ, по сравнению с матерями контрольной группы. Во время беременности переболели герпетической инфекцией чаще (5 (5,38%), $p < 0,05$) матери детей, имеющих первичную форму ЭБВИ и (2 (2,63%), ($p < 0,05$)) матери детей с АДВИ, по сравнению с матерями в контрольной группе.

Оценка по шкале Апгар 4–6 баллов, чаще (23 (30,26%), $p < 0,05$) была зафиксирована в группе детей, имеющих АДВИ. Оценка по шкале Апгар 1–3 балла была выявлена во всех сравниваемых группах практически у равного количества детей. Обвитие пуповины вокруг шеи чаще (17 (22,37 %), $p < 0,05$) было зафиксировано в группе детей, имеющих АДВИ. Внутриутробная гипоксия плода чаще (17 (18,28%), $p < 0,05$) была выявлена в группе детей, имеющих первичную форму ЭБВИ. Масса тела при рождении в границах 2500–3000 грамм

чаще (17 (22,37 %), p < 0,05) отмечалась в группе детей, имеющих АДВИ и (33 (19,76%)) в группе детей, имеющих РРЗ. Масса тела при рождении в границах 3001–3500 грамм была выявлена во всех сравниваемых группах практически у равного количества детей. Масса тела при рождении в границах 3501–4000 грамм чаще (25 (26,88%), p < 0,05) была зафиксирована в группе детей, имеющих первичную форму ЭБВИ. Масса тела при рождении в границах 4001 и более грамм чаще (16 (17,20%), p < 0,05) была зафиксирована в группе детей, имеющих первичную форму ЭБВИ.

Следовательно, матери детей, которые в последующие периоды жизни переносили первичную форму ЭБВИ, в 3,0 раза (54,84%, p < 0,05) чаще имели повторную беременность; в 1,5 раза (9,68%) чаще – преждевременные роды; в 3,0 раза (6,45%, p < 0,05) чаще – патологические роды; в 2,0 раза (4,30%) чаще им выполнялось кесарево сечение; в 1,8 раза (7,53%) чаще у них была угроза прерывания беременности; в 1,4 раза (56,99%) чаще в периоде беременности переносили анемии; в 1,8 раза (7,53%) чаще у них выявляли ЦМВИ; в 2,0 раза (5,38%, p < 0,05) чаще – болели герпесвирусной инфекцией по сравнению с матерями детей, имеющих АДВИ.

Матери детей, которые в последующем болели РРЗ, в 2,8 раза (52,10%, p < 0,05) чаще имели повторную беременность; в 1,8 раза (13,17%) преждевременные роды; в 2,3 раза (8,98%, p < 0,05) чаще – угрозу прерывания беременности; в 1,3 раза (50,90%) чаще в периоде беременности переносили анемию; в 1,5 раза (5,99%) чаще у них выявляли ЦМВИ; в 2,0 раза (1,20%, p < 0,05) реже переносили герпесвирусную инфекцию по сравнению с матерями детей, имеющих АДВИ.

Таким образом, выявленные факторы течения беременности и родов, вероятно, оказывают влияние на состояние естественной резистентности и иммунологической реактивности организма детей и их адаптации в последующих периодах жизни.

Кроме того, выявлены некоторые особенности при изучении факторов у детей периода новорожденности. Так, у детей, имеющих первичную форму ЭБВИ

и РРЗ в 1,3 (54,84%) и в 1,5 (62,87%) раза чаще была выявлена оценка по шкале Апгар 7–8 баллов по сравнению с показателями у детей с АДВИ. Кроме этого, 30,26% детей ($p < 0,05$) с АДВИ имели низкую оценку по шкале Апгар (4–6 баллов).

У детей, имеющих первичную форму ЭБВИ и АДВИ в 3,0 раза (16,13%, $p < 0,05$) и в 4,0 раза (22,37%, $p < 0,05$) чаще зафиксировано обвитие пуповины вокруг шеи, чем у детей с РРЗ. У детей, имеющих первичную форму ЭБВИ и РРЗ в 4,5 раза (18,28%, $p < 0,05$) и в 2,5 раза (9,58%, $p < 0,05$) чаще была выявлена внутриутробная гипоксия, по сравнению с группой детей с АДВИ.

Дети имеющих первичную форму ЭБВИ и РРЗ в 2,5 раза (26,88%, $p < 0,05$) и в 1,5 раза (53,89%) чаще имели более высокую массу тела (3501–4000 грамм) по сравнению с показателями у детей с АДВИ.

Таким образом, течение беременности, родов у матерей и периода новорожденности у детей являются факторами, которые могут оказывать неблагоприятное влияние на процессы адаптации организма детей, как в периоде новорожденности, так и вероятно, по развитию инфекционно–воспалительных заболеваний в последующие периоды жизни. Что, в свою очередь, требует оптимизации своевременной профилактики, диагностики и дифференциальной диагностики на ранних этапах заболеваний соматического и инфекционно-воспалительного характера.

Полиморфизм клинических проявлений при первичной форме ЭБВИ у детей, зачастую приводит к диагностическим ошибкам. Клинические особенности ведущих синдромов первичной формы ЭБВИ изучены у 93 детей в возрасте от 1 года до 18 лет включительно. Детей преддошкольного возраста (1–3 года) выявлено 10 (10,75%), дошкольного возраста (3–6 лет) было – 52 (55,91%), младшего школьного возраста (7–12 лет) – 21 (22,58%) и подросткового возраста (13–18 лет) – 10 (10,75%).

В первые сутки болезни был госпитализирован 41 (44,09%) ребенок, на 4–7-й день – 35 (37,63%) детей, позже – 17 (18,28%) пациентов.

К концу первой недели развития болезни происходило формирование

основного симптомокомплекса первичной формы ЭБВИ – инфекционного мононуклеоза, при этом наиболее постоянным симптомом являлась лихорадка, которая регистрировалась у всех больных, в 75,27% случаев отмечались ангина, лимфаденопатия, гепатомегалия, в 49,46% случаев – спленомегалия.

В периоде разгара болезни – заболевание проявлялось стойкой лихорадкой и выраженной интоксикацией. Продолжительность лихорадочного периода и степень повышения температуры варьировали, что соотвествует литературным данным разных авторов [17, 21, 25, 39, 73, 100, 102].

Особенностями клинических проявлений ведущих синдромов в периоде разгара болезни явилось в подавляющем большинстве (92,47%) случаев, значительное повышение температуры тела (39,1–41,0^{0}С) имел 61 (65,59%) ребенок, умерено фебрильную (38,1–39,0^{0}С) – 25 (26,88%) детей, субфебрильную (менее 38,0^{0}С) – 7 (7,53%) человек. Длительность лихорадки в течение 6,3±1,0 дней наблюдалась у 43 (46,24%) детей, 9,5±1,2 дней – у 40 (43,01%) пациентов, более 10 дней – у 10 (10,75%) человек.

В отдельных случаях температура тела достигала максимального уровня лишь к 3–4-му дню болезни. Гипертермия сохранялась не более 10±2,5 дней, однако могла продолжаться и в течение 2–3 недель. Кратковременное (4–5 дней) повышение температура в пределах 37,5–38,0^{0}С наблюдалась при легкой форме болезни; более продолжительное повышение температура 39,1–39,5^{0}С при среднетяжелой форме; продолжительное (2–3 недели) температура свыше 39,5^{0}С при тяжелой форме болезни. Максимальная высота и продолжительность лихорадки более выражены были у подростков.

Следовательно, постепенное нарастание симптомов болезни, ремитирующий характер и значительная продолжительность температуры тела (9,5±1,2 дня) свидетельствует о наличии у данных детей типичной температурной реакции характерной для первичной формы ЭБВИ – инфекционного мононуклеоза, что соответсвует литературным данным [17, 21, 25, 39, 73, 100].

Дополнительными клиническими симптомами у 69 (74,19%) детей явились: слабость, общее недомогание, затруднение носового дыхания в результате

значительного увеличения носоглоточной миндалины и небных миндалин. Увеличенные небные миндалины, отечные с налетами в виде островков, полосок, сплошных пленок беловато–желтого цвета на фоне гиперемии слизистой глотки в пределах миндалин. Эти признаки сохранялись в среднем 6,7±1,7 дней, что требовало дифференциальной диагностики с ангинами другой этиологии.

Синдром ангины был выявлен у 69 (74,19%) детей в равной степени среди детей дошкольного возраста (3–6 лет) – у 34 (36,56%), детей школьного возраста (7–12 лет) – у 35 (37,63%), подростков (13–18 лет) – у 24 (25,81%). Данный синдром проявлялся в виде катаральной ангины у 15 (16,13%) детей, лакунарной ангины – у 74 (79,57%) и фолликулярной ангины – у 4 (4,30%). Ангина сопровождалась значительным увеличением и болезненностью лимфатических узлов, а также выраженным аденоидитом. Клинически это проявлялось «гнусавостью» голоса, «храпящим» дыханием во сне, заложенностью носа, в отдельных случаях скудным отделяемым из носа серозного или слизистого характера.

Вышеперечисленные изменения со стороны лимфоидной ткани ротоглотки объясняют специфическое изменение голоса («сдавленный», с носовым оттенком), а также заподозрить, на фоне отсутствия эффекта при использовании сосудосуживающих капель, первичную форму ЭБВИ.

Кроме этого, в большинстве случаев – у 86 (92,47%) детей, заболевание начиналось с одновременного увеличения разных групп лимфатических узлов с преимущественным увеличением заднешейных лимфатических узлов в виде «пакетов» – у 26 (27,96%) детей диаметром до 4,4±0,6 см, позади и над кивательной мышцей в ее верхней трети. Наряду с этим, у 56 (60,22%) детей, отмечалось увеличение паховых лимфатических узлов до 2,5±0,9 см в диаметре. Пораженные лимфатические узлы мягкие или слегка уплотненные на ощупь, эластичные, не спаяны между собой, безболезненные, кожа над ними не изменена.

Гепатолиенальный синдром наблюдался абсолютно у всех детей. Увеличение размеров печени (при глубокой пальпации) более общепринятой возрастной нормы при легкой форме болезни было в пределах 2,5±0,7 см у

18 (19,35%) детей, при среднетяжелой форме болезни 3,7±0,9 см – у 30 (32,26%) пациентов, при тяжелой форме болезни 4,9±1,2 см – у 45 (48,39%) детей. Увеличение размеров селезенки (при глубокой пальпации) более общепринятой возрастной нормы при легкой форме болезни было в пределах 3,3±0,5 см у 22 (23,66%) пациентов, при среднетяжелой форме болезни 4,1±0,6 см – у 29 (31,18%) детей, при тяжелой форме болезни 4,5±0,3 см – у 42 (45,16%) пациентов.

Размеры печени более общепринятой возрастной нормы увеличивались с первых дней болезни и к 4–10 дню достигали максимума. При глубокой пальпации край печени закруглен или острый, умеренно-плотный, ровный, безболезненный. Желтушный синдром проявлялся, как правило, в разгар болезни и исчезал параллельно с другими симптомами проявления болезни.

В тоже время частота желтушного синдрома не определялось размерами печени. Уменьшение размеров печени было более медленным, и наблюдалась на 28,7±7,3 день от начала болезни. Увеличение размеров селезенки наблюдалось в первые 3 дня болезни и было одним из ранних симптомов. Максимальные размеры селезенки выявлялись на 4–10 день болезни. Размеры селезенки нормализовались раньше, чем размеры печени, в среднем на 6,7±2,3 день. Заболевание протекало в легкой форме болезни у 7 (7,53%) детей, среднетяжелой форме болезни – у 76 (81,72%) пациентов и тяжелой форме болезни – у 10 (10,75%) детей.

Таким образом, первичная форма ЭБВИ – инфекционный мононуклеоз многоликое, чрезвычайно вариабельное и сложное для диагностики заболевание. Особенности клинической характеристики ведущих синдромов при первичной форме ЭБВИ у детей, связаны с наличием лимфаденопатии, патофизиологическим механизмом развития которой является прямое поражение вирусом лимфатических узлов с развитием воспалительного процесса, а также иммунологических реакций, возникающих в ходе иммунного ответа организма на агента. Несмотря на то, что лимфатические узлы относятся к периферическим органам иммунной системы, они являются основным барьером на пути

специфических патогенных агентов, проникающих в организм. Поэтому при попадании антигена в больших количествах барьерная функция их нарушается и развивается воспалительный процесс генерализованного характера.

Проведенная оценка состояния здоровья у 167 детей с рекуррентными респираторными заболеваниями, в возрасте от 1 лет до 18 лет включительно, позволила установить, что детей преддошкольного возраста (1–3 года) было выявлено 18 (10,78%), дошкольного возраста (3–6 лет) – 93 (55,69%), младшего школьного возраста (7–12 лет) – 38 (22,75%) и подросткового возраста (13–18 лет) – 18 (10,78%). У всех детей были проявления лимфопролиферативного синдрома.

Из анамнеза жизни детей с рекуррентными респираторными заболеваниями установлено, что старт первого эпизода ОРВИ был на первом году жизни, особенно, во втором полугодии в 115 (68,86%) случаях. Максимальная кратность (6–8 раз в год) и длительность (10–14 дней) эпизодов ОРВИ, а также наличие вторичных очагов инфекции в виде аденоидных вегетаций отмечались преимущественно у 91 (54,49%) детей дошкольного возраста (3–6 лет) (начало посещения детского коллектива). Данных факторов не выявлено в группе здоровых детей ($p < 0,05$).

Эпидемиологические исследования позволили установить, что в течение одного года дети с РРЗ имели заболевания верхних дыхательных путей 6,0±2,1 раза, в то время как в группе здоровых детей 1,9±0,8 раза ($p < 0,05$). ОРВИ у детей с рекуррентными респираторными заболеваниями встречались чаще (95 (56,89%)), чем в группе здоровых детей (16 (36,36%), $p < 0,05$).

У детей с РРЗ в 5,7 раз чаще наблюдались разнообразные факторы, способствующие рецидивированию заболеваний по сравнению с группой здоровых детей. У данных детей ведущими факторами развития РРЗ были низкий уровень материально–бытовых условий жизни (67 (40,12%), $p < 0,05$), влияние осенне–зимнего периода (123 (73,65%), $p < 0,05$), нерациональное использование лекарственных препаратов (23 (13,77%), $p < 0,05$), перинатальная отягощенность (111 (66,47%), $p < 0,05$), рахит I–II степени (27 (16,17%), $p < 0,05$), гипотрофия (16 (9,58%), $p < 0,05$), искусственное вскармливание (79 (47,31%), $p < 0,05$),

атопический дерматит (59 (35,33%), $p < 0,05$).

Хронический тонзиллит, как правило, регистрировался у 64 (38,32%) детей школьного возраста и характеризовался в периоде ремиссии наличием субфебрильной температуры (37,3–37,5^{0}С), неприятных ощущений в горле. При осмотре ротоглотки на фоне гиперемии слизистой передних дужек миндалин, небные миндалины были гипертрофированны (I–II степени) с рубцовым изменением, уплотнены, с казеозными массами в лакунах миндалин. При пальпации подчелюстных лимфатических узлов отмечалась их болезненность. Гемограмма: лейкоциты (10,3±1,3×10^9/л), нейтрофильный сдвиг (62,4±3,7%), моноцитопения (4,7±0,4%), ускорение СОЭ (18,3±1,7 мм/час).

У 55 (32,93%) детей младшего школьного возраста с РРЗ и хроническим аденоидитом были разные причины гипертрофии носоглоточных миндалин: аллергические процессы с персистирующими круглогодичными или аллергическими ринитами – у 20 (11,98%) пациентов, наличие в анамнезе лимфатико–гипопластической аномалии конституции – у 13 (7,78%) детей, атопического дерматита – у 26 (15,57%). Аденоидиты сопровождались гипертрофией небных миндалин (II–III степени) и у 43 (25,75%) детей находились в состоянии хронического воспаления с выраженным местным отеком. Аденоидные вегетации сочетались с гипертрофией небных миндалин в 16 (9,58%) пациентов, аденоидит с хроническим синуситом – в 9 (5,39%) случаях. Клиническими проявлениями аденоидита у 55 (32,93%) детей являлись: постоянно выраженное затруднение носового дыхания, гнусавость голоса, неприятный запах изо рта, челюстно–лицевые аномалии. Гемограмма: лейкоциты – 6,4±0,7×10^9/л, нейтрофилы – 51,3±0,4%, СОЭ – 10,9±0,5 мм/час.

Рецидивирующий бронхит у 24 (14,37%) детей, как правило, развивался после перенесенной ОРВИ или после обострения хронической инфекции (тонзиллита, аденоидита). Частота обострений бронхита составляла 4,7±0,3 раза в год. Неполная ремиссия рецидивирующего течения бронхита сопровождалась кратковременным повышением температуры тела (37,5±0,9^{0}С), выраженной головной болью и катаральными явлениями на фоне мало нарушенного общего

состояния, сухим и болезненным кашлем, иногда приступообразного характера, который затем становился влажным с выделением небольшого количества слизи. При аускультации легких, на фоне жесткого дыхания, непостоянно определялись изменчивые по локализации разнокалиберные влажные и сухие хрипы, преимущественно на вдохе. В периоде обострения на обзорной рентгенограмме органов грудной клетки наблюдались изменения в виде сетчатости и усиления прикорневого бронхсосудистого рисунка. Гемограмма характеризовалась легкой степенью гипохромной анемии (Нв 105,7±2,3 г/л), лейкоциты (10,6±1,4×10^9/л), нейтрофиллы (54,6±3,3%), ускорение СОЭ (16,0±3,2 мм/ч).

Формированию хронического фарингита у 20 (11,98%) способствовали тонзиллит, гнойные воспаления придаточных пазух носа, ринит. Клиническая картина хронического фарингита характеризовалась быстрым изменением голоса, ощущением «инородного тела» в горле, умеренными болями при глотании, нередко сухим кашлем. При фарингоскопии отмечались: утолщение и разлитая гиперемия слизистой оболочки глотки с наличием вязкого слизистого или слизисто–гнойного секрета, отечность и утолщение язычка и мягкого неба. Гемограмма характеризовалась легкой степенью гипохромной анемии (Нв 105,4±3,3 г/л), лейкоциты (8,7±2,4×10^9/л), нейтрофиллы (55,6±2,3%), ускорение СОЭ (14,0±3,2 мм/ч).

Хронический ринит у 4 (2,40%) детей развился в результате длительного воздействия неблагоприятных факторов окружающей среды (повышенная запыленность и загазованность атмосферного воздуха), наличия хронического воспалительного процесса в придаточных пазухах носа и аденоидов. Клиническими проявлениями заболевания были постоянные головные боли, снижение обоняния. При риноскопии цвет раковин бледно–розовый, с синюшным оттенком. Гемограмма характеризовалась легкой степенью гипохромной анемией (Нв 102,5±1,3 г/л), лейкоциты (7,3±1,4×10^9/л), нейтрофиллы (51,6±2,3%), ускоренние СОЭ (14,0±3,2 мм/ч).

Качественный анализ показателей биоценоза детей с РРЗ свидетельствует о дисбалансе микрофлоры, или повышенным ростом стафилококков сапрофитных,

эпидермальных у 34 (20,36%) пациентов, в группе контроля – у 10 (11,11%); стрептококков сапрофитных – у 17 (10,18%) ($p < 0,05$); грибов рода Candida, плесневых грибов – у 24 (14,37%), в группе контроля – у 5 (5,56%) ($p < 0,05$); смешанной флорой в сочетании с грибами рода Candida – у 103 (61,68%), в группе контроля – у 18 (20,00%) ($p < 0,05$).

Таким образом, у детей с РРЗ ведущими факторами, которые способствовали обострению и рецидивированию хронических очагов инфекции, явились низкий уровень материально–бытовых условий жизни (40,12%, $p < 0,05$), влияние осенне–зимнего периода (73,65%, $p < 0,05$), нерациональное использование лекарственных препаратов (13,77%, $p < 0,05$), перинатальная отягощенность (66,47%, $p < 0,05$), рахит I–II степени (16,17%, $p < 0,05$), гипотрофия (9,58%, $p < 0,05$), искусственное вскармливание (47,31%, $p < 0,05$), атопический дерматит (35,33%, $p < 0,05$).

Количественно – качественная характеристика микробиоценоза ротоглотки у данных детей отражает полиэтиологичность локального воспалительного процесса с частотой высеваемости стафилококков сапрофитных, эпидермальных (20,36%), стрептококков сапрофитных (10,18%, $p < 0,05$), грибов рода Candida, плесневых грибов (14,37%, $p < 0,05$) и смешанной флорой в сочетании с грибами рода Candida, плесневыми грибами (61,68%, $p < 0,05$), вышесказанное подтверждает факт снижения местного иммунитета у обследованных детей, что соответствует литературным данным [6, 8, 12, 34, 48, 136, 146, 147].

Проведен анализ клинического течения АДВИ (МКБ-10: В 34.0) у 76 детей в возрасте от 1 года до 18 лет включительно. У детей преддошкольного возраста (1–3 года) АДВИ наблюдалось в 15 (19,74%) случаях, у детей дошкольного возраста (3–6 лет) – в 33 (43,42%), младшего школьного возраста (7–12 лет) – в 18 (23,68%) и подросткового возраста (13–18 лет) – в 10 (13,16%).

Госпитализировано в первые сутки болезни – 49 (64,47%) детей, на 2–3-й день – 25 (32,89%) пациентов, позже –2 (2,63%) детей.

Начало болезни у всех детей было острым с подъемом температуры тела до высоких цифр у 53 (69,74%), у остальных (23 (30,26%)) детей – начало болезни с

более умеренным подъемом температуры тела. Постепенное развитие заболевания, последовательное в течение нескольких дней с включением новых симптомов и синдромом болезни позволило заподозрить АДВИ. Кроме того, у всех детей наблюдалось превалирование местных симптомов болезни над общими симптомами, что также свойственно АДВИ [2, 3, 22, 30, 78, 205]. Проявление интоксикации ограничивалось вялостью, адинамией, иногда головной болью у 26 (34,21%) детей.

Особенности клинических проявлений ведущих синдромов характеризовались тем, что в первые 2–3 дня от начала болезни температура тела была выше 38,1^{0}С у 53 (69,74%) детей, ниже 38,0^{0}С – у 23 (30,26%) пациентов. Длительность лихорадки в 6,3±1,0 дней зафиксирована у 25 (32,89%) детей, в 9,5±1,2 дней – у 39 (51,32%), в 12,8±2,7 дней – у 12 (15,79%). В среднем по группе длительность лихорадки составляла 9,5±1,6 дней.

Общий вид больного: сонливость, бледность кожных покровов, потеря интереса к окружающему, одутловатость лица (характерный признак АДВИ) позволял заподозрить болезнь. Наряду с этим у всех детей изменения со стороны ротоглотки с первого дня болезни: слизистая оболочка дужек, миндалин, задней стенки глотки, язычка гиперемированы, отечны (особенно язычок), на задней стенке глотки крупная зернистость – «булыжная мостовая» также подтверждали развитие АДВИ [2, 3, 22, 30, 78, 205].

По частоте встречаемости синдромов выявлены фарингит у 71 (93,42%) ребенка, кашель – у 60 (78,95%) детей, увеличение шейных лимфатических узлов – у 70 (92,11%) пациента, увеличение размеров небных миндалин – у 34 (44,74%) ребенка, налет на небных миндалинах – у 8 (10,53%) детей. Зафиксированы конъюнктивит катаральный – у 23 (30,26%) обследованных, конъюнктивит фолликулярный – у 49 (64,47%) пациента, конъюнктивит пленчатый – у 4 (5,26%) ребенка, увеличение размеров печени больше возрастной нормы – у 45 (59,21%) детей, увеличение размеров селезенки больше возрастной нормы – у 23 (30,26%) пациента.

Постоянным синдромом, возникающим с первых дней болезни у 37

(48,68%) детей, был выраженный катар верхних дыхательных путей (продолжительностью в среднем 18±0,4 дней) с экссудативным характером воспаления слизистой оболочки ротоглотки – у 29 (38,16%) (продолжительностью в среднем 11±0,3 дней). Как при остром, так и при постепенном начале болезни с первого дня болезни у всех детей наблюдался ринит в виде затрудненного носового дыхания, а со 2–3-го дня в виде серозных или слизистых выделений.

Кашель зафиксирован у 33 (43,42%) детей, продолжительностью в среднем до 13±0,5 дней. Осиплость голоса и «лающий кашель» отмечались у 3 (3,95%) пациентов, продолжительностью в среднем до 7±0,2 дней.

При всех формах болезни отмечалось поражение глаз, что является характерной особенностью АДВИ. Степень выраженности была различной, наиболее выражено поражение было при фаринго–конъюнктивальной лихорадке у 39 (51,32%) детей, продолжительностью в среднем до 17±0,6 дней. Фарингит с местной реакцией лимфатических узлов был зафиксирован у 39 (51,32%) пациентов, продолжительностью до 18±0,1 дней. Катарально–фолликулярный конъюнктивит со скудным отделяемым зафиксирован у 49 (64,47%) пациентов, продолжительностью до 17±0,3 дней.

В первые дни развития АДВИ у 13 (17,11%) детей школьного и подросткового периода отмечались боли в животе (эпигастральная или умбиликальная области), продолжительностью до 6±0,1 дней, что требовало консультации детского хирурга. Дети раннего возраста (6 (7,89%)) в течение первых 3–4-х дней зачастую имели диспептические расстройства, продолжительностью до 6±0,3 дней.

Тонзилло–фарингит аденовирусной этиологии, с умеренной температурной реакцией, гиперемией и зернистостью дужек, язычка, задней стенки глотки и тонкими пленчатыми налетами на небных миндалинах наблюдался у 8 (10,53%) детей, продолжительностью в среднем до 21±0,4 дней.

Таким образом, клинические проявления АДВИ у детей в настоящее время характеризуются также значительным полиморфизмом. Типичные проявления АДВИ у детей 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 лимфатических узлов (70 (92,11%)), мезаденита. Однако это затрудняет своевременную и дифференциальную диагностику АДВИ у детей и требует оптимизации клинико–лабораторной диагностики.

Лимфаденопатия при первичной форме ЭБВИ, РРЗ и АДВИ у детей является многофакторным процессом и характеризуется некоторым своеобразием, так как лимфатические узлы принимают непосредственное участие при развитии воспалительных процессов в организме [507]. Важным патофизиологическим механизмом развития лимфаденопатии является прямое инфекционное поражение лимфатических узлов с развитием асептического характера воспаления [22, 74, 92, 507].

Лимфаденопатия шейной области при первичной форме ЭБВИ была выявлена у всех детей. Заболевание, как правило, начиналось с одновременного увеличения лимфатических узлов всех групп. Однако наиболее характерно увеличение лимфатических узлов, которые расположены по заднему краю грудино–сосковой мышцы в виде «цепочки» или «пакета» размером 2,9±1,3 см в диаметре (длительностью в среднем 4,7±1,8 недель) ($p < 0,05$).

При пальпации они были, как правило, множественные эластичные, плотной консистенции, не спаянные между собой, безболезненные, цвет кожи над ними не был изменен. В отдельных случаях (26 (27,96%)) увеличенные лимфатические узлы создавали конгломераты, изменяющие конфигурацию шеи. Это создавало впечатление отека и отмечалось преимущественно у детей дошкольного (3–6 лет) и младшего школьного возраста (7–12 лет). Обратное развитие воспалительного процесса в лимфатических узлах происходило медленно – спустя 4,7±1,8 недель ($p < 0,05$) от начала болезни, когда они достигали нормальных (возрастных) размеров.

Увеличение размеров шейной группы лимфатических узлов у всех больных не соотвествовало степени поражения ротоглотки. Так, значительное увеличение

заднешейных и подчелюстных лимфатических узлов наблюдалось при незначительном поражении ротоглотки (у 26 (27,96%) детей). В тоже время при массивных наложениях на миндалинах отмечалось умеренное увеличение лимфатических узлов (у 40 (43,01%) детей).

При этом увеличеными более возрастной нормы были и переднешейные лимфатические узлы, достигая размеров 2,3±0,8 см в диаметре ($p<0,05$) симметричные с обеих сторон, средней плотности, не спаяны между собой, умеренно болезненные. Значительно реже увеличеными являются подчелюстные лимфатические узлы, и размеры их достигали не более 1,5±0,4 см в диаметре, множественные, при пальпации безболезненные. Обратное развитие лимфатических узлов происходило одновременно с исчезновением признаков заболевания или затягивалось.

Одновременно (у 56 (60,22%) детей) с первых дней болезни наблюдалось постепенное увеличение паховых лимфатических узлов с обеих сторон и максимальных размеров 2,5±0,9 см в диаметре ($p < 0,05$) достигали к 7,2±0,8 дню. Обратная динамика размеров данных лимфатических узлов также была замедленная на протяжении 5,3±0,8 недель ($p < 0,05$). Генерализованное увеличение лимфатических узлов 2,2±0,7 см в диаметре длительностью до 4,3±0,4 недель – самый ранний и типичный признак первичной формы ЭБВИ.

Полиадения – результат гиперплазии лимфоидной ткани в ответ на вирусемию. У 65 (69,89%) детей она была первым симптомом болезни и достигала максимальных размеров спустя 6,9±1,7 дней, по поводу чего родители обращались за медицинской помощью. В остальных случаях одновременно наблюдалось увеличение разных при сохранении лидерства за более выраженным увеличением заднешейных лимфатических узлов. Также отсутсвовала определенная последовательность увеличения разных групп лимфатических узлов. В отдельных случаях отмечалась пастозность вокруг увеличенных узлов клетчатки – у 9 (9,68%) детей.

Кроме того, особенностью болезни явилось не соответствие между увеличением размеров шейной группы лимфатических узлов и признаками

поражения ротоглотки у 49 (52,69%) детей. Значительное увеличение заднешейных подчелюстных лимфатических узлов при наличии ангины в виде катаральной формы – у 22 (23,66%) детей; при массивных налетах на миндалинах – умеренное увеличение размеров лимфатических узлов – у 27 (29,03%) детей.

Лимфаденопатия шейной области при РРЗ у 59 (35,33%) детей дошкольного возраста проявлялась отеком шейных лимфатических узлов, и увеличивалась одновременно с развитием симптомокомплекса болезни. Наиболее чаще были увеличены переднешейные лимфатических узлы, достигая размеров в диаметре 1,9±0,7 см, располагаясь симметрично с обеих сторон, средней плотности, не спаяны между собой. Реже были увеличены заднешейные лимфатические узлы, размеры которых 0,8±0,4 см в диаметре, множественные и при пальпации безболезненные. Обратное развитие их происходило одновременно с исчезновением признаков болезни в течение 2,7±0,1 недели.

АДВИ всех у детей раннего возраста сопровождалось умеренно выраженной генерализованной лимфаденопатией. Увеличение лимфатических узлов происходило также с первых дней болезни. Наиболее чаще и в большей степени были увеличены подчелюстные и заднешейные лимфатические узлы (у 70 (92,11%) детей), изредка мезентериальные (у 4 (5,26%) детей), а у отдельных больных наблюдался мононуклеозоподобный синдром.

При пальпации лимфатические узлы были плотно–эластичной консистенции, подвижные, слегка болезненные. В отдельных случаях увеличение заднешейных лимфатических узлов было настолько выраженным, что даже изменяла конфигурацию шеи. Уменьшение лимфатических узлов наступало спустя 2,1±0,3 недель.

Приоритетные результаты получены в процессе изучения структуры лимфатических узлов при ультразвуковой диагностике. Увеличение лимфатических узлов наблюдалось у всех детей.

При первичной форме ЭБВИ диаметр лимфатических узлов шейной области в среднем составил 2,23±0,7 см, они сохранялись увеличенными в размере до 3,4±0,5 недель; при РРЗ в периоде обострения – 1,43±0,4 см и они сохранялись

увеличенными в размере до 2,5±0,5 недель; при АДВИ – 1,33±0,3 см и они сохранялись увеличенными в размере до 2,23±0,5 недель. Более выраженное увеличение лимфатических узлов шейной области было у детей при первичной форме ЭБВИ по сравнению с детьми, имеющие РРЗ или АДВИ – диаметр больше в 1,6–1,7 раза, а длительность восстановления до нормальных размеров лимфатических узлов в 1,4 и 1,5 раза соответственно.

Наряду с этим при первичной форме ЭБВИ фиксировались увеличенными реже мелкие лимфатические узлы до 0,5±0,02 см в диаметре, преимущественно (16 (17,20%)) у детей преддошкольного возраста; средние лимфатические узлы до 0,7±0,01 см в диаметре – у 11 (11,83%) детей дошкольного возраста; крупные лимфатические узлы до 2,7±0,06 см в диаметре – у 66 (70,97%) детей младшего школьного возраста и подростков. У детей с РРЗ определялись мелкие лимфатические узлы шейной области диаметром до 0,4±0,01 см – у 72 (43,11%) детей дошкольного возраста, средние лимфатические узлы до 0,8±0,03 см в диаметре – у 85 (50,90%) детей младшего школьного возраста, крупные лимфатические узлы до 1,2±0,05 см в диаметре – у 10 (5,99%) подростков. При АДВИ мелкие лимфатические узлы диаметром 0,5±0,03 см выявлялись у 42 (55,26%) детей дошкольного возраста, средние лимфатические узлы до 0,6±0,1 см в диаметре – у 29 (38,16%) детей младшего школьного возраста, крупные лимфатические узлы до 1,5±0,05 см в диаметре – у 5 (6,58%) подростков.

У детей при ЭБВИ, РРЗ и АДВИ морфологические изменения характеризовались неоднородной структурой и различной эхогенностью стромы, что свидетельствует о наличии воспалительного процесса. Это можно рассматривать в качестве маркера неблагоприятного состояния лимфатической системы, обусловленной многочисленными факторами, прежде всего, этиологической причиной заболевания.

Лимфаденопатия шейной области была выявлена у всех детей при первичной форме ЭБВИ, РРЗ и АДВИ. Заболевание, как правило, начиналось с одновременного увеличения лимфатических узлов всех групп. Однако, наиболее

характерно увеличение лимфатических узлов при первичной форме ЭБВИ, заднешейные лимфатические узлы размером до 2,9±1,3 см в диаметре ($p < 0,05$), переднешейные лимфатические узлы размером до 2,3±0,8 см в диаметре ($p < 0,05$), паховые лимфатические узлы размером до 2,5±0,9 см в диаметре ($p < 0,05$), мезентериальные лимфатические узлы размером до 1,1±0,2 см в диаметре ($p < 0,05$), генерализованное увеличение лимфатических узлов размером до 2,2±0,7 см в диаметре длительностью в среднем до 4,3±0,4 недель ($p < 0,05$).

У всех детей с первичной формой ЭБВИ, РРЗ и АДВИ морфологические изменения характеризовались неоднородной структурой и различной эхогенностью стромы, что свидетельствует о наличии воспалительного процесса. Это следует рассматривать в качестве маркера неблагоприятного состояния лимфатической системы, обусловленной многочисленными факторами, в том числе и этиологической причиной заболевания.

Таким образом, у всех детей с первичной формой ЭБВИ, РРЗ и АДВИ характер поражения лимфатических узлов во многом однотипный. Несмотря на этиологический фактор, реакция лимфатических узлов на присутствие различных вирусных агентов в организме имеет неспецифический характер и не определяется тяжестью инфекционного процесса, что затрудняет раннею и дифференциальную диагностику болезни. Однако степень выраженности поражения лимфатических узлов в зависимости от этиологической причины болезни различная, что позволяет на ранних этапах провести качественно диагностику первичной формы ЭБВИ, РРЗ и АДВИ у детей.

В связи с тем, что периферическая кровь является отражением состояния иммунологической реактивности организма, нами изучены гемограммы. Так, с учетом возрастной нормы у детей при первичной форме ЭБВИ содержание лейкоцитов в периферической крови в среднем составило $14,3±4,71×10^9$/л. Характерным для данного заболевания является снижение сегментоядерных нейтрофилов в среднем до 27,4±1,30% ($p < 0,05$) и палочкоядерный сдвиг влево (5,2±0,80%, $p < 0,05$). Лимфоцитоз составил 33,9±2,90%, моноцитоз (15,6±4,40%, $p < 0,05$). Выявлены атипичные мононуклеары (22,6±3,70%, $p<0,05$). Значения

показателя тромбоцитов в среднем составляло 149,3±10,6×10^9/л, показатель СОЭ в среднем составил 16,3±0,13 мм/час.

В периферической крови с учетом возрастной нормы у детей с РРЗ содержание лейкоцитов составило 7,9±1,44×10^9/л, при АДВИ – 8,77±0,86×10^9/л; палочкоядерный сдвиг влево (2,93±0,06%, $p < 0,05$) и (2,53±1,11%, $p < 0,05$) соответственно, сегментоядерных нейтрофилов – 39,3±2,90% и 54,75±5,50% соответственно, лимфоцитов – 43,99±2,80% и 30,24±4,58% соответственно, моноцитов – 9,4±0,76% и 6,98±0,96% соответственно.

Анализ приведенных данных свидетельствует, что у детей при первичной форме ЭБВИ, по сравнению с детьми, имеющими РРЗ и АДВИ, содержание лейкоцитов в периферической крови увеличено в 1,8 и 1,6 раза; лимфомоноцитоз – в 1,3 и 0,9 раза соответственно; наличие атипичных мононуклеаров – в 7,7 и 7,9 раза соответственно ($p < 0,05$).

Таким образом, изучение показателей гемограммы позволило установить большую их лабильность, которая определена различными факторами – прежде всего физиологическими особенностями организма, а также особенностями вирусной инфекции. Лимфоцитоз и моноцитоз в периферической крови у детей при первичной форме ЭБВИ отражает выраженную в большей степени 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 лейкоцитограммы необходимо использовать в качестве маркеров при диагностике на ранних этапах и дифференциальной диагностике вышеуказанных заболеваний.

С целью оценки состояния защитных систем организма у детей и определения наличия инфицированности при первичной форме ЭБВИ, РРЗ и АДВИ изучен ряд показателей общего реактивного потенциала организма.

Нами выявлено, что НЭК превышал физиологический уровень (0,5±0,05 усл. ед.) у детей, имеющих ЭБВИ в 4,1 раза (2,07±0,07 усл. ед., $p < 0,05$), РРЗ – в 1,3 раза (0,67±0,03 усл. ед.) и АДВИ – в 1,9 раза (0,96±0,04 усл. ед.). Это

свидетельствует о наличии у детей с первичной формой ЭБВИ и АДВИ более выраженных метаболических нарушений, связанных с перегрузкой кровотока продуктами интоксикации, воспаления, адсорбцией их на эритроцитах (гемоглобин хуже справляется со своими адсорбционно–транспортными функциями).

Показатель КФП обеспечивается кооперирующим взаимодействием клеток крови, обладающих фагоцитарной функцией. Из числа клеточных элементов белой крови фагоцитарной активностью обладают гранулоциты (палочкоядерные и сегментоядерные нейтрофилы) и агранулоциты, в частности, моноциты.

При ЭБВИ у детей показатель КФП составил (337,1±2,3 усл. ед.) и был ниже физиологического уровня на 28,6% (471,9±12,5 усл. ед.). При РРЗ показатель КФП превышал физиологический уровень на 38,4% (653,5±3,4 усл. ед.), при АДВИ – превышал физиологический уровень на 55,3% (732,7±5,1 усл. ед.). Это позволяет объяснить наличие более выраженного лимфопролиферативного синдрома у детей при ЭБВИ и асептический характер воспалительной реакции при системной лимфаденопатии.

В обеспечении специфического иммунного ответа на внедрение возбудителя большую роль играют агранулоциты – лимфоциты и моноциты. ИЛП – определение общего количества лимфоцитов в периферической крови, а также отношение их удельного веса к общей массе лейкоцитов. Это позволяет выявить способность организма отвечать на антигенное раздражение.

При первичной форме ЭБВИ у детей показатель ИЛП был ниже физиологического уровня в 2 раза (618,0±17,8 усл. ед.) и составил 237,0±8,2 усл. ед. ($p < 0,05$). При РРЗ показатель ИЛП был ниже физиологического уровня на 9,9% (556,8±4,7 усл. ед.). При АДВИ показатель ИЛП был ниже физиологического уровня на 44,8 % (344,8±9,1 усл. ед.).

С целью определения эндогенной интоксикации, особенностей течения болезни, развития специфических осложнений при ЭБВИ, РРЗ и АДВИ у всех детей проведено определение ряда индексов на основании расширенного общего анализа крови.

Доказано, что показатель ЛИИ при первичной форме ЭБВИ был снижен практически в 3 раза (0,52±0,03 усл. ед., $p < 0,05$), при РРЗ практически в 4 раза (0,40±0,05 усл. ед., $p < 0,05$) по сравнению с показателями контрольной группы детей (1,5±0,5 усл. ед.). Индекс ЛИИ при АДВИ сохранялся на физиологическом уровне (1,49±0,07 усл .ед.), что отражает наличие асептического характера воспалительного процесса в организме у всех детей.

Изменения показателя ЛИИ у детей при первичной форме ЭБВИ и РРЗ свидетельствует о развитии общей воспалительной реакции организма и эндогенной интоксикации различной степени выраженности уже в ранние сроки заболевания. Снижение показателя ЛИИ ниже физиологического уровня с одной стороны – следствие нейтропении, с другой стороны – результат лимфоцитоза, моноцитоза. Поэтому низкий уровень показателя ЛИИ в периферической крови позволяет оценить наличие эндогенной интоксикаци у детей с первичной формой ЭБВИ и РРЗ.

Индекс ЛИИм при первичной форме ЭБВИ, РРЗ и АДВИ был в пределах физиологической нормы и практически соответствовал показателю условно здоровых детей. Данный индекс более приемлем и достоверен, так как использует соотношение уровня всех клеток крови, повышающегося и снижающегося характера при воспалительных заболеваниях без каких–либо дополнительных коэффициентов, что объективно отражает суть происходящих процессов. Этот индекс достовернее ЛИИ и позволяет следить за степенью эндегенной интоксикации, эффективностью проводимой терапии [192].

Показатель реактивного ответа нейтрофилов (РОН) у детей при первичной форме ЭБВИ указывает на компенсирование эндогенной интоксикации. Показатель РОН у детей с первичной формой ЭБВИ превышали в 1,7 раза (1,19±0,04 усл. ед.) физиологический уровень (0,71±0,07 усл. ед.), у детей с РРЗ – в 2,9 раза (2,04±0,02 усл. ед., $p < 0,05$), у детей с АДВИ – в 1,9 раза (1,33±0,05 усл. ед.).

Показатель индекса резистентности организма (ИРО) у детей при первичной форме ЭБВИ был снижен в 2,5 раза (27,5±2,4 усл. ед., $p < 0,05$), при

РРЗ – в 3,0 раза (19,75±3,1 усл. ед., $p < 0,05$), при АДВИ – в 10,0 раз (5,88±1,7 усл. ед., $p < 0,05$). Снижение уровня показателя ИРО ниже физиологического уровня (75±25,0 усл. ед.) указывает на возможность развития осложнений чаще, вирусно-бактериального характера, который особенно выражен у детей с АДВИ.

Показатель ИСЛК не зависит от общего количества лейкоцитов в периферической крови и отражает активность воспалительного процесса, а также степень нарушения иммунологической реактивности. У всех обследованных детей уровень показателя ИСЛК ниже физиологического (1,96±0,56 усл. ед.) уровня. Так, у детей с первичной формой ЭБВИ он был снижен практически в 3,0 раза (0,48±0,06 усл. ед., $p < 0,05$), у детей с РРЗ – в 2,5 раза (0,78±0,09 усл. ед., $p < 0,05$), у детей с АДВИ – на 24,0% (1,49±0,11 усл. ед.), что подтверждает отсутствие бактериальных осложнений.

Показатель ИЛГ у детей при первичной форме ЭБВИ был выше физиологического (4,56±0,37 усл. ед.) уровня практически в 2,0 раза (9,68±0,08 усл. ед., $p < 0,05$). У детей при РРЗ показатель ИЛГ был выше более чем в 2,0 раза (9,92±0,10 усл. ед., $p < 0,05$), у детей при АДВИ (5,05±0,06 усл. ед.) практически соответствовал группе условно здоровых детей. Снижение показателя свидетельствует об интоксикации продуктами аутолиза, повышение показателя – об интоксикации инфекционного характера.

Показатель индекса соотношение лейкоцитов и СОЭ (ИЛСОЭ) у детей при первичной форме ЭБВИ превышал физиологический (1,87±0,76 усл. ед.) уровень практически на 30% (2,33±0,04 усл. ед.). У детей с РРЗ данный индекс был ниже в 2,0 раза (0,69±0,05 усл. ед., $p < 0,05$). У детей при АДВИ этот показатель был практически на физиологическом уровне (1,11±0,07 усл. ед.). По показателям ИЛСОЭ можно судить о наличии интоксикации, связанной с инфекционным (снижение ИЛСОЭ) или аутоиммунным (повышение ИЛСОЭ) процессом.

При изучении особенностей интегральных индексов эндогенной интоксикации у детей выявлено, что показатель ИГ превышал физиологический уровень (0,3±0,5 усл. ед.) у детей при первичной форме ЭБВИ в 4,1 раза (1,24±0,03 усл. ед., $p < 0,05$), у детей при РРЗ – в 4,0 раза (1,2±0,02 усл. ед.,

$p < 0,05$), у детей при АДВИ – в 1,8 раза (0,55±0,01 усл. ед.). Повышение ИГ отражает наличие лимфоцитоза и подтверждает наличие воспалительного процесса вирусной этиологии.

Показатель ИК у всех обследованных детей имел тенденцию к уменьшению физиологического уровеня (1,80±0,46 усл. ед.). Так у детей при первичной форме ЭБВИ этот показатель был ниже в 1,8 раза (1,03±0,02 усл. ед.) и у детей с РРЗ (1,00±0,03 усл. ед.). У детей с АДВИ он соответствовал уровню (1,98±0,05 усл. ед.) условно здоровых детей. Понижение уровня показателя ИК подтверждает наличие аутоиммунного воспалительного процесса в легкой форме.

Показатель ЯИЭ у всех обследованных детей превышал физиологический уровень (0,05±0,08 усл. ед.). Наиболее выраженное повышение выявлено у детей при первичной форме ЭБВИ в 30 раз (1,58±0,04 усл. ед., $p < 0,05$). У детей при РРЗ повышение показателя ЯИЭ было в 7,6 раз (0,38±0,02 усл. ед., $p < 0,05$), у детей при АДВИ – в 5,5 раз (0,27±0,03 усл. ед., $p < 0,05$), что подтверждает более выраженное изменение гемограммы у детей с первичной формой ЭБВИ. Поэтому показатель ЯИЭ позволил оценить состояние у данных больных как тяжелое, несмотря на наличие у отдельных детей удовлетворительного (мнимого и ошибочного) самочувствия.

Следовательно, комплексная оценка показателей интегральных индексов интоксикации у детей свидетельствует о наличии неспецифической и специфической эндогенной интоксикации у всех детей с первичной формой ЭБВИ, РРЗ и АДВИ. Однако наиболее выраженой интоксикация наблюдалась у детей с первичной формой ЭБВИ.

Таким образом, использование интегральных математических показателей лейкоцитарной формулы периферической крови расширяет возможности получения достаточной информации о состоянии общего реактивного потенциала организма и иммунологической реактивности у детей при вирусных инфекциях различной этиологии, в частности, первичной форме ЭБВИ, РРЗ и АДВИ.

Рекомендуем использовать врачам, в практическом здравоохранении, интегральные математические показатели лейкоцитарной формулы

периферической крови, для оптимизации своевременной профилактики, диагностики и дифференциальной диагностики на ранних этапах заболеваний соматического и инфекционно–воспалительного характера.

Исследование иммунного статуса у всех детей при первичной форме ЭБВИ, РРЗ и АДВИ позволило установить некоторые особенности в различных звеньях иммунитета.

Повышение содержания Т–лимфоцитов периферической крови наблюдалось у всех детей. Так, у детей при первичной форме ЭБВИ их количество было выше показателя (49,5±3,11%) контрольной группы детей на 34,7% (66,72±5,3%), при РРЗ – на 12,7% (55,8±2,7%), при АДВИ – на 8,7% (53,81±1,9%).

Наряду с этим выявлена разнонаправленность изменений Т–клеточного звена иммунитета. Так содержание зрелых CD3+ у детей при первичной форме ЭБВИ превышало физиологический (62,75±1,75%) уровень на 8,9% (68,36±0,8%). У детей при РРЗ содержание зрелых CD3+ снижено на 10,1% (56,52±0,3%). У детей при АДВИ содержание зрелых CD3+ сохранено на физиологическом уровне (60,23±0,59%).

При определении иммунофенотипа лимфоцитов было установлено повышение содержания CD4+ клеток (хелперы, «помошники») и CD8+ клеток (супрессоры) в сравнении с контрольной группы детей (35,0±2,5%) и (22,5±0,35%) соответственно. Так у детей при первичной форме ЭБВИ отмечено повышение на 36,7% (47,87±2,0%) и 20,0% (26,02±0,1%) соответственно. У детей при РРЗ выявлено повышение на 13,5% (39,75±0,4%) и на 13,1% (25,45±0,1%) соответственно. У детей при АДВИ отмечено повышение на 29,0% (45,16±0,21%) и на 7,5% (24,19±0,19%) соответственно.

Увеличение индекса иммунорегуляции CD4+/CD8+, как правило, проявляется при увеличенной активности процесса, поэтому увеличение индекса иммунорегуляции при первичной форме ЭБВИ следует расценить как состояние гиперактивности.

Кроме того, наблюдается повышение ответственных за противовирусный

иммунитет CD16+ лимфоцитов (NK-клеток), клеток – эффекторов в сравнении с группой условно здоровых детей (9,0±0,4%). Так, у детей при первичной форме ЭБВИ отмечено повышение на 40% (13,28±0,1%), при РРЗ – на 28% (12,86±0,1%), при АДВИ – на 10% (10,8±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.

В сравнении с показателем IgA (1,03±0,09 г/л) контрольной группы детей, в остром периоде болезни в периферической крови у детей при первичной форме ЭБВИ превышало содержание на 66% (1,71±0,12 г/л), при РРЗ – на 14,5% (1,18±0,09 г/л), при АДВИ – на 20,3% (1,24±0,06 г/л).

В сравнении с показателем IgM (1,16±0,10 г/л) контрольной группы детей, в остром периоде болезни в периферической крови у детей при первичной форме ЭБВИ превышало содержание на 64,6% (1,91±0,16 г/л), при АДВИ – на 44,8% (1,68±0,11 г/л), при РРЗ сохранялся на физиологическом уровне (0,95±0,03 г/л).

В сравнении с показателем IgG (8,94±0,69 г/л) контрольной группы детей, в остром периоде болезни в периферической крови у детей при первичной форме ЭБВИ превышало содержание на 42,3% (12,73±0,91 г/л), при РРЗ и при АДВИ сохранялся на физиологическом уровне (7,98±0,19 г/л) и (9,26±0,24 г/л) соответственно.

Содержание IgM в периферической крови у детей при РРЗ, а также IgG как при РРЗ, так и при АДВИ сохранялся на физиологическом уровне. Это можно объяснить наличием иммунологической депрессией 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.

Для каждого периода развития ЭБВИ характерен «соответствующий набор» антител к разным белкам вируса. Совокупность трех классов антител (IgM_{VCA}, IgG_{VCA}, IgG_{EBNA}) отражает серологический профиль Эпштейна-Барр вируса, который является типичным для соответствующей фазы инфекционного процесса: инкубация – острый период – реконвалесценция – перенесенная инфекция.

Кроме того, установлено, что у 10 (10,75%) детей и у 4 (4,30%) подростков ЭБВИ была в периоде очень ранней первичной инфекции, о чем свидетельствует серологический профиль IgM_{VCA} / IgG_{VCA} / IgG_{EBNA}: + / − / −.

Ранней первичной инфекции у 43 (46,24%) детей и у 17 (18,27%) подростков соответствовал профиль IgM_{VCA} / IgG_{VCA} / IgG_{EBNA}: + / + / −.

Периоду позднего первичного инфицирования у 7 (7,53%) детей и у 3 (3,23%) подростков соответствовал профиль IgM_{VCA} / IgG_{VCA} / IgG_{EBNA}: + /+ / +.

Ранняя past-инфекция выявлена у 6 (6,45%) детей и у 3 (3,23%) подростков: IgM_{VCA} / IgG_{VCA} / IgG_{EBNA}: −/ + / +.

Репликативная активность вируса Эпштейна–Барр выявлена методом ПЦР в плазме крови у 41 (65,08%) ребенка 7–11 лет и у 17 (65,38%) подростков 12–18 лет; в слюне – соответственно в 58 (92,06%) и в 24 (92,31%) случаях.

Таким образом, у всех детей по клинико-лабораторным данным наблюдалась острая ЭБВИ в периоде ранней первичной инфекции и поздней первичной инфекции в виде инфекционного мононуклеоза. Выявленные нарушения в иммунной системе указывают на необходимость иммунологического мониторинга таких пациентов.

Объективная оценка состояния общего реактивного потенциала организма и иммунологической реактивности организма детей при развитии заболеваний с лимфопролиферативным синдромом в виде первичной формы ЭБВИ, РРЗ, АДВИ основывается на показателях клеточного (CD3+, CD4+, CD8+, CD4+/CD8+) и гуморального (IgA, IgM, IgG) иммунитета; общего реактивного потенциала организма (НЭК, КФП, ИЛП, АНО); индексов расширенной гемограммы (ЛИИ, РОН, ИРО, ИСЛК, ИЛГ, ИЛСОЭ, ИК, ЯИЭ), что дает возможность избежать

ошибок на ранних этапах диагностики и дифференциальной диагностики заболевания и прогнозировать развитие осложнений у детей. Эти показатели являются исходными данными для прогностической модели.

Прямая корреляционная связь умеренной силы выявлена у показателя:

клеточного иммунитета CD3+ с показателями клеточного иммунитета CD4+ (r = 0,39) и CD8+ (r = 0,34); с показателями гуморального иммунитета (сывороточного) IgM (r = 0,37) и IgG (r = 0,48); с показателями общего реактивного потенциала организма КФП (r = 0,57) и ИЛП (r = 0,35); с показателями индексов расширенной гемограммы ИСЛК (r = 0,36) и ИЛГ (r = 0,46);

клеточного иммунитета CD4+ с показателем гуморального иммунитета (сывороточного) IgM (r = 0,35);

клеточного иммунитета CD8+ с показателем общего реактивного потенциала организма КФП (r = 0,31); с показателем индекса расширенной гемограммы ИЛСОЭ (r = 0,31).

гуморального иммунитета (сывороточного) IgA с показателями индексов расширенной гемограммы ЛИИ (r = 0,59) и РОН (r = 0,37).

гуморального иммунитета (сывороточного) IgM с показателем гуморального иммунитета (сывороточного) IgG (r = 0,33); с показателем общего реактивного потенциала организма КФП (r = 0,49); с показателем индекса расширенной гемограммы ЛИИ (r = 0,38); с размерами пораженных лимфатических узлов (r = 0,49);

гуморального иммунитета (сывороточного) IgG с показателем общего реактивного потенциала организма КФП (r = 0,34); с показателями индексов расширенной гемограммы ЛИИ (r = 0,37), РОН (r = 0,31) и ЯИЭ (r = 0,40);

общего реактивного потенциала организма НЭК с показателем общего реактивного потенциала организма ИЛП (r = 0,33) и с показателем индекса расширенной гемограммы ЛИИ (r = 0,44);

общего реактивного потенциала организма КФП с показателями индекса расширенной гемограммы ЛИИ (r = 0,44), РОН (r = 0,32) и ИЛСОЭ (r = 0,49);

общего реактивного потенциала организма ИЛП с показателем индекса расширенной гемограммы ИРО (r = 0,4);

общего реактивного потенциала организма АНО с показателем индекса расширенной гемограммы ЛИИ (r = 0,69);

индекса расширенной гемограммы ЛИИ с показателями индексов расширенной гемограммы ИСЛК (r = 0,36), ИЛСОЭ (r = 0,53) и ЯИЭ (r = 0,53);

индекса расширенной гемограммы РОН с показателями индексов расширенной гемограммы ИСЛК (r = 0,34), ИЛСОЭ (r = 0,67) и ЯИЭ (r = 0,53);

индекса расширенной гемограммы ИРО с показателями индексов расширенной гемограммы ИСЛК (r = 0,30), ИЛСОЭ (r = 0,49) и ЯИЭ (r = 0,63);

индекса расширенной гемограммы ИСЛК с показателями индексов расширенной гемограммы ИЛСОЭ (r = 0,50), ИК (r = 0,77) и ЯИЭ (r = 0,63);

индекса расширенной гемограммы ИЛГ с показателем индекса расширенной гемограммы ЯИЭ (r = 0,53);

индекса расширенной гемограммы ИЛСОЭ с показателями индексов расширенной гемограммы ИК (r = 0,53) и ЯИЭ (r = 0,58).

Обратная корреляционная взаимосвязь умеренной силы наблюдалась между показателем:

клеточного иммунитета CD4+ с показателем клеточного иммунитета CD8+ (r = –0,41); и показателем индекса расширенной гемограммы ИЛГ (r = –0,61);

клеточного иммунитета CD8+ с показателем гуморального иммунитета (сывороточного) IgM (r = –0,30);

гуморального иммунитета (сывороточного) IgA с показателем индекса расширенной гемограммы ИЛГ (r = –0,31);

гуморального иммунитета (сывороточного) IgM с показателем индекса общего реактивного потенциала организма ИЛП (r = –0,34); с показателем индекса расширенной гемограммы ИК (r = –0,60);

гуморального иммунитета (сывороточного) IgG с показателями индексов общего реактивного потенциала организма НЭК (r = –0,30) и ИЛП (r = –0,36); с показателем индекса расширенной гемограммы ИРО (r = –0,39);

индекса расширенной гемограммы АНО с показателем индекса расширенной гемограммы ИРО (r = –0,32).

Корреляционный анализ позволил также установить «вклад» каждого фактора в формирование других показателей расширенной гемограммы периферической крови у детей, угрожаемых по развитию заболевания с лимфопролиферативным синдромом.

Расчитанные коэффициенты детерминации отражают участие всех факторов в формировании общего реактивного потенциала организма, клеточного и гуморального звена иммунитета, а также индексов расширенной гемограммы у детей при заболеваниях с лимфопролиферативным синдромом. Среди факторов определяющее значение имели показатели:

клеточного звена иммунитета CD3+ с показателями клеточного звена иммунитета CD4+ (D = 9,0–15,7%) и CD8+ (D = 9,0–9,6%); с показателями гуморального иммунитета (сывороточного) IgM (D = 9,0–11,6%) и с IgG (D = 9,0–13,1%); с показателями общего реактивного потенциала организма НЭК (D = 9,0–19,8%), КФП (D = 9,0–19,6%) и ИЛП (D = 9,0–10,9%); с показателями индексов расширенной гемограммы РОН (D = 9,0–9,6%), ИРО (D = 9,0–17,6%), ИЛГ (D = 9,0–9,8%);

клеточного звена иммунитета CD4+ с показателем клеточного звена иммунитета CD8+ (D = 9,0%); с показателями общего реактивного потенциала организма НЭК (D = 9,0–12,5%) и КФП (D = 9,0– 33,6%);

клеточного звена иммунитета CD8+ с показателем гуморального иммунитета (сывороточного) IgM (D = 9,0– 27,0%);

гуморального иммунитета (сывороточного) IgA с показателем гуморального иммунитета (сывороточного) IgG (D = 9,0–15,2%); с показателеям общего реактивного потенциала организма КПФ (D = 9,0–13,1%);

гуморального иммунитета (сывороточного) IgM с показателем гуморального иммунитета (сывороточного) IgG (D = 9,0–24,0%); с показателями общего реактивного потенциала организма НЭК (D = 9,0–9,6%) и ИЛП (D = 9,0– 17,1%); с показателем индекса расширенной гемограммы РОН

(D = 9,0–17,2%);

гуморального иммунитета (сывороточного) IgG с показателями общего реактивного потенциала организма НЭК (D = 9,0–12,3%) и ИЛП (D = 9,0%); с показателем индекса расширенной гемограммы РОН (D = 9,0–13,1%);

общего реактивного потенциала организма НЭК с показателями общего реактивного потенциала организма КФП (D = 9,0–31,5%) и ИЛП (D = 9,0– 29,0%); с показателем индекса расширенной гемограммы РОН (D = 9,0–9,6%);

общего реактивного потенциала организма КФП с показателями общего реактивного потенциала организма ИЛП (D = 9,0–13,1%) и АНО (D = 9,0–9,6%);

общего реактивного потенциала организма ИЛП с показателями индексов расширенной гемограммы РОН (D = 9,0–42,7%) и ИРО (D = 9,0–11,7%);

общего реактивного потенциала организма АНО с показателями индексов расширенной гемограммы ЛИИ (D = 9,0%) и ИЛГ (D = 9,0–16,7%);

индекса расширенной гемограммы ЛИИ с показателями индексов расширенной гемограммы ИРО (D = 9,0–19,0%) и ИЛСОЭ (D = 9,0–15,2%);

индекса расширенной гемограммы РОН с показателем индекса расширенной гемограммы ИРО (D = 9,0–9,6%);

индекса расширенной гемограммы ИРО с показателем индекса расширенной гемограммы ИЛГ (D = 9,0–10,3%), то есть связь между показателями была средний силы. Остальные показатели имели малую силу связи (D ≤ 9,0).

Таким образом, рассчитанные коэффициенты детерминации отражают участие всех факторов в формировании общего реактивного потенциала организма (НЭК, КФП, ИЛП, АНО), клеточного (CD3+, CD4+, CD8+) и гуморального (IgA, IgM, IgG) звеньев иммунитета, а также индексов расширенной гемограммы (ЛИИ, РОН, ИРО, ИЛГ, ИЛСОЭ) у детей, угрожаемых по развитию заболеваний с лимфопролиферативным синдромом.

Для разработки критериев прогнозирования риска развития заболеваний с лимфопролиферативным синдромом у детей применен байесовский метод и последовательный анализ Вальда с расчетом меры Кульбака I(Xi). По каждому

фактору был рассчитан коэффициент относительного правдоподобия (К) и прогностический коэффициент (ПК). Объединение в единую систему факторов, достоверно влияющих на развитие заболеваний с лимопролиферативным синдромом у детей, позволило их ранжировать и определить, как критерии прогнозирования риска развития первичной формы ЭБВИ, РРЗ и АДВИ. Значимость каждого фактора для прогноза определяется количеством баллов.

Установлено, что развитию у детей заболеваний с лимфопролиферативным синдромом способствуют такие материнские факторы, как юный или зрелый возраст беременных (ПК 11,78 и ПК 10,33 соответственно), гестационные анемии (ПК 11,19), гестозы (ПК 11,24), повторная беременность (ПК 7,99), экстрагенитальные заболевания (ПК 8,89) и ОРВИ (ПК 6,38) во время беременности, оперативное родоразрешение (ПК 5,71) ($p < 0,05$). Выявлено, что некоторые из перинатальных и неонатальных факторов: такие, как гипоксия плода (ПК 10,29), недоношенность I–II степени (ПК 8,48), низкая, или, напротив, высокая масса тела при рождении (ПК 5,68 и ПК 4,56 соответственно) ($p < 0,05$) – также являются предикторами заболеваний с лимфопролиферативным синдромом. Кроме того, неонатальная желтуха, низкая оценка по шкале Апгар – могут быть предикторами заболеваний с лимфопролиферативным синдромом.

После завершения анализа информативности и прогностической значимости факторов риска разрабатывались прогностическая шкала и критерии степени риска РР и ПР риска развития заболевания с лимфопролиферативным синдромом – вероятность высокого (> 75%), среднего (50–75%) и низкого (< 50%).

Сумма баллов соотносится с вероятностью риска развития у детей при первичной форме ЭБВИ, РРЗ и АДВИ для каждого ребенка: высокой (> 75%) 70–93 баллов, средней (50–75%) – 69–45 баллов и низкой (< 50%) – менее 45 баллов. Высокий риск (неблагоприятный прогноз) определяется у детей с интегральным ПК 8–15 (9 и более баллов); средний – от 7 до 4 (5–8 баллов); низкий – менее 4 (менее 3 баллов).

Таким образом, формированию лимфопролиферативного синдрома у детей при первичной форме ЭБВИ, РРЗ и АДВИ способствовали следующие факторы:

соматические заболевания матерей, перенесенные ОРВИ матерями во время беременности, ранние и поздние гестозы, перенесенные анемии во время беременности, возраст беременных (менее 18 лет и более 30 лет), внутриутробная гипоксия плода, вес ребенка ≤ 2500 грамм и ≥ 4000 грамм, неонатальная желтуха, менее 4–6 баллов по шкале Апгар, наличие лимфатически узлов ≥1,0 см ($p<0,05$).

У большинства детей (276 (82,14%), $p < 0,05$), имеющих заболевания с лимфопролиферативным синдромом, наблюдается наличие перинатальных и неонатальных факторов, что можно рассматривать в качестве предикторов риска развития заболеваний с лимфопролиферативным синдромом.

Для выявления дополнительных критериев прогнозирования риска развития заболеваний с лимопролиферативным синдромом было проанализировано значение показателей общего реактивного потенциала (КФП, ИЛП, НЭК, ЛИИ).

С целью определения адекватности моделей прогнозирования использовали ROC–анализ (ROC – Receiver Operating Characteristic) с построением соответствующих кривых и расчётом показателя площади под кривыми (AUROC, area under the ROC–curve). ROC–кривые представляют собою график зависимости истинно положительных от ложноположительных решений, получаемых при оценке результатов исследования.

При анализе ROC–кривых придерживались следующего принципа: чем ближе к левому верхнему углу координатной сетки расположена кривая, тем выше информативность исследуемого метода диагностики или лучше качество системы отображения данных. Если кривая прилежит к диагонали (или совпадает с ней), то информативность метода ничтожна. Необходимо отметить, в качестве истинно положительных решений может выступать критерий «чувствительность», а в качестве ложноположительного – критерии «1 – специфичность. В качестве оптимальных порогов отсечения были выбраны значения ROC–кривой, обладающие максимальной суммой чувствительности (Se) и специфичности (Sp). Качество построенных моделей оценивали по их чувствительности и специфичности, рассчитывали 95% ДИ показателей.

Средняя концентрация КФП 337,1±2,3 усл. ед. снижена на 27,6% у детей

при ЭБВИ статистически значимо. По результату проведенного ROC–анализа установлено, что уже при уровне КФП – 337,1±2,3 усл. ед. в 71,4% случаев существует риск развития первичной формы ЭБВИ с лимфопролиферативным синдромом. (Se = 67%, Sr = 69%).

У детей при РРЗ и АДВИ коэффициент КФП превышал уровень условно здоровых детей на 38,4% и 55,2% и составил 653,5±3,4 усл. ед. и 732,7±5,1 усл. ед. соответственно ($p < 0,05$). По результату проведенного ROC–анализа установлено, что уже при уровне КФП – 653,5 усл. ед. в 82,3% случаев существует риск развития РРЗ (Se = 74,9%, Sp = 78,4%) и при уровне КФП – 732,7 усл. ед. в 92,2% – АДВИ тонзилярная форма с лимфопролиферативным синдромом (Se = 84%, Sp = 88%).

Средняя концентрация ИЛП 237,0±8,2 усл. ед. при первичной форме ЭБВИ снижена на 61,1% по сравнению с показателями здоровых детей (618,0±17,8 усл. ед., $p < 0,05$), что также отражает наличие риск развития заболевания с лимфопролиферативным синдромом (Se = 59%, Sr = 61%).

У детей при РРЗ и АДВИ коэффициент ИЛП был снижен по сравнению с показателями контрольной группы детей на 10,1% и 44,2% и составил 556,8±4,7 усл. ед. и 344,8±9,1 усл. ед. ($p < 0,05$) (Se = 77%, Sp = 84%). По результату проведенного ROC–анализа установлено, что уже при уровне ИЛП – 237,0±8,2 усл. ед. и 344,8±9,1 усл. ед. в 89% и 83% случаев существует риск развития заболевания с лимфопролиферативным синдромом (Se = 48%, Sp = 65%).

Средняя концентрация НЭК в периферической крови при первичной форме ЭБВИ у детей составила 2,07±0,07 усл. ед. и превышала физиологический уровень на 314% (Se = 97%, Sr = 83%) ($p < 0,05$), при РРЗ превышала физиологический уровень на 34% (0,67±0,03 усл. ед., $p < 0,05$), (Se = 77%, Sp = 82%), при АДВИ превышала физиологический уровень на 92% (0,96±0,04 усл. ед., $p < 0,05$) (Se = 97%, Sr = 88%).

Таким образом, по результату проведенного ROC–анализа установлено, что при уровне НЭК 0,67±0,03 усл. ед. в 83% случаев существует риск развития

заболевания с лимфопролиферативным синдромом.

Средняя концентрация ЛИИ у детей 1–18 лет при первичной форме ЭБВИ 0,52±0,03 усл.ед. в контрольной группе – от 0,62±0,09 усл. ед. до 1,6±0,5 усл. ед.; при РРЗ – 0,40±0,05 усл. ед.; при АДВИ – 1,49±0,07 усл. ед. ($p < 0,05$).

По результату проведенного ROC–анализа выявлено, что при уровне ЛИИ 0,52±0,03 усл.ед. при первичной форме ЭБВИ, в 64% существует риск развития заболевания с лимфопролиферативным синдромом (Se = 37%, Sp = 53%), при РРЗ, в 49% существует риск развития заболевания с лимфопролиферативным синдромом (Se = 52%, Sp = 76%), при АДВИ, в 98% существует риск развития заболевания с лимфопролиферативным синдромом (Se = 97%, Sp = 96%).

Таким образом, у детей при первичной форме ЭБВИ, РРЗ и АДВИ уровень КФП 337,1±2,3 усл. ед.; ИЛП – 237,0±8,2 усл. ед.; НЭК – 0,67±0,03 усл. ед.; ЛИИ – 0,40±0,05 усл.ед., можно считать дополнительными критериями прогнозирования риска развития заболевания с лимфопролиферативным синдромом.

Индивидуальный риск развития заболевания также определялся показателем отношения шансов представлен в виде отношения шансов (ОШ) И 95% доверительного интервала (ДИ); при ОШ более 1,0 шансы возрастают, при ОШ менее 1,0 – убывают. При первичной форме ЭБВИ у детей по сравнению с пациентами, которые имеют РРЗ шансы развития лимфопролиферативного синдрома возрастают (ОШ = 3,87 против 2,53 и 2,47 соответственно).

Таким образом, на основании полученных результатов нами разработаны критерии прогнозирования индивидуального риска развития заболеваний с лимфопролиферативным синдромом, основными параметрами которых являются выявленные в ходе исследования значимые факторы риска.

Анализ концентрации ИФН-α в сыворотке крови у детей сравниваемых групп показал, что при всех изучаемых формах вирусных инфекций показатель достоверно снижался относительно показателя (12,36±2,72 пг/мл) группы здоровых детей. Так, максимальное снижение данного показателя – более, чем в четверо – наблюдалось при первичной форме ЭБВИ и составляло 2,93±0,87 пг/мл ($p < 0,05$). У детей с РРЗ показатель ИФН-α был снижен в 3,6 раза и составил

3,40±0,48 пг/мл ($p < 0,05$). Тогда как при АДВИ наблюдалось снижение концентрации данного показателя в 2,3 раза до 5,30±0,94 пг/мл ($p < 0,05$).

Аналогичная тенденция существенного снижения показателя ИФН-γ отмечается у детей с вирусными инфекциями в сочетании с лимфопролиферативным синдромом. При этом, по сравнению с показателем (42,17±3,61 пг/мл) группы здоровых детей, у пациентов с первичной формой ЭБВИ и в группе с АДВИ он был снижен в 3,0 раза (13,18±2,11 и 14,05±2,99 пг/мл соответственно, $p < 0,05$), а в группе с РРЗ – в 2,5 раза (16,75±2,73 пг/мл, $p < 0,05$).

Таким образом, согласно вышеприведенным данным, состояние противовирусного потенциала при первичной форме ЭБВИ, РРЗ и АДВИ инфекции характеризовалось снижением в сыворотке крови содержания ИФН-α на 76,2%, 72,4% и 57,1% соответственно, а также ИФН-γ на 68,7%, 60,3% и 66,7% соответственно, по сравнению с физиологическим уровнем ($p < 0,05$). Полученные данные свидетельствуют о снижение противовирусной защиты организма детей с вирусными инфекциями в сочетании с лимфопролиферативным синдромом.

Исследование уровня провоспалительных интерлейкинов (ИЛ-1β, ИЛ-6) и противовоспалительного интерлейкина (ИЛ-10) позволило оценить степень тяжести патологического процесса у детей с первичной формой ЭБВИ, РРЗ и АДВИ.

В отличие от показателей интерферонового статуса, содержание интерлейкинов в группах детей с вирусными инфекциями в сочетании с лимфопролиферативным синдромом значительно превышало аналогичные показатели в группе здоровых детей.

Так, уровень ИЛ-1β у детей с первичной формой ЭБВИ и с РРЗ более, чем вдвое (26,08±2,44 и 24,94±1,62 пг/мл, соответственно, $p < 0,05$) превышал показатель для здоровых детей (11,34±1,38 пг/мл). У детей с АДВИ имело место полуторакратное превышение среднего значения физиологической нормы (17,01±1,88 пг/мл).

Что касается ИЛ-6, то данный показатель был максимальным при

первичной форме ЭБВИ в 4,4 раза (21,47±3,12 пг/мл, $p < 0,05$) превышал среднее значение в группе здоровых детей (4,88±1,61 пг/мл). У детей с РРЗ средние концентрации данного интерлейкина в 3 раза (14,64±2,92 пг/мл, $p < 0,05$) и при АДВИ – в 2,5 раза (12,20±1,23 пг/мл, $p < 0,05$) превышали уровень данного показателя в группе здоровых детей (4,88±1,61 пг/мл).

Что касается ИЛ-10, то этот показатель был максимальным при первичной форме ЭБВИ в 1,7 раза (4,25±0,13 пг/мл) превышал среднее значение в группе здоровых детей (2,46±0,22 пг/мл). У детей с РРЗ и АДВИ средние концентрации данного интерлейкина были в пределах среднего значения физиологической нормы (2,89±0,15 и 2,61±0,11 пг/мл, соответственно).

Таким образом, выявленное увеличение содержания в сыворотке крови интерлейкинов ИЛ-1β, ИЛ-6 и ИЛ-10 у детей с вирусными инфекциями в сочетании с лимфопролиферативным синдромом указывало на наиболее выраженное течение патологического процесса при первичной форме ЭБВИ.

Из вышесказанного можно заключить, что при первичной форме ЭБВИ, РРЗ и АДВИ у детей всех групп наблюдается снижение противовирусной защиты организма различной степени выраженности.

У детей, имеющих первичную форму ЭБВИ отмечается более выраженное снижение содержания ИФН-α в 1,4 раза на фоне повышения содержания ИЛ-1β, ИЛ-6 и ИЛ-10 в 1,5–1,8 раза по сравнению с показателями у детей, имеющих АДВИ. Это подтверждает наличие генерализованного воспалительного процесса в организме у детей при первичной форме ЭБВИ по сравнению с локальным воспалительным процессом у детей, имеющих АДВИ.

В формировании клинических проявлений при первичной форме ЭБВИ, РРЗ и АДВИ, а также в прогнозировании развития осложнений и неблагогоприятных исходов болезни «предрасполагает» ИФН-α. Выраженным иммунорегуляторным действием – «иммунорегуляторный цитокин» – ИФН-γ, который индуцирует и стимулирует провоспалительне цитокины (ИЛ-1β и ИЛ-6) и противоспалительный цитокин (ИЛ-10). В связи с этим оценка тяжести инфекционного процесса при данных заболеваниях по показателям уровня

провоспалительных интерлейкинов (ИЛ-1β и ИЛ-6) и противоспалительного интерлейкина (ИЛ-10) позволит прогнозировать исход заболевания и оценить адекватность проводимой терапии.

Вывод. На основании полученных результатов были разработаны критерии прогнозирования индивидуального риска развития заболеваний с лимфопролиферативным синдромом, основными параметрами которых стали выявленные в ходе исследования значимые факторы риска.

Предложена нами методика прогнозирования риска и ранней диагностики заболеваний с лимфопролиферативным синдромом, удобная в использовании врачами–педиатрами, детскими инфекционистами и специалистами общей лечебно–профилактической сети. Данная методика позволяет выделить детей и подростков с высоким риском развития лимфопролиферативного синдрома в группу риска и своевременно диагностировать первичную форму ЭБВИ, РРЗ и АДВИ.

Проведен мониторинг состояния Т–клеточного и В–клеточного звена иммунитета, уровня провоспалительных цитокинов у 132 детей, в комплексную программу которых введен иммуномодулирующий препарат с противовирусным действием (ИФН-α-2β человеческий рекомбинантный) с целью оценки эффективности противовирусной и иммунной терапии.

У детей при первичной форме ЭБВИ на фоне проведенного лечения уровень CD4+ (хелпры индукторы) снизился на 40,1% (26,61±1,15 %), уровень CD8+ (супрессоры) снизился на 26,4% (17,74±0,45%) и уровень CD4+/CD8+ снизился на 18,1% (1,50±0,06). В группе детей с РРЗ на фоне проведенного лечения уровень CD8+ (супрессоры) снизился на 22,4% (19,61±0,34%) и повысился уровень CD4+/CD8+ на 26,3% (1,97±0,08). У детей с АДВИ на фоне проведенного лечения уровень CD4+ (хелпры индукторы) снизился на 14,1% (39,7±1,21%), уровень CD8+ (супрессоры) снизился на 8,2% (21,93±0,44%) и уровень CD4+/CD8+ снизился на 10,9% (1,72±0,06).

У детей при первичной форме ЭБВИ средний уровень показателя IgA снизился на 13,6% (1,46±0,16 г/л), средний уровень показателя IgM снизился на

9,4% (1,93±0,08 г/л) и средний уровень показателя IgG снизился на 2,5% (11,54±0,14 г/л). В группе детей с РРЗ средний уровень показателя IgA снизился на 3,8% (1,43±0,07 г/л), повысился средний уровень показателя IgM на 29,8% (1,22±0,13 г/л) и повысился средний уровень показателя IgG на 30,3% (9,75±0,07 г/л). У детей с АДВИ средний уровень показателя IgA снизился на 19,4% (1,16±0,06 г/л), средний уровень показателя IgM снизился на 22,1% (1,10±0,11 г/л) и повысился средний уровень показателя IgG на 8,2% (10,97±1,43 г/л).

Клинический эффект комбинированной противовирусной и иммунотропной терапии сопровождался достоверным снижением активности цитокинов провоспалительной направленности. Так, у детей при первичной форме ЭБВИ средний уровень показателя ИЛ-1β снизился на 30,2% (17,53±1,32 пг/мл) и средний уровень показателя ИЛ-6 снизился на 61,5% (8,27±0,84 пг/мл, $p < 0,05$). В группе детей с РРЗ средний уровень показателя ИЛ-1β снизился на 58,2% (10,44±079 пг/мл, $p < 0,05$) и средний уровень показателя ИЛ-6 снизился на 59,7% (5,91±0,65 пг/мл, $p < 0,05$). У детей с АДВИ средний уровень показателя ИЛ-1β снизился на 55,1% (12,13±1,43 пг/мл, $p<0,05$) и средний уровень показателя ИЛ-6 снизился на 49,1% (6,22±0,71 пг/мл).

Особенностью противовоспалительного ИЛ-10 явилось превышение физиологического уровня (2,46±0,22 пг/мл) в остром периоде у детей при ЭБВИ на 187,0% (6,93±0,23 пг/мл, $p < 0,05$), при РРЗ – на 101,2% (4,95±0,14 пг/мл, $p < 0,05$) и при АДВИ – на 111,3% (5,20±0,09 пг/мл, $p < 0,05$). В последующем, после комбинированной противовирусной и иммунотропной терапии (в периоде реконвалесценции), был зафиксирован факт увеличения среднего уровня показателя (2,46±0,22 пг/мл) ИЛ-10 при ЭБВИ в 3,4 раза (8,25±0,14 пг/мл, $p < 0,05$), при РРЗ – в 2,4 раза (5,89±0,12 пг/мл, $p < 0,05$) и при АДВИ – в 2,5 раза (6,19±0,19 пг/мл, $p < 0,05$).

Наряду с этим у данных детей уменьшилась дисфункция показателей противовирусной защиты, о чем свидетельствует повышение разной степени выраженности среднего уровня показателя интерферонов. Так, у детей при

первичной форме ЭБВИ средний уровень показателя ИФН-α повысился на 52,7% (10,42±1,17 пг/мл, p < 0,05) и средний уровень показателя ИФН-γ повысился на 53,6% (35,62±1,31 пг/мл). В группе детей с РРЗ средний уровень показателя ИФН-α повысился на 43,3% (11,27±0,88 пг/мл) и средний уровень показателя ИФН-γ повысился на 41,5% (37,87±1,77 пг/мл). У детей с АДВИ средний уровень показателя ИФН-α повысился на 59,6% (13,11±0,99 пг/мл, p < 0,05) и средний уровень показателя ИФН-γ повысился на 32,6% (40,21±1,98 пг/мл).

В ходе проведенного анализа, с учетом клинических наблюдений и результатов лабораторных исследований, доказана более выраженная эффективность комплексной программы лечения с использованием иммуномодулирующего препарата с противовирусным действием (ИФН-α-2β человеческий рекомбинантный) при первичной форме ЭБВИ (ИМ).

У детей при первичной форме ЭБВИ на фоне проведенного лечения уровень CD4+ (хелпры индукторы) снизился на 40,1% (26,61±1,15%), уровень CD8+ (супрессоры) снизился на 26,4% (17,74±0,45%) и уровень CD4+/CD8+ снизился на 18,1% (1,50±0,06). Средний уровень показателя IgA снизился на 13,6% (1,46±0,16 г/л), средний уровень показателя IgM снизился на 9,4% (1,93±0,08 г/л) и средний уровень показателя IgG снизился на 2,5% (11,54±0,14 г/л). Средний уровень показателя ИЛ-1β снизился на 30,2% (17,53±1,32 пг/мл) и средний уровень показателя ИЛ-6 снизился на 61,5% (8,27±0,84 пг/мл, p<0,05). Увеличился средний уровень показателя (2,46±0,22 пг/мл) ИЛ-10 в 3,4 раза (8,25±0,14 пг/мл, p < 0,05). Средний уровень показателя ИФН-α повысился на 52,7% (10,42±1,17 пг/мл, p < 0,05) и средний уровень показателя ИФН-γ повысился на 53,6% (35,62±1,31 пг/мл).

В группе детей с РРЗ на фоне проведенного лечения уровень CD8+ (супрессоры) снизился на 22,4% (19,61±0,34%) и повысился уровень CD4+/CD8+ на 26,3% (1,97±0,08). Средний уровень показателя IgA снизился на 3,8% (1,43±0,07 г/л), повысился средний уровень показателя IgM на 29,8% (1,22±0,13 г/л) и повысился средний уровень показателя IgG на 30,3% (9,75±0,07 г/л). Средний уровень показателя ИЛ-1β снизился на 58,2%

(10,44±079 пг/мл, p < 0,05) и средний уровень показателя ИЛ-6 снизился на 59,7% (5,91±0,65 пг/мл, p < 0,05). Увеличился средний уровень показателя (2,46±0,22 пг/мл) ИЛ-10 в 2,4 раза (5,89±0,12 пг/мл, p < 0,05). Средний уровень показателя ИФН-–α повысился на 43,3% (11,27±0,88 пг/мл) и средний уровень показателя ИФН-γ повысился на 41,5% (37,87±1,77 пг/мл).

У детей с АДВИ на фоне проведенного лечения уровень CD4+ (хелпры индукторы) снизился на 14,1% (39,7±1,21%), уровень CD8+ (супрессоры) снизился на 8,2% (21,93±0,44%) и уровень CD4+/CD8+ снизился на 10,9% (1,72±0,06). Средний уровень показателя IgA снизился на 19,4% (1,16±0,06 г/л), средний уровень показателя IgM снизился на 22,1% (1,10±0,11 г/л) и повысился средний уровень показателя IgG на 8,2% (10,97±1,43 г/л). Средний уровень показателя ИЛ-1β снизился на 55,1% (12,13±1,43 пг/мл, p < 0,05) и средний уровень показателя ИЛ-6 снизился на 49,1% (6,22±0,71 пг/мл). Увеличился средний уровень показателя (2,46±0,22 пг/мл) ИЛ-10 – в 2,5 раза (6,19±0,19 пг/мл, p < 0,05). Средний уровень показателя ИФН-α повысился на 59,6% (13,11±0,99 пг/мл, p < 0,05) и средний уровень показателя ИФН-γ повысился на 32,6% (40,21±1,98 пг/мл).

Выявленные положительные сдвиги, как в иммуногенезе, так и в интерфероногенезе, у всех детей при заболеваниях с лимфопролиферативным синдромом, способствовали более быстрому купированию основных синдромов болезни, что привело к сокращению длительности болезни при первичной форме ЭБВИ (ИМ) на 5,6±1,9 дней, отсутствию бактериального характера осложнений при АДВИ, формирования иммунодефицитного синдрома при РРЗ у детей.

Таким образом, своевременное включение в комплексную программу лечения препаратов противовирусного и иммунотропного генеза при первичной форме ЭБВИ, РРЗ и АДВИ у детей, которое основано на концепции патогенеза с учетом особенностей этиологического фактора и особенностей иммунитета, позволило предупредить затяжное и хроническое течение болезни.

Использование синтетического низкомолекулярного индуктора интерферона (тилорон) в сочетании с базисной терапией при первичной форме

ЭБВИ с поражением печени у детей, способствует более быстрому восстановлению функционального состояния печени. Проведенные клинико-биохимические исследования свидетельствует о высокой эффективности включения этого препарата в комплексную терапию ЭБВИ у детей.

Таким образом, 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 (длительность проявления интоксикации сокращалась на 4,7±1,9 суток ($p < 0,05$), нормализация размеров печени отмечалась на 5,1±1,3 суток раньше ($p < 0,05$), длительность желтушного периода сократилась на 5,3±0,9 суток ($p < 0,05$); в лабораторных данных, спустя 12,0±1,2 суток прослеживалась четкая положительная динамика показателей пигментного обмена (уровень общего билирубина крови снизился в 1,7 раза ($p < 0,05$), АсАТ – в 2,5 раза ($p < 0,05$), АлАТ – в 3,0 раза ($p < 0,05$)), что привело к сокращению длительности болезни на 5,6±1,9 дней и отсутствию бактериального характера осложнений, препятствовало формированию иммунодефицитного синдрома у детей.

На основании выше изложенного, в периде рековалесценции у детей при первичной форме ЭБВИ, РРЗ и АДВИ полной нормализации показателей (в иммуногенезе и в интерфероногенезе) не наступало. Поэтому возникает необходимость дальнейшего мониторинга таких пациентов в периоде поздней реконвалесценции с целью профилактики риска наслоения вирусной инфекции любой этиологиии, особенно, в условиях предполагаемого роста заболевемости ОРВИ в регионе.

Заключение. Результаты проведенных исследований у детей при первичной форме ЭБВИ (острый период) на фоне выраженного лимфоцитоза позволили выявить изменения иммунофенотипического спектра лимфоцитов, высокую интенсивность продукции гуморальных сывороточных факторов (IgA, IgM, IgG) и смещение цитокинового баланса в сторону медиаторов с провоспалительной и пролиферативной активностью. В период реконвалесценции отмечается

положительная динамика реакций клеточного и гуморального иммунитета. Однако полной нормализации большинства исследуемых иммунологических показателей и параметров цитокинового статуса не наступило, что согласуется с клиническими данными. Так при первичной форме ЭБВИ в периоде ранней реконвалесценции (4–5 неделя болезни) только 5 (13,88%) детей не имели клинических проявлений заболевания. При этом сохранялись: астеновегетативный синдром у 22 (61,11%) детей, увеличение размеров печени – у 25 (69,44%) пациентов, увеличение размеров селезенки – у 6 (16,6%.) детей, генерализованная лимфаденопатия – у 7 (19,44%) пациентов. В периоде поздней реконвалесценции переболели: ОРВИ – 6 (16,66%) детей, герпесвирусной инфекцией – 4 (11,11%) пациентов, инфекционным мононуклеозом (рецидив) – 3 (8,33%) детей. Это дает основание утверждать, что дети после перенесенной первичной формы ЭБВИ требуют дальнейшего катамнестического мониторинга.

ВЫВОДЫ

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.

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±3,3%), разнонаправленность изменений количества гранулоцитарных лейкоцитов (28,6±1,6%), наличие атипичных мононуклеаров при ЭБВИ (22,6±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-1β, 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 неизмененной 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±0,7 см) длительностью до 3,4±0,5 недель; РРЗ – 1,43±0,4 см до 2,5±0,5 недель; АДВИ – 1,33±0,3 см до 2,23±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±0,03 усл. ед.), РРЗ (0,40±0,05 усл. ед.) и АДВИ (0,62±0,09 усл. ед.) свидетельствует о воспалительной реакции в организме; РОН - при ЭБВИ (1,19±0,04 усл. ед.), РРЗ (2,04±0,02 усл. ед., $p < 0,05$) и АДВИ (1,33±0,05 усл. ед.) отражает компенсирование эндогенной интоксикации; ИРО - при ЭБВИ (27,5±2,4 усл. ед.), РРЗ (19,75±3,1 усл. ед.) и АДВИ (5,88±1,7 усл. ед., $p < 0,05$) указывает на риск развития вирусно-бактериальных осложнений; ИСЛК - при ЭБВИ (0,48±0,06 усл. ед., $p < 0,05$), РРЗ

(0,78±0,09 усл. ед., $p < 0,05$) и АДВИ (1,49±0,11 усл. ед.) подтверждает отсутствие бактериальных осложнений; ЯИЭ - при ЭБВИ (1,58±0,04 усл. ед.) позволяет оценить состояние организма как тяжелое, а при РРЗ (0,38±0,02 усл. ед.) и АДВИ (0,27±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±2,3 усл. ед. в 71,4% случаев существует риск развития ЭБВИ (Se=67%, Sp=69%), 653,5±3,4 усл. ед. – в 82,3% РРЗ (Se=74,9%, Sp=78,4%), 732,7±5,1 усл. ед. – в 92,2% АДВИ (Se=84%, Sp=88%); концентрация ИЛП 237,0±8,2 усл. ед. в 68,8% случаев – ЭБВИ (Se=59%, Sp=61%), 556,8±4,7 усл. ед. – в 89% РРЗ (Se=77%, Sp=84%), 344±9,1 усл. ед. – в 83% АДВИ (Se=48%, Sp=69%); средняя концентрация НЭК 2,07±0,07 усл. ед. в 98% случаев – ЭБВИ (Se=97%, Sp=83%), 0,67±0,03 усл. ед. – в 83% РРЗ (Se=77%, Sp=82%), 0,96±0,04 усл. ед. – в 92% АДВИ (Se=97%, Sp=88%); при показателе ЛИИ 0,52±0,03 усл. ед. в 64% случаев – ЭБВИ (Se=37%, Sp=53%), 0,40±0,05 усл. ед. – 49% РРЗ (Se=52%, Sp=76%), 1,49±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±2,1 ммоль/л, $p < 0,05$), прямого билирубина (18,80±3,1 ммоль/л, $p < 0,05$), непрямого билирубина (9,40±1,2 ммоль/л, $p < 0,05$), АсАТ (5,03±0,07 ммоль/л, $p < 0,05$), АлАТ (7,04±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±1,9 суток ($p < 0,05$), нормализовались размеры печени на 5,1±1,3 суток раньше ($p < 0,05$), уменьшилась длительность желтушного периода на 5,3±0,9 суток ($p < 0,05$), что приводит к сокращению длительности лечения на 5,6±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-2β 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-1β 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 наслоение 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:

$$НЭК = \frac{СОЭ}{Hb} \times 10;$$

$$КФП = \frac{(палочкоядерные + сегментоядерные + моноциты)}{лейкоциты} \times 100;$$

$$ИЛП = \frac{лимфоциты}{лейкоциты} \times 100;$$

$$ЛИИ = \frac{(4\ миелоциты + 3\ юные + сегментоядерные) \times (пл.\ кл.)}{(лимфоциты + моноциты) \times (эозинофилы + 1)} \times 100;$$

Существует риск развития осложнений у детей при первичной форме ЭБВИ (ИМ), РРЗ и АДВИ при уровне НЭК – 0,67±0,03 усл. ед., КФП – 337,1±2,3 усл. ед., ИЛП – 237,0±8,2 усл. ед., ЛИИ – 0,40±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 1, Рисунок 2, Рисунок 3).

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 ≥ 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.			

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-2β 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.

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-2β 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).

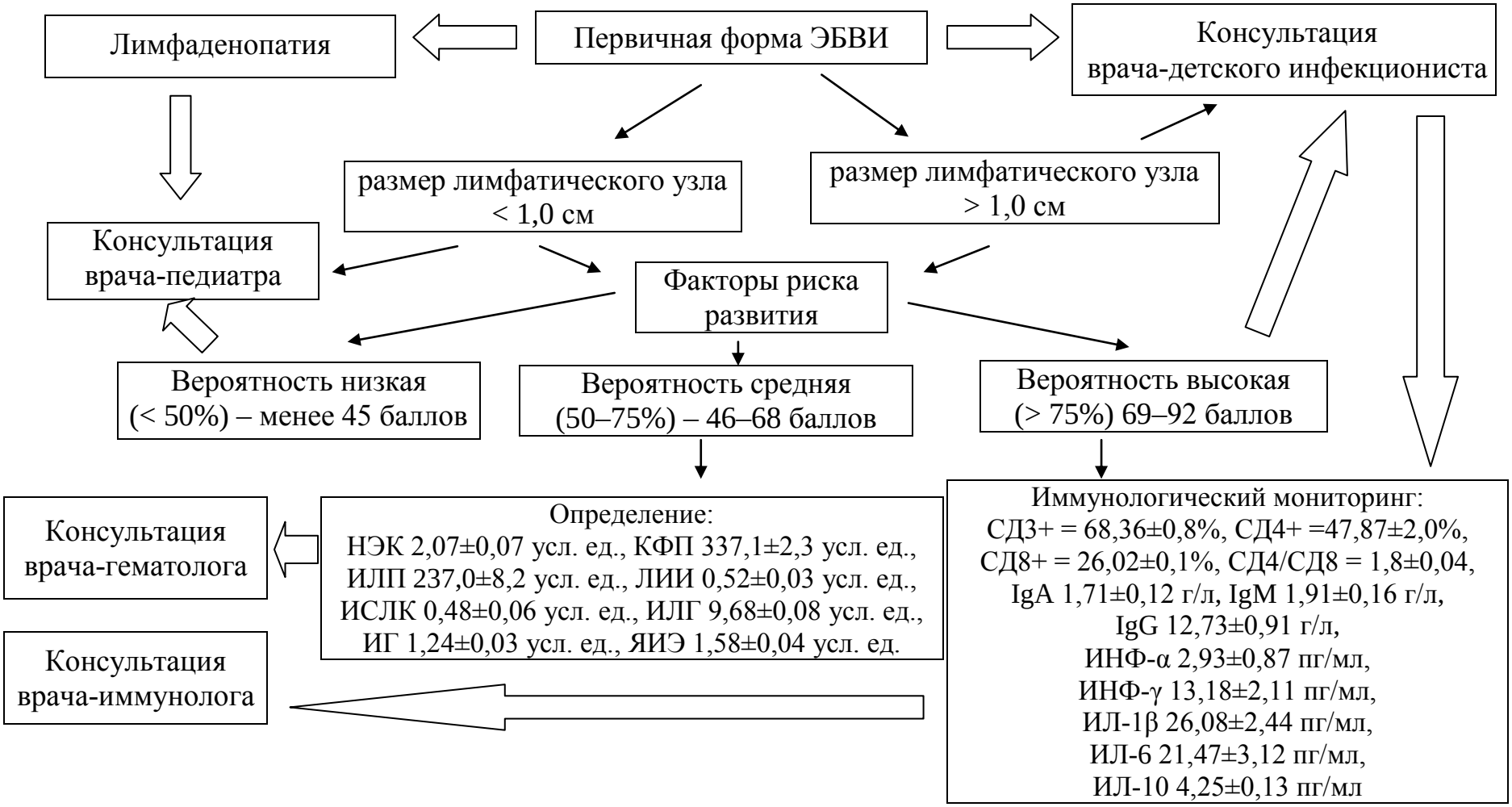


Рисунок 1 – Алгоритм ранней дифференциальной диагностики и наблюдения заболеваний с лимфопролиферативным синдромом у детей. Первичная форма ЭБВИ (ИМ).

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



Рисунок 2 – 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.

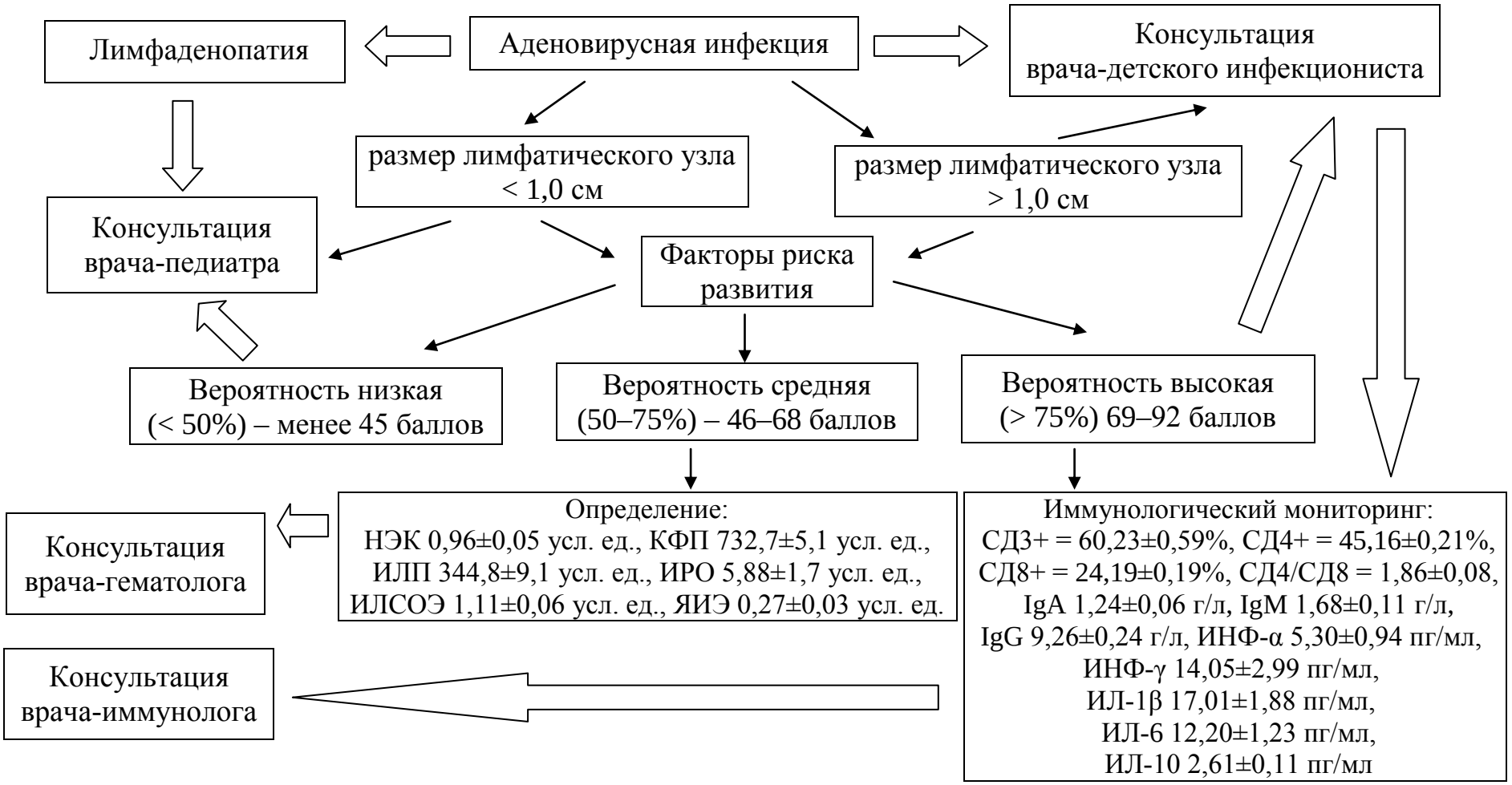


Рисунок 3 – Алгоритм ранней дифференциальной диагностики и наблюдения заболеваний с лимфопролиферативным синдромом у детей. АДВИ.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД – артериальное давление

АДВИ – аденовирусная инфекция

АлАТ – аланинаминотрансфераза

АНО – аллергическая настроенность организма

Апгар – система быстрой оценки состояния новорождённого

АсАТ – аспартат–аминотрансфераза

БЦЖ – вакцина против туберкулёза

базоф. – базофилы

ВГЧ-6 типа – вирус герпеса человека 6-го типа

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

ВПГ – вирус простого герпеса

ВЭБ – вирус Эпштейна-Барр

В–абс. – абсолютное содержание В–лимфоцитов

В–отн. – относительное содержание В–лимфоцитов

ГФАТ – гетерофильные антитела

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ИГ – индекс Гаркави

ИК – индекс Кребса

ИЛ – интерлейкин (провоспалительный цитокин)

ИЛ-1β – интерлейкин 1β

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

ИРОм – индекс резистентности организма модифицированный

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

миелоц. – миелоциты

МБТ – микобактерии туберкулеза

НЭК – нагрузочный эритроцитарный коэффициент

нейт. – нейтрофилы

ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция

ПЦР – полимеразная цепная реакция

пал. яд. – палочкоядерные нейтрофилы

плаз. – плазматические клетки

РДБК – республиканская детская клиническая больница

РН – реакция нейтрализации

РОН – реактивный ответ нейтрофилов

РРЗ – рекуррентные респираторные заболевания

РСК – реакция связывания комплемента

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

сегм. – сегментоядерные нейтрофилы

Т–абс. – абсолютное содержание Т–лимфоцитов

Т–лимфоциты (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+)

Т–отн. – абсолютное содержание Т–лимфоцитов

ЦГБ – центральная городская больница

ЦМВ – цитомегаловирус

ЦМВИ – цитомегаловирусная инфекция

ЦНИЛ – центральная научно–исследовательская лаборатория

ЦПМСП – центр первичной медико-санитарной помощи

ЧБД – часто болеющие дети

ЧДБД – часто и длительно болеющие дети

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭБВ – Эпштейна-Барр вирус

ЭБВИ – Эпштейна-Барр вирусная инфекция

эозиноф. – эозинофилы

юн. – юные нейтрофилы

ЯИИ – ядерный индекс интоксикации

EA – ранний антиген

EBNA-1 – ядерный антиген

EAC-РОС – метод розеткообразования

Е-РОК – метод спонтанного розеткообразования

CD21+ – рецепторы компонентов системы комплемента В–лимфоцита

IgA – сывороточный иммуноглобулин А

IgM – сывороточный иммуноглобулин М

IgG – сывороточный иммуноглобулин G

IgE – сывороточный иммуноглобулин Е

LMP – латентный мембранный белок

ROC – Receiver Operating Characteristic

VCA – капсидный антиген

НВ – гемоглобин

HLA 2-го класса – молекула главного комплекса гистосовместимости II класса

p – достоверность различия между показателями

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдурахманова, Ф. М. Репродуктивная система девушек, подвергшихся воздействию психоэмоционального стресса [Текст] / Ф. М. Абдурахманова, З. Х. Рофиева // Вестник Авиценны. – 2008. – № 2 (35). – С. 34–23.

2. Аденовирус, клетка, организм [Текст] / Н. С. Дяченко [и др.]. – Киев : Наукова думка, 1988. – 232 с.

3. Аденовирусы в этиологической структуре острых респираторных вирусных инфекций в Москве в 2004-2014 гг. [Текст] / С. Б. Яцынина [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 2015. – № 5. – С. 50–57.

4. Аденовирусы: репродукция лабораторная диагностика [Текст] / А. А. Штыров [и др.] // Здравоохранение. – 2009. – № 10. – С. 49–55.

5. Активная герпесвирусная инфекция у детей раннего возраста [Текст] / Н. Ю. Егорова [и др.] // Детские инфекции, – 2018. – № 4. – С. 22–28.

6. Анализ структуры болезней органов дыхания в инфекционном стационаре [Текст] / А. В. Азаренков [и др.] // Инфекционные болезни. – 2012. – Т. 10, приложение. – С. 12–13.

7. Анохин, В. А. Инфекции, вызванные вирусами герпеса 6-го типа: Современные особенности [Текст] / В. А. Анохин, А. М. Сабитова // Российский Вестник перинатологии педиатрии. – 2016. – № 5. – С. 127–131.

8. Антипова, Н. В. Эффект экономических вложений в здравоохранение и его влияние на диспансерную группу «часто и длительно болеющие дети» [Текст] / Н. В. Антипова // Здоровье и образование в XXI веке : электронный научно-образовательный вестник. – 2014. – Т. 16, № 11. – С. 17–21.

9. Бабаченко, И. В. Пневмовирусные инфекции у детей [Текст] / И. В. Бабаченко, Е. В. Шарипова, В. Б. Ровный // Журнал инфектологии : приложение. – 2014. – Т. 6, № 3. – С. 100–101.

10. Бабаченко, И. В. Трудный случай дифференциальной диагностик

иинфекционного мононуклоза и онкологических заболеваний [Текст] / И. В. Бабаченко, О. М. Ибрагимова // «Старые» и «Новые» инфекции у детей : трудные случаи / под ред. Н. В. Скрипченко. – Санкт-Петербург, 2016. – С. 210–214.

11. Баранаева, Е. А. Острые респираторные вирусные инфекции у детей: клинические особенности, современные возможности профилактики и лечения [Текст] / Е. А. Баранаева // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. – 2016. – № 2. – С. 6–15.

12. Баранов, А. А. Актуальные проблемы сохранения и укрепления здоровья детей в Российской Федерации [Текст] / А. А. Баранов, А. Г. Ильин // Российский педиатрический журнал. – 2011. – № 4. – С. 7–11.

13. Баранова, И. П. Диагностическое значение клинико-лабораторных признаков инфекционного мононуклеоза [Текст] / И. П. Баранова, Д. Ю. Курмаева, О. Н. Лесина // Детские инфекции. – 2013. – № 3. – С. 51–55.

14. Баранова, И. П. Этиологическая структура ОРВИ и гриппа у пациентов, госпитализированных в стационар закрытого административного территориального образования [Текст] / И. П. Баранова, И. А. Малова, Н. В. Федосеева // Инфекционные болезни: приложение. – 2014. – № 12. – С. 28.

15. Барычева, Л. Ю. Острые респираторные инфекции у детей: клиника и лечение [Текст] / Л. Ю. Барычева, М. В. Голубева, Л. В. Погорелова. – Ростов–на-Дону : Феникс, 2012. – 219 с.

16. Батаева, Е. П. Состояние гуморального иммунитета у детей при некоторой патологии почек [Текст] / Е. П. Батаева // Забайкальский медицинский вестник. – 2010. – № 1. – С. 3–5.

17. Белан, Ю. Б. Современные аспекты диагностики инфекционного мононуклеоза у детей [Текст] / Ю. Б. Белан, Ю. Б. Михайлова // Педиатр. – 2010. – Т. 1, № 2. – С. 19–25.

18. Бархатова, Т. В. Распространенность маркеров герпесвирусных инфекций при хронической патологии почек у детей [Текст] / Т. В. Бархатова // Медицинский альманах. – 2011. – № 6. – С. 196–199.

19. Барычева, Л. Ю. Факторы и механизмы иммуносупрессии при Эпштейна–Барр вирусной инфекции [Текст] / Л. Ю. Барычева, М. В. Голубева, А. В. Волкова // Детские инфекции. – 2014. – № 2. – С. 28–33

20. Блохина, Е. Б. Роль латентной инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр, в развитии лимфопролиферативных заболеваний [Текст] / Е. Б. Блохина // Вопросы гематологи, онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2003. – Т. 2, № 3. – С. 65–70.

21. Бобровицька, А. І. Деякі особливості диференціальної діагностики інфекційного мононуклеозу у дітей [Текст] / А. І. Бобровицька, І. В. Яценко, Н. В. Швецова // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2012. – № 3. – С. 55–57.

22. Богадельников, И. В. Лимфаденопатии при нфекционных заболеваниях у детей [Текст] / И. В. Богадельников, Фазел Хамид, А. В. Кубышкин. – Донецк, 2013. – 224 с.

23. Богомолов, А. Б. Особенности течения внебольничной пневмонии у военнослужащих в современных условиях в зависимости от структуры контингентов и климатогеографических аспектов [Текст] : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.04 : защишена 15 июня 2010 г. / Богомолов Алексей Борисович ; Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова. – Санкт-Петербург, 2010. – 168 с.

24. Богомолов, С. В. Система интерферона: современные представления о структуре, организации и роли в реализации иммунитета [Текст] / С. В. Богомолов // Инфекционные болезни. – 2009. – Т. 7, № 1. – С. 49–53.

25. Боднар, В. А. Современные представления о клинико–патогенетической характеристике Эпштейна–Барр вирусной инфекции [Текст] / В. А. Боднар // Вісник проблем біології і медицини. – 2014. – Т. 2, вип. 4 (114). – С. 11–13.

26. Боковой, А. Г. Герпесвирусные инфекции у детей – актуальная проблема современной клинической практики [Текст] / А. Г. Боковой // Детские инфекции. – 2010. – № 2. –С. 3–7.

27. Боковой, А. Г. Герпесвирусные инфекции у детей и родителей [Текст]

: учебное пособие / А. Г. Боковой, А. И. Егоров. – Москва : Центр стратегической конъюнктуры, 2014. – 256 с.

28. Болезни нервной системы [Текст] : руководство для врачей в 2-х т. / под ред. Н. И. Яхно. – Москва : Медицина, 2007. – Т. 1. – 744 с.

29. Борисенко, Г. Н. Клинико-эпидемиологические аспекты заболеваний верхних дыхательных путей у детей с рецидивирующей респираторной инфекцией [Текст] / Г. Н. Борисенко, Е. В. Носуля, И. В. Никулин // Российская ринология. – 2014. – № 4. – С. 38–45.

30. Бургасова, О. А. Оценка роли микроорганизмов респираторного тракта у больных с осложненным течением острых респираторных вирусных инфекций [Текст] / О. А. Бургасова, Л. А. Краева, И. С. Петрова // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2014. – Т. 10, № 2. – С. 276–280.

31. Бурмагина, И. А. Инфекционный мононуклеоз в северном регионе [Текст] / И. А. Бурмагина, М. А. Поздеева, В. М. Агафонов // Современная медицина: актуальные вопросы. – 2014. – Т. 33. – С. 26–31.

32. Вашурина, Т. В. Цитокины и адгезивные молекулы в патогенезе хронического гломерулонефрита [Текст] / Т. В. Вашурина, Т. В. Сергеева // Нефрология и диализ. – 2002. – Т. 4, № 3. – С. 171–181.

33. Великорецкая, М. Д. Рекуррентные респираторные инфекции у детей причины, своевременная диагностика, эффективное лечение и предотвращение рецедивирования [Текст] / М. Д. Великорецкая // Медицинский совет. – 2017. – № 9. – С. 124–130.

34. Великорецкая, М. Д. Эффективность местной терапии заболеваний полости рта и глотки у детей с соматической патологией [Текст] / М. Д. Великорецкая, Л. С. Старостина // Педиатрия: прил. к журн. ConsiliumMedicum. – 2010. – № 4. – С. 48–52.

35. Вирусная инфекция Эпштейна–Барра у больной с гормонорезистентным нефротическим синдромом: этиологический фактор или фактор прогрессирования гломерулонефрита [Текст] / М. С. Игнатова [и др.] // Нефрология и диализ. – 2005. – Т. 7, № 1. – С. 70–76.

36. Виферон: комплексный противовирусный препарат для взрослых и детей [Текст] : руководство для врачей / под. ред. В. В. Малиновской. – Москва : ИНКО–ТНК, 2006. – 56 с.

37. Вишняков, В. В. Возможности использования антисептических препаратов при лечении пациентов с воспалительными заболеваниями глотки [Текст] / В. В. Вишняков // Лечащий врач. – 2011. – № 9. – С. 6–8.

38. Власова, А. Н. Применение холекальциферола у детей с рекуррентными респираторными заболеваниями [Текст] / А. Н. Власова, И. Н. Гаймоленко, О. А. Тихоненко // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2015. – Вып. 56. – С. 64–67.

39. Волоха, А. П. Епштейн–Барр вірусна інфекція у дітей [Текст] / А. П. Волоха, Л. І. Чернишова // Сучасні інфекції. – 2003. – № 4. – С. 79–91.

40. Воронцова, З. А. Профилактические эффекты «анаферон детский» при острых респираторных заболеваниях у детей [Текст] / З. А. Воронцова, С. А. Кособуцкая // Вестник новых медицинских технологий. – 2013 – Т. 20, № 2 – С. 261–265.

41. Выявление маркеров Эпштейна–Барр вирусной инфекции у детей с различной патологией [Текст] / Р. Е. Бошьян [и др.] // Детские инфекции. – 2011. – Т. 10, № 3. – С. 64–66.

42. Галкина, Л. А. Клинико-лабораторная диагностика цитомегало-вирусной инфекции у детей с острыми респираторными вирусными заболеваниями [Текст] / Л. А. Галкина, Е. Е. Целипанова, Н. А. Савицкая // Инфекционные аспекты соматической патологии у детей : материалы VII Всероссийской НПК : сборник аннотированных докладов, – Москва, 2014, – С. 31–35.

43. Гасилина, Е. С. Роль инфекций в формировании хронической болезни почек у детей [Текст] / Е. С. Гасилина, О. В. Борисова, Г. В. Санталова // Практическая медицина. – 2012. – № 1 (56). – С. 7–12.

44. Генералова, Е. В. Современные возможности применения фитопрепаратов в комплексно рекуррентными респираторными инфекциями

[Текст] / Е. В. Генералова // Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук. – 2015. – Т. 6, № 2. – С. 134–137.

45. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины [Текст] / под ред. В. С. Баранова. – Санкт-Петербург : Н-Л, 2009. – 528 с.

46. Генетический полиморфизм антагониста рецептора интерлейкина–1 у больных хроническим гломерулонефритом [Текст] / Э. К. Петросян [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2006. – Т. 5, № 2 – С. 99.

47. Генетическое разнообразие аденовирусов, циркулирующих среди военнослужащих северо-западного региона [Текст] / И. В. Амосова [и др.] // Вопросы вирусологии. – 2017. – Т. 62, № 6. – С. 283–287.

48. Герасімчук, Т. С. Удосконалення профілактики респіраторних інфекцій у дітей раннього віку та прогнозування їх рекурентного перебігу [Текст] : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.10 : захищена червень 2016 р. / Герасімчук Тетяна Сергіївна ; Запорізський державный медичний університет. – Запоріжжя, 2016. – 147 с.

49. Герпесассоциированные гепатиты у детей: клиника, диагностика и лечение [Текст] / А. В. Смирнов [и др.] // Педиатрия. – 2019. – № 5. – С. 66–73.

50. Герпес–вирусные инфекции у больных гломерулонефритом [Текст] / И. Ф. Баринский [и др.] // Вопросы вирусологии. – 2005. – № 1. – С. 35–36.

51. Герпесвирусная инфекция у детей с остропротекающим гломерулонефритом [Текст] / Л. Н. Горчакова [и др.] // Педиатрия. – 2000. – № 1 – С. 14–16.

52. Глюченко, О. А. Особенности функционирования иммунной и липидотранспортной систем у часто болеющих детей [Текст] / О. А. Голюченко, С. С. Осочук // Вестник ВГМУ. – 2009. – Т. 8, № 2. – С. 1–16.

53. Голованова, Е. Г. Некоторые особенности гуманизации межличностных отношений часто болеющих детей младшего школьного возраста со сверстниками [Текст] / Е. Г. Голованова // Ученые записки: электронный научный журнал Курского государственного университета. –

2013. – Т. 1, № 3 (27). – С. 288–298.

54. Гордеева, А. А. Содержание некоторых цитокинов в сыворотке крови и оксипролина в моче при гломерулонефрите у детей [Текст] / А. А. Гордеева, Ю. В. Одинец, Т. В. Горбач // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. – 2008. – Т. 8, вып. 4 (24). – С. 99–102.

55. Горейко, Т. В. Современные представления об иммунопатогенезе инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барр [Текст] / Т. В. Горейко, Н. М. Калинина, Л. Б. Дрыгина // Инфекции и иммунитет. – 2011. – Т. 2, № 2. – С. 121–130.

56. Горейко, Т. В. Роль цитокинов в патогенезе хронической инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барр [Текст] / Т. В. Горейко, Н. М. Калинина, Л. Б. Дрыгина // Цитокины и воспаление – 2011. − № 4 – С. 50–54.

57. Горохова, А. В. Особенности течения гломерулонефритов, ассоциированных с вирусными инфекциями [Текст] / А. В. Горохова, Я. А. Мунхалова // Материалы III Российского Конгресса педиатров–нефрологов. – Санкт-Петербург, 2003. – С. 102.

58. Горячковский А. М. Клиническая биохимия [Текст] : пособие для врачей-лаборантов / А. М. Горячковский. – Одесса : Астропринт, 1998. – 608 с.

59. Гриневич, Ю. А. Определение иммунных комплексов [Текст] / Ю. А. Гриневич, А. Н. Алферов // Лабораторное дело. – 1981. – № 8. – С. 493–496.

60. Дагаева, И. В. Эффективность препарата Чистонос для детей в лечении и профилактике острах респираторных вирусных инфекций у детей дошкольного возраста [Текст] / И. В. Дагаева, О. С. Децик // Здоровье ребенка. – 2016. – № 1 (969). – С. 30–33.

61. Девяткин, А. В. Бронхолегочные осложнения гриппа и других острых респираторных заболеваний [Текст] / А. В. Девяткин, С. А. Митюшина, Е. Г. Бахур // Инфекционные болезни. – 2013. – Т. 11, S1. – С. 117.

62. Делягин, В. М. Повторные респираторные инфекции у детей (часто болеющие дети) [Текст] / В. М. Делягин // РМЖ. Педиатрия. – 2013. – № 25. –

С. 1237–1240.

63. Дети с рекуррентными инфекциями респираторного тракта: модифицированная интерферонотерапия острых респираторных инфекций [Текст] / Т. А. Чеботарева [и др.] // Лечащий врач. – 2012. – № 6. – С. 20–23.

64. Динамика иммунологических показателей при острых и хронических гломерулонефритах у детей [Текст] / И. И. Жизневская [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 4–2. – С. 269–273.

65. Диспансеризация часто и длительно болеющих – эффективный путь снижения потерь по временной нетрудоспособности в рамках российского национального проекта «Здоровье» [Текст] / С. Ф. Гуляева [и др.] // Вятский медицинский вестник. – 2011. – № 1. – С. 45–48.

66. Дифференциально-диагностические критерии первично вирусных и вторичных бактериальных пневмоний [Текст] / Н. И. Львов, О. В. Мальцев, И. С. Гришин [и др.] // Инфекционные болезни: приложение. – 2013. – Т. 11. – С. 240–241.

67. Длин, В. В. Роль вирусной инфекции в этиологии и патогенезе гломерулонефрита у детей [Текст] / В. В. Длин, О. В. Чумакова // Современные методы диагностики и лечения в детской нефрологии и урологии : материалы II Российского конгресса. – Москва, 2002. – С. 12–19.

68. Длин, В. В. Вирус-ассоциированный гломерулонефрит у детей [Текст] / В. В. Длин // Лечащий врач. – 2004. – № 1. – С. 38–40.

69. Догадов, Д. И. Определение аденовирусов у лабораторных приматов методом полимеразной цепной реакции [Текст] / Д. И. Догадов, Л. И. Корзая, В. В. Кебурия // Инфекционные болезни. – 2013. – Т. 11, S1. – С. 129.

70. Долгих, Т. И. Герпесвирусные инфекции: стратегия диагностики [Текст] / Т. И. Долгих, Е. Ю. Минакова, Д. А. Сербаев // Клиническая лабораторная диагностика. – 2014. – № 5. – С. 4.

71. Доценко, А. В. Осложнения гриппа и острых респираторных вирусных инфекций у детей [Текст] / А. В. Доценко, С. П. Кокорева, М. В. Санина // Инфекционные болезни.. – 2012. – Т. 10, S1. – С. 123–124.

72. Дралова, А. А. Некоторые клинико-цитокиновые особенности течения рекуррентных заболеваний дыхательной системы у детей на фоне токсокарозной инвазии [Текст] / А. А. Дралова, Е. В. Усачева // Georgian Medical News. – 2015. – № 12 (249). – С. 62–67.

73. Дроздова, Н. Ф. Инфекционный мононуклеоз, обусловленный вирусом Эпштейна – Барр: клинико-патогенетические аспекты (обзор литературы) [Текст] / Н. Ф. Дроздова, В. Х. Фазылов // Вестник современной клнической медицины. – 2018. – Т. 11, вып. 3. – С. 59–61.

74. Дроздова, М. В. Лимфопролиферативный синдром у детей с заболеваниями верхних дыхательных путей (этиология, патогенез, клиническая и лабораторная диагностика) [Текст] : дис. … доктора медицинских наук : 14.01.03 : защищена 29 апреля 2010 г. / Дроздова Марина Владимировна ; Санкт-Петербургский НИИ уха, горла, носа и речи. – Санкт-Петербург, 2010. – 248 с.

75. Дука, Е. Д. Возможности щадящей иммунокоррекции у детей раннего возраста с рекуррентной респираторной патологией [Текст] / Е. Д. Дука, И. Г. Дука // Современная педиатрия. – 2015. – № 6 (70). – С. 116–117.

76. Егорова, Н. Ю. Цитомегаловирусный мононуклеоз (клиника, диагностика, дифференциальный диагноз) [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 ; защищена март 2007 г. / Егорова Наталья Юрьевна ; Российский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию. – Москва, 2006. – 28 с.

77. Епифанова, Н. В. Роль аденовирусова в возникновении острой кишечной инфекции у детей [Текст] / Н. В. Епифанова // МедиАЛЬ. – 2014. – № 2. – С. 45–47.

78. Епифанцева, Н. В. Клинико-эпидемиологические особенности аденовирусной инфекции у детей [Текст] / Н. В. Епифанцева, Г. В. Веселкова // Журнал инфектологии. – 2012. – Т. 4, № 4. – С. 66.

79. Ершов, Ф. И. Использование индукторов интерферона при вирусных инфекциях [Текст] / Ф. И. Ершов, А. Н. Наровлянский // Вопросы вирусологии.

– 2015. – Т. 60, № 2. – С. 5–10.

80. Желев, В. А. Особенности калликреин-кининовой системы и дисфункции эндотелия у новорожденных с гипоксическим поражением центральной нервной системы [Текст] / В. А. Желев, А. С. Погудина, В. В. Горев // Бюллетень сибирской медицины. – 2013. – Т. 12, № 3. – С. 106–110.

81. Зайцев, И. А. Гепатиты, вызванные вирусом Эпштейна-Барр [Текст] / И. А. Зайцев, В. Т. Кириенко // Здоровье Украины 21 столетие: Медицинская газета. – 2016. – № 9. – 52 с.

82. Зайцева, О. В. Рекуррентные респираторные инфекции: можно ли предупредить? [Текст] / О. В. Зайцева // Педиатрия. – 2015. – Т. 94, № 2. – С. 185–192.

83. Зайцева, О. В. Рекуррентные респираторные заболевания у детей [Текст] / О. В. Зайцева, Э. Э. Локшина. – Москва, 2015. – 72 с.

84. Зайцева, С. В. Острые респираторные инфекции у детей: этиопатогенетические возможности современной терапии [Текст] / С. В. Зайцева, О. В. Зайцева // Медицинский совет. – 2014. – № 6. – С. 22–30.

85. Заплатников, А. Л. Индукторы интерферонов. Противовирусные иммуно-модулирующие эффекты в клинике детских инфекций [Текст] / А. Л. Заплатников, С. М. Харит, В. А. Петров // Поликлиника. – 2010. – № 5. – С. 25–27.

86. Захарова, И. Н. Новые технологии в лечении ОРИ у детей [Текст] / И. Н. Захарова, И. Н. Холодова // Медицинский совет. – 2016. – № 7. – С. 52–54.

87. Здравоохранение в Республике Беларусь [Текст] : официальный статистический сборник за 2016 год. – Минск, 2017. – 277 с.

88. Значение системы интерферонов в формировании иммунного ответа у детей с острыми респираторными вирусными инфекциями [Текст] / И. Н. Захарова [и др.] // Вопросы практической педиатрии. – 2009. – Т. 4, № 6. – С. 38–45.

89. Значимость факторов патогенности условнопатогенных микроорганизмов при оценке их этиологической роли в развитии заболевания

[Текст] / Е. С. Кунилова [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2012. – Т. 2, № 4. – С. 699–704.

90. Иванов, Д. Д. Иммунореабилитация в комплексной терапии хронического гломерулонефрита у детей [Текст] / Д. Д. Иванов, С. В. Кушниренко // Почки. – 2014. – № 4. – С. 13–16.

91. Изучение содержания медиаторов иммунного ответа у больных с затяжным и циклическим течением ВЭБ-инфекционного мононуклеоза и их изменения при проведении иммунокорригирующей терапии [Текст] / Д. М. Собчак [и др.] // Медицинский альманах. – 2018. – № 4. – С. 105–109.

92. Иммунологические аспекты инфекционной патологии [Текст] / Т. И. Долгих [и др.] // Медицинская иммунология. – 2011. – Т. 13, № 4–5. – С. 423.

93. Иммуногенетические факторы, определяющие течение вирусных заболеваний с поражением респираторного тракта [Текст] / Н. О. Бокова [и др.] // Инфекционные болезни. – 2013. – Т. 11, № 1. – С. 78–86.

94. Иммунологические и биохимические изменения у детей раннего возраста, инфицированных цитомегаловирусом, с рекуррентным течением респираторных инфекций [Текст] / Л. Н. Боярская [и др.] // Запорожский медицинский журнал. – 2014. – № 4 (85). – С. 37–40.

95. Инновации в педиатрии: оптимальный клинический эффект при лечении ОРВИ у детей препаратом комплексного действия [Текст] / Н. А. Геппе [и др.] // Педиатрия. Журнал имени Г. Н. Сперанского. – 2016. – Т. 95, № 2. – С. 96–103.

96. Интерфероновый статус и выбор индукторов интерферонов у часто болеющих детей [Текст] / М. С. Савенкова [и др.] // Детские инфекции. – 2016. – № 2. – С. 45–51.

97. Инфекционный мононуклеоз : клиника, патогенез, новое в диагностике и терапии [Текст] / В. В. Иванова [и др.] // Инфекционные болезни. – 2004. – № 4. – С. 5–12.

98. Инфекционный мононуклеоз, вызванный g-герпесвирусом человека, и его лабораторная диагностика у детей [Текст] / Е. Д. Соколова [и др.] //

Современные технологии лечения детей и подростков : сборник научных трудов ДГКБ № 5 им. Н. Ф. Филатова. – Санкт-Петербург, 2014. – Вып. 3. – С. 98–103.

99. Инфекционный мононуклеоз у детей, ассоциированный с вирусами герпеса 4-го и 5-го типов [Текст] / Е. Б. Касымова [и др.] // Инфекционные болезни. – 2012. – Т. 10, № 3. – С. 44–47.

100. Инфекционный мононуклеоз у детей : диагностика, лечение и наблюдение в катамнезе [Текст] / Н. Ю. Егорова [и др.] // ConsiliumMedicum. Педиатрия (Прил.). – 2010. – № 4. – С. 73–79.

101. Инфекционный мононуклеоз у детей – болезнь или синдром [Текст] / Т. А. Михайлова [и др.] // Современные наукоемкие технологии. – 2007. – № 10. – С. 52.

102. Инфекционный мононуклеоз Эпштейна-Барр вирусной этиологии у детей: вопросы этиологии, патогенеза, иммуногенеза, лечения [Текст] / О. В. Выговская [и др.] // Практикуючий лікар. – 2012. – № 4. – С. 29–34.

103. Інфекційний мононуклеоз у дітей: клініко-імунологічна характеристика [Текст] / Г. О. Леженко [та ін.] // Актуальна інфектологія. – 2013. – № 1. – С. 56–60.

104. Исаков, В. А. Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей [Текст] / В. А. Исаков, Е. И. Архипова, Д. В. Исаков. – Санкт-Петербург : СпецЛит, 2013. – 670 с.

105. Итоги и перспективы изучения проблемы острых кишечных, респираторных инфекций и гепатитов у детей [Текст] / А. В. Горелов [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2009. – № 2. – С. 51–57.

106. Казачков, М. Этиология и дифференциальный диагноз хронического кашля у детей [Текст] / М. Казачков // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2015. – № 3. – С. 54–58.

107. Канкасова, М. Н. Часто болеющие дети: взгляд инфекциониста [Текст] / М. Н. Канкасова, О. Г. Мохова, О. С. Поздеева // Практическая медицина. – 2014. – № 9 (85). – С. 67–71.

108. Караулов, А. В. Какие иммуномодуляторы необходимы часто болеющим детям? От понимания механизмов действия препарата к клинической эффективности [Текст] / А. В. Караулов // Вопросы современной педиатрии. – 2014. – Т. 13, № 1. – С. 119–123.

109. Карпова, Н. И. Межклеточные взаимодействия и цитокиновый профиль у детей с ОРВИ [Текст] / Н. И. Карпова, Л. П. Малежик, Н. В. Епифанцева // Журнал инфектологии. – 2010. – Т. 2, № 3. – С. 94.

110. Карпухина, О. А. Клиническая характеристика и дифференциальная диагностика заболеваний, протекающих с мононуклеозоподобным синдромом у детей [Текст] : автореф. дис. … канд. мед. наук : 14.01.08 ; защищена 11 октября 2013 г. / Карпухина Оксана Александровна ; Волгоградский государственный медицинский университет. – Волгоград, 2013. – 18 с.

111. Каряева, С. К. Иммунопрофилактика гриппа и других ОРВИ у детей проживающих в условиях техногенного воздействия промышленного города [Текст] : автореф. дис. … канд. мед. наук : 14.03.09, 14.01.08 ; защищена 17 февраля 2011 г. / Каряева Светлана Константиновна ; Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова РАМН. – Москва, 2011. – 24 с.

112. Касымова, Е. Б. Инфекционный мононуклеоз у детей, ассоциированный с вирусамигерпеса 4-го и 5-готипов [Текст] / Е. Б. Касымова, О. А. Башкина, Х. М. Галимзянов // Инфекционные болезни. – 2012. – Т. 10, № 3. – С. 44–47.

113. Касымова, Е. Б. Особенности иммунного статуса и факторы риска хронического течения Эпштейна–Барр вирусной инфекции у детей [Текст] / Е. Б. Касымова, О. А. Башкина, Х. М. Галимзянов // Новая наука: современное состояние и пути развития. – 2016. – Т. 98, № 8. – С. 16–20.

114. Качество жизни и репродуктивное здоровье у девочек-подростков с болезнями органов дыхания [Текст] / И. А. Паренкова [и др.] // Детские инфекции. – 2012. – Т. 11, № 2. – С. 58–61.

115. Квашнина, Л. В. Рекуррентные респираторные инфекции у детей:

возможна ли профилактика? [Текст] / Л. В. Квашнина, И. Н. Матвиенко // Педиатрия. Восточная Европа. – 2016. – Т. 4, № 4. – С. 591–603.

116. К вопросу о клинической классификации аденовирусных заболеваний [Текст] / К. В. Жданов [и др.] // Врач-Провизор-Пациент. – 2011. – № 1. – С. 8–10.

117. Керимова, М. К. Изучение состояния иммунной системы, субстанции р, гемостаза и взаимосвязи между этими системами при респираторных заболеваниях у часто болеющих детей [Текст] / М. К. Керимова // Казанский медицинский журнал. – 2016. – Т. 97, № 2. – С. 229–235.

118. Кистенева, Л. Б. Роль цитомегаловирусной инфекции в формировании перинатальной патологии [Текст] / Л. Б. Кисенева // Детские инфекции. – 2013. – № 3. – С. 44–47.

119. Клинико-иммунологическая эффективность «Имудона» у часто и длительно болеющих детей с патологией лимфоглоточного кольца [Текст] / Т. И. Гаращенко [и др.] // Педиатрия. – 2009. – Т. 88, № 5. – С. 98–104.

120. Клинико-иммунологические показатели у детей с инфекционным мононуклеозом на фоне противовирусной терапии в острый период и в катамнезе [Текст] / О. А. Попова [и др.] // Лечащий врач. – 2016. – № 11. – С. 92–95.

121. Клинико-лабораторная характеристика инфекционного мононуклеоза у детей [Текст] / Г. П. Мартынова [и др.] // Лечение и профилактика. – 2015. – № 4 (16). – С. 29–35.

122. Клинико-лабораторные особенности пациентов с аутоиммунным лимфопролиферативным синдромом [Текст] / О. А. Швец [и др.] // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2017. – Т. 16, № 4. – С. 27–34.

123. Клинико-профилактическая эффективность иммуномодуляторов бактериального происхождения у детей с рекуррентными респираторными инфекциями [Текст] / А. Л. Заплатников [и др.] // Астма и аллергия. – 2016. – № 2. – С. 21–26.

124. Клиническая и иммунологическая эффективность рекомбинантного интерферона α-2β при остром Эпштейна-Барр вирусном мононуклеозе у детей дошкольного возраста [Текст] / В. Н. Тимченко [и др.] // Детские инфекции. – 2016. – № 3. – С. 30–38.

125. Клиническая характеристика и принципы терапии Эпштейна-Барр вирусной инфекции у детей [Текст] / Л. Л. Катанахова [и др.] // Вопросы практической педиатрии. – 2017. – № 5. – С. 78–83.

126. «Клинические маски» инфекционного мононуклеоза. Пути терапевтической коррекции [Текст] / А. А. Арава [и др.] // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2011. – № 2. – С. 26–31.

127. Клинические проявления инфекционного мононуклеоза по материалам ОГУЗ "Инфекционная клиническая больница им. Е. Н. Павловского" г. Белгорода [Текст] / А. Е. Баранов [и др.] // Научные ведомости БелГУ. Сер. Медицина. Фармация. – 2012. – Т. 10 (129), вып. 18. – С. 19–23.

128. Клинические рекомендации (Протокол лечения) оказания медицинской помощи детям, больным аденовирусной инфекцией [Текст] / ред. В. П. Дриневский. – Москва, 2013. – 87 с.

129. Клинические формы хронической Эпштен–Барр вирусной инфекции: вопросы диагностики и лечения [Текст] / И. К. Малашенкова [и др.] // Лечащий врач. – 2003. – № 9. – С. 32–38.

130. Козловский, А. А. Бронхообструктивный синдром у детей [Текст] / А. А. Козловский. – Минск, 2016. – 24 с.

131. Козыро, И. А. Роль вирусной инфекции в развитии вторичных гломерулопатий [Текст] / И. А. Козыро, Л. В. Рубаник, А. В. Сукало // Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии : материалы XIII Российского конгресса, 21–23 октября 2014 г. – Москва, 2014. – С. 103.

132. Кокорева, С. П. Активные формы Эпштейна-Барр вирусной инфекции у детей с катарально-респираторным синдромом: особенности клинических проявлений и терапии [Текст] / С. П. Кокорева, В. Б. Котлова, О. А. Разуваев // Вопросы практической педиатрии. – 2018. – № 4. – С. 25–32.

133. Комир, В. В. Лимфопролиферативное состояние в ответ на вирусы-оппортунисты на фоне иммуносупрессии. Клинический случай [Текст] / В. В. Комир, С. У. Реут, А. А. Ключарева // Педиатрия. Восточная Европа. – 2017. – Т. 5, № 4. – С. 559–565.

134. Коровина, Н. А. Современные возможности профилактики и лечения рекуррентных инфекций органов дыхания у детей [Текст] / Н. А. Коровина, Л. В. Заплатникова, М. Л. Шамрай // Педиатрия : прил. к журн. ComsiliumMedicum. – 2009. – № 3. – С. 88–92.

135. Костинов, М. П. Иммунотерапия: механизм действия и клиническое применение иммунокорригирующих препаратов [Текст] / М. П. Костинов, И. В. Лукачев, В. П. Афиногенова // Лечащий врач. – 2010. – № 4. – С. 9–13.

136. Костроміна, В. П. Раціональне лікування респіраторних інфекцій у дітей: метод. посібник для лікарів [Текст] / В. П. Костроміна, О. О. Речкіна // Здоров'я України. – 2008. – № 18 (1). – С. 45–48.

137. Котлова, В. Б. Клинико-лабораторные особенности и факторы риска перинатальной Эпштейна–Барр вирусной инфекции [Текст] / В. Б. Котлова, С. П. Кокорева, А. В. Макарова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2014. – Т. 59, № 1. – С. 57–61.

138. К патогенезу инфекционного мононуклеоза [Текст] / А. П. Помогаева [и др.] // Инфекционные болезни. – 2005. – Т 3, № 4. – С. 35–38.

139. Кравченко, Л. В. Уровень цитокинов при Эпштейна–Барр вирусной инфекции у новорожденных и детей первых месяцев жизни [Текст] / Л. В. Кравченко // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 2. – С. 79.

140. Крамарев, С. А. Герпесвирусные инфекции у детей [Текст] / С. А. Крамарев // Medicus Amicus. – 2003. – № 4. – С. 8–9.

141. Крамарев, С. А. Опыт использования препарата Флавозид при Эпштейна–Барр вирусной инфекции у детей [Текст] / С. А. Крамарев, О. В. Выговская // Современная педиатрия. – 2011. – № 5 – С. 80–85.

142. Крамарев, С. А. Эпштейна–Барр вирусная инфекция у детей [Текст] /

С. А. Крамарев, О. В. Выговская // Актуальная инфектология. – 2013. – № 1. – С. 73–78.

143. Крамарь, Л. В. Комплексная терапия Эпштейна–Барр–вирусной инфекции у детей [Текст] / Л. В. Крамарь, О. А. Карпухина // Архив внутренней медицины. – 2012. – № 1. – С. 25–29.

144. Красникова, М. Б. Современные подходы к оценке соматического, репродуктивного и психического здоровья девочек-подростков. Система мер по улучшению [Текст] : автореф. дис. … доктора мед. наук : 14.01.01; 14.01.06 ; защищена 26 марта 2012 г. / Красникова Марина Борисовна ; Башкирский государственный медицинский университет. – Уфа, 2012. – 36 с.

145. Краснов, В. В. Клинико-лабораторная характеристика цитомегаловирусной инфекции у детей [Текст] / В. В. Краснов, А. П. Обрядина // Практическая медицина. – 2012. – № 7 (62). – С. 137–139.

146. Краснов, В. В. Оптимизация ведения детей с рекуррентными респираторными инфекциями в период сезонного подъема заболеваемости [Текст] / В. В. Краснов // Врач. – 2018. – № 8. – С. 3–7.

147. Кривущев, Б. И. Профилактика бактериальных осложнений при респираторных заболеваниях у часто и длительно болеющих детей [Текст] / Б. И. Кривущев, С. Я. Ярошенко // Здоровье ребенка. – 2011. – № 7. – С. 95–98.

148. Кругликова, И. В. Герпесвирусная инфекция у детей, больных хроническим гломерулонефритом [Текст] / И. В. Кругликова, С. П. Фомина, И. В. Багдасарова // Современная педиатрия. – 2015. – № 4. – С. 115–118.

149. Крючкова, Т. А. Гроприносин – современные возможности клинического применения в терапии и профилактике острых респираторных заболеваний в группе часто и длительно болеющих детей [Текст] / Т. А. Крючкова // Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация. – 2014. – № 24 (195). – С. 27–29.

150. Кудин, А. П. Показатели состояния иммунитета при инфекционном мононуклеозе у детей [Текст] / А. П. Кудин, Т. Р. Романовская, М. В. Белевцев // Весці НАН Беларусі. Серыя Медыцынскіх навук. – 2007. – № 2. – С. 13–20.

151. Кудин, А. П. Эта «безобидная» вирус Эпштейна–Барра инфекция. Часть 1. Характеристика возбудителя. Реакция иммунной системы на вирус [Текст] / А. П. Кудин // Медицинские новости. – 2006. – № 7. – С. 14–22.

152. Кузнецов, В. П. Интерфероны в каскаде цитокинов: исторический и современный аспекты [Текст] / В. П. Кузнецов // Антибиотики и химиотерапия. – 1998. – Т. 43, № 5. – С. 28–40.

153. Купченко, А. Н. Современные принципы диагностики и лечения ОРВИ [Текст] / А. Н. Купченко, Ж. Б. Понежева // Оториноларингология, аллергология, иммунология, инфекционные болезни – 2016. – № 2 (19). – С. 51–56.

154. Куртасова, Л. М. Изменения иммунологических показателей и цитокинового профиля в динамике инфекционного мононуклеоза, вызванного вирусом эпштейна-барр у детей [Текст] / Л. М. Куртасова, А. Е. Голованова // Медицинская Иммунология. – 2007. – Т. 9, № 4–5. – С. 541–545.

155. Лаврентьева, И. Н. Особенности диагностики и течения герпетических инфекций, вызванных вирусами Эпштейна–Барр и герпеса человека 6 типа при нейтропениях у детей раннего возраста [Текст] / И. Н. Лаврентьева, Н. А. Финогенова, Е. А.Мамедова // Детские инфекции. – 2011. – № 3. – С. 11–15.

156. Лечение Эпштейна–Барр вирусного мононуклеоза у детей на современном этапе [Текст] / Л. Н. Гусева, Н. Ю. Егорова, Н. А. Гусева [и др.] // Детские инфекции. – 2010. – № 3. – С. 57–60.

157. Лутошкин, И. С. Клинико–патогенетическое значение и тактика лечения персистирующей герпесвирусной инфекции у детей с гормонорезистентным и гормоночувствительным вариантами нефротического синдрома [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.08 ; защищена июнь 2006 г. / Лутошкин Илья Сергеевич ; Российский государственный медицинский университет. – Москва, 2006. – 20 с.

158. Лутошкин, И. С. Персистирующая герпесвирусная инфекция у детей с гломерулонефритом [Текст] / И. С. Лутошкин // Российский вестник

перинатологии и педиатрии. – 2005. – Т. 50, № 4. – С. 32–37.

159. Лындин, А. А. Клинико–иммунологическая характеристика нефротической формы гломерулонефрита, ассоциированного с герпесвирусной инфекцией у детей и повышение эффективности его лечения [Текст] : дис. …канд. мед. наук : 14.01.08 ; защищена август 2012 г./ Лындин Андрей Александрович ; Московский научно-исследовательский институт педиатрии и детской хирургии. – Москва, 2012. – 114 с.

160. Лындин, А. А. Герпесвирусная инфекция и ее роль в поражении почек [Текст] / А. А. Лындин // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2010. – Т. 55, № 6. – С. 69–76.

161. Лындин, А. А. Вирус-ассоциированный гломерулонефрит и эффективность терапии Виферoном у детей с первичным гормоночувствительным нефротическим синдромом [Текст] / А. А. Лындин, В. В. Длин, В. В. Малиновская // Эффективная фармакотерапия. Педиатрия. – 2013. – Т. 42, № 4. – С. 18–25.

162. Лысенко, И. М. Повторная респираторная заболеваемость детей [Текст] / И. М. Лысенко, М. Г. Романцов // Антибиотики и химиотерапия. – 2013. – Т. 58, № 1/2. – С. 27–35.

163. Львов, Н. И. Аденовирусная инфекция у военнослужащих: клиника, диагностика и лечение [Текст]: дис. … доктора мед. наук : 14.01.09 ; защищена 16 января 2017 г. / Львов Николай Иванович ; Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова. – Санкт-Петербург, 2016. – 213 с.

164. Магаева, С. В. Психонейроиммунология как область психосоматики [Текст] / С. В. Магаева // Нейроиммунология. – 2006 – № 3-4. – С. 4–15.

165. Майданник, В. Г. Застосування екстракту Pelargonium sidoides (EPs® 7630) в педіатричній практиці [Текст] / В. Г. Майданник // Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології. – 2016. – Т. 10, № 2/3. – С. 29–43.

166. Малахов, А. Б. Лечение и профилактика рекуррентных респираторных заболеваний у детей [Текст] / А. Б. Малахов, Н. Г. Колосова, И. А. Дронов // Практическая пульмонология. – 2015. – № 1. – С. 83–86.

167. Мангушева, Я. Р. Цитомегаловирусная инфекция у детей [Текст] / Я. Р. Мангушева, И. М. Хаертынова, Л. И. Мальцева // Практическая медицина. – 2014. – № 7 (83). – С. 11–16.

168. Манкевич, Р. Н. Характеристика синдрома полиаденопатии при инфекционном мононуклеозе у детей [Текст] / Р. Н. Манкевич, Е. В. Василёнок // Актуальные проблемы микробиологии, вирусологии, иммунологии : материалы юбилейной научно-практической конференции, посв. 100-летию со дня рождения проф. А. П. Красильникова и 95-летию основания каф. микробиологии, вирусологии, иммунологии БГМУ, Минск, 19 окт. 2018 г. / под ред. Т. А. Канашковой. – Минск, 2018. – С. 102–104.

169. Манкевич, Р. Н. Клинико-лабораторные показатели и терапия инфекционного мононуклеоза у детей [Текст] / Р. Н. Манкевич, М. А. Свистунова // Здравоохранение. – 2015. – № 11. – С. 9–13.

170. Марков, И. С. Диагностика и лечение герпетических инфекций и токсоплазмоза : сборник статей [Текст] / И. С. Марков. – Киев : АртЭк, 2002. – 192 с.

171. Маркова, Т. П. Острые респираторные инфекции. Профилактика и лечение [Текст] / Т. П. Маркова, Л. Г. Ярилина // Русский медицинский журнал. – 2012. – № 12. – С. 628–631.

172. Мартынова, Г. П. Клинические рекомендации (Протокол лечения) оказания медицинской помощи детям больным инфекционным мононуклеозом [Текст] / Г. П. Мартынова, Н. Ф. Кузнецова, Л. Н. Мазанкова. – Москва : ФГБУ НИИДИ ФМБА России, 2013. – 70 с.

173. Мартынова, Г. П. Клиническая эффективность комплексного использования рекомбинантного интерферона α-2β в терапии инфекционного мононуклеоза у детей [Текст] / Г. П. Мартынова, Я. А. Богвилене, Л. А. Иккес // Инфекционные болезни. – 2018. – № 2. – С. 54–61.

174. Матвеева, Л. А. Местный иммунитет при болезнях легких у детей [Текст] / Л. А. Матвеева. – Томск : Изд-во Томского университета, 1986. – 192 с.

175. Меликян, А. Л. Алгоритмы диагностики лимфаденопатий : учебное пособие [Текст] / А. Л. Меликян, Л. Г. Ковалева, Е. П. Погорельская. – Москва, 2011. – 46 с.

176. Меликян, А. Л. Алгоритмы диагностики лимфаденопатий [Текст] / А. Л. Меликян // Программное лечение заболеваний системы крови / под ред. В. Г. Савченко. – Москва, 2012. – С. 417–152.

177. Микробиологические и иммунологические показатели у больных с хроническими гиперпластическими заболеваниями верхних дыхательных путей [Текст] / В. Е. Аттиков [и др.] // Науковий журнал «Аннали Мечниковського Інституту». – 2012. – № 4. – С. 148.

178. Микробиологический профиль при остром и рецидивирующем тонзиллофарингите у детей [Текст] / Е. И. Краснова [и др.] // Журнал инфектологии. – 2010. – Т. 2, № 3. – С. 107–108.

179. Михайленко, А. А. Основные нейроиммунологические особенности часто болеющих детей [Текст] / А. А. Михайленко, В. А. Черешнев, Р. В. Майоров // Врач-аспирант. – 2012. – Т. 50, № 1. – С. 17–21.

180. Михайлова, Т. А. Совершенствование дифференциальной диагностики инфекционного мононуклеоза герпесвирусной этиологии у детей [Текст]: автореф. дис. … канд. мед. наук : 14.00.09 : защищена 29 декабря 2008 г. / Михайлова Татьяна Анатольевна ; Тюменская государственная медицинская академия. – Тюмень, 2008. – 22 с.

181. Мовчан, К. А. Методики расчетов эффективности медицинских технологий в здравоохранении [Текст] / К. А. Мовчан, В. С. Глушанко, А. В. Плиш. – Витебск, 2003. – 27 с.

182. Модифицированная интерферонотерапия острых респираторных инфекций у детей раннего возраста: патогенетическое обоснование и эффективность [Текст] / И. Н. Захарова [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2011. – № 3. – С. 49–54.

183. Можейко, Л. Ф. Эффективность комплексной терапии нарушений менструальной функции у подростков [Текст] / Л. Ф. Можейко, И. А. Гузей //

Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2015. – Т. 38, № 2. – С. 151–157.

184. Моргошия, Т. Ш. Вклад Н. Ф. Филатова в отечественную педиатрию (к 170-летию со дня рождения Н.Ф. Филатова) (1847-1902) [Текст] / Т. Ш. Моргошия // Педиатрия. – 2017. – Т. 8, № 5. – С. 117–120.

185. Морозова, С. В. Практическая эффективность фитотерапии инфекционно-воспалительных заболеваний верхних отделов дыхательных путей [Текст] / С. В. Морозова, Л. А. Топоркова // Медицинский совет. – 2017. – № 8. – С. 80–82.

186. Муратова, Н. Г. Иммунный статус и его коррекция у часто и длительно болеющих детей с ОРЗ [Текст] / Н. Г.Муратова, И. В. Попова, В. А. Беляков // Ремедиум Приволжье. – 2014. – № 10 (130). – С. 16–22.

187. Наговицына, Е. Б. Современные подходы к диагностике и лечению инфекционного мононуклеоза Эпштейна-Барр вирусной этиологии [Текст] / Е. Б. Наговицина // Дальневосточный медицинский журнал. – 2016. – № 3. – С. 45–50.

188. Нагоев, Б. С. О роли цитокинов в регуляции иммунной системы при инфекционных заболеваниях [Текст] / Б. С. Нагоев, М. Х. Нагоева, Э. А. Камбачокова // Инфекционные болезни. – 2011. – Т. 9, Приложение № 1 (Материалы III Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням, Москва, 28-30 марта 2011 года). – С. 260.

189. Надрага, О. Б. Епштейн-Барр і цитомегаловірусна інфекція у дітей [Текст] / О. Б. Надрага, Х. П. Клименко // Сучасна педіатрія. – 2017. – № 7 (87). – С. 7–11.

190. Накатис, Я. А. Взаимосвязь между течением неспецифических воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей и частотой обнаружения стрептококковых и герпетических инфекций [Текст] / Я. А. Накатис, Е. В. Бычкова // Росийская ринология. – 2005. – № 2. – С. 151–152.

191. Намазова, Л. С. Новые возможности иммуномодулирующей терапии часто болеющих детей [Текст] / Л. С. Намазова // Практика педиатра. – 2008. – № 1. – С. 78–82.

192. Национальная программа по оптимизации обеспеченности витаминами и минеральными веществами детей России (и использованию витаминных и витаминно-минеральных комплексов и обогащенных продуктов в педиатрической практике) [Текст]. – Москва : ПедиатрЪ, 2017. – 152 с.

193. Нейрорадиология [Текст] / под ред. Т. Н. Трофимовой. – Санкт-Петербург : Издательский дом СПбМАПО, 2005. – 288 с.

194. Нестерова, И. В. Стратегия и тактика интерферoно-иммунотерапии в лечении часто и длительно болеющих иммунокомпрометированных детей [Текст] / И. В. Нестерова. – Москва : Изд-во Carpicorn Publishing, 2012. – 28 с.

195. Нечепоренко, Н. В. Клинико–морфологические, иммунологические изменения и особенности терапии при вирусассоциированном гломерулонефрите у детей [Текст] / Н. В. Нечепоренко, Н. Д. Савенкова, Н. М. Калинина // Нефрология. – 2015. – Т. 19, № 3. – С. 51–58.

196. Нечепоренко, Н. В. Клинико–иммунологическая характеристика и терапия нефротического синдрома, ассоциированного с герпесвирусной инфекцией типов 1, 2, 4, 5, у детей с атопией [Текст] / Н. В. Нечепоренко, Н. Д. Савенкова, Н. М. Калинина // Нефрология. – 2016. – Т. 20, № 3. – С. 69–77.

197. Нечепоренко, Н. В. Роль герпесвирусной инфекции при гломерулонефрите и нефротическом синдроме у детей [Текст] / Н. В. Нечепорено, Н. Д. Савенкова, Н. М. Калинина // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. – Т. 62, № 1. – С. 19–25.

198. Никольский, М. А. Ошибки диагностики инфекционного мононуклеоза у детей [Текст] / М. А. Никольский, Е. Д. Соколова, Д. А. Лиознов // Педиатрия. – 2016. – № 3. – С. 24–27.

199. Нікольський, І. С. Асоційований з активною хронічною Епштейн–Барр– инфекцією клініко–імунологічний синдром [Текст] / І. С. Нікольський, В. Д. Юрченко, К. І. Нікольська // Сучасні інфекції. – 2003. – № 3. – С. 60–62.

200. Новая пероральная липосомальная форма рекомбинантного альфа2–интерферона в комплексной терапии больных гломерулонефритом, ассоциированным с НВ–вирусной инфекцией [Текст] / А. С. Мркарян [и др.] //

Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 1998. – № 3. – С. 26–29.

201. Новосад, Е. В. Инфекционный мононуклеоз, ассоциированный с вирусом герпеса 6 типа [Текст]: автореф. дис. … канд. мед.наук : 14.01.08, 03.02.02 ; защищена ноябрь 2010 г. / Новосад Екатерина Вячеславовна ; Российский государственный медицински университет. – Москва, 2010. – 24 с.

202. Новые возможности иммуномодулирующей терапии часто болеющих детей [Текст] / Л. С. Намазова [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2008. – № 5 (2). – С. 12–20.

203. Новые данные об инфекционном мононуклезе [Текст] / В. В. Иванова [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2006. – № 6. – С. 44–51.

204. Новые пути влияния на местные факторы защиты у детей с патологией лимфоглоточного кольца [Текст] / В. П. Вавилова [и др.] // Лечащий врач. – 2011. – № 6. – С. 99–102.

205. Носач, Л. Н. Аденовирусная инфекция и перспективы ее терапии [Текст] / Л. Н. Носач // Профілактична медицина. – 2011. – № 1 (13). – С. 66–71.

206. Носоглоточное носительство Streptococcus pneumoniae у воспитанников детских домов, дошкольных учреждений и неорганизованных детей младше 5 лет [Текст] / М. А. Лазарева [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2015. – Т. 14, № 2. – С. 246–255.

207. Одинец, Ю. В. Клинико–патогенетические аспекты прогрессирования гломерулопатий у детей [Текст] / Ю. В. Одинец, Е. К. Яровая // Doctor. – 2006. – № 2. – С. 7–12.

208. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты [Текст] / Е. Б. Меньщикова [и др.]. – Москва : Слово, 2006. – 556 с.

209. Организация оказания медицинской помощи больным ОРЗ в эпидемический период в условиях многопрофильного медицинского учреждения [Текст] / И. С. Гришин [и др.] // Многопрофильная клиника XXI века : материалы международной научно-практической конференции, 17-19 апреля 2013 г. – Санкт-Петербург : ВмедА, 2013. – С. 85–88.

210. Особенности иммунного статуса и системы интерферона у детей раннего возраста [Текст] / М. В. Кушнарева [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – № 3. – С. 12–21.

211. Особенности клиники острых кишечных инфекций аденовирусной этиологии у детей [Текст] / А. В. Горелов [и др.] // Инфекционные болезни. – 2009. – Т. 7, № 1. – С. 33.

212. Особенности клинических проявлений и иммунных сдвигов при реактивации Эпштейна-Барр вирусной инфекции у детей [Текст] / Э. Н. Симовьян [и др.] // Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики у детей : конгресс педиатров-инфекционистов России : материалы. – Москва, 2005. – № 4. – С. 166.

213. Особенности местного иммунитета у детей с рекуррентными респираторными инфекциями на фоне атопического дерматита [Текст] / Е. И. Погорелова [и др.] // Прикладные информационные аспекты медицины : Научно-практический журнал. – 2017. – Т. 20, № 3. – С. 105–109.

214. Особенности морфологических изменений слизистой оболочки желудка у детей в зависимости от инфекции Helicobacter pylori и Эпштейна-Барр вирусной инфекции [Текст] / Г. В. Волынец [и др.] // Вопросы детской диетологии. – 2018. – № 4. – С. 5–12.

215. Особенности цитокинового профиля при гломерулопатиях у детей [Текст] / И. И. Жизневская [и др.] // Курский научно– практический вестник «Человек и его здоровье». – 2017. – № 4. – С. 42–45.

216. Особенности этиологической диагностики лимфопролиферативного синдрома у детей [Текст] / М. В. Дроздова [и др.] // РМЖ. – 2018. – № 10 (II). – С. 63–67.

217. Особенности этиологической структуры ОРВИ в отдельных возрастных и профессиональных группах населения Санкт-Петербурга в эпидемический сезон 2013-2014гг. [Текст] / Н. И. Львов [и др.] // Журнал инфектологии. – 2014. – Т. 6, № 3. – С. 62–70.

218. Острые респираторные инфекции у детей и подростков:

практическое руководство для врачей [Текст] / Л. В. Осидак [и др.]. – Санкт-Петербург : ИнформМед, 2014. – 256 с.

219. Охотникова, Е. Н. Иммунопрофилактика рекуррентных инфекций органов дыхания у детей: современный взгляд на проблему [Текст] / Е. Н. Охотникова // Дитячий лїкар. – 2010. – Т. 5, № 7. – С. 10–13.

220. Охотникова, Е. Н. Рекуррентные инфекции респираторного тракта у детей и их иммунопрофилактика в свете современных представлений об иммуномодулирующей активности иммунотропных препаратов [Текст] / Е. Н. Охотникова, С. Н. Руденко, Е. Н. Коломиец // Современная педиатрия. – 2013. – Т. 1, № 49. – С. 42–50.

221. Патогенез формирования частых респираторных заболеваний у детей с Эпштейна-Барр вирусной и цитомегаловирусной инфекцией [Текст] / И. В. Бабченко [и др.] // Журнал инфектологии. – 2011. – № 4. – С. 67–72.

222. Патогенный потенциал Moraxella catarrhalis и Staphylococcus epidermidis при воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей [Текст] / Л. А. Краева [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2015. – Т. 60, № 11. – С. 58–61.

223. Патрушева, Ю. С. Этиологическая структура и факторы риска развития острых респираторных вирусных инфекций с поражением нижних дыхательных путей у детей раннего возраста [Текст] / Ю. С. Патрушева, М. Д. Бакрадзе // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2012. – Т. 4, № 3. – С. 45–51.

224. Передельский, Е. В. Лечение тяжелых форм острых респираторных вирусных инфекций у лиц молодого возраста [Текст] : автореф. дис…канд. мед. наук : 14.01.09 : защищена 21 сентября 2015 г. / Передельский Евгений Владимирович ;Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова. – Санкт-Петербург, 2015. – 17 с.

225. Пинегин, Б. В. Роль ИЛ-6 И TNF–L в организации неспецифической защиты [Текст] / Б. В. Пинегин, М. И. Карсанова // Детские инфекции. – 2010. – № 2. – С. 52.

226. Пискунов, Г. З. Риносинусит - нозологическая форма, синдром или

последовательное развитие воспалительного процесса? [Текст] / Г. З. Пискунов // Российская ринология. – 2012. – № 1. – С. 50–54.

227. Платонова, И. О. Особенности течения аденовирусной инфекции у детей на современном этапе [Текст] / И. О. Платонова, А. Е. Белова, Т. К. Чудакова // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2014. – Т. 4, № 5. – С. 512.

228. Полунина, Н. В. Особенности состояния здоровья детей Российской Федерации и пути его улучшения [Текст] / Н. В. Полунина, С. Н. Черкасов // Приоритетные направления развития здравоохранения Дальнего востока и Байкальского региона : проблемы и перспективы : сборник научный трудов. – Якутск, 2013. – С. 203–207.

229. Полунина, Н. В. Состояние здоровья детей в современной России и пути его улучшения [Текст] / Н. В. Полунина // Вестник Росздравнадзора. – 2013. – № 5. – С. 17–24.

230. Постаногова, Н. О. Клинико-лабораторные особенности инфекционного мононуклеоза у госпитализированных детей в зависимости от этиологии заболевания [Текст] / Н. О. Постаногова, Л. В. Софронова, Т. К. Рысинская // Актуальные вопросы педиатрии: материалы межрегион. научно-практической конференции с международным участием, 6 апреля 2016 г. – Пермь : Книжный формат, 2016. – С. 98–103.

231. Постаногова, Н. О. Показатели крови у детей с инфекционным мононуклеозом в зависимости от этиологии заболевания в остром периоде и катамнезе [Текст] / Н. О. Постаногова, Л. В. Софронова // Вопросы практической педиатрии. – 2016. – № 3. – С. 22–25.

232. Постаногова, Н. О. Факторы формирования низкой и очень низкой резистентности у детей, перенесших инфекционный мононуклеоз [Текст] / Н. О. Постаногова, Л. В. Софронова // Педиатрия. – 2016. – № 6. – С. 176–180.

233. Праздникова, Т. В. Течение и отдаленный прогноз респираторных расстройств неонатального периода у детей [Текст] : автореф. дис. … канд. мед. наук : 14.00.09 : защищена 01 июня 2009 г. / Праздникова Татьяна Викторовна ;

Российский государственный медицинский университет. – Москва, 2009. – 21 с.

234. Притулина, Ю. Г. Особенности течения атипичных форм инфекционного мононуклеоза [Текст] / Ю. Г. Притулина, Г. Г. Саломахин, С. М. Пегусов // Актуальные направления научных исследований XXI века: теория и практика. – 2014. – Т. 2, вып. 3. – С. 81–85.

235. Прогностическая модель формирования бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей [Текст] / Н. А. Гладских [и др.] // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2017. – Т. 16, № 3. – С. 632–636.

236. Профилактика острых респираторных вирусных инфекций у детей [Текст] / А. А. Козловский [и др.] // Медицинские новости. – 2012. – № 12. – С. 88–90.

237. Пульмонология. Национальное руководство. Краткое издание [Текст] / под ред. А. Г. Чучалина. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 800 с.

238. Пчеленок, С. В. Шейная лимфаденопатия при хроническом тонзиллите и гипертрофии аденоидных вегетаций у детей. Локальная цитокинотерапия [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.04, 14.00.36 ; защищена сентябрь 2007 г. / Пчеленок Светлана Владимировна ; Российский государственный медицинский университет. – Москва, 2007. – 26 с.

239. Рабсон, А. Основы медицинской иммунологии [Текст] : учебник / А. Рабсон, А. Ройт, П. Делвз. – Москва : МИР, 2006 – 316 с.

240. Рациональная терапия острого поствирусного риносинусита у детей с рекуррентными заболеваниями респираторного тракта и гиперплазией аденоидов [Текст] / Л. С. Овчаренко [и др.] // Педиатрия. Восточная Европа. – 2017. – Т. 5, № 3. – С. 342–353.

241. Реабилитация в закрытых детских учреждениях часто болеющих детей с маркерами активности герпетических инфекций [Текст] / В. Краснов [и др.] // Врач. – 2007. – № 12. – С. 68–70.

242. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA [Текст] / О. Ю. Реброва. – Москва : Медиа Сфера, 2003. – 312 с.

243. Результаты сравнительного исследования микробиоты носоглотки детей с хроническим аденоидитом по данным микробиологического исследования и масс-спектрометрии по микробным маркерам [Текст] / И. В. Андриянова [и др.] // Российская оториноларингология. – 2015. – Т. 78, № 5. – С. 9–13.

244. Рекуррентные инфекции органов дыхания у детей и программы иммунореабилитации [Текст] / Т. А. Чеботарева [и др.] // Детские инфекции. – 2014. – № 3. – С. 61–65.

245. Рекуррентные респираторные инфекции у детей: современные возможности иммунопрофилактики [Текст] / А. Л. Заплатников [и др.] // Практика педиатра. – 2013. – Февраль. – С. 50–53.

246. Роль врожденного и адаптивного иммунитета при Эпштейна–Барр вирусной инфекции у детей, ассоциированной с бактериями [Текст] / Э. М. Симованьян [и др.] // Журнал инфектологии. – 2018. – Т. 10, № 4 (прил. № 1 : Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика : материалы Всероссийского ежегодного конгресса, 11–12 октября 2018 г., г. Санкт–Петербург). – С. 127.

247. Романцов, М. Г. Противовирусные и иммунотропные препараты в детской практике [Текст] : руководство для врачей / М. Г. Романцов, Л. Г. Горячева, А. Л. Коваленко ; под ред. Т. В. Сологуб, Ф. И. Ершова. – Санкт-Петербург : СТЕЛЛА, 2008. – 123 с.

248. Романцов, М. Г. Респираторные заболевания у часто болеющих детей [Текст] / М. Г. Романцов, И. Ю. Мельникова, Ф. И. Ершов. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 160 с.

249. Романцов, М. Г. Часто болеющие дети: актуальная проблема педиатрии [Текст] / М. Г. Романцов, И. Ю. Мельникова // Успехи современного естествознания. – 2014. – № 10. – С. 16–17.

250. Романцов, М. Г. Часто болеющие дети: вопросы фармакотерапии: научный обзор [Текст] / М. Г. Романцов, И. Ю. Мельникова // Terra medica. – 2014. – № 1. – С. 55–69.

251. Ртищева, Л. В. Лечение острых аденовирусных конъюнктивитов [Текст] / Л. В. Ртищева, И. В. Зинченко, А. Г. Осипян // Инфекционные болезни: приложение. – 2014. – № 12. – С. 269.

252. Руководство по инфекционным болезням. В 2 кн. Кн. 2 [Текст] / под ред. акад. РАМН проф. Ю. В. Лобзина и проф. К. В. Жданова. – [4-е изд., доп. и перераб.]. – Санкт-Петербург : Фолиант, 2011. – 774 с.

253. Савенкова, М. С. Лимфаденопатия и лимфаденит у детей: диагностика и лечение [Текст] / М. С. Савенкова // Трудный пациент. – 2008. – Т. 6, № 12. – С. 5–9.

254. Савенкова, М. С. Особенности течения и лечения респираторных инфекций у детей с аллергией [Текст] / М. С. Савенкова, Н. А. Абрамова, А. Д. Абрамов // Вопросы современной педиатрии. – 2014. – № 6 (11). – С. 9–14.

255. Самсыгина, Г. А. Проблема часто болеющих детей в педиатрии [Текст] / Г. А. Самсыгина // Педиатрия. – 2015. – Т. 93, № 1. – С. 167–169.

256. Самсыгина, Г. А. Часто болеющие дети: проблемы и современное состояние дел [Текст] / Г. А. Самсыгина // Педиатрия, неонатология – 2014. – № 6 (11). – С. 15–18.

257. Самсыгина, Г. А. Часто болеющие дети: проблемы патогенеза, диагностики и терапии [Текст] / Г. А. Самсыгина // Педиатрия. – 2005. – № 1. – С. 66–74.

258. Сапожников, В. Г. Избранные главы детских болезней [Текст] : монография / В. Г. Сапожников. – 3-е изд., доп. – Тула : Полиграфинвест, 2015. – 298 с.

259. Сапожников, В. Г. Избранные главы детских болезней [Текст] : монография / В. Г. Сапожников. – 4-е изд., доп. – Тула : Полиграфинвест, 2016. – 292 с.

260. Сафина, А. И. Вирусные инфекции и поражения почек у детей [Текст] / А. И. Сафина // Педиатрия. – 2019. – № 2. – С. 165–170.

261. Сергиенко, В. И. Математическая статистика в клинических исследованиях [Текст] / В. И. Сергиенко, И. Б. Бондарева. – 2–е изд., перераб. и

доп. – Москва : ГЭОТАР, 2006. – 304 с.

262. Сергиенко, Е. Н. Особенности течения аденовирусной инфекции у иммунокомпромисных детей [Текст] / Е. Н. Сергиенко, И. Г. Германенко, Т. И. Лисицкая // Медицинский журнал. – 2009. – № 1. – С. 137–139.

263. Сетдикова, Н. Х. Иммуномодуляторы: перспективные направления исследования и практическое применение [Текст] / Н. Х. Сетдикова, Т. В. Латышева, Н. И. Ильина // Аллергология и иммунология. – 2012. – № 1. – С. 14–19.

264. Сидоренко, Е. В. Методы математической обработки в психологии [Текст] / Е. В. Сидоренко. – Санкт-Петербург : ООО "Речь", 2007. – 350 с.

265. Симованьян, Э. Н. Пути совершенствования диагностики и лечения Эпштейна–Барр вирусной инфеции, ассоциированной с бактериями [Текст] / Э. Н. Симованьян, М. А. Ким // Инфекционные болезни. – 2017. – Т. 15, № 1. – С. 257.

266. Симованьян, Э. Н. Часто болеющие дети: оптимизация программы лечения [Текст] / Э. Н. Симованьян, В. Б. Денисенко, А. В. Григорьян // Педиатрия. – 2008. – Т. 86, № 4. – С. 79–85.

267. Симованьян, Э. Н. Хроническая Эпштейна-Барр – вирусная инфекция [Текст] / Э. Н. Симованьян, Л. П. Сизякина, А. М. Сарычев // Доктор РУ. – 2006. – № 2. – С. 34–42.

268. Симонова, А. Ю. Профилактика острых респираторных инфекций у детей с рецидивирующими бронхолегочными заболеваниями [Текст] / А. Ю. Симонова // Вопросы современной педиатрии. – 2013. – Т. 12, № 4. – С. 148–153.

269. Случай поражения сердца при смешанной стрептококковой и Эпштейна-Барр вирусной инфекции [Текст] / А. С. Левина [и др.] // Педиатр. – 2016. – № 3. – С. 147–152.

270. Смородинцев, А. А. Результаты иммунизации волонтеров живой ослабленной аденовирусной вакциной типа и IV, V и VII [Текст] / А. А. Смородинцев, А. А. Селиванов // Вопросы Вирусологии. – 1959. – № 6. – С.

648.

271. Современные возможности эффективной иммунопрофилактики острых респираторных инфекций в программах оздоровления часто болеющих детей [Текст] / А. Л. Заплатников [и др.] // Детские инфекции. – 2011. – Т. 10, № 1. – С. 56–59.

272. Современные технологии оздоровления детей с рекуррентными респирторными инфекциямиями [Текст] / Е. И. Погорелова [и др.] // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2018. – Т. 72. – С. 78–81.

273. Сокович, О. Г. Болезни органов дыхания как предотвратимая причина потери здоровья у детей и подростков [Текст] / О. Г. Сокович // Вопросы современной педиатрии. – 2009. – Т. 8, № 2. – С. 126–128.

274. Состояние обмена железа у часто болеющих детей [Текст] / О. В. Исакова [и др.] // Российский педиатрический журнал. – 2014. – № 2. – С. 23–27.

275. Состояние специфического иммунитета у детей с инфекцией, вызванной вирусом Эпштейна–Барр [Текст] / М. С. Шалина [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа – 2011. – № 4. – С. 90–91.

276. Спивак, Е. М. Влияние персистенции герпесвирусов в слизистой оболочке желудка на характер воспалительного процесса при хроническом гастродуодените у детей [Текст] / Е. М. Спивак, Р. М. Левит // Вопросы детской диетологии. – 2017. – № 4. – С. 52–54.

277. Сравнительные спекты состояния здоровья детей с рекурентными респираторными заболева ниями г. Ростов-на-Дону и г. Луганска, посещающих детские дошкольные учреждения [Текст] / А. Т. Скнар [и др.] // Детская медицина Северо-Запада. – 2018. – Т. 7, № 1. – С. 296–297.

278. Старая инфекция и Новая Проблема: связь герпес-вирусных инфекций с развитием рассеянного склероза у детей [Текст] / А. В. Суровцева [и др.] // «Старые» и «Новые» инфекции у детей : Трудные случаи / под ред. Н. В. Скрипченко. – Санкт-Петербург, 2016. – С. 80–83.

279. Структура осложнений и критических состояний при острых

респираторных заболеваниях тяжелой степени тяжести у пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии [Текст] / Е. В. Передельский [и др.] // Вестник Российской Военно-медицинской академии : приложение. – 2014. – № 2 (46). – С. 137–138.

280. Стукун, Е. А. Особенности иммунного статуса в период ремиссии у часто болеющих детей при вакцинациях их против гемофильной инфекции [Текст] : автореф. дис. … канд. мед. наук : 14.00.36 : защищена 10 мая 2007 г. / Стукун Елена Александровна ; Владивостокский государственный медицинский универитет. – Хабаровск, 2007. – 24 с.

281. Терапия острых респираторных инфекций у детей: что нового? / И. Н. Захарова [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2014. – Т. 11, № 1. – С. 31–36.

282. Тишкина, И. С. Новые возможности профилактики ОРЗ у детей раннего возраста [Текст] / И. С. Тишкина, Л. И. Ильенко, И. Н. Холодова // Практическая медицина. – 2015. – № 1 (86). – С. 89–91.

283. Тишкина, И. С. Профилактические программы у часто болеющих детей раннего возраста в учреждениях первичного звена [Текст] : автореф. ... канд. мед. наук : 14.01.08 ; защищена июнь 2015 г. / Тишкина Ирина Сергеевна ; Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова. – Москва, 2015. – 29 с.

284. Ткаченко, В. Ю. Особенности течения острых респираторных заболеваний у детей с гиперплазией лимфоглоточного кольца [Текст] / В. Ю. Ткаченко // Современная педиатрия. – 2016. – № 2 (74). – С. 89–91.

285. Третьякевич, З. Н. Лечение и реабилитация детей, часто болеющих острыми респираторными заболеваниями [Текст] / З. Н. Третьякевич // Современные тенденции развития науки и технологий. – 2017. – № 2–4. – С. 83–86.

286. Тюняева, Н. О. Инфекционный мононуклеоз: этиологические факторы, проблемы диагностики и лечения [Текст] / Н. О. Тюняева, Л. В. Софронова // Вестник новых медицинских технологий. – 2014. – Т. 21, № 3. – С.

184–190.

287. Тяжелая вирус-ассоциированная пневмония у военнослужащих [Текст] / В. В. Иванов [и др.] // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2015. – № 1. – С. 146–152.

288. Уразова, О. И. Субпопуляционный состав и метаболизм лейкоцитов при инфекционном мононуклеозе у детей [Текст] / О. И. Уразова, А. П. Помогаев, В. В. Новицкий // Инфекционный болезни. – 2004. – № 4. – С. 17–21.

289. Усейнова, Н. Н. Роль калликреин-кининовой системы крови в развитии повторных респираторных заболеваний у часто болеющих детей раннего возраста [Текст] / Н. Н. Усейнова, В. А. Шовкун, Е. А. Черногубова // Кубанский научный медицинский вестник. – 2009. – № 7 (112). – С. 144–147.

290. Учайкин, В. Ф. Новое в патогенезе инфекционной болезни [Текст] / В. Ф. Учайкин, О. В. Шамшева // Вестник РГМУ. – 2013. – № 4. – С. 39–43.

291. Учайкин, В. Ф. Проблема ОРВИ в педиатрии [Текст] / В. Ф. Учайкин // Детские инфекции. – 2012. – Спец. выпуск. – С. 3.

292. Факторы риска развития и состояние общей реактивности у детей с рецидивирующими респираторными заболеваниями [Текст] / Н. М. Третьякова [и др.] // Забайкальский медицинский вестник. – 2010. – № 1. – С. 23–26.

293. Фаткуллина, Г. Р. Диссеминированные герпетические инфекции у детей на современном этапе [Текст] / Г. Р. Фаткуллина, В. А. Анохин, А. Н. Джафарова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2015. – Т. 60, № 5 – С. 174–178.

294. Федеральные клинические рекомендации Российского Респираторного общества по диагностике и лечению тяжелых форм гриппа [Текст] / А. Г. Чучалин [и др.] // Пульмонология. – 2014. – № 5. – С. 11–19.

295. Хаитов, Р. М. Руководство по клинической иммунологии: иммуннодиагностика заболеваний иммунной системы [Текст] / Р. М. Хаитов, А. А. Ярилин, Б. В. Пинегин. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 354 с.

296. Хачатрян, В. А. Цереброваскулярная патология у детей [Текст] / В. А. Хачатрян, К. А. Самочерных, Т. Н. Трофимова. – Санкт-Петербург :

Издательство «Десятка», 2006. – 278 с.

297. Хейнес, Бартон Ф. Глава 55. Увеличение лимфатических узлов и селезенки [Электронный ресурс] / Бартон Ф. Хейнес // GenMed.Ru : Научно-медицинский журнал. – Режим доступа : http://www.genmed.ru/-b1-484-03.html), свободный (10.06.2020).

298. Хмелевская, И. Г. Прогностическое значение иммунологических показателей при гломерулонефритах у детей [Текст] / И. Г. Хмелевская, И. И. Жизневская, Н. С. Разинькова // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2014. – Т. 28, № 24–1 (915). – С. 56–59.

299. Хмелевская, С. А. Особенности функционального состояния печени при различных вариантах Эпштейна-Барр вирусной инфекции у детей [Текст] / С. А. Хмелевская, И. А. Зайцева, Е. В. Михайлова // Инфекционные болезни крови. –2010. – № 2. – С. 30–35.

300. Хмельницкая, Н. М. Шейный лимфаденит: проблемы патогенеза и клиники лорпатологии [Текст] / Н. М. Хмельницкая, А. В. Полевщиков, Г. И. Тимофеева // Новости оторинопатологии. – 1999. – № 4. – С. 114–121.

301. Хмилевская, С. А. Эпштейн-Барр вирусная инфекция у детей: особенности цитокинового ответа и иммунопатологические реакции [Текст] / С. А. Хмилевская, И. А. Зайцева, Е. В. Михайлова // Саратовский научно–медицинский журнал. – 2009. – Т. 5, № 2. – С. 222–226.

302. Хмилевская, С. А. Индукторы интерферона в терапии больных дошкольного возраста с реактивацией Эпштейна–Барр вирусной инфекцией [Текст] / С. А. Хмилевская, И. А. Зайцева // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2015. – Т. 79, № 6. – С. 24–29.

303. Хныков, А. М. Клинические особенности аденовирусной инфекции у детей [Текст] / А. М. Хныков, В. В. Скворцова, В. М. Семенов // Вестник ВГМУ. – 2011. – Т. 10, № 2. – С. 97–102.

304. Ходак, Л. А. Современные особенности инфекционного мононуклеоза [Текст] / Л. А. Ходак, О. А. Ржевская // Международный

медицинский журнал. –2006. – № 1. – С. 84.

305. Хроническая инфекция вируса Эпштейна–Барр у детей: современные аспекты диагностики и лечения [Текст] / Э. Н. Симованьян [и др.] // Педиатрия. – 2006. – Т. 8, № 2 – С. 29–35.

306. Часто болеющие дети: причины недостаточной эффективности оздоровления и резервы иммунопрофилактики [Текст] / А. Л. Заплатников [и др.] // Русский медицинский журнал. – 2015. – № 3. – С. 178–182.

307. Часто болеющие дети: что еще кроме инфекций? [Текст] / Д. Ю. Овсянников [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2013. – Т. 12, № 1. – С. 74–86.

308. Частота изоляции аденовирусов у молодых лиц из организованных коллективов и клинические особенности эпидемически значимых серотипов [Текст] / Е. В. Передельский [и др.] // Материалы 3-го Европейского Конгресса военной медицины. – Белград, 2014. – С. 139.

309. Частота обнаружения бактерий moraxella catarrhalis у детей с рекурренентным течением респирторных заболеваний г. Хабаровска в 2016-2017 годах [Текст] / В. А. Шмыленко [и др.] // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2018. – Вып. 68. – С. 52–56.

310. Чернышева, О. Е. Характер изменений здоровья детей раннего возраста, состояние их иммунного и цитокинового статуса на фоне различного течения инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барра [Текст] / О. Е. Чернышева, Е. И. Юлиш, Л. А. Иванова // Врачебная практика. – 2007. – № 1 (55). – С. 24–28.

311. Чечулина, О. В. Соматическое и репродуктивное здоровье девочек-подростков при синдроме соединительнотканной дисплазии [Текст] / О. В. Чечулина, О. В. Данилова, Ю. А. Орлова // Практическая медицина. – 2012. – № 9. – С. 87–91.

312. Чугунова, О. Л. Роль вирусов в развитии инфекции мочевой системы у детей [Текст] / О. Л. Чугунова, А. В. Филиппова, Е. В. Мелехина // Инфекционные аспекты соматической патологии у детей : сборник докладов I

Всероссийской научно–практ. конф., 19–20 мая 2008 г. – Москва, 2008. – С. 82.

313. Шарипова, Е. В. Клинико-лабораторная характеристика и возрастные особенности инфекционного мононуклеоза у детей [Текст] : автореф. дис. … канд. мед. наук : 14.01.09, 14.03.02 / Шарипова Елена Витальевна ; Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия. – Санкт-Петербург, 2012. – 26 с.

314. Швец, О. А. Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром [Текст] / О. А. Швец, А. Ю. Щербина // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2016. – Т. 15, № 1. – С. 34–40.

315. Шейные лимфаденопатии при хронических воспалительных процессах лимфоглоточного кольца у детей [Текст] / С. В. Пчелюнок [и др.] // Детская больница. – 2007. – № 2 (28). – С. 24–29.

316. Шерхова, Д. З. Аденовирусная инфекция: клиническое течение, диагностические критерии, особенности лечения (обзор литературы) [Текст] / Д. З. Шерхова, Т. В. Каиров // Молодой ученый. – 2020. – № 5. – С. 53–55.

317. Шестовицкий, В. А. Вирусиндуцированые пневмонии [Текст] / В. А. Шестовицкий, Ю. И. Гринштейн, А. И. Арисов // Сибирское медицинское обозрение. – 2011. – Т. 69, № 3. – С. 94–97.

318. Шишкин, А. Н. Особенности течения хронического гломерулонефрита, дебютировавшего в детском возрасте [Текст] / А. Н. Шишкин, Ю. А. Макарова, М. В. Эрман // Терапевтический архив. – 2007. – Т. 79, № 6. – С. 52–56.

319. Эпштейна–Барр вирусная инфекция у детей: совершенствование программы диагностики и лечения [Текст] / Э. Н. Симованьян [и др.] // Детские инфекции. – 2016. – № 1. – С. 15–24.

320. Этиологическая диагностика респираторных заболеваний методом полимеразной цепной реакции [Текст] / А. Л. Мезенцева [и др.] // Инфекционные болезни: приложение. – 2013. – Т. 11, № 1. – С. 258–259.

321. Этиологическая структура гриппа и ОРВИ у взрослых и детей в Санкт–Петербурге в 2012–2014 гг. [Текст] / Ж. В. Бузицкая [и др.] // Журнал

инфектологии. – 2015. – Т. 7, № 3. – С. 24.

322. Эффективность виферонотерапии у детей раннего возраста с острой респираторной вирусной инфекцией [Текст] / Н. В. Околышева [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2015. – № 2. – С. 3.

323. Эффективность виферонотерапии у детей с первичным гормончувствительным нефротическим синдромом, ассоциированным с герпетической инфекцией [Текст] / А. А. Лындин [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2011. – Т. 56, № 4. – С. 64–70.

324. Эффективность применения препарата Иммунокинд для профилактики острых респираторных инфекций у часто болеющих детей с атопическим дерматитом [Текст] / Е. И. Погорелова [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2016. – Т. 95, № 4. – С. 215–222.

325. Юлиш, Е. И. Врожденные и приобретенные TORCH–инфекции у детей [Текст] / Е. И. Юлиш, А. П. Волосовец. – Донецк : Регина, 2005. – 216 с.

326. Юнкеров, В. И. Математико–статистическая обработка данных медицинских исследований [Текст] / В. И. Юнкеров, С. Г. Григорьев, М. В. Резванцев. –3–е изд., доп. – Санкт–Петербург : ВМедА, 2011. – 318 с.

327. Юхименко, О. О. Значення рецидивуючого інфекційно асоційованого бронхообструктивного синдрому у дітей раннього віку [Текст] / О. О. Юхименко // Лікарська справа. – 2015. – № 1–2. – С. 150–151.

328. Якимович, Е. П. Физическая реабилитация часто болеющих детей 5–6 лет в условиях дошкольного образовательного учреждения общеразвивающего типа [Текст] / Е. П. Якимович // Universum : Психология и образование: электрон. научн. журн. – 2014. – № 3 (4).

329. Яковлева, Т. В. Основные направления модернизации системы оздоровления детей и подростков [Текст] / Т. В. Яковлева, А. А. Иванова, А. А. Модестов // Российский педиатрический журнал. – 2011. – № 3. – С. 37–39.

330. ACIP. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). – United States, 2014-15 influenza season [Text] // MMWR Morb. Mortal Wkly Rep. –

2014. – Vol. 63, № 32. – P. 691–697.

331. Alsharifi, M. Interferon type- I responses in primary and secondary infections [Text] / M. Alsharifi, A. Mulbacher, M. Regner M. // Immunol. Cell Biology. – 2008. – Vol. 86, № 3. – P. 239–245.

332. A population-based study of primary human herpesvirus 6 infection [Text] / D. M. Zerr [et al.] // N Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 352. – P. 768.

333. A possible familial lymphoproliferative disorder in two male siblings of children with recurrent wheezing and lung infections since infancy [Text] / S. H. Chen [et al.] // Int. J. Hematol. – 2014. – Vol. 100, N 4. – P. 407–412.

334. A study of risk factors for acquisition of Epstein–Barr virus and its subtypes [Text] / C. D. Higgins [et al.] // J. Infect. Dis. – 2007. – Vol. 195. – P. 474.

335. Abrupt emergence of diverse species B adenoviruses at US military recruit training centers [Text] / D. Metzgar [et al.] // Journal of Infection Disease. – 2007. – Vol. 196, № 10. – P. 1465–1473.

336. Acute Epstein–Barr virus infection–associated collapsing glomerulopathy [Text] / A. Joshi [et al.] // Clin. Kidney. J. – 2012. – Vol. 5. – P. 320–322.

337. Acute Kidney Injury Complicated Epstein–Barr Virus Infection in Infancy [Text] / G. Ozgurhan [et al.] // Case Reports in Pediatrics. – 2015. – Vol. 117. – P. 178–181.

338. Adenoid hypertrophy and chronic rhinosinusitis: Helicobacter pylori on antral lavages, adenoid tissue and salival inmunoglobuline A on paediatric patients [Text] / E. E. Cedeño [et al.] // Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. – 2016. – Vol. 80. – P. 82–87.

339. Adenovirus serotype 14 pneumonia at a basic military training site in the United States, spring 2007: a case series [Text] / L. Brosch [et al.] // Journal of Militery Medicine. – 2009. – Vol. 174. – P. 1295–1299.

340. Adenovirus-associated acute respiratory disease in healthy adolescents and adults: a literature review [Text] / A.V. Sivan [et al.] // Mil. Med. – 2007. – Vol. 172, № 11. – P. 1198–1203.

341. Agranulocytosis after infectious mononucleosis [Text] / T. Vokoyama [et

al.] // J. Clin. Virol. – 2013. – Vol. 56, № 3. – P. 271–273.

342. Alpers, Ch. E. Emerging Paradigms in the Renal Pathology of Viral Diseases [Text] / Ch. E. Alpers, J. Kowalewska // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2007. – № 2. – P. 6–12.

343. Antiadenovirus activities of several classes of nucleoside and nucleotide analogues [Text] / L. Naesens [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. – 2005. – Vol. 49, № 3 – P. 1010–1016.

344. Becker, J. L. Epstein Barr virus infection of renal proximal tubule cells: possible role in chronic interstitial nephritis [Text] / J. L. Becker, F. Miller, G. J. Nuovo // J. Clin. Invest. – 1999. – Vol. 104. – P. 1673–1681.

345. Behavioral virologic and Immunologic factorc associated with acquisition and severity of primary Epsteina-Barr virus infection in university Students [Text] / H. H. Balfour [et al.] // J. Infect. Dis. – 2013. – Vol. 207. – P. 80–88.

346. Belz, G. T. Regulating inflammatory diseases. Life in the balance: killer T-cell self control fends off lethal influenza? [Text] / G. T. Belz // Immunology and Cell Biology. – 2009. – Vol. 87. – P. 364–365.

347. Bennet, N. J. Gamma-herpesvirus latency requires T cell evasion durig episjme maintenance [Text] / N. Jю Bennet, J. S. Vay, P. G. Stevenson // PLoS Biol. – 2005. – Vol. 3, № 4. – P. 120.

348. Berget, S. M. Spliced segments at the 5' terminus of adenovirus 2 late mRNA [Text] / S. M. Berget, C. Moore, P. A. Sharp // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 1977. – Vol. 74, № 8. – P. 3171–3175.

349. Berk, Arnold J. Adenoviridae [Text] / Arnold J. Berk // Fields Virology : in 2 vol. / eds. D. M. Knipe and P. M. Howley. – [6th ed.]. – Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2013. – Vol. 2. – P. 1704–1731.

350. Bernstein, J. M. Immunobiology of the Tonsils and Adenoids [Text] / J. M. Bernstein, S. E. Baekkevold, P. Brandtzaeg // Mucosal Immunol. – Third Edition. –N.Y., 2005. – P. 1547–1572.

351. Blowey, L. Nephrotic syndrome associated with an Epstein–Barr virus

infection [Text] / L. Blowey // Pediatr. Nephrol. – 1996. – Vol.10. – P. 507–508.

352. Bohl, D. L. Virus Nephropathy and Kidney Transplantation [Text] / D. L. Bohl, D. C. Brennan // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2007. – № 2 – P. 36–46.

353. Braido, F. Bacterial lysate in the prevention of acute axerbation of COPD and in respiratory recurrent infections [Text] / F. Braido, F. Tarantini, V. Ghiglione // Intern. J. COPD. – 2007. – Vol. 2, № 3. – P. 335–345.

354. Bravender, T. Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, and infectious mononucleosis [Text] / T. Bravender // Adolesc Med State Art Rev. – 2010. – Vol. 21, № 2. – P. 251–264.

355. Brook, I. The Role of Bacterial Interference in Otitis, Sinusitis and Tonsillitis [Text] / I. Brook // Otolaryngology. Head and Neck Surgery. – 2005. – Vol. 133, № 1. –P. 139–146.

356. Can we distinguish respiratory viral infections based on clinical features? a prospective pediatric cohort compared to systematic literature review [Text] / X. Ma [et al.] // Rev. Med. Virol. – 2018. – Vol. 28, № 5. – P. 1997.

357. Carbone, A. EBV-Associated lymph oproliferative disorders: classification and treatment [Text] / A. Carbone, A. Gloghini, G. Dotti // The Oncologist. – 2008. –Vol. 13. – P. 577–585.

358. Carraturo, A. Microbiological and epidemiological aspects of Rotavirus enteric Adenovirus infections in hospitalized children in Italy [Text] / A. Carraturo,V. Catalani, L.Tega // New Microdiologica. – 2008. – Vol. 31. – P. 329–336.

359. Cataudella, J. A. Epstein–Barr virus–associated acute interstitial nephritis: infection or immunologic phenomenon? [Text] / J. A. Cataudella, I. D. Young, E. A. Iliescu // Nephron. – 2002. – Vol. 92. – P. 437–439.

360. Chandra, P. Viruses and collapsing glomerulopathy: a brief critical review [Text] / P. Chandra, J. B. Kopp // Clin. Kidney J. – 2013. – Vol. 6. – P. 1–5.

361. Cholecystitis and nephrotic syndrome complicating Epstein–Barr virus primary infection [Text] / D. Rodà [et al.] // Pediatrics and International Health. – 2017. – Vol. 37. – P. 74–77.

362. Clinical and laboratory characteristics of disseminated herpes simplex

virus infection in neonates [Text] / D. Kotzbauer [et al.] // Hosp. Pediatr. – 2014. – Vol. 4, № 3. – P. 167–171.

363. Clinical and laboratory presentation of EBV positive infectious mononucieosis in young adults [Text] / L. Grotto [et al.] // Epidemiol. Infect. – 2003. – Vol. 131. – P. 683–689.

364. Clinical profile of recurrent community-acquired pneumonia in children [Text] / F. Patria [et al.] // BMC Pulm. Med. – 2013. – Vol. 13. – P. 60.

365. Clinically severe Epstein-Barr virus encephalitis with mild cerebrospinal fl uid abnormalities in an immunocompetent adolescent: a case report [Text] / I. Engelmann [et al.] // Diagn Microbiol Infect Dis. – 2013. – Vol. 76, № 2. – P. 232–234.

366. Cohen, J. I. Epstein–Barr virus infection [Text] / J. I. Cohen // The New Engl. J. of Med. – 2000. – Vol. 343, № 7. – P. 481–491.

367. Coinfection with EBV/CMV and other respiratory agents in children with suspected infectious mononucleosis [Text] / X. Wang [et al.] // Virol. J. – 2010. – Vol. 7. – P. 247–255.

368. Common variable immunodeficiency disorders in children: delayed diagnosis despite typical clinical presentation [Text] / S. Urschel [et al.] // J. Pediatr. – 2009. – Vol. 154, № 6. – P. 888–894.

369. Comoli, P. Monitoring and managing viral infections in pediatric renal transplant recipients [Text] / P. Comoli, F. Ginevri // Pediatr Nephrol. – 2012. – Vol. 27. – P. 705–717.

370. Correlates of illness severity in infectious mononucleosis [Text] / J. Odame [et al.] // Can. J. Infect. Dis. Med. Microbiol. – 2014. – Vol. 25, № 5. – P. 277–280.

371. Cytomegalovirus and Epstein—Barr Virus Infections [Text] / S. Pinninti [et al.] // Pediatrics in Review. – 2016. – Vol. 37, № 6. – P. 223–234.

372. Cytomegalovirus infection in immunocompetent patients [Text] / T. G. Wreghitt [et al.] // Clin. Infec.t Dis. – 2003. – Vol. 37. – P. 1603–1606.

373. Cytomegalovirus–related congenital nephrotic syndrome with diffuse

mesangial sclerosis [Text] / N. Besbas [et al.] // Pediatr. Nephrol. – 2006. – Vol. 21. – P. 740–742.

374. Dart, R. C. Poisoning in the United States: 2012 emergency medicine report of the National Poison Data System [Text] / R. C. Dart, A. C. Bronstein, D. A. Spyker // Annals of emergency medicine. – 2015. – Vol. 65, № 4. – P. 416–422.

375. De Paschale, M. Serological diagnosis of Epstein-Barr virus infection Problems and solutions [Text] / M. De Paschale, P. Clerici // World J. Virol. – 2012. – Vol. 1, № 1. – P. 31–43.

376. Desig ning novel and simple competitive internal amplification control for reliable PCR diagnosis of herpes simplex virus [Text] / A. Akbarian [et al.] // Jundishapur. J. Microbiol. – 2015. – Vol. 20, № 8. – P. 2–8.

377. Detection and genoty ping of rubella virus from exanthematous patients suspected of having measles using reverse transcriptionPCR [Text] / Y. Yasui [et al.] // Jpn. J. Infect. Dis. – 2014. – Vol. 67, № 5. – P. 389–391.

378. Dossier, C. Idiopathic nephrotic syndrome: the EBV hypothesis [Text] / C. Dossier // Pediatric Research. – 2017. – Vol. 81. – P. 233–239.

379. Draborg, A. H. Epstein–Barr virus and systemic lupus erythematosus [Text] / A. H. Draborg, K. Duus, G. Houen // Clin. Dev. Immunol. – 2012. – № 3. – P. 135–137.

380. Ebell, M. H. Epstein—Barr virus infectious mononucleosis [Text] / M. H. Ebell // Am. Fam. Physician. – 2004. – Vol. 70, № 7. – P. 1279–1287.

381. Effects of knowledge, attitudes, and practices of primary care providers on antibiotic selection, United States [Text] / G. V. Sanchez [et al.] // Emerg. Infect. Dis. – 2014. – Vol. 20, № 12. – P. 2041–2047.

382. Effect of the 13- valent pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal carriage by respiratory pathogens among Greenlandic children [Text] / J. M. Navne [et al.] // Int. J. Circumpolar Health. – 2017. – Vol. 76, № 1. DOI: 10.1080/22423982.2017.1309504

383. Efficacy and safety of pidotimod in the prevention of recurrent respiratory infections in children: a multicentre study [Text] / L. S. Namazova-Baranova [et al.]

// Int. J. Immunopathol. Pharmacol. – 2014. – Vol. 27, № 3. – P. 413–419.

384. Enhanced Mucosal Antibody Production and Protection against Respiratory Infections Following an Orally Administered Bacterial Extract [Text] / C. Pasquali [et al.] // Front Med (Lausanne). – 2014. – № 1. – P. 41.

385. Epstein–Barr virus gH is essential for penetration of B cells but also plays a role in attachment of virus to epithelial cells [Text] / S. J. Molesworth [et al.] // J. Virol. – 2000. – Vol. 74. – P. 6324–6332.

386. Epstein–Barr virus infection in case with idiopathic tubulointerstitial nephritis [Text] / H. Okada [et al.] // Nephron. – 2002. – Vol. 92. – P. 440–444.

387. Epstein–Barr virus genom–positive tubulointerstitial nephritis assotiated with immune complex–mediated glomerulonephritis in chronic active EB virus infection [Text] / K. Joh [et al.] // Virchows Arch. – 1998. – Vol. 432. – P. 567–573.

388. Epstein–Barr virus–associated nephrotic syndrome [Text] / D. Mikhalkova [et al.] // Clin. Kidney J. – 2012. – Vol. 5. – P. 50–52.

389. Epstein–Barr virus–associated acute renal failure: diagnosis, treatment, and follow–up [Text] / J. D. Tsai [et al.] // Pediatr Nephrol. – 2003. – Vol. 18. – P. 267–274.

390. Epstein–Barr Virus gH Is Essential for Penetration of B Cells but Also Plays a Role in Attachment of Virus to Epithelial Cell [Text] / S. J. Molesworth [et al.] // Journal of Virology. – 2000. – Vol. 74, № 14. – P. 6324–6332.

391. Evaluation of the likelihood of reflux developing in patients with recurrent upper respiratory infections, recurrent sinusitis or recurrent otitis seen in ear-nose-throat outpatient clinics [Text] / Z. Önal [et al.] // Turk. J. Pediatr. – 2015. – Vol. 57, № 3. – P. 258–265.

392. Evaluation of 4 methods for the serological diagnosis of Epstein-Barr virus infection using an immunofluorescence assay as the reference method [Text] / M. E. Koçolu [et al.] // Turk. J. Med. Sci. – 2014. – Vol. 44, № 6. – P. 914–919.

393. Evaluation of the New Architect Cytomegalovirus Immunoglobulin M (IgM), IgG, and IgG Avidity Assays [Text] / K. Lagrou [et al.] // Journal of Clinical Microbiology. – 2009. – Vol. 47, № 6. – P. 1695–1699.

394. Faulhaber, J. R. Virus–induced cellular immune mechanisms of injury to the kidney [Text] / J. R. Faulhaber, P. J. Nelson // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2007. – Vol. 1. – P. 2–5.

395. Ferkol, T. The global burden of respiratory disease [Text] / T. Ferkol, D. Schraufnagel // Ann. Am. Thorac. Soc. – 2014. – Vol. 11, № 3. – P. 404–406.

396. Figueira-Silva, C. M. Prevalence of Epstein-Barr virus antibodies in healthy children and adolescents in Vitória, State of Espírito Santo, Brazil [Text] / C. M. Figueira-Silva, F. E. Pereira // Rev. Soc. Bras. Med. Trop. – 2004. – Vol. 37, № 5. – P. 409–412.

397. Gershburg, E. S. Phosphorylation of the EpsteinBarr virus (EBV) DNA polymerase processivity factor EA–D by the EBV–encoded protein kinase and effects of the L–riboside benzimidazole 1263W94 [Text] / E. Gershburg, J. S. Pagano // J. Virol. – 2002. – Vol. 76. – P. 998–1003.

398. Glcoprotein gp 110 of Epstein-Barr viral and efficiency of infection tropism [Text] / I. B. Neuhier [et al.] // Proc. N Atil. Acad. Sci USA. – 2002. – Vol. 99. – P. 1503.

399. Glomerulonephritis in a patient with chronic active Epstein–Barr virus infection [Text] / K. Kano [et al.] // Pediatr. Nephrol. – 2005. – Vol. 20, №1. – P. 89–92.

400. Gray, G. C. Adenovirus transmission — worthy of our attention [Text] / G. C. Gray // J. Infect. Dis. – 2006. – Vol. 194, № 7 – P. 871–873.

401. Greifer, M. Pediatric patients with chronic cough and recurrent croup: the case for a multidisciplinary approach [Text] / M. Greifer, M. T. Santiago, K. Tsirilakis // Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. – 2015. – Vol. 79, № 5. – P. 749–752.

402. Hellwig, T. Management options for infectious mononucleosis [Text] / T. Hellwig, K. Jude, B. Meyer // US Pharmacist. – 2013. – Vol. 38, № 5. – P. 38–41.

403. Hess, R. D. Routine Epstein–Barr Virus Diagnostics from the Laboratory Perspective: Still Challenging after 35 Years [Text] / R. D. Hess // J. Clin. Microbiol. – 2004. – Vol . 42. – P. 3381–3387.

404. Hogg, R. J. National kidney foundation’s kidney disease outcomes quality

initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: evaluation, classification, and stratification [Text] / R. J. Hogg // Pediatrics. – 2003. – Vol. 111, № 6. – P. 823–829.

405. Huebner, R. J. The importance of adenoviruses as agents of respiratory and ocular illnesses [Text] / R. J. Huebner, A. Bell, W. P. Rowe // Ann. N.-Y. Acad. Sci. – 1957. – № 5. – P. 393-402.

406. Human monocytic2. cell lines transformed in vitro by Epstein-Barr virus display a type II latency and LMP-1-dependent proliferation [Text] / E. Masy [et al.] // J. Virol. – 2002. – Vol. 76. – P. 6460.

407. Ig A and/or IgG subclass deficiency in children with recurrent respiratory infections and its relationship with chronic pulmonary damage [Text] / H. Ozkan [et al.] // J. Invest. Allergol. Clin. Immunol. – 2005. – Vol. 15, № 1. – P. 69–74.

408. Immune reconstitution and cytomegalovirus infection after allogeneic stem cell transplantation: the important impact of in vivo T-cell depletion [Text] / M. Schmidt-Hieber [et al.] // Int. J. Hematol. – 2009. – Vol. 9, № 5. – P. 877–885.

409. Immune Profile and Epstein – Barr virus Infection in Acute Interstitial Nephritis: An Immunohistochemical Study in 78 Patients [Text] / A. Mansur [et al.] // Nephron. Clin. Pract. – 2011. – Vol. 119. – P. 293–300.

410. Immunological derangement in tonsils with recurrent infections: A study of co-stimulatory factors on tonsillar B lymphocytes [Text] / K. Fujihara [et al.] // International Congress Series. – 2003. – Vol. 1257. – P. 49 –43.

411. Impact of air pollution on respiratory diseases in children with recurrent wheezing or asthma [Text] / S. Esposito [et al.] // BMC Pulm. Med. – 2014. – Vol. 14. – P. 130.

412. Incidence of recurrent wheezing in under 5-year-old human bocavirus infection during one year follow-up [Text] / J. Deerojanawong [et al.] // J. Med. Assoc. Thai. – 2013. – Vol. 96, № 2. – P. 185–191.

413. Invited Perspective: Metabolomic profile of children with recurrent respiratory infections [Text] / S. Bozzetto [et al.] // Pharmacological Research. – 2017. – Vol. 115. – P. 162–167.

414. In vitro susceptibility of adenovirus to antiviral drugs is species-dependent [Text] / F. Morfin [et al.] // Antivir. Ther. – 2005. – Vol. 10, № 2. – P. 225–229.

415. Incidence of rash after amoxicillin treatment in children with infectious mononucleosis [Text] / A. Chovel-Sella [et al.] // Pediatrics. – 2013. – Vol. 131, № 5. – P. 1424–1427.

416. Infectious mononucleosis, childhood social environment and risk of Hodgkin lymphoma [Text] / H. Hjalgrim [et al.] // Cancer Res. – 2007. – Vol. 67, № 5. – P. 2382–2388.

417. Infectious mononucleosis in an outpatient population: diagnostic utility of 2 automated hematology analyzers and the sensitivity and specificity of Hoagland's criteria in heterophile-positive patients [Text] / M. L. Brigden [et al.] // Arch. Pathol. Lab. Med. – 1999. – Vol. 123. – P. 875.

418. Infectious mononucleosis in university students in the United Kingdom: evaluation of the clinical features and consequences of the disease [Text] / K. F. Macsween [et al.] // Clinical Infectious Diseases. – 2010. – Vol. 50. – P. 699–706.

419. Is bacterial colonisation of the tonsillar fossa a factor in post-tonsillectomy haemorrhage? [Text] / J. C. Stephens [et al.] // J. Laryngol.Otol. – 2008. – Vol. 122, № 4. – P. 383–387.

420. Ishimoto, T. Minimal Change Disease: A CD 80 podocytopathy? [Text] / T. Ishimoto // Semin. Nephrol. – 2011. – Vol. 31. – P. 320–325.

421. Isolation of a cytopathogenic agent from human adenoids undergoing spontaneous degeneration in tissue culture [Text] / W. P. Rowe [et al.] // Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine. Society for Experimental Biology and Medicine (New York, N.Y.). – 1953. – Vol. 84, № 3. – P. 570–573.

422. Is there diagnostic value in detection of immunoglobulin g antibodies to the epstein-barr virus early antigen? [Text] / A. Crowley [et al.] // BioResearch Open Access. – 2012. – Vol.1, № 6. – P. 290–296.

423. Jónsdóttir, I. Maturation of Mucosal Immune Responses and Influence of Maternal Antibodies [Text] / I. Jónsdóttir // J. Comp. Pathol. – 2007. – Vol. 137, Suppl. 1. – P. S20–S26.

424. Junker, A. K. Epstein-Barr virus [Text] / A. K. Junker // Pediatrics in review. – 2005. –Vol. 26, № 3. – P. 79–85.

425. Karamadoukis, L. Membranoproliferative glomerulonephritis associated with an Epstein–Barr virus infection [Text] / L. Karamadoukis, T. Toth, C. Tomson // Clinical Kidney Journal. – 2008. – Vol. 1, № 5. – P. 319–321.

426. Karrera, U. Epstein–Barr-Virus und infektiose Mononukleose [Text] / U. Karrera, D. Nadalb // Schweiz Med. Foru. – 2014. – Vol. 11 – P. 226–232.

427. Katz, B. Z. Epstein-Barr virus (mononucleosis and lymphoproliferative disorders) [Text] / B. Z. Katz // Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases / edit.: S. S. Long, L. K. Pickering, C. G. Prober. – Philadelphia : Churchill Livingstone, 2008. – P. 1036–1044.

428. Kaygusuz, I. Early stage impacts of tonsillectomy on immune functions of children [Text] / I. Kaygusuz, A. Gödekmerdan, T. Karlidag // Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. – 2003. – Vol. 67, № 12. – P. 1311–1315.

429. Kimmel, P. L. Viral glomerular diseases [Text] / P. L. Kimmel, A. J. Moore // Schrier, R. W. Diseases of the Kidney and Urinary Tract / R. W. Schrier. – Philadelphia : Kluwer–Lippincott Williams & Wilkins, 2006. – P. 1478–1510.

430. Lethal hemorrhagic alveolitis after adenovirus pneumonia in a lung transplant recipient [Text] / N. Mayeur [et al.] // Heart Lung. – 2012. – Vol. 41. – P. 401–403.

431. Long, Sarah S. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases [Text] / Sarah S. Long, M. Fischer, C. G. Prober. – Fourth Edition. – N. Y. : Elsevier, 2012. – 1688 p.

432. Lu, T. C. Podocytes in HIV–associated nephropathy [Text] / T. C. Lu, J. C. He, P. E. Klotman // Nephron. Clin. Pract. – 2007. – Vol. 106, № 2. – P. 67–71.

433. Luzuriaga, K. Infectious mononucleosis [Text] / K. Luzuriaga, J. L. Sullivan // N. Engl. J. Med. – 2010. – Vol. 362. – P. 1993–2000.

434. Management options for infectious mononucleosis [Text] / T. Hellwig [et al.] // US Pharmacist. – 2013. – Vol. 38, № 5. – P. 38–41.

435. Mandell, Douglas. Principles and Practice of Infectious Diseases [Text] /

Douglas Mandell. – Eighth Edition. – N. Y. : Elsevier, 2015. – 3904 p.

436. Marseglia, G. L. Role of adenoids and adenoiditis in children with allergy and otitis media [Text] / G. L. Marseglia, D. Poddighe, D. Caimmi // Curr. Allergy Asthma Rep. – 2009. – Vol. 9, № 6. – P. 460–464.

437. McPhee, S. J. Current Medical Diagnosis and Treatment [Text] / S. J. McPhee, M. Papadakis. – 49 ed. – N.Y. : McGraw-Hill Medical, 2009. – 1783 p.

438. Mellis, C. Acute upper respiratory infections [Text] / C. Mellis // Respiratory disorders. – 2014. – № 1. – P. 468–474.

439. Meyer, P. Acute inflammatory polyradiculoneuropathy and membranous glomerulonephritis following Epstein–Barr virus primary infection in a 12–year–old girl [Text] / P. Meyer, S. Soete, V. Henry // Arch. Pédiatr. – 2010. – Vol. 17, № 11. – P. 1535–1539.

440. Molecular characterization of enteric adenovirus genotypes 40 and 41 identified in children with acute gastroenteritis in Kolkata, India during 2013-2014 [Text] / Anindita Banerjee [et al.] // Journal of Medical Virology. – 2016. – Vol. 89, № 4. – P. 606–614.

441. Myers, A. L. Abdominal and Retroperitoneal Lymphadenopathy [Text] / A. L. Myers, M. A. Jackson // Clinical syndromes and cardinal features of infectious diseases. – 2008. – Vol. 47, № 12. – P. 187–206.

442. Nasopharyngeal and Adenoid Colonization by Haemophilus infl uenzae and Haemophilus parainfl uenzae in Children Undergoing Adenoidectomy and the Ability of Bacterial Isolates to Biofi lm Production [Text] / U. Kosikowska [et al.] // Medicine. – 2015. – Vol. 94, № 18. – P. 799.

443. Neison textbook of pediatrics [Text] / edit.: M. B. Abbott, R. M. Kliegman. – 18-nd. – Philadelphia: PA: Elsevier Science Health Scienct Division, 2008. – 3200 p.

444. Niedzielski, A. Streptococcus pneumoniae in adenoids and nasopharynx [Text] / A. Niedzielski, I. Korona-Glowniak, A. Malm // Med. Sci. Monit. – 2013. – Vol. 19. – P. 54–60.

445. Nonstructural protein 1-specific immunoglobulin M and G antibody

capture enzyme-linked immunosorbent assays in diagnosis of flaviviral infections in humans [Text] / D. Y. Chao [et al.] // J. Clin. Microbiol. – 2015. – Vol. 53, № 2. – P. 557–566.

446. Odumade, O. A. Progress and problems in understanding and managing primary Epstein—Barr virus infections [Text] / O. A. Odumade // Clin. Microbiology review. – 2011. – Vol. 24, № 1. – P. 193–209.

447. Olszewska–Sosińska, O. Persistence of non-typeable Haemophilus Infl uenzae in the pharynx of children with adenotonsillar hypertrophy after treatment with azithromycin [Text] / O. Olszewska-Sosińska, B. Zielnik–Jurkiewicz, M. Stępińska // Pathog. Dis. – 2016. – Vol. 74, № 1. – P. 10–16.

448. OM85-BV induced the productions of IL-1β, IL-6, and TNF-α via TLR4- and TLR2-mediated ERK1/2/NF-kappaB pathway in RAW264.7 cells [Text] / H. Luan [et al.] // J. Interferon. Cytokine Res. – 2014. – Vol. 34, № 7. – P. 526–536.

449. Onset of autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS) in humans as a consequence of genetic defects accumulation [Text] / A. Magerus–Chatinet [et al.] // J. Clin. Invest. – 2011. – Vol. 121. – P. 106–112.

450. Orlandi, R. R. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis [Text] / R. R. Orlandi, T. T. Kingdom, P. H. Hwang // International Forum of Allergy & Rhinology. – 2016. – Vol. 6, suppl. 1. – P. 202–209.

451. Pahary, A. BK virus–assotiated renal problems–clinical implications [Text] / A. Pahary, L. Rees // Pediatr. Nephrol. – 2003. – Vol. 8. – P. 743–748.

452. Paschale, M. Serological diagnosis of Epstein–Barr virus infection: Problems and solutions [Text] / M. Paschale, P. Clerici // World J Virol. – 2012. – Vol. 1, № 1. – P. 31–43.

453. Patria, M. F. Influenza vaccination in children at high risk of respiratory disease [Text] / M. F. Patria, C. Tagliabue, B. Longhi, S. Esposito // Ther. Adv. Vaccines. – 2013. – Vol. 1, № 1. – P. 21–31.

454. Pediatric Patients with cronic cough and recurrent croup:the case for a multidisciplinary approach [Text] / M. Greifer [et al.] // Int. J. Pediatr.

Otorhinolaryngol. – 2015. – Vol. 79, № 5. – P. 749–752.

455. Perez, A. C. A Moraxella catarrhalis vaccine to ptotect against otitis media and exacerbations of COPD: an update on current progress and challenges [Text] / A. C. Perez, T. F. Murphy // Hum. Vaccin. Immunother. – 2017. – Vol. 13, № 10. – P. 2322–2331.

456. Performance of the architect EBV antibody panel for determination of Epstein-Barr virus infection stage in immunocompetent adolescents and young adults with clinical suspicion of infectious mononucleosis [Text] / A. Guerrero-Ramos [et al.] // Clin. Vaccine Immunol. – 2014. – Vol. 21. – P. 817–823.

457. Pillars article: homology of cytokine synthesis inhibitory factor (IL–10) to the Epstein–Barr virus gene BCRFI [Text] / K. W. Moore [et al.] // J. Immunol. – 2012. – Vol. 189, № 5. – P. 2072–2076.

458. Plasma cell toll-like receptor (TLR) expression differs from that of B cells, and plasma cell TLR triggering enhances immunoglobulin production [Text] / M. Dorner [et al.] // Immunology. – 2009. – Vol. 56, № 3. – P. 310–314.

459. Predominance of Th2 cytokines, CXC chemokines and innate immunity mediators at the mucosal level during severe respiratory syncytial virus infection in children [Text] / J. F. Bermejo-Martin [et al.] // Eur. Cytokine Netw. – 2007. – Vol. 18, № 3. – P. 162–167.

460. Prevalence of herpesviruses at onset of idiopathic nephritic syndrome [Text] / C. Dossier [et al.] // Pediatr. Nephrol. – 2014. – Vol. 29, № 12. – P. 2325–2331.

461. Prevalence of HIV–associated nephropathy in autopsies of HIV–infected patients [Text] / V. Shahinian [et al.] // Am. J. Kidney Dis. – 2000. – Vol. 35, № 5. – P. 884–888.

462. Postinfectious glomerulonephritis and Epstein–barr virus co–infection [Text] / M. Subat–Dezulović [et al] // Coll. Antrtpol. – 2010. – Vol. 34. – P. 229–232.

463. Raab–Traub, N. Novel mechanisms of EBV induced oncogenesis [Text] / N. Raab–Traub // Curr. Opin. Virol. – 2012. – Vol. 2, № 4. – P. 453–458.

464. Rare splicing defects of FAS underly severe recessive autoimmune

lymphoproliferative syndrome [Text] / N. Agrebi [et al.] // Clin Immunol. – 2017. – Vol. 183. – P. 17–23.

465. Reactivation of lytic replication from B cells latently infected with Epstein–Barr virus occurs with high S–phase cyclin–dependent kinase activity while inhibiting cellular DNA replication [Text] / A. Kudoh [et al.] // Journal of Virology. – 2003. – Vol. 77. – P. 851–861.

466. Recurrent laryngeal papillomatosis complicated by decompensated respiratory failure in two children [Text] / C. Aurégan [et al.] // Arch. Pediatr. – 2015. – Vol. 22, № 11. – P. 1171–1175.

467. Recurrent respiratory tract infections (RRTI) in the elderly: A late onset mild immunodeficiency? [Text] / E. van de Vosse [et al.] // Clin. Immunol. – 2017. – Vol. 180. – P. 111–119.

468. Reducing the costs of paediatric antibiotic prescribing in the community by implementing guideline recommendations [Text] / D. Piovani [et al.] // J. Clin. Pharm. Ther. – 2013. – Vol. 38, № 5. – P. 373–378.

469. Resting B cells as a transfer vehicle for Epstein–Barr virus infection of epithelial cells [Text] / C. D. Shannon–Lowe [et al.] // Microbiology. – 2006. – Vol. 103, № 19. – P. 7201–7202.

470. Role of biofilm in children with recurrent upper respiratory tract infections [Text] / E. Nazzari [et al.] // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2015. – Vol. 34, № 3. – P. 421–429.

471. Role of operative airway evaluation in children with recurrent croup: a retrospective cohort study [Text] / M. Duval [et al.] // Clin. Otolaryngol. – 2015. – Vol. 40, № 3. – P. 227–233.

472. Roles of cell signaling pathways in cell–to–cell contact–mediated Epstein–Barr virus transmission [Text] / A. Nanbo [et al.] // J. Virol. – 2012. – Vol. 86, № 17. – P. 9285– 9296.

473. Ross, M. J. Recent progress in HIV–associated nephropathy [Text] / M. J. Ross, P. E. Klotman // J. Am. Soc. Nephrol. – 2002. – № 13. – P. 2997–3004.

474. Rowe, W. P. Serotype composition of the adenovirus group [Text] / W. P.

Rowe, J. W. Hartley, R. J. Huenber // Proc. Soc. Exp. Biol. – 1958. – Vol. 97. – P. 465–470.

475. Search for Herpesvirus 1 and 2 by in situ hybridization in tonsils and adenoids [Text] / J. Vassallo [et al.] // Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. – 2005. – Vol. 69, № 3. – P. 345–349.

476. Selective antibody deficiency and its relation to the IgG2 and IgG3 subclass titers in recurrent respiratory infections [Text] / R. Sherkat [et al.] // Iran. J. Immunol. – 2013. – Vol. 10, № 1. – P. 55–60.

477. Severe adenovirus infection in children [Text] / Y. Y. Chuang [et al.] // J. Microbiol. Immunol. Infect. – 2003. – Vol. 36. – P. 37–40.

478. Significance of the detection of influenza and other respiratory viruses for antibiotic stewardship: Lessons from the post-pandemic period [Text] / T. Taymaz [et al.] // Int. J. Infect. Dis. – 2018. – Vol. 77. – P. 53–56.

479. Siennicka, J. Laboratory diagnosis of Epstein–Barr virus infection [Text] / J. Siennicka, A. Trzcinska // Med. Dosw. Mikrobiol. – 2007. – Vol. 59, № 3. – P. 259–266.

480. Somatic FAS mutations are common in patients with genetically undefined autoimmune lymphoproliferative syndrome [Text] / K. C. Dowdell [et al.] // Blood. – 2010. – Vol. 115, № 25. – P. 5164–5169.

481. Specific antibody deficiency in children with recurrent respiratory infections: a controlled study with follow-up [Text] / O. Ruuskanen [et al.] // Clin. Exp. Immunol. – 2013. – Vol. 172, № 2. – P. 238–244.

482. Straussberg, R. A syndrome of transient encephalopathy associated with adenovirus infection [Text] / R. Straussberg, L. Harel, Y. Levy // Pediatrics. – 2001. – Vol. 107. – P. 869.

483. Systemic Epstein–Barr virus infection associated with membranous nephropathy in children [Text] / C. E. Araya [et al.] // Clin. Nephrol. – 2006. – Vol. 65, № 3. – P. 160–164.

484. Systemic lupus erythematosus in adults is associated with previous Epstein-Barr vims exposure [Text] / J. A. James [et al.] // Arthritis Rheum. – 2001. –

Vol. 44. – P. 1122–1126.

485. Systemic lupus erythematosus and Epstein–Barr virus [Text] / I. Tazi [et al.] // East Mediterr Health J. – 2009. –Vol. 15, № 3. – P. 701–708.

486. Sustained complete responses in patients with lymphoma receiving autologous cytotoxic T lymphocytes targeting Epstein–Barr virus latent membrane proteins [Text] / C. M. Bollard [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2014. – Vol. 32. – P. 798.

487. Szalmás, A. Microbiological Profi le of Adenoid Hypertrophy Correlates to Clinical Diagnosis in Children [Text] / A. Szalmás, Z. Papp, P. Csomor // BioMed. Research. International. – 2013. – Vol. 629 (607). – P. 10–20.

488. Tangye, S. G. Human immunity against EBV–lessons from the clinic [Text] / S. G. Tangye, U. Palendira, E. S. Edwards // J. Exp. Med. – 2017. – Vol. 214. – P. 269–283.

489. Textbook of pediatrics infectious diseases [Text] / edit. R. D. Felgin. – 6 eds. – Philadelphia: PA: Saunders, 2009. – 1079 p.

490. Th1/Th2 cell's function in immune system [Text] / Y. Zhang [et al.] // Adv. Exp. Med. Biol. – 2014. – Vol. 841. – P. 45–65.

491. The immune privilege of the oral mucosa [Text] / N. Novak [et al.] // Trends in Molecular Medicine. – 2008. – Vol. 14, № 5. – P. 191–198.

492. Tissue fatty acid composition in obstructive sleep apnea and recurrent tonsillitis [Text] / R. Ezzedini [et al.] // Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. – 2013. – Vol. 77, № 6. – P. 1008–1012.

493. Tonsillectomy among children with low baseline acute throat infection consultation rates in UK general practices: a cohort study [Text] / E. Koshy [et al.] // BMJ Open. – 2015. – Vol. 5, № 2. – P.e006686.

494. Transmission dynamics and prospective environmental sampling of adenovirus in a military recruit setting [Text] / K. L. Russell [et al.] // J. Infect. Dis. – 2006. – Vol. 194, № 7. – P. 877–885.

495. Tregoning, J. S. Respiratory viral infections in infants: causes, clinical symptoms, virology, and immunolog [Text] / J. S. Tregoning, J. Scharze // Clin. Microbiol. Rev. – 2010. – Vol. 23, № 1. – P. 74–98.

496. Tselis, A. Epstein–Barr Virus and Cytomegalovirus Infections [Text] / A. Tselis // Viral Infections of the Human Nervous System / edit. A. C. Jackson. – Basel : Springer, 2013. – P. 23–46.

497. Updated Understanding of Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome (ALPS) [Text] / P. Li [et al.] // Clin. Rev. Allergy Immunol. – 2016. – Vol. 50, № 1. – P. 55–63.

498. Urinary leukotriene E4 levels in atopic and non-atopic preschool children with recurrent episodic (viral) wheezing: a potential marker? [Text] / A. Marmarinos [et al.] // J. Asthma. – 2015. – Vol. 52, № 6. – P. 554–559.

499. Valachis, A. Mononucleosis and Epstein–Barr virus infection: treatment and medication [Text] / A. Valachis, D. P. Kofteridis // Virus Adaptation and Treatment. – 2012. – № 4. – P. 23–28.

500. Verhagen, L. M. Recurrent, protracted and persistent lower respiratory tract infection: A neglected clinical entity [Text] / L. M. Verhagen, R. de Groot // J. Infect. – 2015. – Vol. 71, Suppl. 1. – P. S106–111.

501. Viral and bacterial interactions in the upper respiratory tract [Text] / A. A. Bosch [et al.] // PLoS Pathog. – 2013. – Vol. 9, № 1. – P. e1003057.

502. Viral load in children with congenital cytomegalovirus infection identified on newborn hearing screening [Text] / J. Kawada [et al.] // J. Clin. Virol. – 2015. – Vol. 65, № 3. – P. 41–45.

503. Wang, P. Measurement of myeloid-derived suppressor cells and T-helper 17 cells in peripheral blood of young children with recurrent wheezing [Text] / P. Wang, J. P. Lv, J. Q. Lv // Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. – 2015. – Vol. 17, № 4. – P. 312–316.

504. Warady, B. A. Chronic kidney disease in children: the global perspective [Text] / B. A. Warady, V. Chadha // Pediatr. Nephr. – 2007. – Vol. 22, № 12. – P. 1999– 2009.

505. Watanabe, T. Hemolytic uremic syndrome associated with Epstein–Barr virus infection [Text] / T. Watanabe // Pediatr. Nephrol. – 2004. – Vol. 19, № 5. – P. 569.

506. Wenderfer, S. E. Viral–associated glomerulopathies in children [Text] / S. E. Wenderfer // Pediatric nephrologic. – 2015. – Vol. 30. – P. 1929–1938.

507. White, D. Immune modulation during latent herpesvirus infection [Text] / D. White, R. Suzanne Beard, E. S. Barton // Immunol. Rev. – 2012. – Vol. 245, № 1. – P. 189– 208.

508. Williams, H. Epstein–Barr virus: the impact of scientific advances on clinical practice [Text] / H. Williams, D. H. Crawford // Blood. – 2006. – Vol. 107. – P. 862-869.

509. Wuhl, E. Therapeutic strategies to slow chronic kidney disease progression [Text] / E. Wuhl, F. Schaefer // Pediatr. Nephrol. – 2008. – Vol. 23, № 5. – P. 705–716.