

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ

Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису

ОЛЬХОВСЬКИЙ ЄВГЕН СЕРГІЙОВИЧ

УДК: [616.98:578.825.13:579.842.11]-053.4:612.017.1(043.3)

ДИСЕРТАЦІЯ
КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ЕШЕРИХІОЗУ У ДІТЕЙ З
РІЗНОЮ АКТИВНІСТЮ ЕПШТЕЙНА-БАРР ВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ

Спеціальність 14.01.10 – педіатрія

Медицина

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

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

_____ Є. С. Ольховський

Науковий керівник: Кузнецов Сергій Володимирович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри дитячих інфекційних хвороб ХНМУ

Харків – 2018

АНОТАЦІЯ

Ольховський Є. С. Клініко-імунологічні особливості ешерихіозу у дітей з різною активністю Епштейна-Барр вірусної інфекції. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія. – Харківський національний медичний університет МОЗ України, Харків, 2018.

Мета дослідження – удосконалити прогнозування перебігу ешерихіозу в дітей раннього віку з різною активністю Епштейна-Барр вірусної інфекції (ЕБВІ) та теоретично обґрунтувати шляхи підвищення ефективності терапії хворих на підставі вивчення клініко-лабораторних показників, цитокінової реактивності та стану імунної відповіді дітей.

У дисертаційній роботі проведено теоретичне обґрунтування та подано нові вирішення актуальної проблеми інфекційної патології дитячого віку, яке полягає у визначенні патогенетичних особливостей перебігу ешерихіозу в дітей на тлі ЕБВІ різного ступеня активності, а також в розробці науково обґрунтованого підходу до ранньої діагностики ЕБВІ в дітей раннього віку, хворих на ешерихіоз, і оптимізації терапії.

Виконано комплексне клініко-лабораторне обстеження 124 дітей віком до трьох років, хворих на ешерихіоз, яких було розподілено на три групи. Першу склали 46 хворих на ешерихіоз (моноінфекція) з негативними результатами дослідження на ЕБВІ; другу – 42 дитини з ешерихіозом без клінічних проявів активності ЕБВІ, але з високими титрами антитіл у крові до капсидного антигена (EBV CA) класу IgG у динаміці хвороби (латентна форма); третю – 36 хворих на ешерихіоз дітей із клінічними проявами ЕБВІ і позитивним результатом дослідження крові на антитіла до раннього антигена (EBV EA) класу IgM і/або IgG, антитіл до капсидного антигена (EBV CA) класу IgM, наявності в крові/слині нуклеїнової кислоти ВЕБ шляхом ПЛР (активна форма ЕБВІ).

Обстеження дітей включало аналіз їх скарг (скарги батьків), епідеміологічного анамнезу, анамнезу захворювання та життя, оцінку даних

об'єктивного статусу хворих і результатів лабораторно-інструментальних та імунних досліджень в динаміці захворювання.

Верифікація діагнозу ешерихіозу проводилася на підставі клінічного, бактеріологічного й серологічного дослідження хворих відповідно до МКХ-Х та Наказу МОЗ України № 354 від 09.07.2004 р. «Про затвердження Протоколів діагностики та лікування інфекційних хвороб у дітей». Наявність інфікування хворих на ВЕБ визначали методами ІФА та ПЛР.

Контрольну групу склали 20 практично здорових дітей, аналогічних за віком і статтю, які протягом останнього місяця не хворіли та не отримували профілактичних щеплень. Критеріями включення пацієнтів до програми дослідження були: вік від одного місяця до трьох років, тяжкий або середньої тяжкості перебіг ешерихіозу, підписана інформована згода батьків або опікунів на участь у дослідженні. Критеріями виключення дітей були: вроджені або набуті імунодефіцитні стани, наявність аутоімунних захворювань, вживання імуномодулюючих, стероїдних засобів упродовж останнього місяця, захворювання крові та судин, наявність хронічної супутньої патології, яка могла вплинути на результати дослідження. Всі діти були обстежені на інші віруси (респіраторної, герпес-групи та гепатитів); при наявності позитивних результатів ці діти вилучались із когорти дослідження.

Групи спостереження були рандомізовані та однорідні за віковими показниками, етіологічним чинником та ступенем тяжкості ешерихіозу.

Разом із загальноприйнятими клінічними та лабораторними дослідженнями використовували спеціальні імунологічні дослідження в динаміці хвороби:

- Визначення фагоцитарної активності нейтрофілів периферичної крові (НСТ-тест спонтанний та стимульований);
- Дослідження стану клітинної ланки імунної відповіді (рівнів CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD19⁺, CD21⁺ периферичної крові) методом моноклональних антитіл;
- Визначення показників медіаторів цитокінової відповіді (інтерлейкінів -1 α , та -4, ФНП α) – твердофазним імуоферментним методом;

- Визначення стану гуморальної ланки імунної відповіді (вміст IgM, IgA, IgG сироватки крові методом радіальної імунодифузії за Манчині).

Дослідження проводили упродовж гострого періоду (перша-третя доба від початку захворювання) та періоду ранньої реконвалесценції ешерихіозу (сьома-восьма доба від початку захворювання).

Виявлено, що клінічні симптоми ешерихіозу і їхня тривалість залежала від наявності фонового інфікування. Під час надходження до стаціонару у переважній більшості дітей (109 – 87,9 %) реєстрували підвищену температуру тіла, але у хворих на фоні ЕБВІ показники були суттєво вищими порівняно з моноінфекцією ($38,8 \pm 0,34^{\circ}\text{C}$ проти $37,6 \pm 0,35^{\circ}\text{C}$ відповідно, $p < 0,05$). За відсутності скарг (батьків) з боку респіраторного тракту під час госпіталізації у 33 хворих (78,57 %) другої і 28 (77,78 %) третьої групи відмічалась гіперемія ротоглотки ($p < 0,05$), а також ознаки нежитю (23,91 %, 66,67 % і 75,0 % відповідно за групами, $p < 0,05$). У хворих другої і третьої груп достовірно частіше, ніж у хворих з моноінфекцією відмічали збільшення регіонарних шийних (30 - 71,43 % і 26 - 72,22 % відповідно проти 20 - 45,65 %, $t \geq 2,0$) і підщелепних лімфовузлів (34 - 80,95 % і 29 - 80,56 % проти 17- 36,96 %, $t \geq 2,0$). Достовірно частіше у хворих на мікст-інфекцію спостерігали збільшення розміру печінки за результатами пальпації та перкусії живота (35 - 83,33 % і 31 - 86,11 % проти 15 - 32,61 % відповідно, $p < 0,05$).

Аналіз строків регресії клінічних показників груп спостереження виявив більш тривале збереження лихоманки у хворих з мікст-інфекцією ($4,68 \pm 0,49$ і $4,79 \pm 0,51$ проти $3,37 \pm 0,18$ діб, $p < 0,05$), порушеного загального стану ($3,84 \pm 0,35$ і $3,92 \pm 0,71$ проти $2,13 \pm 0,41$ діб, $p < 0,05$), дисфункції кишковика ($5,94 \pm 0,44$ і $6,07 \pm 0,42$ проти $4,43 \pm 0,35$ діб, $p < 0,05$) порівняно з показниками дітей з моноінфекцією. У хворих на мікст-інфекцію ознаки гепатомегалії зберігалися до виписки зі стаціонару у переважній більшості пацієнтів (21 - 50,0 % і 22 - 61,11 % в другій і третій групах відповідно). Більш тривале збереження окремих клінічних ознак у хворих на мікст-інфекцію спричиняло пролонгацію їх перебування в стаціонарі ($10,52 \pm 0,62$ і $11,77 \pm 1,06$ проти $8,18 \pm 0,45$ доби відповідно, $p < 0,05$).

При дослідженні загального аналізу крові хворих на моноінфекцію визначали вірогідно вищі цифри вмісту лейкоцитів периферичної крові ($10,12 \pm 0,21$ проти $9,06 \pm 0,38$ і $9,21 \pm 0,34$ відповідно в групах, $p < 0,05$); сегментоядерних нейтрофілів ($44,51 \pm 1,23$ проти $40,11 \pm 1,06$ і $38,19 \pm 1,53$ відповідно, $p < 0,05$); ШОЕ ($14,18 \pm 1,78$ проти $7,11 \pm 0,64$ і $9,21 \pm 0,45$, $p < 0,05$). У хворих на мікст-інфекцію виявляли вірогідно нижчі показники вмісту гемоглобіну ($116,11 \pm 1,23$ і $118,55 \pm 1,08$), які суттєво відрізнялися не лише від групи контролю ($127,96 \pm 1,68$, $p < 0,01$), але й від групи моноінфекції ($124,19 \pm 1,72$, $p < 0,05$). Суттєвої різниці за показниками крові між другою і третьою групами нами не виявлено, за винятком ШОЕ, яка вірогідно вищою була у хворих на ешерихіоз на фоні активної ЕБВІ ($p < 0,05$).

За даними УЗД печінки, у хворих на мікст-інфекцію частіше визначали підвищення ехогенності паренхіми печінки (28,57 % і 47,22 % відповідно) порівнянно із хворими з моноінфекцією (6,52 %), $t \geq 2,0$; явища мезаденіту (35,71 % і 55,55 % відповідно проти 15,22 % при моноінфекції) та лімфаденіт воріт печінки (14,29 % і 25,0 % відповідно проти 2,17 % при моноінфекції), $t \geq 2,0$.

Максимальне підвищення фагоцитарної активності нейтрофілів в гострому періоді ешерихіозу відбувається у хворих на моноінфекцію (відхилення показників $t = 3,52$, $p < 0,01$) і з активною ВЕБ-інфекцією ($t = 3,52$, $p < 0,01$) і характеризується високим функціональним резервом бактерицидності нейтрофілів. У дітей на тлі латентної ВЕБ-інфекції ешерихіоз має перебіг на тлі менш суттєвого ($t = 1,97$, $p < 0,05$) підвищення фагоцитарної активності нейтрофілів ($13,49 \pm 0,43$ проти $20,48 \pm 2,79$ при моноінфекції і $17,24 \pm 1,42$ на фоні активної ЕБВІ, $p < 0,05$) і супроводжується зниженням функціонального резерву киснезалежного механізму бактерицидності нейтрофілів ($37,31 \pm 0,42$ проти $51,42 \pm 2,36$ і $51,71 \pm 2,41$ відповідно, $p < 0,05$). До періоду реконвалесценції повне відновлення фагоцитарної активності нейтрофілів відбувається лише у хворих на моноінфекцію, $p \geq 0,05$.

Комплексна оцінка ступеня відхилень від нормативу рівнів цитокінів у хворих на ешерихіоз у гострому періоді визначила, що мікст-інфекція (незалежно

від активності ЕБВІ) супроводжується більш виразною цитокіновою реактивністю хворих ($t = 2,31$ і $t = 2,45$; $p < 0,05$) порівняно з моноінфекцією ($t = 1,58$; $p > 0,05$). Ми не виявили суттєвої різниці рівнів протизапального ІЛ-4 у динаміці ешерихіозу в дітей з латентною ЕБВІ ($p > 0,05$), тим часом як у хворих на моноінфекцію й ешерихіоз на тлі активної ЕБВІ підвищення рівню ІЛ-4 до періоду реконвалесценції було вірогідним ($p < 0,001$).

У гострому періоді ешерихіозу у всіх хворих виявляються ознаки пригнічення клітинної ланки імунної відповіді у вигляді зниження кількості $CD3^+$, $CD4^+$ і $CD8^+$ лімфоцитів із максимальним відхиленням показників $CD3^+$ і $CD4^+$ у хворих на мікст-інфекцію ($p < 0,01$). При моноінфекції реєструється максимальне підвищення $CD19^+$ як у порівнянні до групи контролю ($p < 0,001$), так і до хворих на мікст-інфекцію, ($p < 0,05$). Вірогідне підвищення вмісту $CD21^+$ у хворих на ешерихіоз виявляли тільки при наявності супутньої ЕБВІ із максимальною виразністю у хворих з активною формою ЕБВІ ($p < 0,01$). В періоді реконвалесценції ешерихіозу у хворих на мікст-інфекцію зберігається стан імуносупресії ($p < 0,01$), який є максимально виразним при латентній формі ЕБВІ, ($p < 0,001$).

Ешерихіоз у дітей раннього віку супроводжується підвищенням вмісту ІgM, ІgA і ІgG сироватки крові в динаміці хвороби з найсуттєвішим підвищенням рівня ІgG при латентній ЕБВІ ($10,84 \pm 0,66$ проти $7,48 \pm 0,37$ при моноінфекції і $8,24 \pm 0,28$ при активній ЕБВІ, $p < 0,05$ і $p < 0,01$ відповідно). Комплексна оцінка ступеня відхилень рівнів імуноглобулінів крові в періоді реконвалесценції виявила максимально виразні коливання при мікст-інфекції ($t = 4,19$ і $t = 6,26$; $p < 0,001$) у порівнянні з моноінфекцією ($t = 3,84$, $p < 0,01$).

Враховуючи виявлені відмінності клініко-лабораторних, інструментальних та імунологічних показників хворих на ешерихіоз дітей залежно від наявності ЕБВІ, проведено математичний аналіз визначення патогенетичної ролі показників, їхньої ієрархічної значущості. Визначено критерії несприятливого перебігу ешерихіозу в дітей раннього віку. Розроблено діагностичний алгоритм прогнозування перебігу ешерихіозу та наявності ЕБВІ у дітей раннього віку.

Запропоновано скорочений діагностичний алгоритм без урахування імунних показників, який за точністю (87,10 %) не поступається розширеному повному алгоритму.

Результати проведеного дослідження стали підставою щодо теоретичного обґрунтування шляхів удосконалення терапії хворих на ешерихіоз дітей з різною активністю ЕБВІ, основними з яких є включення до комплексної терапії препарату рекомбінантного інтерферону альфа-2 і пробіотики, який містить лактобактерії, екстракт росторопші та джерело вітамінів групи В як в гострому періоді, так і на етапах реабілітації.

Наукова новизна отриманих результатів полягає в тому, що було поглиблено знання патогенетичних механізмів формування патологічного процесу при ешерихіозі в дітей на фоні інфікування ВЕБ.

Уперше виявлено особливості клінічного перебігу ешерихіозу та зміни лабораторних показників хворих дітей з різною активністю ЕБВІ.

Уперше досліджено реакцію основних про- та протизапальних цитокінів, відповідь клітинної та гуморальної ланок імунної системи, а також фагоцитарну активність нейтрофілів у дітей раннього віку, інфікованих ВЕБ, у різні періоди ешерихіозу. Виявлено, що перебіг ешерихіозу на тлі ЕБВІ супроводжується значним підвищенням рівнів прозапальних інтерлейкінів із збереженням їх на високому рівні до періоду ранньої реконвалесценції; парціальною супресією клітинної ланки імунітету, яка зберігається і на етапі реконвалесценції і є максимально виразною при латентній формі ЕБВІ; суттєвим підвищенням рівню IgG (максимально при латентній формі ЕБВІ). Ешерихіоз у дітей з латентною формою ЕБВІ перебігає на тлі несуттєвого підвищення фагоцитарної активності нейтрофілів і зниження функціонального резерву кисне-залежного механізму бактерицидності нейтрофілів.

Дослідження визначило взаємозв'язки клінічних проявів ешерихіозу, показників імунологічної відповіді, рівнів цитокінів та фагоцитарної активності нейтрофілів крові залежно від активності фонової ЕБВІ.

За результатами дослідження розроблено алгоритм попередньої ранньої діагностики наявності інфікування ВЕБ хворих на ешерихіоз, який одночасно дає можливість прогнозувати перебіг хвороби. Отримані дані дозволили обґрунтувати напрямки вдосконалення терапії хворих на ешерихіоз та інфікованих ВЕБ дітей.

Практичне значення отриманих результатів полягає в тому, що на підставі результатів дослідження розроблено і впроваджено в практику охорони здоров'я ефективні алгоритми (повний і скорочений), які з урахуванням клініко-інструментальних та імунологічних даних у дебюті ешерихіозу дозволяють з високою вірогідністю виявити можливе інфікування ВЕБ, спрогнозувати перебіг ешерихіозу та своєчасно провести корекцію терапії хворих.

На підставі виявлених клініко-параклінічних та імунологічних особливостей ешерихіозу в дітей з ЕБВІ педіатрам та лікарям сімейної медицини запропоновано патогенетично обґрунтовані шляхи вдосконалення лікування хворих на ешерихіоз дітей, інфікованих ВЕБ (Патент на корисну модель № 123597 У Україна, МПК А61 К 31/00 , А61К 35/741, А61Р 31/04 «Спосіб лікування дітей раннього віку, хворих на ешерихіоз та інфікованих вірусом Епштейна-Барр» / Є.С. Ольховський, С.В.Кузнецов; Харківський національний медичний університет. - № у 201711256; заявл. 17.11.2017; опубл. 26.02.2018, Бюл. №4).

Виявлені особливості перебігу ешерихіозу в дітей з різною активністю ЕБВІ нададуть можливість удосконалення лікувально-діагностичного процесу як в поліклініках, так і в умовах стаціонарного перебування хворих.

Ключові слова: ешерихіоз, вірус Епштейна-Барр, інтерлейкіни, імунітет, фагоцитарна активність нейтрофілів, діти.

ANNOTATION

Olkhovsky E. S. – Clinical and immunological features of escherichiosis in children with different activity of Epstein-Barr viral infection. - Qualification scientific work (manuscript copyright).

Thesis for the degree of a candidate of medical sciences in specialty 14.01.10 – Pediatrics. – Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health

of Ukraine, Kharkiv, 2018.

The purpose of the study is to improve the prognosis of the course of escherichiosis in young children with different activity of Epstein-Barr viral infection (EBVI) and theoretically substantiate the ways to increase the effectiveness of patient therapy based on the study of clinical and laboratory parameters, cytokine reactivity and the immune response status of children.

The work presents theoretical substantiation and new solutions of the urgent issue of pediatrics, which consists in determining pathogenetic characteristics of the course of escherichiosis in children with EBVI of different degrees of activity, as well as in development of scientifically substantiated approach to early diagnosis of EBVI in young children with escherichiosis, and optimization of therapy.

Complex of clinical and laboratory examination was performed in 124 children under three years of age, suffering from escherichiosis, who were divided into three groups. Group 1 consisted of 46 patients with escherichiosis (mono-infection) with negative results of the study for EBVI; group 2 – 42 children with escherichiosis without clinical manifestations of EBV activity, but with high titers of antibodies in the blood to the capsid antigen (EBV CA) IgG in the dynamics of the disease (latent form); group 3 – 36 patients with escherichiosis and clinical manifestations of EBVI, and a positive result of blood tests for antibodies to early antigen (EBV EA) IgM and/or IgG, antibodies to the capsid antigen (EBV CA) IgM, presence of nucleic acid of EBV in the blood/saliva by PCR (active form of EBVI). The examination of children included analysis of their complaints (parents' complaints), epidemiological history, disease and life history, assessment of the objective status of patients and the results of laboratory-instrumental and immune studies in the dynamics of the disease.

The diagnosis of escherichiosis was verified based on clinical, bacteriological and serological examination of patients in accordance with ICD-X and the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 354 dated 09.07.2004 "On Approval of the Protocols for Diagnosis and Treatment of Infectious Diseases in Children". The presence of EBVI in patients was determined by ELISA and PCR methods. The control group consisted of 20 otherwise healthy age- and sex-matched children, who during the last

month did not suffer from any diseases, and did not receive prophylactic vaccinations. The criteria for inclusion of patients in the study program were age from one month to three years, severe or moderate severity escherichiosis, signed informed consent of parents or caregivers for participation in the study. Criteria for exclusion of children were congenital or acquired immunodeficiency states, the presence of autoimmune diseases, the use of immunomodulating drugs, steroids during the last month, blood diseases, and the presence of chronic concomitant diseases that could affect the results of the study. All children were screened for other viruses (respiratory, herpes and hepatitis); in the presence of positive results, these children were removed from the study cohort. The observation groups were randomized and homogeneous by age, etiological factor and severity of escherichiosis.

Along with the generally accepted clinical and laboratory studies, special immunological studies were used in the dynamics of the disease:

- Determination of phagocytic activity of neutrophils of peripheral blood (NST-test spontaneous and stimulated);
- Investigation of the state of cellular immune response (levels of CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD19⁺, CD21⁺ in peripheral blood) by monoclonal antibodies;
- Determination of cytokine response mediators (interleukins -1 α , and -4, FNP α) - solid phase immunoassay method;
- Determination of the state of humoral immune response (content of IgM, Ig A, IgG blood serum by Mancini radial immunodiffusion).

The studies were conducted in acute period (days 1 - 3 of the disease) and within the period of early recovery from escherichiosis (days 7 - 8 from the onset of the disease). It was found out that the clinical symptoms of escherichiosis and their duration depended on the presence of infection background. In the majority of children (109 - 87.9 %), high body temperature was registered at the hospital, but in patients with EBVI, the indices were significantly higher compared to mono-infection ($38.8 \pm 0.34^{\circ}\text{C}$ versus $37.6 \pm 0.35^{\circ}\text{C}$, respectively, $p < 0.05$). In the absence of complaints from parents to the respiratory tract inflammation during the hospitalization, 33 (78.57 %) patients of group 2 and 28 (77.78 %) of group 3 had hyperemia of the oropharynx ($p < 0.05$), as

well as the signs of coriza (23.91 %, 66.67 % and 75.0 % respectively, in groups, $p < 0.05$). In patients of group 2 and 3, the increase of regional cervical lesions (30 – 71.43 % and 26 – 72.22 % respectively, vs. 20 – 45.65 %, $t \geq 2.0$) was significantly higher in comparison with patients with mono-infection as well as submandibular lymph nodes (34 - 80.95 % and 29 - 80.56 % vs. 17 - 36.96 %, $t \geq 2.0$). In patients with mixed infection, enlargement of the liver during palpation and percussion of the abdomen was significantly more frequently observed (35 – 83.33 % and 31 – 86.11 % vs. 15 – 32.61 %, respectively, $p < 0.05$). The analysis of the terms of regression of the clinical parameters of the groups revealed a longer preservation of fever in patients with mixed infection (4.68 ± 0.49 and 4.79 ± 0.51 versus 3.37 ± 0.18 days, $p < 0.05$), disturbed general condition (3.84 ± 0.35 and 3.92 ± 0.71 versus 2.13 ± 0.41 days, $p < 0.05$), intestinal dysfunction (5.94 ± 0.44 and 6.07 ± 0.42 vs. 4.43 ± 0.35 days, $p < 0.05$) compared to mono-infection. In patients with mixed infection, the signs of hepatomegaly persisted until the discharge from the hospital in the vast majority of patients (21-50.0 % and 22 – 61.11 % in the second and third groups, respectively). Longer preservation of certain clinical signs in patients with mixed infection led to longer hospitalization period (10.52 ± 0.62 and 11.77 ± 1.06 versus 8.18 ± 0.45 days, respectively, $p < 0.05$). The study of the general analysis of the blood in patients with mono-infection determined higher figures for the content of peripheral blood leukocytes (10.12 ± 0.21 versus 9.06 ± 0.38 and 9.21 ± 0.34 , respectively, in groups, $p < 0.05$); segmental neutrophils (44.51 ± 1.23 versus 40.11 ± 1.06 and 38.19 ± 1.53 , respectively, $p < 0.05$); ESR (14.18 ± 1.78 versus 7.11 ± 0.64 and 9.21 ± 0.45 , $p < 0.05$). In patients with mixed infection, the indices of hemoglobin (116.11 ± 1.23 and 118.55 ± 1.08) were lower, which differed significantly not only from the control group (127.96 ± 1.68 , $p < 0.01$), but also from the mono-infection group (124.19 ± 1.72 , $p < 0.05$). There was no significant difference in blood indices between groups 2 and 3, except for ESR, which was significantly higher in patients with escherichiosis against a background of active EBVI ($p < 0.05$).

According to the ultrasound investigation of the liver, in patients with mixed infection the increased echogenicity of liver parenchyma was more frequent (28.57 %

and 47.22 %, respectively), as compared to patients with mono-infection (6.52 %), $t \geq 2.0$, as well as mesadenitis (35.71 % and 55.55 % respectively, versus 15.22 %) and lymphadenitis in the liver (14.29 % and 25.0 % respectively, vs. 2.17 %), $t \geq 2.0$. The maximum increase in the phagocytic activity of neutrophils in the acute period of escherichiosis occurs in patients with mono-infection (deviation of the indices $t = 3.52$, $p < 0.01$) and with active EBVI ($t = 3.52$, $p < 0.01$) and is characterized by a high functional reserve of bactericidal neutrophils. In children with latent EBVI, escherichiosis is accompanied by a less significant ($t = 1.97$, $p < 0.05$) increase in phagocytic activity of neutrophils (13.49 ± 0.43 versus 20.48 ± 2.79 at mono-infection and 17.24 ± 1.42 at active EBVI, $p < 0.05$) and a decrease in the functional reserve of the oxygen dependent mechanism of bactericidality of neutrophils (37.31 ± 0.42 versus 51.42 ± 2.36 and 51.71 ± 2.41 respectively, $p < 0.05$). By the recovery period, full normalization of phagocytic activity of neutrophils occurs only in patients with monoinfection, $p \geq 0.05$.

Comprehensive assessment of the degree of deviation from the standard levels of cytokines in patients in the acute period of escherichiosis revealed that mixed infection (regardless of the activity of EBVI) is accompanied by more pronounced cytokine reactivity of patients ($t = 2.31$ and $t = 2.45$; $p < 0.05$) compared with mono-infection ($t = 1.58$; $p > 0.05$). We did not find a significant difference in the levels of anti-inflammatory IL-4 in different stages of escherichiosis in children with latent EBVI ($p > 0.05$), whereas in patients with mono-infection and escherichiosis with active EBVI, elevation of IL-4 to the period of convalescence was probable ($p < 0.001$).

In the acute period of escherichiosis, in all patients signs of inhibition of the cellular immune response with decreased number of $CD3^+$, $CD4^+$ and $CD8^+$ lymphocytes with a maximum deviation of $CD3^+$ and $CD4^+$ parameters in patients with mixed infection ($p < 0.01$) were detected. The maximum increase in $CD19^+$ was registered in mono-infection as compared with the control group ($p < 0.001$), and with mixed infection, ($p < 0.05$). The probable increase in the $CD21^+$ content in patients with escherichiosis was detected only with the presence of a concomitant EBVI with the maximum in patients with active form of EBVI ($p < 0.01$). In the period of

convalescence of escherichiosis in patients with mixed infection, the state of immunosuppression ($p < 0.01$) was maintained, which was most expressive in latent form of EBVI ($p < 0.001$).

Escherichiosis in young children was accompanied by an increase in the serum IgM, IgA and IgG levels in the dynamics of the disease, with the most significant increase of IgG levels in latent EBVI (10.84 ± 0.66 vs. 7.48 ± 0.37 in mono-infection and 8.24 ± 0.28 at active EBVI, $p < 0.05$ and $p < 0.10$ respectively). Comprehensive evaluation of the degree of deviation of levels of blood immunoglobulins in the period of convalescence revealed the maximum expressive oscillations in mixed infection ($t = 4.19$ and $t = 6.26$; $p < 0.001$) as compared to mono-infection ($t = 3.84$, $p < 0.01$). Taking into account the revealed differences in the clinical, laboratory, instrumental and immunological parameters of children with escherichiosis depending on the presence of EBVI, mathematical analysis was performed to determine the pathogenetic role of the indicators and their hierarchical significance. The criteria of the unfavorable course of escherichiosis in young children were determined. The diagnostic algorithm for the presence of EBVI in young children with escherichiosis, and prediction of the course of intestinal infection were developed. Abridged diagnostic algorithm was proposed without taking into account immune parameters, which, by accuracy (87.10 %), did not yield to the extended full algorithm.

The results of the study allowed to theoretical substitution of the ways of improving the treatment of children with escherichiosis and different EBVI activity. It is rational to include the combination of recombinant interferon alfa-2 and probiotic containing lactobacillus, rhizome extract and source of vitamin B in the acute period and in the stages of rehabilitation in such patients. The scientific novelty of the obtained results consists in the addition and deepening of our knowledge of the pathogenetic mechanisms of the formation of the pathological process in escherichiosis in children with EBVI. For the first time, features of the clinical course of escherichiosis and changes in laboratory parameters of children with different EBVI activities were identified.

For the first time, the reaction of the main pro- and anti-inflammatory cytokines, the response of the cellular and humoral immune system, as well as the phagocytic activity of neutrophils in children infected with EBV in different periods of escherichiosis were studied. Our findings demonstrate that the course of escherichiosis against a background of EBVI is accompanied by a significant increase in the levels of proinflammatory interleukins, with their preservation at a high level to the period of early convalescence; partial suppression of cellular immunity, which is preserved at the stage of convalescence and is maximally expressive in the latent form of EBVI; a significant increase in the IgG level (maximal in latent form of EBVI). Escherichiosis in children with latent form of EBVI is accompanied by an insignificant increase in phagocytic activity of neutrophils and a decrease in the functional reserve of the oxygen-dependent mechanism of bactericidal activity of neutrophils. The study determined the relationship between clinical manifestations of escherichiosis, immunological response, cytokine levels, and phagocytic activity of blood neutrophils, depending on the activity of the background EBVI. According to the results of the study, an algorithm for preliminary early diagnosis of the presence of EBVI in patients with escherichiosis was developed, which simultaneously enables to predict the course of the disease. The obtained data allowed to substantiate the directions of improvement of treatment of children with escherichiosis and infected with EBV.

The practical significance of the obtained results consists in development of effective algorithms (full and abbreviated) of diagnosis of EBVI in children with escherichiosis and its implementation in the practice of healthcare, which, taking into account clinical and instrumental and immunological data at the onset of escherichiosis, allow a high probability of EBVI detection, prediction of the course of escherichiosis and correction of the treatment of patients.

Based on the revealed clinical and paraclinical and immunological features of escherichiosis in children with EBVI pathogenetically substantiated ways of improving the treatment of children with escherichiosis and infected with EBV were proposed for pediatricians and family doctors. (Declaration Patent for Useful Model No. 116935 U Ukraine, MPK A61 K 31//00 «A method of treatment of early-age children with

escherichiosis and infected with Epstein-Barr virus» /Ye.S. Olkhovsky, S.V. Kuznetsov; Kharkiv National Medical University. – No. u 201711256; Declared 17.11.2017; Published 26.02.18, Bul. No. 4).

The revealed features of the course of escherichiosis in children with different EBVI activity will provide an opportunity to improve the medical diagnostic process both in outpatient and inpatient settings.

Key words: escherichiosis, Epstein-Barr virus, interleukins, immunity, phagocytic activity of neutrophils, children.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Ольховський Є. С., Кузнецов С. В. Особливості клінічного перебігу ешерихіозу у дітей, інфікованих вірусом Епштейна-Барр. Експериментальна і клінічна медицина. 2016. № 4(73). С. 73-77. *(Автором проведено обстеження тематичних хворих, аналіз та статистичну обробку отриманих результатів, сформульовано висновки).*
2. Ольховський Е. С., Кузнецов С. В. Реакция цитокинов крови детей, инфицированных вирусом Эпштейна-Барр, при эшерихиозе. Вестник Кыргызской государственной медицинской академии им. И. К. Ахунбаева. 2017. № 5. С. 176-180. *(Дисертантом проведено збір матеріалу, узагальнення та статистичну обробку отриманих результатів).*
3. Olkhovskyi Y. S., Kuznetsov S. V. Improvement of therapy for Escherichiosis in children infected with Epstein-Barr virus. Здоровье ребенка. Темат. вип. «Дитяча гастроентерологія та нутриціологія». 2017. № 2.1(12). С. 292-296. *(Дисертантом проведено обстеження хворих, аналіз, узагальнення та статистичну обробку отриманих результатів).*
4. Olkhovskyi Y. S. Ways to improve the therapy of Escherichiosis in children infected with Epstein-Barr virus. Клінічна фармація. 2017. № 4(21). С. 59-63.

5. Olkhovskyi Y. Імунна відповідь хворих на ешерихіоз дітей, інфікованих вірусом Епштейна-Барр. Scientific Journal «ScienceRise: Medical Science». 2018. № 2(22). С. 19-24.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

6. Ольховський Є. С. Перебіг ешерихіозу у дітей, інфікованих вірусом Епштейн-Барра. Міжвузівська конференція молодих учених і студентів «Медицина третього тисячоліття» 16 січня 2016 р., Харків. С. 296-297.
7. Ольховський Є. С. Клініко-інструментальні особливості ешерихіозу у дітей, інфікованих вірусом Епштейна-Барр. Всеукраїнський медичний журнал молодих вчених «ХИСТ 2016», 2016р., Чернівці. Випуск 18. С. 420.
8. Ольховський Є. С. Кузнецов С. В. Клінічні прояви ешерихіозу у дітей, інфікованих вірусом Епштейна-Барр. Матеріали української науково-практичної конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю «Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією» 18 березня 2016 р., Харків. 2016. С. 111-112. *(Дисертантом узагальнені та статистично опрацьовані результати власних досліджень, сформульовано висновки).*
9. Ольховський Є. С., Мішин Ю. М. Шляхи оптимізації терапії хворих на ешерихіоз дітей з супутньою Епштейна-Барр вірусною інфекцією. «Проблеми сьогодення в педіатрії» : Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених із міжнародною участю 16 березня 2016 року, м. Харків – Харківська медична академія післядипломної освіти. Харків, 2016. С. 48-49. *(Дисертантом узагальнені та статистично опрацьовані результати досліджень, сформульовано висновки).*
10. Olkhovskyi E. S. Structural and functional condition of liver of children with Escherichiosis infected by Epstein-Barr virus. Збірник тез доповідей IV Міжнародної науково-практичної конференції студентів і молодих учених «Актуальні питання теоретичної та практичної медицини» 21-22 квітня 2016 р., м. Суми. / Відп. за вип. Н. В. Деміхова. – СумДУ, 2016. С. 217.

11. Ольховський Є. С. Особливості перебігу ешерихіозу у дітей у віковому аспекті. Матеріали XX Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених 25-27 квітня 2016р., Тернопіль. Укрмедкнига. 2016. С. 124-125.
12. Ольховский Е. С. Кузнецов С. В. Значение выходного фона детей в формировании клинической картины эшерихиоза и терапия больных. Антибіотикотерапія в ХХІ сторіччі: проблеми та досягнення: матеріали науково-практичної конференції за участю міжнародних спеціалістів в рамках реалізації глобальної кампанії ВООЗ «Антибіотики: використовуйте обережно!» та Другого Всесвітнього тижня правильного застосування антибіотиків 23 листопада 2016 р., м. Харків – ХНМУ. Харків, 2016. С. 121-122. *(Дисертантом проведено аналіз і обробку результатів, сформульовано висновки, підготовка до друку).*
13. Ольховська О. М. Кузнецов С. В., Кухар Д. І., Ольховський Є. С. Епідеміологічні особливості та клінічні прояви ешерихіозу у дітей Харківського регіону. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції інфекціоністів III пленуму ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів», 29-30 вересня 2016 року, м. Вінниця. – Вінниця : ТДМУ Укрмедкнига, 2016. С. 118-120. *(Дисертантом проведено аналіз, статистичну обробку результатів, сформульовано висновки, усна доповідь).*
14. Ольховський Є. С. Удосконалення терапії хворих на ешерихіоз дітей, інфікованих вірусом Епштейна-Барр. «Інновації в дитячій гастроентерології та нутриціології в практиці дитячого та сімейного лікаря» : Матеріали міжрегіональної науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої пам'яті проф. Ю. В. Белоусова 20–21 жовтня 2016 р., Харків. ХМАПО, 2016. С. 45.
15. Ольховський Є. С., Кузнецов С. В., Ольховська О. М. Вплив Епштейна-Барр вірусної інфекції на перебіг ешерихіозу у дітей. «Епідеміологічні та клінічні ускладнення інфекційних і паразитарних хвороб у сучасних умовах» : Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції інфекціоністів і

- пленуму ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів» 5-6 жовтня 2017 року, м. Житомир. – Житомир : ТДМУ Укрмедкнига, 2017. С. 114-116. *(Дисертантом проведено обстеження хворих, узагальнення та статистичну обробку результатів, підготовку тез до друку, усна доповідь).*
16. Ольховський Е. С. Эшерихиоз у дітей на фоні Епштейна-Барр вірусної інфекції. «Проблеми сьогодення в педіатрії» : Матеріали ІІ науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю 9 лютого 2017 року, м. Харків. – Харківська медична академія післядипломної освіти. Харків, 2017. С. 51.
17. Kolesnik Y. V. Olkhovskyi E. S. Difficulties of diagnosis of infectious mononucleosis in young children. International research and practice conference «Innovative technology in medicine: experience of Poland and Ukraine» April 28–29, Lublin. Lublin, 2017. P. 56. *(Дисертантом проведено обстеження хворих, статистичну обробку отриманих результатів, сформульовано висновки).*
18. Ольховський Є. С. Кузнецов С. В. Структурно-функціональний стан печінки дітей хворих на ешерихіоз на тлі активної Епштейна-Барр вірусної інфекції. «Коморбідні стани - міждисциплінарна проблема» : Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю 19 травня 2017 року, м. Харків. 2017. С. 107-108. *(Дисертантом проведено обстеження хворих, аналіз і узагальнення отриманих результатів).*
19. Ольховська О. Н. С. В. Кузнецов, Є. С. Ольховський, М. А. Піддубна. Аналіз взаємозв'язків лабораторних показників з клінічними симптомами ешерихіозу у дітей. «Фармацевтична наука та практика: проблеми, досягнення, перспективи розвитку» : Матеріали І Науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю, 24-25 березня 2016 р., м. Харків. – Харків НфаУ, 2016. С. 291-292. *(Дисертантом проведено збір матеріалу, статистичну обробку отриманих результатів, сформульовано висновки).*
20. Кузнецов С. В. Ольховський Є. С. Клініко-інструментальні особливості бактеріальних кишкових інфекцій у дітей, інфікованих вірусом Епштейна-Барр. «Сучасний стан та перспективи підготовки лікарів-інтернів у

Харківському національному медичному університеті» : Матеріали 43-ї науково-практичної конференції, присвяченої 50-річчю започаткування інтернатури в ХНМУ 11 квітня 2017 року, м. Харків. Харків - ХНМУ, 2017. С. 64-65. *(Дисертантом проведено збір матеріалу, статистичну обробку результатів, сформульовано висновки).*

21. Ольховський Є. С., Кузнецов С. В. Діагностична значимість клініко-імунологічних показників при ешерихіозі у дітей на фоні Епштейна-Барр вірусної інфекції. «Актуальні проблеми парентеральних інфекцій» : Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 95-річчю кафедри інфекційних хвороб ХНМУ, Харків 17-18 травня 2018 р. / під ред. В. М. Козько. Харків, 2018. С. 229-230. *(Дисертантом проведено обстеження хворих, аналіз, узагальнення та статистичну обробку отриманих результатів).*

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

22. Спосіб лікування дітей раннього віку, хворих на ешерихіоз та інфікованих вірусом Епштейна-Барр / Є. С. Ольховський, С. В. Кузнецов // Пат. и 201711256, МПК (2018) А61К31//00. № 116935; Заявл. 17.11.2017; Опубл. 26.02.18, Бюл. № 4. – 4 с. *(Дисертантом теоретично обґрунтовані наукові положення, розроблено алгоритм попередньої діагностики, підготовлено видання).*
23. Спосіб лікування дітей, хворих на ешерихіоз та інфікованих вірусом Епштейна-Барр / С. В. Кузнецов, Є. С. Ольховський // Інформаційний лист № 158 – 2018. Випуск 13 з проблеми «Інфекційні та паразитарні хвороби». Київ. 2018. - 2 с. *(Дисертантом теоретично обґрунтовані наукові положення, розроблено алгоритм попередньої діагностики, підготовлено видання).*

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ	2
ANNOTATION	8
СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ	15
ЗМІСТ	20
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ	22
ВСТУП	24
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	31
1.1. Сучасні уявлення про етіологію, патогенез, клінічну картину та лікування ешерихіозу в дітей	31
1.2. Сучасні уявлення про вірусну інфекцію Епштейна-Барр	36
1.3. Значення медіаторів запалення і факторів імунної відповіді у формуванні інфекційного процесу	40
1.4. Фагоцитарна активність нейтрофілів і її роль у розвитку запалення	44
РОЗДІЛ 2. ДИЗАЙН ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ	48
РОЗДІЛ 3. АНАМНЕСТИЧНА ТА КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЕШЕРИХІОЗУ В ДІТЕЙ З МОНО- І МІКСТ- ІНФЕКЦІЄЮ	54
3.1. Анамнестичні дані та клінічні прояви ешерихіозу	54
3.2. Характеристика результатів лабораторного обстеження	61
РОЗДІЛ 4. ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЬНОГО РЕАГУВАННЯ, ФАГОЦИТАРНОЇ АКТИВНОСТІ НЕЙТРОФІЛІВ ТА ІМУННОЇ ВІДПОВІДІ ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ, ХВОРИХ НА ЕШЕРИХІОЗ	62
4.1. Динаміка вмісту інтерлейкінів крові у хворих на ешерихіоз при моно- і мікст-інфекції в різні періоди хвороби	68

4.2.	Фагоцитарна активність нейтрофілів хворих на ешерихіоз дітей в залежності від фонового інфікування і періоду хвороби	75
4.3.	Імунна відповідь хворих на ешерихіоз	80
4.4.	Математичний аналіз досліджених показників хворих	91
4.5.	Структурний аналіз показників клітинного і гуморального імунітету, цитокінів і фагоцитарної активності нейтрофілів крові хворих на ешерихіоз	104
РОЗДІЛ 5. ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ ЕШЕРИХІОЗУ В ДІТЕЙ, КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНІ КРИТЕРІЇ ІНФІКУВАННЯ ВІРУСОМ ЕПШТЕЙНА-БАРР ТА ШЛЯХИ УДОСКОНАЛЕННЯ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ		109
5.1.	Прогностичні критерії перебігу ешерихіозу в дітей раннього віку	109
5.2.	Клініко-імунологічні критерії інфікування вірусом Епштейна-Барр	112
5.3.	Патогенетичне обґрунтування шляхів удосконалення терапії хворих на ешерихіоз та інфікованих вірусом Епштейна-Барр	129
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ		132
ВИСНОВКИ		145
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ		148
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ		149
ДОДАТКИ		

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

АГ – антиген

АЛТ – аланін амінотрансфераза(и)

ВЕБ – вірус Епштейна-Барр

ГРІ – гострі респіраторні інфекції

ДК – діагностичний коефіцієнт

Е – ешерихіоз

ЕБВІ – Епштейна-Барр вірусна інфекція

ЕБВІа - Епштейна-Барр вірусна інфекція активна

ЕБВІл - Епштейна-Барр вірусна інфекція латентна

ЕГЕС – ентерогеморагічна(і) ешерихія(ї) колі

ЕІЕС – ентероінвазивна(і) ешерихія(ї) колі

ЕПЕС – ентеропатогенна(і) ешерихія(ї) колі

ЕТЕС – ентеротоксигенна(і) ешерихія(ї) колі

ІЛ – інтерлейкін(и)

ІРІ – імунорегуляторний індекс

ІАН сп – індекс активації нейтрофілів спонтанний

ІАН ст – індекс активації нейтрофілів стимульований

ІФА – імуноферментний аналіз

КІ – кишкова(і) інфекція(ї)

КЛ – коефіцієнт лабілізації

ЛПС – ліпополісахарид(и)

ПК – прогностичний коефіцієнт

ПКР – показник кореляційних розходжень

ПЛР – полімеразно-ланцюгова реакція

ПС – показник системоутворення

СКК – середній кореляційний коефіцієнт

УЗД – ультразвукове дослідження

ФАН – фагоцитарна активність нейтрофілів

ФНП – фактор некрозу пухлини

ХНМУ – Харківський національний медичний університет

ЦМВ – цитомеговірус

ШКТ – шлунково-кишковий тракт

ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів

CD – cluster of differentiation (поверхневий антиген клітини)

EA – ранній антиген

HLA – Human leucocyte antigen

I – величина інформативності показника

Ig – імуноглобулін(и)

NA – нуклеарний антиген

NK-cells – Natural killer cells

MA – мембранний антиген

PMN – поліморфноядерні нейтрофільні лейкоцити

sIgA – секреторний імуноглобулін А

stx – шига-токсин

TLR4 – толл-подібний рецептор 4

VCA – капсидний антиген

ВСТУП

У структурі гострих кишкових інфекцій (КІ), що залишаються актуальною проблемою дитячої інфектології, одне з провідних місць посідає ешерихіоз, захворюваність на який щорічно зростає. За повідомленнями ВООЗ, ешерихіози посідають перше місце серед бактеріальних діарейних захворювань у новонароджених та дітей раннього віку [1-3]. Навіть в економічно високорозвинених країнах виникають спалахи ешерихіозу [4, 5]. Останній, зареєстрований у Європі у 2011 році, уразив 3400 людей, з яких 38 загинули [6, 7]. Показник захворюваності на ешерихіоз на європейській території пострадянських країн зберігається високим: у 2009-2012 рр. було зареєстровано понад 15 000 випадків захворювання на 100 тис. населення [8]. За даними Харківської обласної дитячої інфекційної клінічної лікарні м. Харкова за 2015-2017 роки серед усіх КІ встановленої етіології одну третину складав ешерихіоз (від 33,79 % до 37,08 %). Значущість проблеми ешерихіозу у світі обумовлена не тільки поширеністю, але й тяжкими наслідками, ускладненнями та смертельними виходами, які пов'язані з розвитком ексикозу, інфекційно-токсичного шоку та гемолітико-уремічного синдрому [9, 10].

За останні роки багато науковців відзначають зростання кількості поєднаних інфекцій, коморбідних станів, при яких одна інфекція і/або патологія може суттєво впливати на перебіг іншої [11, 12].

Одним із найбільш поширених вірусів у людській популяції на сучасному етапі є ВЕБ, інфікування яким відбувається на ранніх етапах життя людини – протягом перших трьох років життя [12-14]. Після інфікування елімінації вірусу практично не відбувається, навпаки – спостерігається довічна персистенція вірусу, який впливає на всі ланки імунітету, може уражати лімфатичну систему, внутрішні органи, бути чинником розвитку онкологічних станів [15-18]. За умов інфікування дитини ВЕБ перебіг будь-якої іншої інфекції може змінюватися. Існують окремі роботи, присвячені перебігу КІ на фоні герпес-інфекції, але в них висвітлено переважно клініко-імунологічні особливості вірусних КІ у поєднанні із

цитомегаловірусною інфекцією [19, 20]. Досліджено роль ВЕБ у формуванні патології верхніх відділів шлунково-кишкового тракту [21]. Але робіт, які б були присвячені перебігу ешерихіозу в дітей, інфікованих ВЕБ, у доступній літературі ми не зустріли.

Відомо, що розвиток та перебіг інфекційної патології залежить від стану імунної системи організму людини, її можливості своєчасно та адекватно реагувати на зовнішні та внутрішні подразники [22-24]. Водночас питання імунопатогенезу ешерихіозу в дітей з різною активністю ЕБВІ досі ще не розглядалися.

Базуючись на вище зазначеному, можна констатувати, що вивчення клінічної картини ешерихіозу на сучасному етапі в дітей з різною активністю ЕБВІ, встановлення особливостей імунної відповіді та цитокинового реагування хворих у динаміці патологічного процесу допоможе оптимізувати лікувально-діагностичні та прогностичні заходи щодо ешерихіозу в дітей.

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

Дослідження проводилося на кафедрі дитячих інфекційних хвороб Харківського національного медичного університету, клінічній базі Комунального закладу охорони здоров'я «Обласна дитяча інфекційна клінічна лікарня» м. Харкова. Дисертація виконана відповідно до науково-дослідної роботи кафедри дитячих інфекційних хвороб Харківського національного медичного університету «Клінічне значення імунних механізмів у розвитку патологічного процесу при мікст-інфекціях у дітей» та кафедр педіатричного профілю ХНМУ «Медико-біологічна адаптація дітей із соматичною патологією в сучасних умовах» (№ державної реєстрації 0114U003393). Здобувач є співвиконавцем указаної роботи.

Мета дослідження: удосконалити прогнозування перебігу ешерихіозу в дітей раннього віку з різною активністю ЕБВІ та теоретично обґрунтувати шляхи підвищення ефективності терапії хворих на підставі вивчення клініко-

лабораторних показників, цитокінової реактивності та стану імунної відповіді хворих.

Для реалізації поставленої мети передбачено вирішення наступних **задач**:

1. Встановити клініко-лабораторні особливості ешерихіозу в дітей раннього віку з різною активністю ЕБВІ.
2. Визначити особливості фагоцитарної активності нейтрофілів хворих на ешерихіоз дітей з різною активністю ЕБВІ.
3. Встановити особливості цитокінової реактивності та динамку показників клітинної та гуморальної ланок імунної відповіді хворих на ешерихіоз дітей з різною активністю ЕБВІ.
4. На основі проведення міжсистемного аналізу клініко-лабораторних показників і визначення їх рангової значущості розробити алгоритм діагностики ЕБВІ у хворих на ешерихіоз і прогнозування перебігу ешерихіозу.
5. Теоретично обґрунтувати напрямки удосконалення терапії ешерихіозу в дітей з різною активністю ЕБВІ.

Об'єкт дослідження – ешерихіоз у дітей.

Предмет дослідження – клініко-параклінічні показники ешерихіозу в дітей, вміст про-і протизапальних інтерлейкінів (ІЛ-1 α , ІЛ-4, ФНП α) і CD-клітин крові (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD19⁺, CD21⁺), показники фагоцитарної активності нейтрофілів, імуноглобуліни сироватки крові (IgM, Ig A, IgG).

Методи дослідження – загально-клінічні, бактеріологічні, серологічні, біохімічні, інструментальні, імунологічні та аналітико-статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів полягає в тому, що було поглиблено знання патогенетичних механізмів формування патологічного процесу при ешерихіозі в дітей раннього віку на фоні інфікування ВЕБ.

Уперше виявлено особливості клінічного перебігу ешерихіозу у дітей раннього віку та зміни лабораторних показників хворих з різною активністю ЕБВІ.

Уперше досліджено відповідь клітинної та гуморальної ланок імунної системи, реакцію основних про- та протизапальних цитокінів, а також

фагоцитарну активність нейтрофілів у дітей раннього віку, які інфіковані ВЕБ, у гострому періоді і періоді реконвалесценції ешерихіозу. Виявлено, що перебіг ешерихіозу на тлі ЕБВІ супроводжується значним підвищенням рівнів прозапальних інтерлейкінів із збереженням їх на високому рівні до періоду ранньої реконвалесценції; парціальною супресією клітинної ланки імунітету, яка зберігається і на етапі реконвалесценції і є максимально виразною при латентній формі ЕБВІ; суттєвим підвищенням рівню IgG (максимально при латентній формі ЕБВІ). Ешерихіоз у дітей з латентною формою ЕБВІ перебігає на тлі несуттєвого підвищення фагоцитарної активності нейтрофілів і зниження функціонального резерву кисне-залежного механізму бактерицидності нейтрофілів.

Дослідження визначило взаємозв'язок клінічних проявів ешерихіозу, показників імунологічної відповіді, рівнів про- і протизапальних цитокінів та фагоцитарної активності нейтрофілів крові залежно від активності фонові ЕБВІ.

Науково обґрунтовано алгоритм попередньої ранньої діагностики наявності інфікування ВЕБ хворих на ешерихіоз, на підставі якого запропоновано спосіб прогнозування перебігу ешерихіозу. Отримані дані дозволили обґрунтувати напрямки вдосконалення терапії хворих на ешерихіоз та інфікованих ВЕБ дітей.

Практичне значення результатів дослідження.

Представлено особливості клінічного перебігу ешерихіозу в дітей з різною активністю ЕБВІ, надано об'єктивні критерії прогнозування перебігу ешерихіозу, що дозволить зменшити відсоток несприятливих виходів хвороби та удосконалити лікування хворих.

Результати роботи розширили діапазон знань лікаря практичної медицини стосовно патогенезу патологічного процесу, порушень клітинної ланки імунної відповіді, фагоцитарної активності нейтрофілів та цитокінового реагування при ешерихіозі в дітей з ЕБВІ.

Запропоновано діагностичну таблицю, на підставі якої в дебюті хвороби з урахуванням клініко-імунологічних даних можливо з високою вірогідністю виявити наявність інфікування пацієнта ВЕБ та прогнозувати можливий варіант перебігу ешерихіозу, що дозволить у дебюті ешерихіозу об'єктивно визначати

обсяг терапевтичної допомоги. (Спосіб лікування дітей, хворих на ешерихіоз та інфікованих вірусом Епштейна-Барр / С. В. Кузнєцов, Є. С. Ольховський // Інформаційний лист № 158 – 2018. Випуск 13 з проблеми «Інфекційні та паразитарні хвороби». Київ. 2018. 2 с.).

Теоретично обґрунтовано нові шляхи удосконалення патогенетичної терапії хворих на ешерихіоз, інфікованих ВЕБ (Патент на корисну модель № 123597 U Україна, МПК А61 К 31//00 , А61К 35/741, А61Р 31/04 «Спосіб лікування дітей раннього віку, хворих на ешерихіоз та інфікованих вірусом Епштейна-Барр» / Є.С. Ольховський, С.В.Кузнєцов; Харківський національний медичний університет. - № u 201711256; заявл. 17.11.2017; опубл. 26.02.2018, Бюл. №4).

Виявлені особливості перебігу ешерихіозу в дітей з різною активністю ЕБВІ сприятимуть удосконаленню лікувально-діагностичного процесу як в поліклініках, так і в умовах стаціонарного лікування.

Основні результати дослідження впроваджено в практичну діяльність КЗОД «Харківська обласна дитяча інфекційна лікарня» м. Харкова (акти впровадження від 29.11.2016), КУ «Міська клінічна інфекційна лікарня» м. Одеси (акти впровадження від 28.09.2017), КУ «Сумська міська дитяча клінічна лікарня Святої Зінаїди» м. Суми (акти впровадження від 04.10.2017 року), КЗ «Вінницька обласна клінічна дитяча інфекційна лікарня» м. Вінниці (акти впровадження від 03.10.2017р.), КМУ «Обласна дитяча клінічна лікарня» м. Чернівці (акти впровадження від 11.10.2017р.), а також у навчально-методичний процес кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» (акт впровадження від 11.10.2017р.), кафедри педіатрії Медичного інституту Сумського державного університету (акт впровадження від 04.10.2017 року), кафедри дитячих інфекційних хвороб Одеського національного медичного університету (акти впровадження 29.09.2017), кафедри дитячих інфекційних хвороб Харківського національного медичного університету (акт впровадження 28.03.2018).

Особистий внесок здобувача. Здобувачем особисто визначено напрямок наукового дослідження, самостійно сформульовано мету та завдання

дослідження, обрано обсяг обстеження, проведено клінічні спостереження за хворими. Автором проведено аналіз результатів клініко-лабораторних досліджень. Дисертантом проведено статистичне опрацювання та структурно-функціональний аналіз отриманих даних. Особисто обґрунтовано та розроблено алгоритм діагностики інфікування ВЕБ у дітей раннього віку, хворих на ешерихіоз, шляхи удосконалення терапії хворих, отримано патент на корисну модель. Самостійно проведено аналіз та узагальнення отриманих результатів, сформульовано висновки та практичні рекомендації.

Апробація результатів дисертації. Основні результати досліджень оприлюднено на Всеукраїнській наук.-практ. конф. і пленумі ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів» «Епідеміологічні і клінічні ускладнення інфекційних та паразитерних хвороб в сучасних умовах», Житомир, 5 жовтня 2017 р.; Міжрегіональній наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченій пам'яті проф. Ю. В. Белоусова, Харків, 20–21 жовтня 2016 р. І наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю, м. Харків, 24-25 березня 2016 р.; міжвузівській конф. молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття», Харків, 20 січня 2016 р., ХНМУ; наук.-практ. конф. молодих вчених з міжнар. участю «Проблеми сьогодення в педіатрії», Харків, 9 лютого 2017 р.; ISIC IX th International interdisciplinary scientific conference of young scientists and medical students «Actual problems of clinical and theoretical medicine» 2016, Kharkiv; Українській наук.-практ. конф. лікарів-педіатрів з міжнар. участю «Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією», 18 березня 2016 р., Харків; III Міжнар. медико-фармацевтичний конгресі студентів і молодих вчених «Пріоритети та перспективи молодіжної науки» BIMCO 2016, Чернівці, 6–8 квітня 2016; наук.-практ. конф. молодих вчених з міжнар. участю «Проблеми сьогодення в педіатрії», 16 березня 2016 року, Харків; IV Міжнар. наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених «Topical issue of clinical and theoretical medicine», Суми, 21-22 квітня 2016 року; XX Міжнарод. медичному конгресі студентів та молодих вчених, Тернопіль, 25-27 квітня 2016; наук.-практ. конф. за участю міжнар. спеціалістів в рамках реалізації глобальної кампанії ВООЗ

«Антибіотики: використовуйте обережно!» та Другого Всесвітнього тижня правильного застосування антибіотиків, Харків, 23 листопада 2016 р.; наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю «Антибіотикотерапія в ХХІ сторіччі: проблеми та досягнення», Харків, 24–25 березня 2016 р.; Міжнародна наук.-практ. конф. «Інноваційні технології в медицині: досвід Польщі та України» м. Люблін, Республіка Польща 28–29 квітня 2017 р.; наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Коморбідні стани – міждисциплінарна проблема», 19 травня 2017 року, м. Харків; 43-ї наук.-практ. конф., присвячена 50-річчю започаткування інтернатури в ХНМУ «Сучасний стан та перспективи підготовки лікарів-інтернів у Харківському національному медичному університеті», 11 квітня 2017 р., м. Харків; «Актуальні проблеми парентеральних інфекцій»: наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої 95-річчю кафедри інфекційних хвороб ХНМУ, 17-18 травня 2018 р., Харків.

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 23 наукові праці, зокрема 1 стаття в іноземному виданні, 4 статті – у фахових виданнях України, рекомендованих МОН України; отримано 1 патент на корисну модель та Інформаційний лист, опубліковано 16 тез у матеріалах з'їздів та науково-практичних конференцій.

Структура та обсяг дисертації. Робота складається із вступу, огляду літератури, 5 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків та практичних рекомендацій, списку використаних джерел, з них латиницею – 91, кирилицею – 96. Роботу викладено за загальноприйнятою формою на 171 сторінці машинописного тексту, містить 28 таблиць, 36 рисунків, додатки.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Сучасні уявлення про етіологію, патогенез, клінічну картину та лікування ешерихіозу в дітей

Кишкові інфекції залишаються однією із найпоширеніших інфекцій дитячого віку. Американські дослідники повідомляють про 150-250 млн випадків інфекційних діарей; близько 450 тис. дорослих і 160 тис. дітей госпіталізують в стаціонари, і більш ніж 300 випадків при цьому закінчується летальним результатом [1, 2, 25]. На частку гострих діарейних інфекцій припадає 13 % від загальної кількості летальних випадків у дітей віком молодше 5 років. Спектр збудників КІ дуже різноманітний і включає бактерії, віруси і найпростіші з різних таксономічних груп. У структурі КІ бактеріальної етіології зберігають свою актуальність ешерихіози. Частка моноінфекції *E. coli* в дитячому віці досягає 4,8 % і доходить до 10,3 % при поєднанні їх з іншими збудниками КІ [8].

Escherichia coli - грамнегативні, факультативно анаеробні, що розщеплюють (в 95 % випадків) лактозу, рухливі палички, які належать до сімейства *Enterobacteriaceae* [26]. Ешерихіоз частіше реєструється восени та навесні серед дітей, які мають несприятливий (гастроудоденальна патологія) сімейний і преморбідний (низький і середній фізичний розвиток дітей, часті попередні захворювання) стани.

Класифікація за МКХ-Х:

A04.0 - ентеропатогенна інфекція, викликана *Escherichia coli*;

A04.1 - ентеротоксигенна інфекція, викликана *Escherichia coli*;

A04.2 - ентероінвазивна інфекція, викликана *Escherichia coli*;

A04.3 - ентерогеморагічна інфекція, викликана *Escherichia coli*;

A04.4 - інші кишкові інфекції, викликані *Escherichia coli* (ентерит, викликаний *Escherichia coli*).

Ешерихії мають складну антигенну будову, але основне значення мають 3 антигени: соматичний термостабільний O-антиген, капсульний поверхневий K-

антиген (належить до полісахаридів і обумовлює тяжкість захворювання) і джгутиковий термолабільний H-антиген.

E. coli, яка є постійним мешканцем кишківника людини, входить до складу його мікробіоценозу. У нормі кишкова паличка виконує низку корисних для господаря функцій: синтезує вітаміни й амінокислоти, підтримує колонізаційну резистентність кишківника, забезпечує антигенну стимуляцію місцевого імунітету [27]. При порушенні мікроекологічного характеру *E. coli* здатна різко не тільки нарощувати свою кількісну присутність, а й проявляти патогенні властивості, що відіграє важливу роль у патогенезі розвитку дисбіозу кишківника [28, 29]. Постійний антигенний дрейф, наявність або набуття різних факторів патогенності ускладнюють проведення ефективної специфічної профілактики ешеріхіозу, що спонукає не тільки постійно здійснювати моніторинг зазначеної інфекції, але вивчати й контролювати біологічні властивості збудника [30]. Для ешеріхій патогенність не є видовою ознакою і вона не пов'язана з конкретною серогрупою. Здатність реалізувати свій патогенний потенціал і викликати порушення в організмі людини обмежена лише тими генетичними детермінантами патогенності, які мають конкретний штам *E. coli* [31, 32]. Ключовим урожаючим чинником ентерогеморагічних ешеріхій є шигатоксини - *stx1* і *stx2* [33]. Шигатоксинпохідні кишкові палички є важливими харчовими патогенами, відповідальними за цілу низку патологій – від легкої діареї до тяжких ускладнень, що розвиваються в нирках і центральній нервовій системі [34, 35]. Більш тяжкі наслідки викликаються ентерогеморагічною кишковою паличкою (ЕГЕС), яка включає в себе серогрупи O157: H7 [36]. Шигатоксини кодуються і поширюються шляхом перетворення лямбдоподібних бактеріофагів, які називають *stx*-фагами. Вони, на додаток до підвищення патогенних профілів вірулентних штамів *E. coli*, можуть за рахунок горизонтального переносу й вбудовування в геном бактерії перетворити коменсальних членів сімейства *Enterobacteriaceae* в кишковику на виробників величезної кількості різноманітних токсинів [37, 38].

Штами ЕГЕС уперше визначено як агенти хвороб людини, вони стали новим патотипом кишкової палички. Еволюційна історія цього патотипу

розпочинається в Центральній Африці і звідти поширюється в Європу й Азію. Людина є єдиним відомим природним резервуаром серотипу ЕГЕС [23]. Розшифровка послідовностей генома збудника показала, що стався клональний спалах ЕГЕС-інфекції; при цьому носіями чинників вірулентності були плазмідна рАА і помірні лямбдоподібні фаги. Гени, які кодують stx, як правило, ховаючись в помірних stx-фагах, можуть інтегруватись в геноми таких патогенних штамів кишкової палички, що робить їх залежними від горизонтального переносу генів [39].

Ентеропатогенний ешерихіоз найчастіше зустрічається в дітей раннього віку, особливо першого року життя. Найчастіше хворіють недоношені, діти з несприятливим преморбідним фоном, із супутньою інфекцією. Анатомо-фізіологічні особливості шлунково-кишкового тракту (ШКТ), стан мікрофлори кишківника, відсутність пасивного імунітету до ЕПЕС пояснює високу сприйнятливість дітей першого року життя [40-42]. Володіючи цитотоксичністю й інвазивністю, ЕПЕС заселяють слизову оболонку тонкої кишки, викликаючи пошкодження і відторгнення ділянок апікальної цитоплазми, злущування епітеліоцитів з розвитком ерозій і помірного запалення. Ендотоксини ЕПЕС, токсичні сполуки, а також гістамін, інгібітори холінестерази, ферменти викликають розвиток місцевого запального процесу з порушенням травлення, всмоктування харчових продуктів, у тому числі води й електролітів, що призводить до розвитку діареї [40, 41]. Інкубаційний період становить в середньому 5-8 днів, може тривати 1 - 2 дні у новонароджених, у дітей з ослабленим імунітетом і при масивному інфікуванні. Захворювання розпочинається, як правило, гостро, але деякі автори також відзначають поступовий початок хвороби [41, 42]. Одним з основних симптомів є блювота або часті відрижки, які з'являються вже з першого дня хвороби. Випорожнення зазвичай водянисті, жовтого або оранжевого кольору, з домішкою невеликої кількості слизу, рясні, можуть бути кашкоподібними, пінистими, з невеликою кількістю зелені [43-45]. У дітей спостерігаються здуття живота, болі навколопупкової ділянці, бурчання по ходу кишківника. Відзначається підвищення температури тіла. Дуже часто в дітей виражені симптоми

інтоксикації: млявість, слабкість, зниження або відсутність апетиту, відмова від пиття, сонливість, блідість шкірних покривів. Усе це спричиняє появу симптомів зневоднення організму. Токсикоз з ексикозом різного ступеня розвивається у більшості дітей, у тяжких випадках можуть спостерігатися холодні кінцівки, акроціаноз, токсичне дихання, тахікардія та глухість серцевих тонів, часто втрата свідомості, судоми [42, 44, 45].

Ентеротоксигенний ешерихіоз - кишкова інфекція, зумовлена ЕТЕС, зустрічається в дітей і дорослих будь-якого віку, має широке поширення в усьому світі, особливо в країнах Азії, Африки і Латинської Америки як серед місцевих жителів, так і серед туристів («діарея мандрівників») [46, 47]. Основний шлях зараження ЕТЕС – харчовий, рідше відзначається передача інфекції через воду й контактним шляхом [46]. Інкубаційний період при ЕТЕС може становити від декількох годин до 1 - 2 діб. Хвороба розпочинається гостро з блювоти, болю в животі та діареї, яка має водянистий характер, що призводить до зневоднення організму хворого. Дуже часто відсутні симптоми інтоксикації і патологічні домішки в калі, температура тіла в межах норми або субфебрильна. ЕТЕС паразитують тільки в тонкій кишці, тому для захворювання є характерною ентеритична або гастроентеритична форма, а за клінічними проявами воно схоже на холеру. В ході заселення поверхні мікрворсинок тонкої кишки ЕТЕС розвивається гіперсекреція епітелію, порушується всмоктування води й електролітів з просвіту кишкового, що обумовлено стимулюючою дією екзотоксинів ешерихій [47-49]. Термолабільна фракція ентеротоксину активує аденілатциклазу клітинних мембран ентероцитів, що призводить до посиленого утворення циклічного 3-5-аденозинмонофосфату (цАМФ) з аденозин-3-фосфату. Збільшення концентрації цАМФ в ентероцитах спричиняє різке посилення секреції води та електролітів у просвіт кишкового, що і стає основною причиною розвитку «водянистої» діареї. Термостабільна фракція екзотоксину впливає через циклічний 3-5-гуанідинмонофосфат (цГМФ). Термостабільний екзотоксин викликає некероване витікання води й електролітів у просвіт кишкового і порушення їх всмоктування в кров [48, 50].

Ентероінвазивний ешерихіоз - кишкова інфекція, зумовлена патотипами ЕІЕС, зустрічається в основному в дітей старше 3 років і у дорослих. Джерелом ЕІЕС є хвора людина або бактеріоносії. Інфікування відбувається харчовим шляхом, але можливий водний шлях зараження. Для ЕІЕС характерний літньо-осінній період [51, 52]. Для цієї групи ешерихій характерна інвазивність. У результаті проникнення в колоноцити й лізису мембран фагосомоподібних вакуолей бактерії розмножуються в матриксі цитоплазми, потрапляючи в довколишні епітеліоцити, викликають десквамацію і руйнування епітелію, катаральне або фібринозно-некротичне запалення з ерозією і виразками, що обумовлює розвиток діарейного синдрому. Токсичні продукти й ендотоксини всмоктуються в кров і зумовлюють клінічні прояви інтоксикації [53]. Інкубаційний період ЕІЕС становить у середньому 1 - 3 дні. За перебігом ЕІЕС нагадує шигельоз. У дітей захворювання розпочинається гостро з підвищення температури тіла, головного болю, нудоти, блювоти, помірного болю в животі. Випорожнення рідкі, з домішками слизу, іноді - зелені і прожилок крові. При пальпації живота виявляють бурчання й болючість спочатку по всьому животу, а потім переважно по ходу товстої кишки. Сигмоподібна кишка пальпується у вигляді спазмованого й болючого тяжа [54, 55]. Ентероінвазивний ешерихіоз у дітей раннього віку зустрічається рідше, ніж у дітей старшого віку та має клінічні особливості. Початок захворювання частіше поступовий, характерними є виражені симптоми інтоксикації. Випорожнення рідкі, водянисті з домішками слизу, іноді зелені. Часто в дітей раннього віку розвивається зневоднення [55].

Ентерогеморагічні ешерихії (ЕГЕС) продукують екзотоксин – вероцитотоксин, який має патологічний вплив як на кишкову стінку, так і на інші органи й тканини (нирки, печінку, систему кровотворення та ін.) [56, 57]. Основний шлях передачі харчовий. Хворіють переважно діти дошкільного віку. Клінічна картина ЕГЕС різноманітна – від безсимптомної інфекції і легкого перебігу до важкого патологічного процесу з явищами гемоколіту, гемолітико-уремічного синдрому (синдром Гассера) і тромбоцитопенічної пурпури. На початку захворювання випорожнення кашкоподібні або водянисті, без

патологічних домішок. Симптоми інтоксикації виражені помірно. На 3-5-й день стан хворого може погіршитися через наростання симптомів інтоксикації, появи блювоти. Тяжким ускладненням є розвиток гемолітико-уремічного синдрому [58].

У клінічному аналізі крові хворих на ешерихіоз частіше виявляють показники бактеріального запалення з нейтрофіліозом і підвищенням ШОЕ. У копрограмі можуть бути наявні ознаки ентериту, коліту або ентероколіту залежно від форми патогенної ешерихії. Основним методом діагностики є бактеріологічний. Використовується серологічна діагностика [59, 60].

Терапія хворих на ешерихіоз будується за такими самими принципами, що й при інших КІ (відповідно до існуючих протоколів). Обов'язкова складова терапії ешерихіозу – це дієтотерапія. Дієту призначають залежно від віку дитини, типу вигодовування, тяжкості й періоду інфекційного процесу [61]. Патогенетична терапія включає дезінтоксикаційну терапію. При тяжких формах терапія спрямована на відновлення гемодинаміки шляхом оральної або парентеральної регідратації за допомогою введення потрібної кількості рідини, електролітів та інших компонентів. Регідратаційну терапію проводять відповідно до ступеня токсикозу й зневоднення, обсяг визначають, урахувавши добові фізіологічні потреби, дефіцит маси тіла й поточні патологічні втрати [62]. Тяжкі й ускладнені форми ешерихіозу потребують антибіотикотерапії. Антибіотики призначають також і при середньотяжких формах у новонароджених і дітей перших місяців життя. Використовують ферментні препарати, пробіотики і пребіотики, ентеросорбенти [62, 63].

На жаль, за останні роки лікування ешерихіозу, як і будь-якої КІ, може бути утруднене внаслідок перебігу хвороби на тлі інфікування іншим патогеном, серед яких одним із найпоширеніших є ВЕБ.

1.2 Сучасні уявлення про Епштейна-Барр вірусну інфекцію

На сучасному етапі ВЕБ є одним із найпоширеніших в людській популяції, інфікування яким відбувається на ранніх етапах життя людини – протягом

перших трьох років життя [12-15]. Після попадання в організм людини елімінації вірусу практично не відбувається, навпаки – спостерігається довічна персистенція вірусу, який впливає на всі ланки імунітету, може уражати лімфатичну систему, внутрішні органи, бути чинником розвитку онкологічних станів [13, 14, 64, 65].

Герпесвіруси, як і ретровіруси, віруси гепатитів В, С, ВІЛ, поліомієліту і ЕСНО та інші, належать до збудників повільних вірусних інфекцій людини, для яких характерні тривалий інкубаційний період, висока контагіозність, повільно прогресуючий характер перебігу, поліморфізм клінічних проявів, резистентність до антивірусної терапії і висока ймовірність летального наслідку [18, 65-67]. Різноманітність клінічних форм пов'язують з персистенцією вірусу, здатного викликати ураження внутрішніх органів як у дітей, так і в дорослих [67]. Визначено, що ВЕБ може спричинити внутрішньоутробне інфікування плода з несприятливими наслідками вагітності [15, 67]. З цим вірусом пов'язують наявність лімфопроліферативних захворювань, у тому числі й у хворих на СНІД [68]. Деякі автори розглядають генетичну схильність як чинник розвитку інфекційного мононуклеозу в людей [69].

ВЕБ належить до сімейства герпесвірусів, підсімейства гамма-герпесвірусів і роду лімфокриптовірусів, містить дві молекули ДНК. Шляхи передачі вірусу різні: повітряно-крапельний, контактано-побутовий, трансфузійний, статевий, трансплацентарний. Проникнення ВЕБ у В-лімфоцити здійснюється через рецептор цих клітин CD21 — рецептор до С3d-компонента комплементу. Після інфікування кількість уражених клітин збільшується шляхом вірус-залежної клітинної проліферації. Інфіковані В-лімфоцити можуть значний час перебувати в тонзиллярних криптах, що дозволяє вірусу виділятися в зовнішнє середовище зі слиною. З інфікованими клітинами ВЕБ поширюється в інших лімфоїдних тканинах і периферичній крові. Дозрівання В-лімфоцитів у плазматичні клітини (що відбувається в нормі при їх зустрічі з відповідним антигеном) стимулює розмноження вірусу, а подальша загибель цих клітин призводить до виділення вірусних частинок у крипти та слину [15, 16, 70].

В інфікованих вірусом клітинах можливі два види розмноження: літичне (спричиняє загибель, лізис клітини-хазяїна) і латентне (число вірусних копій невелике і клітина не руйнується). При гострій або активній інфекції переважає літична реплікація вірусу. Виявлено, що ВЕБ має великий набір генів, який дає йому можливість ухилятися від імунної системи людини. Зокрема, ВЕБ виробляє білки — аналоги деяких людських інтерлейкінів (ІЛ) та їхніх рецепторів, що змінюють імунну відповідь [15, 71].

Виразність клінічних проявів має вікові особливості. У дітей раннього віку клінічний перебіг подібний до гострого респіраторному захворюванню, що значно ускладнює діагностику. Сукупність лихоманки, лімфаденопатії, гепатоспленомегалії, ураження носо- й ротоглотки, змін периферичної крові у вигляді лімфоцитозу, моноцитозу з появою атипових мононуклеарів характерні для маніфестної форми ЕБВІ [72, 73]. Маніфестні клінічні форми з характерними гематологічними змінами частіше зустрічаються в дітей віком від 3 до 7 років. У дітей дошкільного віку прояви інтоксикаційного синдрому характеризуються більш високою, але менш тривалою лихоманкою, а у школярів довше зберігається субфебрилітет. Для дітей до 7-ми років найбільш характерні виразна гіпертрофія мигдаликів з появою щільних плівчастих нальотів і явища аденоїдиту. У підлітків спостерігається більш яскрава реакція регіонарних лімфовузлів і порушення функцій печінки з імовірним розвитком жовтяничних форм гепатиту [66, 74]. У клінічній картині дітей пубертатного віку часто зустрічається виражений лімфо-проліферативний синдром на тлі нормальних показників гемограми [75].

Широко висвітлюються зміни імунологічних показників при ЕБВІ, які мають різноспрямований характер і залишаються дискутабельними. За деякими даним, відсоток $CD8^+$ -лімфоцитів вищий у пацієнтів з типовим інфекційним мононуклеозом, ніж у хворих з атиповою формою [76]. З'ясовано, що ЕБВІ характеризується високим локальним рівнем ІЛ-10 на першу добу захворювання, збільшенням ІЛ-4 на 7 добу дослідження [77]. Відмічено, що при хронічному тонзиліті, асоційованому з ЕБВІ, збільшується рівень ІЛ-10 в розпалі хвороби і ІЛ-1 β , ІЛ-6 і ІЛ-4 на 7-му добу дослідження в слині у пацієнтів з ВЕБІ [78]. Зміна

показників гуморальних і клітинних ланок імунітету в гострому періоді інфекційного мононуклеозу, довічна персистенція ВЕБ в організмі людини, спричиняє значне зниження рівня Т - лімфоцитів за рахунок їхньої хелперної популяції, вторинного порушення гуморального імунітету, що поряд з нейтропенією спричиняє часті бактеріальні і вірусні інфекції та відображає сутність захворювання як хвороби імунної системи [3, 79].

Для діагностики ЕБВІ використовують визначення специфічних ВЕБ антигенів: капсидний (VCA), ядерний (NA), ранній (EA), мембранний (MA). Час появи та біологічна значущість цих антигенів відрізняється. Знання терміну появи різних антигенів та виявлення антитіл до них дають можливість діагностувати з достатньою вірогідністю фази хвороби: гостру, латентну та хронічну активну ЕБВІ. Після первинного інфікування спочатку з'являються антитіла до ранніх антигенів (EA, VCA), потім — до ядерного (NA). У гостру фазу реєструються IgM до EA та VCA. Саме ці антитіла є маркерами гострої форми інфекційного мононуклеозу. На другому–третьому тижні хвороби з'являються IgG до EA і VCA. При цьому антитіла класу G до VCA зберігаються протягом усього життя, а до EA — протягом 6-ти місяців і поступово зникають із крові. Слід зазначити, що першими руйнуються IgM, але в деяких пацієнтів вони можуть персистувати до 3-х і більше місяців. Крім того, реактивація ЕБВІ може супроводжуватися повторною появою IgM до VCA. Антитіла до NA з'являються пізніше – через 3–6 місяців після інфікування [74].

Досі ще існують різні точки зору щодо лікування ЕБВІ. Загальноприйнятим вважається використання таких груп лікарських засобів, як ациклічних нуклеозидів (ацикловір), препаратів інтерферону (рекомбінантний інтерферон 2b), індуктори інтерферону (аміксин, циклоферон), імуноглобулін проти ВЕБ, віруліцидні препарати (ізопрінозин). Дискутабельними залишаються питання призначення антибактеріальної і гормональної терапії при ЕБВІ [80, 81].

1.3 Значення медіаторів запалення і факторів імунної відповіді у формуванні інфекційного процесу

За останні роки спостерігаємо значні досягнення у вивченні імунного гомеостазу людського організму завдяки відкриттю цитокінової системи, сутність якої полягає у регулювання міжклітинного обміну інформацією в нормі та патології [82, 83]. Особливою властивістю цитокінів є неспроможність депонуватися в клітинах. Матричні РНК цитокінів нестабільні, біосинтез цитокінів характеризується короткостроковістю та має само обмежувальний характер (brief and selflimited) [84].

Під впливом мікроорганізму (ЛПС, пептидоглікани) та при ушкодженні тканин починається синтез головного медіатора розвитку місцевої запальної реакції й гострофазової відповіді – ІЛ-1, який володіє більш як 50 різними біологічними функціями [85, 86]. Основними продуцентами ІЛ-1 є система клітин моноцитів/макрофагів, у тому числі й печінкові купферівські клітини, клітини Лангерганса в епідермісі й клітини мікроглії, а також фібробласти, Т- і В-лімфоцити, природні кілери, клітини ендотелію, епітеліальні клітини, кератиноцити, нейтрофіли та ін. Найважливіша властивість ІЛ-1 – стимуляція проліферації преактивованих антигеном зрілих Т-лімфоцитів і В-лімфоцитів. ІЛ-1 може посилювати проліферацію обох типів Т-хелперних клонів опосередковано, шляхом індукції синтезу специфічних факторів росту, цитокінів і посилення експресії їх рецепторів [87, 88]. До прозапальних цитокінів належать ФНП, який продукується моноклеарними макрофагами, активованими під дією ендотоксину. ФНП має плейотропний ефект і викликає експресію адгезивних молекул як на фагоцитах, так і на клітинах ендотелію судин, що виконують роль сполучної ланки між кров'ю і тканинами, приймаючи безпосередню участь у регуляції транспорту лейкоцитів і функціонуванні системи згортання крові [89]. Впливаючи на ендотеліальні клітини, ФНП збільшує експресію антигенів HLA-A, B, C класу I головного комплексу гістосумісності тканин, стимулює біосинтез простагліну, факторів згортання крові й продукцію ІЛ-1, який також викликає

міграцію поліморфноядерних лейкоцитів у вогнище запалення ФНП є індуктором синтезу і секреції ІЛ-8, що посилює хемотаксис лейкоцитів у вогнище запалення і сприяє їх міграції через судинну стінку [90, 91].

Відомо, що ІЛ-4 виділяється збудженими антигеном або мітогеном Th-лімфоцитами та опасистими клітинами. ІЛ-4 у комплексі з ІФ- γ є ключовим фактором, що визначає тип імунної відповіді [92]. Продукується, головним чином, популяцією Т-хелперних лімфоцитів, а також тучними клітинами, макрофагами й клітинами стромы. Має широкий спектр впливу на імунну систему, зокрема, разом з іншими цитокінами викликає проліферацію В-лімфоцитів, регулює секрецію імуноглобулінів. ІЛ-4 відіграє суттєву роль у зміні класів синтезованих антитіл з ІgM на ІgE, а також окремих підкласів ІgG. ІЛ-4 посилює експресію основного HLA-комплексу I та II класу на В-лімфоцитах, стимулює проліферацію Т-лімфоцитів. ІЛ-4 разом з ІЛ-10 блокує утворення прозапальних ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8 та ФНП- α , у такий спосіб регулюючи місцевий запальний процес [93-95]. Реалізація дії цитокінів відбувається після зв'язування цитокінів зі специфічними рецепторами, розташованими на поверхні клітин-мішеней. Основним моментом в імунній відповіді є диференціація Т- і В- лімфоцитів в ефекторні клітини – цитотоксичні лімфоцити (контролюється ІЛ-6, -7, -12, -15) і плазматичні клітини (контролюється ІЛ-1, -4, -5, -6, -10, -11, -12) [96].

Отже, виразність продукції цитокінів визначає не тільки інтенсивність захисних запальних процесів, але й спрямованість профілю специфічної імунної відповіді – клітинної і гуморальної, основними показниками яких є CD-клітин і імуноглобуліни.

CD3 та інші корецептори утворюють комплекс, який розпізнає чужорідний антиген у контексті з головним HLA-комплексом I або II класу, залежно від типу Т-клітин. Цей процес супроводжується проліферацією та секрецією цитокінів [97, 98]. CD4 відіграють важливу роль практично в усіх імунних реакціях, які опосередковуються клітинами та антитілами. CD4 клітини функціонально поділяються на Th1 та Th2. Перші продукують цитокіни для клітинної імунної відповіді (ІЛ-2, ІЛ-3, γ -інтерферон, ФНП- α , ФНП- β). Th2 секретують набір

цитокінів, що необхідний для гуморальної імунної відповіді (ІЛ-3, ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-6, ІЛ-10, ІЛ-13, ФНП- α , серед яких дискримінантним є ІЛ-4) [99]. Визначення кількості CD4-клітин має значення в діагностиці станів, пов'язаних з дефектами антитілопродукування та реакцій клітинно-опосередкованого імунітету [100].

CD8 – поверхнева молекула більшості цитотоксичних Т-лімфоцитів, які визначають кількість клітин із цитолітичним потенціалом. Ще до недавнього часу вважалось, що CD8 володіють супресорною активністю, але зараз ця гіпотеза спростована. Вивчено їхню протективну роль при бактеріальних КІ [101-103].

CD19 – ключова молекула трансдукції сигналів, які регулюють розвиток, активацію та диференціювання В-лімфоцитів. Процес продукції специфічних антитіл В-клітинами на багато антигенів можливий тільки при тісній кооперації В-лімфоцитів із хелперними Т-клітинами [104, 105].

Молекула CD21 експресується на зрілих В-клітинах, фолікулярних дендритних клітинах і слабо на незрілих тимоцитах і Т-лімфоцитах. CD21 функціонує як рецептор компонентів C3d, C3dg та iC3b-комплементу, для ВЕБ та інтерферона- α . CD21 зв'язується з CD23 та асоціюється з CD19, CD81 та Leu13, щоб утворити великий сигнал-трансдукційний комплекс, залучений до активації В-клітин. Позаклітинна частина складається з 15 - 16 доменів, що мають гомологічну структуру й характерну для білків, контролюючу комплементу систему. У молекулі є 11 - 12 потенційних місць N-глікозилювання [106, 107].

Виходячи з вищезазначених функцій цитокінів і лімфоцитів, стан імунної системи й інфекційний процес – взаємопов'язані явища. Тому питання вивчення показників імунної відповіді хворих на різні за етіологічним чинником інфекційні захворювання ШКТ залишаються актуальними в інфектології [108, 109]. Але дуже незначна кількість робіт присвячена вивченню імунологічних показників у дітей при різних КІ, особливо враховуючи здатність патогенних штамів пригнічувати імунологічну пам'ять, вторинну імунологічну відповідь. Наявність недостатності клітинної ланки імунітету виявлено в дітей, хворих на КІ, незалежно від етіологічного чинника [110, 111]. Окремі автори вказують на прогностичну роль рівнів CD4⁺ клітин та зниження коефіцієнту CD4⁺/CD8⁺ у розвитку запалення

кишківника [112]. Існують роботи щодо визначення ролі цитокінів у регуляції імунної відповіді у дітей, ролі дисбалансу про– та протизапальних цитокінів у клінічній маніфестації захворювання [113]. Окремі дослідження відзначають пряму залежність між виразністю клінічних симптомів хвороби, її тяжкістю і рівнем цитокінів крові. Так, відзначається прогностичне й діагностичне значення ФНП, залежність перебігу хвороби від рівнів ІЛ-1 й ІЛ-6 [114, 115]. За даними інших досліджень, зміна концентрацій ІЛ-1 і ФНП визначає ступінь інтоксикації і гарячкову реакцію, високий рівень ІЛ-6 супроводжує ускладнені форми і затяжний перебіг інфекції [116]. Інші автори визначають незалежність рівнів цитокінів від етіологічного чинника бактеріальної діареї, відмічаючи домінуючу роль у дебюті КІ ІЛ-4 з максимальним підвищенням цитокінів (ІЛ-1 β , ФНП- α , ІЛ-4, ІЛ-10,) у хворих на гастроентероколітичні форми КІ, тривалішим їх збереженням – при гастроентеритичних [111, 117]. Інші автори відзначають провідну роль ІЛ-6 та ІЛ-8 у розвитку діарейного процесу, прогностичну роль останнього у розвитку тривалої діареї [118].

Гуморальна ланка імунної відповіді реалізується В-клітинами. Серед В-лімфоцитів розрізняють дві субпопуляції. Перша субпопуляція В-клітин з фенотипом CD5⁺ локалізується в черевній та плевральній порожнинах, продукує переважно ІgM. Основна ж субпопуляція, яка забезпечує більшу частку гуморального імунітету, проходить лімфопоез у печінці, потім у кістковому мозку та локалізується у периферійній лімфоїдній тканині. В-лімфоцити є прямими попередниками антитілоутворюючих клітин [119, 120].

В-клітини синтезують антитіла різної специфічності, які належать до 5 класів імуноглобулінів: M, G, A, D, E, з них у протиінфекційному імунітеті найбільш важливі ІgM, G, A. Антитіла класу ІgM належать до «ранніх», за структурою є найбільш великомолекулярними, слабо специфічними, можуть пов'язувати одразу п'ять молекул антигена. Це сприяє швидкому виведенню антигенів з циркуляції, а також запобігає можливості їхньому прикріпленню до клітин та ініціації патологічного процесу. Період напіврозпаду – 5 діб. Відомо, що здатність ІgM до аглютинації в сотні разів вища, ніж у ІgG [121].

IgG є основними антитілами вторинної імунної відповіді. Період напіврозпаду – 23 дні. Володіючи високою специфічністю, вони активно беруть участь в імунній відповіді й одночасно регулюють її за рахунок інших гуморальних і клітинних чинників, визначаючи в кінцевому підсумку її повноцінність [121, 122].

Ig A також високо авідні, утворюються при антигенному подразненні, період напіврозпаду – близько 6-ти діб. IgA беруть участь у первинному поверхневому контакті з мікробами, формують антитоксичний імунітет. Вони здатні створювати особливі полімерні форми – секреторний IgA. Саме цей імуноглобулін перешкоджає адгезії чужорідного агента до клітин слизових оболонок [123].

Слід відмітити, що продукти катаболічного руйнування імуноглобулінів мають високу біологічну активність, вони посилюють міграцію та життєздатність поліморфноядерних лейкоцитів, сприяють активації Т-хелперів, підвищують імунну реакцію на тимус-залежні антигени [124].

Але, на жаль, у доступних нам літературних джерелах не виявлено робіт, які б висвітлювали питання порушень цитокінового реагування й імунної відповіді (клітинної та гуморальної ланок) у хворих на ешерихіоз на тлі ЕБВІ, що сприяло би розширенню наших знань щодо патогенезу розвитку хвороби, визначило би шляхи удосконалення терапії хворих.

1.4 Фагоцитарна активність нейтрофілів і її роль у розвитку запалення

Між інтерлейкінами, клітинами імунної відповіді та імуноглобулінами сироватки крові існує тісний взаємозв'язок. Одним із факторів, що забезпечують точну взаємодію всіх цих складових, є нейтрофіли. Нейтрофіли є ключовими факторами ефektorних і регуляторних контурів як вродженого, так і адаптивного імунітету, відіграють вирішальну роль у патогенезі широкого спектра захворювань. Вони мають потужний набір рецепторів, що забезпечує зв'язок між собою й клітинами імунної системи, а також зв'язок з клітинами ендотелію, епітелію та інших тканин [125].

Різноманітні стимули активують нейтрофіли і сприяють транслокації з цитоплазматичних гранул і везикул молекул на поверхневу цитоплазматичну мембрану, секреції великого спектра про- і протизапальних, імунорегуляторних цитокінів, колонієстимулюючих, ангіогенних і фіброгенних факторів, хемокінів, регуляторних білків і інших факторів запалення. Нейтрофіли, які отримують комплексні цитокінові сигнали, не тільки набувають нових рис, а й проходять різні стадії активації й диференціювання, беруть участь як у процесах внутрішньоклітинної інтрафагосомальної дегрануляції, здійснюючи кілінг та елімінацію фагоцитованих мікроорганізмів, а також позаклітинну дегрануляцію при формуванні нейтрофільних екстрацелюлярних мереж [126].

Коли фагоцит поглинає бактерію (або будь-який інший чужорідний матеріал), збільшується споживання кисню, що називають респіраторним вибухом. При цьому утворюються активні форми кисню, які мають протимікробну дію. Такий метод знищення мікроорганізмів називають кисеньзалежне внутрішньоклітинне знищення, такий метод буває двох типів – із формуванням супероксидного радикалу або з використанням ферменту мієлопероксидази з нейтрофільних гранул. Другим, менш ефективним, є внутрішньоклітинний кисеньнезалежний шлях [127].

Для вивчення функціонально-метаболічної активності лейкоцитів застосовуються тести спонтанного й стимульованого поглинання та відновлення нітросинього тетразолію нейтрофільними гранулоцитами (НСТ-тест). Спонтанний НСТ-тест дає інформацію про ступінь функціонального подразнення нейтрофілів периферичної крові *in vivo* під впливом збудників інфекційних захворювань [128]. Він характеризує ступінь активації внутрішньоклітинних антибактеріальних систем. Стимульований НСТ-тест ґрунтується на впливі антигена на лейкоцити *in vitro* до їх контакту з нітросинім тетразолієм і показує готовність нейтрофілів до завершеного фагоцитозу. Індукований НСТ - тест дозволяє оцінити функціональний резерв кисневого механізму бактерицидності фагоцитів. Тест використовують для виявлення резервних можливостей внутрішньоклітинних систем фагоцитів [129, 130]. Стан фаготитарної активності нейтрофілів вивчали

багато науковців. Так, визначено зниження функціонально-метаболічної активності нейтрофілів у ранньому відновлювальному періоді інфекційного процесу в дітей, інфікованих цитомегаловірусом (ЦМВ), при ГРІ [131], у пацієнтів з хронічним фурункульозом і рецидивуючою герпетичною інфекцією [126]. У хворих на сальмонельоз і шигельоз середнього ступеня тяжкості в гострому періоді хвороби визначали підвищення функціонально-метаболічної активності нейтрофілів з виснаженням їх резервного потенціалу [132], а експериментальні дослідження на тваринах, хворих на шигельоз, виявляли активацію фагоцитарної та бактерицидної активності нейтрофілів [133].

Окремі автори відзначали залежність нейтрофілів при герпес-вірусній інфекції відновлювати нітросиній тетразолій від періоду захворювання і ступеню тяжкості хвороби, а також зазначали більш низькі показники фагоцитарної активності нейтрофілів, але вищу спонтанну активацію нейтрофілів у пацієнтів з ЦМВ-інфекцією порівняно з хворими на ЕБВІ [134]. Інші автори відмічають на зниження показників НСТ-тесту у хворих на вірусні респіраторні інфекції [135] і їх підвищення у хворих на бактеріальні пневмонії [136]. Запропоновано використання показників активності нейтрофілів в якості диференційного критерію між соматичною патологією кишковика і його ураженням інфекційного генезу [130, 137].

Таким чином, вивчення сучасних джерел літератури встановило, що ешерихіоз досі залишається однією із широко поширених бактеріальних КІ, у тому числі й серед дітей раннього віку, може супроводжуватися тяжкими ускладненнями й спричинити несприятливі наслідки. Зміни клінічного перебігу ешерихіозу, які в останні десятиріччя спостерігають науковці, ретельно не вивчались. Не досліджувались клініко-лабораторні особливості й патогенетичні механізми ешерихіозу при його перебігу на фоні інфікування людини іншими бактеріями і/або вірусами. Ураховуючи частоту реєстрацій мікст-інфекцій, високий відсоток інфікування в ранньому віці ВЕБ, актуальним є вивчення особливостей ешерихіозу в дітей з наявністю ЕБВІ, особливо – залежно від її активності, але робіт, присвячених цій тематиці, нами не знайдено.

Беззаперечною є роль імунної системи людини і її адекватної відповіді на розвиток, перебіг і наслідки інфекційної хвороби. Імунні реакції при ешерихіозі досить широко висвітлено в літературі. Водночас імуннопатогенетичні механізми ешерихіозу в дітей з різним ступенем активності ЕБВІ не вивчались, включаючи також реакцію цитокінів як пускового фактора формування імунної відповіді. Адекватність реагування системи поліморфноядерних лейкоцитів периферичної крові та своєчасність залучення імунної системи є одними із вирішальних у перебігу і наслідках інфекційної патології. Вивчення клініко-імунологічних показників при ешерихіозі в дітей з різною активністю ЕБВІ сприятиме ранній діагностиці інфікування ВЕБ, прогнозуванню перебігу ешерихіозу й удосконаленню терапії таких хворих. Тому заплановане й проведене нами дослідження, на наш погляд, є важливим та має істотне наукове й практичне значення.

РОЗДІЛ 2

ДИЗАЙН ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Дисертаційна робота виконана на кафедрі дитячих інфекційних хвороб ХНМУ (завідувач кафедри – д.мед.н., професор С. В. Кузнєцов) та на базі обласної дитячої інфекційної клінічної лікарні (ОДІКЛ) м. Харкова (головний лікар – Д. І. Кухар). Лабораторні дослідження (клінічні, біохімічні, бактеріологічні, вірусологічні та ПЛР) проведені в лабораторії ОДІКЛ та лабораторії приватного підприємства «Екомед» м. Харкова.

Виконано комплексне клініко-лабораторне обстеження 124 дітей віком від одного місяця до трьох років, хворих на ешерихіоз, яких було розподілено на три групи. Першу склали 46 (37,10 %) хворих на ешерихіоз (Е) з негативними результатами дослідження на ЕБВІ; другу – 42 (33,87 %) дитини з ешерихіозом без клінічних проявів активності ЕБВІ, але з високими титрами в крові антитіл до СА класу IgG у динаміці хвороби (латентна форма ЕБВІ – ЕБВІл); третю – 36 (29,03 %) хворих на ешерихіоз дітей із клінічними проявами ЕБВІ й позитивним результатом дослідження крові на антитіла до ЕА класу IgM і/або IgG, антитіл до СА антигена класу IgM, наявності в крові/слині нуклеїнової кислоти ВЕБ шляхом ПЛР (активна форма ЕБВІ – ЕБВІа). Наявність інфікування хворих ВЕБ визначали методами ІФА і ПЛР. Результати отримували на другу добу від забору матеріалу.

За етіологічним чинником в групах спостереження ешерихіоз був обумовлений ентеропатогеними кишковими паличками, серед яких переважали серовари O55, O114, O119. Враховуючи патогенетичні особливості розвитку ешерихіозу, обумовленого різними сероварами *E. coli*, до дослідження залучались випадки ешерихіозу, обумовленого вище зазначеними штамми.

Контрольну групу склали 20 практично здорових дітей, аналогічних за віком і статтю. Критеріями включення пацієнтів до програми дослідження були: вік від одного місяця до трьох років, тяжкий або середньої тяжкості перебіг ешерихіозу, підписана інформована згода батьків або опікунів на участь у

дослідженні. Критеріями виключення дітей були: вроджені або набуті імунодефіцитні стани, наявність аутоімунних захворювань, вживання імуномодулюючих, стероїдних засобів упродовж останнього місяця, захворювання крові та судин, наявність хронічної супутньої патології, яка могла вплинути на результати дослідження. Всі діти були обстежені на інші віруси (респіраторної, герпес-групи та гепатитів); при наявності позитивних результатів ці діти вилучались із когорти дослідження.

Обстеження дітей включало аналіз їхніх скарг (скарг батьків), епідеміологічного анамнезу, анамнезу захворювання та життя, оцінку даних об'єктивного статусу хворих і результатів лабораторно-інструментальних та імунних досліджень у динаміці захворювання.

Верифікація діагнозу ешерихіозу проводилася на підставі клінічного, бактеріологічного і серологічного дослідження хворих відповідно до МКХ-Х та Наказу МОЗ України № 354 від 09.07.2004 р. «Про затвердження Протоколів діагностики та лікування інфекційних хвороб у дітей».

Додаткове обстеження хворих включало визначення рівнів інтерлейкінів (ІЛ-1 β , ІЛ-4, ФНП α), популяцій лімфоцитів крові (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD19⁺, CD21⁺), фагоцитарної активності нейтрофілів, а також концентрації імуноглобулінів крові. Дослідження проводили в динаміці патологічного процесу: у гострий період (при надходженні до стаціонару, у першу-третю добу захворювання) та в період ранньої реконвалесценції ешерихіозу (при необхідності - раніше).

Рівні інтерлейкінів сироватки крові визначали твердофазним імуноферментним методом із застосуванням стандартних наборів реагентів ProCon ІЛ-1 β , ІЛ-4, ФНП- α виробництва «Протеиновый контур» (м. Санкт-Петербург, Росія) згідно з інструкцією. Розрахунки кількісного вмісту інтерлейкінів у сироватці крові проводили за допомогою каліброваної кривої «оптична щільність/концентрація».

Визначення кількісного вмісту популяцій та субпопуляцій імунних клітин крові проводили методом непрямой імунофлюоресценції з використанням моноклональних антитіл до поверхневих антигенів лімфоцитів CD виробництва

ВАТ «Сорбент» (м. Москва, Росія). Антитіла мітили флюорохромом, який флюоресціював під дією світла довжиною хвилі 488 нм.

Було досліджено фагоцитарну активність нейтрофілів крові хворих (за допомогою спонтанного та стимульованого НСТ-тесту).

Визначення вмісту імуноглобулінів проводили методом простої радіальної імунодифузії у гелі із застосуванням моноспецифічних сироваток проти сироваткових IgM, IgA, IgG людини [138].

За референтні значення приймали результати обстеження 20 практично здорових дітей, аналогічних за віком і статтю ($p > 0,05$), які протягом останнього місяця не хворіли та не отримували профілактичних щеплень (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Розподіл здорових дітей за статтю та віком

Стать	1 - 12 міс.		13 - 24 міс.		25 - 36 міс.		Усього	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Чоловіча	2	10	4	20	6	30	12	60
Жіноча	1	5	3	15	4	20	8	40
Усього	3	15	7	35	10	50	20	100

Отримані показники інтерлейкінів, клітинної і гуморальної ланок імунної відповіді, фагоцитарної активності нейтрофілів здорових дітей подано в табл. 2.2.

Таблиця 2.2

Показники інтерлейкінів, клітинної і гуморальної ланок імунної відповіді, фагоцитарної активності нейтрофілів здорових дітей, (n = 20)

№ п/п	Показники	Статистичні параметри
		M ± m
1	2	3
1	ФНП α , пкг/мл	2,69 ± 1,67
2	ІЛ-1 β , пкг/ мл	5,32 ± 1,73

Продовження табл. 2.2.		
1	2	3
3	ІЛ-4, пкг/мл	2,06 ± 0,94
4	CD3 ⁺ , %	60,60 ± 1,20
5	CD4 ⁺ , %	36,30 ± 0,75
6	CD8 ⁺ , %	25,70 ± 0,68
7	CD19 ⁺ , %	17,30 ± 0,79
8	CD21 ⁺ , %	17,03 ± 1,27
9	IgM, г/л	0,62 ± 0,23
10	IgG, г/л	7,22 ± 0,27
11	IgA, г/л	0,58 ± 0,24
12	НСТ- спонтанний, %.	9,34 ± 1,45
13	ІАН сп.	0,13 ± 0,01
14	НСТ- стимульований, %	40,05 ± 2,16
15	ІАН ст.	0,51 ± 0,06

Статистичну обробку отриманих результатів проведено за допомогою комп'ютера Pentium Intel (R) 4 CPU 2,40 GHz 512 МБ ОЗП із застосуванням програм Microsoft Exel 2003 і Statistica 6,0.

При аналізі результатів дослідження розраховували середню арифметичну величину ряду (M), середнє квадратичне відхилення (σ), помилку середньої арифметичної величини ряду (m). Вірогідність розбіжностей між середніми величинами визначали за допомогою критерію Стьюдента (t), взаємозв'язок між отриманими параметрами оцінювали на основі коефіцієнта кореляції (r) та критерію їх вірогідності (t). Взаємозв'язок між досліджуваними параметрами оцінювали на основі коефіцієнта кореляції Пірсона (r), та критерію їх

вірогідності (t). Оцінка достовірності коефіцієнта кореляції проводилась за допомогою стандартних таблиць та достовірності при $p < 0,05$. За високий ступінь зв'язку між показниками обирали значення коефіцієнта кореляції r вище 0,7, за середній – від 0,3 до 0,7, за слабкий – нижче 0,3.

Для розроблення діагностичних критеріїв, за допомогою яких можна проводити ранню діагностику інфікування ВЕБ дітей при ешерихіозі, застосовували неоднорідну послідовну процедуру Вальда-Генкіна [139]. За даною методикою всі анамнестичні та клініко-лабораторні ознаки були розподілені на діапазони, потім за формулою визначали прогностичний коефіцієнт (ПК):

$$ПК = 10 \lg \frac{P(X_i/A_1)}{P(X_i/A_2)}$$

де $P(X_i/A_1)$ – імовірність ознаки у групі хворих на ешерихіоз, а $P(X_i/A_2)$ – імовірність тієї самої ознаки у хворих на ешерихіоз на фоні ЕБВІ.

Величину інформативності ознаки вивчали за допомогою інформаційної міри Кульбака за формулою:

$$I = ПК \times 0,5 [P(X_i/A_1) - P(X_i/A_2)],$$

де I – величина інформативності.

За методом Байєса обчислювати діагностичні пороги для діагностики з надійністю 95 %:

$$ПК_{пор}(A_2) \leq \sum_i ПК(X_i) \leq ПК_{пор}(A_1),$$

де $ПК_{пор}(A_1)$ – прогностичний поріг для хворих з наявністю ЕБВІ; $ПК_{пор}(A_2)$ – прогностичний поріг для хворих, не інфікованих ВЕБ.

Прогностичний поріг визначали у такий спосіб:

$$ПК_{пор}(A_1) = 10 \lg \frac{1 - \alpha}{\beta},$$

$$ПК_{пор}(A_2) = 10 \lg \frac{\alpha}{1 - \beta},$$

де α – помилка першого роду (дорівнює 95 %); β – другого (дорівнює 5 %).

Для проведення комплексної оцінки характеру функціонування досліджуваних систем хворих було проведено структурний аналіз за допомогою методу кореляційних структур за А. М. Зосимовим (1993) [140]. При цьому порівнювали показники хворих на ешерихіоз дітей з моно- і мікст-інфекцією. Для аналізу показників використовували такі кількісні характеристики функціональної системи, що залежать від співвідношення стабільних і нестабільних зв'язків.

Коефіцієнт лабілізації (КЛ), що визначає відносну кількість зв'язків у структурі:

$$\text{КЛ} = \frac{n}{N(N-1)} \times 100 \%,$$

де n – сума всіх значущих зв'язків, утворених кожним параметром кореляційної структури; N – загальна кількість параметрів структури.

Середній кореляційний коефіцієнт (СКК), що означає середню силу всіх значущих кореляцій структури:

$$\text{СКК} = \frac{\sum r_j}{n},$$

де $\sum r_j$ – сума значень усіх достовірних коефіцієнтів кореляції структури, n – число значущих кореляцій.

Показник системоутворення (ПС), який робить найбільший внесок в утворення зв'язків як за кількістю, так і за силою зв'язків:

$$\text{ПС} = \sum r_j \times n,$$

де $\sum r_j$ – сума величин значущих коефіцієнтів кореляції, утворених даним показником, n – число значущих зв'язків даного показника структури.

Показник кореляційних розбіжностей (ПКР), який характеризує ступінь якісної відмінності порівнюваних кореляційних структур:

$$\text{ПКР} = \frac{H - C}{H + C} \times 100 \%,$$

де H – число незбіжних зв'язків у порівнювальних структурах; C – число збіжних зв'язків.

РОЗДІЛ 3

АНАМНЕСТИЧНА ТА КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ХАРАКТЕРИСТИКА
ЕШЕРИХІОЗУ В ДІТЕЙ З МОНО- І МІКСТ-ІНФЕКЦІЄЮ

3.1 Анамнестичні дані хворих та клінічні прояви ешерихіозу

Нами проаналізовано анамнестичні, епідеміологічні та клініко-лабораторні показники 124 дітей раннього віку, хворих на ешерихіоз, при моно- і мікст-інфекції. Вік і стать дітей груп спостереження подано в табл. 3.1.

Таблиця 3.1

Розподіл хворих за статтю та віком

Стать		1 – 12 міс.		13 – 24 міс.		25 – 36 міс.		Усього	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Перша група	ч	4	3,22	8	6,46	12	9,68	24	19,36
	ж	6	4,84	7	5,64	9	7,26	22	17,74
Друга група	ч	3	2,42	9	7,25	11	8,87	23	18,54
	ж	5	4,03	6	4,84	8	6,46	19	15,32
Третя група	ч	5	4,03	7	5,65	9	7,25	21	16,94
	ж	3	2,42	5	4,03	7	5,65	15	12,10
Усього		26	20,96	42	33,87	56	45,17	124	100

Значущої різниці за віком в групах спостереження нами не виявлено ($p > 0,05$), отже групи були репрезентативні. Ешерихіоз у дітей до одного року зустрічався в 10 (8,06 %), 8 (6,46 %) і 8 (6,46 %) в трьох групах спостереження; від року до двох – у 15 (12,10 %), 15 (12,10 %) і 12 (9,67 %), від двох до трьох років – у 21 (16,94 %), 19 (15,32 %) і 16 (12,89 %) відповідно за групами. Таким чином, у віковому аспекті на ешерихіоз частіше хворіли діти віком понад один рік.

Госпіталізація дітей відбувалася на $1,92 \pm 0,23$ доби від початку клінічних прояв хвороби. У 54 (43,55 %) дітей діагностовано середньотяжку, 70 (56,45 %) – тяжку форму ешерихіозу (табл. 3.2). Хворі на легкі форми ешерихіозу внаслідок

їх малої чисельності до досліджень не залучалися. Розподіл пацієнтів у групах залежно від тяжкості ешерихіозу, представлений в табл. 3.2, свідчить про репрезентативність груп спостережень.

Таблиця 3.2

Розподіл дітей за тяжкістю ешерихіозу, (абс, %)

Ступінь тяжкості	Групи спостереження						Усього (n = 124)	
	Перша (E) (n = 46)		Друга (E + ЕБВІл) (n = 42)		Третя (E + ЕБВІа) (n = 36)			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Середньотяжкий	21	45,65	18	42,86	15	41,67	54	43,55
Тяжкий	25	54,35	24	57,14	21	58,33	70	56,45

Вивчення епідеміологічного анамнезу довело, що у 69 дітей (55,66 %) джерелом інфекції були молочні продукти. У 24 (19,36 %) випадках мали місце вказівки на контакт з близькими родичами, у яких протягом останнього тижня до госпіталізації дитини мала місце дисфункція кишкового і/або при бактеріологічному дослідженні калу виділяли *E. coli*. У 31 дитини (25,0 %) виявити джерело інфекції не вдалося.

Нами проведено аналіз анамнезу життя пацієнтів. Несприятливі фактори преморбідного фону хворих представлено в табл. 3.3

Таблиця 3.3

Несприятливі фактори преморбідного фону хворих, (абс, %)

Преморбідний стан	Групи спостереження						Усього (n = 124)	
	Перша (n = 46)		Друга (n = 42)		Третя (n = 36)			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Патологія вагітності матері	8	17,39	6	14,29	5	13,89	19	15,32

Продовження табл. 3.3								
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Маса тіла при народженні до 3000 г	6	13,04	6	14,29	5	13,89	17	13,71
Раннє штучне вигодовування	18	39,13	16	38,09	13	36,11	47	37,9
Анемія	9	19,56	7	16,67	11	30,56	27	21,77
Прояви алергії	5	10,87	11	26,19	12*	33,33	27	21,77
Перенесені раніше захворювання:	11	23,91	27*	64,28	21*	58,33	59	47,58
респіраторні інфекції	5	10,87	15*	35,71	12	33,33	32	25,81
бронхіти	3	6,52	6	14,29	5	13,89	14	11,29
кишкові інфекції	3	6,52	6	14,29	4	11,11	13	10,48
Часті респіраторні інфекції в анамнезі	8	17,39	21*	50	17	47,22	46	37,10
* – вірогідність ознаки у порівнянні до першої групи, $t \geq 2,0$								

Виявлено, що у 19 (15,32 %) випадках у матерів діагностовано патологію вагітності із загрозою переривання і пре еклампсію; 17 дітей (13,71 %) були народжені з масою тіла меншою за три кілограми; 47 (37,9 %) з раннього віку переведені на штучне вигодовування. Ознаки анемії та алергії (переважно у вигляді atopічного дерматиту) відмічено у 27 дітей (21,77 %). При цьому у дітей третьої групи (E + ЕБВІа) виявлено вірогідну різницю за частотою проявів алергії порівняно із хворими на моноінфекцію (E), $t > 2,0$. Майже половина хворих (59 – 47,58 %) перенесли одне чи декілька захворювань. Достовірно частіше на перенесені в минулому захворювання (респіраторні інфекції, бронхіти, розлади кишківника) вказували діти другої та третьої груп, $t > 2,0$. У другій групі (E + ЕБВІл) вірогідно частіше порівняно з хворими з моноінфекцією спостерігали в анамнезі перенесені ГРІ, $t > 2,0$.

Вивчення основних клінічних проявів ешерихіозу виявило, що на час проведення наших досліджень основною клінічною топічною формою була гастроентеритична – 74 випадки (59,68 %) (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

Клінічні форми ешерихіозу, (абс., %)

Топічна форма	Групи спостереження						Усього (n = 124)	
	Перша (E) (n = 46)		Друга (E + ЕБВІл) (n = 42)		Третя (E + ЕБВІа) (n = 36)			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Гастроентеритична	27	58,70	26	61,90	21	58,33	74	59,68
Ентероколітична	8	17,39	6	14,29	5	13,89	19	15,32
Гастроентероколітична	11	23,91	10	23,81	10	27,78	31	25,0

Ми не спостерігали жодної ізольованої форми ешерихіозу (гастритичної, ентеритичної та колітичної). Як видно з табл. 3.4, групи були порівнянні за топікою ураження слизової ШКТ. У 101 (81,45 %) дитини діагностовано гладкий сприятливий перебіг (без загострень клінічних симптомів та ускладнень); у 23 (18,55 %) – несприятливий (після короткочасного клінічного одужання спостерігали погіршення стану хворого з підвищенням температури, появою диспепсичних розладів, що потребувало корекції терапії). Серед хворих з несприятливим перебігом ешерихіозу 4 дитини (3,22 %) було з першої групи, 10 (8,06 %) – з другої і 9 (7,26 %) – з третьої групи. В цілому, при мікст-інфекції відмічено високу частоту несприятливого перебігу ешерихіозу, $t > 2,0$.

Зіставлення клінічних ознак показало, що в дебюті ешерихіозу основні клінічні прояви реєструвалися в усіх групах спостереження. Нами виявлено відмінності у частоті наявності й виразності окремих клінічних симптомів в групах спостереження (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

Основні клінічні симптоми ешерихіозу в групах спостереження, (абс, %)

Симптом		Групи спостереження					
		Перша (Е) (n = 46)		Друга (Е + ЕБВІл) (n = 42)		Третя (Е + ЕБВІа) (n = 36)	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Підвищення температури тіла	Усього	37	80,43	37	88,09	35*	97,22
	Субфебрильні цифри	17	36,96	11	26,19	10	27,78
	Фебрильні цифри	20	43,48	27*	64,29	25*	69,44
Порушення загального стану		36	78,26	32	76,19	27	75,0
Порушення апетиту		38	82,61	34	80,95	30	83,33
Блювання і/або зригування		23	50	20	47,62	21	58,33
Дисфункція кишківника		43	93,48	38	90,48	33	91,67
Ознаки дегідратації		27	58,69	26	61,90	22	61,11
Гіперемія ротоглотки		23	50	33*	78,57	28*	77,78
Нежить		11	23,91	23	54,76	27*	75,0
Нашарування язика		27	58,69	33*	78,57	25	69,44
Збільшення лімфовузлів шийної групи		20	45,65	30*	71,43	26*	72,22
Збільшення підщелепних лімфовузлів		17	36,96	34*	80,95	29*	80,56
Болючість живота		39	84,78	39	92,86	32	88,89
Метеоризм		18	39,13	17	40,48	17	47,22
Гепатомегалія		15	32,61	35*	83,33	31*	86,11
* – вірогідність ознаки у порівнянні до першої групи, $t \geq 2,0$							

При надходженні дітей до стаціонару у переважної більшості (109 – 87,9 %) реєстрували підвищену температуру тіла, але у хворих на тлі ЕБВІ показники були суттєво вищими порівняно з моноінфекцією ($38,8 \pm 0,34^{\circ}\text{C}$ проти $37,6 \pm 0,35^{\circ}\text{C}$ відповідно, $p < 0,05$). За відсутності скарг (батьків дитини) з боку респіраторного тракту під час госпіталізації у 33 хворих (78,57 %) другої і 28 (77,78 %) третьої групи відмічалась гіперемія ротоглотки ($p < 0,05$), а також ознаки нежитю (23,91 % при моноінфекції, і 66,67 % і 75,0 % відповідно за групами при мікст-інфекції, $p < 0,05$). Якщо гіперемію ротоглотки у хворих першої групи можна пояснити наявністю блювоти (23 випадки), то в дітей з ешерихіозом на тлі ЕБВІ частота виявлення гіперемії ротоглотки не збігалася із наявністю блювоти (20 і 21 випадок відповідно). У хворих другої і третьої груп достовірно частіше порівняно з хворими з моноінфекцією відмічали збільшення регіонарних шийних (30 – 71,43 % і 26 - 72,22 % відповідно проти 20 – 45,65 %, $t \geq 2,0$) і підщелепних лімфовузлів (34 – 80,95 % і 29 – 80,56 % проти 17 – 36,96 %, $t \geq 2,0$). Нами не виявлено достовірної різниці у кратності випорожнень у групах ($6,87 \pm 0,89$ і $7,54 \pm 1,08$ в другій і третій групах проти $6,08 \pm 0,64$ разу на день у першій, $p > 0,05$), наявності патологічних домішок, больового абдомінального синдрому, метеоризму, $p > 0,05$. Достовірно частіше при мікст-інфекції спостерігали збільшення розміру печінки за результатами пальпації та перкусії живота хворого (35 – 83,33 % і 31 – 86,11 % проти 15 – 32,61 % відповідно, $p < 0,05$).

Нами проаналізовано тривалість збереження основних клінічних симптомів ешерихіозу серед груп дослідження (табл. 3.6).

Таблиця 3.6

Тривалість основних симптомів ешерихіозу, (М ± m, доба)

Симптом	Групи спостереження		
	Перша (n = 46)	Друга (n = 42)	Третя (n = 36)
1	2	3	4
Лихоманка	$3,37 \pm 0,18$	$4,68 \pm 0,49^*$	$4,79 \pm 0,51^*$

Продовження табл. 3.6			
1	2	3	4
Інтоксикація	2,13 ± 0,41	3,84 ± 0,35*	3,92 ± 0,71*
Порушення апетиту	2,94 ± 0,44	3,56 ± 0,67	3,75 ± 0,98
Блювота	2,11 ± 0,56	2,48 ± 0,49	3,35 ± 0,34
Дисфункція кишечника	4,43 ± 0,35	5,94 ± 0,44*	6,07 ± 0,42*
Ознаки дегідратації	2,11 ± 0,43	3,01 ± 0,53	3,26 ± 0,84
Метеоризм	2,08 ± 0,34	2,06 ± 0,25	3,07 ± 0,55
Біль в животі	2,18 ± 0,33	3,21 ± 0,64	3,43 ± 0,76
Домішки у випорожненнях	3,82 ± 0,25	4,22 ± 0,34	4,37 ± 0,64
Гепатомегалія	3,11 ± 0,57	7,58 ± 1,03*	7,89 ± 1,13*
Паренхіматозна реакція печінки за даними УЗД	3,41 ± 0,37	5,45 ± 0,34*	6,82 ± 0,92*
Перебування в стаціонарі	8,18 ± 0,45	10,52 ± 0,62*	11,77 ± 1,06*
* – вірогідність ознаки у порівнянні до першої групи, $p < 0,05$			

Аналіз строків регресії клінічних показників груп спостереження виявив більш тривале збереження лихоманки у хворих з мікст-інфекцією ($4,68 \pm 0,49$ і $4,79 \pm 0,51$ проти $3,37 \pm 0,18$ діб, $p < 0,05$), симптомів інтоксикації ($3,84 \pm 0,35$ і $3,92 \pm 0,71$ проти $2,13 \pm 0,41$ діб, $p < 0,05$), дисфункції кишківника ($5,94 \pm 0,44$ і $6,07 \pm 0,42$ проти $4,43 \pm 0,35$ діб, $p < 0,05$) порівняно з показниками дітей з моноінфекцією. Необхідно зазначити, що у хворих з ешерихіозом на тлі інфікування ЕБВІ ознаки гепатомегалії зберігалися до виписки зі стаціонару у 21 дитини (50,0 %) другої і 22 (61,11 %) третьої груп відповідно. Більш тривале збереження окремих клінічних ознак у хворих з мікст-інфекцією призводило до пролонгації перебування цих дітей у стаціонарі ($10,52 \pm 0,62$ і $11,77 \pm 1,06$ проти $8,18 \pm 0,45$ доби відповідно, $p < 0,05$).

3.2 Характеристика результатів лабораторного обстеження

Одним із загальноприйнятих інформативних методів обстеження при інфекційній патології є загальний аналіз крові, показники якої в групах спостереження в гострому періоді ешерихіозу подано в табл. 3.7

Таблиця 3.7

Показники периферійної крові хворих у дебюті ешерихіозу, (M ± m)

Показник	Перша (E) (n = 46)	Друга (E + ЕБВЛ) (n = 42)	Третя (E + ЕБВІа) (n = 36)	Група контролю (n = 20)
1	2	3	4	5
Еритроцити, $\times 10^{12}/\text{л}$	4,13 ± 0,13	3,75 ± 0,15	3,91 ± 0,22	3,98 ± 0,10
Гемоглобін, г/л	124,19 ± 1,72 $p^{1-2,1-3} < 0,05$	116,11 ± 1,23 $p^* < 0,01$	118,55 ± 1,08 $p^* < 0,01$	127,96 ± 1,68
Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$	10,12 ± 0,21 $p^{1-2,1-3} < 0,05$; $p^* < 0,001$	9,06 ± 0,38 $p^* < 0,01$	9,21 ± 0,34 $p^* < 0,01$	6,72 ± 0,19
Паличкоядерні нейтрофіли, %	7,84 ± 0,64 $p^{1-2,1-3} < 0,05$; $p^* < 0,001$	5,51 ± 0,93 $p^* < 0,05$	6,03 ± 0,23 $p^* < 0,001$	2,30 ± 0,26
Сегментоядерні нейтрофіли, %	44,51 ± 1,23 $p^{1-2,1-3} < 0,05$; $p^* < 0,01$	40,11 ± 1,06	38,19 ± 1,53	37,26 ± 2,04
Еозинофіли, %	2,25 ± 0,39	2,23 ± 0,72	2,25 ± 0,38	2,19 ± 0,32
Лімфоцити, %	40,59 ± 1,21 $p^{*,1-2,1-3} < 0,01$	46,13 ± 1,16	47,84 ± 1,87	50,04 ± 1,26
Моноцити, %	3,74 ± 0,25 $p^{*,1-2,1-3} < 0,01$	6,18 ± 0,96	6,58 ± 0,31	6,83 ± 0,70

Продовження табл. 3.7				
1	2	3	4	5
ШОЕ, мм/год	14,18 ± 1,78 p ^{*,1-2} < 0,01 p ¹⁻³ < 0,05	7,11 ± 0,64 p [*] < 0,05	9,21 ± 0,45 p [*] < 0,001 p ²⁻³ < 0,05	5,0 ± 0,33
вірогідність ознаки – p [*] – щодо групи контролю, p ¹⁻² – між показниками першої і другої групи, p ²⁻³ – між показниками другої і третьої групи, p ¹⁻³ – між показниками першої і третьої групи.				

У гострому періоді ешерихіозу в дітей раннього віку відбуваються зміни показників загального аналізу крові, які притаманні бактеріальному процесу. У хворих виявляли лейкоцитоз, збільшення відсотку паличкоядерних нейтрофілів, зниження вмісту лімфоцитів і моноцитів на фоні прискорення ШОЕ, при цьому найбільш виразні зміни показників крові спостерігали у хворих на моноінфекцію (p < 0,05) при порівнянні з групою контролю. У хворих на мікст-інфекцію (друга і третя група) при вірогідному підвищенні кількості лейкоцитів і паличкоядерних нейтрофілів порівняно з групою контролю (p < 0,05), зміни кількості сегментоядерних нейтрофілів і лімфоцитів не були значущими, p > 0,05. У хворих на мікст-інфекцію виявляли вірогідно нижчі показники вмісту гемоглобіну, які суттєво відрізнялися не лише від групи контролю (p < 0,01), але й порівняно з першою групою (p < 0,05). Суттєвої різниці за показниками крові між другою і третьою групами нами не виявлено, за винятком ШОЕ, яка вірогідно вищою була у хворих третьої групи (p < 0,05).

До періоду реконвалесценції відбувалися позитивні зміни показників периферичної крові (табл. 3.8).

Показники периферійної крові хворих на ешерихіоз у періоді ранньої
реконвалесценції, (M ± m)

Показник	Перша (E) (n = 46)	Друга (E + ЕБВІл) (n = 42)	Третя (E + ЕБВІа) (n = 36)	Група контролю
Еритроцити, $\times 10^{12}/\text{л}$	4,17 ± 0,57	3,94 ± 0,37	3,92 ± 0,55	3,98 ± 0,10
Гемоглобін, г/л	126,25 ± 1,28	120,07 ± 0,95 $p^* < 0,01$	119,27 ± 1,02 $p^* < 0,01$	127,96 ± 1,68
Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$	7,51 ± 0,67	7,11 ± 0,72	6,24 ± 1,27	6,72 ± 0,19
Паличкоядерні нейтрофіли, %	3,28 ± 0,57	3,44 ± 0,84	3,81 ± 0,60	2,30 ± 0,26
Сегментоядерні нейтрофіли, %	38,27 ± 1,30	37,11 ± 0,17	37,21 ± 1,38	37,26 ± 2,04
Еозинофіли, %	2,54 ± 0,71	2,46 ± 0,37	2,34 ± 0,81	2,19 ± 0,32
Лімфоцити, %	48,16 ± 1,27	50,93 ± 1,16	51,24 ± 1,24	50,04 ± 1,26
Моноцити, %	5,83 ± 0,44	6,09 ± 0,15	6,98 ± 0,31	6,83 ± 0,70
ШОЕ, мм/год	7,06 ± 1,21	6,28 ± 0,73	8,21 ± 1,45 $p^* < 0,05$	5,0 ± 0,33
* – вірогідність ознаки щодо групи контролю				

У хворих на моноінфекцію відбувалося відновлення показників загального аналізу крові, які наближалися до групи контролю, $p > 0,05$. В інфікованих ВЕБ рівні гемоглобіну були вірогідно нижчими за дані групи контролю ($p < 0,05$), а у хворих третьої групи достовірно вищою залишалась ШОЕ, ($p < 0,05$).

Нами проведено аналіз показників копроцитограми хворих груп спостереження (табл. 3.9).

Показники копроцитограми хворих, (абс, %)

Показник	Перша (Е) (n = 46)		Друга (Е + ЕБВІл) (n = 42)		Третя (Е + ЕБВІа) (n = 36)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Неперетравлена клітковина	34	73,91	29	69,05	28	77,78
Рослинна клітковина	21	45,65	18	42,86	16	44,44
М'язові волокна	12	26,09	9	21,43	8	22,22
Нейтральний жир	15	32,61	16	38,10	14	38,89
Крохмаль	9	19,57	10	23,81	8	22,22
Лейкоцити	19	41,30	16	38,10	15	41,67
Еритроцити	1	2,17	0	-	-	-
Епітеліальні клітини	20	43,48	18	42,86	15	41,67
Слиз	38	82,61	34	80,95	32	88,89

Отримані результати копроцитограми свідчили про наявність ознак порушення травлення та всмоктування в тонкому кишківнику, ознак запалення слизової оболонки товстої кишки. Але суттєвих відмінностей у групах порівняння нами не виявлено, ($t \leq 2,0$). До періоду реконвалесценції у всіх хворих відбувалася нормалізація показників копрограми.

Ураховуючи високий відсоток хворих зі збільшеними розмірами печінки, нами були проведені додаткові лабораторно-інструментальні дослідження, які включали ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини, біохімічні проби печінки (табл. 3.11).

Табл. 3.11

Результати УЗД печінки в гострому періоді ешерихіозу, (абс., %)

Ознака		Групи спостереження					
		Перша (Е) (n = 46)		Друга (Е + ЕБВІл) (n = 42)		Третя (Е + ЕБВІа) (n = 36)	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Зміни при ультразвуковому дослідженні органів черевної порожнини	Паренхіматозна реакція печінки	15	32,61	38	90,48	34	94,44
	підвищення ехогенності паренхіми	3	6,52	12*	28,57	17*	47,22
	явища мезаденіту	7	15,22	15*	35,71	20*	55,55
	явища гепатоспленіту	3	6,52	5	11,90	8*	22,2
	лімфаденіт воріт печінки	1	2,17	6*	14,29	9*	25,0
* – вірогідність ознаки щодо першої групи, $t \geq 2,0$ ($p < 0,05$)							

Значущими були відмінності, виявлені при УЗД органів черевної порожнини. Нами виявлено паренхіматозну реакцію печінки у переважній більшості хворих при мікст-інфекції (38 - 90,48 % і 34 - 94,44 % відповідно в другій і третій групах), у той час, як при моноінфекції ця ознака виявлялася лише у 15 - 32,61 % хворих ($t \geq 2,0$). Частіше у хворих на ешерихіоз на фоні ЕБВІ визначали підвищення ехогенності паренхіми печінки (28,57 % і 47,22 % відповідно в другій і третій групах) порівняно до хворих з моноінфекцією (6,52 %), $t \geq 2,0$. Достовірно частіше в групах з мікст-інфекцією спостерігали явища мезаденіту (35,71 % і 55,55 % відповідно на фоні латентної і активної ЕБВІ проти 15,22 % при моноінфекції), лімфаденіту воріт печінки (14,29 % і 25,0 % відповідно на фоні латентної і активної ЕБВІ проти 2,17 % при моноінфекції),

$t \geq 2,0$. При ешерихіозі на фоні активної ЕБВІ вірогідно частіше реєстрували явища гепатоспленіту, $t \geq 2,0$.

Зіставлення показників печінкових проб виявило у 9 дітей (21,43 %) другої і 14 (38,89 %) третьої групи підвищення вмісту АЛТ, яке перевищувало фізіологічні показники не більш, ніж у півтора рази (в 1,27 і 1,35 рази відповідно в групах, $p > 0,05$). У всіх хворих на ешерихіоз без інфікування ВЕБ показники печінкових проб були в межах норми. На час виписки хворих зі стаціонару активність цитоплазматичних ферментів крові нормалізувалась.

Отже, за частотою наявності переважної більшості симптомів ешерихіозу в дітей раннього віку нами не виявлено суттєвої різниці між групами порівняння. Ешерихіоз у дітей раннього віку розпочинається гостро, характеризується лихоманкою, порушенням загального стану, симптомами інтоксикації і дегідратації, розвитком діареї, болем у животі, нудотою і/або блюванням. Переважною клінічною формою ешерихіозу в дітей у наших групах спостереження була гастроентеритична (59,68 %). Ешерихіоз у дітей раннього віку, інфікованих ВЕБ, має низку анамнестичних, клінічних та інструментальних особливостей. В анамнезі у хворих з мікст-інфекцією вірогідно частіше можна виявити інформацію про часті респіраторні інфекції, $t \geq 2,0$. До клінічних особливостей ешерихіозу на тлі ЕБВІ необхідно віднести більш високі цифри температурної реакції тіла, гіперемію слизової ротоглотки, лімфаденопатію, збільшення розмірів печінки, $t \geq 2,0$. Ешерихіоз у дітей раннього віку на тлі ЕБВІ характеризується відсутністю типових для бактеріального процесу змін периферичної крові, супроводжується підвищенням ехогенності паренхіми печінки, явищами мезаденіту й лімфаденіту воріт печінки за даними ультразвукового дослідження. Близько 20 % випадків ешерихіозу на тлі латентної ЕБВІ і 38 % випадків ешерихіозу на фоні активної ЕБВІ супроводжуються транзиторним підвищенням вмісту цитолітичних ферментів.

Перебіг ешерихіозу в дітей з мікст-інфекцією характеризується більш тривалим збереженням періоду лихоманки та диспепсичних явищ, ознак

гепатомегалії, схильністю до хвильоподібного (несприятливого) перебігу, що спричиняє більш тривале перебування хворих у стаціонарі.

Викладені вище особливості перебігу ешерихіозу в дітей при моно- і мікст-інфекції висвітлено в друкованих роботах [141-152].

РОЗДІЛ 4

ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЬНОГО РЕАГУВАННЯ,
ФАГОЦИТАРНОЇ АКТИВНОСТІ НЕЙТРОФІЛІВ ТА ІМУННОЇ ВІДПОВІДІ
ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ, ХВОРИХ НА ЕШЕРИХІОЗ4.1. Динаміка вмісту інтерлейкінів крові хворих на ешерихіоз при моно- і
мікст-інфекції в різні періоди хвороби

У гострому періоді ешерихіозу (1 – 2-а доба хвороби) і в періоді ранньої реконвалесценції (5 – 7-а доба) нами було проведено визначення рівнів основних про- і протизапальних інтерлейкінів сироватки крові. Результати дослідження в групах спостереження в гострому періоді ешерихіозу подано в таблиці 4.1.

Таблиця 4.1

Рівень інтерлейкінів сироватки крові хворих у гострому періоді ешерихіозу,
($M \pm m$, пкг/мл)

Інтерлейкін	Групи спостереження			
	Перша (E) (n = 46)	Друга (E + ЕБВІл) (n = 42)	Третя (E + ЕБВІа) (n = 36)	Контроль (n = 20)
ІЛ-1 β	9,43 \pm 1,03 $p^* < 0,05$	13,82 \pm 2,96 $p^* < 0,05$;	14,51 \pm 3,25 $p^* < 0,05$;	5,32 \pm 1,73
ФНП- α	6,23 \pm 0,29 $p^* < 0,05$	8,87 \pm 1,25 ^{1,2} $p^* < 0,01$; $p^{1-2} < 0,05$	9,30 \pm 1,22 ^{1,2} $p^* < 0,01$; $p^{1-3} < 0,05$	2,69 \pm 1,67
ІЛ-4	2,66 \pm 0,25	3,76 \pm 0,64	3,92 \pm 0,59	2,06 \pm 0,94
вірогідність ознаки – p^* – щодо групи контролю; p^{1-2} – між показниками першої і другої групи; p^{2-3} – між показниками другої і третьої групи; p^{1-3} – між показниками першої і третьої групи				

У гострому періоді ешерихіозу у всіх хворих спостерігалось підвищення вмісту в крові прозапальних інтерлейкінів ІЛ-1 β і ФНП- α ($p < 0,05$). Одночасно визначалась різниця цитокінового реагування залежно від активності фонові інфекції. Найбільш істотне збільшення рівня інтерлейкіну ІЛ-1 β при ешерихіозі спостерігали у хворих з активною формою ЕБВІ, у яких концентрація ІЛ-1 β підвищувалась в 2,73 рази ($p < 0,05$) порівняно з групою контролю. Менш значуще підвищення ІЛ-1 β відзначено в дітей на тлі латентної ЕБВІ – в 2,59 рази ($p < 0,05$), в той час, як у дітей без фонового інфікування це підвищення було тільки в 1,76 рази ($p < 0,05$). Подібні зміни стосувались і показників вмісту ФНП- α , які підвищувались в другій і третій групах в 3,29 і 3,47 рази відповідно ($p < 0,01$). У хворих без фонового інфікування вміст ФНП- α становив $6,23 \pm 0,29$ пкг/мл і був у 2,27 рази вищий за показники групи контролю ($p < 0,05$). Нами виявлено, що підвищення рівня ФНП- α у хворих на ешерихіоз на тлі ВЕБ-інфекції суттєво відрізнялося не тільки порівняно з контролем, а й з показниками дітей з моноінфекцією, ($p < 0,05$), що, ймовірно, обумовлено гіперреактивним типом цитокінової відповіді цих хворих, роботою системи цитокінів у режимі напруги. Визначення рівнів ІЛ-4 сироватки крові виявило його підвищення у всіх хворих на ешерихіоз у гострому періоді, але різниця вмісту протизапального цитокіну між групами була не достовірною, ($p > 0,05$).

Беручи до уваги коливання варіабельності значень цитокінів, для вирішення питання щодо міри відхилення показників від норми ми використали нормований показник t-критерій Стьюдента [139].

У хворих груп спостереження визначали помірне відхилення від нормативу вмісту ІЛ-1 β і ФНП- α , яке коливалось у діапазоні $t = 2,04 - 3,20$ ($p < 0,05$) на тлі несуттєвого підвищення ІЛ-4 (рис. 4.1).

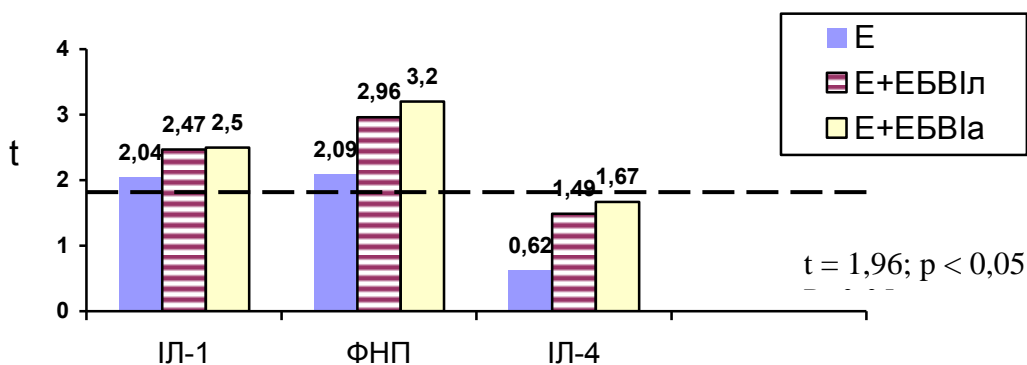


Рис. 4.1 Ступінь відхилення цитокінів у гострому періоді ешерихіозу в групах спостереження

Серед досліджуваних цитокінів найсуттєвіші відхилення від норми виявлено у ФНП- α , максимальне підвищення якого спостерігалось у хворих на ешерихіоз на тлі активної ЕБВІ ($t = 3,20$).

Для комплексного оцінювання цитокінового статусу хворих нами було проведено зіставлення ступеня відхилення від референтних значень прозапальних (ІЛ-1 β , ФНП- α) та протизапальних (ІЛ-4) цитокінів із використанням середньоарифметичних значень t-критерію, (рис. 4.2.).

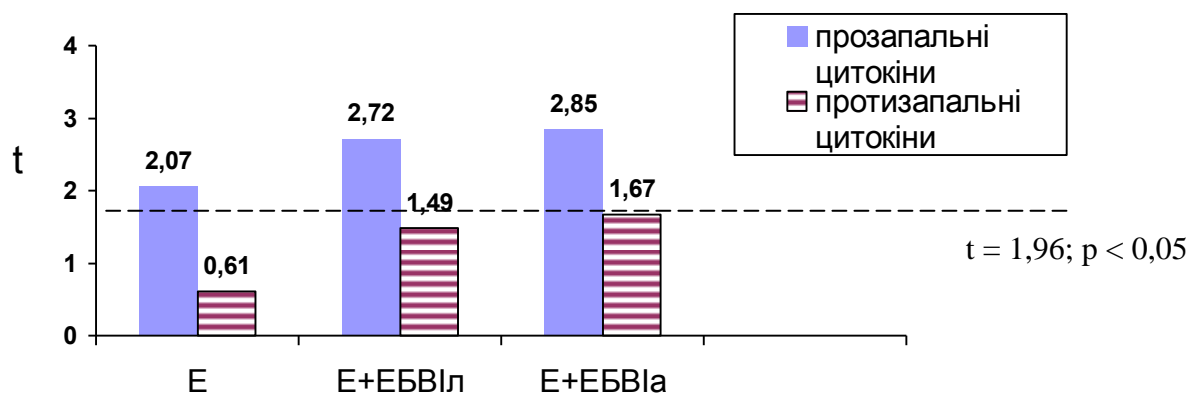


Рис. 4.2 Комплексна оцінка ступеня відхилень від нормативу показників прозапальних і протизапальних цитокінів хворих у гострому періоді ешерихіозу

У цілому ступінь підвищення рівнів прозапальних цитокінів сироватки крові дітей у гострому періоді ешерихіозу ($t = 2,07$, $t = 2,72$ і $t = 2,85$ відповідно в групах; $p < 0,05$) був вищий порівняно з підвищенням протизапальних цитокінів

($t = 0,61$, $t = 1,49$, і $t = 1,67$, за групами; $p > 0,05$) відповідно у 3,39; 1,83 і 1,71 рази в групах спостереження. Проведений аналіз свідчить про однакове реагування системи цитокінів у гострому періоді ешерихіозу в дітей раннього віку незалежно від фонового інфікування – переважно підвищенням прозапальних цитокінів.

Результати проведеної оцінки ступеня відхилень від нормативу всього комплексу цитокінів у цілому відображено на рис. 4.3

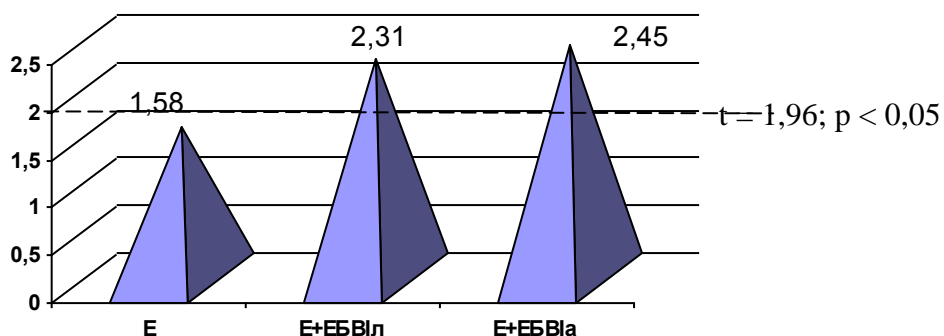


Рис. 4.3 Комплексна оцінка ступеня відхилень від нормативу рівнів цитокінів у хворих на ешерихіоз у гострому періоді

Як видно з рис. 4.3, перебіг ешерихіозу в дітей раннього віку за умов наявності ЕБВІ (незалежно від активності процесу) супроводжується більш виразною цитокіновою реактивністю хворих ($t = 2,31$ і $t = 2,45$; $p < 0,05$) порівняно з хворими на моноінфекцію ($t = 1,58$; $p > 0,05$)

Визначено вміст інтерлейкінів хворих на ешерихіоз у періоді реконвалесценції (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

Рівень інтерлейкінів сироватки крові хворих у періоді реконвалесценції ешерихіозу, ($M \pm m$, нг/мл)

Цитокін	Групи спостереження			
	Перша (n = 46)	Друга (n = 42)	Третя (n = 36)	Контроль (n = 20)
1	2	3	4	5
ІЛ-1 β	7,29 \pm 1,19	9,86 \pm 1,24 $p^* < 0,05$	10,23 \pm 1,52 $p^* < 0,05$	5,32 \pm 1,73

Продовження табл. 4.2				
1	2	3	4	5
ФНП- α	4,36 \pm 0,69	6,41 \pm 1,37	6,88 \pm 1,06 $p^* < 0,05$	2,69 \pm 1,67
ІЛ-4	8,65 \pm 1,03 $p^* < 0,001$	4,55 \pm 1,02 $p^{1-2} < 0,01$	5,85 \pm 0,46 ^{1,2} $p^* < 0,01$; $p^{1-3} < 0,05$	2,06 \pm 0,94
вірогідність ознаки – p^* – щодо групи контролю; p^{1-2} – між показниками першої і другої групи; p^{2-3} – між показниками другої і третьої групи; p^{1-3} – між показниками першої і третьої групи				

У динаміці ешерихіозу рівні прозапальних цитокінів мали тенденцію до зниження. Нами не виявлено достовірної різниці показників ІЛ-1 β у сироватці дітей груп спостереження ($p \geq 0,05$), але при порівнянні цих показників до групи контролю визначали достовірно вищі рівні ІЛ-1 β у дітей з ЕБВІ незалежно від активності процесу, ($p < 0,05$). Вміст ФНП- α в крові також знижувався до періоду реконвалесценції ешерихіозу, достовірної різниці цього показника між групами ми не спостерігали, ($p > 0,05$). Водночас рівні ФНП- α в дітей з мікст-інфекцією були вищі порівняно з групою контролю, хоча достовірна різниця показника виявлена тільки в дітей з активною ЕБВІ, ($p < 0,05$).

Дослідження рівнів ІЛ-4 у періоді реконвалесценції виявило тенденцію до їх підвищення у всіх хворих на ешерихіоз, а в дітей першої і третьої груп показники істотно відрізнялися від групи контролю, ($p < 0,001$ і $p < 0,01$ відповідно). Нами виявлено достовірну різницю рівня ІЛ-4 при ешерихіозі у дітей на тлі ВЕБІ та без фонового інфікування: максимально високий вміст ІЛ-4 був у дітей з моноінфекцією, ($p < 0,05$).

Аналіз ступеня відхилень цитокінів у періоді реконвалесценції ешерихіозу подано на рис. 4.4.

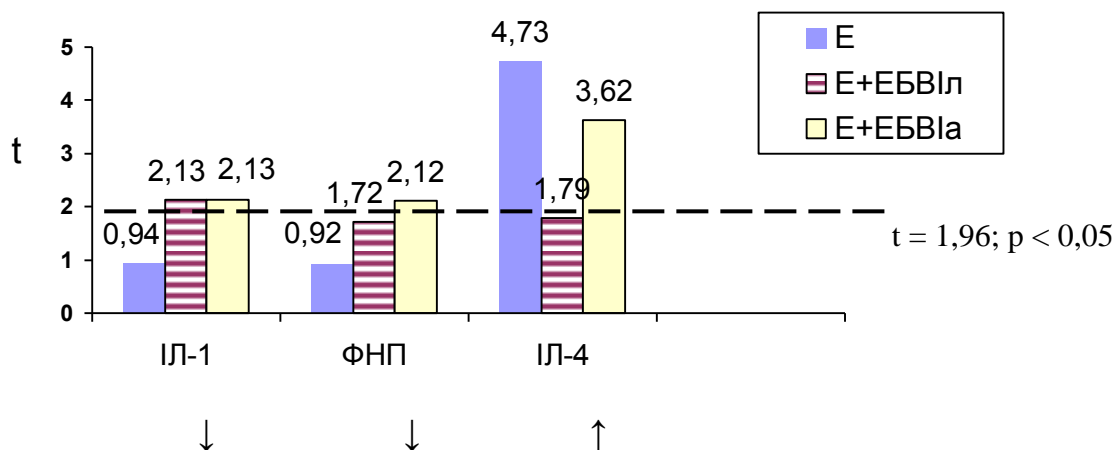


Рис. 4.4 Ступінь відхилення цитокінів у періоді реконвалесценції ешерихіозу в групах спостереження

У хворих на моноінфекцію визначали несуттєві коливання ІЛ-1 β і ФНП- α ($t = 0,94$ і $t = 0,92$; $p > 0,05$) із суттєвим відхиленням показника ІЛ-4 ($t = 4,73$; $p < 0,001$). У хворих на мікст-інфекцію відмічено помірне відхилення від норми показників ІЛ-1 ($t = 2,13$, $p < 0,05$ в обох групах). Коливання ФНП і ІЛ-4 були виразними у хворих з активною ЕБВІ ($t = 2,12$, $p < 0,05$ і $t = 3,62$, $p < 0,01$).

Проведено комплексне оцінювання ступеня порушення цитокінового статусу хворих на ешерихіоз у періоді реконвалесценції на підставі зіставлення ступеня відхилення від референтних значень прозапальних (ІЛ-1 β , ФНП- α) та протизапальних (ІЛ-4) цитокінів (рис. 4.5).

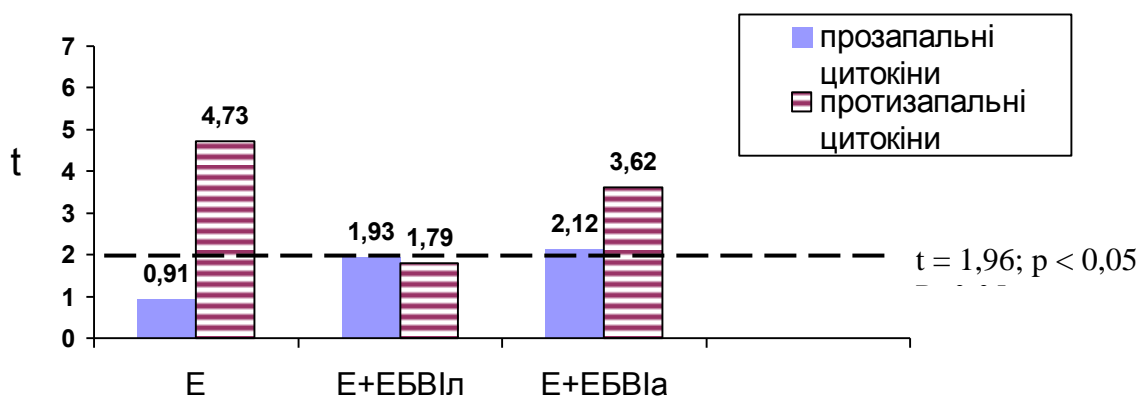


Рис. 4.5 Комплексна оцінка ступеня відхилень від нормативу показників цитокінів хворих у періоді реконвалесценції ешерихіозу

Комплексне оцінювання виявило максимальне відхилення прозапальних цитокінів у хворих третьої групи ($t = 2,12$; $p < 0,05$), протизапальних – у хворих на моноінфекцію ($t = 4,73$; $p < 0,001$). Разом із вірогідним відхиленням прозапальних цитокінів у хворих на фоні активної ЕБВІ у цих хворих визначали також суттєві коливання ІЛ-4 ($t = 3,62$; $p < 0,01$).

Аналіз ступеня відхилень від нормативу всього комплексу цитокінів (рис. 4.6) виявив, що найбільш виразною цитокінова відповідь була у хворих на ешерихіоз на тлі активної ЕБВІ ($t = 2,62$; $p < 0,05$) і у хворих на моноінфекцію ($t = 2,20$; $p < 0,05$).

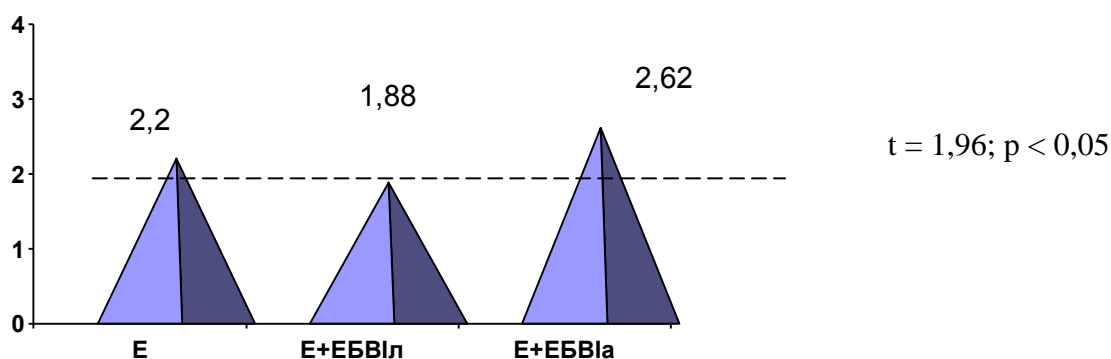


Рис. 4.6 Комплексна оцінка ступеня відхилень від нормативу рівнів цитокінів у хворих на ешерихіоз у періоді реконвалесценції

Аналіз отриманих даних свідчить, що гострий період ешерихіозу супроводжується достовірним підвищенням рівнів прозапальних ІЛ-1 β і ФНП- α крові з істотним їх підвищенням на фоні інфікування ВЕБ, ($p < 0,05$). До періоду ранньої реконвалесценції ешерихіозу в дітей без фонового інфікування показники ІЛ-1 β і ФНП- α знижуються, достовірно не відрізняючись від фізіологічних, ($p > 0,05$), у той час як у дітей з мікст-інфекцією ці показники залишаються більш високими порівняно з групою контролю, ($p < 0,05$). Достовірність зниження прозапальних цитокінів у динаміці ешерихіозу виявлена щодо показника ФНП- α у дітей без фонового інфікування (в 1,4 раза, $p < 0,05$). Нами не виявлено суттєвої різниці рівнів протизапального ІЛ-4 у динаміці ешерихіозу в дітей з латентною ЕБВІ ($p > 0,05$), у той час, як у хворих з моноінфекцією і ешерихіозом на тлі

активної ЕБВІ підвищення ІЛ-4 до періоду реконвалесценції було вірогідним ($p < 0,001$) (табл. 4.2).

Таким чином, вміст про- і протизапальних інтерлейкінів у дітей, хворих на ешерихіоз, у динаміці захворювання залежить від наявності та активності фонові ЕБВІ. При ешерихіозі в дітей раннього віку (незалежно від наявності або відсутності фонового інфікування ВЕБ) спостерігається підвищення рівнів прозапальних інтерлейкінів крові в гострому періоді з поступовим їх зниженням у динаміці, при цьому вміст протизапального ІЛ-4 у дебюті ешерихіозу не відрізняється від показників групи контролю, але суттєво підвищується до періоду реконвалесценції. Особливістю реакції прозапальних інтерлейкінів крові дітей з мікст-інфекцією є більш значуще (порівняно з моноінфекцією) збільшення їх рівнів у гострому періоді й менш істотне зниження їх вмісту до періоду реконвалесценції ешерихіозу.

4.2 Фагоцитарна активність нейтрофілів хворих на ешерихіоз дітей

Ураховуючи значущість стану неспецифічних механізмів проти-інфекційного захисту, ми дослідили показники фагоцитарної активності нейтрофілів крові хворих груп спостереження (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

Показники фагоцитарної активності нейтрофілів крові дітей у гострому періоді ешерихіозу, ($M \pm m$)

Показник	Групи спостереження			
	Перша (n = 46)	Друга (n = 42)	Третя (n = 36)	Контроль (n = 20)
1	2	3	4	5
НСТсп,%	20,48 ± 2,79; p* < 0,01	13,49 ± 0,43; p* < 0,05; p ²⁻³ < 0,05; p ¹⁻² < 0,05	17,24 ± 1,42; p* < 0,01; p ¹⁻³ > 0,05	9,34 ± 1,45

Продовження табл. 4.3				
1	2	3	4	5
ІАНсп,	0,35 ± 0,06; p* < 0,01	0,21 ± 0,04; p* > 0,05; p ²⁻³ > 0,05; p ¹⁻² > 0,05	0,28 ± 0,06; p* < 0,01; p ¹⁻³ > 0,05	0,13 ± 0,01
НСТст, %	51,42 ± 2,36; p* < 0,01	37,31 ± 0,42; p* > 0,05; p ²⁻³ < 0,05; p ¹⁻² < 0,01	51,71 ± 2,41; p* < 0,01; p ¹⁻³ > 0,05	40,05 ± 2,1 6
ІАНст,	0,93 ± 0,11; p* < 0,01	0,65 ± 0,04; p* < 0,05; p ²⁻³ > 0,05; p ¹⁻² < 0,05	0,80 ± 0,04; p* < 0,001; p ¹⁻³ > 0,05	0,51 ± 0,06
вірогідність ознаки – p* – щодо групи контролю; p ¹⁻² – між показниками першої і другої групи; p ²⁻³ – між показниками другої і третьої групи; p ¹⁻³ – між показниками першої і третьої групи				

У гострому періоді ешерихіозу спостерігається суттєве підвищення функціональної активності нейтрофілів хворих з максимальним підвищенням показника НСТсп-тесту у хворих на моноінфекцію, ($p < 0,01$). Виявлено, що у хворих другої групи показник НСТсп-тесту був вірогідно нижчим за дані першої і третьої груп, ($p < 0,05$). ІАНсп у другій групі був підвищеним, але суттєво не відрізнявся від показників здорових дітей ($p > 0,05$), у той час як у хворих першої і третьої груп цей показник був вірогідно вищим, ($p < 0,01$).

Оцінка функціонального резерву киснезалежного механізму бактерицидності нейтрофілів виявила мінімальні можливості при ешерихіозі на тлі латентної ЕБВІ: показники НСТст-тесту були зниженими і суттєво не відрізнялися від контролю, ($p > 0,05$). У хворих на моноінфекцію і при ешерихіозі на фоні активної ЕБВІ спостерігали вірогідно вищі показники НСТст-тесту, які відрізнялись як порівняно зі здоровими дітьми ($p < 0,01$), так і з результатами

хворих другої групи ($p < 0,05$ і $p < 0,01$ відповідно). Найбільш високі показники ІАНст визначали у хворих першої та третьої груп, ($p < 0,01$).

Результати проведеної оцінки ступеня відхилень від нормативу показників фагоцитарної активності нейтрофілів у гострому періоді ешерихіозу відображено на рис. 4.7.

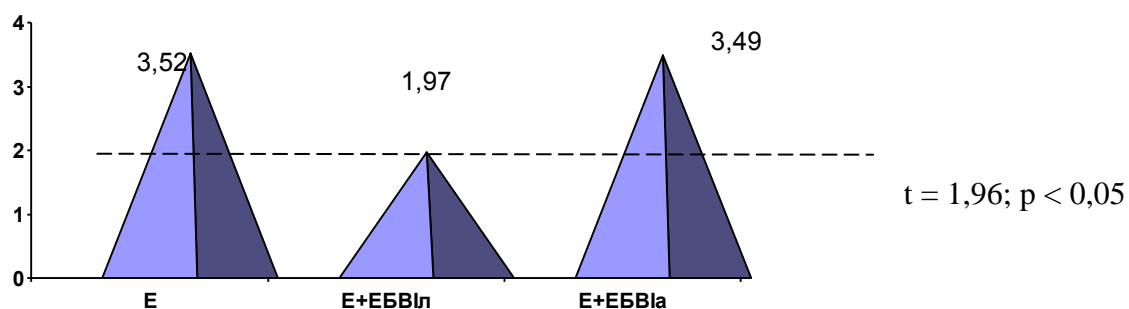


Рис. 4.7 Комплексна оцінка ступеня відхилень від нормативу показників фагоцитарної активності нейтрофілів у гострому періоді ешерихіозу

Максимальне відхилення показників фагоцитарної активності нейтрофілів виявлено у хворих на моноінфекцію ($t = 3,52$, $p < 0,01$) і з активною ЕБВІ ($t = 3,52$, $p < 0,01$), у той час, як у хворих з латентною ЕБВІ ці зрушення були не настільки виразними ($t = 1,97$, $p < 0,05$).

Результати досліджень активності нейтрофілів крові хворих у періоді реконвалесценції ешерихіозу подано в табл. 4.4.

Таблиця 4.4

Показники фагоцитарної активності нейтрофілів крові хворих в періоді реконвалесценції ешерихіозу, ($M \pm m$)

Показник	Групи спостереження			
	Перша (n = 46)	Друга (n = 42)	Третя (n = 36)	Контроль (n = 20)
1	2	3	4	5
НСТсп,%	11,24 ± 1,54; $p^* > 0,05$;	11,07 ± 0,42; $p^* > 0,05$; $p^{2-3} < 0,05$; $p^{1-2} > 0,05$	12,44 ± 0,48; $p^* > 0,05$; $p^{1-3} > 0,05$	9,34 ± 1,45

Продовження табл. 4.4				
1	2	3	4	5
ІАНсп,	0,23 ± 0,09; p* > 0,05;	0,17 ± 0,06; p* > 0,05; p ²⁻³ > 0,05; p ¹⁻² > 0,05	0,19 ± 0,04; p* > 0,05; p ¹⁻³ > 0,05	0,13 ± 0,01
НСТст, %	43,29 ± 1,68; p* > 0,05;	38,09 ± 0,31; p* > 0,05; p ²⁻³ < 0,001; p ¹⁻² < 0,01	44,18 ± 1,27; p* > 0,05; p ¹⁻³ > 0,05	40,05 ± 2,16
ІАНст,	0,48 ± 0,07; p* > 0,05;	0,53 ± 0,04; p* > 0,05; p ²⁻³ > 0,05; p ¹⁻² > 0,05	0,56 ± 0,08; p* > 0,05; p ¹⁻³ > 0,05	0,51 ± 0,06
вірогідність ознаки – p* – щодо групи контролю; p ¹⁻² – між показниками першої і другої групи; p ²⁻³ – між показниками другої і третьої групи; p ¹⁻³ – між показниками першої і третьої групи				

У періоді реконвалесценції ешерихіозу визначали суттєве зниження підвищених у гострому періоді показників функціональної активності нейтрофілів, які наближалися до показників здорових дітей, ($p > 0,05$). Виявлено вірогідну різницю показника НСТсп-тесту у хворих, інфікованих ВЕБ, залежно від активності процесу: у хворих на тлі активної ЕБВІ цей показник залишався достовірно вищим, ($p < 0,05$). ІАНсп у всіх хворих до періоду реконвалесценції ешерихіозу суттєво знижувався і не відрізнявся від контролю, ($p > 0,05$).

Значно покращувався метаболічний потенціал фагоцитів у хворих у період реконвалесценції ешерихіозу: показники НСТст у групах суттєво не відрізнялися від даних здорових дітей ($p > 0,05$). Але звертає на себе увагу різноспрямована динаміка НСТст у хворих. Так, при моноінфекції й ешерихіозі на тлі активної ЕБВІ визначали зниження цього показника в динаміці хвороби ($p < 0,05$), у хворих на ешерихіоз на тлі латентної ЕБВІ спостерігали несуттєві коливання

(підвищення) показника ($p > 0,05$), який вірогідно відрізнявся від результатів хворих першої і третьої груп, ($p < 0,05$). До періоду реконвалесценції показник ІАНст суттєво знижувався у всіх хворих ($p < 0,05$); залишаючись підвищеним, суттєво не відрізнявся від референтних значень, ($p > 0,05$).

Результати оцінки ступеня відхилень показників фагоцитарної активності нейтрофілів у періоді реконвалесценції ешерихіозу подано на рис. 4.7.

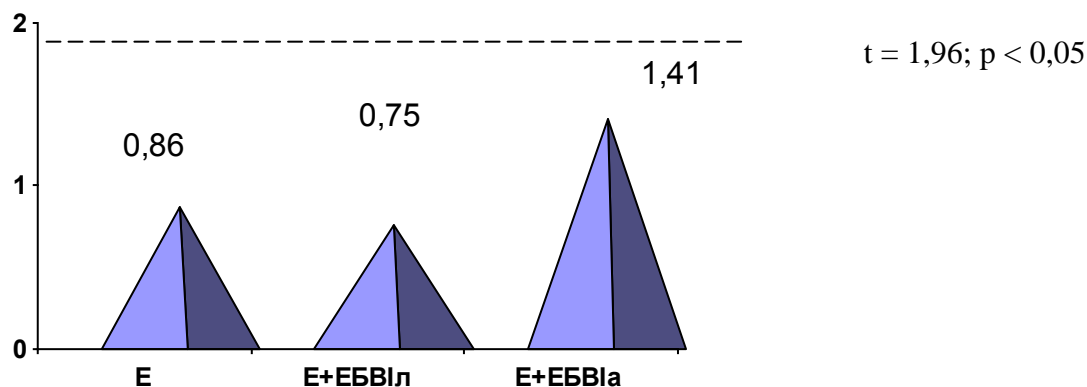


Рис. 4.7 Комплексна оцінка ступеня відхилень від нормативу показників фагоцитарної активності нейтрофілів у періоді реконвалесценції ешерихіозу

Виявлено більш виразні відхилення показників у хворих з фоновою активною ЕБВІ, хоча ця різниця була не вірогідною ($t = 1,41; p > 0,05$).

Таким чином, у гострому періоді ешерихіозу в дітей на тлі латентної ЕБВІ виявили вірогідне підвищення функціональної активності нейтрофілів (але менш виразне порівняно з моноінфекцією та ешерихіозом на тлі активної ЕБВІ); зниження функціонального резерву кисне-залежного механізму бактерицидності нейтрофілів. Перебіг ешерихіозу в дітей раннього віку на фоні активної ЕБВІ супроводжується суттєвою активацією киснезалежного метаболізму нейтрофілів без ознак редукції його адаптаційних можливостей. Для хворих на моноінфекцію притаманним є підвищена функціональна активність нейтрофілів із високим функціональним резервом бактерицидності нейтрофілів.

У періоді реконвалесценції у хворих на ешерихіоз на тлі активної ЕБВІ спостерігали напруження функціональної активності фагоцитів за показником

НСТсп-тесту порівняно з хворими з латентною формою, ($p < 0,05$). Оцінка функціонального резерву кисне-залежного механізму бактерицидності нейтрофілів виявила мінімальні можливості при ешерихіозі на тлі латентної ЕБВІ: показники НСТст-тесту цих хворих були зниженими і суттєво відрізнялися від показників хворих першої і третьої груп, ($p < 0,05$).

4.3. Імунна відповідь хворих на ешерихіоз

Одним із основних факторів захисту при інфекційній патології є клітинна ланка імунної відповіді, основні показники роботи якої (вміст основних субпопуляцій лімфоцитів) у гострому періоді ешерихіозу подано в табл. 4.5.

Таблиця 4.5

Показники клітинного імунітету хворих у гострому періоді ешерихіозу, ($M \pm m$)

Показник	Групи спостереження			
	Перша (Е) (n = 46)	Друга (Е + ЕБВІл) (n = 42)	Третя (Е + ЕБВІа) (n = 36)	Контроль (n = 20)
1	2	3	4	5
CD3 ⁺ , %	58,63 ± 0,71; $p^* > 0,05$	53,64 ± 0,63; $p^* < 0,001$; $p^{2-3} < 0,05$; $p^{1-2} < 0,01$	56,01 ± 0,54; $p^* < 0,05$; $p^{1-3} < 0,05$	60,60 ± 1,20
CD4 ⁺ , %	33,94 ± 0,38; $p^* < 0,05$	28,49 ± 0,55; $p^* < 0,001$; $p^{2-3} > 0,05$; $p^{1-2} < 0,001$	27,68 ± 0,61; $p^* < 0,001$; $p^{1-3} < 0,001$	36,30 ± 0,75
CD8 ⁺ , %	23,28 ± 0,31; $p^* < 0,05$	18,32 ± 0,41; $p^* < 0,001$; $p^{2-3} > 0,05$; $p^{1-2} < 0,001$	17,38 ± 0,72; $p^* < 0,001$; $p^{1-3} < 0,001$	25,70 ± 0,68
CD19 ⁺ , %	23,75 ± 0,87; $p^* < 0,001$	19,18 ± 0,62; $p^* < 0,05$; $p^{2-3} < 0,05$; $p^{1-2} < 0,05$	20,24 ± 0,68; $p^* < 0,01$; $p^{1-3} < 0,05$	17,30 ± 0,79

Продовження таблиці 4.5				
1	2	3	4	5
CD21 ⁺ , %	17,44 ± 1,56; p* > 0,05	20,17 ± 0,62; p* < 0,05; p ²⁻³ < 0,05; p ¹⁻² > 0,05	23,54 ± 0,84; p* < 0,001; p ¹⁻³ < 0,05	17,03 ± 1,27
вірогідність ознаки – p* – щодо групи контролю; p ¹⁻² – між показниками першої і другої групи; p ²⁻³ – між показниками другої і третьої групи; p ¹⁻³ – між показниками першої і третьої групи				

В гострому періоді ешерихіозу у всіх хворих спостерігали зниження кількості CD3⁺, CD4⁺ і CD8⁺ лімфоцитів крові, що свідчило про пригнічення клітинної ланки імунної відповіді. Зниження вмісту CD3⁺ лімфоцитів у хворих на моноінфекцію було не суттєвим (p > 0,05), у той час як в інфікованих ВЕБ це зниження було вірогідним із максимальною виразністю при латентній формі ЕБВІ (p < 0,001 і p < 0,05 відповідно). Найсуттєвіше зниження кількості CD4⁺ лімфоцитів визначено у хворих на ешерихіоз на фоні ЕБВІ незалежно від її активності (p < 0,001). Показник CD19⁺, тісно пов'язаний із гуморальною ланкою імунної відповіді, був вірогідно вищим за референтні значення у хворих на ешерихіоз на тлі активної ЕБВІ і при моноінфекції. Максимальне підвищення CD19⁺ спостерігали при моноінфекції (p < 0,001), і це підвищення було достовірним порівняно з хворими на ешерихіоз на тлі ЕБВІ незалежно від її активності, (p < 0,05). Вірогідне підвищення вмісту CD21⁺ у хворих на ешерихіоз виявляли тільки за наявності супутньої ЕБВІ із максимальною виразністю у хворих з активною формою ЕБВІ, показники яких суттєво відрізнялись і від даних хворих на ешерихіоз з латентною формою ЕБВІ (p < 0,05), і від показників при моноінфекції (p < 0,05).

Аналіз ступеня відхилень вмісту CD-лімфоцитів крові у гострому періоді ешерихіозу подано на рис. 4.8. У хворих на моноінфекцію спостерігали помірне відхилення від нормативу вмісту рівнів CD4⁺, CD8⁺, CD19⁺-лімфоцитів, яке

коливалось у межах $t = 2,80 - 5,49$ ($p < 0,05$), при несуттєвих коливаннях вмісту $CD21^+$ і $CD3^+$ -лімфоцитів ($t = 0,21 - 1,41$; $p > 0,05$). У хворих на мікст-інфекцію визначали виразні коливання вмісту $CD4^+$, $CD8^+$, $CD19^+$ -лімфоцитів (у межах $t = 3,48 - 9,29$; $p < 0,01$). У хворих з ЕБВІ ешерихіоз супроводжувався помірним коливанням показника $CD21^+$ -лімфоцитів ($t = 2,22 - 4,28$; $p < 0,05$), а коливання вмісту $CD19^+$ було суттєвим лише у хворих з активною ЕБВІ ($t = 2,22$; $p < 0,05$).

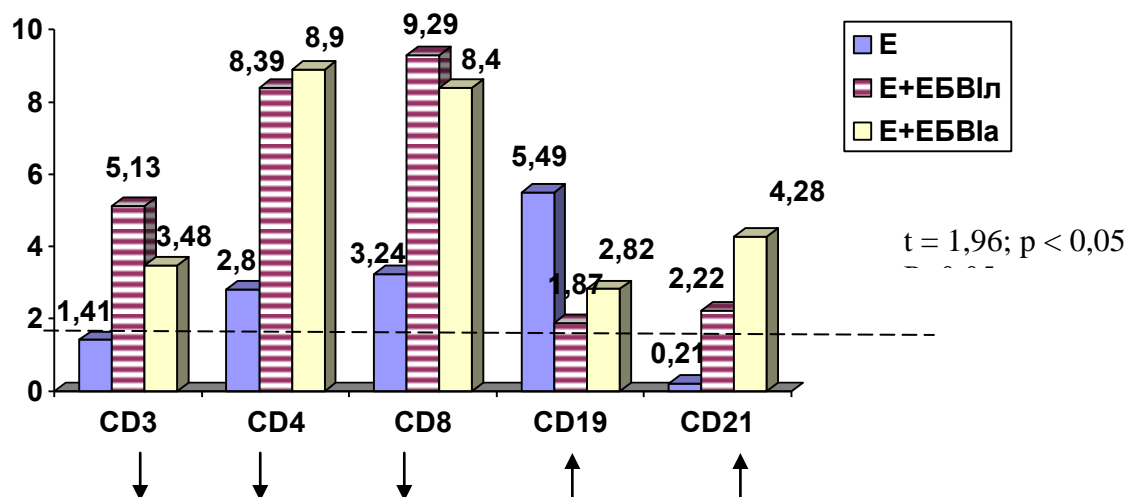


Рис. 4.8 Ступінь відхилення вмісту CD-лімфоцитів крові в гострому періоді ешерихіозу

Результати порівняння ступеня відхилення від нормативу всього комплексу CD-лімфоцитів у групах спостереження відображено на рис. 4.9. У дітей, хворих на ешерихіоз на фоні ЕБВІ незалежно від ступеня активності процесу має місце більш виразна ($t = 5,38$ і $t = 5,58$ відповідно в другій і третій групах) відповідь CD-лімфоцитів порівняно з хворими без супутнього інфікування ($t = 2,63$).

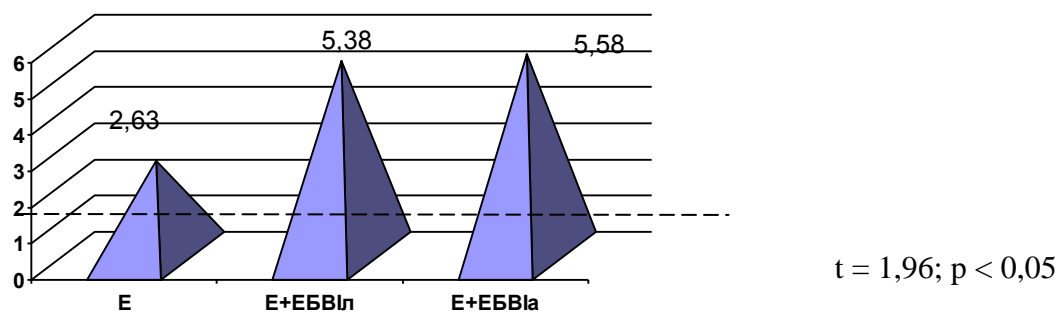


Рис. 4.9 Комплексна оцінка ступеня відхилень від нормативу рівнів CD-лімфоцитів крові в гострому періоді ешерихіозу

Показники клітинної імунної відповіді хворих на ешерихіоз дітей у періоді ранньої реконвалесценції подано в табл. 4.6.

Таблиця 4.6

Показники клітинного імунітету хворих в періоді реконвалесценції ешерихіозу,
($M \pm m$)

Показник	Групи спостереження			
	Перша (Е) (n = 46)	Друга (Е + ЕБВІл) (n = 42)	Третя (Е + ЕБВІа) (n = 36)	Контроль (n = 20)
1	2	3	4	5
CD3 ⁺ , %	62,43 ± 0,57; p* > 0,05;	55,34 ± 0,47; p* < 0,001; p ²⁻³ < 0,01; p ¹⁻² < 0,001	58,12 ± 0,34; p* > 0,05; p ¹⁻³ < 0,001;	60,60 ± 1,20
CD4 ⁺ , %	39,94 ± 0,26; p* < 0,01;	31,06 ± 0,43; p* < 0,001; p ²⁻³ > 0,05; p ¹⁻² < 0,001	30,24 ± 0,52; p* < 0,001; p ¹⁻³ < 0,001	36,30 ± 0,75
CD8 ⁺ , %	27,24 ± 0,61; p* > 0,05;	22,16 ± 0,34; p* < 0,001; p ²⁻³ > 0,05; p ¹⁻² < 0,001	21,48 ± 0,63; p* < 0,001; p ¹⁻³ < 0,001	25,70 ± 0,68
CD19 ⁺ , %	21,17 ± 0,28; p* < 0,001;	21,52 ± 0,24; p* < 0,001; p ²⁻³ > 0,05; p ¹⁻² > 0,05	20,87 ± 0,47; p* < 0,01; p ¹⁻³ > 0,05	17,30 ± 0,79
CD21 ⁺ , %	17,2 ± 0,83; p* > 0,05	19,64 ± 0,37; p* < 0,05; p ²⁻³ < 0,001; p ¹⁻² > 0,05	21,84 ± 0,45; p* < 0,01; p ¹⁻³ < 0,05	17,03 ± 1,27
вірогідність ознаки – p* – щодо групи контролю; p ¹⁻² – між показниками першої і другої групи; p ²⁻³ – між показниками другої і третьої групи; p ¹⁻³ – між показниками першої і третьої групи				

Аналіз динаміки досліджуваних показників хворих у періоді ранньої реконвалесценції ешерихіозу виявив таке. У всіх хворих до періоду реконвалесценції спостерігали підвищення рівнів $CD3^+$, $CD4^+$ і $CD8^+$ лімфоцитів крові ($p < 0,01$), а у хворих на моноінфекцію показник $CD4^+$ навіть перевищував дані здорових дітей ($p < 0,01$). Водночас у хворих на ешерихіоз на тлі ЕБВІ показники $CD3^+$, $CD4^+$ і $CD8^+$ зберігались суттєво зниженими порівняно до хворих з моноінфекцією ($p < 0,001$). Суттєвої різниці рівнів $CD4^+$ і $CD8^+$ -лімфоцитів між другою і третьою групами не виявлено ($p > 0,05$). Перебіг ешерихіозу на тлі ЕБВІ супроводжується виразним пригніченням клітинної ланки імунної відповіді, яка максимально виражена при латентній формі ($p < 0,001$). Виявлено різноспрямовані зміни показника $CD19^+$ -лімфоцитів: при моноінфекції відбувається зниження підвищених у гострому періоді рівнів $CD19^+$ -лімфоцитів; за наявності ЕБВІ – цей показник мав тенденцію до зростання, суттєво відрізняючись від даних здорових дітей, ($p < 0,001$). До періоду реконвалесценції в інфікованих на ВЕБ зберігається високим вміст $CD21^+$ -лімфоцитів, з максимальним підвищенням на фоні активної ЕБВІ ($p < 0,01$).

Аналіз ступеня відхилення вмісту CD-лімфоцитів крові у гострому періоді ешерихіозу подано на рис. 4.8.

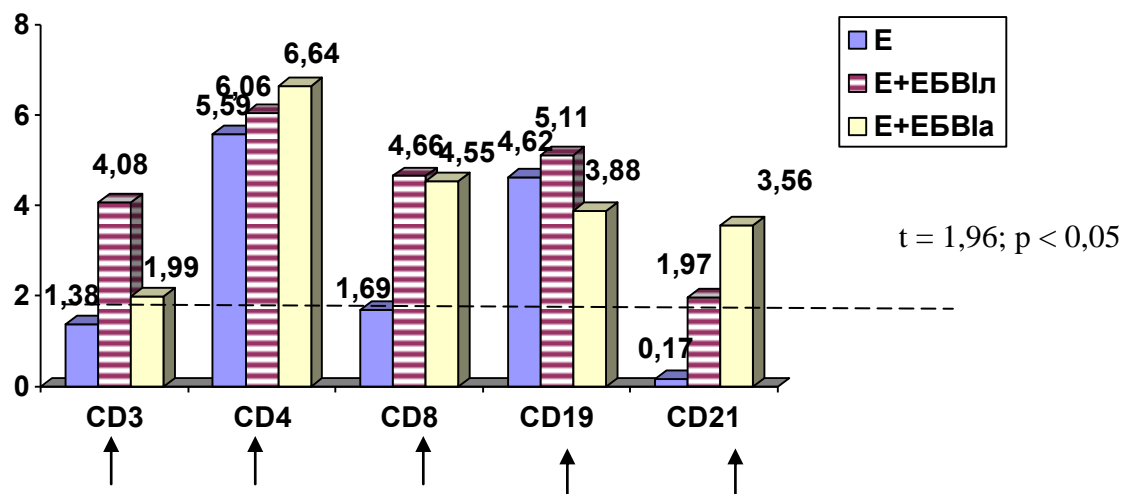


Рис. 4.8 Ступінь відхилення вмісту CD-лімфоцитів крові в періоді реконвалесценції ешерихіозу

У хворих на моноінфекцію виявлено вірогідне коливання показників $CD4^+$ і $CD19^+$ (у межах $t = 5,59$ і $t = 4,62$). Найсуттєвіші коливання рівнів всіх лімфоцитів виявлено у хворих з активною ЕБВІ (у межах $t = 1,99 - 6,64$; $p < 0,05$) і латентною ЕБВІ (у межах $t = 1,97 - 6,06$; $p < 0,05$),

Результати порівняння ступеня відхилення від нормативу комплексу CD-лімфоцитів у групах спостереження в періоді реконвалесценції подано на рис. 4.9

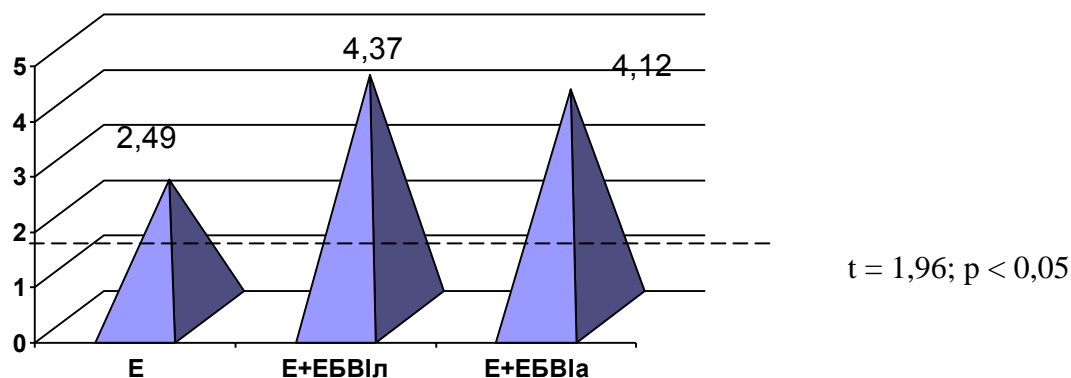


Рис. 4.9 Комплексна оцінка ступеня відхилень від нормативу рівнів CD-лімфоцитів крові в періоді реконвалесценції ешерихіозу

У дітей, хворих на ешерихіоз на фоні ЕБВІ з латентною і активною формами, зберігається більш виразна відповідь CD-лімфоцитів ($t = 4,37$ і $t = 4,12$ відповідно) порівняно з хворими без супутнього інфікування ($t = 2,49$).

Таким чином, у гострому періоді ешерихіозу у дітей раннього віку супроводжується ознаками транзиторної імунної супресії. Імунна відповідь хворих на моноінфекцію характеризується несуттєвими змінами вмісту $CD3^+$ і $CD21^+$ -клітин, зниженням $CD4^+$ і $CD8^+$ на тлі значного підвищення $CD19^+$ -лімфоцитів. Наявність ЕБВІ негативно впливає на показники клітинного імунітету: в інфікованих ВЕБ зниження вмісту $CD3^+$ лімфоцитів було вірогідним із максимальною виразністю при латентній формі ЕБВІ ($p < 0,001$ і $p < 0,05$ відповідно). Найсуттєвіше зниження кількості $CD4^+$ лімфоцитів визначено у хворих на ешерихіоз на фоні ЕБВІ незалежно від її активності ($p < 0,001$).

У періоді реконвалесценції у хворих, інфікованих ВЕБ, не відбувалося повного відновлення клітинної ланки імунної відповіді, зберігався стан імунно-

супресії, максимально виразний при латентній формі ЕБВІ, ($p < 0,001$). Перебіг ешерихіозу на тлі ЕБВІ характеризувався високою концентрацією CD21⁺- клітин, із найвиразнішими змінами при активній формі, ($p < 0,01$). Максимальне підвищення рівнів CD19⁺- лімфоцитів виявлено при латентній ЕБВІ, ($p < 0,001$). Комплексний аналіз ступеня відхилень від нормативу рівнів CD-лімфоцитів крові виявив напруження в роботі клітинної ланки імунної відповіді у хворих із супутнім інфікуванням ВЕБ як в гострому періоді ешерихіозу, так і на етапах реконвалесценції.

Однією зі складових імунної відповіді є реакція її гуморальної ланки. Дані про вміст основних імуноглобулінів сироватки крові хворих на ешерихіоз у гострому періоді хвороби подано в табл. 4.7.

Таблиця 4.7

Показники гуморальної ланки імунітету хворих у гострому періоді ешерихіозу,
($M \pm m$)

Показник	Групи спостереження			
	Перша (Е) (n = 46)	Друга (Е + ЕБВІл) (n = 42)	Третя (Е + ЕБВІа) (n = 36)	Контроль (n = 20)
IgM, г/л	0,71 ± 0,12; $p^* > 0,05$	0,82 ± 0,34; $p^* > 0,05$; $p^{2-3} > 0,05$; $p^{1-2} > 0,05$	0,88 ± 0,21; $p^* > 0,05$; $p^{1-3} > 0,05$	0,62 ± 0,23
IgG, г/л	7,48 ± 0,37; $p^* > 0,05$	10,84 ± 0,66; $p^* < 0,01$; $p^{2-3} < 0,05$; $p^{1-2} < 0,01$	8,24 ± 0,28; $p^* < 0,05$; $p^{1-3} > 0,05$	7,22 ± 0,27
IgA, г/л	0,69 ± 0,15; $p^* > 0,05$	0,72 ± 0,18; $p^* > 0,05$; $p^{2-3} > 0,05$; $p^{1-2} > 0,05$	0,79 ± 0,17; $p^* > 0,05$; $p^{1-3} > 0,05$	0,58 ± 0,24
вірогідність ознаки – p^* – щодо групи контролю; p^{1-2} – між показниками першої і другої групи; p^{2-3} – між показниками другої і третьої групи; p^{1-3} – між показниками першої і третьої групи				

Дослідження концентрації імуноглобулінів основних класів сироватки крові хворих не виявило достовірної різниці IgM між групами і порівняно зі здоровими дітьми, хоча тенденція до підвищення цього показника спостерігалась у всіх хворих, ($p > 0,05$). Інфікування ВЕБ хворих на ешерихіоз спричиняє суттєве підвищення IgG крові порівняно з контролем, при цьому найбільш суттєва різниця показника спостерігалась у хворих на тлі латентної ЕБВІ, ($p < 0,01$).

Вміст IgG крові у другій групі вірогідно відрізнявся від даних дітей першої ($p < 0,05$) і третьої груп ($p < 0,01$). У гострому періоді ешерихіозу не виявлено суттєвої різниці в групах дослідження відносно вмісту IgA, хоча у всіх хворих на ешерихіоз реєстрували зростання IgA порівняно зі здоровими дітьми ($p > 0,05$).

Аналіз ступеня відхилень імуноглобулінів у гострому періоді ешерихіозу подано на рис. 4.10. У хворих визначали несуттєві коливання вмісту імуноглобулінів ($t = 0,35 - 0,83$; $p > 0,05$). При мікст-інфекції відмічено суттєве відхилення показника IgG ($t = 2,62$ і $t = 5,08$ відповідно при активній і латентній формах ЕБВІ, $p < 0,05$).

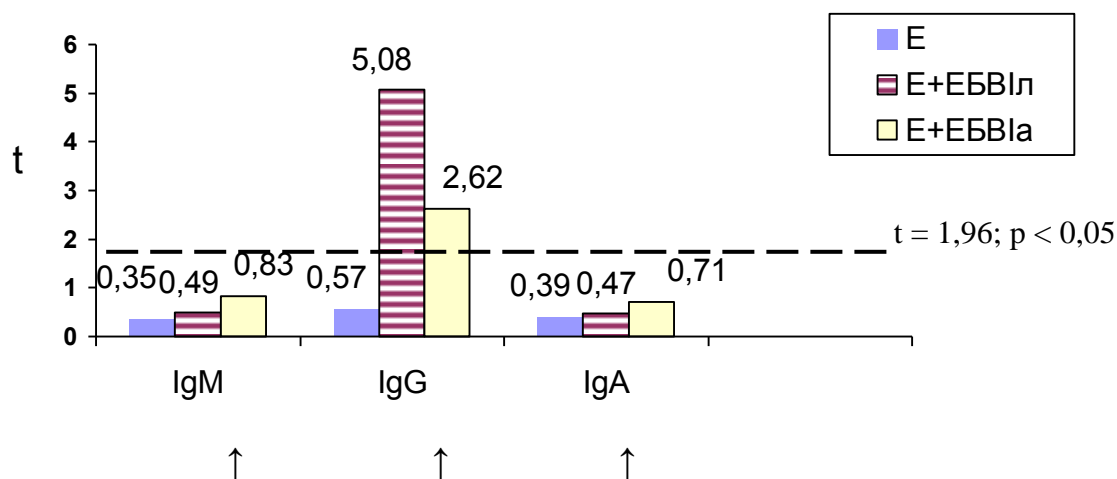


Рис. 4.10 Ступінь відхилення імуноглобулінів у гострому періоді ешерихіозу

Результати порівняння ступеня відхилення від нормативу імуноглобулінів у групах спостереження відображено на рис. 4.11

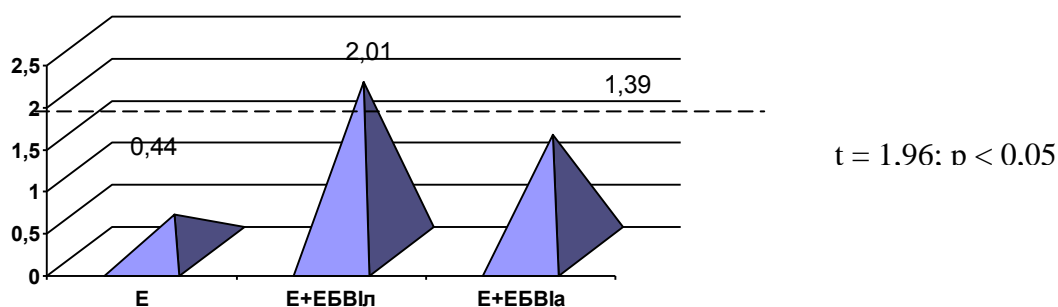


Рис. 4.11 Комплексна оцінка ступеня відхилень від нормативу імуноглобулінів крові в гострому періоді ешерихіозу

Коливання показників імуноглобулінів при моноінфекції було несуттєвим ($t = 0,44$; $p > 0,05$). При мікст-інфекції ці коливання були більш виразними, але вірогідними вони були лише в дітей, хворих на ешерихіоз на фоні латентної форми ЕБВІ, ($t = 2,01$; $p < 0,05$).

Дані про вміст основних імуноглобулінів сироватки крові хворих у періоді реконвалесценції ешерихіозу подано в табл. 4.7

Таблиця 4.7

Показники гуморального імунітету хворих в періоді реконвалесценції, ($M \pm m$)

Показник	Групи спостереження			
	Перша (E) (n = 46)	Друга (E + ЕБВІл) (n = 42)	Третя (E + ЕБВІа) (n = 36)	Контроль (n = 20)
IgM, г/л	$1,14 \pm 0,09$; $p^* > 0,05$;	$1,38 \pm 0,26$; $p^* < 0,05$; $p^{2-3} > 0,05$; $p^{1-2} > 0,05$	$1,88 \pm 0,31$; $p^* < 0,01$; $p^{1-3} < 0,01$	$0,62 \pm 0,23$
IgG, г/л	$9,94 \pm 0,17$; $p^* < 0,001$;	$11,64 \pm 0,46$; $p^* < 0,001$; $p^{2-3} > 0,05$; $p^{1-2} < 0,01$	$11,19 \pm 0,16$; $p^* < 0,001$; $p^{1-3} < 0,001$	$7,22 \pm 0,27$
IgA, г/л	$0,81 \pm 0,10$; $p^* > 0,05$;	$1,21 \pm 0,18$; $p^* < 0,05$; $p^{2-3} > 0,05$; $p^{1-2} > 0,05$	$1,57 \pm 0,25$; $p^* < 0,01$; $p^{1-3} < 0,05$	$0,58 \pm 0,24$

вірогідність ознаки – p^* – щодо групи контролю;

p^{1-2} – між показниками першої і другої групи;

p^{2-3} – між показниками другої і третьої групи;

p^{1-3} – між показниками першої і третьої групи

У періоді реконвалесценції ешерихіозу у хворих груп спостереження визначали підвищення рівнів імуноглобулінів сироватки крові. Концентрація IgM вірогідно вищою була у хворих третьої ($p < 0,01$); у першій і другій групах це підвищення було менш значущим порівняно зі здоровими дітьми ($p < 0,05$). Рівні IgG у хворих всіх груп вірогідно різнилися від даних здорових дітей, ($p < 0,001$). Суттєво не залежачи від активності ЕБВІ ($p > 0,05$), показники IgG у хворих, інфікованих ВЕБ, вірогідно були вищими порівняно з хворими на моноінфекцію, ($p < 0,01$). Концентрація IgA в сироватці крові хворих у періоді реконвалесценції ешерихіозу на тлі активної ЕБВІ була вірогідно вищою як у порівнянні з хворими на моноінфекцію ($p < 0,05$), так і зі здоровими дітьми, ($p < 0,01$). Залежності рівня IgA у хворих на ешерихіоз від активності ЕБВІ не виявлено, ($p > 0,05$). При моноінфекції вміст IgA підвищувався несуттєво, ($p > 0,05$).

Аналіз ступеня відхилень імуноглобулінів у періоді реконвалесценції подано на рис. 4.12. У хворих груп спостереження визначали суттєві коливання вмісту імуноглобулінів ($p > 0,05$), окрім показника IgA при моноінфекції ($t = 0,89$; $p > 0,05$). У хворих на мікст-інфекцію відмічено суттєве відхилення від норми показників IgM ($t = 2,19$ і $t = 3,26$ відповідно при активній і латентній формах ЕБВІ, $p < 0,05$); IgG ($t = 8,29$ і $t = 12,64$ відповідно, $p < 0,001$) і IgA ($t = 2,10$ і $t = 2,86$ відповідно, $p < 0,05$).

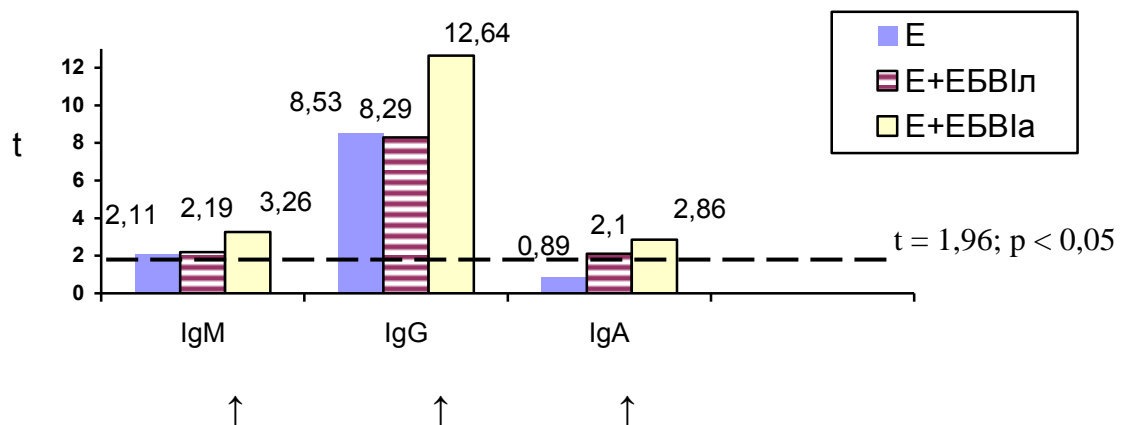


Рис. 4.12 Ступінь відхилення імуноглобулінів у періоді реконвалесценції ешерихіозу

Результати сукупного аналізу ступеня відхилення від нормативу

імуноглобулінів у групах спостереження відображено на рис. 4.13

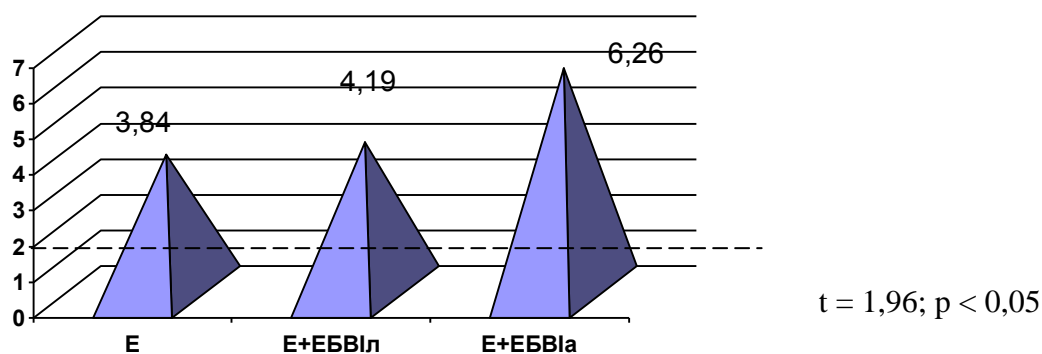


Рис. 4.13 Комплексна оцінка ступеня відхилень від нормативу імуноглобулінів крові у періоді реконвалесценції ешерихіозу

Коливання показників імуноглобулінів при ешерихіозі у всіх хворих було суттєвим ($p < 0,01$), але максимально виразними ці коливання були при мікст-інфекції ($t = 4,19$ і $t = 6,26; p < 0,001$).

Отже, аналіз показників гуморальної імунної відповіді в гострому періоді ешерихіозу в дітей при моноінфекції і на фоні активної ЕБВІ виявив несуттєве підвищення показників гуморальної ланки імунної відповіді ($p > 0,05$), а у хворих на тлі латентної ЕБВІ – активацію гуморальної ланки імунітету (з високим рівнем IgG). У періоді реконвалесценції у всіх хворих відмічається напруження гуморальної ланки імунної відповіді, що характеризувалося підвищенням майже всіх класів імуноглобулінів. Але найсуттєвіші зміни спостерігались у хворих на мікст-інфекції.

Таким чином, аналіз показників у гострому періоді ешерихіозу в дітей на тлі латентної ЕБВІ виявив суттєве пригнічення клітинної ланки імунної відповіді; активацію гуморальної ланки імунітету (з високим рівнем IgG); вірогідне підвищення функціональної активності нейтрофілів (але менш виразне порівняно з моноінфекцією та ешерихіозом на тлі активної ЕБВІ); зниження функціонального резерву кисне-залежного механізму бактерицидності нейтрофілів.

Перебіг ешерихіозу в дітей раннього віку на тлі активної ЕБВІ супроводжується схожими змінами як у хворих з латентною ЕБВІ, але із суттєвою активацією кисеньзалежного метаболізму нейтрофілів без ознак редукції його адаптаційних можливостей. Імунна відповідь хворих у гострому періоді ешерихіозу (моноінфекція) характеризується несуттєвими змінами вмісту $CD3^+$ і $CD21^+$ -клітин, зниженням $CD4^+$ і $CD8^+$ на тлі значного підвищення $CD19^+$ -лімфоцитів; показники гуморальної ланки імунної відповіді залишаються без суттєвої динаміки. Притаманним є підвищена функціональна активність нейтрофілів із високим функціональним резервом бактерицидності нейтрофілів.

У періоді реконвалесценції ешерихіозу у хворих, інфікованих ВЕБ, не відбувалося повного відновлення клітинної ланки імунної відповіді, зберігався стан імуносупресії, який був максимально вираженим при латентній формі ЕБВІ, ($p < 0,001$). За наявності ЕБВІ у дітей, хворих на ешерихіоз, зберігалася тенденція до підвищення рівнів $CD19^+$ -лімфоцитів із суттєвою різницею від контролю, ($p < 0,001$). Перебіг ешерихіозу на тлі ЕБВІ характеризувався високою концентрацією $CD21^+$ -лімфоцитів із найвиразнішими змінами при активній формі, ($p < 0,01$). Рівні всіх класів імуноглобулінів зберігались підвищеними у хворих всіх груп. Максимальне підвищення IgM, IgG і IgA визначали у хворих на ешерихіоз на тлі інфікування ВЕБ. У хворих на ешерихіоз на тлі активної ЕБВІ спостерігали напруження функціональної активності фагоцитів за показником НСТсп-тесту порівняно з хворими з латентною формою, ($p < 0,05$). Оцінка функціонального резерву киснезалежного механізму бактерицидності нейтрофілів виявила мінімальні можливості при ешерихіозі на тлі латентної ЕБВІ: показники НСТст-тесту цих хворих були зниженими й суттєво відрізнялися від показників хворих на моноінфекцію і при активній формі ЕБВІ, ($p < 0,05$).

4.4. Математичний аналіз досліджених показників хворих на ешерихіоз

Нами проведено зіставлення ступенів відхилення від нормативу показників цитокінового статусу, фагоцитарної активності нейтрофілів, клітинної та

гуморальної ланок імунної відповіді дітей, хворих на ешерихіоз, залежно від фонового інфікування. Як нормативний показник використовували t-критерій.

На рис. 4.14 представлено значення ступеня відхилення від нормативу вищезазначених показників хворих на моноінфекцію (без інфікування) в гострому періоді ешерихіозу.

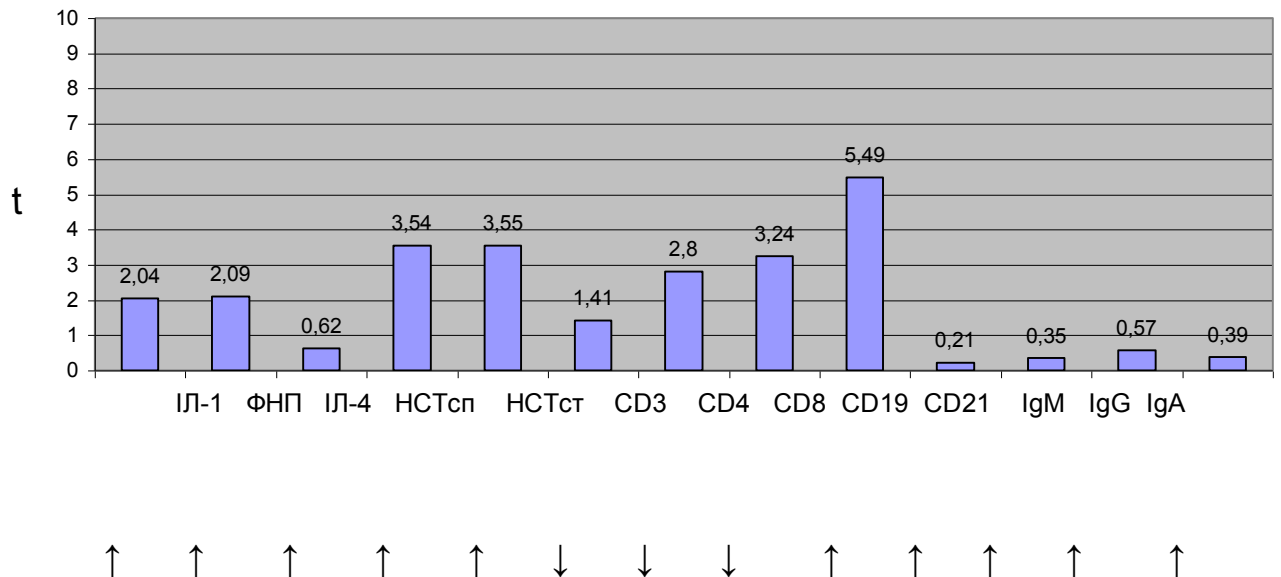


Рис. 4.14 Ступінь відхилення (t-критерій) від нормативу показників хворих на моноінфекцію в гострому періоді ешерихіозу

З рис. 4.14 зрозуміло, що сім з тринадцяти показників мають суттєві відхилення від нормативу ($p < 0,05$). Виражені відхилення ($5,0 \leq t < 10,0$) виявлено щодо до $CD19^+$ ($t = 5,49$); помірні відхилення ($3,3 \leq t < 5,0$) – до показників НСТст ($t = 3,55$) і НСТсп ($t = 3,54$); незначні відхилення ($1,96 \leq t < 3,33$) – до $CD8^+$ ($t = 3,24$), $CD4^+$ ($t = 2,80$), ФНП ($t = 2,09$) і IL-1 ($t = 2,04$). Вірогідних відмінностей від нормативу за іншими показниками виявлено не було.

У порядку ієрархії показники утворили такий ряд: $CD19$ ($t = 5,49$) → НСТст ($t = 3,55$) → НСТсп ($t = 3,54$) → $CD8^+$ ($t = 3,24$) → $CD4^+$ ($t = 2,80$) → ФНП ($t = 2,09$) → IL-1 ($t = 2,04$) → $CD3^+$ ($t = 1,41$) → IL-4 ($t = 0,62$) → IgG ($t = 0,57$) → IgA ($t = 0,39$) → IgM ($t = 0,35$) → $CD21^+$ ($t = 0,21$).

Аналіз середньоарифметичних значень t-критерію дозволяє дати комплексну оцінку ступеня відхилення від нормативу окремих підсистем організму (рис. 4.15).

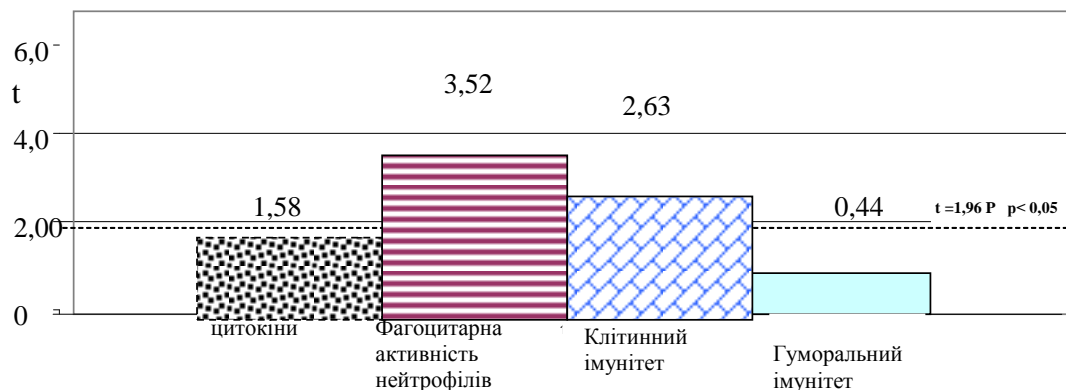


Рис. 4.15 Комплексна оцінка ступеня відхилень від нормативу окремих підсистем організму дітей з моноінфекцією у гострому періоді ешерихіозу

Отримані результати свідчать про вірогідне відхилення від нормативу показників фагоцитарної активності нейтрофілів ($t = 3,52$ і CD-лімфоцитів ($t = 2,63$) у гострому періоді ешерихіозу у хворих на моноінфекцію. Виявлене нами несуттєве відхилення у системі цитокінів пов'язано, передусім, із незначними коливаннями рівнів протизапального цитокіну, у той час як підвищення рівнів прозапальних цитокінів було вірогідним ($p < 0,05$).

На рис. 4.16 подано ступені відхилення від нормативу показників хворих на ешерихіоз на фоні мікст-інфекції (латентної й активної ЕБВІ) у гострому періоді ешерихіозу.

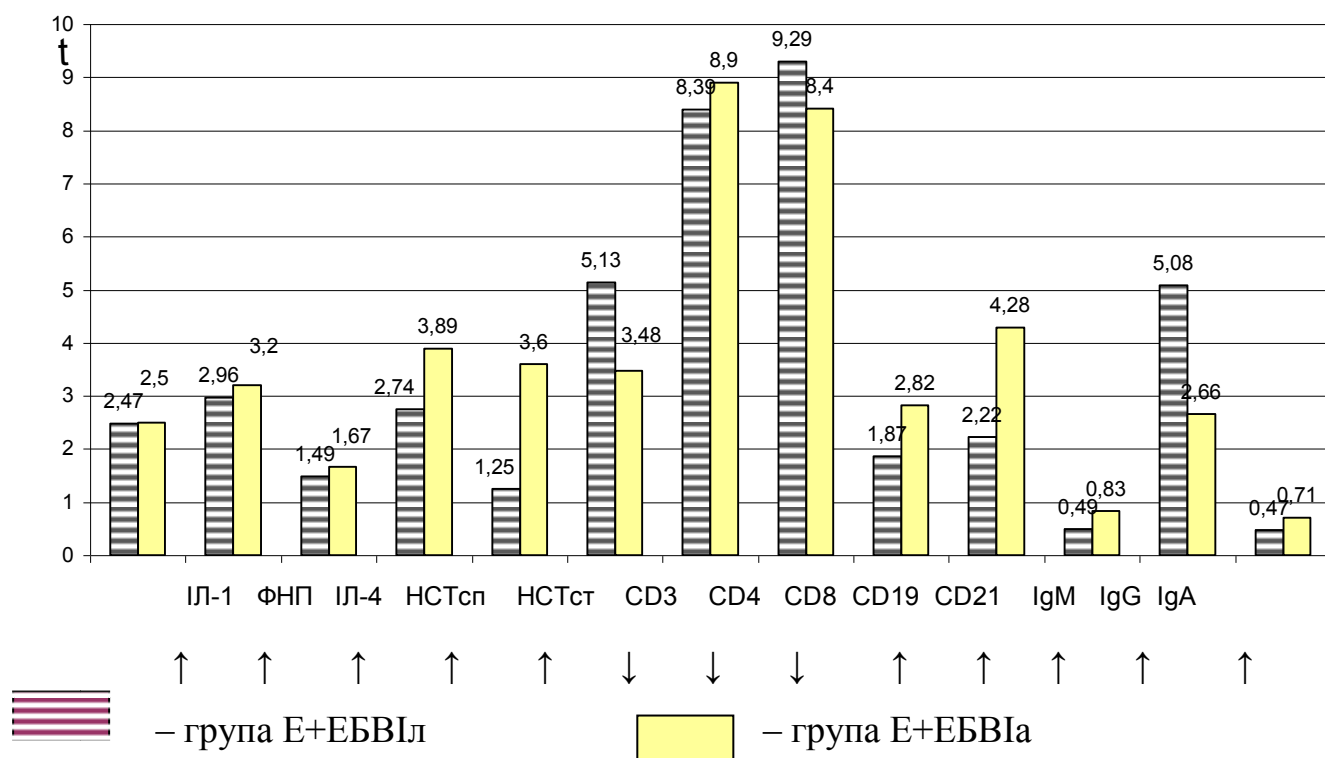


Рис. 4.16 Ступінь відхилення (t-критерій) від нормативу показників хворих на мікст-інфекцію в гострому періоді ешерихіозу

У хворих з мікст-інфекцією в гострому періоді ешерихіозу переважна більшість показників мала відхилення від нормативу. У хворих на ешерихіоз з латентною ЕБВІ визначено відхилення восьми показників, з яких чотири носили виразний характер – $CD8^+$ ($t = 9,29$), $CD4^+$ ($t = 8,39$), $CD3^+$ ($t = 5,13$) і IgG ($t = 5,08$); чотири – незначний (ФНП, $t = 2,96$; НСТсп, $t = 2,74$; IL-1, $t = 5,47$; $CD21^+$, $t = 2,22$). У порядку ієрархії показники утворювали такий ряд: $CD8^+$ ($t = 9,29$) → $CD4^+$ ($t = 8,39$) → $CD3^+$ ($t = 5,13$) → IgG ($t = 5,08$) → ФНП ($t = 2,96$) → НСТсп ($t = 2,74$) → IL-1 ($t = 5,47$) → $CD21^+$ ($t = 2,22$) → $CD19^+$ ($t = 1,87$) → IL-4 ($t = 1,49$) → НСТст ($t = 1,25$) → IgM ($t = 0,49$) → IgA ($t = 0,47$).

У хворих на ешерихіоз з активною ЕБВІ відхилення виявлено серед десяти показників, з яких два мали виразний характер – $CD4^+$ ($t = 8,90$), $CD8^+$ ($t = 8,40$). Помірні відхилення реєстрували стосовно показників $CD21^+$ ($t = 4,28$), НСТсп ($t = 3,89$), НСТст ($t = 3,60$) і $CD3^+$ ($t = 3,48$); незначні – ФНП ($t = 3,20$), $CD19^+$ ($t = 2,82$), IgG ($t = 2,66$), IL-1 ($t = 2,50$). Ієрархічний порядок показників хворих третьої групи мав такий вигляд: $CD4^+$ ($t = 8,90$) → $CD8^+$ ($t = 8,40$) → $CD21^+$

($t = 4,28$) \rightarrow НСТсп ($t = 3,89$) \rightarrow НСТст ($t = 3,60$) \rightarrow CD3⁺ ($t = 3,48$) \rightarrow ФНП ($t = 3,20$) \rightarrow CD19⁺ ($t = 2,82$) \rightarrow IgG ($t = 2,66$) \rightarrow ІЛ-1 ($t = 2,50$) \rightarrow ІЛ-4 ($t = 1,67$) \rightarrow IgM ($t = 0,83$) \rightarrow IgA ($t = 0,71$).

Комплексна оцінка ступеня відхилення від нормативу окремих підсистем дітей з мікст-інфекцією подано на рис. 4.17.

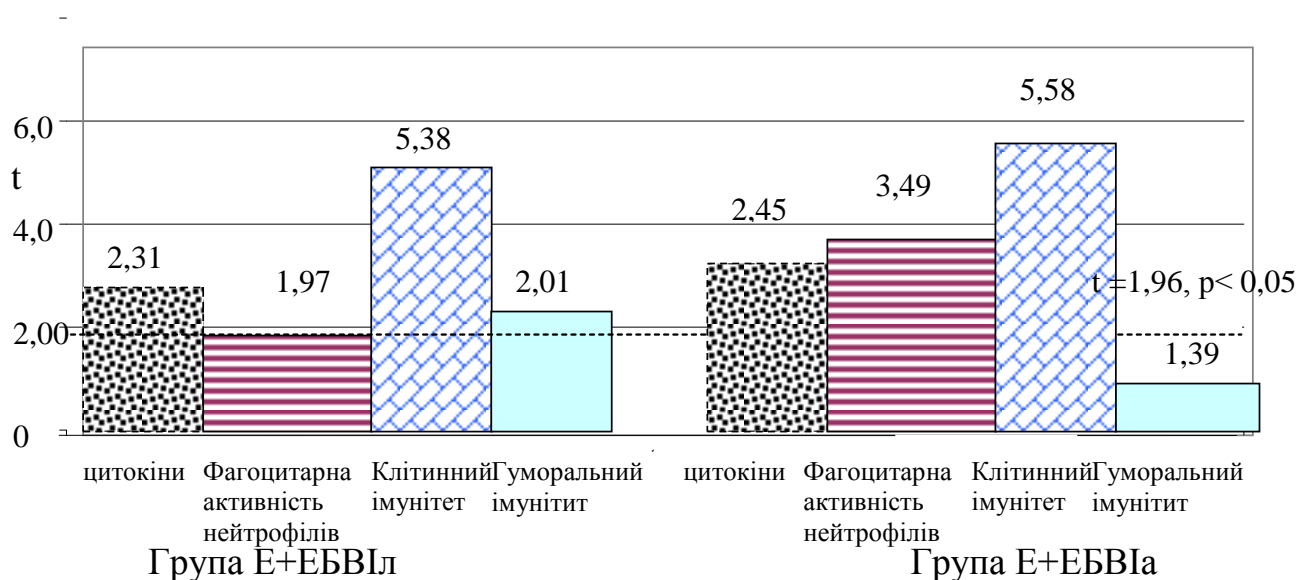


Рис. 4.17 Комплексна оцінка ступеня відхилень від нормативу окремих підсистем організму дітей з мікст-інфекцією в гострому періоді ешерихіозу

У гострому періоді ешерихіозу в дітей з латентною ЕБВІ відмічено вірогідне відхилення від нормативу всіх підсистем організму з максимальними змінами в роботі клітинної ланки імунної відповіді й системи цитокінового реагування. Ешерихіоз у дітей із супутньої активною ЕБВІ характеризується суттєвим порушенням системи клітинної імунної відповіді, напруженням у системі фагоцитарної активності нейтрофілів і системи цитокінів. Порівняно з хворими з латентною ЕБВІ спостерігається пригнічення гуморальної імунної відповіді.

Зіставлення рангових структур ступеня відхилення від нормативу показників при ешерихіозі в дітей груп спостереження в гострому періоді виявило (рис. 4.18), що найбільші розбіжності відмічено щодо до НСТст (різниця 9 рангів),

CD19⁺ (різниця 8 рангів), CD3⁺ (різниця 5 рангів), CD8⁺, CD4⁺ і НСТсп (різниця в 3 ранги).

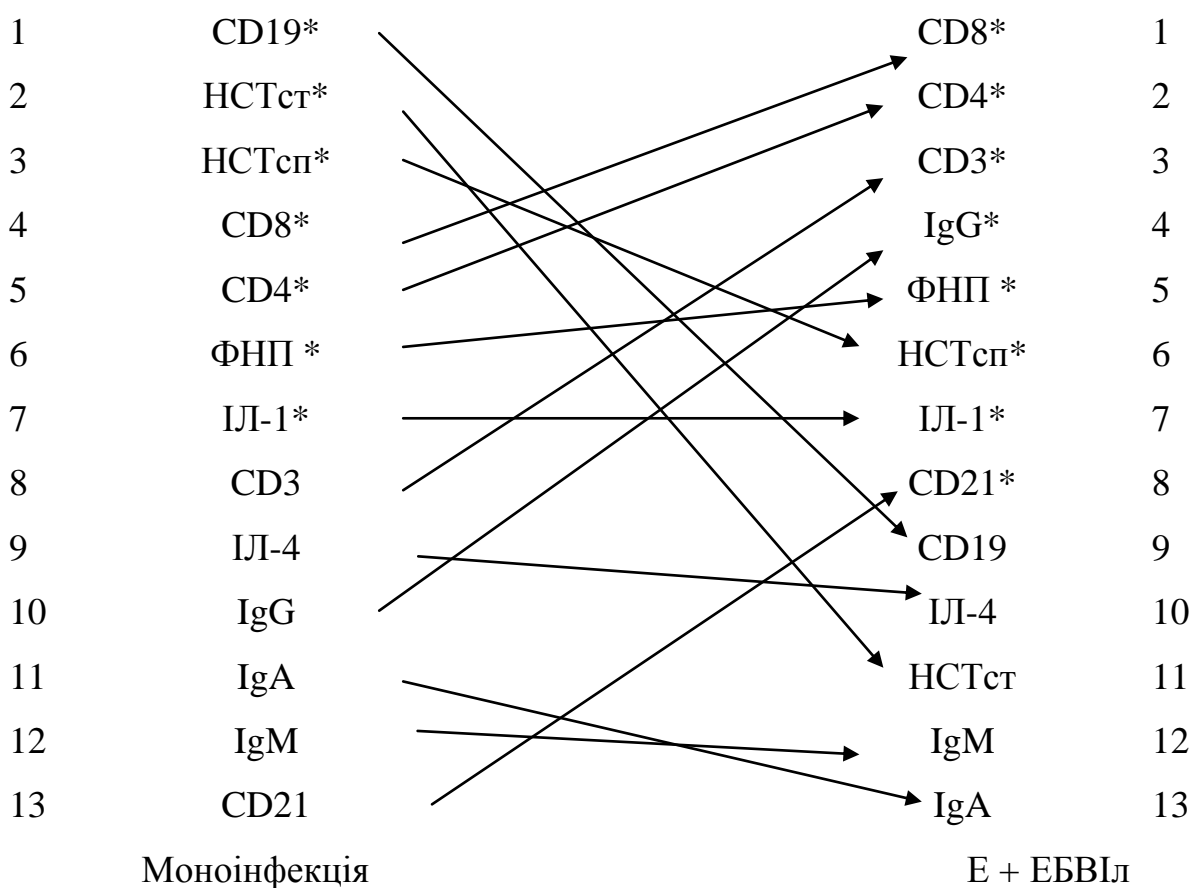


Рис. 4.18 Рангові структури ступеня відхилень від нормативу (t-критерій) показників хворих на ешерихіоз у гострому періоді (* – $p < 0,05$).

В ієрархічній структурі в обох групах цитокіни посідають практично однакові сходинки, що підтверджує основну роль цитокінів як пускових факторів запального процесу. Водночас виявлено суттєві різниці в рангових позиціях показників клітинного імунітету, що свідчить про роботу клітинної ланки імунної відповіді в режимі перенапруги у хворих на ешерихіоз на фоні латентної ЕБВІ. У цих самих хворих визначено порушення фагоцитарної активності нейтрофілів, яке можна розглядати як роботу неспецифічних факторів протиінфекційного захисту в режимі гіпокомпенсації. Суттєва різниця в рангах CD19⁺ (різниця 8 рангів) є результатом пригнічення гуморальної ланки імунітету на тлі ЕБВІ.

Зіставлення рангових структур ступеня відхилення від нормативу показників при ешерихіозі в дітей з моноінфекцією й активною ЕБВІ в гострому періоді виявило (рис. 4.19), що найбільші розбіжності відмічено щодо до $CD21^+$ (різниця 10 рангів), $CD19^+$ (різниця 7 рангів), $CD4^+$ (різниця 4 ранги), НСТст (різниця 3 ранги).

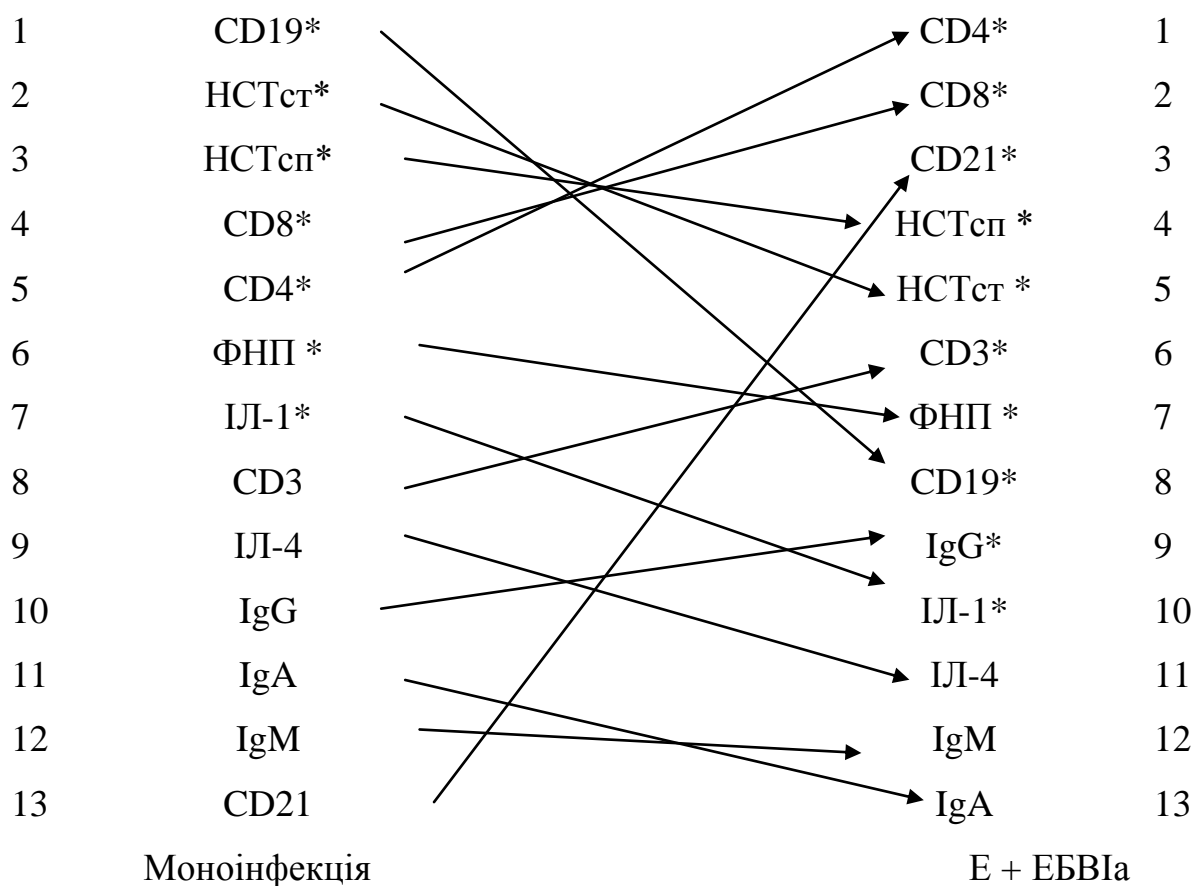


Рис. 4.19 Рангові структури ступеня відхилень від нормативу (t-критерій) показників хворих на ешерихіоз у гострому періоді (* – $p < 0,05$).

У дітей з моноінфекцією $CD19^+$ посідає перший ранг, у той час, як у групі Е+ЕБВІа – восьмий. У дітей з ЕБВІа $CD4^+$ знаходиться на першій позиції, тоді як у дітей без фонового інфікування – лише на п'ятій. Вищезазначене можна розцінювати як перенапругу в роботі клітинної ланки імунітету та фагоцитарної активності нейтрофілів у хворих з мікст-інфекцією. Показник $CD21^+$ в дітей першої групи знаходиться на останньому місці, а у дітей третьої – на третьому. Вища рангова позиція показника $CD21^+$ у хворих з активною ЕБВІ стає

зрозумілою, урахувавши той факт, що CD21⁺-молекула є маркером В-лімфоцитів і є рецептором до ВЕБ.

Зіставлення рангових структур ступеня відхилення від нормативу показників при ешерихіозі в дітей з мікст-інфекцією в гострому періоді виявило (рис. 4.20), що за багатьма показниками немає розбіжностей залежно від активності ЕБВІ. Але відмічено розбіжності щодо до НСТст (різниця 6 рангів), CD21⁺ і IgG (різниця 5 рангів), CD3⁺ (різниця 3 ранги).

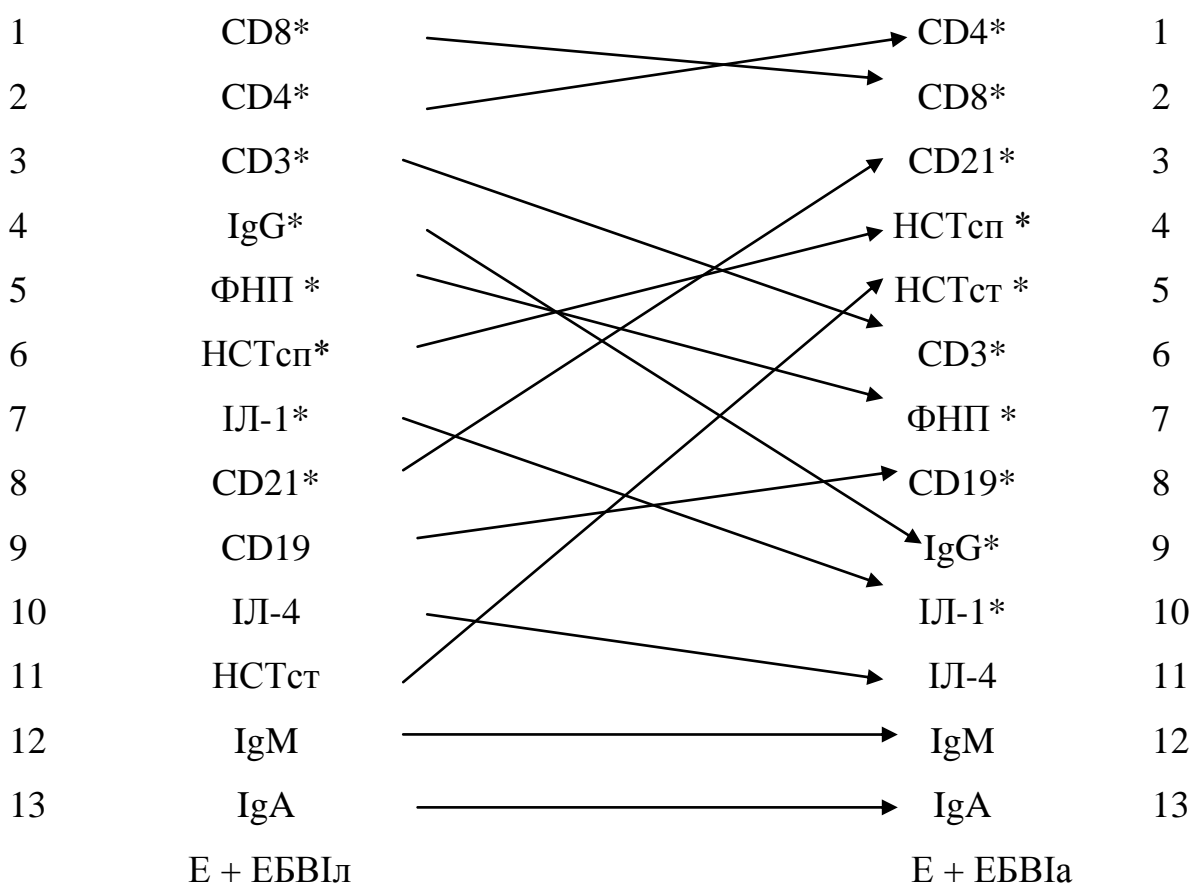


Рис. 4.20 Рангові структури ступеня відхилень від нормативу (t-критерій) показників хворих на ешерихіоз у гострому періоді (* – $p < 0,05$).

Виявлені відмінності в дітей з ешерихіозом на фоні латентної ЕБВІ пояснюються значними порушеннями в роботі клітинної ланки імунітету на тлі напруження системи неспецифічного захисту й компенсаторної перенапруги в системі гуморальної імунної відповіді.

Під час комплексного оцінювання ступеня порушення досліджуваних підсистем (рис. 4.21) виявлено, що в цілому ешерихіоз у дітей з моноінфекцією супроводжується на 58,33 % менш вираженими відхиленнями від нормативу ($t = 2,04$; $p < 0,05$) порівняно з хворими з активною ЕБВІ ($t = 3,23$; $p < 0,01$) і на 43,13 % – з латентною ЕБВІ ($t = 2,92$; $p < 0,05$).

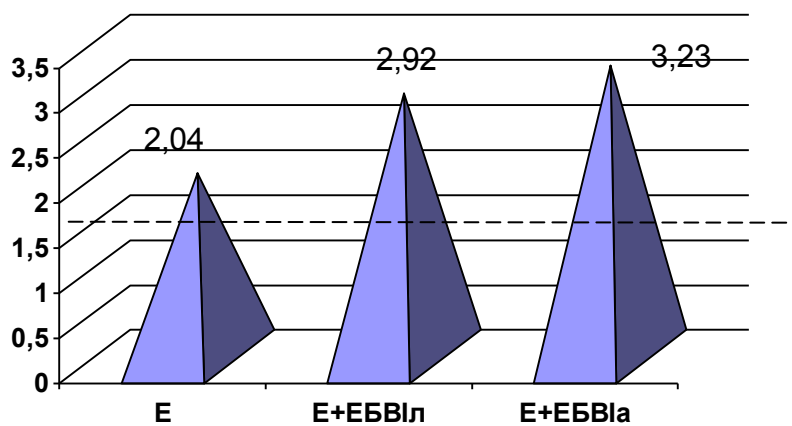


Рис. 4.21 Комплексна оцінка ступеня відхилень від нормативу досліджуваних показників хворих у гострому періоді ешерихіозу

Таким чином, у дітей без фонового інфікування гострий період ешерихіозу перебігає на тлі помірної активації всіх систем (ступінь відхилення всіх показників 2,04; $p < 0,05$), в той час як наявність ЕБВІ спричиняє напруження роботи досліджуваних систем, із найвищими показниками у хворих з активною формою ЕБВІ (ступінь відхилення всіх показників відповідно 2,92 і 3,23; $p < 0,01$).

У гострому періоді ешерихіозу принципова розбіжність між хворими на моноінфекцію і мікст-інфекцію полягає в тому, що у разі інфікування ВЕБ має місце суттєве порушення в роботі підсистеми CD-лімфоцитів, яка характеризує роботу клітинної ланки імунної відповіді в режимі гіпокомпенсації, на фоні помірного реагування системи цитокінів, пригнічення фагоцитарної активності нейтрофілів (максимально вираженого при латентній ЕБВІ) і компенсаторної активації гуморальної ланки імунітету (максимально – при латентній ЕБВІ).

У періоді реконвалесценції у хворих на ешерихіоз визначали таке розташування показників за ієрархією ступеня відхилень від нормативу при моноінфекції: IgG (t = 8,53) → CD4⁺ (t = 5,58) → ІЛ-4 (t = 4,73) → CD19⁺ (t = 4,62) → IgM (t = 2,11) → CD8⁺ (t = 1,69) → CD3⁺ (t = 1,38) → НСТст (t = 1,18) → ІЛ-1 (t = 0,94) → ФНП (t = 0,92) → НСТсп (t = 0,89) → IgA (t = 0,89) → CD21⁺ (t = 0,17) (рис. 4.22).

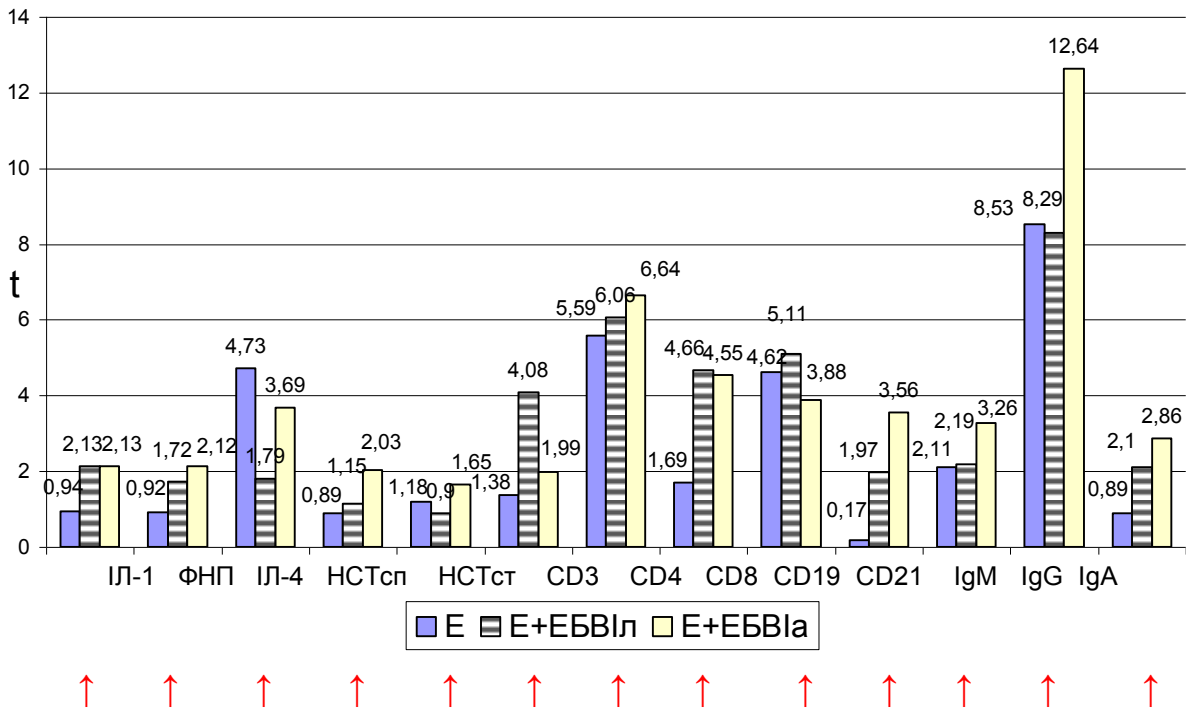


Рис. 4.22 Ступінь відхилення (t-критерій) від нормативу показників хворих на моноінфекцію в періоді реконвалесценції ешерихіозу

У хворих на ешерихіоз на фоні латентної ЕБВІ за ступенем відхилення від нормативну показники створили таку ієрархію: IgG (t = 8,29) → CD4⁺ (t = 6,06) → CD19⁺ (t = 5,11) → CD8⁺ (t = 4,66) → CD3⁺ (t = 4,08) → IgM (t = 2,19) → ІЛ-1 (t = 2,13) → IgA (t = 2,10) → CD21⁺ (t = 1,97) → ІЛ-4 (t = 1,79) → ФНП (t = 1,72) → НСТсп (t = 1,15) → НСТст (t = 0,9).

Патогенетична значущість показників за ступенем відхилення у хворих на ешерихіоз на тлі активної ЕБВІ мала такий вигляд: IgG (t = 12,64) → CD4⁺ (t = 6,64) → CD8⁺ (t = 4,55) → CD19⁺ (t = 3,88) → ІЛ-4 (t = 3,69) → CD21⁺ (t = 3,56)

→ IgA ($t = 2,86$) → IgM ($t = 3,26$) → ІЛ-1 ($t = 2,13$) → НСТсп ($t = 2,03$) → CD3⁺ ($t = 1,99$) → НСТст ($t = 1,65$) → ФНП ($t = 1,12$).

Комплексна оцінка ступеня відхилення від нормативу окремих підсистем дітей у періоді реконвалесценції ешерихіозу подано на рис. 4.23

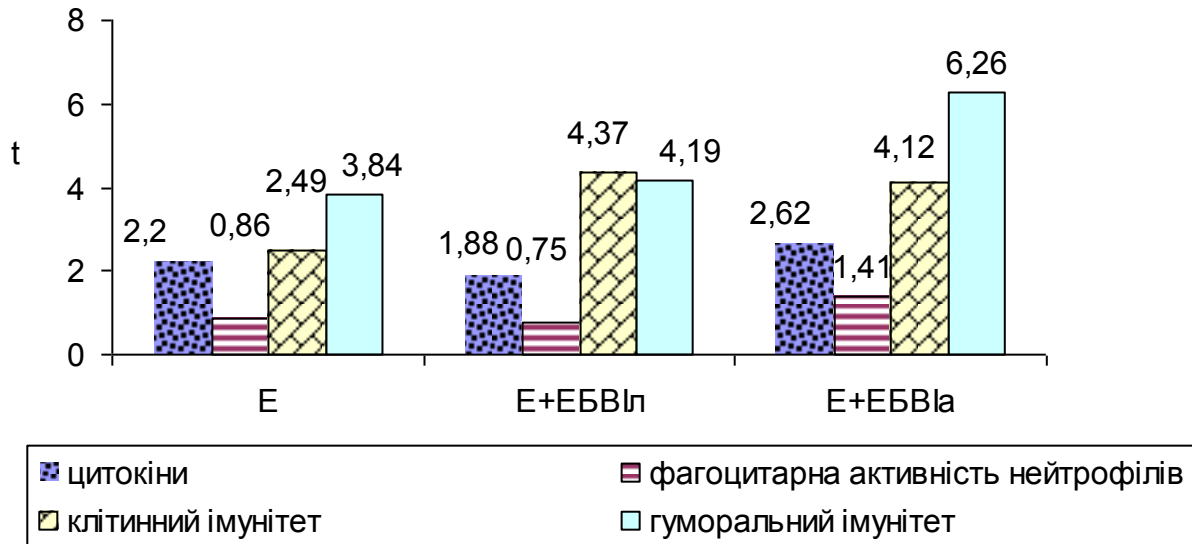


Рис. 4.23 Комплексна оцінка ступеня відхилень від нормативу окремих підсистем організму дітей з ешерихіозом у періоді реконвалесценції

У періоді реконвалесценції у хворих на моноінфекцію відзначали помірне відхилення підсистем цитокінів ($t = 2,2$), клітинного ($t = 2,49$) і гуморального ($t = 3,84$) імунітету на фоні суттєвого зниження відхилень показників фагоцитарної активності нейтрофілів ($t = 0,86$). У хворих на ешерихіоз на тлі латентної ЕБВІ визначали більш суттєві (в 1,76 раза) відхилення в системі клітинного ($t = 4,37$) і гуморального ($t = 4,19$) імунітету на фоні дисбалансу в роботі цитокінової системи ($t = 1,88$) і несуттєвих коливань показників фагоцитарної активності нейтрофілів ($t = 0,75$). У хворих з активною ЕБВІ спостерігалися найсуттєвіші коливання системи гуморальної відповіді ($t = 6,26$ – в 1,63 раза більше відносно до моноінфекції); клітинного імунітету ($t = 4,12$ – в 1,7 раза більше щодо моноінфекції), цитокінової відповіді ($t = 2,62$). Коливання показників фагоцитарної активності нейтрофілів у хворих цієї групи були у 1,6 раза вищими порівняно з моноінфекцією, але були не вірогідними ($t = 1,41$).

Зіставлення рангових структур ступеня відхилення від нормативу показників при ешерихіозі в дітей груп спостереження в періоді реконвалесценції (рис. 4.24) виявило, що найбільші розбіжності у хворих першої і другої груп відмічено щодо ІЛ-4 (різниця 7 рангів), НСТст (різниця 5 рангів), CD21⁺ і ІgА (різниця 4 рангів). Вище зазначене підтверджує раніше отримані дані щодо дисбалансу цитокінового реагування й факторів неспецифічного захисту на фоні компенсаторної активації гуморальної ланки імунітету у хворих другої групи. У хворих на ешерихіоз з латентною ЕБВІ відхилення виявлено серед дев'яти показників (проти п'яти при моноінфекції), з яких три мали виразний характер – ІgG (t = 8,29), CD4⁺ (t = 6,06), CD19⁺ (t = 5,11).

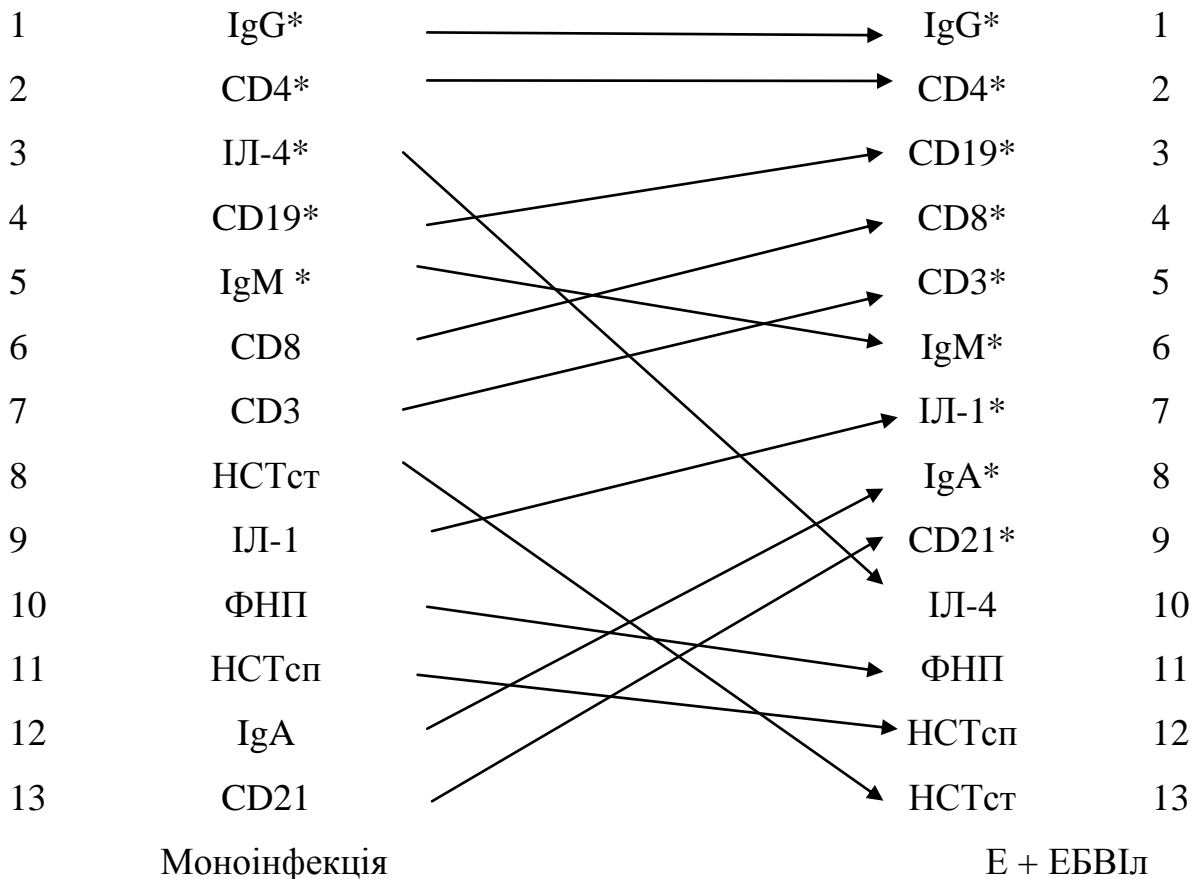


Рис. 4.24 Рангові структури ступеня відхилень від нормативу показників хворих на ешерихіоз у періоді реконвалесценції (* – p < 0,05).

Порівняння рангових структур ступеня відхилення від нормативу показників при ешерихіозі в дітей груп спостереження в періоді реконвалесценції

подано на рис. 4.25. У хворих на ешерихіоз з активною ЕБВІ відхилення виявлено серед одинадцяти показників (проти п'яти при моноінфекції), з яких два мали виразний характер – IgG ($t = 12,64$), $CD4^+$ ($t = 6,64$), що свідчить про значну напругу в роботі підсистем, які вивчались.

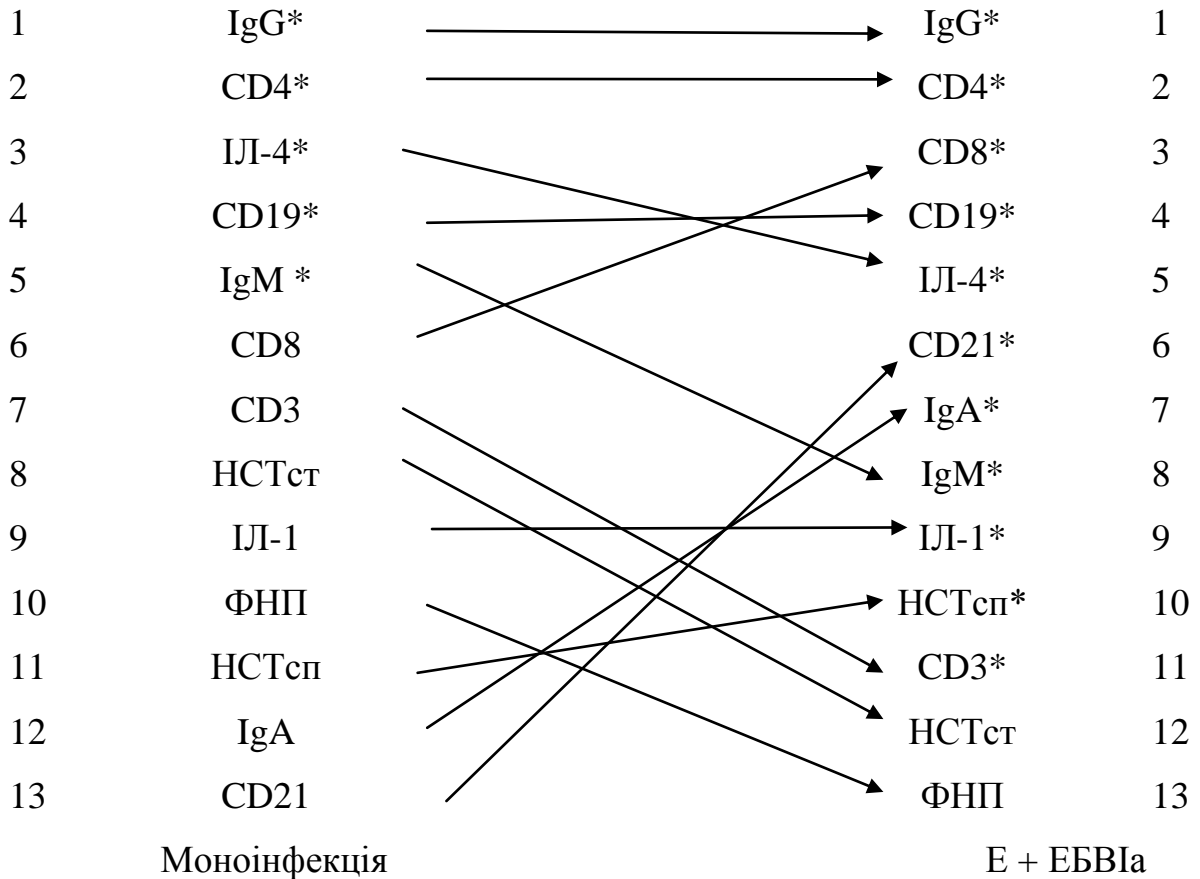


Рис. 4.25 Рангові структури ступеня відхилень від нормативу показників хворих на ешерихіоз у періоді реконвалесценції (* – $p < 0,05$).

Найбільші розбіжності між хворими першої і третьої груп відмічено щодо $CD21^+$ (різниця 7 рангів), IgA (різниця 6 рангів), $CD3^+$ і НСТст (різниця 4 ранги), $CD8^+$ і IgA (різниця 3 ранги). Отримані результати не суперечать раніше виявленим ознакам перенапруги в гуморальній і клітинній ланках імунної відповіді.

При комплексному оцінюванні ступеня порушення досліджуваних підсистем (рис. 4.26) виявлено, що в цілому ешерихіоз у дітей з моноінфекцією супроводжується у півтора раза менш вираженими відхиленнями від нормативу

($t = 2,35$; $p < 0,05$) порівняно з хворими з активною ЕБВІ ($t = 3,60$; $p < 0,01$) і в 1,2 рази – з латентною ЕБВІ ($t = 2,8$; $p < 0,05$).

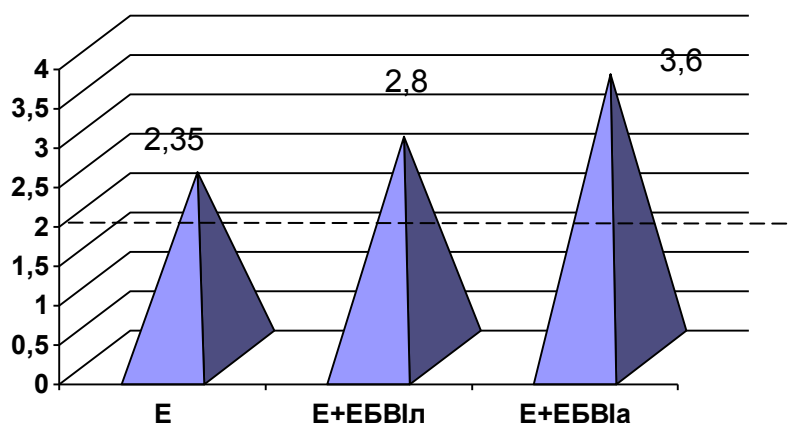


Рис. 4.26 Комплексна оцінка ступеня відхилень від нормативу досліджуваних показників хворих у періоді реконвалесценції ешерихіозу

Таким чином, у дітей без фонового інфікування одужання при ешерихіозі відбувається на фоні помірної активації всіх підсистем організму (цитокінів ($t = 2,2$), клітинного ($t = 2,49$) і гуморального ($t = 3,84$) імунітету) і відновлення неспецифічних механізмів захисту організму. У хворих на ешерихіоз на тлі інфікування ВЕБ у періоді реконвалесценції ешерихіозу визначаються ознаки дисбалансу в роботі системи цитокінів і фагоцитарної активності нейтрофілів, напруження в системі клітинної ланки імунітету в режимі гіпокомпенсації, а також компенсаторної активації гуморальної ланки імунітету у хворих з ЕБВІл.

4.5 Структурний аналіз окремих показників клітинного і гуморального імунітету, цитокінів і фагоцитарної активності нейтрофілів крові хворих на ешерихіоз

Виявлені принципові розбіжності перебігу ешерихіозу в групах спостереження при моно- і мікст-інфекції стали підставою для проведення міжсистемного структурного аналізу за допомогою методу кореляційних структур [139]. Взаємозв'язки показників клітинного й гуморального імунітету, цитокінів

та фагоцитарної активності нейтрофілів крові при ешерихіозі у хворих на моноінфекцію в гострому періоді подано в додатку А.

У гострому періоді ешерихіозу в дітей з моноінфекцією визначали значну кількість зв'язків між досліджуваними системами за коефіцієнтом лабілізації (КЛ), який дорівнював 67,95 %. Середня сила кореляцій становила СКК = 0,57. Визначено 30 % кореляційних зв'язків високого ступеня, 64 % – середнього ступеня і 6 % - слабкого. Найбільший внесок в утворення зв'язків відігравали НСТсп, показник системоутворення (ПС) якого дорівнював 58,74. Цей факт свідчить про суттєву роль неспецифічних факторів антимікробного захисту при ешерихіозі в дітей. Найбільшою була кореляція між $CD3^+$ і $CD4^+$ ($r = 0,94$); $CD3^+$ і $CD8^+$ ($r = 0,93$); $CD4^+$ і $CD8^+$ ($r = 0,92$), що свідчить про напружену роботу клітинної ланки імунної відповіді.

У дітей з мікст-інфекцією (Е + ЕБВІл) визначали меншу кількість зв'язків між досліджуваними системами, КЛ = 51,28 % (додаток Б). Нижчою була і середня сила кореляцій, СКК = 0,51. 22 % кореляційних зв'язків мали високий ступінь, 62 % – середній і 16 % – слабкий. Звертає на себе увагу зменшення кількості взаємозв'язків показників CD^+ -лімфоцитів зі 100 % при моноінфекції до 30 % за наявності латентної ЕБВІ, та відсутність кореляційних зв'язків з показником $CD4^+$, що підтверджує раніше виявлений дисбаланс в системі клітинного імунітету. Найбільшу кількість зв'язків (по дев'ять) утворювали $CD3^+$ (ПС = 48,69), $CD8^+$ (ПС = 48,06) і ІЛ-4 (ПС = 37,62). Ураховуючи більш низькі абсолютні цифри вище зазначених показників у хворих другої групи, виявлена максимальна кількість утворюваних цими показниками зв'язків свідчить про суттєве перенапруження в роботі і ймовірність швидкого виснаження компенсаторних можливостей. Найбільшою була кореляція між $CD3^+$ і $CD19^+$ ($r = 0,86$), що підкреслює важливу роль рівноваги між клітинною й гуморальною ланкою імунітету.

Ступінь якісної «портретної» відмінності кореляційних структур у групах у гострому періоді ешерихіозу дорівнював ПКР = 53,85 %. Це підтверджує

отримані нами раніше результати щодо різних компенсаторних механізмів залежно від фонового інфікування (додаток В).

В гострому періоді ешерихіозу в дітей з ешерихіозом на тлі активної ЕБВІ (додаток Г) визначали помірну кількість зв'язків між досліджуваними системами, КЛ дорівнював 53,84 % (була дещо вищою порівняно з другою, але значно меншою за показник першої групи). Середня сила кореляцій становила СКК = 0,53, суттєво не відрізнялась від другої групи. Визначено 21 % кореляційних зв'язків високого ступеня, 71 % – середнього ступеня і 7 % - слабкого. Найбільший внесок в утворення зв'язків (по дев'ять) відігравали $CD3^+$ (ПС = 49,41) і $CD19^+$ (ПС = 46,17). Найбільшою була кореляція між $CD3^+$ і $CD19^+$ ($r = 0,92$) і не відрізнялась від даних дітей другої групи. Як і в групі з латентною ЕБВІ, визначили відсутність кореляційних зв'язків з показником $CD4^+$. Ступінь якісної «портретної» відмінності кореляційних структур між групами хворих на моноінфекцію й ешерихіоз на тлі активної ЕБВІ в гострому періоді ешерихіозу становив ПКР = 25,37 %, тобто більш ніж на чверть відрізнявся від такого в групі на моноінфекцію (додаток Д).

Таким чином, гострий період ешерихіозу в дітей на тлі ЕБВІ, незалежно від ступеня її активності, супроводжується суттєвими порушеннями роботи функціональної системи, що проявляється зменшенням кількості міжсистемних кореляційних зв'язків і зниженням сили кореляційних зв'язків у системі. Останнє свідчить про різні механізми адаптації до патологічного процесу при ешерихіозі залежно від наявності фонового інфікування. Навіть латентна форма ЕБВІ повинна розглядатись як вкрай несприятливий фон, на якому перебігає кишкова інфекція, зокрема – ешерихіоз, у дітей раннього віку.

Взаємозв'язки міжсистемних показників при ешерихіозі у хворих на моноінфекцію в періоді реконвалесценції подано в додатку Е.

У дітей з моноінфекцією спостерігали зменшення кількості зв'язків між досліджуваними системами порівняно з гострим періодом ешерихіозу: КЛ = 52,56 %. Знижувалась також середня сила кореляцій – СКК = 0,48. Відбувалося послаблення сили взаємозв'язків: високий ступінь кореляційних

зв'язків реєструвався у 14,63 %, середній – 63,42 % і слабкий – 21,95 %. Найбільший внесок в утворення зв'язків роблять $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$ і IgM, показники системоутворення яких дорівнювали 46,71, 46,5 45,0 і 39,42 відповідно. Останнє свідчить про важливу роль клітинної та гуморальної імунної відповіді в санації організму при ешерихіозі. Як і в гострому періоді, найбільшою була кореляція між $CD3^+$ і $CD8^+$ ($r = 0,86$); $CD3^+$ і $CD4^+$ ($r = 0,85$); $CD4^+$ і $CD8^+$ ($r = 0,84$), хоча сила кореляції ставала дещо меншою. Отже, одужання дітей при ешерихіозі характеризується поступовим зниженням кількості зв'язків між показниками досліджуваних систем і зменшенням сили цих кореляцій (ослабленням функціональної напруги в системах) зі збереженням провідної ролі факторів клітинного імунітету.

У дітей з мікст-інфекцією (Е + ЕБВІл) в періоді реконвалесценції ешерихіозу спостерігали збільшення кількості зв'язків між досліджуваними системами, КЛ = 67,95 % (додаток Ж) і підвищення середньої сили кореляцій, СКК = 0,58. Такі дані свідчать про стан наднапруження функціональних систем. 43,4 % кореляційних зв'язків були високого ступеня, 50,9 % – середнього і 5,7 % – слабкого. Найбільший внесок в утворення зв'язків відігравали $CD4^+$ (ПС = 76,12) і $CD19^+$ (ПС = 56,87). Найвищою була кореляція між $CD3^+$ і IgA ($r = 0,83$), що свідчить про важливу роль факторів клітинної і гуморальної ланок імунної відповіді при ешерихіозі в дітей з латентною формою ЕБВІ.

Ступінь якісної «портретної» відмінності кореляційних структур у групах у періоді реконвалесценції ешерихіозу становив ПКР = 27,02%. Таким чином, одужання хворих відбувається із залученням різних компенсаторних механізмів, збільшенням міжсистемних зв'язків (додаток З).

У дітей з ешерихіозом на фоні активної ЕБВІ (додаток К) підвищувалася кількість зв'язків між функціональними системами (КЛ = 58,97 %) і зростала середня сила кореляцій (СКК = 0,58). Такі зміни суттєво не відрізнялися від результатів другої групи. Визначено 28,9 % кореляційних зв'язків високого ступеня, 71,1 % – середнього ступеня і жодного – слабкого. Найбільший внесок в утворення зв'язків (по десять) робили $CD21^+$ (ПС = 62,2) і IgG^+ (ПС = 55,9).

Найбільшою була кореляція між $CD4^+$ і $CD19^+$ ($r = 0,85$). Останнє свідчить про важливу роль клітинної і гуморальної ланок імунної відповіді в адаптаційних процесах у дітей з інфікуванням ВЕБ у періоді реконвалесценції ешерихіозу.

Ступінь якісної «портретної» відмінності кореляційних структур між групами хворих на моноінфекцію і ешерихіоз на фоні активної ЕБВІ в періоді реконвалесценції ешерихіозу дорівнював 14,75 % (додаток Л).

Таким чином, одужання дітей, хворих на ешерихіоз і інфікованих ВЕБ, відбувається на тлі збереження суттєвих порушень роботи функціональної системи, які характеризуються збільшенням кількості міжсистемних кореляційних зв'язків (КЛ 67,95 % у другій і КЛ 58,97 % у третій групі проти КЛ 52,56 % у першій групі) і підвищенням сили кореляційних зв'язків (СКК = 0,58 у другій і третій групах проти СКК - 0,48 у першій), що свідчить про суттєві відмінності механізмів адаптації хворих на ешерихіоз залежно від фонового інфікування.

Викладені вище особливості цитокінового реагування та імунної відповіді при ешерихіозі у дітей при моно- і мікст-інфекції висвітлено в друкованих роботах [152, 153].

РОЗДІЛ 5

ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ ЕШЕРИХІОЗУ У ДІТЕЙ РАННЬОГО ВІКУ
ТА КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНІ КРИТЕРІЇ ІНФІКУВАННЯ ДІТЕЙ ВІРУСОМ
ЕПШТЕЙНА-БАРР

5.1 Прогностичні критерії перебігу ешерихіозу у дітей раннього віку

Широке розповсюдження ешерихіозу серед дітей, соціально-економічні збитки, які пов'язані із спалахами ешерихіозу, загроза швидкого розвитку зневоднення в дітей раннього віку, що є загрозовим для життя станом – все це обумовлює важливість розробки ранніх критеріїв щодо прогнозування подальшого перебігу ешерихіозу. Останнє може стати одним із шляхів удосконалення лікування хворих на ешерихіоз. Визначення прогностичних маркерів дозволить на етапах маніфестації хвороби своєчасно призначати адекватну терапію хворим або проводити її корекцію, сприятиме скороченню строків перебування дітей в стаціонарі, може бути запобіжним чинником ятрогених ускладнень.

Одними із основних патогенетичних факторів, які формують перебіг будь-якої інфекції, є показники імунної відповіді, рівні про- і протизапальних цитокінів, фагоцитарна активність нейтрофілів. Лише за клінічними показниками в дебюті КІ, в тому числі і ешерихіозу, на жаль, досить складно робити висновки щодо подальшого розвитку хвороби. Тому, ми вважали за доцільним провести порівняльний аналіз вище зазначених показників у хворих на ешерихіоз з сприятливим і несприятливим перебігом.

Як було зазначено в розділі 2, серед дітей груп спостереження у 101 дитини (81,45 %) діагностували гострий гладкий сприятливий перебіг ешерихіозу, у 23 (18,55 %) – несприятливий (хвильоподібний).

Аналіз основних показників в дебюті ешерихіозу у дітей з різним перебігом хвороби подано в таблиці 5.1.

Лабораторні показники дітей з різним перебігом ешерихіозу, $M \pm m$

Показник	Групи спостереження		
	Сприятливий перебіг (n = 101)	Несприятливий перебіг (n = 23)	Контроль (n = 20)
1	2	3	4
ІЛ-1 β , пкг/мл	10,03 \pm 0,93 $p^* < 0,05$	13,96 \pm 1,57 $p^* < 0,01; p^1 < 0,05$	5,32 \pm 1,73
ФНП- α , пкг/мл	6,97 \pm 0,31 $p^* < 0,05$	9,24 \pm 1,04 $p^* < 0,01; p^1 < 0,05$	2,69 \pm 1,67
ІЛ-4, пкг/мл	2,97 \pm 0,36	3,91 \pm 0,71	2,06 \pm 0,94
НСТсп, %	18,08 \pm 1,17; $p^* < 0,01$	14,49 \pm 0,82; $p^* < 0,01; p^1 < 0,05$	9,34 \pm 1,45
ІАНсп, абс.	0,31 \pm 0,07; $p^* < 0,01$	0,24 \pm 0,09; $p^* > 0,05; p^1 > 0,05$	0,13 \pm 0,01
НСТст, %	50,06 \pm 1,73; $p^* < 0,01$	44,21 \pm 0,37; $p^* > 0,05; p^1 < 0,05$	40,05 \pm 2,16
ІАНст, абс.	0,88 \pm 0,08; $p^* < 0,05$	0,74 \pm 0,07; $p^* < 0,05; p^1 < 0,05$	0,51 \pm 0,06
CD 3 ⁺ , %	59,24 \pm 0,86; $p^* > 0,05$	55,24 \pm 0,98; $p^* < 0,01; p^1 < 0,01$	60,60 \pm 1,20
CD 4 ⁺ , %	32,51 \pm 0,72; $p^* < 0,01$	29,24 \pm 0,95; $p^* < 0,001; p^1 < 0,05$	36,30 \pm 0,75
CD 8 ⁺ , %	21,83 \pm 0,79; $p^* < 0,01$	18,42 \pm 1,05; $p^* < 0,001; p^1 < 0,01$	25,70 \pm 0,68
CD 19 ⁺ , %	22,36 \pm 0,82; $p^* < 0,01$	20,11 \pm 0,48; $p^* < 0,05; p^1 < 0,05$	17,30 \pm 0,79
CD 21 ⁺ , %	17,98 \pm 1,33; $p^* > 0,05$	21,47 \pm 0,54; $p^* < 0,05; p^1 < 0,05$	17,03 \pm 1,27

Продовження табл. 5.1			
1	2	3	4
IgM, г/л	0,75 ± 0,09; p* > 0,05	0,84 ± 0,27; p* > 0,05; p ¹ > 0,05	0,62 ± 0,23
IgG, г/л	8,02 ± 0,32; p* > 0,05	10,03 ± 0,66; p* < 0,01; p ¹ < 0,05	7,22 ± 0,27
IgA, г/л	0,71 ± 0,08; p* > 0,05	0,76 ± 0,22; p* > 0,05; p ¹ > 0,05	0,58 ± 0,24
вірогідність ознаки – p* – щодо групи контролю; p ¹ – між показниками груп дослідження			

Отримані результати свідчать, що сприятливий перебіг ешерихіозу супроводжується помірним підвищенням прозапальних рівнів ІЛ-1 і ФНП (не більше ніж в 2,5 рази), активацією фагоцитарної активності нейтрофілів (підвищення показників НСТсп більш ніж в 1,9 рази і вірогідне підвищення показника НСТст), збереженням вмісту CD3⁺ на рівні фізіологічних, помірним зниженням рівнів CD4⁺ і CD8⁺ (не більш за 10 %), підвищенням вмісту CD19⁺ (понад 30 % від вікової норми), несуттєвим коливанням вмісту CD21⁺ і показників IgM, IgG, і IgA в дебюті ешерихіозу.

Критеріями прогнозування несприятливого перебігу ешерихіозу у дітей раннього віку можна вважати суттєве підвищення прозапальних ІЛ-1 і ФНП-α (більш ніж в 2,5 рази), помірне підвищення показників фагоцитарної активності нейтрофілів (підвищення показників НСТсп менш ніж в 1,9 рази і несуттєве коливання показників НСТст-тесту), ознаки транзиторного імунодефіциту клітинної ланки імунної відповіді (зменшення рівнів CD3⁺, CD4⁺ і CD8⁺ більш ніж на 10 %), помірне підвищення вмісту CD19⁺ (не більш ніж 30 % від вікової норми), вірогідне підвищення вмісту CD21⁺ і рівнів IgG.

Враховуючи, що за результатами наших досліджень несприятливий перебіг достовірно частіше реєструвався у хворих на мікст-інфекцію ($t \geq 2,0$), ми зробили припущення, що пошук ранніх клініко-лабораторних критеріїв діагностування

інфікування дітей ВЕБ дасть можливість одночасно і прогнозувати перебіг ешерихіозу у дітей раннього віку.

5.2 Клініко-імунологічні критерії інфікування вірусом Епштейна-Барр

У попередніх розділах (див. розділ 3 і 4) нами було визначено суттєві відмінності клінічних, лабораторних та імунологічних показників у хворих на ешерихіоз дітей раннього віку при моно- і мікст-інфекції. Проведений структурний аналіз функціональних систем не виявив принципової різниці в механізмах адаптації у хворих на ешерихіоз і інфікованих ВЕБ залежно від активності ЕБВІ. Це стало теоретичним підґрунтям щодо розроблення ранніх достовірних критеріїв діагностики ЕБВІ у хворих на ешерихіоз із використанням неоднорідної послідовної процедури Вальда-Генкіна [139], що, своєю чергою, уможливило б прогнозування перебігу ешерихіозу в дітей раннього віку.

У табл. 5.2. подано діагностичні характеристики клініко-анамнестичних даних.

Таблиця 5.2

Діагностична значущість клініко-анамнестичних даних

Показник	Градації показника	ПК	I
1	2	3	4
Гепатомегалія	Є	- 4,14	1,67
	Немає	+ 6,42	
Збільшення підщелепних лімфовузлів	Є	- 3,39	1,13
	Немає	+ 5,16	
Часті респіраторні інфекції в анамнезі	Є	- 4,47	1,02
	Немає	+ 2,07	
Нежить	Є	- 3,20	0,65
	Немає	+ 1,82	

Продовження табл. 5.2			
1	2	3	4
Прояви алергії в анамнезі	Є	- 4,52	0,56
	Немає	+ 1,1	
Гіперемія ротоглотки	Є	- 1,94	0,51
	Немає	+ 3,61	
Температура тіла в межах фебрильних цифр	Є	- 1,86	0,48
	Немає	+ 2,29	
Збільшення лімфовузлів шийної групи	Є	- 2,18	0,40
	Немає	+ 3,02	
Перенесені раніше бронхіти	Є	- 3,35	0,26
	Немає	+ 0,37	
Нашарування язика	Є	- 1,25	0,22
	Немає	+ 2,78	
Перенесені раніше кишкові інфекції	Є	- 2,94	0,10
	Немає	+ 0,3	
Температура тіла в межах субфебрильних цифр	Є	+ 1,38	0,10
	Немає	- 0,64	
Болючість живота (при пальпації)	Є	- 0,31	0,07
	Немає	+ 2,29	
Домішки слизу в випорожненнях	Є	- 0,25	0,05
	Немає	+ 0,32	
Анемія	Є	- 0,72	0,02
	Немає	+ 0,19	
Патологія вагітності матері	Є	+ 0,91	0,02
	Немає	- 0,17	
Здуття живота	Є	- 0,47	0,01
	Немає	+ 0,33	

Продовження табл. 5.2			
1	2	3	4
Маса тіла при народженні: до 3000 г	Є	- 0,33	0,01
	Немає	+ 0,05	
Порушення загального стану	Є	+ 0,15	0,01
	Немає	- 0,49	
Зменшення сечовиділення	Є	0,45	0,01
	Немає	0,31	
Ознаки дегідратації	Є	- 0,21	0,004
	Немає	+ 0,31	
Раннє штучне вигодовування	Є	+ 0,22	0,003
	Немає	- 0,14	
Блювання і/або зригування	Є	- 0,22	0,002
	Немає	+ 0,23	
Маса тіла при народженні понад 3600 г	Є	+ 0,5	0,002
	Немає	- 0,05	
Зниження апетиту	Є	+ 0,03	0,000
	Немає	- 0,14	
знак «+» свідчить на користь моноінфекції; знак «-» свідчить на користь мікст-інфекції			

Серед 21 клініко-анамнестичної ознаки діагностично значущими виявились 8, з яких високу діагностичну інформативність мали гепатомегалія ($I = 1,67$), збільшення підщелепних лімфовузлів ($I = 1,13$), часті респіраторні інфекції в анамнезі ($I = 1,02$). Середня прогностична значущість виявлена до інформації про «схильність» до різних захворювань ($I = 0,76$), проявів алергії в анамнезі ($I = 0,56$), гіперемії ротоглотки ($I = 0,51$). Ознаки підвищення температури тіла до фебрильних у дебюті ешерихіозу й збільшення лімфовузлів шийної групи мали слабку прогностичну значущість ($I = 0,48$ і $I = 0,40$ відповідно).

Дослідження показників клінічного аналізу крові виявило помірну інформативну цінність вмісту лейкоцитів ($I = 0,81$), кількості моноцитів ($I = 0,68$) й еритроцитів ($I = 0,62$), рівня гемоглобіну ($I = 0,56$). Показники ШОЕ ($I = 0,34$) і вміст сегментоядерних нейтрофілів ($I = 0,32$) мали низьку інформативність (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

Прогностична значущість показників периферичної крові

Показник	Градації показника	ПК	I
Лейкоцити, $*10^9/\text{л}$	$\leq 8,0$	- 3,02	0,81
	$\geq 8,1$	+ 2,47	
Моноцити, %	≤ 4	+ 1,87	0,68
	≥ 5	- 2,02	
Еритроцити, $*10^{12}/\text{л}$	$\leq 4,10$	- 2,12	0,62
	$\geq 4,11$	+ 2,65	
Гемоглобін, г/л	≤ 109	- 2,25	0,56
	≥ 110	+ 2,48	
ШОЕ, мм/год	≤ 9	- 1,74	0,34
	≥ 10	+ 1,76	
Сегментоядерні нейтрофіли, %	≤ 44	- 2,65	0,32
	≥ 45	+ 1,12	
Паличкоядерні нейтрофіли, %	≤ 5	- 1,37	0,19
	≥ 6	+ 1,11	
знак «+» свідчить на користь моноінфекції; знак «-» свідчить на користь мікст-інфекції			

Досліджена інформативна цінність результатів ультразвукового дослідження печінки (табл. 5.4). Визначено високу інформативну значущість паренхіматозної реакції печінки ($I = 4,16$), помірну – ознаки мезаденіту ($I = 0,97$), підвищення ехогенності паренхіми печінки ($I = 0,95$), лімфаденіту воріт печінки ($I = 0,87$).

Таблиця 5.4

Прогностична значущість показників УЗД печінки

Показник	Градації показника	ПК	I
Паренхіматозна реакція печінки	Є	- 4,52	2,16
	Немає	+ 6,42	
Явища мезаденіту	Є	- 4,69	0,97
	Немає	+ 1,86	
Підвищення ехогенності паренхіми печінки	Є	- 7,55	0,95
	Немає	+ 1,72	
Лімфаденіт воріт печінки	Є	- 9,46	0,87
	Немає	+ 0,83	
Явища гепатоспленіту	Є	- 4,07	0,23
	Немає	+ 0,49	
знак «+» свідчить на користь моноінфекції; знак «-» свідчить на користь мікст-інфекції			

Нами досліджено прогностична значущість результатів додаткового лабораторного обстеження хворих груп спостереження (табл. 5.5).

Таблиця 5.5

Прогностична значущість лабораторних показників

Показник	Градації показника	ПК	I
1	2	3	4
CD21 ⁺ , %	≤ 20,0	+ 4,30	2,67
	≥ 20,1	- 4,77	
ФНП-α, нг/мл	≤ 7,0	+ 4,59	2,20
	7,1-8,5	0	
	≥ 8,6	- 4,54	
ІАНсп	≤ 0,30	- 4,10	2,18
	≥ 0,31	+ 5,04	

Продовження табл. 5.5			
1	2	3	4
CD3 ⁺ , %	≤ 56	- 4,10	2,18
	≥ 56,1	+ 4,33	
CD4 ⁺ , %	≤ 29,0	- 4,69	2,05
	≥ 29,1	+ 4,11	
IgG, г/л	≤ 7,5	+ 4,76	1,79
	≥ 7,6	- 3,52	
НСТсп, %	≤ 18	- 3,65	1,73
	≥ 17	+ 4,41	
ІЛ-1β, нг/мл	≤ 10,0	+ 3,40	1,62
	10,1 - 12,0	0	
	≥ 12,1	- 3,26	
IgM, г/л	≤ 0,75	+ 3,88	1,57
	≥ 0,76	- 3,08	
CD8 ⁺ , %	≤ 21,0	- 3,82	1,07
	≥ 21,1	+ 2,54	
ІЛ-4, нг/мл	≤ 3,0	+ 3,08	0,99
	≥ 3,1	- 2,90	
CD19 ⁺ , %	≤ 20,1	- 2,76	0,75
	≥ 20,2	+ 2,43	

Аналізуючи дані табл. 5.5 можемо констатувати, що для хворих на ешерихіоз та інфікованих ВЕБ характерним є відносно високий вміст CD21⁺ (≥ 20,1 %), підвищення вмісту прозапальних цитокінів – ФНП-α (≥ 8,6 нг/л) і ІЛ-1β, (≥ 12,1 нг/мл), відносно низький вміст CD3⁺ (≤ 56,0 %), CD4⁺ (≤ 29,0%) і CD8⁺ (≤ 21,0%), підвищення IgG крові (≥ 7,6 г/л), підвищення протизапального ІЛ-4 (≥ 3,1 нг/л), зниження НСТсп (≤ 17 %) і ІАН (≤ 0,30), помірне зниження вмісту

CD19⁺ ($\leq 20,1$ %), підвищення вмісту моноцитів крові (≤ 4) й зниження гемоглобіну (≤ 109 г/л).

Комплексна оцінка діагностичної значущості досліджуваних показників хворих на мікст-інфекцію подана на рис. 5.1

Максимальну діагностичну цінність мали результати додаткового обстеження ($I = 1,89$), мінімальну – дані загального аналізу крові ($I = 0,55$).

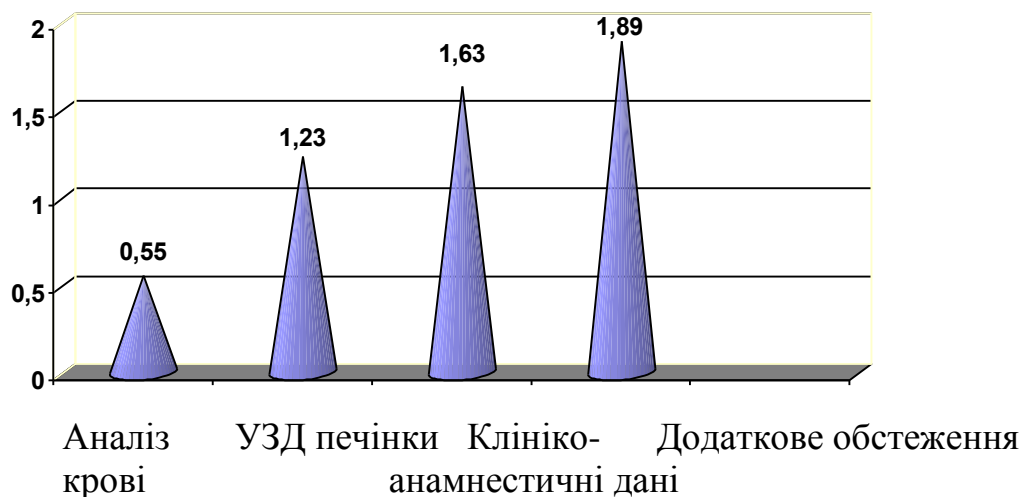


Рис. 5.1 Комплексна оцінка діагностичної значущості показників хворих на мікст-інфекцію

Ураховуючи досить високу інформативну значущість основних показників хворих на ешерихіоз щодо діагностики у них ЕБВІ, ми склали узагальнений діагностичний алгоритм (табл. 5.6), використання якого дасть можливість одночасно прогнозувати перебіг ешерихіозу на ранніх етапах маніфестації хвороби.

Таблиця 5.6

Алгоритм діагностики мікст-інфекції і прогнозування перебігу ешерихіозу

Показник	Градації показника	ПК	I
1	2	3	4
CD21 ⁺ , %	$\leq 20,0$	+ 4,30	2,67
	$\geq 20,1$	- 4,77	

Продовження табл. 5.6			
1	2	3	4
ФНП- α , нг/мл	$\leq 7,0$	+ 4,59	2,20
	7,1 - 8,5	0	
	$\geq 8,6$	- 4,54	
ІАНсп	$\leq 0,30$	- 4,10	2,18
	$\geq 0,31$	+ 5,04	
CD3 ⁺ , %	≤ 56	- 4,10	2,18
	$\geq 56,1$	+ 4,33	
Паренхіматозна реакція печінки	Є	- 4,52	2,16
	Немає	+ 6,42	
CD4 ⁺ , %	$\leq 29,0$	- 4,69	2,05
	$\geq 29,1$	+ 4,11	
IgG, г/л	$\leq 7,5$	+ 4,76	1,79
	$\geq 7,6$	- 3,52	
НСТсп, %	$\leq 17,1$	- 3,65	1,73
	$\geq 17,2$	+ 4,41	
Гепатомегалія	Є	- 4,14	1,67
	Немає	+ 6,42	
ІЛ-1 β , нг/мл	$\leq 10,0$	+ 3,40	1,62
	10,1 - 12,0	0	
	$\geq 12,1$	- 3,26	
IgM, г/л	$\leq 0,75$	+ 3,88	1,57
	$\geq 0,76$	-3,08	
Збільшення підщелепних лімфовузлів	Є	- 3,39	1,13
	Немає	+ 5,16	
CD8 ⁺ , %	$\leq 21,0$	- 3,82	1,07
	$\geq 21,1$	+ 2,54	

Продовження табл. 5.6			
1	2	3	4
Часті респіраторні інфекції в анамнезі	Є	- 4,47	1,02
	Немає	+ 2,07	
ІЛ-4, нг/мл	≤ 3,0	+ 3,08	0,99
	≥ 3,1	- 2,90	
Явища мезаденіту	Є	- 4,69	0,97
	Немає	+ 1,86	
Підвищення ехогенності паренхіми печінки	Є	- 7,55	0,95
	Немає	+ 1,72	
Лімфаденіт воріт печінки	Є	- 9,46	0,87
	Немає	+ 0,83	
Лейкоцити, *10 ⁹ /л	≤ 8,0	- 3,02	0,81
	≥ 8,1	+ 2,47	
CD19 ⁺ , %	≤ 20,1	- 2,76	0,75
	≥ 20,2	+ 2,43	
Моноцити, %	≤ 4	- 2,02	0,68
	≥ 5	+ 1,87	
Нежить	Є	- 3,20	0,65
	Немає	+ 1,82	
Еритроцити, *10 ¹² /л	≤ 4,10	- 2,12	0,62
	≥ 4,11	+ 2,65	
Гемоглобін, г/л	≤ 109	- 2,25	0,56
	≥ 110	+ 2,48	
Прояви алергії в анамнезі	Є	- 4,52	0,56
	Немає	+ 1,1	
Гіперемія ротоглотки	Є	- 1,94	0,51
	Немає	+ 3,61	

Продовження табл. 5.6			
1	2	3	4
Температура тіла в межах фебрильних цифр	Є	- 1,86	0,48
	Немає	+ 2,29	
Збільшення лімфовузлів шийної групи	Є	- 2,18	0,40
	Немає	+ 3,02	
ШОЕ, мм/год	≤ 9	- 1,74	0,34
	≥ 10	+ 1,76	
Сегментоядерні нейтрофіли, %	≤ 44	+ 1,12	0,32
	≥ 45	- 2,65	
знак «+» свідчить на користь моноінфекції; знак «-» свідчить на користь мікст-інфекції			

Спосіб використання запропонованого алгоритму включає алгебраїчне підсумовування прогностичних коефіцієнтів (ПК) з моменту досягнення діагностичного порогу, який для ≥ 95 % рівня надійності становить $\Sigma \text{ПК} \leq 13,0$. Позитивне значення вирахованого показника «+» дає підставу діагностувати моноінфекцію у пацієнта, негативного «-» – наявність ЕБВІ. У разі недосягнення порогу при підсумовуванні ПК показників алгоритму діагноз залишається невизначеним, і в такому випадку необхідно проводити додаткове обстеження хворого за допомогою спеціальних методів діагностики інфікування ВЕБ (ПЦР, ІФА).

Як приклад роботи з алгоритмом наводимо витяги з історії хвороби:

1. Історія хвороби № 6183. Хлопчик Кирил З., 2 роки 5 місяців. Госпіталізований 24 лютого, на другий день від початку захворювання. Захворів гостро, коли підвищилася температура тіла до $38,6^{\circ}\text{C}$, з'явилися дворазове блювання, рідкі випорожнення 6 разів на добу з домішками незначної кількості слизу та неперетравленої їжі. Мати відмічала зниження апетиту дитини.

Джерело інфекції встановити не вдалося.

Дитина від третьої вагітності, яка супроводжувалася токсикозом першої половини. Пологи перебігали фізіологічно. Маса тіла при народженні 3600 г. З другого місяця знаходився на штучному вигодовуванні. До чотирьох разів на рік хворіє на гострі респіраторні захворювання, двічі хворів на кишкову інфекцію невизначеної етіології, у 6 місяців було діагностовано анемію 1 ступеню, у десять – атопічний дерматит.

При надходженні до стаціонару загальний стан дитини тяжкий за рахунок інтоксикації та місцевих проявів. Дитина млява, дещо адинамічна, температура тіла $38,8^{\circ}\text{C}$. Шкірні покриви бліді, чисті. Тургор та еластичність тканин збережені. Слизова оболонка рота дещо сухувата, на язичку нашарування білого кольору. Визначається гіперемія ротоглотки. Пальпаторно – збільшені підщелепні та шийні лімфовузли, безболісні. У легенях жорстке дихання, частота дихання 34 за одну хвилину. Тони серця ритмічні, пульс 126 уд/хв. Живіт м'який, не здутий, доступний глибокій пальпації, бурчання кишківника. Печінка пальпується на 2 см нижче реберної дуги. Випорожнення рідкі, рясні, жовтого кольору, з домішками неперетравленої їжі та слизу. Діурез дещо знижений. Менінгеальні знаки негативні.

Використання алгоритму дало такі результати:

Збільшення розмірів печінки (ПК = - 4,14), збільшення підщелепних лімфовузлів (ПК = - 3,39), часті респіраторні інфекції в анамнезі (ПК = - 4,47), прояви алергій в анамнезі (ПК = - 4,52), гіперемія ротоглотки (ПК = - 1,94), підвищення температури тіла до $38,8^{\circ}\text{C}$ (ПК = - 1,86), збільшення лімфовузлів шийної групи (ПК = - 2,18), відсутність нежитю (ПК = + 1,82).

Сума ПК = - 20,66 нижче за прогностичний поріг « - 13», що стало підставою прогнозувати у хворого наявність ЕБВІ.

Результати додаткових досліджень:

Бактеріологічне дослідження випорожнень: виділена *E. coli* 055.

Клінічний аналіз крові: гемоглобін – 108 г/л, еритроцити – $4,2 \cdot 10^{12}/\text{л}$, лейкоцити – $5,0 \cdot 10^9/\text{л}$, ШОЕ – 12 мм/г, паличкоядерні нейтрофіли – 4 %,

сегментоядерні нейтрофіли – 41 %, еозинофіли – 1 %, лімфоцити – 46 %, моноцити – 8 %.

Аналіз сечі: колір – насичено-жовтий, прозорість – прозора, питома вага – 1024, реакція – слабо кисла, білок, глюкоза, кетонів тіла – не виявлені, лейкоцити – 3 - 6 у полі зору, епітелій перехідний – 2 - 4 у полі зору, слиз – небагато, кристали оксалатів – поодинокі, еритроцити – відсутні.

Копрограма: консистенція – рідка, колір – жовтий, рослинна клітковина, що перетравлюється – небагато, рослинна клітковина, що не перетравлюється – відсутня, крохмаль – небагато, нейтральний жир – небагато, слиз – збільшена кількість, лейкоцити – відсутні.

Інструментальне обстеження: ультразвукове обстеження органів черевної порожнини: печінка збільшена на 3,5 см, визначається паренхіматозна реакція з підвищенням ехогенності паренхіми печінки, мезаденіт.

Додаткові дослідження крові:

ФНП- α – 8,5 нг/мл, ІЛ-1 β – 12,7 нг/мл, ІЛ-4 – 2,45 нг/мл, CD3+ – 56,54 %, CD4+ – 29,20 %, CD8+ – 18,01 %, CD19+ – 20,35 %, CD21+ – 21,11 %, НСТ сп – 16, ІАН сп – 0,25, Іg М – 1,0 мг/л, Іg А – 0,95 мг/л, Іg G – 7,96 мг/л.

Використання алгоритму дало такі результати:

Клінічний аналіз крові: гемоглобін – 108 г/л (ПК = - 2,25), еритроцити – $4,2 \cdot 10^{12}$ /л (ПК = + 2,48), лейкоцити – $5,0 \cdot 10^9$ /л (ПК = - 3,02), сегментоядерні нейтрофіли – 41% (ПК = - 2,65); ШОЕ – 12 мм/г (ПК = + 1,76), моноцити 8 % (ПК = - 2,02).

УЗД – паренхіматозна реакція печінки (ПК = - 4,52), підвищення ехогенності паренхіми (ПК = - 7,55), мезаденіт (ПК = - 4,69), лімфаденіт воріт печінки (ПК = + 0,83), гепатоспленіт (ПК = + 0,79).

Додаткове дослідження крові: ФНП- α – 8,5 нг/мл (ПК = - 4,54), ІЛ-1 β – 12,7 нг/мл (ПК = - 3,26), ІЛ-4 – 2,45 нг/мл (ПК = - 4,54), CD3+ – 56,54 % (ПК = - 4,10), CD4+ – 29,20 % (ПК = + 4,11), CD8+ – 21,11 % (ПК = + 2,54), CD19+ – 20,35 % (ПК = + 2,43), CD21 + – 24,34 % (ПК = - 4,77), НСТ сп – 16 (ПК = - 3,65), ІАН сп – 0,32 (ПК = + 5,04), Іg М – 1,0 мг/л (ПК = - 3,76), Іg G – 7,96 мг/л (ПК = - 3,52).

Обчислена сума ПК = - 34,36 значно нижча за прогностичний поріг, що дозволило прогнозувати несприятливий перебіг хвороби, діагностувати наявність ЕБВІ («-13»). Подальше обстеження хворого підтвердило прогнозований діагноз: виявлені позитивні результати ІФА до капсидного антигену ВЕБ IgM і IgG і позитивна ПЛР слюни.

Стан дитини покращився на 4 добу від госпіталізації: спостергали нормалізацію температури тіла і випорожнень. На п'яту добу стан хворого погіршився, реєстрували підвищення температури до $37,5^{\circ}\text{C}$, випорожнення стали рідкими із неперетравленою їжею, що потребувало проведення корекції терапії дитини. На 8 добу перебування у стаціонарі стан дитини розцінено як задовільний, на 10 – дитина виписана додому.

Ураховуючи дані клініко-анамнестичні, лабораторного дослідження та апробованого алгоритму встановлено діагноз – ешерихіоз (бактеріологічно E.Coli 055), гастроентерична тяжка форма, гострий хвильоподібний перебіг. Персистуюча ЕБВІ активна форма (ІФА крові і ПЛР слюни).

2. Історія хвороби № 11261. Дівчинка Єва Р., 1 року 4 місяці. Госпіталізована 7 травня, на другий день від початку захворювання. Захворіла гостро, підвищилася температура тіла до $37,8^{\circ}\text{C}$, з'явилися повторне блювання, випорожнення до 8 разів на добу водянисті, з домішками неперетравленої їжі й слизу. Апетит знизився, стала занепокоєною.

Джерело інфекції встановити не вдалося.

Дитина від другої вагітності, яка перебігала без патології, пологи фізіологічні. Маса тіла при народженні 3550 г. З четвертого місяця знаходилася на штучному вигодовуванні. На гострі респіраторні захворювання хворіє рідко, періодично спостерігалась дисфункція кишківника (лікувались самостійно, не обстежувались), з одинадцяти місяців спостерігалися прояви атопічного дерматиту.

Під час надходження до стаціонару загальний стан дитини тяжкий за рахунок інтоксикації, ознак зневоднення та місцевих проявів. Дитина млява, дещо

адинамічна, температура тіла $37,8^{\circ}\text{C}$. Шкірні покриви бліді, чисті. Тургор та еластичність тканин збережені. Слизова оболонка рота дещо сухувата, на язика нашарування білого кольору. Визначається гіперемія ротоглотки. Периферичні лімфовузли не збільшені. У легенях жорстке дихання, частота дихання 34 за одну хвилину. Тони серця ритмічні, ритмічні, пульс 124 уд/хв. Живіт м'який, помірно здутий, доступний глибокій пальпації, бурчання по ходу тонкого кишківника. Печінка пальпаторно на 2 см нижче реберної дуги. Випорожнення рідкі, рясні, жовтого кольору, з домішками неперетравленої їжі та слизу. Діурез знижений. Менінгеальні ознаки негативні.

Використання алгоритму дало такі результати:

Збільшення розмірів печінки (ПК = - 4,14), відсутність збільшення підщелепних лімфовузлів (ПК = + 5,16), часті респіраторні інфекції в анамнезі (ПК = + 2,07), прояви алергій в анамнезі (ПК = - 4,52), гіперемія ротоглотки (ПК = - 1,94), підвищення температури тіла до $38,8^{\circ}\text{C}$ (ПК = + 2,29), збільшення лімфовузлів шийної групи (ПК = + 3,02), відсутність нежитю (ПК = + 1,82).

Сума ПК = + 3,76 перевищила прогностичний поріг « - 13», що стало підставою прогнозувати у хворого відсутність ЕБВІ.

Результати додаткових досліджень:

Бактеріологічне дослідження випорожнень: виділена *E. coli* 0119.

Клінічний аналіз крові: гемоглобін – 128 г/л, еритроцити – $4,4 \cdot 10^{12}/\text{л}$, лейкоцити – $10,2 \cdot 10^9/\text{л}$, ШОЕ – 14 мм/г, паличкоядерні нейтрофіли – 5 %, сегментоядерні нейтрофіли – 56 %, еозинофіли – 0 %, лімфоцити – 36 %, моноцити – 3 %.

Аналіз сечі: колір – насичено-жовтий, прозорість – помірно каламутна, питома вага – 1026, реакція – слабко кисла, білок, глюкоза, кетонів тіла – не виявлені, лейкоцити – 4 - 6 у полі зору, епітелій перехідний – 3 - 5 у полі зору, слиз – небагато, кристали оксалатів – не виявлено, еритроцити – відсутні.

Копрограма: консистенція – рідка, колір – жовтий, рослинна клітковина, що перетравлюється – небагато, рослинна клітковина, що не перетравлюється – не

багато, крохмаль – небагато, нейтральний жир – небагато, слиз – збільшена кількість, лейкоцити – відсутні.

Інструментальне обстеження: ультразвукове обстеження органів черевної порожнини: печінка збільшена на 1,5 см, визначається паренхіматозна реакція без зміни ехогенності паренхіми.

Додаткові дослідження крові:

ФНП- α – 6,02 нг/мл, ІЛ-1 β – 8,35 нг/мл, ІЛ-4 – 2,45 нг/мл, CD3⁺–57,83 %, CD4⁺ – 33,69 %, CD8⁺ – 23,45 %, CD19⁺ – 24,19 %, CD21⁺ – 18,18 %, НСТ сп – 20, ІАН сп – 0,31, Іg М – 0,68 мг/л, Іg А – 0,75 мг/л, Іg G– 7,27 мг/л.

Використання алгоритму дало наступні результати:

Клінічний аналіз крові: гемоглобін – 128 г/л (ПК = + 2,48), еритроцити – $4,4 \cdot 10^{12}$ /л (ПК = + 2,65), лейкоцити – $10,2 \cdot 10^9$ /л (ПК = + 2,47), сегментоядерні нейтрофіли – 56 % (ПК = + 1,12); ШОЕ – 14 мм/г (ПК = + 1,76), моноцити 3 % (ПК = + 1,87).

УЗД – паренхіматозна реакція печінки (ПК = – 4,52), відсутність підвищення ехогенності паренхіми (ПК = + 1,72), мезаденіту (ПК = + 1,86), лімфаденіту воріт печінки (ПК = + 0,83), гепатоспленіту (ПК = + 0,79).

Додаткове дослідження крові: ФНП- α – 6,02 нг/мл (ПК = + 4,59), ІЛ-1 β – 8,35 нг/мл (ПК = + 3,40), ІЛ-4 – 2,45 нг/мл (ПК = + 3,08), CD3⁺–57,83 % (ПК = + 4,33), CD4⁺ – 33,69 % (ПК = + 4,11), CD8⁺ – 23,45 % (ПК = + 2,54), CD19⁺ – 24,19 % (ПК = + 2,43), CD21⁺ – 18,18 % (ПК = + 4,30), НСТ сп – 20 (ПК = + 4,41), ІАН сп – 0,31 (ПК = - 4,1), Іg М – 0,68 мг/л (ПК = + 3,88), Іg G– 7,27 мг/л (ПК = – 3,52).

Розрахована сума ПК = + 42,48 значно перевищила прогностичний поріг для ЕБВІ (« - 13»), що виключило наявність у хворої ЕБВІ і дозволило прогнозувати сприятливий перебіг ешерихіозу. Подальше обстеження крові хворого на маркери ЕБВІ дало негативні результати.

Стан дитини покращився на 5-у добу від госпіталізації. З третьої доби відмічалася нормалізація температури тіла, на 5-у добу відбулася нормалізація випорожнень. На 6-у добу перебування у стаціонарі стан дитини розцінено як задовільний, на 8-у дитина виписана додому.

Враховуючи клініко-анамнестичні дані, результати лабораторного і спеціального дослідження та апробованого алгоритму встановлено діагноз – ешерихіоз (бактеріологічно *E. coli* 0119), гастроентерична тяжка форма, гострий гладий перебіг.

Нами проведено апробацію розроблених критеріїв діагностики інфікування ВЕБ та прогнозування перебігу хвороби на групі вивчення ($n = 124$), яке показало, що відсоток правильних діагнозів становив 91,32 % випадків, помилковий – 4,03 % та невизначений – 5,64 %. Такі результати свідчать про високу діагностичну достовірність запропонованого методу.

На жаль, у практиці лікарів-педіатрів визначення показників цитокінової реактивності та вмісту CD-лімфоцитів може викликати певні труднощі (передусім – вартість аналізу та відсутність спеціалізованої лабораторії). Тому нами запропоновано спрощений (скорочений) прогностично-діагностичний алгоритм без урахування показників імунної відповіді (табл. 5.7).

Таблиця 5.7

Скорочений алгоритм діагностики мікст-інфекції і прогнозування перебігу ешерихіозу

Показник	Градації показника	ПК	I
1	2	3	4
ІАНсп	$\leq 0,30$	- 4,10	2,18
	$\geq 0,31$	+ 5,04	
Паренхіматозна реакція печінки	Є	- 4,52	2,16
	Немає	+ 6,42	
IgG, г/л	$\leq 7,5$	+ 4,76	1,79
	$\geq 7,6$	- 3,52	
НСТсп, %	$\leq 17,1$	- 3,65	1,73
	$\geq 17,2$	+ 4,41	
IgM, г/л	$\leq 0,75$	+ 3,88	1,57
	$\geq 0,76$	- 3,08	
Збільшення підщелепних лімфовузлів	Є	- 3,39	1,13
	Немає	+ 5,16	

Продовження табл. 5.7			
1	2	3	4
Часті респіраторні інфекції в анамнезі	Є	- 4,47	1,02
	Немає	+ 2,07	
Явища мезаденіту	Є	- 4,69	0,97
	Немає	+ 1,86	
Підвищена ехогенність паренхіми печінки	Є	- 7,55	0,95
	Немає	+ 1,72	
Лімфаденіт воріт печінки	Є	- 9,46	0,87
	Немає	+ 0,83	
Лейкоцити, *10 ⁹ /л	≤ 8,0	- 3,02	0,81
	≥ 8,1	+ 2,47	
Моноцити, %	≤ 4	- 2,02	0,68
	≥ 5	+ 1,87	
Нежить	Є	- 3,20	0,65
	Немає	+ 1,82	
Еритроцити, *10 ¹² /л	≤ 4,10	- 2,12	0,62
	≥ 4,11	+ 2,65	
Гемоглобін, г/л	≤ 109	- 2,25	0,56
	≥ 110	+ 2,48	
Прояви алергії в анамнезі	Є	- 4,52	0,56
	Немає	+ 1,1	
Гіперемія ротоглотки	Є	- 1,94	0,51
	Немає	+ 3,61	
Температура тіла в межах фебрильних цифр	Є	- 1,86	0,48
	Немає	+ 2,29	
Збільшення лімфовузлів шийної групи	Є	- 2,18	0,40
	Немає	+ 3,02	
ШОЕ, мм/год	≤ 9	- 1,74	0,34
	≥ 10	+ 1,76	

Продовження табл. 5.7			
1	2	3	4
Сегментоядерні нейтрофіли, %	≤ 44	+ 1,12	0,32
	≥ 45	- 2,65	
знак «+» свідчить на користь моноінфекції; знак «-» свідчить на користь мікст-інфекції			

Тестове випробування скороченого алгоритму виявило 87,10 % правильних діагнозів, 5,65 % – помилкових і 7,25 % невизначених діагнозів. Такі результати свідчать про те, що навіть вилучення частки показників з алгоритму суттєво не впливає на можливість його використання завдяки досить великому діагностичному резерву, що дозволяє рекомендувати його для широкого практичного використання.

5.3 Патогенетичне обґрунтування шляхів удосконалення терапії хворих на ешерихіоз та інфікованих вірусом Епштейна-Барр

В Україні запроваджено стандарти надання медичної допомоги (Наказ МОЗ України від 09.07.2004 р. № 354 «Про затвердження протоколів діагностики та лікування інфекційних хвороб у дітей»), які регламентують обсяг обстеження і лікування дітей, хворих на кишкові інфекції (у тому числі – ешерихіоз). Терапевтична тактика залежить від тяжкості хвороби, наявності фонові патології, ускладнень та інших факторів. Існуючі в Україні протоколи діагностики та лікування інвазивних інфекційних діарей у дітей збігаються із прийнятими міжнародними принципами лікування. Основними складовими лікування кишкових інфекцій у дітей є дієтотерапія, регідратаційна і дезінтоксикаційна терапія, антибіотикотерапія та застосування симптоматичних та допоміжних засобів.

У попередніх розділах були представлені клініко-лабораторні особливості перебігу ешерихіозу у хворих, інфікованих ВЕБ. Одними із них були збільшення

розмірів печінки з підвищенням ехогенності паренхіми печінки та явищами мезаденіту й лімфаденіту воріт печінки за даними ультразвукового дослідження; дисбалансом цитокінового реагування; пригніченням клітинної ланки імунної відповіді (режимі гіпокомпенсації); пригнічення фагоцитарної активності нейтрофілів. Останнє стало підґрунтям для того, щоб запропонувати нові шляхи удосконалення терапії хворих з мікст-інфекцією шляхом застосування препаратів рекомбінантного інтерферону альфа-2, а також пробіотика, що містить лактобактерії, екстракт росторопші та джерело вітамінів групи В.

Теоретичним підґрунтям доцільності використання в запропонованому способі препаратів рекомбінантного інтерферону альфа-2 є спроможність інтерферонів посилювати активність Т-хелперів, цитотоксичних Т-лімфоцитів, підвищувати фагоцитарну активність клітин та інтенсивність диференціювання В-лімфоцитів, адже інтерферони є природними факторами неспецифічного захисту при інвазії в організм будь-якого інфекційного патогена [154]. Як відомо, одним із ускладнень при кишкових інфекціях, у тому числі і при ешерихіозі, може бути розвиток дисбіозу кишківника як внаслідок масивного розмноження патогенного мікроба, так і застосування антибактеріальної терапії [155]. Використання препаратів, що містять нормальну флору кишківника або сприяють її розмноженню, є однією із складових частин медикаментозного лікування хворих на бактеріальні кишкові інфекції [62]. Але персистуюча ЕБВІ в дітей характеризується частотою ураження паренхіми печінки, часто з ознаками запального процесу, що було виявлено і в інших дослідженнях [156, 157]. Тому при лікуванні дітей раннього віку, хворих на ешерихіоз та інфікованих ВЕБ, доцільним є застосування пробіотика, що містить лактобактерії, екстракт росторопші та джерело вітамінів групи В. Наявність вищезазначених компонентів в одному лікарському засобі дасть можливість не тільки попереджати розвиток дисбіозу кишківника (або лікувати в разі його виникнення) у хворих на ешерихіоз, але й захищати гепатоцити від токсичного ураження, сприятиме процесам травлення й всмоктування поживних речовин у кишківнику, знизить ризик поліпрагмазії.

Нами було апробовано використання вищезапропонованої терапії у 24 хворих на мікст-інфекцію. До комплексної терапії долучали препарат рекомбінантного інтерферону альфа-2 у вікових дозах двічі на добу у вигляді супозиторію протягом 5-ти діб та пробіотик, що містить лактобактерії, екстракт росторопші та джерело вітамінів групи В – одна капсула на добу протягом 10-14 діб. Порівнювали перебіг ешерихіозу цих дітей з аналогічними за віком і тяжкістю ешерихіозу хворими, які отримували стандартну терапію. Виявлено, що у хворих, які отримували рекомбінантний інтерферон альфа-2 і пробіотик, швидше нормалізувалась температура тіла ($3,11 \pm 0,20$ проти $4,73 \pm 0,37$ доби, $p < 0,05$) та зникали симптоми інтоксикації ($2,17 \pm 0,25$ проти $4,02 \pm 0,29$, $p < 0,05$). Позитивний вплив запропонованого способу лікування позначився на швидшій ліквідації ознак метеоризму ($1,07 \pm 0,18$ проти $2,01 \pm 0,13$ доби, $p < 0,05$) і гепатомегалії ($4,48 \pm 0,61$ проти $6,28 \pm 0,24$, $p < 0,05$), нормалізації випорожнень ($5,91 \pm 0,22$ проти $3,04 \pm 0,17$ доби, $p < 0,05$) і ліквідації ознак паренхіматозної реакції печінки за даними ультразвукового дослідження ($4,07 \pm 0,24$ проти $5,94 \pm 0,39$ діб, $p < 0,05$) тривалості перебування в стаціонарі ($8,09 \pm 0,27$ проти $10,64 \pm 0,53$ доби $p < 0,05$). Останнє є одним із заходів запобігання ятрогенних ускладнень та нашарування нозокоміальних інфекцій.

Таким чином, отримані результати в сукупності з даними наукових джерел стали підставою щодо обґрунтування доцільності використання запропонованого способу лікування ешерихіозу в дітей, інфікованих ВЕБ, і стало основою для оформлення патенту на корисну модель. Подальше удосконалення лікування хворих на мікст-інфекцію (دوزи, тривалість, строки призначення вище запропонованих препаратів або їх аналогів) може бути перспективним – сприятиме швидкому відновленню функціональних систем організму, нормалізації загального стану хворих, дозволить оптимізувати медичну й соціальну реабілітацію дітей.

Матеріали даного розділу висвітлено у друкованих роботах [158-164].

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

До сьогодні захворюваність на кишкові інфекції серед дітей залишається високою. Серед дітей раннього віку і новонароджених основними чинниками діареї є ешерихії, навіть в економічно високо розвинутих країнах виникають спалахи ешерихіозу [1-3, 165, 166]. Як і будь-яка інша кишкова інфекція, ешерихіоз може призводити до загрозливих ускладнень, тяжких наслідків щодо подальшого розвитку дитини, інколи – смертельних виходів [9, 10, 167, 168].

На сучасному етапі розвитку людства розширилися можливості діагностування нової, раніше невідомої патології, що стало однією з причин зростання кількості мікст-інфекцій, поєднаних станів, які, безумовно, впливають одна на одну [143]. Яскравим прикладом новітнього відкриття людства є вірус Епштейна-Барр (1964 рік), інфікування яким відбувається в ранньому дитинстві й персистенція якого зберігається протягом усього життя [14, 15]. Тропізм вірусу Епштейна-Барр (ВЕБ) до лімфоцитів може призводити до порушень імунної відповіді, а високий ризик персистенції ВЕБ в епітеліальних і лімфоїдних клітин – до ураження лімфатичної системи, внутрішніх органів, призводити до розвитку онкологічних станів [16, 18, 152, 153].

Інфікування дитини ВЕБ може впливати на перебіг будь-якої іншої інфекції. Існують окремі роботи, присвячені перебігу КІ на фоні герпес-інфекції, але в них висвітлено переважно клініко-імунологічні особливості вірусних КІ у поєднанні із цитомегаловірусною інфекцією [19, 20]. Досліджено роль ВЕБ у формуванні патології верхніх відділів шлунково-кишкового тракту [21]. Але робіт, які б були присвячені перебігу ешерихіозу в дітей, інфікованих ВЕБ, у доступній літературі ми не зустріли.

Бактерії та їхні ліпополісахариди є одним із пускових чинників розвитку запального процесу, перебіг якого значною мірою залежить від захисної реакції організму – як її специфічних, так і неспецифічних ланок. До неспецифічних факторів антимікробної відповіді належить фагоцитарна активність нейтрофілів, а

окремі науковці визначають і її прогностичну значущість, вважають одним із критеріїв одужання при інфекційній патології [136, 137].

При інфекційному ураженні беззаперечною є роль медіаторів запалення й імунної відповіді, яка відіграє провідну роль у розпізнаванні невизначено великої кількості різноманітних молекул-антигенів і здійсненні подальшої їх деструкції та елімінації з організму. Багато робіт присвячено вивченню субпопуляцій лімфоцитів сироватки хворих на бактеріальні КІ, у тому числі й ешерихіоз, але ці результати нерідко мають суперечливий характер і потребують подальшого дослідження. В-лімфоцити є вкрай важливими щодо продукування антитіл різної специфічності. Саме своєчасність та достатність антитілоутворення відповідальні за повноцінне одужання людини, а часто має прогностичне значення [169, 170].

Динамічна рівновага складових специфічної й неспецифічної відповіді, можливості своєчасного та адекватного реагування на зовнішні та внутрішні подразники є умовою сприятливого перебігу інфекційної патології. На жаль, питання імунопатогенезу ешерихіозу в дітей з різною активністю Епштейна-Барр вірусної інфекції (ЕБВІ) досі не розглядалися.

Таким чином, вивчення клінічного перебігу ешерихіозу на сучасному етапі в дітей раннього віку з різною активністю ЕБВІ, встановлення особливостей імунної відповіді, цитокінового реагування й фагоцитарної активності нейтрофілів хворих у динаміці патологічного процесу допоможе оптимізувати лікувально-діагностичні та прогностичні заходи щодо ешерихіозу в дітей.

Ураховуючи вищезазначене, ми провели дослідження, метою якого стало удосконалення прогнозування перебігу ешерихіозу в дітей раннього віку з різною активністю ЕБВІ та теоретичне обґрунтування шляхів підвищення ефективності терапії хворих на підставі вивчення клініко-лабораторних показників, цитокінової реактивності та стану імунної відповіді хворих.

Для реалізації поставленої мети передбачалося вирішення таких завдань:

1. Визначити клініко-лабораторні особливості ешерихіозу в дітей раннього віку з різною активністю ЕБВІ шляхом зіставлення відповідних показників із параметрами хворих, не інфікованих ВЕБ.

2. Визначити особливості фагоцитарної активності нейтрофілів хворих на ешерихіоз дітей з різною активністю ЕБВІ.

3. З'ясувати особливості цитокінової реактивності та динаміку показників клітинної та гуморальної ланок імунної відповіді хворих на ешерихіоз дітей з різною активністю ЕБВІ.

4. На основі проведення міжсистемного аналізу клініко-лабораторних показників і визначення їх рангової значущості розробити алгоритм діагностики ЕБВІ у хворих на ешерихіоз і прогнозування перебігу ешерихіозу.

5. Теоретично обґрунтувати напрямки удосконалення терапії ешерихіозу в дітей з різною активністю ЕБВІ.

Обстежено 124 дитини віком від одного місяця до трьох років, хворих на ешерихіоз. У 46 (37,10 %) хворих ешерихіоз перебігав без супутньої патології (моноінфекція - перша група спостереження). У 42 (33,87 %) хворих на ешерихіоз дітей виявлено латентну форму ЕБВІ (підтверджено високими титрами антитіл до EBV CA класу IgG в динаміці хвороби методом ІФА), і ці діти склали другу групу спостереження. До третьої групи залучено 36 (29,03 %) дітей, у яких ешерихіоз перебігав на фоні активної ЕБВІ (позитивні результати дослідження на антитіла до EBV EA класу IgM і/або IgG, антитіла до EBV CA класу IgM; наявності нуклеїнової кислоти ВЕБ шляхом ПЛР). Контрольну групу склали 20 практично здорових дітей, аналогічних за віком і статтю.

Дизайн дослідження складався з аналізу скарг батьків, вивчення епідеміологічного анамнезу, анамнезу життя й хвороби дитини, ретельного клініко-лабораторного та інструментального обстеження (загальний аналіз крові та сечі, копрологічне, бактеріологічне, серологічне, біохімічне, ультразвукове, імунологічне та інші методи дослідження). Одночасно проводили спеціальні дослідження: визначення рівнів інтерлейкінів (ІЛ-1 β , ІЛ-4, ФНП α) твердофазним імуноферментним методом, популяцій лімфоцитів крові (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD19⁺, CD21⁺) методом непрямой імуофлюорисценції, фагоцитарної активності нейтрофілів крові хворих (НСТ-тест, спонтанний та стимульований), вмісту сироваткових імуноглобулінів IgM, IgA, IgG методом простої радіальної

імунодифузії. Дослідження проводили в гострому періоді (перша-третя доба від початку захворювання) та в періоді реконвалесценції (шоста-сьома доба).

Математично-статистичну обробку отриманих даних проведено за допомогою комп'ютера Pentium Intel (R) 4 CPU 2,40 GHz 512 МБ ОЗП із застосуванням програм Microsoft Excel 2003 і Statistica 6,0. Для розроблення діагностичних критеріїв виявлення інфікування дітей ВЕБ використовували неоднорідну послідовну процедуру Вальда-Генкіна [139].

Виявлено, що на сучасному етапі у віковому аспекті на ешерихіоз частіше хворіли діти віком старше одного року – у 36 (29,03 %), 34 (27,42 %) і 28 (22,58 %) хворих відповідно за групами. Отримані нами результати щодо вікового цензу хворих на ешерихіоз збігаються з результатами багатьох досліджень [41, 42, 44, 53]. За етіологічним чинником у групах спостереження ешерихіоз був обумовлений ентеропатогеними кишковими паличками, серед яких переважали серовари O55, O114, O119. У 54 (43,55 %) дітей діагностовано середньотяжку, 70 (56,45 %) – тяжку форму ешерихіозу. На сучасному етапі дослідники спостерігають зростання тяжких форм кишкових інфекції, у тому числі й ешерихіозу [23, 42]. На час проведення наших досліджень найчастішою була гастроентеритична форма ешерихіозу – 27 (58,7 %), 26 (61,9 %) і 21 (58,33 %) відповідно в групах. Наші результати збігаються з даними одних авторів [171], але суперечать іншим, які вказують на переважання ентероколітних форм ешерихіозу в дітей [172]. Це підтверджує суперечливі дані щодо ешерихіозу в дітей і необхідність подальшого дослідження.

Вивчення епідеміологічного анамнезу виявило, що у переважної більшості (69 – 55,66 %) джерелом інфекції були молочні продукти; у 24 (19,36 %) мав місце контактний шлях передачі.

На підставі даних анамнезу життя виявлений високий відсоток хворих з несприятливим преморбідним фоном – 91 (73,39 %), серед яких переважали перенесені раніше часті респіраторні інфекції (37,1 %), раннє штучне вигодування (37,9 %), анемія й прояви алергії (21,77 %), патологія вагітності матері (15,32 %). Отримані результати не протирічать даним авторів, які вказують

на наявність у дітей несприятливого фону та обтяжливих факторів в анамнезі [173]. Водночас серед дітей, інфікованих ВЕБ (мікст-інфекція), частота реєстрації окремих несприятливих факторів в анамнезі була вищою. Зокрема, частіше виявляли інформацію про часті респіраторні інфекції, $t \geq 2,0$ і анемію $t \geq 2,0$.

Аналіз клінічних проявів у дебюті хвороби показав, що на сучасному етапі ешерихіоз у дітей раннього віку розпочинається гостро, характеризується лихоманкою, порушенням загального стану, симптомами інтоксикації і дегідратації, розвитком діареї, болем у животі, нудотою і/або блюванням, що не суперечить даним багатьох досліджень [171, 174, 175]. Разом з цим, виявлено клінічні особливості ешерихіозу в дітей, інфікованих ВЕБ. Під час надходження до стаціонару у переважної більшості дітей (109 - 87,9 %) реєстрували підвищену температуру тіла, але у хворих на фоні ЕБВІ показники були суттєво вищими порівняно з моноінфекцією ($38,8 \pm 0,34^\circ\text{C}$ проти $37,6 \pm 0,35^\circ\text{C}$ відповідно, $p < 0,05$). За відсутності скарг (батьків) з боку респіраторного тракту під час госпіталізації у 33 хворих (78,57 %) другої і 28 (77,78 %) третьої групи відмічалася гіперемія ротоглотки ($p < 0,05$), а також ознаки нежитю (23,91 %, 66,67 % і 75,0 % відповідно по групам, $p < 0,05$). Якщо гіперемію ротоглотки у хворих першої групи можна пояснити наявністю блювоти (23 випадків), то в дітей з ешерихіозом на фоні ЕБВІ частота виявлення гіперемії ротоглотки не збігалася із наявністю блювоти (20 і 21 випадок відповідно). У хворих другої і третьої груп достовірно частіше порівняно з хворими з моноінфекцією відмічали збільшення регіонарних шийних (30 - 71,43 % і 26 - 72,22 % відповідно проти 20 - 45,65 %, $t \geq 2,0$) і підщелепних лімфовузлів (34 - 80,95 % і 29 - 80,56 % проти 17 - 36,96 %, $t \geq 2,0$). Достовірно частіше у хворих на мікст-інфекцію спостерігали збільшення розміру печінки за результатами пальпації та перкусії живота (35 - 83,33 % і 31 - 86,11 % проти 15 - 32,61 % відповідно, $p < 0,05$). Отримані нами дані не суперечать виявленим іншими науковцями ознакам персистуючої ЕБВІ у дітей раннього віку [176].

Аналіз строків регресії клінічних показників груп спостереження виявив більш тривале збереження лихоманки у хворих з мікст-інфекцією ($4,68 \pm 0,49$ і

4,79 ± 0,51 проти 3,37 ± 0,18 діб, $p < 0,05$), порушеного загального стану (3,84 ± 0,35 і 3,92 ± 0,71 проти 2,13 ± 0,41 діб, $p < 0,05$), дисфункції кишковика (5,94 ± 0,44 і 6,07 ± 0,42 проти 4,43 ± 0,35 діб, $p < 0,05$) порівняно з показниками дітей з моноінфекцією. У хворих на мікст-інфекцію ознаки гепатомегалії зберігалися до виписки зі стаціонару у переважній більшості пацієнтів (21-50,0 % і 22-61,11 % в другій і третій групах відповідно). Більш тривале збереження окремих клінічних ознак, частота несприятливого перебігу хвороби у хворих на мікст-інфекцією спричинило пролонгацію їх перебування в стаціонарі (10,52 ± 0,62 і 11,77 ± 1,06 проти 8,18 ± 0,45 доби відповідно, $p < 0,05$).

Результати нашого дослідження свідчать про негативний вплив ЕБВІ на розвиток дитини раннього віку в цілому (схильність до частих захворювань, анемії й алергійних проявів), а також на клінічний перебіг ешерихіозу за показниками загальної інтоксикації, так і за «місцевими» показниками. Окремі автори наводять також приклади несприятливого впливу персистуючих інфекцій на організм людини [14, 177].

У гострому періоді ешерихіозу в дітей раннього віку відбуваються зміни показників загального аналізу крові, притаманні бактеріальному процесу в цілому [178]. При моноінфекції визначали вірогідно вищі цифри лейкоцитів периферичної крові (10,12 ± 0,21 проти 9,06 ± 0,38 і 9,21 ± 0,34 відповідно в групах, $p < 0,05$); сегментоядерних нейтрофілів (44,51 ± 1,23 проти 40,11 ± 1,06 і 38,19 ± 1,53 відповідно, $p < 0,05$); ШОЕ (14,18 ± 1,78 проти 7,11 ± 0,64 і 9,21 ± 0,45, $p < 0,05$). У хворих на мікст-інфекцію виявляли вірогідно нижчі показники вмісту гемоглобіну (116,11 ± 1,23 і 118,55 ± 1,08), які суттєво відрізнялись не лише від групи контролю (127,96 ± 1,68, $p < 0,01$), але й порівняно з групою моноінфекції (124,19 ± 1,72, $p < 0,05$). Суттєвої різниці за показниками крові між другою і третьою групами нами не виявлено, за винятком ШОЕ, яка вірогідно вищою була у хворих на ешерихіоз на фоні активної ЕБВІ ($p < 0,05$). На нашу думку, такі відмінності пов'язані зі впливом ВЕБ на систему неспецифічного захисту, загальмованої відповіді організму на інвазію збудника й

це не суперечить даним окремих авторів щодо змін показників крові за наявності тривалої герпес-вірусної інфекції в організмі [179, 180].

Копроцитоскопічне дослідження свідчило про наявність ознак порушення травлення та всмоктування в тонкому кишківнику, ознак запалення слизової оболонки товстої кишки, але вірогідних відмінностей у групах порівняння нами не виявлено, ($t \leq 2,0$).

За даними УЗД, виявлено паренхіматозну реакцію паренхіми печінки у переважної більшості хворих при мікст-інфекції (38 - 90,48 % і 34 - 94,44 % відповідно в другій і третій групах), у той час, як при моноінфекції ця ознака виявлялася лише у 15 - 32,61 % хворих ($t \geq 2,0$). Частіше у хворих на мікст-інфекцію визначали підвищення ехогенності паренхіми печінки (28,57 % і 47,22 % відповідно) порівняно з хворими з моноінфекцією (6,52 %), $t \geq 2,0$; явища мезаденіту (35,71 % і 55,55 % відповідно проти 15,22 % при моноінфекції), лімфаденіту воріт печінки (14,29 % і 25,0 % відповідно проти 2,17 % при моноінфекції), $t \geq 2,0$. При ешерихіозі на фоні активної ЕБВІ вірогідно частіше реєстрували явища гепатоспленіту, $t \geq 2,0$. Зіставлення показників печінкових проб виявило в 9 дітей (21,43 %) другої і 14 (38,89 %) третьої групи підвищення вмісту АЛТ, яке перевищувало фізіологічні показники не більш, ніж у півтора раза (у 1,27 і 1,35 рази відповідно в групах, $p > 0,05$). У всіх хворих на ешерихіоз без інфікування ВЕБ показники печінкових проб були в межах норми. На час виписки хворих зі стаціонару рівні цитолітичних ферментів печінки відновлювалися до фізіологічних. Вищезазначені особливості пов'язані із можливістю ураження ВЕБ внутрішніх органів [156,181].

При дослідженні фагоцитарної активності нейтрофілів у хворих на моноінфекцію в гострому періоді ешерихіозу виявлено підвищену функціональну активність нейтрофілів з високим функціональним резервом бактерицидності нейтрофілів за результатами НСТ-тесту. У дітей на тлі латентної ВЕБІ ешерихіоз перебігає на тлі вірогідного підвищення функціональної активності нейтрофілів (але менш виразного порівняно з моноінфекцією та ешерихіозу на фоні активної ВЕБІ – $13,49 \pm 0,43$ проти $20,48 \pm 2,79$ і $17,24 \pm 1,42$ відповідно, $p < 0,05$);

супроводжується зниженням функціонального резерву киснезалежного механізму бактерицидності нейтрофілів ($37,31 \pm 0,42$ проти $51,42 \pm 2,36$ і $51,71 \pm 2,41$ відповідно, $p < 0,05$). Перебіг ешерихіозу в дітей раннього віку на тлі активної ВЕБІ супроводжується суттєвою активацією кисень залежного метаболізму нейтрофілів без ознак редукції його адаптаційних можливостей. Максимальне відхилення показників фагоцитарної активності нейтрофілів у гострому періоді виявлено у хворих на моноінфекцію ($t = 3,52$, $p < 0,01$) і з активною ЕБВІ ($t = 3,52$, $p < 0,01$), у той час, як у хворих з латентною ЕБВІ ці зрушення були не настільки виразними ($t = 1,97$, $p < 0,05$).

У періоді реконвалесценції у хворих на ешерихіоз на тлі активної ЕБВІ спостерігали напруження функціональної активності фагоцитів за показником НСТсп-тесту порівняно з хворими, які мають латентну форму, ($p < 0,05$). Оцінка функціонального резерву кисне-залежного механізму бактерицидності нейтрофілів виявила мінімальні можливості при ешерихіозі на тлі латентної ВЕБІ: показники НСТст-тесту цих хворих були зниженими й суттєво відрізнялися від показників хворих першої і третьої груп, ($p < 0,05$). Отримані нами дані збігаються із думкою окремих науковців щодо впливу персистенції ВЕБ на функціональну активність нейтрофілів, але ці дослідження проводили у хворих на моноінфекції [137, 183]. На жаль, у доступних нам джерелах відсутні роботи, які б стосувалися фагоцитарної активності нейтрофілів при вірусно-бактеріальних мікст-інфекціях, зокрема – ешерихіозі на тлі ЕБВІ.

Аналіз цитокінового реагування засвідчив, що у хворих на ешерихіоз дітей незалежно від фонового інфікування в гострому періоді відбувається підвищення рівнів переважно прозапальних цитокінів [152]. Наші результати збігаються з даними окремих авторів [182], у той час як інші вказують на підвищення в гострому періоді як про-, так і протизапальних цитокінів [111].

У той же час найсуттєвіше підвищенням рівнів прозапальних ІЛ-1 β і ФНП- α крові виявлено у хворих на мікст-інфекцію, ($p < 0,05$). До періоду ранньої реконвалесценції ешерихіозу в дітей без фонового інфікування показники ІЛ-1 β і ФНП- α знижувалися, достовірно не відрізняючись від фізіологічних, ($p > 0,05$), у

той час як у дітей з мікст-інфекцією ці показники залишалися більш високими порівняно з групою контролю, ($p < 0,05$). Достовірність зниження прозапальних цитокінів у динаміці ешерихіозу виявлена щодо показника ФНП- α у дітей без фонового інфікування (в 1,4 рази, $p < 0,05$). Нами не виявлено суттєвої різниці рівнів протизапального ІЛ-4 у динаміці ешерихіозу в дітей з латентною ЕБВІ ($p > 0,05$), у той час, як у хворих з моноінфекцією й ешерихіозом на тлі активної ЕБВІ підвищення ІЛ-4 до періоду реконвалесценції було вірогідним ($p < 0,001$).

Комплексна оцінка ступеня відхилень від нормативу рівнів цитокінів у хворих на ешерихіоз у гострому періоді виявила, що мікст-інфекція (незалежно від активності ЕБВІ) супроводжується більш виразною цитокіновою реактивністю хворих ($t = 2,31$ і $t = 2,45$; $p < 0,05$) порівняно з моноінфекцією ($t = 1,58$; $p > 0,05$).

Дослідження показників клітинного імунітету виявило в гострому періоді ешерихіозу зниження кількості $CD3^+$, $CD4^+$ і $CD8^+$ лімфоцитів крові у всіх хворих, що свідчило про пригнічення клітинної ланки імунної відповіді. За показниками $CD3^+$ і $CD4^+$ максимальне відхилення виявлено у хворих на мікст-інфекцію ($p < 0,01$). Виявлене нами суттєве зниження рівня Т-лімфоцитів (хелперів і цитотоксичних) в групі інфікованих ВЕБ у гострому періоді ешерихіозу не суперечить результатам авторів, які вказують на імуносупресивний вплив ВЕБ на лімфоцитарний пул клітин [14, 184]. За результатами окремих авторів визначено підвищення рівнів $CD8^+$ -лімфоцитів на тлі низьких показників $CD4^+$ -клітин, але ці дослідження стосувалися ЕБВІ у вигляді моноінфекції [185].

Максимальне підвищення $CD19^+$ спостерігали при моноінфекції ($p < 0,001$), і це підвищення було достовірним порівняно з хворими на ешерихіоз на тлі ЕБВІ незалежно від її активності, ($p < 0,05$). Вірогідне підвищення вмісту $CD21^+$ у хворих на ешерихіоз виявляли тільки за наявності супутньої ЕБВІ із максимальною виразністю у хворих з активною формою ЕБВІ, показники яких суттєво відрізнялись і від даних хворих на ешерихіоз на тлі латентної форми ЕБВІ ($p < 0,05$), і від показників при моноінфекції ($p < 0,05$). Отримані результати не суперечать тому факту, що $CD21^+$ -клітини є маркером-рецептором для ВЕБ [14, 180]. Результати порівняння ступеня відхилень від нормативу комплексу CD-

лімфоцитів у групах спостереження засвідчило, що при мікст-інфекції (незалежно від ступеня активності ЕБВІ) має місце більш виразні ($t = 5,38$ і $t = 5,58$ відповідно в другій і третій групах) відхилення CD-лімфоцитів порівняно з хворими на моноінфекцію ($t = 2,63$).

У всіх хворих до періоду реконвалесценції спостерігали підвищення рівнів $CD3^+$, $CD4^+$ і $CD8^+$ лімфоцитів крові ($p < 0,01$), хоча у хворих на мікст-інфекцію вони ще були суттєво зниженими порівняно з хворими з моноінфекцією, ($p < 0,001$), тобто зберігався стан імуносупресії, який був максимально виразним при латентній формі ЕБВІ, ($p < 0,001$). Перебіг ешерихіозу на тлі ЕБВІ характеризувався високою концентрацією $CD21^+$ -лімфоцитів з найвиразнішими змінами при активній формі, ($p < 0,01$), збереженням підвищених рівнів $CD19^+$ -лімфоцитів, ($p < 0,001$). Порівняння ступеня відхилення від нормативу комплексу CD- лімфоцитів у періоді реконвалесценції ешерихіозу визначило більш виразні відхилення при мікст-інфекції ($t = 4,37$ і $t = 4,12$ відповідно) порівняно з хворими без супутнього інфікування ($t = 2,49$).

Гуморальна імунна відповідь хворих у гострому періоді ешерихіозу характеризувалася підвищенням вивчених показників ($p > 0,05$), із найсуттєвішим підвищенням рівня IgG у хворих з латентною ЕБВІ ($10,84 \pm 0,66$ проти $7,48 \pm 0,37$ при моноінфекції і $8,24 \pm 0,28$ при активній ЕБВІ, $p < 0,05$ і $p < 0,01$ відповідно). На нашу думку, високі показники IgG у хворих з латентною ЕБВІ пов'язані з постійним «подразненням» імунної системи вірусом, схильністю цих дітей до частих захворювань. Підвищення вмісту IgG при тривалих патологічних станах виявляли також інші автори [186, 187].

У періоді реконвалесценції у хворих відмічалось напруження гуморальної ланки імунної відповіді, що характеризувалося підвищенням усіх класів імуноглобулінів, яке максимально виразним було при мікст-інфекції. Так, при комплексній оцінці ступеня відхилень від нормативу імуноглобулінів при мікст-інфекції виявлено максимально виразні коливання ($t = 4,19$ і $t = 6,26$; $p < 0,001$) порівняно з моноінфекцією ($t = 3,84$, $p < 0,01$).

Проведений математичний аналіз показників хворих у гострому періоді

ешерихіозу при моноінфекції засвідчив помірну активацію всіх систем (ступінь відхилення показників 2,04; $p < 0,05$), а наявність ЕБВІ призводить до напруження роботи досліджуваних систем, із найсуттєвішими змінами у хворих з активною ЕБВІ (ступінь відхилення всіх показників відповідно 2,92 і 3,23; $p < 0,01$).

Принципова розбіжність між моно- і мікст-інфекцією полягає в суттєвому порушенні при мікст-інфекції роботи підсистеми CD-лімфоцитів, яка характеризує роботу клітинної ланки імунної відповіді у режимі гіпокомпенсації, на фоні помірного реагування системи цитокінів, пригнічення фагоцитарної активності нейтрофілів (максимально вираженого при латентній ЕБВІ) і компенсаторної активації гуморальної ланки імунітету (максимально вираженої при латентній ЕБВІ). Структурний аналіз виявив суттєві порушення роботи функціональної системи при мікст-інфекції, що проявлялося зменшенням кількості міжсистемних кореляційних зв'язків (при моноінфекції КЛ – 67,95 %; при ЕБВІл КЛ – 51,28 %; при ЕБВІа – 53,84 %) і зниженням сили кореляційних зв'язків у системі (при моноінфекції СКК – 0,57; при ЕБВІл СКК – 0,51; при ЕБВІа СКК – 0,53). Ступінь якісної «портретної» відмінності кореляційних структур у групах у гострому періоді становив ПКР – 53,85% при ЕБВІл і ПКР – 25,37 % при ЕБВІа, що свідчило про різні патогенетичні механізми адаптації організму залежно від фонового інфікування.

Одужання хворих на моноінфекцію відбувається на фоні помірної активації всіх підсистем організму (цитокінів ($t = 2,2$), клітинного ($t = 2,49$) і гуморального ($t = 3,84$) імунітету) і відновлення неспецифічних механізмів захисту організму. У хворих на ешерихіоз на фоні інфікування ВЕБ у періоді реконвалесценції ешерихіозу визначаються ознаки дисбалансу в роботі системи цитокінів і фагоцитарної активності нейтрофілів, напруження в системі клітинної ланки імунітету в режимі гіпокомпенсації, а також компенсаторної активації гуморальної ланки імунітету у хворих з латентною ЕБВІ. Структурний аналіз підтвердив, що одужання хворих на мікст-інфекцію відбувається на тлі збереження суттєвих порушень роботи функціональної системи, які характеризуються збільшенням кількості міжсистемних кореляційних зв'язків

(КЛ – 67,95 % в другій і КЛ – 58,97 % у третій групі проти КЛ – 52,56 % у першій групі) і підвищенням сили кореляційних зв'язків (СКК – 0,58 в другій і третій групах проти СКК – 0,48 у першій групі), що свідчить про суттєві відмінності механізмів адаптації хворих на ешерихіоз залежно від фонового інфікування і в періоді реконвалесценції.

Критеріями прогнозування несприятливого перебігу ешерихіозу в дітей раннього віку можна вважати суттєве підвищення прозапальних ІЛ-1 і ФНП- α (більш ніж в 2,5 рази), помірне підвищення показників фагоцитарної активності нейтрофілів (підвищення показників НСТсп менш ніж в 1,9 рази і несуттєве коливання показників НСТст-тесту), ознаки транзиторного імунодефіциту клітинної ланки імунної відповіді (зменшення рівнів $CD3^+$, $CD4^+$ і $CD8^+$ більш ніж на 10 %), помірне підвищення вмісту $CD19^+$ (не більш ніж 30 % від вікової норми), вірогідне підвищення вмісту $CD21^+$ і рівнів IgG.

З метою розробки діагностичного алгоритму наявності інфікування ВЕБ хворих на ешерихіоз дітей і можливості прогнозування перебігу ешерихіозу ми застосували неоднорідну послідовну процедуру Вальда-Генкіна [139]. Проаналізовано 48 основних анамнестичних, клініко-інструментальних, імунологічних та додаткових лабораторних показників хворих. Виявлено, що наявність ЕБВІ у хворих на ешерихіоз характеризується відносно високим вмістом $CD21^+$ ($\geq 20,1$ %), підвищенням вмісту прозапальних цитокінів – ФНП- α ($\geq 8,6$ нг/л) і ІЛ-1 β , ($\geq 12,1$ нг/мл), відносно низьким вмістом $CD3^+$ ($\leq 56,0$ %), $CD4^+$ ($\leq 29,0$ %) і $CD8^+$ ($\leq 21,0$ %), підвищенням IgG крові ($\geq 7,6$ г/л), підвищенням протизапального ІЛ-4 ($\geq 3,1$ нг/л), зниженням НСТсп (≤ 17 %) і ІАН ($\leq 0,30$), помірним зниженням вмісту $CD19^+$ ($\leq 20,1$ %), підвищенням вмісту моноцитів крові (≤ 4) і зниженням гемоглобіну (≤ 109 г/л). Спосіб використання запропонованого алгоритму включає алгебраїчне підсумовування прогностичних коефіцієнтів з моменту досягнення діагностичного порогу, який для ≥ 95 % рівня надійності становить $\Sigma PK \leq 13,0$. Позитивне значення вирахованого показника «+» дає підставу діагностувати моноінфекцію у пацієнта і гладкий перебіг з швидким одужанням, негативного «-» – наявність ЕБВІ і триваліший перебіг

ешерихіозу. З метою спрощення й широкого використання у педіатричній практиці нами запропоновано скорочений прогностично-діагностичний алгоритм без урахування показників імунної відповіді, який за точністю діагностики (87,10 %) мало поступається повному.

Отримані результати дали можливість теоретично обґрунтувати шляхи удосконалення терапії хворих на ешерихіоз дітей, інфікованих ВЕБ [160, 133], головними складовими яких є включення до комплексної терапії рекомбінантного інтерферону альфа-2, а також адаптогенів і мембранопротекторів.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення науково-практичної задачі, яка полягає у встановленні клініко-лабораторних та імунологічних особливостей ешерихіозу в дітей раннього віку, інфікованих ВЕБ, що дозволило обґрунтувати і розробити спосіб ранньої діагностики ЕБВІ у хворих на ешерихіоз, прогнозувати перебіг хвороби і розробити шляхи удосконалення терапії таких хворих, що є актуальною проблемою сучасної педіатрії.

1. До анамнестичних і клініко-лабораторних особливостей ешерихіозу в дітей раннього віку на фоні ЕБВІ (незалежно від її активності) відносяться: часті респіраторні інфекції у хворих в анамнезі ($I = 1,02$), atopічний дерматит ($I = 0,56$); гепатомегалія ($I = 1,67$), збільшення підщелепних лімфовузлів ($I = 1,13$), нежить ($I = 0,65$), гіперемія ротоглотки ($I = 0,51$), високі цифри температурної реакції в дебюті хвороби ($I = 0,48$), збільшення лімфовузлів шийної групи ($I = 0,40$); моноцитоз ($I = 0,68$) і ознаки анемії ($I = 0,56$) в загальному аналізі крові; паренхіматозна реакція печінки за даними УЗД ($I = 2,16$) і підвищення ехогенності її паренхіми ($I = 0,95$), явища мезаденіту ($I = 0,97$) і лімфаденіту воріт печінки ($I = 0,87$).

2. Максимальне підвищення фагоцитарної активності нейтрофілів в гострому періоді ешерихіозу відбувається у хворих на моноінфекцію (відхилення показників $t = 3,52$, $p < 0,01$) і з активною ЕБВІ ($t = 3,52$, $p < 0,01$), супроводжується високим функціональним резервом бактерицидності нейтрофілів. У дітей на тлі латентної ЕБВІ ешерихіоз перебігає на тлі менш суттєвого ($t = 1,97$, $p < 0,05$) підвищення фагоцитарної активності нейтрофілів і характеризується зниженням функціонального резерву кисне-залежного механізму бактерицидності нейтрофілів ($p < 0,05$). До періоду реконвалесценції повне відновлення фагоцитарної активності нейтрофілів відбувається лише у хворих на моноінфекцію, $p \geq 0,05$.

3. Гострий період ешерихіозу супроводжується достовірним підвищенням рівнів про- і протизапальних цитокінів. Максимальне підвищення ІЛ-1 β і ФНП- α крові

спостерігається у хворих на мікст-інфекцію незалежно від активності герпес-вірусної інфекції ($p < 0,05$) зі збереженням підвищеного їх вмісту до періоду реконвалесценції у порівнянні до групи контролю ($p < 0,05$). У дітей з латентною ЕБВІ не відбувається суттєвого підвищення протизапального ІЛ-4 в динаміці ешерихіозу ($p > 0,05$). В дебюті ешерихіозу у всіх хворих виявляються ознаки парціального пригнічення клітинної ланки імунної відповіді у вигляді зниження кількості $CD3^+$, $CD4^+$ і $CD8^+$ -лімфоцитів з максимальним відхиленням показників $CD3^+$ і $CD4^+$ у хворих на мікст-інфекцію ($p < 0,01$). Вірогідне підвищення вмісту $CD21^+$ у хворих на ешерихіоз виявляли тільки при наявності супутньої ЕБВІ із максимальною виразністю у хворих з активною формою ЕБВІ ($p < 0,01$). В періоді реконвалесценції ешерихіозу у хворих на мікст-інфекцію зберігається стан клітинної імуносупресії, який є максимально виразним при латентній формі ЕБВІ ($p < 0,001$). Ешерихіоз у дітей раннього віку супроводжується підвищенням вмісту ІgM, ІgA і ІgG сироватки крові в динаміці хвороби з найсуттєвішим підвищенням рівню ІgG при латентній ЕБВІ ($p < 0,01$).

4. При ешерихіозі найбільшу діагностичну інформативність щодо наявності ЕБВІ у дітей і прогнозування перебігу кишкової інфекції мають показники додаткового обстеження: цитокінова реактивність (ФНП- α – $I = 2,02$), клітинна ($CD21^+$ – $I = 2,67$) і гуморальна (ІgG – $I = 1,79$) імунна відповідь, фагоцитарна активність нейтрофілів (ІАНсп – $I = 2,18$); меншу – клініко-анамнестичні дані ($I = 1,63$) і результати УЗД печінки ($I = 1,23$), мінімальну – показники загального аналізу крові ($I = 0,55$).

5. Критеріями прогнозування несприятливого перебігу ешерихіозу у дітей раннього віку можна вважати суттєве підвищення прозапальних ІЛ- 1β і ФНП- α (більш ніж в 2,5 рази), помірне підвищення показників фагоцитарної активності нейтрофілів (підвищення показників НСТсп менш ніж в 1,9 рази і несуттєве коливання показників НСТст-тесту), ознаки парціального імунодефіциту клітинної ланки імунної відповіді (зменшення рівнів $CD3^+$, $CD4^+$ і $CD8^+$ більш ніж на 10 %), помірне підвищення вмісту $CD19^+$ (не більш ніж 30 % від вікової норми), вірогідне підвищення вмісту $CD21^+$ і рівнів ІgG.

6. Теоретично обґрунтованими шляхами удосконалення терапії хворих на ешерихіоз дітей, інфікованих ВЕБ, є включення до комплексної терапії рекомбінантного інтерферону альфа-2, а також адаптогенів і мембранопротекторів.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Практичній охороні здоров'я надано нові дані щодо особливостей клінічного перебігу ешерихіозу в дітей з різною активністю ЕБВІ, змін лабораторних і імунних показників хворих в динаміці хвороби, що розширить діапазон теоретичних знань лікаря практичної медицини, сприятиме ранній діагностиці та обґрунтованому лікуванню таких хворих. (Патент на корисну модель № 123597 U Україна, МПК А61 К 31//00 , А61К 35/741, А61Р 31/04 «Спосіб лікування дітей раннього віку, хворих на ешерихіоз та інфікованих вірусом Епштейна-Барр» / Є.С. Ольховський, С.В.Кузнєцов; Харківський національний медичний університет. - № у 201711256; заявл. 17.11.2017; опубл. 26.02.2018, Бюл. №4.).
2. З метою прогнозування несприятливого перебігу ешерихіозу у дітей раннього віку рекомендовано в дебюті хвороби визначати рівні ІЛ-1 і ФНП, показники НСТ-тесту, рівні CD3⁺, CD4⁺ і CD8⁺, CD19⁺ і CD21⁺, рівні IgG сироватки крові.
3. Запропоновано повний і скорочений прогностично-діагностичний алгоритми, які з урахуванням клініко-лабораторних та імунних показників дозволяють з високою вірогідністю виявити у хворих наявність ЕБВІ в дебюті ешерихіозу, прогнозувати перебіг і об'єктивно визначити тактику терапії хворих: математичне сумування діагностичних коефіцієнтів дає можливість з високим ступенем вірогідності (91,32 % і 87,10 %) відповідно) діагностувати наявність ЕБВІ і прогнозувати тривалість хвороби.
4. До комплексної терапії хворих на ешерихіоз дітей з ЕБВІ доцільно включати препарати рекомбінантного інтерферону альфа-2, а також адаптогени і мембранопротектори.
Результати дослідження подано в інформаційному листі (Інформаційний лист №158. 2018)

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Малый ВП, Гололобова ОВ, Малый ВП. Новое в лечении энтероинвазивных острых кишечных инфекций. *Международный медицинский журнал*. 2011;17(4):92-6.
2. Крамарев СА, Надрага АБ, Пипа ЛВ, Харченко ЮП, Литвиненко НГ, Палатная ЛА, и др. *Инфекционные болезни у детей*. Крамарев СА, Надрага АБ, редакторы. Киев: Медицина; 2013.432 с.
3. Чернишова ЛІ, Волоха АП, Бондаренко АВ, Лапій ФІ, Степановський ЮС та ін. *Інфекційні хвороби у дітей: підручник*. Чернишова ЛІ, редактор. Київ : ВСВ «Медицина»; 2016. 1016 с.
4. Bradley KK, Williams JM, Burnsed LJ, Lytle MB, McDermott MD, Mody RK, et al. Epidemiology of a large restaurant-associated outbreak of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O111. *Epidemiol Infect*. 2012 Sep;140(9):1644-54. doi: 10.1017/S0950268811002329. PubMed PMID: 22117135.
5. Vidal JE, Canizalez-Roman A, Gutierrez-Jimenez J, Navarro-Garcia F. [Molecular pathogenesis, epidemiology and diagnosis of enteropathogenic *Escherichia coli*]. *Salud Publica Mex*. 2007 Sep-Oct;49(5):376-86. Spanish. PubMed PMID: 17952245.
6. O'Reilly KM, Low JC, Denwood MJ, Gally DL, Evans J, Gunn GJ, et al. Associations between the presence of virulence determinants and the epidemiology and ecology of zoonotic *Escherichia coli*. *Appl Environ Microbiol*. 2010 Dec;76(24):8110-6. doi: 10.1128/AEM.01343-10. PubMed PMID: 20952647
7. Frank C, Faber MS, Askar M, Bernard H, Fruth A, Gilsdorf A, et al.; HUS investigation team. Large and ongoing outbreak of haemolytic uraemic syndrome, Germany, May 2011. *Euro Surveill*. 2011 May 26;16(21). pii: 19878. PubMed PMID: 21632020.
8. Ющук НД, Венгерова ЮЯ, редакторы. *Инфекционные болезни*. 2-е изд., перераб. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2013. 704 с.

9. Горелов АВ, Бондарева АВ. Эволюция эшерихиозов у детей за 25 лет. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2013;(5):46-50.
10. Mody RK, Luna-Gierke RE, Jones TF, Comstock N, Hurd S, Scheftel J, et al. Infections in pediatric postdiarrheal hemolytic uremic syndrome: factors associated with identifying shiga toxin-producing *Escherichia coli*. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2012 Oct;166(10):902-9. doi: 10.1001/archpediatrics.2012.471. PubMed PMID: 22869280.
11. Кучеренко НП, Медведева ВВ, Тычинская ТЛ. Особенности клинического течения инфекционного мононуклеоза у детей на современном этапе. Медико-соціальні проблеми сім'ї. 2012;17(3-4):102-4.
12. Rickinson AB. Co-infections, inflammation and oncogenesis: future directions for EBV research. *Semin Cancer Biol*. 2014 Jun;26:99-115. doi: 10.1016/j.semcancer.2014.04.004. PubMed PMID: 24751797.
13. Cardenas-Mondragon MG, Carreon-Talavera R, Camorlinga-Ponce M, Gomez-Delgado A, Torres J, Fuentes-Pananá EM. Epstein Barr virus and *Helicobacter pylori* co-infection are positively associated with severe gastritis in pediatric patients. *PLoS One*. 2013;8(4):e62850. doi: 10.1371/journal.pone.0062850. PubMed PMID: 23638154; PubMed Central PMCID: PMC3634751.
14. Крамарев СА, Выговская ОВ. Эпштейна-Барр вирусная инфекция у детей. Актуальная инфектология. 2013;(1):73-8.
15. Дуда ОК, Колесник РО. Гостра EBV-інфекція у дорослих. Актуальная инфектология. 2014;(4):15-21.
16. Cesarman E. Gammaherpesviruses and lymphoproliferative disorders. *Annu Rev Pathol*. 2014;9:349-72. doi: 10.1146/annurev-pathol-012513-104656. PubMed PMID: 24111911.
17. Roschewski M, Wilson WH. EBV-associated lymphomas in adults. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2012 Mar;25(1):75-89. doi: 10.1016/j.beha.2012.01.005. PubMed PMID: 22409825; PubMed Central PMCID: PMC3305910.

18. Michelow P, Wright C, Pantanowitz L. A review of the cytomorphology of Epstein-Barr virus-associated malignancies. *Acta Cytol.* 2012;56(1):1-14. doi: 10.1159/000334235. PubMed PMID: 22236740.
19. Бабик РК. Цитокиновый статус детей при сочетанных вирусных кишечных и герпетических инфекциях. *Вестник Уральской медицинской академической науки.* 2011;(1-2):93-4.
20. Маркова ДО, Ревна МО, Насыров РА. Цитомегаловирусная инфекция у детей с воспалительными заболеваниями кишечника. *Вопросы практической педиатрии.* 2012;7(6):66-70.
21. Павленко ОА, Щербак ВА. Роль вируса Эпштейна-Барра в патологии верхних отделов пищеварительного тракта у детей. *Дальневосточный медицинский журнал.* 2009;(3):53-5.
22. Мазанкова ЛН, Яковлева ГЮ, Ардатская МД. Ротавирусная инфекция у детей раннего возраста: обоснование пробиотической терапии. *Детские инфекции.* 2011;10(2):52-6.
23. Beutin L, Martin A. Outbreak of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC) O104: H4 infection in Germany causes a paradigm shift with regard to human pathogenicity of STEC strains. *J Food Prot.* 2012 Feb;75(2):408-18. doi: 10.4315/0362-028X.JFP-11-452. PubMed PMID: 22289607.
24. Perkins DJ, Rajaiah R, Tennant SM, Ramachandran G, Higginson EE, Dyson TN, Vogel SN. *Salmonella typhimurium* co-opts the host type I IFN system to restrict macrophage innate immune transcriptional responses selectively. *J Immunol.* 2015 Sep;195(5):2461-71. doi: 10.4049/jimmunol.1500105. PubMed PMID: 26202980; PubMed Central PMCID: PMC4546913.
25. Fischer TK, Viboud C, Parashar U, Malek M, Steiner C, Glass R, Simonsen L. Hospitalizations and deaths from diarrhea and rotavirus among children <5 years of age in the United States, 1993-2003. *J Infect Dis.* 2007 Apr 15; 195(8):1117-25. PubMed PMID: 17357047.

26. Okeke IN. Diarrheogenic *Escherichia coli* in sub-Saharan Africa: status, uncertainties and necessities. *J Infect Dev Ctries*. 2009 Nov 27;3(11):817-42. PubMed PMID: 20061678.
27. Скворцов ВВ, Пащенко ИМ, Меднова ДА. Актуальные вопросы диагностики и лечения дисбиоза кишечника. *Медицинский совет*. 2015;(11):46-8.
28. Степанян МЮ, Комарова ЕВ. Дисбиоз кишечника у детей раннего возраста и возможности его коррекции. *Педиатрическая фармакология*. 2016;13(6):592-6.
29. Иванова ЕИ, Попкова СМ, Джигоев ЮП, Ракова ЕБ. Выявление генов патогенности, кодирующих способность к токсинообразованию, у штаммов *ESCHERICHIA COLI*, выделенных из кишечного биотопа детей. *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН*. 2013;(2-2):111-4.
30. Шаркова ВА, Лайман ЕФ. Генетические маркеры патогенности и антибиотикорезистентности штаммов *S. epidermidis* и *S. aureus*, изолированных из различных биотопов. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2013;(3):28-31.
31. Cho SH, Kim JB, Park YB, Park MS, Chae HS, Lee HK. A case of a shiga toxin producing *Escherichia coli*. *Yonsei Med J*. 2011 Nov;52(6):1039-43. doi: 10.3349/ymj.2011.52.6.1039. PubMed PMID: 22028174; PubMed Central PMCID: PMC3220258.
32. Gyles CL. Shiga toxin-producing *Escherichia coli*: an overview. *J Anim Sci*. 2007 Mar;85(13 Suppl):E45-62. PubMed PMID: 17085726.
33. Lee MS, Koo S, Jeong DG, Tesh VL. Shiga toxins as multi-functional proteins: Induction of host cellular stress responses, role in pathogenesis and therapeutic applications. *Toxins (Basel)*. 2016 Mar 17;8(3). doi: 10.3390/toxins8030077. PubMed PMID: 26999205; PMCID: PMC4810222.
34. Smith JL, Fratamico PM, Gunther NW. Shiga toxin-producing *Escherichia coli*. *Adv Appl Microbiol*. 2014;86:145-97. doi: 10.1016/B978-0-12-800262-9.00003-2. PubMed PMID: 24377855.
35. Cote R, Katani R, Moreau MR, Kudva IT, Arthur TM, DebRoy C, et al. Comparative analysis of super-shedder strains of *Escherichia coli* O157: H7 reveals

- distinctive genomic features and a strongly aggregative adherent phenotype on bovine rectoanal junction squamous epithelial cells. *PLoS One*. 2015 Feb 9;10(2):e0116743. doi: 10.1371/journal.pone.0116743. PubMed PMID: 25664460; PubMed Central PMCID: PMC4321836.
36. Holmes A, Allison L, Ward M, Dallman TJ, Clark R, Fawkes A, et al. Utility of whole-genome sequencing of *Escherichia coli* O157 for outbreak detection and epidemiological surveillance. *J Clin Microbiol*. 2015 Nov;53(11):3565-73. doi: 10.1128/JCM.01066-15. PubMed PMID: 26354815; PubMed Central PMCID: PMC4609728.
37. Шабанова НА, Бондаренко ВМ. Различия по набору генов патогенности у штаммов *Escherichia coli*, продуцирующих шига-подобные токсины. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2009;(5):4-8.
38. Adams NL, Byrne L, Smith GA, Elson R, Harris JP, Salmon R, et al. Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli* O157, England and Wales, 1983-2012. *Emerg Infect Dis*. 2016 Apr;22(4):590-7. doi: [10.3201/eid2204.151485]. PubMed PMCID: PMC4806951; PubMed PMID: 26982243.
39. Santona S, Diaz N, Fiori PL, Francisco M, Sidat M, Cappuccinelli P, et al. Genotypic and phenotypic features of enteropathogenic *Escherichia coli* isolated in industrialized and developing countries. *J Infect Dev Ctries*. 2013 Mar 14;7(3):214-9. doi: 10.3855/jidc.3054. PubMed PMID: 23492999.
40. Cepeda-Molero M, Berger CN, Walsham ADS, Ellis SJ, Wemyss-Holden S, Schüller S, et al. Attaching and effacing (A/E) lesion formation by enteropathogenic *E. coli* on human intestinal mucosa is dependent on non-LEE effectors. *PLoS Pathog*. 2017 Oct 30;13(10):e1006706. doi: 10.1371/journal.ppat.1006706. PubMed PMID: 29084270; PubMed Central PMCID: PMC5685641.
41. Ochoa TJ, Contreras CA. Enteropathogenic *E. coli* (EPEC) infection in children. *Curr Opin Infect Dis*. 2011 Oct;24(5):478-83. doi: 10.1097/QCO.0b013e32834a8b8b. PubMed PMID: 21857511; PubMed Central PMCID: PMC3277943.

42. Lanata CF, Fischer-Walker CL, Olascoaga AC, Torres CX, Aryee MJ, Black RE. Global causes of diarrheal disease mortality in children <5 years of age: a systematic review. *PLoS One*. 2013 Sep 4;8(9):e72788. doi: 10.1371/journal.pone.0072788. PubMed PMID: 24023773; PubMed Central PMCID: PMC3762858.
43. Dias RC, Dos Santos BC, Dos Santos LF, Vieira MA, Yamatogi RS, Mondelli AL, et al. Diarrheagenic *Escherichia coli* pathotypes investigation revealed atypical enteropathogenic *E. coli* as putative emerging diarrheal agents in children living in Botucatu, São Paulo State, Brazil. *APMIS*. 2016;124(4):299-308. doi: 10.1111/apm.12501. PubMed PMID: 26752102.
44. Zheng S, Yu F, Chen X, Cui D, Cheng Y, Xie G, et al. Enteropathogens in children less than 5 years of age with acute diarrhea: a 5-year surveillance study in the southeast coast of China. *BMC Infect Dis*. 2016;16:434. doi: [10.1186/s12879-016-1760-3]. PubMed PMCID: PMC4992557 PMID: 27544130.
45. Foster MA, Iqbal J, Zhang C, McHenry R, Cleveland BE, Romero-Herazo Y, et al. Enteropathogenic and enteroaggregative *E. Coli* in stools of children with acute gastroenteritis in Davidson County, Tennessee. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2015 Nov;83(3):319-24. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2015.07.016. PubMed PMID: 26298817; PubMed Central PMCID: PMC4618545.
46. Vidal RM, Chamorro NL, Girón JA. Enterotoxigenic *Escherichia coli*. In: Torreos AG, editor. *Escherichia coli in the Americas*. Springer; 2016. p. 1-26.
47. Madhavan TP, Sakellaris H. Colonization factors of enterotoxigenic *Escherichia coli*. *Adv Appl Microbiol*. 2015;90:155-97. doi: 10.1016/bs.aambs.2014.09.003. PubMed PMID: 25596032.
48. Luo Q, Kumar P, Vickers TJ, Sheikh A, Lewis WG, Rasko DA, et al. Enterotoxigenic *Escherichia coli* secretes a highly conserved mucin-degrading metalloprotease to effectively engage intestinal epithelial cells. *Infect Immun*. 2014 Feb;82(2):509-21. doi: 10.1128/IAI.01106-13. PubMed PMID: 24478067; PubMed Central PMCID: PMC3911403.
49. Leitner DR, Lichtenegger S, Temel P, Zingl FG, Ratzberger D, Roier S, et al. A combined vaccine approach against *Vibrio cholerae* and ETEC based on outer

- membrane vesicles. *Front Microbiol.* 2015 Aug 11;6:823. doi: 10.3389/fmicb.2015.00823. PubMed PMID: 26322032; PubMed Central PMCID: PMC4531250.
50. Zhang W, Sack DA. Current progress in developing subunit vaccines against enterotoxigenic *Escherichia coli*-associated diarrhea. *Clin Vaccine Immunol* 2015;22(9):983-91. doi: 10.1128/CVI.00224-15. PubMed PMID: 26135975; PubMed Central PMCID: PMC4550667.
51. Escher M, Scavia G, Morabito S, Tozzoli R, Maugliani A, Cantoni S, et al. A severe foodborne outbreak of diarrhoea linked to a canteen in Italy caused by enteroinvasive *Escherichia coli*, an uncommon agent. *Epidemiol Infect.* 2014 Dec;142(12):2559-66. doi: 10.1017/S0950268814000181. PubMed PMID: 24534429.
52. Newitt S, MacGregor V, Robbins V, Bayliss L, Chattaway MA, Dallman T, et al. Two linked enteroinvasive *Escherichia coli* outbreaks, Nottingham, UK, June 2014. *Emerg Infect Dis.* 2016 Jul;22(7):1178-84. doi: [10.3201/eid2207.152080]. PubMed PMCID: PMC4918187; Pubmed PMID: 27314432.
53. Sanchez-Villamil J, Tapia-Pastrana G, Navarro-Garcia F. Pathogenic lifestyles of *E. coli* pathotypes in a standardized epithelial cell model influence inflammatory signaling pathways and cytokines secretion. *Front Cell Infect Microbiol.* 2016 Oct 7;6:120. PubMed PMID: 27774437; PubMed Central PMCID: PMC5054702.
54. Alikhani MY, Sedighi I, Zamani A, Aslani MM, Sadrosadat T. Incidence of diarrhoeagenic *Escherichia coli* isolated from young children with diarrhoea in the west of Iran. *Acta Microbiol Immunol Hung.* 2012 Sep;59(3):367-74. doi: 10.1556/AMicr.59.2012.3.7. PubMed PMID: 22982640.
55. Farthing M, Salam MA, Lindberg G, Dite P, Khalif I, Salazar-Lindo E, et al. WGO. Acute diarrhea in adults and children: a global perspective. *J Clin Gastroenterol.* 2013 Jan;47(1):12-20. doi: 10.1097/MCG.0b013e31826df662. PubMed PMID: 23222211.

56. Nguyen Y, Sperandio V. Enterohemorrhagic E. Coli (EHEC) pathogenesis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2012;2:90. doi [10.3389/fcimb.2012.00090]. PubMed PMID: PMC3417627; PubMed PMID: 22919681.
57. Lewis SB, Cook V, Tighe R, Schüller S. Enterohemorrhagic Escherichia coli colonization of human colonic epithelium in vitro and ex vivo. *Infect Immun.* 2015 Mar;83(3):942-9. doi: 10.1128/IAI.02928-14. PubMed PMID: 25534942; PubMed Central PMCID: PMC4333473.
58. Goldwater PN, Bettelheim KA. Treatment of enterohemorrhagic Escherichia coli (EHEC) infection and hemolytic uremic syndrome (HUS). *BMC Med.* 2012;10:12. doi: [10.1186/1741-7015-10-12]. PubMed PMID: PMC3286370; PubMed PMID: 22300510.
59. Gómez-Duarte OG, Arzuza O, Urbina D, Bai J, Guerra J, Montes O, et al. Detection of Escherichia coli enteropathogens by multiplex polymerase chain reaction from children's diarrheal stools in two Caribbean-Colombian cities. *Foodborne Pathog Dis.* 2010 Feb;7(2):199-206. doi: 10.1089/fpd.2009.0355. PubMed PMID: 19839760; PubMed Central PMCID: PMC2904504.
60. Canizalez-Roman A, Flores-Villasenor HM, Gonzalez-Nunez E, Velazquez-Roman J, Vidal JE, et al. Surveillance of Diarrheagenic Escherichia Coli strains isolated from diarrhea cases from children, adults and elderly at northwest of Mexico. *Front Microbiol.* 2016;7:1924. doi: [10.3389/fmicb.2016.01924]. PubMed PMID: PMC5127799; PubMed PMID: 27965648.
61. Бехтерева МК, Скрипченко НВ, редакторы. Диетотерапия острых кишечных инфекций у детей: медицинское пособие. СанктПетербург; 2014. 36 с. (Российский вестник перинатологии и педиатрии, Прил. 5, 2014)
62. Про затвердження протоколів діагностики та лікування інфекційних хвороб у дітей [Інтернет]. Наказ МОЗ України від 09.07.2004 р. № 354. Київ: МОЗ України; 2004 [цитовано 2018 Жовт. 26]. Доступно на: http://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20040709_354.html.
63. Бехтерева МК, Волохова ОА, Вахнина АВ. Антибактериальная терапия инфекционных диарей у детей. *Лечащий врач.* 2013;8:31-5.

64. Gauss A, Rosenstiel S, Schnitzler P, Hinz U, Rehlen T, Kadmon M, et al. Intestinal cytomegalovirus infection in patients hospitalized for exacerbation of inflammatory bowel disease: a 10-year tertiary referral center experience. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015 Jun;27(6):712-20. doi: 10.1097/MEG.0000000000000361. PubMed PMID: 25919654.
65. Шкарин ВВ, Саперкин НВ. Эпидемиологические особенности сочетанных оппортунистических инфекций (обзор). *Медицинский альманах*. 2017;(4):22-8.
66. Крамарь ЛВ, Карпухина ОА, Арова АА. Клинико-иммунологическая характеристика мононуклеозо-подобного синдрома у детей. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2012;(1):88-90.
67. Cordeiro A, Machado AI, Borges A, Alves MJ, Frade MJ. Burkitt's lymphoma related to Epstein-Barr virus infection during pregnancy. *Arch Gynecol Obstet*. 2009 Aug;280(2):297-300. doi: 10.1007/s00404-008-0873-3. PubMed PMID: 19107501.
68. Navarro WH, Kaplan LD. AIDS-related lymphoproliferative disease. *Blood*. 2006 Jan 1;107(1):13-20. PubMed PMID: 16099881.
69. Rostgaard K, Wohlfahrt J, Hjalgrim H. A genetic basis for infectious mononucleosis: evidence from a family study of hospitalized cases in Denmark. *Clin Infect Dis*. 2014 Jun;58(12):1684-9. doi: 10.1093/cid/ciu204. PubMed PMID: 24696238.
70. Rostgaard K, Wohlfahrt J, Hjalgrim H. A genetic basis for infectious mononucleosis: evidence from a family study of hospitalized cases in Denmark. *Clin Infect Dis*. 2014 Jun;58(12):1684-9. doi: 10.1093/cid/ciu204. PubMed PMID: 24696238.
71. Balfour NH Jr. Progress, prospects, and problems in Epstein-Barr virus vaccine development. *Curr Opin Virol*. 2014 Jun;6:1-5. doi: 10.1016/j.coviro.2014.02.005. PubMed PMID: 24632197; PubMed Central PMCID: PMC4072744.
72. Мартынова ГП, Богвилене ЯА, Искра ИП, Строганова МА, Гура ОА, Соколова ОА. Клинико-лабораторная характеристика инфекционного мононуклеоза у детей. *Лечение и профилактика*. 2015;(4):29-35.
73. Антонова МВ, Кашуба ЭА, Дроздова ТГ, Любимцева ОА, Ханипова ЛВ, Огошкова НВ, Чехова ЮС. Сравнительная характеристика клинического течения и лабораторных данных первичной Эпштейн-Барр вирусной инфекции

- и ее реактивации у детей различных возрастных групп. Вестник Совета молодых учёных и специалистов Челябинской области. 2016;2(3):19-24.
74. Леженко ГО, Усачова ОВ, Сіліна ЄА, Пахольчук ТМ. Інфекційний мононуклеоз у дітей: клініко-імунологічна характеристика. Актуальна інфектологія. 2013;(1):56-60.
75. Головкова НФ, Молочный ВП, Гладких РА. Клинические особенности инфекционного мононуклеоза у детей на современном этапе. Дальневосточный журнал инфекционной патологии. 2012;(21):56-9.
76. Боярская ЛН, Герасимчук ТС, Котлова ЮВ, Давыдова АГ. Иммунологические и биохимические изменения у детей раннего возраста, инфицированных цитомегаловирусом, с рекуррентным течением респираторных инфекций. Запорожский медицинский журнал. 2014;(4):37-40.
77. Любошенко ТМ. Сравнительная оценка клинико-иммунологических показателей больных с цитомегаловирусной и вызванной вирусом Эпштейна-Барр инфекциями. Фундаментальные исследования. 2014;(7-5):988-92.
78. Красницкая АС, Боровская НА. Иммунологические аспекты хронического тонзиллита, ассоциированного с вирусом Эпштейн-Барр. Фундаментальные исследования. 2012;(4-2):299-305.
79. Гусакова НВ, Новикова ИА. Функциональный статус нейтрофилов у пациентов с хроническими рецидивирующими инфекциями различной этиологии. Проблемы здоровья и экологии. 2016;(4):48-53.
80. Манкевич РН, Свистунова МА. Клинико-лабораторные показатели и терапия инфекционного мононуклеоза у детей. Здоровоохранение (Минск). 2015;(11):9-13.
81. Тюняева НО, Софронова ЛВ. Инфекционный мононуклеоз: этиологические факторы, проблемы диагностики и лечения (научный обзор). Вестник новых медицинских технологий. 2014;21(3):184-90.
82. Stenken JA, Poschenrieder AJ. Bioanalytical chemistry of cytokines – a review. Anal Chim Acta. 2015 Jan 1;853:95-115. doi: 10.1016/j.aca.2014.10.009. PubMed PMID: 25467452; PubMed Central PMCID: PMC4717841.

83. Rider P, Carmi Y, Voronov E, Apte RN. Interleukin-1 α . *Semin Immunol.* 2013;25:430-8. doi: 10.1016/j.smim.2013.10.005. PubMed PMID: 24183701.
84. Конорев МР, Коневалова НЮ. Современные представления об иммунной системе ассоциированной со слизистой оболочкой кишечника. *Имунопатология, аллергология, инфектология.* 2010;2:40-46.
85. Sims JE, Smith DE. The IL-1 family: regulators of immunity. *Nat Rev Immunol.* 2010;10:89-102. doi: 10.1038/nri2691. PubMed PMID: 20081871.
86. Dagvadorj J, Shimada K, Chen S, Jones HD, Tumurkhuu G, Zhang W, et al. Lipopolysaccharide induces alveolar macrophage necrosis via CD14 and the P2X7 receptor leading to interleukin-1 α release. *Immunity.* 2015;42:640-53. doi: 10.1016/j.immuni.2015.03.007. PubMed PMID: 25862090; PubMed Central PMCID: PMC4423803.
87. Garlanda C, Dinarello CA, Mantovani A. The interleukin-1 family: back to the future. *Immunity.* 2013 Dec;39:1003-18. doi: 10.1016/j.immuni.2013.11.010. PubMed PMID: 24332029; PubMed Central PMCID: PMC3933951.
88. Vigne S, Palmer G, Martin P, Lamacchia C, Strebel D, Rodriguez E, et al. IL-36 signaling amplifies Th1 responses by enhancing proliferation and Th1 polarization of naive CD4⁺ T cells. *Blood.* 2012;120:3478-87. doi: 10.1182/blood-2012-06-439026. PubMed PMID: 22968459.
89. Ślebioda TJ, Kmiec Z. Tumour necrosis factor superfamily members in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Mediators Inflamm.* 2014;2014:325129. doi: 10.1155/2014/325129. PubMed PMID: 25045210; PubMed Central PMCID: PMC4087264.
90. Xia Y, Stadler D, Lucifora J, Reisinger F, Webb D, Hösel M, et al. Interferon- γ and Tumor Necrosis Factor- α Produced by T Cells Reduce the HBV Persistence Form, cccDNA, Without Cytolysis. *Gastroenterology.* 2016 Jan;150(1):194-205. doi: 10.1053/j.gastro.2015.09.026. PubMed PMID: 26416327.
91. Olmos G, Lladó J. Tumor necrosis factor alpha: a link between neuroinflammation and excitotoxicity. *Mediators Inflamm.* 2014;2014:861231. doi:

- 10.1155/2014/861231. PubMed PMID: 24966471; PubMed Central PMCID: PMC4055424.
92. Bao K, Reinhardt RL. The differential expression of IL-4 and IL-13 and its impact on type-2 immunity. *Cytokine*. 2015 Sep;75(1):25-37. doi: 10.1016/j.cyto.2015.05.008. PubMed PMID: 26073683; PubMed Central PMCID: PMC5118948.
93. Zhu J. T helper 2 (Th2) cell differentiation, type 2 innate lymphoid cell (ILC2) development and regulation of interleukin-4 (IL-4) and IL-13 production. *Cytokine*. 2015 Sep;75(1):14-24. doi: 10.1016/j.cyto.2015.05.010. PubMed PMID: 26044597; PubMed Central PMCID: PMC4532589.
94. Hao J, Hu Y, Li Y, Zhou Q, Lv X. Involvement of JNK signaling in IL4-induced M2 macrophage polarization. *Exp Cell Res*. 2017 Aug 15;357(2):155-162. doi: 10.1016/j.yexcr.2017.05.010. PubMed PMID: 28501460.
95. Kiniwa T, Enomoto Y, Terazawa N, Omi A, Miyata N, Ishiwata K, Miyajima A. NK cells activated by Interleukin-4 in cooperation with Interleukin-15 exhibit distinctive characteristics. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016 Sep 6;113(36):10139-44. doi: 10.1073/pnas.1600112113. PubMed PMID: 27551096; PubMed Central PMCID: PMC5018748.
96. Gao Y, Xu B, Zhang P, He Y, Liang X, Liu J, Li J. TNF- α Regulates Mast Cell Functions by Inhibiting Cell Degranulation. *Cell Physiol Biochem*. 2017;44(2):751-62. doi: 10.1159/000485288. PubMed PMID: 29169157.
97. Бычкова НВ, Синельникова НА, Чиненова ЛВ, Калинина НМ. CD3+CD294+ лимфоциты как маркеры ТХ2 и ТС2 иммунного ответа. *Медицинская иммунология*. 2017;19 Спец. вып.:239-40.
98. Chen J, Lin T. [Expression of regulatory T cells and natural killer T cells in peripheral blood of children with Wilms tumor]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2016 Dec;18(12):1222-6. Chinese. PubMed PMID: 27974111.
99. McArthur MA, Chen WH, Magder L, Myron M, Levine ML, Sztejn MB, et al. Impact of CD4+ T Cell Responses on Clinical Outcome following Oral Administration of Wild-Type Enterotoxigenic *Escherichia coli* in Humans. *PLoS*

- neglected tropical diseases. 2017;11(1):e0005291. doi: [10.1371/journal.pntd.0005291]. PubMed PMID: 28103236; PubMed Central PMCID: PMC5283752.
100. MacLeod M, Clambey E, Kappler J, Marrack P. CD4 memory T cells: What are they and what can they do? *Semin Immunol.* 2009 Apr;21(2):53-61. doi: 10.1016/j.smim.2009.02.006. PubMed PMID: 19269850; PubMed Central PMCID: PMC2679806.
101. Fresnay S, McArthur MA, Magder L, Darton TC, Jones C, Waddington CS, et al. Salmonella Typhi-specific multifunctional CD8+ T cells play a dominant role in protection from typhoid fever in humans. *J Transl Med.* 2016 Mar 1;14:62. doi: 10.1186/s12967-016-0819-7. PubMed PMID: 26928826; PubMed Central PMCID: PMC4772330.
102. Bergsbaken T, Bevan MJ. Proinflammatory microenvironments within the intestine regulate the differentiation of tissue-resident CD8+ T cells responding to infection. *Nat Immunol.* 2015 Apr;16(4):406-14. doi: 10.1038/ni.3108. PubMed PMID: 25706747; PubMed Central PMCID: PMC4368475.
103. Schenkel JM, Fraser KA, Beura LK, Pauken KE, Vezys V, Masopust D. Resident memory CD8 T cells trigger protective innate and adaptive immune responses. *Science.* 2014 Oct 3;346(6205):98-101. doi: [10.1126/science.1254536]. PubMed PMID: 25170049; NIHMSID: NIHMS691037; PubMed Central PMCID: PMC4449618.
104. Carter R, Myers R. Germinal center structure and function: lessons from CD19. *Semin Immunol.* 2008 Feb;20(1):43-8. doi: 10.1016/j.smim.2007.12.007. PubMed PMID: 18243730; PubMed Central PMCID: PMC2346595.
105. Gerbe F, Sidot E, Smyth DJ, Ohmoto M, Matsumoto I, Dardalhon V, et al. Intestinal epithelial tuft cells initiate type 2 mucosal immunity to helminth parasites. *Nature.* 2016 Jan 14;529(7585):226-30. doi: 10.1038/nature16527. PubMed PMID: 26762460.
106. Thorarinsdottir K, Camponeschi A, Cavallini N, Grimsholm O, Jacobsson L, Gjertsson I, Mårtensson IL. CD21⁻/low B cells in human blood are memory cells.

- Clin Exp Immunol. 2016 Aug;185(2):252-62. doi: 10.1111/cei.12795. PubMed PMID: 27010233; PubMed Central PMCID: PMC4955005.
107. Arredouani MS, Bhasin MK, Sage DR, Dunn LK, Gill MB, Agnani D, et al. Analysis of host gene expression changes reveals distinct roles for the cytoplasmic domain of the Epstein-Barr virus receptor/CD21 in B-cell maturation, activation, and initiation of virus infection. *J Virol*. 2014 May;88(10):5559-77. doi: 10.1128/JVI.03099-13. PubMed PMID: 24600013; PubMed Central PMCID: PMC4019091.
108. Sun M, He C, Cong Y, Liu Z. Regulatory immune cells in regulation of intestinal inflammatory response to microbiota. *Mucosal Immunol*. 2015 Sep;8(5):969-78. doi: 10.1038/mi.2015.49. PubMed PMID: 26080708; PubMed Central PMCID: PMC4540654.
109. Bignon A, Watt AP, Linterman MA. Escherichia coli heat-labile enterotoxin B limits T cells activation by Promoting immature Dendritic cells and enhancing regulatory T cell Function. *Front Immunol*. 2017 May 15;8:560. doi: 10.3389/fimmu.2017.00560. PubMed PMID: 28555139; PubMed Central PMCID: PMC5430108.
110. Сміян ОІ, Бинда ТП, Сміян КО. Сучасний погляд на клінічну картину гострих кишкових інфекцій у дітей. *Вісник СумДУ. Серія: Медицина*. 2012;(2):142-53.
111. Смирнов ИЕ. Цитокиновый профиль при бактериальной и вирусной инфекции у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2014;17(4):14-9.
112. Shale M, Schiering C, Powrie F. CD4+ T-cell subsets in intestinal inflammation. *Immunol Rev*. 2013 Mar;252(1):164-82. doi: 10.1111/imr.12039. PubMed PMID: 23405904; PubMed Central PMCID: PMC3736165.
113. Palomo J, Dietrich D, Martin P, Palmer G, Gabay C. The interleukin (IL)-1 cytokine family--Balance between agonists and antagonists in inflammatory diseases. *Cytokine*. 2015 Nov;76(1):25-37. doi: 10.1016/j.cyto.2015.06.017. PubMed PMID: 26185894.
114. Sharma R, Tesfay S, Tomson FL, Kanteti RP, Viswanathan VK, Hecht G. Balance of bacterial pro- and anti-inflammatory mediators dictates net effect of

- enteropathogenic *Escherichia coli* on intestinal epithelial cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2006 Apr;290(4):G685-94. PubMed PMID: 16322091.
- 115.Хандамирова ОО. Цитокиновый профиль у детей с воспалительными заболеваниями кишечника. *Педиатрическая фармакология*. 2008;5(6):132.
- 116.Жеребцова НЮ, Валишин ДА, Мавзютов АР. Провоспалительные цитокины при острых кишечных инфекциях, вызванных энтеробактериями.у детей. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2007;(3):48-52.
- 117.Тагирова ЗГ, Ахмедов ДР, Амирова ДМ. Показатели провоспалительных цитокинов у больных шигеллезами. *Инфекционные болезни*. 2010;8(1):55-7.
- 118.Гюлазян НМ, Белая ОФ, Малов ВА, Пак СГ. Изменения профиля некоторых цитокинов при различных вариантах течения острых кишечных инфекций. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2008;(2):40-4.
- 119.Кузнецова ЛВ, Бабаджан ВД, Харченко НВ, Лисяний МІ, Прилуцький ОС, Гарник ТП, та ін. Імунологія: національний підручник. Київ: Меркьюрі-Поділля; 2013. 564 с.
- 120.de Barros IB, Malvezzi H, Gueuvoghlianian-Silva BY, Piccinato CA, Rizzo LV, Podgaec S. What do we know about regulatory T cells and endometriosis? A systematic review. *J Reprod Immunol*. 2017 Apr;120:48-55. doi: 10.1016/j.jri.2017.04.003. PubMed PMID: 28463710.
- 121.Борисова ЕЮ, Лаврова АЕ. Клинико-иммунологические особенности заболеваний желудочно-кишечного тракта на фоне пищевой аллергии у детей младшего возраста. *Врач-аспирант*. 2013;58(3):146-55.
- 122.Trbojević Akmačić I, Ventham NT, Theodoratou E, Vučković F, Kennedy NA, Krištić J, et al. Inflammatory bowel disease associates with proinflammatory potential of the immunoglobulin G glycome. *Inflamm Bowel Dis*. 2015 Jun;21(6):1237-47. doi: 10.1097/MIB.0000000000000372. PubMed PMID: 25895110; PubMed Central PMCID: PMC4450892.
- 123.Щеплягина ЛА, Круглова ИВ, Перцева ВА. Секреторный иммунитет кишечника у детей раннего возраста. *Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum*. 2011;(3):9-11.

124. Кузнецов АВ. Иммуноглобулин А у детей, современные представления о его противовоспалительных и провоспалительных эффекторных функциях. Фундаментальные исследования [Интернет]. 2012 [цитировано 2018 Нояб. 1];2:198-203. Доступно на: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=29427>.
125. Коротина ОЛ, Генералов ИИ. Нейтрофильные внеклеточные ловушки: механизмы образования и функции. Иммунология, аллергология, инфектология. 2012;(4):23-32.
126. Гусакова НВ, Новикова ИА. Нейтрофильные экстрацеллюлярные сети: биологическая роль, методы определения. Лабораторная диагностика. Восточная Европа. 2014;(1):96-103.
127. Нестерова ИВ, Колесникова НВ, Чудилова ГА, Ломтатидзе ЛВ, Ковалева СВ, Евглевский АА, Нгуен ТЗЛ. Новый взгляд на нейтрофильные гранулоциты: переосмысление старых догм. Ч. 2. Инфекция и иммунитет. 2018;8(1):7-18.
128. Плехова НГ, Кондрашова НМ, Невзорова ВА, Сомова ЛМ. Оптимизация критериев диагностики функционального состояния клеток врожденного иммунитета. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2015;(7-2):251-5.
129. Салимзянова ТЕ. Переваривающая активность фагоцитов как критерий неспецифической реактивности организма. Современные научные исследования и разработки. 2016;(7):480-2.
130. Воробьева ОВ. Функциональная активность нейтрофилов у недоношенных новорожденных с некротизирующим энтероколитом и бактериальной инфекцией. Запорожский медицинский журнал. 2008;(5):17-8.
131. Боярская ЛН, Герасимчук ТС, Котлова ЮВ, Давыдова АГ. Иммунологические и биохимические изменения у детей раннего возраста, инфицированных цитомегаловирусом, с рекуррентным течением респираторных инфекций. Запорожский медицинский журнал. 2014;(4):37-40.

132. Муртазина ГХ, Фазылов ВХ, Иванов АВ. Функционально-метаболическая активность нейтрофилов у больных острыми кишечными инфекциями и влияние на неё селимакцида. Казанский медицинский журнал. 2014;(6):929-34.
133. Шабунин СВ, Шахов АГ, Сашнина ЛЮ, Востроилова ГА, Черницкий АЕ. Функциональная активность нейтрофилов и состояние системы оксида азота у белых крыс при экспериментальном Т-2 токсикозе и сальмонеллезе. Ветеринария Кубани. 2017;(1):20-3.
134. Любошенко ТМ. Сравнительная оценка клинико-иммунологических показателей больных с цитомегаловирусной и вызванной вирусом Эпштейна-Барр инфекциями. Фундаментальные исследования. 2014;(7):988-92.
135. Харитоновна ЛА, Исрафилова ОЕ. Принципы этиотропной и патогенетической терапии острых респираторных вирусных инфекций у часто болеющих детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2015;60(5):143-8.
136. Иванова ЛА. Диагностическое значение клинико-параклинических показателей в верификации бактериальных пневмоний у детей грудного возраста. The Unity of Science: International Scientific Periodical Journal. 2015(1-2):134-6.
137. Клименко ТМ, Воробьева ОВ, Герасимов ИГ. Тест восстановления нейтрофилами нитросинего тетразолия в диагностике некротизирующего энтероколита у недоношенных новорожденных. Здоровье ребенка. 2008;(3):104-7.
138. Цыганенко АЯ, Павленко НВ, Минухин ВВ, Габишева, ЛС, Мишина ММ. Современные методы лабораторной диагностики инфекционных заболеваний. Цыганенко АЯ, редактор. Харьков: Торнадо; 2004. 88 с.
139. Гублер ЕВ, Генкин АА. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях. Москва: Медицина; 1973. 141 с.
140. Зосимов АМ, Голік ВП. Дисертаційні помилки (медицина). Харків: Торнадо; 2003. 199 с.

141. Ольховський ЄС, Кузнєцов СВ. Особливості клінічного перебігу ешерихіозу у дітей, інфікованих вірусом Епштейна-Барр. Експериментальна і клінічна медицина. 2016. № 4(73). С. 73-77.
142. Ольховський ЄС. Перебіг ешерихіозу у дітей, інфікованих вірусом Епштейн-Барра. Міжвузівська конференція молодих учених і студентів «Медицина третього тисячоліття» 16 січня 2016 р., Харків. С. 296-297.
143. Ольховський ЄС. Клініко-інструментальні особливості ешерихіозу у дітей, інфікованих вірусом Епштейна-Барр. Всеукраїнський медичний журнал молодих вчених «ХИСТ 2016», 2016 р., Випуск 18. Чернівці. С. 420.
144. Ольховський ЄС, Кузнєцов СВ. Клінічні прояви ешерихіозу у дітей, інфікованих вірусом Епштейна-Барр. Матеріали української науково-практичної конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю «Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією» 18 березня 2016 р., Харків. 2016. С. 111-112.
145. Olkhovskyi ES. Structural and functional condition of liver of children with Escherichiosis infected by Epstein-Barr virus. Збірник тез доповідей IV Міжнародної науково-практичної конференції студентів і молодих учених «Актуальні питання теоретичної та практичної медицини», 21-22 квітня 2016 р., м. Суми. 2016. С. 217.
146. Ольховський ЄС. Особливості перебігу ешерихіозу у дітей у віковому аспекті. Матеріали XX Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених, 25-27 квітня 2016 р., Тернопіль. Укрмедкнига. 2016. С. 124-125.
147. Ольховский ЕС, Кузнєцов СВ. Значение выходного фона детей в формировании клинической картины эшерихиоза и терапия больных. Антибиотикотерапія в XXI сторіччі: проблеми та досягнення: матеріали науково-практичної конференції за участю міжнародних спеціалістів в рамках реалізації глобальної кампанії ВОЗ «Антибіотики: використовуйте обережно!» та Другого Всесвітнього тижня правильного застосування антибіотиків, 23 листопада 2016 р., м. Харків. 2016. С. 121-122.

148. Ольховська ОМ, Кузнецов СВ, Кухар ДІ, Ольховський ЄС. Епідеміологічні особливості та клінічні прояви ешерихіозу у дітей Харківського регіону. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції інфекціоністів III пленуму ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів», 29-30 вересня 2016 р., м. Вінниця. ТДМУ Укрмедкнига. 2016. С. 118-120.
149. Ольховський ЄС, Кузнецов СВ. Структурно-функціональний стан печінки дітей, хворих на ешерихіоз на тлі активної Епштейна-Барр вірусної інфекції. «Коморбідні стани - міждисциплінарна проблема» : матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю 19 травня 2017 р., м. Харків. 2017. С. 107-108.
150. Ольховський ЄС, Кузнецов СВ, Ольховська ОМ. Вплив Епштейна-Барр вірусної інфекції на перебіг ешерихіозу у дітей. Епідеміологічні та клінічні ускладнення інфекційних і паразитарних хвороб у сучасних умовах : матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції інфекціоністів і пленуму ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів» 5-6 жовтня 2017 р., м. Житомир. ТДМУ Укрмедкнига. 2017. С. 114-116.
151. Ольховський ЄС. Эшерихиоз у детей на фоне Эпштейна-Барр вирусной инфекции. Проблемы сьогодення в педіатрії. Матеріали II науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю 9 лютого 2017 р., м. Харків. 2017. С. 51.
152. Ольховський ЄС, Кузнецов СВ. Реакция цитокинов крови детей, инфицированных вирусом Эпштейна-Барр, при эшерихиозе. Вестник Кыргызской государственной медицинской академии им. И. К. Ахунбаева. 2017. № 5. С. 176-180.
153. Olkhovskyi Y. Імунна відповідь хворих на ешерихіоз дітей, інфікованих вірусом Епштейна-Барр. Scientific Journal «ScienceRise: Medical Science». 2018. № 2 (22). С. 19-24.
154. Штро АА, Слита АВ, Карпинская ЛА, Галочкина АВ, Зарубаев ВВ. Активность интерферона в комбинации с антиоксидантами против ДНК- и РНК-содержащих вирусов человека. Лечащий врач. 2012;(10):52.

- 155.Майданник ВГ. Пробиотики: перспективы применения в детском возрасте. Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии. 2013;4(3):62-80.
- 156.Смирнов АВ, Чуелов СБ, Россина АЛ. Современное представление о гепатитах, вызванных вирусами семейства герпеса. Детские инфекции. 2008;(3):3-13.
- 157.Ходак ЛА, Браилко ВИ. Синтропия при ВЭБ-инфекции у детей. Здоров'я дитини. 2015;(4):56-9.
- 158.Ольховська ОН, Кузнєцов СВ, Ольховський ЄС, Піддубна МА. Аналіз взаємозв'язків лабораторних показників з клінічними симптомами ешерихіозу у дітей. «Фармацевтична наука та практика: проблеми, досягнення, перспективи розвитку» : Матеріали І Науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю, 24-25 березня 2016 р., м. Харків. – Харків НфаУ, 2016. С. 291-292.
- 159.Olkhovskiy YS., Kuznetsov SV. Improvement of therapy for Escherichiosis in children infected with Epstein-Barr virus. Здоров'я дитини: дитяча гастроентерологія та нутриціологія. 2017. Темат. вип. № 2 (12). С. 292-296.
160. Olkhovskiy YS. Ways to improve the therapy of Escherichiosis in children infected with Epstein-Barr virus. Клінічна фармація. 2017. № 4 (21). С. 59-63.
161. Ольховський ЄС. Удосконалення терапії хворих на ешерихіоз дітей, інфікованих вірусом Епштейна-Барр. Інновації в дитячій гастроентерології та нутриціології в практиці дитячого та сімейного лікаря. Матеріали міжрегіональної науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої пам'яті проф. Ю. В. Белоусова, 20–21 жовтня 2016 р., Харків. ХМАПО, 2016. С. 45.
162. Ольховський ЄС, Мішин ЮМ. Шляхи оптимізації терапії хворих на ешерихіоз дітей з супутньою Епштейна-Барр вірусною інфекцією. Проблеми сьогодення в педіатрії : Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених із міжнародною участю 16 березня 2016 р., м. Харків – Харківська медична академія післядипломної освіти. Харків, 2016. С. 48-49.

163. Спосіб лікування дітей раннього віку, хворих на ешерихіоз та інфікованих вірусом Епштейна-Барр / Є. С. Ольховський, С. В. Кузнецов // Пат. и 201711256, МПК (2018) А61К31//00. № 116935; Заявл. 17.11.2017; Опубл. 26.02.18, Бюл. № 4. – 4 с.
164. Спосіб лікування дітей, хворих на ешерихіоз та інфікованих вірусом Епштейна-Барр / С. В. Кузнецов, Є. С. Ольховський // Інформаційний лист № 158 – 2018. Випуск 13 з проблеми «Інфекційні та паразитарні хвороби». Київ. 2018. - 2 с.
165. Farthing M, Salam MA, Lindberg G, Dite P, Khalif I, Salazar-Lindo E, et al. WGO. Acute diarrhea in adults and children: a global perspective. *J Clin Gastroenterol.* 2013 Jan;47(1):12-20. doi: 10.1097/MCG.0b013e31826df662. PubMed PMID: 23222211.
166. The top 10 causes of death [Internet]. Geneva: World Health Organization (WHO). [Updated 2018 May 24; cited 2018 Nov 1]. Available from: <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.
167. Croxen MA, Law RJ, Scholz R, Keeney KM, Wlodarska M, Finlay BB. Recent advances in understanding enteric pathogenic *Escherichia coli*. *Clin Microbiol Rev.* 2013 Oct;26(4):822-80. doi: 10.1128/CMR.00022-13. PMID: 24092857; PubMed Central PMCID: PMC3811233.
168. Pensabene L, Pensabene L, Talarico V, Concolino D, Ciliberto D, Campanozzi A, et al.; Post-Infectious Functional Gastrointestinal Disorders Study Group of Italian Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Postinfectious functional gastrointestinal disorders in children: a multicenter prospective study. *J Pediatr.* 2015 Apr;166(4):903-7.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.12.050. PubMed PMID: 25661403.
169. Шмойлов ДК, Одинец ТН, Каримов ИЗ, Мидикари АС, Горовенко МВ. Показатели гуморального антиэндотоксинового иммунитета при некоторых инфекционных заболеваниях вирусной и бактериальной этиологии. *Эпидемиология и инфекционные болезни.* 2015;20(5):32-6.

- 170.Макаров ПВ, Макаров ВК. Сывороточные иммуноглобулины в дифференциальной диагностике сальмонеллёзного и острого алкогольного гастроэнтеритов. Врач-аспирант. 2014;66(52):279-83.
- 171.Аликеева ГК, Ющук НД, Сафиуллина НХ, Сундуков АВ, Кожевникова ГМ. Коли-инфекция в практике врача-инфекциониста. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2013;(4):15-22.
- 172.Сміян ОІ, Бинда ТП, Сміян КО. Сучасний погляд на клінічну картину гострих кишкових інфекцій у дітей. Вісник СумДУ. Серія: Медицина. 2012;(2):142-53.
- 173.Богадельников ИВ, Крюгер ЕА, Бобрышева АВ, Смирнов ГИ. Инфекцию в карман не спрячешь. Здоровье ребенка. 2012;(8):143-5.
- 174.Малый ВП. Эшерихиозы. Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. 2011;(5):5-18.
- 175.Малиш НГ, Чемич ОМ, Гуріна С.В. Епідеміолого-клінічні аспекти діареєгенних ешерихіозів на сучасному етапі. Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень. 2015;3(2):317-25.
- 176.Виговська ОВ, Шадрін ВО, Крамарьов СО. Клініко-біохімічні особливості ураження печінки у дітей з Епштейна-Барр вірусною інфекцією. Сучасна педіатрія. 2014;(5):149-51.
- 177.Исаков ВА, Архипова ЕИ, Исаков ДВ. Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей. 2-е изд., перераб. и доп. Исакова ВА, редактор. Санкт-Петербург: СпецЛит; 2013. 670 с.
- 178.Бобровицкая АИ, Беломеря ТА, Данилюк АН, Думчева ТЮ, Ткаченко ИМ, Захарова ЛА, Заяц ВЮ. Актуальные вопросы острых кишечных инфекций в последние годы. Актуальна інфектологія. 2014;(1):21-7.
- 179.Шарипова ЕВ, Бабаченко ИВ. Герпес-вирусная инфекция и инфекционный мононуклеоз (обзор литературы). Журнал инфектологии. 2013;5(2):5-12.
- 180.Дуда ОК, Колесник РО, Окружнов МВ, Бойко ВО. Клінічні форми хронічної Епштейна-Барр вірусної інфекції: питання сучасної діагностики та лікування. Актуальна інфектологія. 2015;(1):15-21.

181. Волоха АП. Епштейн-Барр вірусна інфекція у дітей. Современная педиатрия. 2015;(4):103-10.
182. Rana SV, Sharma S, Sinha SK, Parsad KK, Malik A, Singh K. Pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokine response in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome patients. Trop Gastroenterol. 2012 Oct-Dec;33(4):251-6. PubMed PMID: 23923350.
183. Юлиш ЕИ, Ярошенко СЯ. Персистируючі герпесвірусні інфекції і їх роль в захворюваності дітей із групи часто і довго болячих. Здоров'я дитини. 2013;(7):15-20.
184. Chijioke O, Azzi T, Nadal D, Münz C. Innate immune responses against Epstein Barr virus infection. J Leukoc Biol. 2013 Dec;94(6):1185-90. doi: 10.1189/jlb.0313173. PubMed PMID: 23812328; PubMed Central PMCID: PMC3828602.
185. Баранова ИП, Курмаева ДЮ, Лесина ОН. Диагностическое значение клинико-лабораторных признаков инфекционного мононуклеоза. Детские инфекции. 2013;12(3):51-5. doi: 10.22627/2072-8107-2013-12-3-51-55.
186. Цквитинидзе С, Ахвледиани Л, Хухунаишвили Р, Коридзе М, Нагервадзе М. Уровень иммуноглобулинов IgM, IgG и IgA при туберкулезе легких. Аллергология и иммунология. 2012;13(3):249-51.
187. Бичкаева ФА, Годовых ТВ, Третьякова ТВ, Годовых ТВ, Власова ОС, Коржова ОВ, Лоскутова АВ. Взаимоотношения показателей липидного обмена и гуморальных факторов естественного иммунитета у детей и подростков. Клиническая лабораторная диагностика. 2011;(4):20-2.

ДОДАТКИ

Кореляційний аналіз показників імунної відповіді, цитокінів та фагоцитарної активності нейтрофілів
хворих першої групи в гострому періоді ешерихіозу, (n = 46)

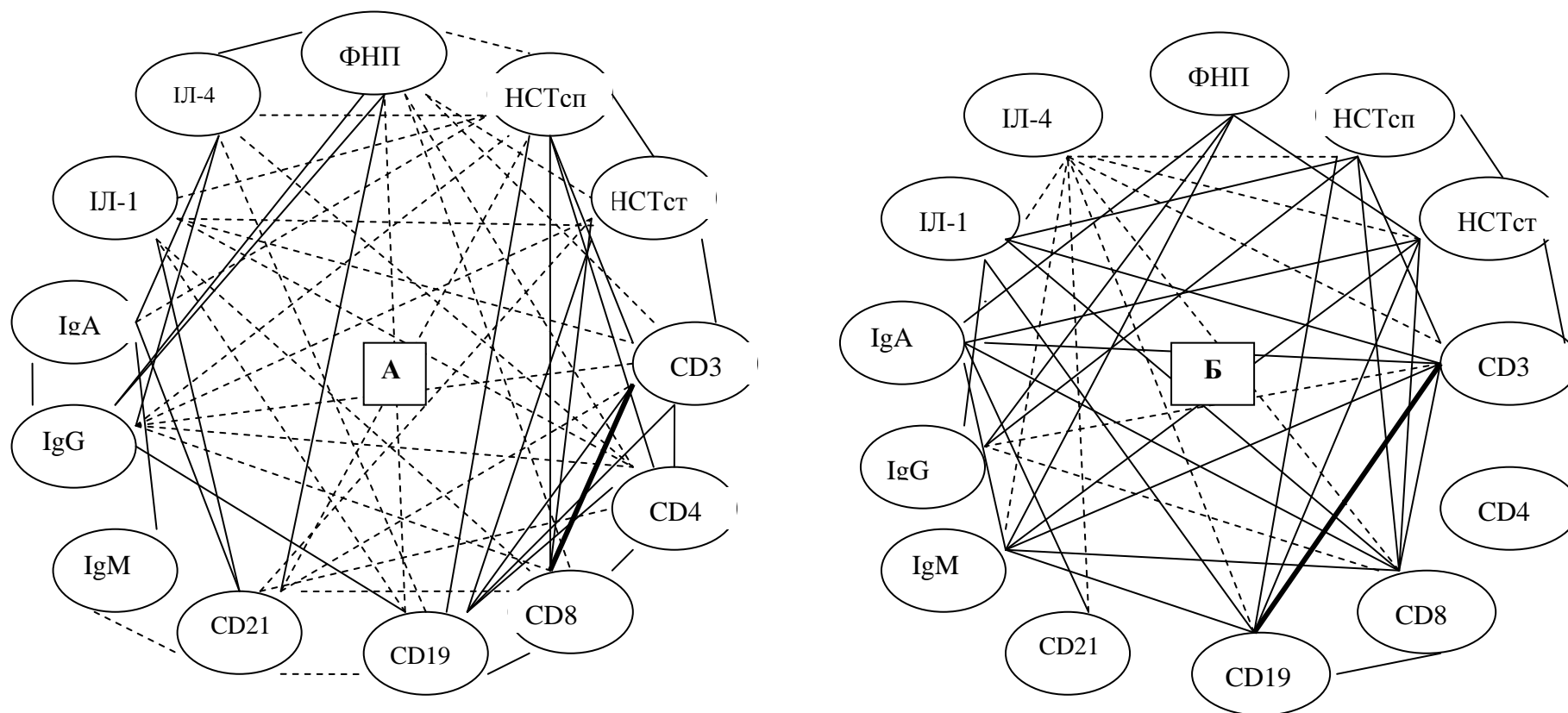
Показник	ФНП	ІЛ-1	ІЛ-4	CD3 ⁺	CD4 ⁺	CD8 ⁺	CD19 ⁺	CD21 ⁺	НСТ сп	НСТ ст	IgM	IgA	IgG
ФНП	х	0,25	0,32*	-0,59*	-0,62*	-0,61*	-0,56*	0,42*	-0,63*	-0,44*	0,17	0,17	0,50*
ІЛ-1		х	0,04	-0,37*	-0,33*	-0,36*	-0,32*	0,44*	-0,32*	-0,37*	0,09	0,11	0,36*
ІЛ-4			х	-0,22	-0,27*	-0,26	-0,28*	0,16	-0,33*	-0,22	0,06	0,30*	0,26
CD3 ⁺				х	0,94*	0,93*	0,84*	-0,69*	0,56*	0,75*	-0,11	-0,26	-0,80*
CD4 ⁺					х	0,92*	0,84*	-0,78*	0,56*	0,68*	-0,12	-0,24	-0,72*
CD8 ⁺						х	0,87*	-0,79*	0,56*	0,69*	-0,15	-0,26	-0,75*
CD19 ⁺							х	-0,71*	0,60*	0,85*	-0,16	-0,20	-0,77*
CD21 ⁺								х	-0,38*	-0,56*	0,27*	0,29*	0,55*
НСТ _{сп}									х	0,67*	-0,26	-0,38*	-0,63*
НСТ _{ст}										х	-0,11	-0,17	-0,75*
IgM											х	0,60*	0,26
IgA												х	0,46*
IgG													х

Примітка. * - вірогідність ознаки

Кореляційний аналіз показників імунної відповіді, цитокінів та фагоцитарної активності нейтрофілів
хворих другої групи в гострому періоді ешерихіозу, (n = 42)

Показник	ФНП	ІЛ-1	ІЛ-4	CD3 ⁺	CD4 ⁺	CD8 ⁺	CD19 ⁺	CD21 ⁺	НСТ сп	НСТ ст	IgM	IgA	IgG
ФНП	х	0,24	-0,21	0,06	0,05	0,12	0,05	0,12	0,22	0,59*	0,41*	0,27*	0,47*
ІЛ-1		х	-0,29*	0,29*	-0,03	0,27*	0,37*	0,03	0,37*	0,03	0,25	0,17	0,60*
ІЛ-4			х	-0,52*	0,06	-0,5*	-0,42*	-0,55*	-0,51*	-0,48*	-0,35*	-0,56*	-0,10
CD3 ⁺				х	0,23	0,81*	0,86*	0,14	0,83*	0,70*	0,37*	0,65*	-0,40*
CD4 ⁺					х	0,20	0,18	-0,03	0,12	0,13	-0,11	0,12	-0,08
CD8 ⁺						х	0,81*	0,13	0,82*	0,71*	0,39*	0,63*	-0,40*
CD19 ⁺							х	0,02	0,81*	0,64*	0,36*	0,56*	-0,26
CD21 ⁺								х	0,23	0,16	0,20	0,47*	0,25
НСТ _{сп}									х	0,76*	0,46*	0,60*	-0,15
НСТ _{ст}										х	0,41*	0,62*	-0,24
IgM											х	0,76*	0,25
IgA												х	0,07
IgG													х

Примітка. * - вірогідність ознаки



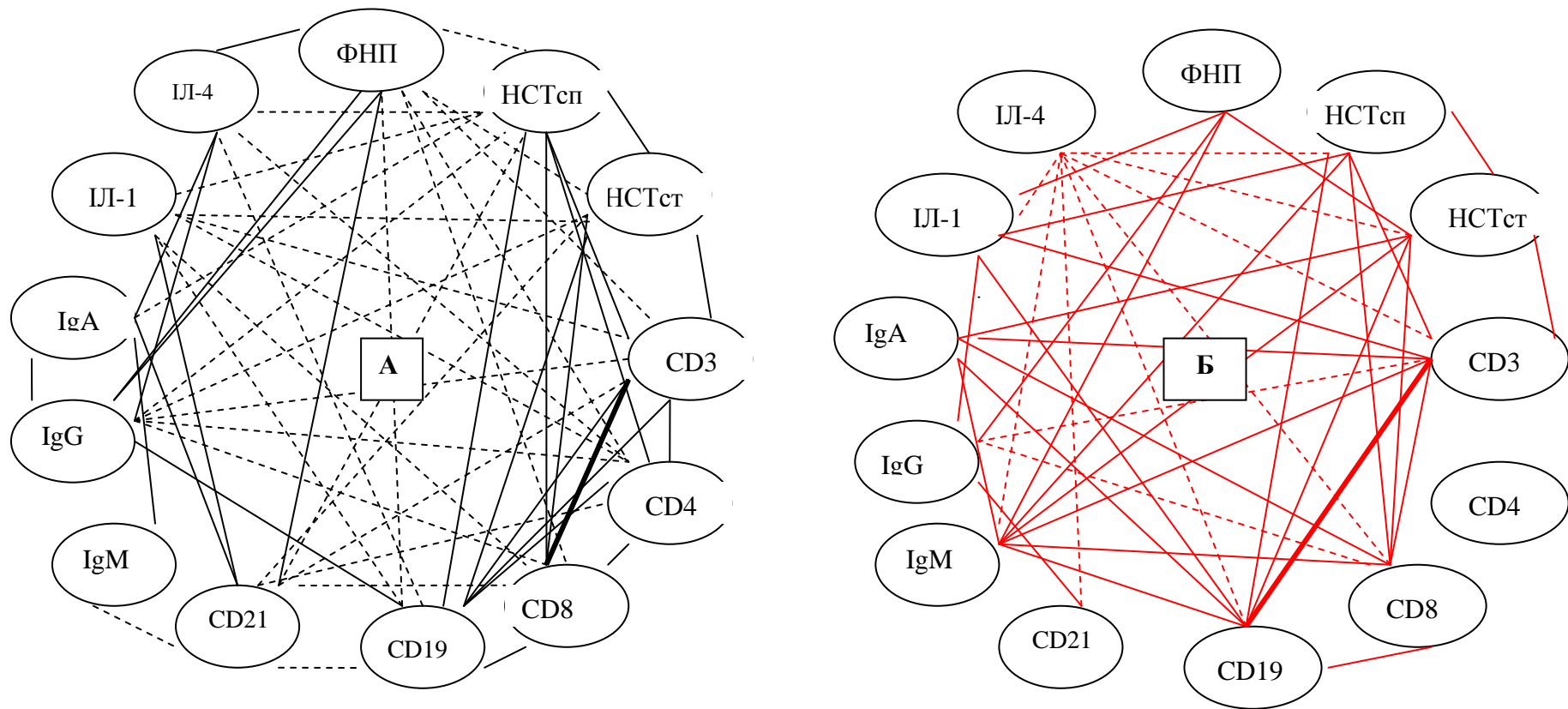
Кореляційна структура показників хворих в гострому періоді ешерихіозу в залежності від фонового інфікування

А – моно-інфекція (Е); Б – мікст-інфекція (Е + ЕБВІл); ——— прями́й зв'язок, - - - - зворотній зв'язок

Кореляційний аналіз показників імунної відповіді, цитокінів та фагоцитарної активності нейтрофілів хворих третьої групи в гострому періоді ешерихіозу, (n = 36)

Показник	ФНП	ІЛ-1	ІЛ-4	CD3 ⁺	CD4 ⁺	CD8 ⁺	CD19 ⁺	CD21 ⁺	НСТ сп	НСТ ст	IgM	IgA	IgG
ФНП	x	0,31*	-0,2	0,06	0,05	0,12	0,05	0,12	0,25	0,58*	0,41*	0,23	0,47*
ІЛ-1		x	0,29*	0,27*	-0,03	0,24	0,37*	0,03	0,37*	0,03	0,25	0,17	0,60*
ІЛ-4			x	-0,52*	0,06	-0,5*	-0,42*	-0,55*	-0,51*	-0,45*	-0,35*	-0,56*	-0,10
CD3 ⁺				x	0,23	0,91*	0,92*	0,14	0,82*	0,65*	0,37*	0,63*	-0,40*
CD4 ⁺					x	0,21	0,18	-0,03	0,13	0,13	-0,11	0,12	-0,09
CD8 ⁺						x	0,81*	0,13	0,78*	0,70*	0,38*	0,61*	-0,40*
CD19 ⁺							x	0,02	0,81*	0,59*	0,33*	0,53*	-0,35*
CD21 ⁺								x	0,23	0,16	0,21	0,21	0,28*
НСТ _{сп}									x	0,72*	0,41*	0,65*	-0,15
НСТ _{ст}										x	0,42*	0,60*	-0,24
IgM											x	0,74*	0,24
IgA												x	0,07
IgG													x

Примітка. * - вірогідність ознаки



Кореляційна структура показників хворих в гострому періоді ешерихіозу в залежності від фонового інфікування

А – моно-інфекція (Е); Б – мікст-інфекція (Е + ЕБВІа); ——— прями́й зв'язок, - - - - зворотній зв'язок

Кореляційний аналіз показників імунної відповіді, цитокінів та фагоцитарної активності нейтрофілів хворих першої групи в періоді реконвалесценції ешерихіозу, (n = 46)

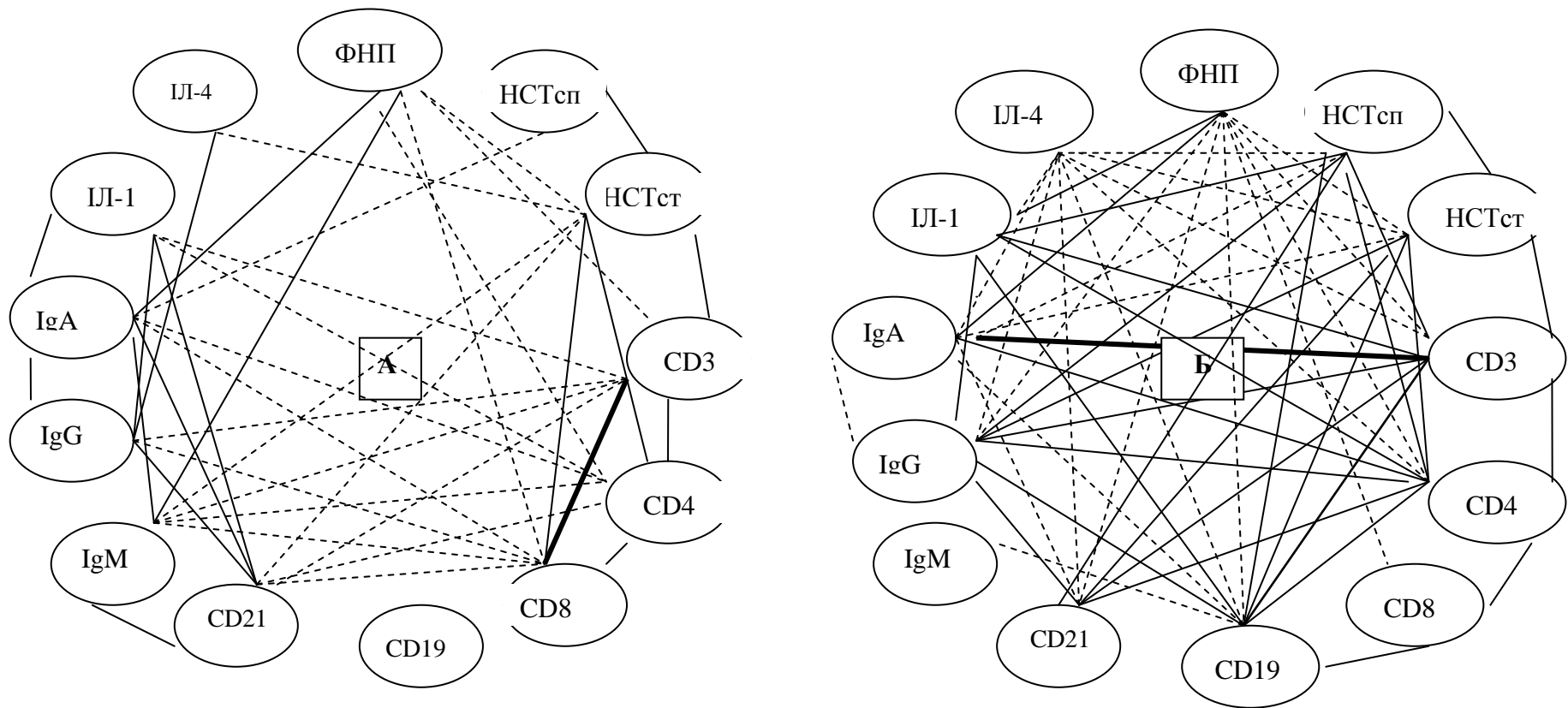
Показник	ФНП	ІЛ-1	ІЛ-4	CD3 ⁺	CD4 ⁺	CD8 ⁺	CD19 ⁺	CD21 ⁺	НСТ сп	НСТ ст	IgM	IgA	IgG
ФНП	x	0,25	0,18	-0,53*	-0,46*	-0,55*	0,16	0,25	-0,24	-0,28*	0,51*	0,54*	0,16
ІЛ-1		x	0,13	-0,49*	-0,48*	-0,24	0,21	0,39*	0,01	-0,21	0,24	0,37*	0,25*
ІЛ-4			x	-0,05	-0,09	-0,08	0,11	0,01	-0,24	-0,29*	0,28*	0,18	0,07
CD3 ⁺				x	0,85*	0,86*	-0,19	-0,51*	0,09	0,40*	-0,48*	-0,72*	-0,35*
CD4 ⁺					x	0,84*	-0,15	-0,47*	0,09	0,39*	-0,57*	-0,81*	-0,24
CD8 ⁺						x	-0,19	-0,52*	0,05	0,35*	-0,43*	-0,71*	-0,46*
CD19 ⁺							x	-0,17	0,16	-0,01	-0,15	-0,03	-0,02
CD21 ⁺								x	-0,01	-0,35*	0,52*	0,67*	0,3*
НСТсп									x	0,61*	-0,41*	-0,29*	-0,03
НСТст										x	-0,43*	-0,24	-+0,16
IgM											x	0,75*	0,23
IgA												x	0,28*
IgG													x

Примітка. * - вірогідність ознаки

Кореляційний аналіз показників імунної відповіді, цитокінів та фагоцитарної активності нейтрофілів хворих другої групи в періоді реконвалесценції ешерихіозу, (n = 42)

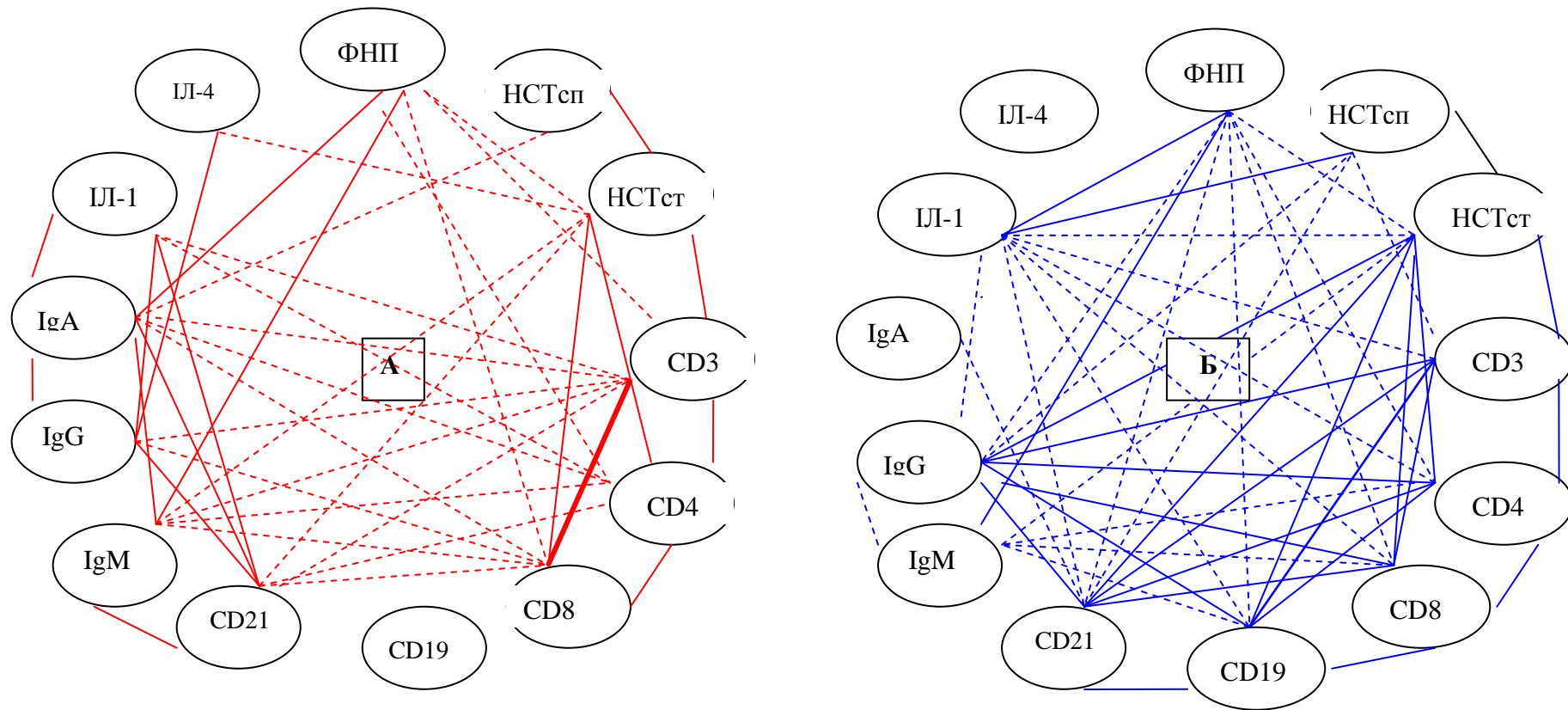
Показник	ФНП	ІЛ-1	ІЛ-4	CD3 ⁺	CD4 ⁺	CD8 ⁺	CD19 ⁺	CD21 ⁺	НСТ сп	НСТ ст	IgM	IgA	IgG
ФНП	x	0,32*	-0,24	-0,48*	-0,51*	-0,38*	-0,43*	-0,40*	-0,25	-0,42*	0,24	0,34*	-0,36*
ІЛ-1		x	0,28*	0,33*	0,36*	0,13	0,30*	-0,03	0,34*	0,23	0,18	-0,25	0,41*
ІЛ-4			x	-0,79*	-0,70*	0,10	-0,34*	-0,73*	-0,73*	-0,60*	-0,11	0,82*	-0,62*
CD3 ⁺				x	0,73*	0,13	0,51*	0,71*	0,73*	0,70*	0,01	0,83*	0,74*
CD4 ⁺					x	0,44*	0,73*	0,61*	0,70*	0,71*	-0,22	-0,71*	0,72*
CD8 ⁺						x	0,70*	-0,16	-0,06	0,15	-0,18	0,10	0,23
CD19 ⁺							x	0,25	0,42*	0,50*	-0,30*	-0,34*	0,60*
CD21 ⁺								x	0,74*	0,62*	0,13	-0,82*	0,56*
НСТ _{сп}									x	0,70*	0,16	-0,82*	0,71*
НСТ _{ст}										x	-0,23	-0,72*	0,65*
IgM											x	-0,11	0,02
IgA												x	-0,62*
IgG													x

Примітка. * - вірогідність ознаки



Кореляційна структура показників хворих в періоді реконвалесценції ешерихіозу в залежності від фонового інфікування

А – моно-інфекція (Е); Б – мікст-інфекція (Е + ЕБВІл); ——— прями́й зв'язок, - - - - зворотній зв'язок



Кореляційна структура показників хворих в періоді реконвалесценції ешерихіозу в залежності від фонового інфікування
 А – моно-інфекція (Е); Б – міст-інфекція (Е + ЕВВ1а); ——— прями́й зв'язок, - - - - зворотній зв'язок