МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

БУКІЙ СЕРГІЙ МИКОЛАЙОВИЧ

УДК: 616.98:579.842.15:578.825.12]-078-053.2/.5:612.017(043.3)

УДОСКОНАЛЕННЯ ДІАГНОСТИКИ ЦИТОМЕГАЛОВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ШИГЕЛЬОЗ, НА ОСНОВІ ВСТАНОВЛЕННЯ ОСОБЛИВОСТЕЙ КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНИХ ПРОЯВІВ ЗАХВОРЮВАННЯ

спеціальність 228 «Педіатрія», галузь знань 22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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

_____ С. М. Букій

Науковий керівник: Ольховська Ольга Миколаївна, доктор медичних наук, професор

Харків – 2021

АНОТАЦІЯ

Букій С.М. **Удосконалення діагностики цитомегаловірусної інфекції у дітей, хворих на шигельоз, на основі встановлення особливостей клініко-імунологічних проявів захворювання. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 228 «Педіатрія», галузь знань 22 «Охорона здоров'я» – Харківський національний медичний університет МОЗ України, Харків, 2021.

Мета дослідження – удосконалення діагностики цитомегаловірусної інфекції у дітей, хворих на шигельоз, на основі виявлення особливостей клінічних проявів захворювання, реакції інтерлейкінів крові та імунного статусу дітей.

У дисертаційній роботі проведено теоретичне обґрунтування та подані нові вирішення актуальної проблеми педіатрії, яка полягає у визначенні патогенетичних особливостей перебігу шигельозу в дітей, із супутньою цитомегаловірусною інфекцією (ЦМВІ), а також у розробці науково обґрунтованого підходу до ранньої діагностики ЦМВІ у дітей, хворих на шигельоз.

Виконано комплексне клініко-лабораторне обстеження 125 дітей віком від трьох до десяти років, хворих на шигельоз, які були розподілені на групи: перша група – 45 дітей, хворих на шигельоз, без ЦМВІ; друга – 39 дітей, хворих на шигельоз, з ЦМВІ без ознак активності процесу (латентна форма інфекції), хворих на шигельоз; третя – 41 дитина, з шигельозом та ЦМВІ (активною формою інфекції).

За референтні значення приймали результати обстеження 20 практично здорових дітей, аналогічних за віком і статтю, які протягом останнього місяця не хворіли та не отримували профілактичних щеплень. Критеріями включення хворих у дослідження були: вік від трьох до десяти років, тяжкий або середньої тяжкості перебіг шигельозу, підписана інформована згода батьків або опікунів на участь у дослідженні. Критеріями виключення дітей були: вроджені або набуті імунодефіцити, наявність аутоімунних захворювань, захворювання

крові, вживання імуномоделюючих або стероїдних засобів впродовж останнього місяця, наявність хронічної супутньої патології, яка могла б вплинути на результати дослідження.

Групи спостереження були рандомізовані та однорідні за віковими показниками, етіологічними чинниками та ступенем тяжкості шигельозу.

Одночасно із загально прийнятими лабораторними дослідженнями проводили спеціальні дослідження: визначення рівнів інтерлейкінів (ІЛ-1β, ІЛ-4, ФНП-α), популяцій лімфоцитів крові ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD19^+$), а також рівні сироваткових Ig A, M, G. Дослідження проводили у гострому періоді (друга-третя доба від початку захворювання) та в періоді ранньої реконвалесценції шигельозу (шоста-сьома доба хвороби).

Визначено, що клінічна симптоматика шигельозу і тривалість збереження патологічних змін залежали від присутності фонового інфікування. Інфікування дітей ЦМВ впливає на окремі клінічні прояви шигельозу та лабораторно-інструментальні показники. За нашими даними, у дітей з супутньою ЦМВІ при зборі анамнезу вірогідно частіше мають місце вказівки на перенесені в минулому захворювання (респіраторні інфекції, бронхіти, кишкові інфекції), $t > 2,0$, наявність анемії (у дітей другої групи, $t > 2,0$) та патологію вагітності (у третій групі, $t > 2,0$).

У дітей з ЦМВІ шигельоз супроводжувався більш високими цифрами температурної реакції ($38,87 \pm 0,41$ºС проти $37,71 \pm 0,21$ºС відповідно, $p < 0,05$), частішою реєстрацією гіперемії ротоглотки (27 - 69,23 % і 29 - 70,73 % хворих другої та третьої груп відповідно проти 11 - 24,44 % дітей першої групи, $p < 0,05$), збільшенням лімфовузлів шийної групи (26 - 66,67 % і 28 - 68,29 % хворих другої та третьої груп відповідно проти 13 - 28,89 % в першій групі, $p < 0,05$), локалізацією болю не тільки в нижніх відділах живота, а й в навколопупковій ділянці (24 – 61,54 % і 22 – 53,66 % відповідно проти 11 – 24,44 % в першій групі, $p < 0,05$), збільшенням розмірів печінки (21-53,85 % і 20-48,78 % у другій та третій групах проти 13-28,89 % у першій, $p < 0,05$). За тривалістю збереження основних клінічних проявів також виявлено суттєві

відмінності: регресія клінічних ознак була більш повільнішою в дітей з інфікуванням з супутньою ЦМВІ. У дітей другої і третьої груп більш довго зберігалась лихоманка (4,56 ± 0,31 проти 5,79 ± 0,39 та 5,91 ± 0,41 діб відповідно в групах, p<0,05), загальна інтоксикація (4,86 ± 0,27 і 4,93 ± 0,62 проти 3,75 ± 0,48 діб у дітей першої групи, p<0,05), гіперемія ротоглотки (4,96 ± 0,34 і 4,98 ± 0,30 проти 3,75 ± 0,48 діб, p<0,05), дисфункція кишківника (6,17 ± 0,39 і 6,08 ± 0,35 проти 4,07 ± 0,22 доби, p<0,05), абдомінальній біль (4,23 ± 0,44 і 4,33 ± 0,52 проти 2,27 ± 0,29 діб, p<0,05), збереження патологічних домішок у випорожненнях (4,82 ± 0,33 і 4,97 ± 0,34 проти 3,26 ± 0,27 діб в першій групі, p<0,05), гепатомегалія (8,78 ± 1,13 і 8,89 ± 1,09 проти 5,34 ± 0,65 діб в першій групі, p<0,05).

При лабораторному дослідженні виявлено суттєвіше зниження кількості еритроцитів (3,52 ± 0,24 і 3,61 ± 0,18 проти 4,17 ± 0,19 в першій групі, p<0,05) і вмісту гемоглобіну (116,84 ± 1,28 і 117,34 ± 1,13 проти 122,08 ± 1,53 г/л в першій групі, p<0,01) у дітей з ЦМВІ. У хворих з ко-інфекцією також більш значимим було підвищення вмісту лейкоцитів (24,64 ± 1,41 і 18,17 ± 0,64 проти 15,87 ± 0,43 в першій групі, p<0,05), ШОЕ (24,64 ± 1,41 і 21,59 ± 0,50 проти 19,71 ± 0,66 в першій групі, p<0,05), моноцитів (8,17 ± 0,68 і 6,58 ± 0,31 проти 5,38 ± 0,33 в першій групі, p<0,05), відносної кількості лімфоцитів (22,48 ± 1,32 і 20,82 ± 0,57 проти 17,59 ± 1,34 в першій групі, p<0,05). В періоді ранньої реконвалесценції в дітей з ко-інфекцією зберігались високими кількість лейкоцитів (11,21 ± 1,79 і 10,54 ± 1,48 проти 9,53 ± 1,87 в першій групі, p < 0,05), показники ШОЕ (15,23 ± 2,48 і 15,93 ± 2,05 проти 13,16 ± 1,29 в першій групі, p < 0,05), а у хворих третьої групи – вміст моноцитів периферичної крові (6,97 ± 0,48 проти 5,18 ± 0,73 в першій групі, p < 0,05), в той час як у хворих на моноінфекцію показники периферичної крові суттєво не відрізнялись від фізіологічної норми (p > 0,05), окрім ШОЕ, яка залишалась підвищеною (p < 0,05).

За даними копрологічного дослідження у хворих з супутньою ЦМВІ, визначали ознаки залучення до запального процесу не тільки слизової оболонки товстої кишки, але й тонкого кишечнику ($p<0,05$).

Шигельоз у дітей з ко-інфекцією супроводжувався збільшенням розмірів печінки (25 - 64,10 % і 23 – 56,10 % проти 14 – 31,11 %, $p<0,05$) з реакцією паренхіми цього органу (31 – 79,49 % і 35 – 85,37 % проти 17 – 37,78 % в першій групі, відповідно, $p < 0,05$) за даними УЗД. За умов латентної форми ЦМВІ в дітей виявляли явища мезаденіту (11 – 28,21 % проти 5 – 11,11 % в першій групі, $p < 0,05$), а при активній формі ЦМВІ – підвищення ехогенності паренхіми (12 – 29,27 % проти 5 – 11,11 % в першій групі, $p<0,05$). Особливості клінічної симптоматики, змін показників лабораторно-інструментального дослідження сприяли подовженню перебування на стаціонарному лікуванні хворих на ко-інфекцію ($10,66 \pm 0,43$ і $11,07 \pm 0,68$ проти $9,24 \pm 0,33$ доби в першій групі, $p<0,05$).

Виявлено більш значимі зміни показників цитокінів крові при моно-інфекції, в той час як ко-інфекція перебігає на тлі цитокінового реагування за гіпокомпенсаторним типом. В гострому періоді показники ІЛ-1β були найнижчими у дітей з латентною формою ЦМВІ і суттєво відрізнялись не лише від показників пацієнтів першої групи ($24,23 \pm 2,45$ проти $51,93 \pm 2,84$, $p < 0,001$), але й від даних дітей з активною формою ЦМВІ ($24,23 \pm 2,45$ проти $31,94 \pm 2,77$, $p < 0,05$). У хворих на моно-інфекцію реєстрували більш значиме підвищення рівнів ФНП-α ($28,11 \pm 2,38$ пкг/мл) та ІЛ-4 ($8,21 \pm 0,31$ пкг/мл) у порівнянні як до групи контролю ($2,69 \pm 1,67$ і $2,06 \pm 0,94$ пкг/мл відповідно, $p < 0,001$), так і до пацієнтів з ко-інфекцією ($17,51 \pm 2,06$ і $19,36 \pm 1,93$ пкг/мл у дітей з латентною та $4,87 \pm 0,77$ і $5,08 \pm 0,61$ пкг/мл у дітей з активною ЦМВІ відповідно, $p < 0,05$). Нами не виявлено суттєвої різниці у підвищенні показників ФНП-α та ІЛ-4 між хворими другої та третьої груп ($p > 0,05$).

У всіх хворих до періоду ранньої реконвалесценції відбувалось зниження вмісту як про-, так і протизапальних цитокінів. У хворих на моно-інфекцію рівні всіх цитокінів вірогідно не відрізнялись від даних групи контролю,

$p > 0,05$. В той же час, при активній ЦМВІ рівні всіх цитокінів знижувались у порівнянні до гострого періоду шигельозу, але вони вірогідно відрізнялись від показників групи контролю. Так, вміст ІЛ-1 і ФНП- α були підвищеним майже у три рази ($14,03 \pm 1,44$ проти $5,32 \pm 1,73$ пг/мл і $7,11 \pm 1,40$ проти $2,69 \pm 1,67$ пг/мл відповідно по групам). Вміст ІЛ-4 також залишався майже в два рази вищим у порівнянні до здорових дітей ($4,97 \pm 1,05$ проти $2,06 \pm 0,94$ пг/мл, $p < 0,05$). Аналіз ступеня відхилень від нормативу комплексу цитокінів виявив, що найбільш виразною цитокінова відповідь була у хворих на шигельоз на фоні ЦМВІ, при цьому максимальне коливання відзначалось на тлі активної форми ($t = 2,51$; $p < 0,05$) у порівнянні до хворих на моноінфекцію ($t = 1,59$; $p > 0,05$).

Перебіг шигельозу на тлі ЦМВІ супроводжувався суттєвим зниженням вмісту $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$ лімфоцитів у порівнянні до хворих без супутнього інфікування в дебюті хвороби. Найбільшу різницю цих показників реєстрували у хворих з активною формою ЦМВІ, у яких рівні $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$ були достовірно нижче як до хворих з моно інфекцією ($p < 0,001$), так і до пацієнтів з латентною формою ЦМВІ ($p < 0,05$). Показник $CD19^+$ у пацієнтів з ко-інфекцією суттєво не відрізнявся від норми ($p > 0,05$), а також не залежав від активності ЦМВІ ($p > 0,05$), в той час як при моно-інфекції виявлено достовірну різницю цього показника у порівнянні до групи контролю, $p < 0,01$.

У пацієнтів з моно-інфекцією показники $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$ в періоді реконвалесценції зростали і наближались до групи контролю ($p > 0,05$). У дітей з шигельозом на фоні ЦМВІ ці показники також підвищувались, але ще суттєво відрізнялись від контрольної групи ($p < 0,01$). Нами виявлено вірогідно вищу концентрацію $CD3^+$ у хворих на моно-інфекцію як у порівнянні до дітей з латентною ($p < 0,01$), так і активною ЦМВІ ($p < 0,001$). Вміст $CD3^+$ у дітей з активною ЦМВІ був достовірно менше за результати хворих з латентною формою ($p < 0,05$). В періоді реконвалесценції вміст $CD8^+$- лімфоцитів достовірно нижче був у хворих з шигельозом на тлі активної ЦМВІ як у порівнянні до дітей з моно-інфекцією ($p < 0,01$), так і до дітей з латентною

ЦМВІ ($p < 0,05$). Концентрація $CD19^+$- лімфоцитів у всіх хворих в періоді реконвалесценції шигельозу була вищою за дані групи контролю ($p < 0,01$). В той же час, динаміка змін вмісту $CD19^+$ була різноспрямованою. Так, у хворих на моно-інфекцію рівні $CD19^+$ виявили тенденцію до зниження у порівнянні до гострого періоду ($p > 0,05$), а у хворих з ЦМВІ цей показник в динаміці хвороби підвищувався ($p < 0,05$). В цілому, шигельоз у дітей з фоновою ЦМВІ перебігає на тлі суттєвих порушень клітинної ланки імунної відповіді, ступінь виразності яких залежить від активності ЦМВІ і є максимальною у хворих з активною формою ($t = 4,73$, $p < 0,001$).

Наявність ЦМВІ у дітей, хворих на шигельоз, призводить до активації роботи гуморального імунітету, яке проявляється високим рівнем IgG, і залежить від форми ЦМВІ. Найсуттєвіше підвищення вмісту IgG виявляється у хворих з латентною формою ЦМВІ ($p < 0,05$). Період реконвалесценції шигельозу супроводжується суттєвим напруженням роботи гуморальної ланки імунної відповіді (з підвищенням майже всіх класів Ig), яке є максимальним у хворих з ЦМВІ ($p < 0,01$).

Результати проведеного дослідження стали підставою щодо теоретичного обґрунтування шляхів удосконалення терапії хворих на шигельоз дітей з супутньою ЦМВІ, а також розробки діагностично-прогностичного алгоритму.

Наукова новизна отриманих результатів полягає в доповненні та поглибленні знань про патогенетичні механізми формування патологічного процесу при шигельозі в дітей з ЦМВІ. Вперше виявлено особливості клінічного перебігу шигельозу і зміни лабораторних показників у дітей з різною активністю ЦМВІ.

Вперше розроблено алгоритм діагностики ЦМВІ у дітей, хворих на шигельоз (повний варіант: клінічні та імунологічні параметри), який лікарі практичної ланки охорони здоров’я можуть використовувати з високою точністю вже на ранніх етапах маніфестації хвороби. Розроблений алгоритм дозволяє також прогнозувати перебіг шигельозу в дітей.

Проведене дослідження дозволило на ранніх етапах розвитку шигельозу в дітей діагностувати наявність ЦМВІ, на підставі якого отримано патент на корисну модель № 142318 U Україна, МПК G01N 33//48 «Спосіб ранньої діагностики цитомегаловірусної інфекції у дітей, хворих на шигельоз» / С.М. Букій, О. М. Ольховська; Харківський національний медичний університет. - № U 201912220; оголошено 24.12.2019; Опубліковано 25.05.20, Бюл. № 10.

Дослідження стали підставою щодо теоретичного обґрунтування шляхів удосконалення терапії хворих на шигельоз дітей.

Практичне значення отриманих результатів полягає у тому, що на підставі отриманих результатів розроблено і впроваджено в практику охорони здоров'я ефективний повний алгоритм, який з урахуванням клініко-імунологічних даних у дебюті хвороби дозволяє з високою вірогідністю виявити можливе інфікування ЦМВ, що в свою чергу дасть можливість прогнозувати перебіг шигельозу.

Теоретично обґрунтовані шляхи вдосконалення лікування хворих на шигельоз з супутньою ЦМВІ з урахуванням виявлених клініко-параклінічних та імунологічних особливостей шигельозу у дітей.

Все вище викладене сприяє удосконаленню лікувально-діагностичного процесу як в поліклініках, так і в умовах стаціонарного перебування.

Ключові слова: шигельоз, цитомегаловірусна інфекція, інтерлейкіни, імунітет, діти.

ANNOTATION

Bukiy SM. Improvement of the diagnosis of cytomegalovirus infection in children with shigellosis, based on the establishment of the specific features of clinical and immunological manifestations of disease. – Qualification scientific work (manuscript copyright).

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in specialty 228 "Pediatrics", specialization "Pediatrics" – Kharkiv National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2021.

The aim of the study is to improve the diagnosis of cytomegalovirus infection in children with shigellosis, based on the identification of clinical features of the disease, the reaction of blood interleukins and the immune status of children.

The work presents theoretical substantiation and new solutions of the urgent issue of pediatrics, which consists in determining the pathogenetic features of the course of shigellosis in children infected with CMV, as well as in the development of an evidence-based approach to early diagnosis of CMV infection in children with shigellosis

Complex of clinical and laboratory examination was performed in 125 children from three to ten years, suffering from shigellosis, who were divided into three groups: the first group - 45 children with shigellosis without CMV infection; the second - 39 children with shigellosis and infected with CMV without signs of activity of the process (latent form of infection); the third - 41 children with shigellosis and infected with CMV (active form of infection).

The results of a survey of 20 practically healthy children, similar in age and sex, who had not been sick and had not received vaccinations during the last month, were taken as reference values. The inclusion criteria for patients in the study were: age from three to ten years, severe or moderate shigellosis, signed informed consent of parents or guardians to participate in the study. The criteria for excluding children were: congenital or acquired immunodeficiencies, the presence of autoimmune diseases, blood diseases, the use of immunomodulatory or steroid drugs during the last month, the presence of chronic comorbidities that could affect the results of the study.

The observation groups were randomized and homogeneous in terms of age, etiological factors and severity of shigellosis.

Simultaneously with the generally accepted laboratory tests, special studies were performed: determination of levels of interleukins (IL-1β, IL-4, TNF-α), populations of blood lymphocytes ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD19^+$), as well as serum Ig A, M , G. Studies were performed in the acute period (second to third days from

the onset of the disease) and in the period of early convalescence of shigellosis (sixth to seventh days of the disease).

It was determined that the clinical symptoms of shigellosis and the duration of pathological changes depended on the presence of background infection. CMV infection in children affects individual clinical manifestations of shigellosis and laboratory and instrumental parameters.

According to our data, in children infected with CMV, when taking anamnesis, indications for past diseases (respiratory infections, bronchitis, intestinal infections) $t > 2.0$, the presence of anemia (in children of the second group, $t > 2.0$) and pathology of pregnancy (in the third group $t > 2.0$) were more common.

In children infected with CMV, shigellosis was accompanied by a higher temperature reaction (38.87 ± 0.41ºC vs 37.71 ± 0.21ºC, respectively, $p < 0.05$), frequent registration of oropharyngeal hyperemia (27 - 69.23 % and 29 - 70.73 % of patients in the second and third groups, respectively, vs 11 - 24.44 % of children in the first group, $p < 0.05$)

У дітей, інфікованих ЦМВ, шигельоз супроводжувався більш високими цифрами температурної реакції ($38,87 \pm 0,41$ºC проти $37,71 \pm 0,21$ºC відповідно,), частішою реєстрацією гіперемії ротоглотки (27 - 69,23 % і 29 - 70,73 % хворих другої та третьої груп відповідно проти 11 - 24,44 % дітей першої групи, $p < 0,05$), an increase in the lymph nodes of the cervical group (26 - 66.67 % and 28 - 68.29 % of patients in the second and third groups, respectively, vs 13 - 28.89 % in the first group, $p < 0.05$), localization of pain not only in the lower abdomen, but also in the umbilical region (24 - 61.54 % and 22 - 53.66 %, respectively, versus 11 - 24.44 % in the first group, $p < 0.05$), an increase in liver size (21 - 53.85 % and 20 - 48.78 % in the second and third groups vs 13 - 28.89 % in the first, $p < 0.05$).

Significant differences were also found in the duration of preservation of the main clinical manifestations: regression of clinical signs was slower in children with CMV infection.

Children of the second and third groups had a longer fever (4.56 ± 0.31 vs. 5.79 ± 0.39 and 5.91 ± 0.41 days, respectively, in groups, $p < 0.05$), general intoxication (4.86 ± 0.27 i 4.93 ± 0.62 vs 3.75 ± 0.48 days in the first group, $p < 0.05$), oropharyngeal hyperemia (4.96 ± 0.34 and 4.98 ± 0.30 vs. 3.75 ± 0.48 days, $p<0.05$), intestinal dysfunction (6.17 ± 0.39 and 6.08 ± 0.35 vs. 4.07 ± 0.22 days, $p<0.05$), abdominal pain (4.23 ± 0.44 and 4.33 ± 0.52 vs. 2.27 ± 0.29 days, $p< 0.05$), preservation of pathological impurities in the stool (4.82 ± 0.33 and 4.97 ± 0.34 against 3.26 ± 0.27 days in the first group, $p<0.05$), hepatomegaly (8, 78 ± 1.13 and 8.89 ± 1.09 against 5.34 ± 0.65 days in the first group, $p<0.05$). The laboratory study revealed a significant decrease in the number of erythrocytes (3.52 ± 0.24 and 3.61 ± 0.18 against 4.17 ± 0.19 in the first group, $p < 0.05$) and hemoglobin content (116.84 ± 1.28 and 117.34 ± 1.13 vs. 122.08 ± 1.53 g/l in the first group, $p < 0.01$) in children with CMV infection. In patients with co-infection was also more significant increase in white blood cell count (24.64 ± 1.41 and 18.17 ± 0.64 vs. 15.87 ± 0.43 in the first group, $p <0.05$), ESR 24.64 ± 1.41 and 21.59 ± 0.50 against 19.71 ± 0.66 in the first group, $p<0.05$), monocytes (8.17 ± 0.68 and 6.58 ± 0, 31 vs. 5.38 ± 0.33 in the first group, $p<0.05$), the relative number of lymphocytes (22.48 ± 1.32 and 20.82 ± 0.57 vs. 17.59 ± 1.34 in the first group , $p<0.05$).

In the period of early convalescence in children with co-infection remained high white blood cell count (11.21 ± 1.79 and 10.54 ± 1.48 vs. 9.53 ± 1.87 in the first group, $p < 0.05$), indicators ESR (15.23 ± 2.48 and 15.93 ± 2.05 against 13.16 ± 1.29 in the first group, $p < 0.05$), and in patients of the third group - the content of peripheral blood monocytes (6.97 ± 0.48 vs. 5.18 ± 0.73 in the first group, $p <0.05$), while in patients with monoinfection peripheral blood parameters did not differ significantly from the physiological norm ($p > 0.05$), except for ESR, which remained elevated ($p < 0.05$).

According to the data of a coprological study in patients infected with CMV, signs of involvement in the inflammatory process not only of the mucous membrane of the large intestine, but also of the small intestine ($p < 0.05$) were determined.

Shigellosis in children infected with CVM was accompanied by an increase in the size of the liver (25 - 64.10% and 23 - 56.10% vs. 14 - 31.11%, p<0.05) with a reaction of the parenchyma of this organ (31 - 79.49 % and 35 - 85.37% against 17 - 37.78% in the first group, respectively, p <0,05) according to ultrasound. Under the conditions of the latent form of CMV infection in children, the phenomena of mesenteritis were more often detected (11 - 28.21% vs 5 - 11.11% in the first group, p <0.05), and with the active form of CMV - an increase in the echogenicity of the parenchyma (12 - 29 27% vs 5 - 11.11% in the first group, $p < 0.05$). Features of clinical symptoms, changes in laboratory and instrumental examination indicators contributed to the prolongation of inpatient treatment of patients with co-infection. Patients with co-infection were hospitalized longer (10.66 ± 0.43 and 11.07 ± 0.68 versus 9.24 ± 0.33 days in the first group, p<0.05).

It was revealed that there are more significant changes in the indicators of cytokines in the blood in case of mono-infection, at that time when the co-infection is characterized by cytokine reactions of hypocompensatory type.

In the acute period, the indicators of IL-1β were the lowest in children with a latent form of CMVI, and differed significantly not only from patients in the first group (24.23 ± 2.45 vs. 51.93 ± 2.84, p <0.001), but also from children with the active form of CMVI (24.23 ± 2.45 vs. 31.94 ± 2.77, $p < 0.05$). In patients with mono-infection, a more significant increase in the levels of TNF-α (28.11 ± 2.38 pkg / ml) and IL-4 (8.21 ± 0.31 pkg / ml) was recorded compared to the control group ($2,69 \pm 1.67$ and 2.06 ± 0.94 pkg / ml, respectively, $p < 0.001$), and to patients with co-infection (17.51 ± 2.06 and 19.36 ± 1.93 pkg / ml in children with latent and 4.87 ± 0.77 and 5.08 ± 0.61 pkg / ml in children with active CMVI, respectively, $p < 0.05$). We did not find a significant difference in the increase in TNF-α and IL-4 between patients of the second and third groups ($p > 0.05$).

By the period of early convalescence in all patients, there was a decrease in the content of both pro and anti-inflammatory cytokines. In patients with monoinfection, the levels of all cytokines did not differ significantly from the control group, $p > 0.05$. At the same time, in children with active CMVI, the levels of all cytokines decreased

compared to the acute period of shigellosis, but they differed significantly from the control group. Thus, the content of IL-1 and TNF-α was increased almost threefold (14.03 ± 1.44 vs 5.32 ± 1.73 pg / ml and 7.11 ± 1.40 vs 2.69 ± 1.67 pg / ml, respectively, by groups). The IL-4 content also remained almost two times higher in comparison with healthy children (4.97 ± 1.05 vs 2.06 ± 0.94 pg / ml, $p < 0.05$). Analysis of the degree of deviations from the standard of the complex of cytokines revealed that the most expressive cytokine response was in patients with shigellosis against the background of CMVI, while the maximum fluctuation was observed against the background of the active form ($t = 2.51$; $p < 0.05$) compared with patients with monoinfection ($t = 1.59$; $p > 0.05$).

The course of shigellosis against the background of CMVI was accompanied by a significant decrease in the content of $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$ lymphocytes compared with patients without concomitant infection at the onset of the disease. The largest difference in these parameters was recorded in patients with active CMVI, in whom the levels of $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$ were significantly lower both in patients with monoinfection ($p < 0.001$) and in patients with latent form of CMV ($p < 0.05$).

$CD19^+$ in CMV-infected patients did not differ significantly from normal ($p > 0.05$) and did not depend on the activity of herpes infection ($p > 0.05$), while mono-infection showed a significant difference between this indicator compared to the control group, $p < 0.01$.

Iin the convalescence period, the indicators of $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$ increased and approached the control group in patients with mono-infection ($p > 0.05$). In children with shigellosis on the background of CMVI, these indicators also increased, but still differed significantly from the control group ($p < 0.01$).

We found a significantly higher concentration of CD3+ in patients with mono-infection both in children with latent ($p < 0.01$) and active CMVI ($p < 0.001$). The content of $CD3^+$ in children with active CMVI was significantly lower than the results of patients with latent form ($p < 0.05$).

During the convalescence period, the content of CD8 + lymphocytes was significantly lower in patients with shigellosis on the background of active CMVI

both in comparison with children with mono-infection ($p < 0.01$) and children with latent CMVI ($p < 0.05$). The concentration of CD19+ - lymphocytes in all patients during the convalescence of shigellosis was higher than in the control group ($p < 0.01$).

At the same time, the dynamics of changes in the content of $CD19^+$ was multidirectional. Thus, in patients with mono-infection the levels of $CD19^+$ showed a tendency to decrease compared to the acute period ($p > 0.05$), and in patients with CMVI this indicator increased in the dynamics of the disease ($p < 0.05$). In general, shigellosis in children with CMVI accomparneid by significant disorders of the cellular immune response, the severity of which depends on the activity of CMVI and is maximal in patients with the active form ($t = 4.73$, $p < 0.001$).

The presence of CMVI in children with shigellosis leads to the activation of humoral immunity, which is manifested by high levels of IgG, and depends on the form of CMVI. The most significant increase in IgG is found in patients with a latent form of CMVI ($p < 0.05$). The period of convalescence of shigellosis is accompanied by a significant stress on the humoral part of the immune response (with an increase in almost all classes of Ig), which is maximum in patients with CMVI ($p < 0.01$).

The results of the study became the basis for the theoretical substantiation of ways to improve the therapy of children with shigellosis infected with CMVI, as well as the development of a diagnostic algorithm.

The scientific novelty of the obtained results consists in the addition and deepening of our knowledge of the pathogenesis of the formation of the pathological process in shigellosis in children with CMVI. For the first time, features of the clinical course of shigellosis and changes in laboratory parameters of children with different CMVI activities were identified.

For the first time, an algorithm for diagnosing cytomegalovirus infection in children with shigellosis (full version: clinical and immunological parameters) has been developed, which can be used with high accuracy in the early stages of the disease.

For the first time theoretically substantiated ways to improve the treatment of patients with Shigellosis infected with CMV, taking into account the identified clinical and paraclinical and immunological features of Shigellosis in children infected with CMV.

The practical significance of the obtained results is that on the basis of the obtained results effective complete algorithms have been developed and put into practice, which taking into account clinical and immunological data in the onset of the disease allow to detect possible CMV infection with high probability.

The study allowed in the early stages of shigellosis in children to diagnose the presence of CMV infection, on the basis of which a patent for a Useful model was obtained № 142318 (Declaration Patent for Useful Model No. 142318 U Ukraine, MPK G01N 33//48 «method of early diagnosis of cytomegalovirus infection in children with shigellosis» / S.M. Bukiy, O.M. Olkhovska; Kharkiv National Medical University. – No. u 201912220; Declared 24.12.2019; Published 25.05.20, Bul. No. 10).

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

Key words: shigellosis, cytomegalovirus infection, interleukins, immunity, children.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

За матеріалами дисертації опубліковано 15 наукових праць, зокрема 2 статті в іноземних виданнях, одна з який у Scopus, 2 - у фахових виданнях України, рекомендованих МОН України; отримано 1 патент на корисну модель та опубліковано 10 тез у матеріалах з'їздів та науково-практичних конференцій.

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Букій С.М. Клініко-параклінічні особливості перебігу шигельозу у дітей, інфікованих цитомегаловірусом / Букій С.М., Ольховська О.М. // Експериментальна і клінічна медицина. № 1, 2019 р. Україна, Харків, с. 75-80.

2. Bukiy S. Peculiarities of cytokine response of children with shigellosis and infected by cytomegalovirus / Bukiy S., Olkhovskaya O., Kucherenko O., Olkhovsky E., OgienkoV./ Georgian Medical News. No 10 (295) 2019, P-67-70.

3. Букій С.М. Гуморальна імунна відповідь дітей, хворих на шигельоз та інфікованих цитомегаловірусом / Експериментальна і клінічна медицина. № 4, 2019 р. Україна, Харків ст. 62-66.

4. Bukiy S.M. Dynamics of cellular immune response in shigellosis in children infected with cytomegalovirus / RS Global Sp. z O.O., Warsaw, Poland. WORLD SCIENCE № 3(55) Vol.2, March 2020, P- 4-8.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. Букій С.М. Особливості клінічних проявів шигельозу у дітей, інфікованих цитомегаловірусом /Міністерство охорони здоров'я України Харківський національний медичний університет // Збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття». – Харків, 16-17 січня 2017 р. – с.288-289.

2. Букій С.М. Удосконалення терапії хворих на шигельоз дітей, інфікованих цитомегаловірусом /Букій С.М., Ольховська О.М./ Проблемні

питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією // Матеріали Української науково-практичної конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю / Під редакцією Макєєвої Н.І., Алєксєєвої Н.П., Ярової К.К., Головачової В.О. – Харків, 22-23 березня 2018 р. ст.44-45. (Здобувачем проведено курацію тематичних хворих, статистичну обробку результатів, сформульовано висновки).

3. Букій С. М. Раціональна дієтотерапія при шигельозі у дітей з обтяжливим алергологічним анамнезом / С. М. Букій, О. М. Ольховська// Мечниковські читання – 2018. Актуальні проблеми парентеральних інфекцій: науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена 95-річчю кафедри інфекційних хвороб ХНМУ, м. Харків, Україна, 17–18 травня 2018 р. – Харків, 2018. – С. 15. (Здобувачем проведено статистичну обробку, узагальнено отримані результати дослідження).

4. Букій С. М. Особливості шигельозу у дітей, інфікованих цитомегаловірусом /С. М. Букій, О. М. Ольховська // Коморбідність: міждисциплінарні аспекти та сучасний пацієнт : матеріали науково-практичної конференції, присвяченої 80-річчю кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 2 та медсестринства ХНМУ, Харків, 27 вересня 2018 р. /редкол.: Т. С. Оспанова [та ін.]. – Харків: ХНМУ, 2018. – С. 23. (Здобувачем проведено дослідження тематичного хворого, узагальнено отримані дані).

5. Букій С.М. Вплив цитомегаловірусу на нормалізацію клініко-лабораторних показників хворих на шигельоз дітей раннього віку/Букій С.М., Ольховська О.М., Онопко Н.В., Букій Л.А., Білоконова Л.А./ Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією // Матеріали Української науково-практичної конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю/ Під редакцією Макєєвої Н.І., Головачової В.О., Алєксєєвої Н.П., Ярової К.К. – Харків,19-20 березня 2019 р. Ст. 43-44. (Здобувачем проведено курацію хворих, сформульовано висновки) .

6. Букій С.М. Динаміка вмісту цитокінів у дітей хворих на шигельоз / Букій С.М., Ольховська О.М./ Перший національний форум імунологів, алергологів, мікробіологів, паразитологів // Імунологія та алергологія наука і

практика, додаток № 1, 2019 р. Україна, Харків ст. 23-24. (Здобувачем вивчено дані сучасної літератури, проведено узагальнення отриманих даних) .

7. Динаміка показників прозапального інтерлейкіну 1 у дітей, хворих на шигельоз та інфікованих цитомегаловірусом / С.М. Букій, О.М. Ольховська, Л.А. Букій, М.А. Піддубна / Діагностика, лікування і профілактика інфекційних хвороб у період медичної реформи / Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я.Горбачевського / Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю(3-4 жовтня 2019 року, м. Кропивницьк). ст. 19-20. (Здобувачем проведено набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення результатів дослідження).

8. Букій С.М. Рівні інтерлейкінів в гострому періоді шигельозу у дітей, інфікованих цитомегаловірусом / Букій С.М., Ольховська О.М. // Медицина XXI століття /Матеріали наук.- практ. конф. молодих вчених з міжнародною участю (Харків, 29 листопада 2019 р.) / за заг. ред. Т.А. Руденко, ХМАПО, 2019. ст. 19-20. (Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, підбір та ведення тематичних хворих.)

9. Букій С.М. Особливості впливу цитомегаловірусу на показники імунної відповіді у хворих на шигельоз дітей/ Букій С.М., Ольховська О.М., Букій Л.А.// Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією // Матеріали Української науково-практичної конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю / Під редакцією Макєєвої Н.І., Головачової В.О., Прийми Ю.С. – Харків, 17-18 березня 2020 р. ст.40-41. (Здобувачем проведено набір клінічного матеріалу, проаналізовано та узагальнено отримані результати дослідження, сформульовано висновки).

10. Букій С.М. Спосіб визначення інфікування цитомегаловірусом хворих на шигельоз дітей / Мечниковські читання – 2020 / Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю (5–6 листопада 2020 року, м. Харків). – с.23-24.

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

11. Патент на корисну модель № 142318 U України, МПК G01N 33//48 «Спосіб ранньої діагностики цитомегаловірусної інфекції у дітей, хворих на шигельоз» / С.М. Букій, О. М. Ольховська; Харківський національний медичний університет. - №у 201912220; Заявлено 24.12.2019; Опубліковано 25.05.20, Бюл. № 10. (Здобувачем розроблено алгоритм попередньої діагностики, підготовлено його до видання.)

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ 2
СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА 16
ЗМІСТ 20
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ 22
ВСТУП 23
РОЗДІЛ 1 28
КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ШИГЕЛЬОЗУ В ДІТЕЙ. СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ЦИТОМЕГАЛОВІРУСНУ ІНФЕКЦІЮ В ДІТЕЙ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)
1.1 Уявлення про етіологію, патогенез, клінічну картину та лікування шигельозу у дітей на сучасному етапі 28
1.2 Сучасні уявлення про цитомегаловірусну інфекцію в дітей 33
1.3 Значення медіаторів запалення у формуванні клінічного перебігу шигельозу 37

РОЗДІЛ 2 46
МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ
РОЗДІЛ 3 52
КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ХАРАКТЕРИСТИКА ШИГЕЛЬОЗУ В ДІТЕЙ НА ТЛІ ЦИТОМЕГАЛОВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ
3.1 Анамнестичні дані та клінічні прояви шигельозу 52
3.2 Загально-лабораторні показники хворих 61
РОЗДІЛ 4 69
ПОКАЗНИКИ СИСТЕМНОЇ ЗАПАЛЬНОЇ ВІДПОВІДІ, КЛІТИННОГО ТА ГУМОРАЛЬНОГО ІМУНІТЕТУ ХВОРИХ НА ШИГЕЛЬОЗ НА ТЛІ ЦИОМЕГАЛОВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ
4.1 Динаміка вмісту цитокінів крові хворих 69
4.2 Показники клітинного імунітету хворих 77

4.3 Динаміка імуноглобулінів крові хворих 84
4.4 Математичний аналіз показників хворих 90
4.5 Структурний аналіз окремих показників клітинного і гуморального імунітету, цитокінів крові хворих 104
РОЗДІЛ 5 112
КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ТА ІМУНОЛОГІЧНІ КРИТЕРІЇ ДІАГНОСТИКИ ЦИТОМЕГАЛОВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ В ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ШИГЕЛЬОЗ
РОЗДІЛ 6 129
ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ШЛЯХІВ УДОСКОНАЛЕННЯ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ШИГЕЛЬОЗ НА ТЛІ ЦИТОМЕГАЛОВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ 133
ВИСНОВКИ 142
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ 145
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ 146

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ, ПРИЙНЯТИХ У ДИСЕРТАЦІЇ

абс. – абсолютне число

АГ – антиген

ГРІ – гострі респіраторні інфекції

ДК – діагностичний коефіцієнт

ІЛ – інтерлейкін(и)

ІФА – імуноферментний аналіз

КІ – кишкова(і) інфекція(ї)

НПП – неоднорідна послідовна процедура (Вальда-Генкіна)

ПЛР – полімеразно-ланцюгова реакція

ФНП – фактор некрозу пухлини

ХНМУ – Харківський національний медичний університет

ЦМВ – цитомегаловірус

ЦМВІ – цитомегаловірусна інфекція

ШКТ – шлунково-кишковий тракт

ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів

CD – cluster of differentiation (поверхневий антиген клітини)

Hb – гемоглобін

I – величина інформативності показника

IFN-γ – gamma інтерферон

Ig – імуноглобулін(и)

IgA – імуноглобуліни класу А

IgG – імуноглобуліни класу G

NK-cells – натуральні кілери

sIgA – секреторний імуноглобулін А

T3SS – система секреції ІІІ типу

ВСТУП

В структурі інфекційних захворювань дитячого віку одне з провідних місць займають кишкові інфекції [1,2,3]. Їх розповсюдженість, великі економічні збитки які вони призводять суспільству в результаті несприятливих варіантів перебігу та виходів, аж до летальних випадків, обумовлюють їх медичну та соціальну значущість [4,5,6].

Серед бактеріальних кишкових інфекцій домінуючим захворюванням являється шигельоз. Згідно даних ВООЗ в економічно розвинених країнах (США, Англія, Франція та ін.) щорічно шигельозом хворіють від 200 тис. до 600 тис. дітей, щорічно спостерігається приблизно 164 000 смертей, спричинених шигельозом [7]. При цьому у 6-11 % хворих формуються різноманітні ускладнення, які в подальшому призводять негативний вплив на фізичний, а також, за думкою деяких авторів, психологічний розвиток дитини [8,9]. Рівень захворювання шигельозом в Україні, на жаль, залишається також високим та знаходиться в діапазоні 0,8-13,9 на 100 тыс. нас. в різні роки [10].

В останні десятиліття вчені-інфекціоністи різних країн світу вказують в своїх працях на значні зміни в клінічній картині шигельоза та, особливо-варіантах його перебігу [11,12]. Значна кількість авторів вважає, що останнє пов’язано зі змінами мікробіологічних властивостей збудника [13]. Однак деякі науковці, спираючись на результати особистих досліджень, указують на домінуючу роль в цьому негативних змін оточуючої середи [14]. Разом з тим, не можна не погодитись з думкою окремих авторів, які стверджують, що величезну роль у вказаному відіграє фонове інфікування дітей та, особливо, інфікування герпесвірусами [15]. Серед всіх вірусів герпес групи цитомегаловір ус є найбільш «жорстким», терапевтично складним та, в значній мірі імуно-непередбачуваним [16].

А між іншим відомо, що маніфестація, розвиток та перебіг будь якого патологічного процесу, в більшій мірі визначається своєчасністю, силою та адекватністю імунних реакцій хворого [17].

Однак, імунопатогенетичні механізми шигельозу у дітей вивчені не досконало, окремі складові розвитку та перебігу хвороби залишаються не з'ясованими, дискусійними з наукової та практичної точки зору. Крім того, в доступній літературі практично відсутні роботи, присвячені особливостям патогенеза, клініки, перебігу вказаного захворювання у дітей, інфікованих ЦМВ.

У зв'язку з цим проведення досліджень щодо вивчення клінічної картини шигельозу у дітей, інфікованих ЦМВ, а також встановлення особливостей реакції медіаторів запалення, зокрема ІЛ-1β, ІЛ-4 та ФНПа; імунної відповіді — популяцій та субпопуляцій імунних клітин ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD19^+$) крові та рівня основних імуноглобулінів крові хворих, може поглибити знання про патогенез захворювання і розширити можливості вдосконалення діагностики як шигельозу, так і цитомегаловірусної інфекції, та підвищити ефективність терапії хворих.

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

Дисертація виконана відповідно до науково-дослідної роботи кафедри дитячих інфекційних хвороб Харківського національного медичного університету (ХНМУ) «Клінічне значення імунних механізмів у розвитку патологічного процесу при мікст-інфекціях у дітей, 2017-2019», № держреєстрації 0114U003393 та «Значення герпес вірусної інфекції у формуванні клінічного перебігу шлунково-кишкових захворювань інфекційної етіології у дітей, 2020-2022», № держреєстрації 0210U102471; та кафедр педіатричного профілю ХНМУ «Медико-біологічна адаптація дітей із соматичною патологією в сучасних умовах, № держреєстрації 0111U001400». Здобувач був співвиконавцем проведених робіт.

Мета дослідження: удосконалення діагностики цитомегаловірусної інфекції у дітей, хворих на шигельоз, на основі виявлення особливостей клінічних проявів захворювання, реакції інтерлейкінів крові та імунного статусу дітей.

Для реалізації поставленої мети були вирішені наступні задачі:

1. Виявити клініко – параклінічні особливості шигельозу в дітей з супутньою цитомегаловірусною інфекцією, шляхом зіставлення відповідних показників з параметрами хворих без супутньої ЦМВІ.

2. Встановити особливості цитокінового статусу (ІЛ-1β, ІЛ-4, ФНП) при шигельозі в дітей з супутньою ЦМВІ в різні періоди шигельозу на основі порівняння з відповідними параметрами хворих без ЦМВІ.

3. З'ясувати особливості реакції клітинної (CD 3^+, CD 4^+, CD 8^+, CD 19^+) і гуморальної (Ig A, Ig M, Ig G) ланок імунітету при шигельозі у хворих з супутньої ЦМВІ.

4. Розробити алгоритм діагностики наявності цитомегаловірусної інфекції в дітей, хворих на шигельоз, на ранніх етапах маніфестації хвороби.

5. Теоретично обґрунтувати шляхи вдосконалення терапії шигельозу в дітей на тлі супутньої ЦМВІ, а також – напрямки медичної реабілітації реконвалесцентів.

*Об'єкт дослідження***:** шигельоз у дітей, цитомегаловірусна інфекція.

Предмет дослідження: клінічні прояви шигельозу, реакція цитокінів крові, клітинні та гуморальні ланки імунітету.

Методи дослідження: загально-клінічні, бактеріологічні, біохімічні, серологічні, імунологічні, молекулярно-генетичні та аналітико-статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів.

Уперше визначено особливості клінічного перебігу шигельозу в дітей на тлі ЦМВІ та без неї, досліджено показники системного запалення та імунної відповіді хворих.

Результати роботи поглибили знання патогенетичних механізмів формування патологічного процесу при шигельозі в дітей з супутньою ЦМВІ. Дослідження дозволили виявити взаємозв'язок і залежність клінічних показників хвороби, показників імунної відповіді, вмісту основних цитокінів крові хворої на шигельоз дитини в залежності від фонової ЦМВІ. За

результатами дослідження розроблено повний алгоритм попередньої діагностики наявності ЦМВІ у хворих на шигельоз дітей. Отримані результати дозволили теоретично обґрунтувати напрямки вдосконалення терапії хворих на шигельоз на фоні ЦМВІ дітей.

В ході дослідження на підставі виявлених клініко-параклінічних та імунологічних особливостей шигельозу в дітей з ЦМВІ, було обґрунтовано шляхи ранньої діагностики у дітей ЦМВІ, на підставі якого отримано патент на корисну модель № 142318 U Україна, МПК G01N 33//48 «Спосіб ранньої діагностики цитомегаловірусної інфекції у дітей, хворих на шигельоз» /С.М. Букій, О. М. Ольховська; Харківський національний медичний університет. - № U 201912220; оголошено 24.12.2019; Опубліковано 25.05.20, Бюл. № 10.

Практичне значення отриманих результатів.

Практичній охороні здоров'я надано особливості клінічного перебігу шигельозу у дітей на тлі ЦМВІ. Результати дослідження розширюють діапазон знань лікаря практичної медицини стосовно патогенезу та імунологічних порушень при шигельозі у дітей з супутньою ЦМВІ, що дозволяє адекватно та обґрунтовано підходити до лікування таких хворих та їх веденню на етапі ранньої реконвалесценції.

Практичній медицині надано повний алгоритми, який з урахуванням клініко-імунологічних даних у дебюті шигельозу дозволить з високою вірогідністю виявити наявність у дитини ЦМВІ та об’єктивно визначити об’єм адекватного терапевтичного втручання на різних етапах хвороби.

Все вище викладене сприяє удосконаленню лікувально-діагностичного процесу як у поліклініках, так і в умовах стаціонарного перебування.

Результати дисертаційної роботи впроваджено у лікувальну практику обласної дитячої інфекційної клінічної лікарні (ОДІКЛ), обласної інфекційної клінічної лікарні (ОДКЛ) м. Харкова, Університетській клініці Запорізького державного медичного університету; у навчальний процес кафедр інфекційного профілю ХНМУ, Харківської медичної академії післядипломної освіти

(ХМАПО), кафедри інфекційних хвороб Запорізького державного медичного університету**.**

Особистий внесок здобувача. Здобувачем особисто визначено напрямок наукового дослідження, самостійно сформульовано мету та задачі дослідження, обрано обсяг лабораторного обстеження дітей, проведені клінічні спостереження за хворими. Здобувачем проведено аналіз результатів клініко-лабораторних досліджень. Здобувачем проведено статистичне опрацювання та структурно-функціональний аналіз отриманих даних. Особисто обґрунтовано та розроблено алгоритм діагностики ЦМВІ в дітей, хворих на шигельоз, отримано патент на корисну модель. Самостійно проведено аналіз та узагальнення отриманих результатів, сформульовано висновки та практичні рекомендації. Отримані результати роботи було особисто впроваджено в практику охорони здоров'я.

Апробація результатів дисертації. Основні результати досліджень оприлюднені на міжвузівської конференції молодих вчених «Медицина третього тисячоліття» (Харків, 16-17 січня 2017 р.); Українській науково-практичній конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю (Харків, 22-23 березня 2018 р.); науково-практичної конференції з міжнародною участю «Мечниковські читання» (5–6 листопада 2020 р., м. Харків).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 4 наукові праці, зокрема 2 стаття в іноземному виданні, в тому числі – в Scopus, 2 статті — у фаховому виданні України, рекомендованих МОН України; отримано 1 патент на корисну модель та опубліковано 10 тез у матеріалах з'їздів та науково-практичних конференцій.

Структура та обсяг дисертації. Роботу викладено за загальноприйнятою формою на 165 сторінках машинописного тексту, складається із вступу, огляду літератури, 5 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків та практичних рекомендацій, списку використаних джерел, з них кирилицею – 73, латиницею – 99. Робота містить 29 таблиць, 34 малюнків.

РОЗДІЛ 1
ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ
КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ШИГЕЛЬОЗУ В ДІТЕЙ. СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ЦИТОМЕГАЛОВІРУСНУ ІНФЕКЦІЮ В ДІТЕЙ

1.1. Уявлення про етіологію, патогенез, клінічну картину та лікування шигельозу в дітей на сучасному етапі

Діарейні захворювання інфекційної природи у дітей залишаються актуальною проблемою педіатрії та дитячої інфектології, є значною проблемою громадської охорони здоров'я. Щороку у світі офіційно нараховується 4,5 млрд. епізодів діареї, призводячи до майже 1,8 млн. випадків смерті [18, 19, 20]. На жаль, кишкові інфекції (КІ) займають провідне місце як причина дитячої смертності, добігаючи до 9 % серед дітей віком до 5 років у світі [21]. За даними ВООЗ одним з провідних чинників діареї у дітей залишається шигелла. Навіть в економічно розвинених країнах (США, Англія, Франція та ін.) щорічно шигельозом хворіють від 200 тис. до 600 тис. дітей, щорічно спостерігається приблизно 164 000 смертей, спричинених шигельозом [22]. Захворюваність на шигельоз може бути значно вищою за офіційні дані, оскільки ДНК шигел виявляються у близько одній третині зразків негативних досліджень випорожнень [23].

За останні десятиріччя в Україні кількість випадків КІ значно знизилась, але все ж залишається достатньо високою та знаходиться в діапазоні 0,8-13,9 на 100 тис. населення в різні роки [24].

Розповсюдженню шигельозу, як і інших КІ на теренах України можуть сприяти зниження загального санітарно-гігієнічного нагляду, міграційні процеси із підвищенням чисельності та щільності населення в окремих регіонах, неудосконаленістю роботи комунальних підрозділів, що відбуваються внаслідок громадянських та військових конфліктів, а також зміни клімату із підвищенням рівнів середньодобової температури та опадів [25].

Шигели — група грам негативних, здатних до внутріклітинної інвазії бактерій, що підрозділяється на чотири види (Shigella dysenteriae (група A), Shigella flexneri (група B), Shigella boydii (група C), Shigella sonnei (група D), які в свою чергу підрозділяються на сировари, за винятком S. sonnei.

Шигельоз належить до антропонозних КІ – джерелом інфекції є людина, з фекально-оральним механізмом передачі інфекції. Найчастіше інфікування відбувається шляхом вживання зараженої їжі або води, через контакт із контамінованими патогеном предметами [26, 27].

Доза інфекційності достатньо низька, особливо для S.dysenteriae, коли достатньо лише 10 бактерій – на щастя на території України цей збудник не зустрічається. Для розвитку шигельозу, обумовленому S.sonnei та S.flexneri, необхідно до 100-200 бактерій. Невисоку інфекційну дозу можна пов’язати з ефективними системами кислотостійкості шигели Зонне, і чим менш вірулентні бактерії, тим значно більша стійкість в оточуючому середовищі [27, 28]. Проходженню шигел сприяє також здатність збудника до пригнічення експресії антимікробних пептидів на слизовій оболонці кишківника, а органом – мішенню є товста кишка [29, 30]. Виділяють «тонко-кишковий» компонент запалення, який обумовлений розмноженням та частковим руйнуванням шигел в тонкій кишці, наслідком чого є виділення ендотоксину та розвиток симптомів загальної інтоксикації [28].

Після адгезії і проникнення в епітеліальні клітини Shigella flexneri уникає внутріклітинного фагосомного руйнування за допомогою своєї системи секреції III типу (T3SS), через який шигели запускають у клітини не менше ніж 25 білків. Бактерія реплікується і розповсюджується між клітинами, використовуючи рухливість на основі актину, яка опосередковується фактором вірулентності IcsA (VirG). У той час як інвазія S. flexneri добре охарактеризована, механізми адгезії бактерії залишаються невловимими. Виявлено, що IcsA також діє як адгезин, який необхідний і достатній для забезпечення контакту з клітинами-господарями [31, 32].

В подальшому було виявлено новий адгезин S. sonnei – SSO1327, який є полівалентною молекулою адгезії (MAM), яка необхідна для тісного прикріплення збудника до клітин-господарів, для ефективної транслокації ефекторів типу III в клітини-господарі. SSO1327 не дублює IcsA; його активність не залежить від секреції III типу [33].

Багато факторів вірулентності кодуються в області ipa-mxi-spa плазмидой вірулентності. IpaB - це багатофункціональний і важливий фактор вірулентності Shigella. IpaB бере участь в структурі системи секреції типу III (T3SS). Він також контролює секрецію факторів вірулентності і адгезію Shigella до клітин-господарів. Крім того, він утворює іонну пору, руйнує фагосоми і викликає апоптоз або некроз імунних клітин, завдяки чому шигела забезпечує своє виживання [34, 35].

Було виявлено додаткові ефектори OspC3, OspD2 і IpaH1.4 як інгібітори загибелі клітин. На відміну від майже всіх ефекторів типу III, OspD2 не націлений на процес клітини-господаря, а радше регулює активність апарату T3SS, обмежуючи цитозольні доставку (транслокацию) ефекторів під час інфекції. Примітне, що обмежуючи транслокацию одного ефектора, VirA, OspD2 контролює час смерті епітеліальних клітин через кальпаін-опосередкований некроз [36, 37].

Таким чином, шляхом трансцитозу Shigella перетинає фізичний захисний бар’єр, піддається впливу макрофагів, але уникає руйнування, викликаючи швидкий апоптоз макрофагів через каспаз 1-залежний шлях. Після вивільнення, бактерія вступає в контакт з базолатеральною стороною кишкової епітеліальної клітини (IEC) і запускає ефекторно-опосередкований ендоцитоз [38, 39].

Запальний процес в кишечнику призводить до виходу прозапальних цитокінів, в першу чергу – інтерлейкіну-1 (ІЛ-1) та інтерлейкіну-18 [40]. Останній активує натуральні кілери (NK) і стимулює продукцію інтерферону-гама (IFN-γ), підключаючи вроджену імунну відповідь [40, 41]. Інфільтрація нейтрофілів у місці запалення призводить до порушення цілісність слизової

оболонки, сприяючи досягненню шигелами підслизової оболонки без використання М-клітин [42].

Визначено можливість шигел пригнічувати імунну відповідь організму через ефектори IpgD T3SS. Пригнічення міграції активованих Т-лімфоцитів порушує контакт Т-клітин з антиген-презентуючими клітинами, послаблює адаптивну імунну відповідь. Дослідження in vivo підтвердило здатність бактерії вторгатися в Т-клітини і затримувати їх рух, а також уражати Toll-подібний рецептор 2 на В-клітинах з подальшим апоптозом [43, 44]. Одночасно з факторами імунної відповіді, суттєву роль в елімінації збудника та припиненні інфекційного процесу відіграють поліморфноядерні нейтрофіли [43].

Вивчення клінічних проявів шигельозу не виявило суттєвих відмінностей в залежності від виду збудника, окрім шигельозу, обумовленого S.dysenteriae типу 1, який характеризується тяжким перебігом і частотою ускладнень [44].

Інкубаційний період складає від 12 годин до кількох діб. До основних клінічних ознак хвороби належать лихоманка, інтоксикація, зниження апетиту, блювота, спазмоподібний абдомінальний біль. Стілець спочатку калоподібний зі слизом, рясний, в подальшому – малими порціями зі слизом, в тяжких випадках – домішками крові. Притаманні імперативні позиви та болісна дефекація. Рідкісні, але важкі симптоми включають марення, енцефалопатію, анурію, судоми, менінгізм та кому. Значне зневоднення пов'язано із втратою рідини та електролітів. Огляд черевної порожнини може виявити роздутий живіт з гіперактивними звуками кишечника. Притаманна болючість в нижніх відділах живота через ураження сигмоподібної кишки та прямої кишки. Без адекватної терапії можливо формування затяжної діареї, особливо у дітей із супутньою патологією [44, 45].

До ускладнень шигельозу у дітей відносяться зневоднення, сепсис, енцефалопатія, ДВЗ-синдром, токсичний шок, але частота їх виникнення низька [44, 46, 47, 48, 49].

Інколи неврологчні розлади після шигельозу можуть бути тривалими [50].

Науковцями описаний синдром Ekiri ("летальна токсична енцефалопатія") з тяжкою інтоксикацією, судомами, екстремальною гиперпірексією і головним болем, швидким розвитком набряку мозку та смертю [47, 51] .

Ймовірний розвиток хірургічних ускладнень шигельозу, які при несвоєчасному діагностуванні можуть призводить до серйозних наслідків — кишкової кровотечі, кишкової обструкції, апендициту з перфорацією. [52, 53]

Діагностичні прийоми шигельозу загально відомі, спрямовані на виділення та ідентифікацію збудника з випорожнень, проведенні серологічних або імунологічних досліджень з метою виявлення антигенів шигел або антитіл до них, використовують методи експрес-діагностики [19, 53]. Діагноз може бути обґрунтований на основі клінічних проявів із урахуванням епідеміологічних даних. Наряду із загально прийнятими дослідженнями (клінічні аналізи крові та сечі), для уточнення локалізації запального процесу використовують копроцитоскопічне дослідження. При необхідності проводять додаткові лабораторно-інструментальні дослідження.

Відповідно до сучасних рекомендацій, лікування будь-якої КІ, в тому числі і лікування шигельозу, є комплексним, включає регідратаційну, антибактеріальну, допоміжну терапію та дієтотерапію. За даними метааналізу 157 досліджень визначено, що адекватна рання оральна регідратація дозволяє запобігти 93 % смертей, пов’язаних із діареєю [54, 55].

При неефективності оральної регідратації з метою відновлення і підтримки водно-електролітного балансу останню поєднують із парентеральним введенням розчинів [28, 56, 57].

Антибіотиком першої лінії для лікування шигельозу в дітей і дорослих є ципрофлоксацин, другої лінії — Pivmecillinam, цефтріаксон або азитроміцин. Застосування антибіотиків прискорює елімінацію збудника з організму, скорочує тривалість лихоманки і діареї [28, 54, 57].

Застосування тих чи інших антибіотиків може різнитися по регіонам та країнам, залежати від резистентності збудника. Останнім часом, все більше науковців вказують на поширення антибіотикорезистентних шигел [58, 59]

Вказують на формування патогенами біоплівок, що сприяє їх виживанню. Перспективним в лікуванні шигельозу є використання наночастинок з бактерицидними характеристиками, які виявляють антибактеріальну активність широкого спектра дії проти патогенних бактерій. Також ефективним є застосування бактеріофагів, що вбивають бактерії через механізм лізису. Доцільним є застосування біологічно активних препаратів (пробіотики, пребіотики) з антагоністим ефектом до кишкових патогенів, які також є засобом профілактики розвитку дисбіозу кишківника. Для запобігання зараженню Shigella spp. були розроблені різноманітні вакцини-кандидати, більшість з яких зараз оцінюються на предмет безпеки [60, 61].

Одне з провідних місць в лікуванні шигельозу належить дієтотерапії. Раціональна дієта є частиною патогенетичної терапії на всіх етапах захворювання, обсяг і складові якої визначаються віком дитини, стадією хвороби і ступенем тяжкості [54]. В гострий період доцільно призначати безлактозну дієту з поступовим її розширенням як за обсягом, так і за складовими [62, 63].

Допоміжна терапія включає застосування ентеросорбентів, пробіотиків (в якості монотерапії при легких формах шигельозу), ферментів (в стадії реконвалесценції) [54].

Таким чином, незважаючи на досягнення сучасної науки щодо шигельозної інфекції, багато питань залишаються до кінця не з’ясованими або такими, що є суперечливими, і потребують подальшого вивчення та динамічного спостереження.

1.2. Сучасні уявлення про цитомегаловірусну інфекцію у дітей

Цитомегаловірусна інфекція (ЦМВІ) належить до однієї з найбільш поширених інфекцій людства – частота інфікування ЦМВ різниться в різних країнах від 45 до 98 % [64]. До 35 % дітей інфікується протягом першого року життя [65]. У 30-70% серопозитивних матерів ЦМВІ виділяється з грудним молоком, що призводить до інфікування близько 50 % немовлят [66, 67, 68].

Значною медико-соціальною проблемою є внутрішньоутробна ЦМВІ, частка якої в структурі перинатальної смертності складає біля 25 %, призводить до формування 80% уроджених вад розвитку [69, 70, 71], і може бути причиною внутрішньоутробної загибелі і спонтанного аборту [72].

E. Goodpasture та F. Talbot (1921) встановили специфічність гігантоклітинного метаморфозу та запропонували назвати захворювання цитомегалією. Збудник ЦМВІ вперше був виділений M. Smits і W. Rowe у 1956 році, але лише через понад десять років відокремили нозологічну форму і внесли до міжнародної номенклатури ВООЗ (1967). ЦМВ відноситься до групи герпес-вірусів (бета-герпес вірус), діаметром 120-200 нм, добре культивується в культурі фібробластів ембріона людини, тривалий час зберігається при кімнатній температурі, інактивується при температурі 56 °С. У центрі віріону знаходиться дванадцятигранний нуклеокапсид, що містить генетичну інформацію – двониткову ДНК [73].

Вірус може передаватися різноманітними шляхами: повітряно-крапельним, статевим, вертикальним та парентеральним. Ймовірність інфікування ЦМВ при переливанні цільної крові (до 12 %) призвела до того, що у високо розвинутих країнах для переливань використовують еритроцитарну чи тромбоцитарну масу [71, 74].

Після інфікування частіше за все (80–90 %) спостерігається безсимптомне вірусоносійство, при цьому виявляють транскрипцію «раннього» гену (IE1), решта вірусних генів включаються до геному клітини людини і залишаються неактивними протягом тривалого часу. Цитопатична дія вірусу після його проникнення в клітини і реплікації характеризується збільшенням клітин у розмірі з утворенням специфічних гігантських клітин діаметром до 30-40 мкм – так зване совине око [74]. У подальшому відбувається віремія з формуванням цитомегалов частіше в епітеліальній тканині, рідше – в сполучній, м’язовій та нервовій. ЦМВ впливає на виробку організмом інтерферону, пригнічуючи його внаслідок супресії синтезу білків і протеїнкінази. Після інфікування ЦМВ відбувається імунна перебудова, яка проявляється пригніченням експресії

антигену макрофагами, придушенням проліферативної активності лімфоцитів, пригніченням фагоцитарної активності і завершеності фагоцитозу [75, 76].

Місцем реплікації вірусу є клітини імунної системи – макрофаги і лімфоцити. Це сприяє «приховуванню» ЦМВ в клітинах з уповільненням або зупинкою реплікації вірусу, що призводить до стану тривалої персистенції.

Спостерігається ураження вірусом системи інтерлейкінів, CD4-клітин і природніх кілерів [77, 78, 79]. Т-клітинні реакції на ЦМВ обумовлені обмеженим числом іммунодомінантних епітопів в порівнянні з реакціями на інші хронічні або персистуючі віруси [80], пригніченням функції клітинної ланки імунної відповіді [71]. Зі змінами імунної відповіді організму хворого науковці пов’язують вплив ЦМВІ на перебіг бактеріальних інфекцій, їх генералізацію [81, 82]. Відомо, що ЦМВІ розглядають як одну із типових «опортуністичних» інфекцій [83]. ЦМВ розглядають як один із факторів, що формує когорту дітей, які часто хворіють на респіраторні інфекції [84]. Реактивацію ЦМВІ у хворих можна розглядати як маркер «прихованих» імунодефіцитів – як первинних, так і вторинних [85].

Інкубаційний період ЦМВІ коливається від 2 тижнів до 2–3 місяців. Розрізняють набуту та вроджену форми ЦМВІ в дітей. Ураження внутрішніх органів, розвиток тяжких генералізованих форм інфекції відбувається в умовах неадекватної імунної відповіді. В імунокомпетентних осіб ЦМВІ, як правило, має безсимптомний перебіг. Найчастіше клінічна картина нагадує інфекційний мононуклеоз, або ураження слинних залоз - сіалоаденіти. Нерідко при дослідженні периферичної крові виявляються в невеликій кількості віроцити. Притаманними є тривала лихоманка, симптоми порушення загального стану – зниження апетиту, головний біль, слабкість, втомлюваність. Можливі ознаки катаральних явищ, гепатомегалії, збільшення лімфовузлів, макулопапульозний висип. Виходи хвороби в більшості випадків сприятливі, проте тривалість хвороби може бути до 4 тижнів і довше [71, 74].

У пацієнтів із імунодефіцитним станом, ЦМВ може вражати будь-які органи або системи. В клінічній картині має місце переважання неспецифічних

симптомів ЦМВІ над специфічними (клінічні ознаки ГРВІ, фаринготонзиліту, бронхіту, пневмонії, енцефаліту, кардита, нефриту, тромбоцитопенії, гемолітичної анемії, гастриту, гепатиту, ретиніту тощо) [75].

Імунна відповідь складається з утворенням специфічних анти-ЦМВ антитіл та специфічних клітин-кілерів (анти-ЦМВ Т-лімфоцити).

Діагностика ЦМВІ може бути утрудненою із урахуванням безсимптомних форм хвороби, неспецифічними клінічними проявами, частими рецидивами інфекції, тощо.

Одним із найбільш показових маркерів реплікативної активності вірусу є виявлення його ДНК, наприклад у крові чи лікворі пацієнта, секретах – змиви з носоглотки або дослідження слини. Широкого розповсюдження набуло дослідження антитіл у сироватці крові антитіл проти ЦМВ із визначенням класу імуноглобулінів методом ІФА. Враховуючи високий відсоток інфікування населення ЦМВ, визначення антитіл до ЦМВ класу IgG не має диігностичної значимості. Необхідно проводити визначення їх авідності: індекс авідності до 35% свідчить на користь гострої інфекції, від 36 до 41% – на стадію реконвалесценції, більше 42% – наявність у сироватці крові високоавідних антитіл до ЦМВ як маркер хронічної персистуючої інфекції.

Лікування ЦМВІ у дітей до теперішнього часу викликає багато питань та дискусій. У більшості випадків проводиться симптоматичне лікування із урахуванням дієти, залученням рясного пиття (при необхідності – інфузійної терапії), жарознижуючих засобів (у тому числі – нестероїдні протизапальні препарати). При тяжких та ускладнених випадках доцільним є одночасне застосування ефективних противірусних засобів і корекція клітинної ланки імунної відповіді. Препарати ацикловіру є малоефективними при ЦМВІ, кращі результати отримано при застосуванні валацикловіру (вальтрексу) в добовій дозі 2-3 г, що дозволяє забезпечити його достатню концентрацію в тканинах [86, 87]. Застосування фоскарнету в дітей у дозі 60 мг/кг/добу внутрішньовенно крапельно обмежено його побічними діями (нейротоксичність, судоми). Високоефективним специфічним препаратом для лікування ЦМВІ є

ганцикловір (цимевен у дозі 5-10 мг/кг/добу внутрішньовенно), особливо при лікуванні нейро- і генералізованих форм інфекції [88]. Нажаль, завдяки виявленню вірусу з мутаціями геному (зміни ДНК-полімерази), частішають випадки формування стійкості ЦМВ до ганцикловіру та інших нуклеозидних засобів [89].

З метою корекції дисфункції імунної системи до схеми лікування хворих розглядається залучення окремих імуномодуляторів – похідні інозину (ізопринозин/гропринозин) [75]. Специфічні протицитомегаловірусні імуноглобуліни застосовують, як правило, при глибоких імунодефіцитах чи при неможливості застосування етіотропної та імуностимулюючої терапії [90].

1.3. Значення медіаторів запалення у формуванні клінічного перебігу шигельозу

Запалення є частиною нормальної реакції відновлення організму при пошкодженні його цілісності, є необхідним для захисту від шкідливих факторів навколишнього середовища (в тому числі – патогенів), але коли запалення стає тривалим, воно може стати шкідливим і руйнівним.

Провідним механізмом, що контролює запальні реакції і визначає імунну відповідь Th1 або Th2 типів при інфекційній патології, в тому числі при шигельозі, є системи цитокінів. На теперішній час вивчення імунопатогенетичних механізмів розвитку захворювань різної природи набирає обертів, враховуючи можливість використання антагоністів цитокінів в лікуванні хворих [91, 92].

Результати досліджень цитокінової реактивності та імунної відповіді при шигельозі нерідко неоднозначні, суперечливі та потребують подальшого вивчення [40, 19, 20]. Цитокіни є сигнальною групою низькомолекулярних позаклітинних поліпептидів/гликопротеинов, синтезованих різними імунними клітинами, в основному Т-клітинами, нейтрофілами і макрофагами, які відповідають за стимулювання і регулювання імунної відповіді Були виявлені різні типи цитокінів, включаючи хемокіни, інтерферони (IFN), інтерлейкіни

(ІЛ), лімфокіни та фактор некрозу пухлини (ФНП). Більшість цитокінів багатофункціональні, що ускладнює трактування їх дії на організм. Вважається, що саморегулювання, гармонічний баланс дії прозапальних (ФНП-α, ІЛ-1β та ін.) і протизапальних цитокінів (ІЛ-4 та ін.) є підгрунттям сприятливого перебігу інфекційного процесу [27, 93].

Сімейство ІЛ-1 починалося лише з двох компонентів: ІЛ-1α, ІЛ-1β. З роками нові ІЛ із подібною поведінкою та/або структурою додавались до цієї групи. Усі агоністи цієї родини виявляють прозапальну активність. І ІЛ-1α, і ІЛ-1β мають форми попередників. Попередник ІЛ-1α присутній в епітеліальних шарах ШКТ, легенів, печінки, нирок, ендотеліальних клітинах та астроцитах; і він здатний зв'язуватися з ІЛ-1R1 та ініціювати сигнальний каскад. Попередник ІЛ-1β (як і ІЛ-18) не активний і не зв’язується з рецептором, а для своєї активації вимагає розщеплення каспазою-1. Цей фермент міститься в неактивній формі в тканинних макрофагах і дендритних клітинах і вимагає перетворення шляхом автокаталізу, щоб стати активним. Однак він знаходиться в активній формі в циркулюючих моноцитах крові людини.

ІЛ-18 вперше був описаний як “IFN-γ-індукуючий фактор”, утворенню якого сприяє синергізм ІЛ-18 з ІЛ-12. ІЛ-18 сприяє відповіді клітин Th1 і Th2, а також індукує продукцію ІЛ-13 у Т-клітинах і NK-клітинах, разом з ІЛ-2 посилюючи токсичність NK. ІЛ-1β відіграє значну роль при інфекційних і аутоімунних захворюваннях[94, 95, 96].

Клітинами-мішенями для ІЛ-1β є Т- і В-лімфоцити, макрофаги, нейтрофіли, ендотеліальні клітини, дендритні клітини, базофіли, фібробласти, остеокласти, гепатоцити і інші клітини. ІЛ-1β призводить до активації лімфоцитів і особливо – Т-хелперів [97].

Інтерлейкін-4 (ІЛ-4) відноситься до протизапальних регуляторів цитокінової мережі, продукується переважно Th2-лімфоцитами. Спектр дії ІЛ-4 достатньо широкий: впливає на В-клітини і Т-клітини (індуктор диференціювання), моноцити та макрофаги (їх зміну від прозапального до протизапального фенотипу), еозинофіли (стимулує ріст), нейтрофіли і

епітетеліальні клітини, впливає на синтез IgE і IgG в В-клітинах, стимульованих ліпополісахаридом. [92, 98, 99]

ІЛ-4 відіграє важливу роль в гуморальній імунній відповіді. ІЛ-4 сприяє виробці антитіл В-клітинами і перемиканню ізотипу з IgG1 на IgG4 антитіла [100]. ІЛ-4 також сприяє пригніченню продукції прозапальних інтерлейкінів моноцитами/макрофагами, сприяє послабленню надлишкового впливу медіаторів запалення на організм людини, має проліферативний вплив на тканинні макрофаги, захищає від зараження гельмінтами [101, 102]. За структурою ІЛ-4 представляє собою глікопротеїн з молекулярною масою 15-20кДа. ІЛ-4 опосередковує багато специфічних функцій, включаючи точну настройку імунної відповіді Th2 через її здатність ініціювання (проліферація клітин Th2), запам'ятовування (продукція цитокінів Th2, синтез IgE та активація еозинофілів та активованих макрофагів), або відключення алергічної відповіді (пригнічення процесів, опосередкованих ІЛ-13). Це активується через безліч сигнальних шляхів (перетворювач сигналу та активатор транскрипції 6 (STAT6) та субстрат рецептора інсуліну 2 (IRS-2) [102, 103].

Однією з головних ролей ІЛ-4 є стимуляція наївних Th0-клітин і їх диференціювання в Th2-клітини, пригнічення диференціювання Th1-клітин. Дисбаланс продокування Th1- і Th2-лімфоцитів призводить до порушення динамічної рівноваги між різними системами: імунною, ендокринною кровотворною і ін. [104, 105].

Фактор некрозу пухлин альфа (ФНП) описаний в 1975 р., коли був виділений in vitro як молекула, що здатна визивати некроз пухлини. Наразі відомо понад 40 членів «суперсімейства» ФНП, серед яких найвагомішими є ФНПα (зазвичай його називають ФНП) та ФНПβ (лімфотоксин) – трансмембранний білок типу II, що відіграє важливу роль у розвитку лімфатичних вузлів і бляшок Пейєра.

ФНПα – глікопротеїн з молекулярною масою 17,4 кДа, продукується багатьми клітинами, але переважно активованими макрофагами і Т-лімфоцитами – активованими $CD4^+$ і $CD8^+$, а також NK-клітинами [106]. ФНП

виконує безліч фізіологічних функцій, включаючи імунну і запальну роль, а також виживання і смерть різних клітин. Основна функція цитокінів - залучати і активувати імунні клітини до ділянок інфекції і знищувати патогени. ФНП стимулює ендотеліальні клітини судин для експресії молекул адгезії (наприклад, селектин і лігандів для інтегринів лейкоцитів), що дозволяє клітинам імунної системи з'єднуватися зі стінками кровоносних судин. Крім того, доповнюючи запальну відповідь, ФНП індукує продукцію хемокінів, які збільшують спорідненість лейкоцитів до їх лігандів, експресію IL-1 і активують мікробіцидні функції клітин імунної системи. [104].

Висока концентрація ФНП в крові може спричинити шок або зниження артеріального тиску через зниження тонусу судинних м'язів та скоротливості міокарда; може зменшити концентрацію глюкози в крові та спричинити внутрішньосудинний тромбоз (за рахунок зменшення антикоагулянтних можливостей ендотелію). ФНО також відомий як ендогенний пироген, оскільки він сприяє підвищенню температури, стимулюючи клітини гіпоталамуса виробляти простагландини. У макрофагах під впливом ФНПα підвищується синтез факторів зростання (колоніестимулюючих факторів), інтерферону γ, інтерлейкинів (ІЛ-1, ІЛ-8), простагландинів. Спільно з ІЛ-1 ФНПα індукує синтез клітинами мононуклеарно-фагоцитарної системи печінки білків гострої фази. [107]. Дія ФНП на пухлинні клітини може бути двоякою. ФНП може як сприяти некрозу пухлинних клітин, викликаючи запрограмовану загибель клітин (активація механізму апоптозу опосередковується TNFR1 шляхом стимулювання Fas-асоційованого білку зі смертю, TNFR-асоційованого фактору і TNFR-асоційованого білку домену смерті), так і індукувати канцерогенез та стабілізувати пухлини (шляхом активації NF-κB у пухлинних клітинах, сприяючи виробленню IL-6 - цитокіну, що стимулює пухлину тадопомогає раковим клітинам рятуватися від захисту імунної системи [108].

Toll-like рецепторb (TLR), які експресуються на моноцитах, макрофагах, нейтрофілах і дендритних клітинах, а також на деяких лімфоцитах, є основними

рецепторами розпізнавання (pattern-recognition receptors - PRR) , які швидко реагують на "небезпеку" [109].

Активація тканинних макрофагів супроводжується вивільненням TNF-α, ІЛ-1 та ІЛ-6 цитокінів, які діють на фібробласти та ендотеліальні клітини, індукують згортання і збільшують судинну проникність клітин, посилюють адгезією молекул. IL-1 стимулює експресію молекул адгезії ICAM-1 та VCAM-1, який зв'язується з лімфоцитами та моноцитами. Циркулюючі нейтрофіли, лімфоцити та моноцити розпізнають адгезію молекули і рухаються крізь стінки судин в тканиний простір. Рухають прозапальну реакцію багато біоактивних сполук - арахідонова кислота, простагландини, гістамін, лейкотрієни, тощо. TNF-α та ІЛ-1 також діють на макрофаги та ендотеліальні клітини, що індукують експресію ІЛ-8, який стимулює і посилє хемотаксис поліморфоядерних нейтрофілів. TNF-α, ІЛ-1 та ІЛ-6 діють разом на гіпоталамус в мозку, що викликає реакцію лихоманки [106, 110]. ФНО-α також діє на судини ендотеліальні клітини та макрофаги, що індукують експресію колоній-стимулюючих факторів (M-CSF, G-CSF та GM-CSF) задля активації паличкоядерних лейкоцитів. Якщо реакція запалення не припиняється вчасно, каскад запалення стає хронічним [111,112].

До згортання запального процесу призводить поява спеціалізованих про-розсмоктуючих медіаторів (SPM), видаленням апоптотичних нейтрофілів, мікробів та некротичного «сміття» макрофагами шляхом ефероцитозу, змінна моноцитів та макрофагів від прозапального (M1) до пророзподільного фенотипу (M2), зменшення виробки прозапальних цитокінів за допомогою активованих $CD8^+$ Т-клітин і $CD4^+$ Т-хелперів, збільшення диференціювання плазматичних клітин та вироблення антитіл. Протизапальні цитокіни є важливими факторами для зменшення запалення, як і додаткові фактори з протизапальним механізмом дії – гормони стресу, зокрема кортикостероїди та катехоламіни [113, 114].

Враховуючи переважно внутрішньоклітинне розташування шигел, інфікування шигелами власних клітин організму, не останню роль в розвитку

патологічного процесу відіграють механізми клітинної і гуморальної імунної відповіді [75], сила і спрямованість яких тісно пов'язані зі збалансованою реакцією цитокінової системи. Основними показниками стану імунної системи є CD-клітини і імуноглобуліни сироватки крові.

CD3 сумісно з корецепторами утворюють комплекс розпізнавання чужорідного антигену у контексті з головним HLA-комплексом I або II класу, залежно від типу Т-клітин. CD4 відіграють важливу роль в усіх імунних реакціях, функціонально поділяються на Th1 та Th2. Перші продукують переважно цитокіни клітинної імунної відповіді (ІЛ-2, ІЛ-3, γ–інтерферон, ФНП-α, ФНП-β); а Th2 – гуморальної імунної відповіді (ІЛ-3, ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-6, ІЛ-10, ІЛ-13, ФНП-α, серед яких дискримінантним є ІЛ-4) [20]. Дослідження вмісту CD4-клітин є високо інформативним при вивчені імунодефіцитних станів [115].

CD8 – поверхнева молекула більшості цитотоксичних Т–лімфоцитів, які визначають кількість клітин із цитолітичним потенціалом. Наголошується функціональна паралель між NK і CD8, особливо пов'язаними зі слизовою оболонкою інваріантними Т-клітинами [116]. Забезпеченню ефективного розширення та диференціації Т-клітин $CD8^+$ сприяє тісна і складна кооперація останніх з $CD4^+$- клітинами [117]. Ознакою активованих $CD8^+$ Т-клітин є аеробний гліколіз, тоді як наївні та клітини пам'яті (Tmem) часто покладаються на окисне фосфорилювання [118]. Вивчається проективна роль $CD8^+$ при бактеріальних КІ, їхній захист та контроль ДНК-емії ЦМВ після трансплантації алогенних стовбурових клітин [119,120].

CD19 експерсовані винятково на В-лімфоцитах, є критичним співрецептором для передачі сигналу рецептора В-клітинного антигену (BCR), це ключова молекула трансдукції сигналів, які регулюють розвиток, активацію та диференціювання В-лімфоцитів шляхом залучення тетраспанінів - трансмембранних білків, які модулюють безліч різноманітних біологічних процесів. Спільне лігування CD19 з BCR синергічно посилює вивільнення кальцію, активовану мітогеном активність протеїнкінази та проліферацію

клітин. Але аномальна експресія CD19 може призвести до захворювань, пов'язаних з В-клітинами [121, 122]. Процес продукції специфічних антитіл В-клітинами на багато антигенів можливий тільки при тісній кооперації В-лімфоцитів із хелперними Т-клітинами [123]. Вивчення вмісту CD19-клітин може бути одним із критеріїв імунорегуляторного впливу різних факторів на організм [124].

В-клітини реалізують гуморальну імунну ідповідь, синтезуючи антитіла різної специфічності, що належать до 5 класів імуноглобулінів: M, G, A, D, E. З них у протиінфекційному імунітеті найбільш важливі IgM, G, A. Антитіла класу IgM належать до «ранніх», за структурою є найбільш великомолекулярними, слабко специфічними, можуть пов'язувати одразу п'ять молекул антигена. Це сприяє швидкому виведенню антигенів з циркуляції, а також запобігає можливість їхньому прикріпленню до клітин та ініціації патологічного процесу. Період напіврозпаду – 5 діб. Відомо, що здатність IgM до аглютинації в сотні разів вища, ніж у IgG [125].

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 [41, 125].

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 [126].

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 [110].

Виходячи з вищезазначених функцій цитокінів і лімфоцитів, стан імунної системи й інфекційний процес – взаємопов'язані явища. Тому вивчення показників імунної відповіді та цитокінової реактивності хворих на інфекційні захворювання ШКТ залишаються актуальними. 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 [21, 106]. Окремі автори вказують на прогностичну роль рівнів $CD4^+$ клітин та зниження коефіцієнту $CD4^+/CD8^+$ у розвитку запалення кишківника [43]. Існують роботи щодо визначення ролі цитокінів у регуляції імунної відповіді у дітей, ролі дисбалансу про– та протизапальних цитокінів у клінічній маніфестації захворювання [127]. 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. 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 [128]. Інші автори визначають незалежність рівнів цитокінів від етіологічного чинника бактеріальної діареї, відмічаючи домінуючу роль у дебюті КІ ІЛ-4 з максимальним підвищенням цитокінів (ІЛ-1β, ФНП-α, ІЛ-4, ІЛ-10,) у хворих на гастроентероколітичні форми КІ, тривалішим їх збереженням – при гастроентеритичних [106]. Інші автори відзначають провідну роль ІЛ-6 та ІЛ-8 у розвитку діарейного процесу, прогностичну роль останнього у розвитку тривалої діареї [126].

Таким чином, вивчення сучасних джерел літератури встановило, що шигельоз до теперішнього часу залишається однією із широко розповсюджених бактеріальних кишкових інфекцій у дітей, може супроводжуватись тяжкими ускладненнями і призводити до несприятливих наслідків. Зміни клінічного перебігу шигельозу, які в останні десятиріччя спостерігають науковці, ретельно

не вивчались. Не досліджувались клініко-лабораторні особливості і патогенетичні механізми шигельозу в разі його перебігу на фоні інфікування людини іншими бактеріями і/або вірусами. Враховуючи частоту реєстрацій мікст-інфекцій, високий відсоток інфікування в ранньому віці ЦМВ, актуальним є вивчення особливостей шигельозу у дітей з наявністю ЦМВ, але робот, присвячених цій тематиці, нами не знайдено. Незаперечна роль імунної системи людини і її адекватної відповіді на розвиток, перебіг і виходи інфекційної хвороби. Імунні реакції при шигельозі досить широко висвітлені в літературі. Разом з тим, імуно-патогенетичні механізми шигельозу у дітей, інфікованих ЦМВ, не вивчались, включаючи і реакцію цитокінів як пускового фактора формування імунної відповіді.

Вирішення питання щодо клініко-імунологічних показників дітей з фоновою ЦМВІ при шигельозі сприятиме ранній діагностиці і удосконаленню терапії хворих. Тому, заплановане і проведене нами дослідження, на наш погляд, є важливим та має істотне наукове та практичне значення.

РОЗДІЛ 2
МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дисертаційну роботу виконано на кафедрі дитячих інфекційних хвороб ХНМУ (завідувач кафедри – д.мед.н., професор С.В. Кузнєцов), яка розташована на базі некомерційного комунального закладу «Обласна дитяча інфекційна клінічна лікарня» м. Харкова (головний лікар – Д.І. Кухар). Лабораторні дослідження (клінічні, бактеріологічні, вірусологічні та ПЛР) проведені в лабораторії ОДІКЛ, біохімічні дослідження проводилися на базі УНДЛ ХНМУ, лабораторії кафедри та лабораторії приватного підприємства «Аналітика» м. Харкова.

Виконано комплексне клініко-лабораторне обстеження 125 дітей віком від трьох до десяти років, хворих на шигельоз, які були розподілені на групи. Перша група включала 45 (36 %) дітей, у яких шигельоз перебігав без інфікування ЦМВІ (Ш). До другої групи увійшли 39 (31,20 %) дітей з шигельозом, та ЦМВІ без ознак активності процесу, але з високими титрами в крові антитіл класу IgG у динаміці хвороби (латентна форма ЦМВІ – Ш+ЦМВл). Третю групу склала 41 (32,80 %) хвора на шигельоз дитина з клінічними проявами ЦМВІ та позитивним результатом дослідження крові на антитіла класу IgM, наявності в крові/слині нуклеїнової кислоти ЦМВ шляхом ПЛР (активна форма інфекції – Ш+ЦМВа). Наявність у ворих ЦМВІ визначали методами ІФА і ПЛР.

За референтні значення приймали результати обстеження 20 практично здорових дітей, аналогічних за віком і статтю, які протягом останнього місяця не хворіли та не отримували профілактичних щеплень. Критеріями добору хворих до дослідження були: вік від трьох до десяти років, тяжкий або середньотяжкий перебіг шигельозу, підписана інформована згода батьків або опікунів на участь у дослідженні. Критеріями виключення дітей були: вроджені або набуті імунодефіцити, наявність аутоімунних захворювань або хвороб крові, вживання впродовж останнього місяця будь-яких засобів, які могли б

вплинути на імунну систему, наявність хронічної патології. Всі діти були обстежені на інші віруси (респіраторної групи, герпес-групи та гепатитів); при наявності позитивних результатів такі діти вилучались із когорти дослідження. Групи спостереження були рандомізовані та однорідні за віковими показниками, етіологічними чинниками та ступенем тяжкості шигельозу. Дизайн дослідження: аналіз скарг батьків дитини, вивчення епідеміологічного анамнезу, анамнезу життя і хвороби, результати клініко-лабораторного та інструментального обстеження (клінічний аналіз крові та сечі, копрологічне, бактеріологічне, серологічне, біохімічне, ультразвукове, імунологічне та інші методи дослідження).

Верифікацію діагнозу здійснювали на підставі виділення шигели з біологічних середовищ хворого (блювотні маси, промивні води шлунка, випорожнення). У випадках негативних результатів бактеріологічного дослідження проводили серологічні дослідження з використанням дизентерійного діагностикуму (підвищення рівнів антитіл в динаміці). Заключний діагноз формулювали відповідно до МКХ-10.

Одночасно із загально прийнятим обстеженням всім хворим проводили додаткові дослідження: визначення рівнів інтерлейкінів (ІЛ-1β, ІЛ-4, ФНПα) та популяцій лімфоцитів крові ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD19^+$), а також концентрації імуноглобулінів крові. Дослідження проводили у динаміці хвороби: в гострий період (при надходженні до стаціонару – на першу-третю добу хвороби) та в періоді ранньої реконвалесценції шигельозу (при необхідності – раніше). Рівні інтерлейкінів сироватки крові визначали твердофазним імуноферментним методом із застосуванням стандартних наборів реагентів ProCon ІЛ-1β, ІЛ-4, ФНП-α виробництва «Протеиновый контур» (м. Санкт-Петербург, Росія) згідно до інструкції. 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 непрямої імунофлюоресценції з використанням

моноклональних антитіл до поверхневих антигенів лімфоцитів CD виробництва ВАТ «Сорбент» (м. Москва, Росія). Антитіла мітили флюорохромом, який флюоресцував під дією світла довжиною хвилі 488 нм. Визначення вмісту імуноглобулінів проводили методом простої радіальної імунодифузії у гелі із застосуванням моноспецифічних сироваток проти сироваткових IgM, IgA, IgG людини. За референтні значення приймали результати обстеження 20 практично здорових дітей (група порівняння), 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	3 - 7 років		7 - 10 років		Усього	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Чоловіча	5	25	7	35	12	60
Жіноча	3	15	5	25	8	40
Всього	7	35	13	65	20	100

Результати обстеження рівнів інтерлейкінів, показників клітинної і гуморальної ланок імунної відповіді здорових дітей надано в табл. 2.2.

Таблиця 2.2

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

№ п/п	Показник	Статистичні параметри
		M ± m
1	2	3
1	ФНПα, пкг/мл	2,69 ± 1,67
2	ІЛ-1β, пкг/ мл	5,32 ± 1,73
3	ІЛ-4, пкг/мл	2,06 ± 0,94
4	$CD3^+$, %	61,42 ± 1,23

		Продовження табл. 2.2.
1	2	3
5	$CD4^+$, %	37,31 ± 0,72
6	$CD8^+$, %	26,83 ± 0,54
7	$CD19^+$, %	17,30 ± 0,79
8	IgM, г/л	0,62 ± 0,23
9	IgG, г/л	7,22 ± 0,27
10	IgA, г/л	0,58 ± 0,24

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 Exel 2003 і Statistica 6,0.

При обробці результатів дослідження розраховували середню арифметичну величину ряду (M), середнє квадратичне відхилення (σ), помилку середньої арифметичної величини ряду (m). Вірогідність розходжень між середніми величинами визначали за допомогою критерію Ст'юдента (t), взаємозв'язок між отриманими параметрами оцінювали на основі коефіцієнта кореляції (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.

Ступінь розладів отриманих показників розраховували універсальним методом [152] за формулою:

$$\left(\frac{Показник\ конкретного\ хворого}{Показник,\ що\ прийнято\ за\ норму} - 1 \right) \text{x}\, 100 \qquad (2.1)$$

Інтервал величини від 1% до 33% відповідав першому ступеню розладів, від 34% до 66% – другому, 67% та більше – третьому. При позитивних значеннях величини у хворого визначали нормокомпенсацію, при негативних - недостатність компенсаторних механізмів за відповідним показником.

Для розробки діагностичних критеріїв, за допомогою яких можна проводити ранню діагностику ЦМВІ у дітей при шигельозі, застосовували неоднорідну послідовну процедуру (НПП) Вальда-Генкіна [129]. За даною методикою усі анамнестичні та клініко-лабораторні ознаки були розбиті на діапазони, потім за формулою визначали діагностичний коефіцієнт (ПК):

$$ПК = 10\lg\frac{P(X_i/A_1)}{P(X_i/A_2)} \qquad (2.2)$$

де: $P(X_i/A_1)$ – ймовірність ознаки у групі хворих на шигельоз, а $P(X_i/A_2)$ – ймовірність тієї ж ознаки у групі хворих на шигельоз на фоні ЦМВІ.

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

$$I = ПК \times 0{,}5[P(X_i/A_1) - P(X_i/A_2)]. \qquad (2.3)$$

де I – величина інформативності.

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

$$ДК_{пор}(A_2) \le \sum_i ДК(X_i) \le ДК_{пор}(A_1)\ ,$$

де $ДК_{пор}(A1)$ – діагностичний поріг для хворих з наявністю ЦМВІ; $ДК_{пор}(A2)$ – діагностичний поріг для хворих, без ЦМВІ.

Діагностичний поріг визначався наступним чином:

$$ДК_{пор}(A_1) = 10\lg\frac{1-\alpha}{\beta}\ , \qquad ДК_{пор}(A_2) = 10\lg\frac{\alpha}{1-\beta}$$

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

Для проведення комплексної оцінки характеру функціонування досліджуваних систем хворих було проведено структурний аналіз за допомогою методу кореляційних структур за А. М. Зосимовим (2000) [130]. При цьому порівнювали показники хворих на шигельоз 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 лабіалізації (КЛ), що визначає відносну кількість зв’язків у структурі:

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

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:

$$СКК = \frac{\sum rj}{n},$$

де ∑ rj – 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:

$$ПС = \sum rj \times n,$$

де ∑ rj – 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:

$$ПКР = \frac{Н - С}{Н + С} \times 100\ \%,$$

де Н – число незбіжних зв’язків у порівнювальних структурах; С – число збіжних зв’язків.

РОЗДІЛ 3
КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ХАРАКТЕРИСТИКА ШИГЕЛЬОЗУ В ДІТЕЙ НА ТЛІ ЦИТОМЕГАЛОВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ

3.1. Анамнестичні дані та клінічні прояви шигельозу

На підставі аналізу анамнестичих та епідеміологічних данних, клініко-лабораторних показників при шигельозі у 125 дітей дошкільного і раннього шкільного віку, які перебували на лікуванні в некомерційному комунальному закладі «Обласна дитяча інфекційна клінічна лікарня» м. Харкова, хворих на шигельоз у вигляді моно-інфекції (без ЦМВІ) і ко-інфекції (з ЦМВІ). Вік і стать дітей груп спостереження надано в табл. 3.1.

Таблиця 3.1

Розподіл хворих за статтю та віком

Стать		3 - 7 років		7 - 10 років		Усього	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Перша група (Ш)	ч	8	6,4	12	9,6	20	16,0
	ж	11	8,8	14	11,2	25	20,0
Друга група (Ш+ЦМВл)	ч	8	6,4	9	7,2	17	13,6
	ж	10	8,0	12	9,6	22	17,6
Третя група (Ш+ЦМВа)	ч	7	5,6	10	8,0	17	13,6
	ж	9	7,2	15	12,0	24	19,2
Усього		53	42,4	72	57,6	125	100

Групи спостереження були репрезентативні за віком і статтю $p > 0,05$. В групах спостереження шигельоз у дітей до семи років зустрічався у 19 (15,2 %), 18 (14,4 %) і 16 випадках (12,8 %) в трьох групах спостереження; від семи до десяти років – у 26 (20,8 %), 21 (16,8 %) і 25 (20,0 %) відповідно за групами. Таким чином, у віковому аспекті на шигельоз частіше хворіли діти шкільного віку.

Задля чистоти оцінки результатів додаткових методів обстеження до когорти дослідження долучали лише випадки шигельозу, який був обумовлений S. Sonnei (100,0 %).

При аналізі епідеміологічного анамнезу виявлено, що у переважної кількості випадків (61 – 48,80 %) джерелом захворювання стали молочні продукти. 23 (18,40 %) пацієнти вказували на наявність контакту з особами в родині, у яких напередодні спостерігалась дисфункція кишечника та/або при бактеріологічному дослідженні фекалій знаходили шигели. Батьки 18 дітей (14,40 %) звертали увагу на ймовірне недотримання елементарних гігієнічних навичок. В 6 (4,8 %) випадках початок хвороби пов'язували із вживанням в їжу м'ясних виробів, 7 – яєць (5,6 %). У 10 пацієнтів (8,00 %) визначити джерело інфекції нами не вдалося.

Аналіз частоти реєстрації шигельозу в залежності від пори року (табл. 3.2) не виявило суттєвої сезонної залежності. Випадки шигельозу реєструвалися протягом всього року: взимку — 26 (20,8 %) випадків, навесні – 32 (25,6 %), влітку – 37 (29,6 %), восени – 30 (24,0 %).

Таблиця 3.2

Показники захворюваності на шигельоз протягом року

Пора року	Групи спостереження						Усього (n = 125)	
	Перша (Ш) (n = 45)		Друга (Ш + ЦМВл) (n = 39)		Третя (Ш + ЦМВа) (n = 41)			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Зима	8	6,4	8	6,4	10	8,0	26	20,8
Весна	13	10,4	10	8,0	9	7,2	32	25,6
Літо	11	8,8	13	10,4	13	10,4	37	29,6
Осінь	13	10,4	8	6,4	9	7,2	30	24
Усього	45	36,0	39	31,2	41	32,8	125	100

Госпіталізація дітей відбувалася на 1,96 ± 0,47 добу від початку клінічних прояв хвороби. У 53 (42,40 %) дітей шигельоз мав середньотяжкий, 72 (57,60 %) – тяжкий перебіг (табл. 3.3). Хворі на легкі форми шигельозу внаслідок їх малої чисельності до досліджень не залучалися. Розподіл пацієнтів по групам залежно від тяжкості шигельозу підтверджує репрезентативність груп дослідження.

Таблиця 3.3

Розподіл дітей за тяжкістю шигельозу, (абс, %)

Ступінь тяжкості	Групи спостереження						Усього (n = 125)	
	Перша (Ш) (n = 45)		Друга (Ш + ЦМВл) (n = 39)		Третя (Ш + ЦМВа) (n = 41)			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Середньотяжкий	19	15,2	16	12,8	18	14,4	53	42,4
Тяжкий	26	20,8	23	18,4	23	18,4	72	57,6

Аналіз анамнезу життя хворих дозволив визначити низку несприятливих факторів преморбідного фону, які представлено в табл. 3.4.

Таблиця 3.4

Несприятливі фактори преморбідного фону хворих, (абс, %)

Преморбідний стан	Групи спостереження						Усього (n = 125)	
	Перша (Ш) (n = 45)		Друга (Ш + ЦМВл) (n = 39)		Третя (Ш + ЦМВа) (n = 41)			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Патологія вагітності матері	6	13,33	10	25,64	13*	31,71	29	23,2

Продовження табл. 3.4

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Маса тіла при народженні до 3000 г	5	11,11	9	23,08	10	24,39	24	19,2
Раннє штучне вигодовування	12	26,67	14	35,90	13	31,71	39	31,2
Анемія	8	17,78	14*	35,90	13	31,71	33	26,4
Прояви алергії	6	13,33	10	25,64	12	29,27	28	22,4
Перенесені захворювання:	17	37,78	27*	69,23	27*	65,85	71	47,58
бронхіти	8	17,78	15*	38,46	16*	39,02	39	31,2
кишкові інфекції	9	20,0	12	30,77	11	26,83	32	25,6
Часті респіраторні інфекції в анамнезі	9	20,0	19*	48,72	18*	43,90	46	37,10

Примітка: вірогідність ознаки у порівнянні до першої групи, $t \geq 2,0$ ($p < 0,05$)

Патологію під час вагітності матері (загрози переривання, гестоз I та/або II половини, анемія вагітної, тривале підвищення артеріального тиску, випадки гострих запальних процесів) виявлено у 29 випадках (23,2 %). 24 дитини (19,2%) при народженні мали вагу менш 3000 г; 10 (8,0 %) – понад 3600 г. В 39 дітей (31,2 %) виявлено раннє штучне вигодовування, у 33 пацієнтів (26,4 %) – анемію. Обтяжений алергологічний анамнез спостерігався в 28 випадках (22,47 %). У другій групі (Ш + ЦМВл) вірогідно частіше порівняно з хворими з моноінфекцією спостерігали в анамнезі вказівки на анемію, $t > 2,0$; у третій групі (Ш + ЦМВа) вірогідно частіше виявляли інформацію про патологію вагітності, $t > 2,0$.

Виявлено достатньо високий відсоток хворих з перенесеними в анамнезі хворобами: одне або декілька захворювань в минулому мали 88 дітей (70,4 %), серед яких найчастішими були респіраторні захворювання, кишкові інфекції. Так, часті гострі респіраторні інфекції спостерігались у 46 (37,10 %), бронхіт –

39 (31,2 %), кишкові інфекції – 32 (25,6 %), пневмонія – у 10 (8,0 %) дітей. Достовірно частіше на перенесені в минулому захворювання (респіраторні інфекції, бронхіти, кишкові інфекції) вказували діти другої та третьої груп, $t > 2,0$.

За даними нашого дослідження серед всіх клінічних форм шигельозу найбільш поширеною виявилась ентероколітична (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

Клінічні форми шигельозу, (абс., %)

Топічна форма	Групи спостереження						Усього (n = 125)	
	Перша (Ш) (n = 45)		Друга (Ш + ЦМВл) (n = 39)		Третя (Ш + ЦМВа) (n = 41)			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Гастроентеритична	2	4,44	3	7,69	3	7,32	8	6,4
Ентероколітична	19	42,22	18	46,15	21	51,22	58	46,4
Гастроентероколітична	13	28,89	12	30,77	9	21,95	35	28,0
Колітична	11	24,45	6	15,39	8	19,51	24	19,2

Як видно з табл. 3.5, групи суттєво не відрізнялись одна від одної за топікою запалення ШКТ. У 104 дітей (83,2 %) шигельоз перебігав без загострень клінічних симптомів та ускладнень, тобто мав місце гладкий сприятливий перебіг. У 21 дитини (16,8 %) мало місце відновлення та загострення клінічної симптоматики (погіршення стану хворого з підвищенням температури, появою диспепсичних розладів) після короткочасного клінічного одужання, який ми розцінювали як несприятливий перебіг хвороби. Розподіл дітей з несприятливим перебігом по групам був наступним: 4 дитини (3,2 %) – перша група, 11 (8,8 %) – друга, 10 (7,2 %) – третя група. Таким чином, серед інфікованих ЦМВ пацієнтів спостерігали високу частоту несприятливого перебігу шигельозу, $t > 2,0$.

За основними клінічними показниками хворих ми виявили, що початок шигельозу на сучасному етапі характеризується збереженням типових ознак,

які спостерігали в усіх групах. Захворювання супроводжувалось гострим підвищенням температури тіла відповідно до тяжкості хвороби, погіршенням самопочуття, зниженням або відсутністю апетиту, діареєю, біллю в животі, нудотою і/або блюванням. Співставлення основних клінічних симптомів у дебюті шигельозу виявило окремі відмінності за групами (табл. 3.6).

Таблиця 3.6

Основні клінічні симптоми дебюті шигельозу в дітей, (абс, %)

Симптом		Групи спостереження					
		Перша (Ш) (n = 45)		Друга (Ш + ЦМВл) (n = 39)		Третя (Ш + ЦМВа) (n = 41)	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Підвищення температури тіла	Усього	42	93,33	38	97,44	38	92,69
	Субфебрильні цифри	27	60,00	15*	38,46	14*	34,15
	Фебрильні цифри	15	33,33	26*	56,41	24*	58,54
Прояви інтоксикації		38	84,44	35	89,74	37	90,24
Порушення апетиту		37	82,22	36	92,31	34	82,93
Блювання і/або зригування		15	33,33	15	38,46	12	29,27
Дисфункція кишківника		41	91,11	35	89,74	37	90,24
Ознаки дегідратації		12	26,67	11	28,21	16	39,02
Гіперемія ротоглотки		11	24,44	27*	69,23	29*	70,73
Нашарування язика		37	82,22	33	84,18	36	87,80
Збільшення лімфовузлів шийної групи		13	28,89	26*	66,67	28*	68,29
Пальпація живота	біль в навколопупковій ділянці	11	24,44	24*	61,54	22*	53,66
	біль у нижніх відділах	34	75,56	15*	38,46	19*	46,34

	спазмована сигма	27	60,0	11*	28,21	15*	36,59
Метеоризм		11	24,44	18*	46,15	15	36,59
Гепатомегалія		13	28,89	21*	53,85	20*	48,78
Біль під час дефекації		28	62,22	20	51,28	23	56,10
Наявність у випорожненнях домішок	слизу	39	86,67	35	89,74	37	90,24
	неперетравленої їжі	22	48,89	26	66,67	24	58,54
	крові	14	31,11	5*	12,82	6	14,63

Примітка: вірогідність ознаки у порівнянні до першої групи, $t \geq 2,0$ ($p < 0,05$)

У переважної більшості хворих шигельоз починався з підвищення температури тіла (118 – 94,4 %). У дітей з супутньою ЦМВІ цифри температурної реакції були достовірно вищими за показники дітей з моно-інфекцією ($38,87 \pm 0,41$ºС проти $37,71 \pm 0,21$ºС відповідно, $p < 0,05$). У дітей другої та третьої груп вірогідно частіше під час об'єктивного обстеження нами виявлялась гіперемія ротоглотки (27 (69,23 %) і 29 (70,73 %) хворих проти 11 дітей першої групи (24,44 %), $t \geq 2,0$), хоча батьки дітей не пред'являли скарг на симптоми респіраторного захворювання. У дітей з ко-інфекцією виявлена висока частота реєстрації збільшених лімфовузлів шийної групи (26 (66,67 %) і 28 (68,29 %) випадків відповідно по групам проти 13 в першій групі (28,89 %), $t \geq 2,0$).

Достовірної різниці у кратності випорожнень у дітей груп дослідження нами не виявлено ($6,54 \pm 0,73$ і $7,11 \pm 0,98$ в другій і третій групах проти $6,22 \pm 0,81$ рази на день у першій, $p > 0,05$). У дітей другої групи достовірно частіше відмічалося здуття живота (18-46,15 % проти 11-24,44 % в першій і 15-36,59 % в третій групах, $t \geq 2,0$). При пальпації живота виявлено, що у хворих другої та третьої груп достовірно частіше мало місце локалізація болю в навколопупковій ділянці (24 – 61,54 % і 22 – 53,66 % відповідно проти 11 – 24,44 % в першій групі, $t \geq 2,0$). У хворих на шигельоз без ЦМВІ виявляли

частіше біль у нижніх відділах живота (34 – 75,56 % проти 15 –38,46 % і 19 – 46,34 % відповідно в другій і третій групах, t≥2,0). При моно-інфекції достовірно частіше виявлялася спазмована сигмоподібна кишка (27 – 60,0 % проти 11 – 28,21 % і 15 – 36,59 % відповідно в другій і третій групах, t≥2,0). Достовірно частіше у дітей з ЦМВІ визначали збільшення розмірів печінки (21-53,85 % і 20-48,78 % у другій та третій групах проти 13-28,89 % у першій, t≥2,0).

У переважної більшості хворих у випорожненнях спостерігали наявність слизу (111 - 88,8 %) та неперетравлених залишків їжі (72-57,6 %), частота реєстрації суттєво не відрізнялась по групам спостереження, t≤2,0. У хворих на шигельоз без ЦМВІ частіше зустрічалась кров у випорожненнях, хоча вірогідність визначено лише до показника дітей другої групи (14 – 1,11 % проти 5 – 12,82 %, t≥2,0).

Аналіз строків збереження основних клінічних симптомів у хворих груп спостереження представлено у табл. 3.7.

Таблиця 3.7

Тривалість основних симптомів шигельозу, (M±m, доба)

Симптом	Групи спостереження		
	Перша (Ш) (n = 45)	Друга (Ш + ЦМВл) (n = 39)	Третя (Ш + ЦМВа) (n = 41)
1	2	3	4
Лихоманка	4,56 ± 0,31	5,79 ± 0,39*	5,91 ± 0,41*
Інтоксикація	3,32 ± 0,27	4,86 ± 0,27*	4,93 ± 0,62*
Порушення апетиту	2,03 ± 0,67	3,64 ± 0,55	3,94 ± 0,68*
Гіперемія ротоглотки	3,75 ± 0,48	4,96 ± 0,34*	4,98 ± 0,30*
Блювота	2,64 ± 0,23	2,38 ± 0,67	3,11 ± 0,41
Продовження табл. 3.7			
1	2	3	4
Дисфункція кишечника	4,07 ± 0,22	6,08 ± 0,35*	6,17 ± 0,39*

Ознаки дегідратації	1,79 ± 0,31	2,01 ± 0,36	2,26 ± 0,65
Метеоризм	2,14 ± 0,42	3,16 ± 0,34	3,13 ± 0,44
Біль в животі	2,27 ± 0,29	4,23 ± 0,44*	4,33 ± 0,52*
Спазмована сигма	3,88 ± 0,43	2,03 ± 0,34*	3,13 ± 0,35
Біль під час дефекації	3,37 ± 0,71	3,02 ± 0,28	3,21 ± 0,52
Домішки у випорожненнях	3,26 ± 0,27	4,82 ± 0,33*	4,97 ± 0,34*
Гепатомегалія	5,34 ± 0,65	8,78 ± 1,13*	8,89 ± 1,09*
Паренхіматозна реакція печінки за даними УЗД	3,49 ± 0,54	6,83 ± 0,32*	6,92 ± 0,72*
Перебування в стаціонарі	9,24 ± 0,33	10,66 ± 0,43*	11,07 ± 0,68*

Примітка: вірогідність ознаки у порівнянні до першої групи, $p < 0,05$

Аналіз отриманих результатів виявив, що у дітей з моно-їнфекцією перебіг шигельозу супроводжується менш тривалою лихоманкою (4,56 ± 0,31 проти 3,41 ± 0,13 та 5,91 ± 0,41 діб відповідно в групах, $p < 0,05$). Наявність ЦМВІ призводило до достовірно повільнішої регресії окремих симптомів. Так, у хворих другої та третьої груп виявлено більш тривале збереження таких симптомів, як загальна інтоксикація (4,86 ± 0,27 і 4,93 ± 0,62 проти 3,75 ± 0,48 діб у дітей першої групи, $p < 0,05$), гіперемія ротоглотки (4,96 ± 0,34 і 4,98 ± 0,30 проти 3,75 ± 0,48 діб, $p < 0,05$), дисфункція кишківника (6,17 ± 0,39 і 6,08 ± 0,35 проти 4,07 ± 0,22 доби, $p < 0,05$), абдомінальній біль (4,23 ± 0,44 і 4,33 ± 0,52 проти 2,27 ± 0,29 діб, $p<0,05$). Спазмована сигмоподібна кишка зберігалась триваліше у хворих першої групи у порівнянні до пацієнтів із супутньою ЦМВІ, але вірогідність різниці виявлено лише у порівнянні до хворих другої групи (3,88 ± 0,43 проти 2,03 ± 0,34 доби, $p < 0,05$).

У хворих на ко-інфекцією триваліше спостерігали патологічні домішки у випорожненнях (4,82 ± 0,33 і 4,97 ± 0,34 проти 3,26 ± 0,27 діб в першій групі, $p<0,05$), збільшення розмірів печінки при обстеженні (8,78 ± 1,13 і 8,89 ± 1,09 проти 5,34 ± 0,65 діб в першій групі, $p<0,05$) та паренхіматозна реакція органа за результатами УЗД (6,83 ± 0,32 і 6,92 ± 0,72 проти 3,49 ± 0,54, $p<0,01$).

Подовження окремих клінічних симптомів шигельозу у дітей, з супутньою ЦВМІ, призводило до більш тривалого перебування таких пацієнтів у стаціонарі ($10,66 \pm 0,43$ і $11,07 \pm 0,68$ проти $9,24 \pm 0,33$ доби в першій групі, $p<0,05$).

3.2 Загально-лабораторні показники хворих

Першочерговим із загально прийнятих методів обстеження хворих на інфекційну патологію є загальний аналіз крові, результати цього дослідження хворих на шигельоз дітей груп спостереження у гострому періоді хвороби представлено в табл. 3.8.

Таблиця 3.8

Показники периферійної крові хворих в дебюті шигельозу, (M±m)

Показник	Перша (Ш) (n = 45)	Друга (Ш + ЦМВл) (n = 39)	Третя (Ш + ЦМВа) (n = 41)	Група контролю (n = 20)
1	2	3	4	5
Еритроцити, $x10^{12}$/л	$4,17 \pm 0,19$ $p^{1-2,\ 1-3} < 0,05$	$3,52 \pm 0,24$	$3,61 \pm 0,18$	$4,28 \pm 0,18$
Гемоглобін, г/л	$122,08 \pm 1,53$ $p^{*,1-2,1-3} < 0,05$	$116,84 \pm 1,28$ $p^{*} < 0,01$	$117,34 \pm 1,13$ $p^{*} < 0,01$	$127,72 \pm 1,49$
Лейкоцити, $x10^{9}$/л	$15,87 \pm 0,43$ $p^{1-2,1-3} < 0,05$; $p^{*} < 0,001$	$24,64 \pm 1,41$ $p^{*} < 0,001$; $p^{2-3} < 0,01$	$18,17 \pm 0,64$ $p^{*} < 0,001$	$6,81 \pm 0,64$
Паличкоядерні нейтрофіли, %	$8,84 \pm 1,03$ $p^{1-2,1-3} < 0,05$; $p^{*} < 0,001$	$6,11 \pm 0,73$ $p^{*} < 0,05$	$6,03 \pm 0,23$ $p^{*} < 0,001$	$2,86 \pm 0,37$
Продовження табл. 3.7				
1	2	3	4	5
Сегментоядерні нейтрофіли, %	$72,51 \pm 1,27$ $p^{1-2,1-3} < 0,05$;	$68,11 \pm 1,01$ $p^{*} < 0,001$	$69,19 \pm 0,90$ $p^{*} < 0,001$	$58,26 \pm 1,07$

	$p^* < 0,001$			
Еозинофіли, %	2,37 ± 0,28	2,49, ± 0,77	2,25 ± 0,38	2,49 ± 0,61
Лімфоцити, %	17,59 ± 1,34 $p^{1-2,1-3} < 0,05$ $p^* < 0,001$	22,48 ± 1,32 $p^* < 0,001$	20,82 ± 0,57 $p^* < 0,001$	37,14 ± 1,06
Моноцити, %	5,38 ± 0,33 $p^{1-2} < 0,01$ $p^{1-3} < 0,05$	8,17 ± 0,68 $p^* < 0,01$; $p^{2-3} < 0,05$	6,58 ± 0,31 $p^* < 0,05$	5,13 ± 0,57
ШОЕ, мм/год	19,71 ± 0,66 $p^{1-2} < 0,01$ $p^{1-3} < 0,05$ $p^* < 0,001$	24,64 ± 1,41 $p^* < 0,05$; $p^{2-3} < 0,05$	21,59 ± 0,50 $p^* < 0,05$	8,08 ± 0,43

Примітка: 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.

За показниками загального аналізу крові дітей, хворих на шигельоз, виявлено наявність типових для бактеріального запального процесу змін. В гострому періоді у всіх дітей визначено суттєве зниження гемоглобіну ($p < 0,05$), лейкоцитоз ($p < 0,01$), підвищення вмісту паличкоядерних та сегментоядерних нейтрофілів ($p < 0,001$), зниження відносної кількості лімфоцитів ($p < 0,05$), прискорення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), ($p < 0,05$). В той же час, у дітей, з ЦМВІ мало місце суттєвіше зниження кількості еритроцитів ($p < 0,05$) і вмісту гемоглобіну ($p < 0,01$). Більш значимим було підвищення вмісту лейкоцитів у хворих з ко-інфекцією ($p < 0,05$), в той же час рівні паличкоядерних та сегментоядерних нейтрофілів достовірно вищими були у хворих на моноінфекцію ($p < 0,05$). Хоча вміст лімфоцитів у хворих на шигельоз суттєво знижувався у порівнянні до групи контролю ($p < 0,001$), показники дітей з ко-інфекцією вірогідно були вищими за рівні лімфоцитів у ітей з моноінфекцією ($p < 0,05$). У дітей першої групи достовірно більш

низькими були рівні моноцитів та ШОЕ ($p < 0,05$), при цьому більш значимими ці відмінності були при порівнянні до дітей другої групи ($p < 0,01$). Порівняння даних дітей другої та третьої груп виявило більш значиме підвищення кількості лейкоцитів ($p < 0,01$), моноцитів і ШОЕ у дітей другої групи ($p < 0,05$).

Одужання хворих супроводжувалось відновленням показників периферичної крові. Результати дослідження надано в табл. 3.9.

Таблиця 3.9

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

Показник	Перша (Ш) (n = 45)	Друга (Ш + ЦМВл) (n = 39)	Третя (Ш + ЦМВа) (n = 41)	Група контролю (n = 20)
Еритроцити, $x10^{12}$/л	4,21 ± 0,43	3,96 ± 0,48	3,91 ± 0,67	4,28 ± 0,18
Гемоглобін, г/л	125,23 ± 1,08 $p^{1-3} < 0,05$	121,17 ± 1,74 $p^{*} < 0,01$	120,97 ± 1,52 $p^{*} < 0,01$	127,72 ± 1,49
Лейкоцити, $x10^{9}$/л	9,53 ± 1,87	11,21 ± 1,79 $p^{*} < 0,05$	10,54 ± 1,48 $p^{*} < 0,05$	6,81 ± 0,64
Паличкоядерні нейтрофіли, %	3,88 ± 0,68	3,71 ± 0,92	3,95 ± 0,66	2,86 ± 0,37
Сегментоядерні нейтрофіли, %	56,25 ± 1,94	59,18 ± 1,57	57,09 ± 1,08	58,26 ± 1,07
Еозинофіли, %	3,91 ± 0,67	2,46 ± 0,37	2,34 ± 0,81	2,49 ± 0,61
Лімфоцити, %	34,26 ± 2,71	32,84 ± 1,96	35,33 ± 2,44	37,14 ± 1,06
Моноцити, %	5,18 ± 0,73 $p^{1-3} < 0,05$	6,19 ± 0,76	6,97 ± 0,48 $p^{*} < 0,05$	5,13 ± 0,57
ШОЕ, мм/год	13,16 ± 1,29 $p^{*} < 0,01$	15,23 ± 2,48 $p^{*} < 0,01$	15,93 ± 2,05 $p^{*} < 0,01$	8,08 ± 0,43

Примітка: вірогідність ознаки щодо групи контролю, p^{1-3} – між показниками першої і третьої групи.

В періоді реконвалесценції у дітей, хворих на шигельоз як моноінфекція, спостерігали наближення всіх показників до групи контролю ($p > 0,05$), окрім ШОЕ, яка залишалась підвищеною ($p < 0,05$). Перебіг періоду реконвалесценції шигельозу в дітей, з супутньої ЦВМІ супроводжується вірогідно низькими показниками гемоглобіну, рівень якого суттєво відрізнявся у порівнянні до групи контролю ($p < 0,01$), а у хворих третьої групи – і до показників першої групи ($p < 0,05$). Також у дітей другої та третьої груп на етапі одужання зберігались високими кількість лейкоцитів ($p < 0,05$), показники ШОЕ ($p < 0,05$), а у хворих третьої групи – вміст моноцитів периферичної крові ($p < 0,05$).

Результати співставлення даних копрологічного дослідження у дітей, хворих на шигельоз на тлі ЦМВІ і без неї, представлено в табл. 3.10.

Таблиця 3.10

Показники копрограми хворих на шигельоз, (абс., %)

Показник	Перша (Ш) (n = 45)		Друга (Ш + ЦМВл) (n = 39)		Третя (Ш + ЦМВа) (n = 41)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Неперетравлена клітковина	24	53,33	29*	74,36	31*	75,61
Рослинна клітковина	13	28,89	21*	53,85	24*	58,54
М’язові волокна	12	26,67	18	46,15	17	41,46
Нейтральний жир	15	33,33	22*	56,41	25*	60,97
Крохмаль	10	22,22	15	38,46	15	36,59
Лейкоцити	40	88,89	32	82,05	30	73,17
Еритроцити	15	33,33	5*	12,82	6*	14,63
Епітеліальні клітини	38	84,44	25*	64,10	24*	58,54
Слиз	45	100,0	34*	87,18	35	92,68

Примітка: вірогідність ознаки щодо першої групи, $t \geq 2,0$ ($p < 0,05$)

За даними копроцитограми, у переважної більшості хворих груп спостереження виявляли ознаки колітичного синдрому (40 - 88,89 %, 32 – 82,05 % і 30 – 73, 17 %). Але, у хворих без ЦМВІ частіше виявляли підвищену кількість епітеліальних клітин і еритроцити ($t \geq 2,0$), в той час, як у хворих, на ко-інфекції одночасно з ознаками коліту визначали наявність клітковини та нейтрального жиру ($t \geq 2,0$), що свідчить про залучення до запального процесу не тільки слизової оболонки товстої кишки, але й тонкого кишечнику. До періоду ранньої реконвалесценції всі показники копрограми у дітей відновлювались до фізіологічної норми.

При об’єктивному обстежені виявляли високий відсоток хворих зі гепатомегалію (табл..3.6), тому ми провели додаткові лабораторно-інструментальні дослідження, а саме – ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини (табл. 3.11) та біохімічні проби печінки.

Табл. 3.11

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

Ознака		Групи спостереження					
		Перша (Ш) (n = 45)		Друга (Ш + ЦМВл) (n = 39)		Третя (Ш + ЦМВа) (n = 41)	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Зміни при ультразвуковому дослідженні органів черевної порожнини	Збільшення розмірів печінки	14	31,11	25*	64,10	23*	56,10
	Паренхіматозна реакція печінки	17	37,78	31*	79,49	35*	85,37
	підвищення ехогенності паренхіми	5	11,11	10	25,64	12*	29,27
	явища мезаденіту	5	11,11	11*	28,21	10	24,39
	явища гепатоспленіту	2	4,44	6	15,39	6	14,63

	лімфаденіт воріт печінки	1	2,22	3	7,69	4	9,76

Примітка: вірогідність ознаки щодо першої групи, $t \geq 2,0$ ($p < 0,05$)

За даними УЗД у хворих, з супутньою ЦМВІ, вірогідно частіше у порівнянні до хворих з моноінфекцією реєстрували збільшення розмірів печінки (25 - 64,10 % і 23 – 56,10 % проти 14 – 31,11 %) з реакцією паренхіми цього органу (31 – 79,49 % і 35 – 85,37 % проти 17 – 37,78 % відповідно), $t \geq 2,0$ ($p < 0,05$). Достовірно частіше виявляли підвищення ехогенності паренхіми у хворих третьої групи і явища мезаденіту у хворих другої групи, $t \geq 2,0$ ($p < 0,05$).

Аналіз показників біохімічних проб печінки виявив підвищення вмісту АЛТ у 6 дітей (15,38 %) другої і 9 (31,95 %) третьої групи, але це збільшеня було не більш, ніж у півтора рази (в 1,24 і 1,40 рази відповідно в групах, $p > 0,05$) у порівнянні до фізіологічних показників. У хворих першої групи вміст АЛТ залишався в межах норми. При виписці хворих зі стаціонару активність цитоплазматичних ферментів крові нормалізувалась.

Таким чином, перебіг шигельозу у дітей на сучасному етапі відбувається із збереженням основних притаманних клінічних проявів. Типовими є гострий початок хвороби, ознаки інтоксикації, запалення переважно дистального відділу кишечнику. В той же час, наявність супутньої ЦМВІ у дітей впливає на окремі клінічні прояви шигельозу та лабораторно-інструментальні показники. За нашими даними, у дітей, з ЦМВІ при зборі анамнезу вірогідно частіше мають місце вказівки на перенесені в минулому захворювання (респіраторні інфекції, бронхіти, кишкові інфекції), $t > 2,0$, наявність анемії (у дітей другої групи, $t > 2,0$) та патологію вагітності (у третій групі, $t > 2,0$).

У дітей, з ко-інфекцією шигельоз супроводжувався високими цифрами температурної реакції ($p < 0,05$), гіперемією ротоглотки ($p < 0,05$), збільшенням лімфовузлів шийної групи ($p < 0,05$), локалізацією болю не тільки в нижніх відділах живота, а й в навколопупковій ділянці ($p < 0,05$), збільшенням розмірів печінки ($p < 0,05$). За тривалістю збереження основних клінічних проявів також

виявлено суттєві відмінності: регресія клінічних ознак була більш повільнішою у дітей з ЦМВІ. У дітей другої і третьої груп більш довго зберігалась лихоманка ($p < 0,05$), загальна інтоксикація ($p < 0,05$), гіперемія ротоглотки ($p < 0,05$), дисфункція кишківника ($p < 0,05$), абдомінальній біль ($p < 0,05$), збереження патологічних домішок у випорожненнях ($p < 0,05$), гепатомегалія ($p < 0,05$). Хворі на ко-інфекцію довше перебували на стаціонарному лікуванні ($p < 0,05$).

При лабораторному дослідженні виявлено суттєвіше зниження кількості еритроцитів ($p < 0,05$) і вмісту гемоглобіну ($p < 0,01$) у дітей з ЦМВІ. У хворих з ко-інфекцією також більш значимим було підвищення вмісту лейкоцитів ($p < 0,05$), ШОЕ ($p < 0,05$), моноцитів ($p < 0,05$), відносної кількості лімфоцитів ($p < 0,05$). Порівняння даних дітей другої та третьої груп виявило більш значиме підвищення кількості лейкоцитів ($p < 0,01$), моноцитів і ШОЕ у дітей другої групи ($p<0,05$). В періоді ранньої реконвалесценції у дітей з ко-інфекцією зберігались високими кількість лейкоцитів ($p < 0,05$), показники ШОЕ ($p < 0,05$), а у хворих третьої групи – вміст моноцитів периферичної крові ($p < 0,05$), в той час як у хворих на моноінфекцію показники периферичної крові суттєво не відрізнялись від фізіологічної норми ($p > 0,05$), окрім ШОЕ, яка залишалась підвищеною ($p < 0,05$).

За даними копрологічного дослідження у хворих, з ЦМВІ частіше визначали ознаки залучення до запального процесу не тільки слизової оболонки товстої кишки, але й тонкого кишечнику ($p < 0,05$).

Шигельоз у дітей, з супутньою ЦВМІ, супроводжувався збільшенням розмірів печінки ($p < 0,05$) з реакцією паренхіми цього органу ($p < 0,05$) за даними УЗД. За умов латентної форми ЦМВІ у дітей виявляли явища мезаденіту ($p < 0,05$), а при активній формі ЦМВІ – підвищення ехогенності паренхіми ($p < 0,05$). Особливості клінічної симптоматики, змін показників лабораторно-інструментального дослідження сприяли подовженню перебування на стаціонарному лікуванні хворих на ко-інфекцію ($p < 0,05$).

Викладені вище особливості перебігу шигельозу у дітей висвітлено в наступних друкованих роботах

1. Букій С.М. Клініко-параклінічні особливості перебігу шигельозу у дітей, інфікованих цитомегаловірусом / Букій С.М., Ольховська О.М. // Експериментальна і клінічна медицина. № 1, 2019 р. Україна, Харків. – С. 75-80. [131].

2. Букій С. М. Особливості клінічних проявів шигельозу у дітей, інфікованих цитомегаловірусом /Міністерство охорони здоров'я україни харківський національний медичний університет // Збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів медицина третього тисячоліття (Харків – 16-17 січня 2017 р.). - С.288-289. [132].

3. Букій С. М. Особливості шигельозу у дітей, інфікованих цитомегаловірусом / С. М. Букій, О. М. Ольховська // Коморбідність: міждисциплінарні аспекти та сучасний пацієнт : матеріали науково-практичної конференції, присвяченої 80-річчю кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 2 та медсестринства ХНМУ, Харків, 27 вересня 2018 р. / редкол.: Т. С. Оспанова [та ін.]. – Харків : ХНМУ, 2018. – С. 23. [133].

4. Букій С.М. Вплив цитомегаловірусу на нормалізацію клініко-лабораторних показників хворих на шигельоз дітей раннього віку/Букій С.М., Ольховська О.М., Онопко Н.В., Букій Л.А., Білоконова Л.А./ Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією // Матеріали Української науково-практичної конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю/ Під редакцією Макєєвої Н.І., Головачової В.О., Алєксєєвої Н.П., Ярової К.К. – Харків,19-20 березня 2019 р. Ст. 43-44. [134].

РОЗДІЛ 4
ПОКАЗНИКИ СИСТЕМНОЇ ЗАПАЛЬНОЇ ВІДПОВІДІ, КЛІТИННОГО ТА ГУМОРАЛЬНОГО ІМУНІТЕТУ ХВОРИХ НА ШИГЕЛЬОЗ НА ТЛІ ЦИТОМЕГАЛОВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ

4.1. Динаміка вмісту цитокінів хворих

В динаміці шигельозу всім хворим проведено визначення рівнів основних про- та протизапального цитокінів сироватки крові. Вміст інтерлейкінів у хворих на шигельоз дітей в гострому періоді (1-2 доба захворювання) надано в таблиці 4.1.

Таблиця 4.1

Рівень інтерлейкінів сироватки крові хворих у гострому періоді шигельозу, (M ± m, пкг/мл)

Інтерлейкін	Групи спостереження			
	Перша (Ш) (n = 45)	Друга (Ш + ЦМВл) (n = 39)	Третя (Ш + ЦМВа) (n = 41)	Контроль (n = 20)
ІЛ-1β	51,93 ± 2,84 $p^{*,1-2,1-3} < 0,001$	24,23 ± 2,45 $p^{*} < 0,001$; $p^{2-3} < 0,05$	31,94 ± 2,77 $p^{*} < 0,001$	5,32 ± 1,73
ФНП-α	28,11 ± 2,38 $p^{*,1-2,} < 0,001$; $p^{1-3} < 0,01$	$17,51 \pm 2,06^{1,2}$ $p^{*} < 0,001$; $p^{2-3} > 0,05$	$19,36 \pm 1,93^{1,2}$ $p^{*} < 0,001$	2,69 ± 1,67
ІЛ-4	8,21 ± 0,31 $p^{*,1-3} < 0,001$; $p^{1-2} < 0,05$	4,87 ± 0,77 $p^{*,2-3} > 0,05$	5,08 ± 0,61 $p^{*} < 0,05$	2,06 ± 0,94

Примітка: 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 шигельозу у хворих груп дослідження спостерігали підвищення вмісту всіх інтерлейкінів. Концентрація ІЛ-1β була вірогідно вищою в порівнянні до групи контролю ($p < 0,001$). В той же час, підвищення рівнів ІЛ-1β у хворих першої групи суттєво відрізнялось від дітей з ЦМВІ ($51,93 \pm 2,84$ проти $24,23 \pm 2,45$ і $31,94 \pm 2,77$ пкг/мл відповідно в групах, $p < 0,001$). Визначено, що у дітей третьої групи була достовірно вищою концентрація ІЛ-1β у порівнянні до показників другої групи ($p < 0,05$).

Вміст ФНП-α в гострому періоді шигельозу достовірно підвищувався у хворих на моно-інфекцію і ко-інфекцію ($p < 0,001$). Виявлено більш високі цифри вмісту ФНП-α у хворих на моно-інфекцію ($28,11 \pm 2,38$ проти $17,51 \pm 2,06$ ($p < 0,001$) і $19,36 \pm 1,93$ пкг/мл ($p < 0,01$) відповідно в групах). Достовірної різниці в показниках дітей з ЦМВІ в залежності від активності супутньої патології нами не виявлено ($p > 0,05$).

Хоча рівні ІЛ-4 підвищувались у всіх хворих при порівнянні до контролю, достовірність цього підвищення стосувалась до першої ($8,21 \pm 0,31$ проти $2,06 \pm 0,94$ пкг/мл, $p < 0,001$) та третьої груп ($5,08 \pm 0,61$ проти $2,06 \pm 0,94$ пкг/мл, $p < 0,05$). У хворих на моно-інфекцію рівні ІЛ-4 відрізнялись від показників дітей, з ко-інфекцією при цьому більш суттєвою різниця була у порівнянні до хворих третьої групи ($p < 0,001$). Нами не виявлено різниці у підвищенні показників хворих другої та третьої груп ($p > 0,05$).

Враховуючи коливання варіабельності значень цитокінів в групах з метою вирішення питання про міру відхилення того або іншого показника від норми нами був використаний нормований показник t-критерій Ст'юдента (А.М. Зосімов, В.П. Голік, 2009).

У хворих на моно-інфекцію реєстрували максимальне відхилення від нормативу всіх показників, максимальне відхилення визначали щодо ІЛ-1 – ($t=14,02$, $p<0,001$), (рис. 4.1). У хворих другої групи виявлено суттєве відхилення ІЛ-1 і ФНП ($t=6,34$ і $t=6,53$, $p<0,001$) і помірне відхилення від нормативу показника ІЛ-4 ($t=2,69$, $p<0,05$). У дітей третьої групи нами не виявлено суттєвого коливання показника ІЛ-4 ($t=1,82$, $p>0,05$), в той час як

коливання ІЛ-1 і ФНП були виразними (t=8,15 і t=5,59, p<0,001).

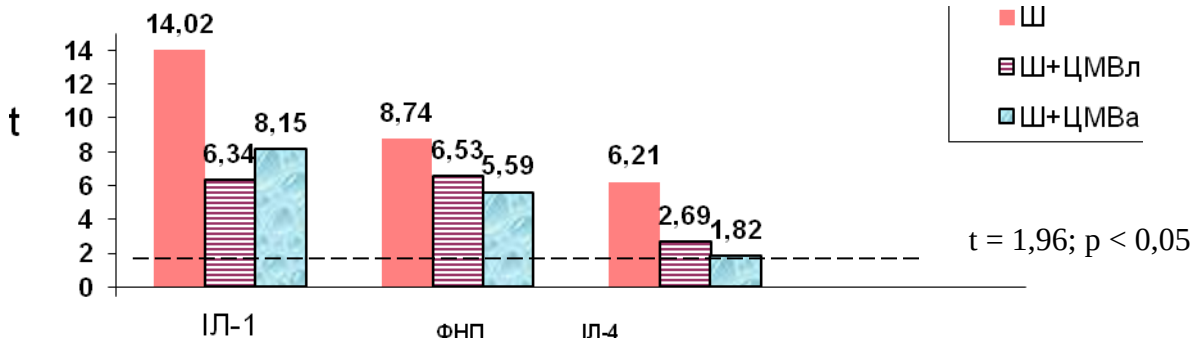


Рис. 4.1 Ступінь відхилення цитокінів у гострому періоді шигельозу

Для комплексного оцінювання ступеню порушення цитокінового реагування хворих на шигельоз нами було проведено зіставлення ступеню відхилення від референтних значень прозапальних (ІЛ-1β, ФНП α) та протизапального (ІЛ-4) цитокінів із використанням середньоарифметичних значень t-критерію, (рис. 4.2.).

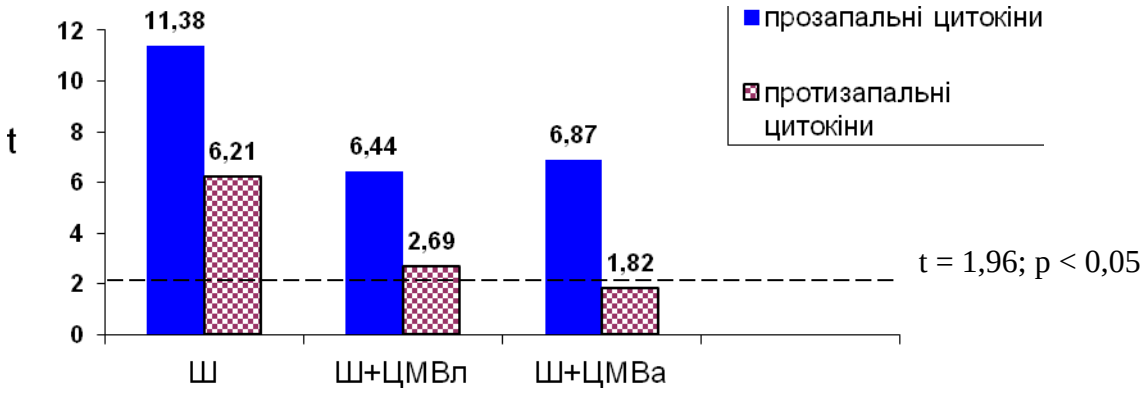


Рис. 4.2 Комплексна оцінка ступеню відхилень від нормативу показників прозапальних і протизапальних цитокінів хворих в гострому періоді шигельозу

Визначено, що у гострому періоді шигельозу ступінь підвищення рівнів прозапальних цитокінів сироватки крові дітей (t = 11,38, t = 6,44 і t = 6,87 відповідно в групах; p < 0,001) був вищий порівняно з підвищенням протизапальних цитокінів (t = 6,21, p < 0,01; t = 2,69, p < 0,05; t = 1,82, p > 0,05

відповідно в групах). Проведений аналіз свідчить про подібне реагування системи цитокінової системи у дебюті шигельозу в дітей незалежно від фонового інфікування – переважає підвищення рівнів прозапальних цитокінів.

Задля наочності сприйняття результатів проведеної оцінки ступеню відхилень всього комплексу цитокінів в цілому надано графічне зображення на рис. 4.3.

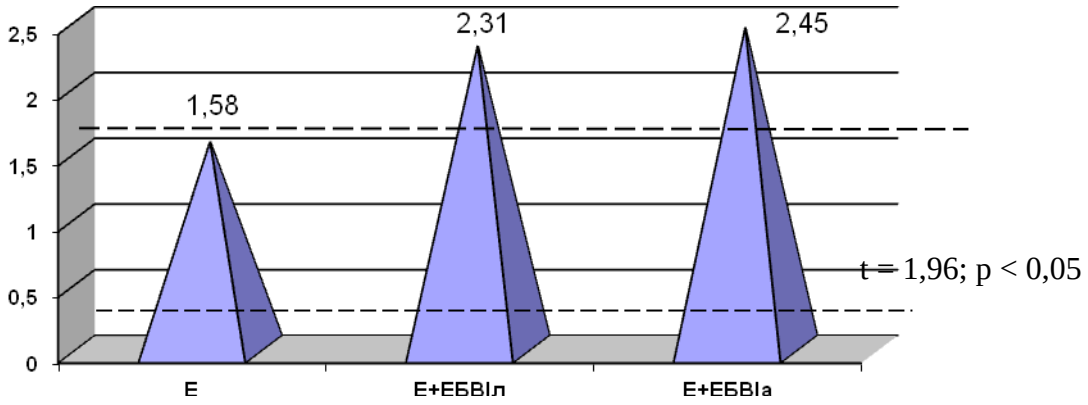


Рис. 4.3 Комплексна оцінка ступеню відхилень рівнів цитокінів у хворих на шигельоз в гострому періоді

Отримані результати свідчать, що перебіг гострого періоду шигельозу в дітей без супутньої ЦМВІ супроводжується більш виразною ($t = 8,8$; $p < 0,001$) цитокіновою відповіддю у порівнянні з хворими, на ко-інфекцію ($t = 4,46$; $p > 0,05$). Тобто, у дітей, з ЦМВІ незалежно від активності процесу, можна констатувати дисбаланс в роботі цитокінової системи з ознаками гіпокомпенсації, в той час, як при моно-інфекції визначається режим нормокомпенсації цитокінового реагування в режимі перенапруги.

Результати порівняльного аналізу цитокінових показників в періоді ранньої реконвалесценції у дітей груп спостереження надано в таблиці 4.2

Таблиця 4.2

Рівень інтерлейкінів сироватки крові хворих у періоді реконвалесценції, (M±m, пкг/мл)

Інтерлейкін	Групи спостереження			
	Перша (Ш) (n = 45)	Друга (Ш + ЦМВл) (n = 39)	Третя (Ш + ЦМВа) (n = 41)	Контроль (n = 20)
ІЛ-1β	9,14 ± 1,87 $p^{*,1-2} > 0,05$ $p^{1-3} < 0,05$	11,43 ± 1,54 $p^{*} < 0,05$; $p^{2-3} > 0,05$	14,03 ± 1,44 $p^{*} < 0,01$	5,32 ± 1,73
ФНП-α	5,97 ± 1,78 $p^{*,1-2,1-3} > 0,05$	5,39 ± 1,04 $p^{*,2-3} > 0,05$	7,11 ± 1,40 $p^{*} < 0,05$	2,69 ± 1,67
ІЛ-4	4,49 ± 1,01 $p^{*,1-2,1-3} > 0,05$	4,57 ± 0,74 $p^{*} < 0,05$; $p^{2-3} > 0,05$	4,97 ± 1,05 $p^{*} < 0,05$	2,06 ± 0,94

Примітка: 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 всіх хворих до періоду ранньої реконвалесценції відбувалось зниження вмісту як про-, так і протизапальних цитокінів. У хворих на моно-інфекцію рівні всіх цитокінів вірогідно не відрізнялись від даних групи контролю, $p > 0,05$. Суттєвої різниці щодо вмісту цитокінів між хворими на моно- і ко-інфекцію нами не виявлено ($p > 0,05$), окрім ІЛ-1. Концентрація ІЛ-1 у хворих першої групи була меншою у порівнянні до показників дітей з супутньою ЦМВІ, але достовірність цієї різниці виявлено лише до хворих третьої групи (9,14 ± 1,87 проти 14,03 ± 1,44 пг/мл, $p < 0,05$).

У дітей другої групи вміст ІЛ-1 був достовірно вищим за показники групи контролю (11,43 ± 1,54 проти 5,32 ± 1,73 пг/мл, $p < 0,05$). Рівні ФНП-α хоча і були вищими за групу контролю, але достовірності в різниці цього показника

ми не виявили як до групи контролю, так і у порівнянні до хворих третьої групи, $p > 0,05$. Вміст ІЛ-4 був вірогідно вищим за показники групи контролю ($4,57 \pm 0,74$ проти $2,06 \pm 0,94$ пг/мл, $p < 0,05$), але суттєво не відрізнявся від даних дітей третьої групи ($4,57 \pm 0,74$ проти $4,97 \pm 1,05$ пг/мл, $p > 0,05$).

В третій групі рівні всіх цитокінів знижувались у порівнянні до гострого періоду шигельозу, але вони вірогідно відрізнялись від показників групи контролю. Так, вміст ІЛ-1 і ФНП- α були підвищеним майже у три рази ($14,03 \pm 1,44$ проти $5,32 \pm 1,73$ пг/мл і $7,11 \pm 1,40$ проти $2,69 \pm 1,67$ пг/мл відповідно по групам). Вміст ІЛ-4 також залишався майже в два рази вищим у порівнянні до здорових дітей ($4,97 \pm 1,05$ проти $2,06 \pm 0,94$ пг/мл, $p < 0,05$).

Ступінь цитокінів в періоді ранньої реконвалесценції шигельозу надано на рис. 4.4.

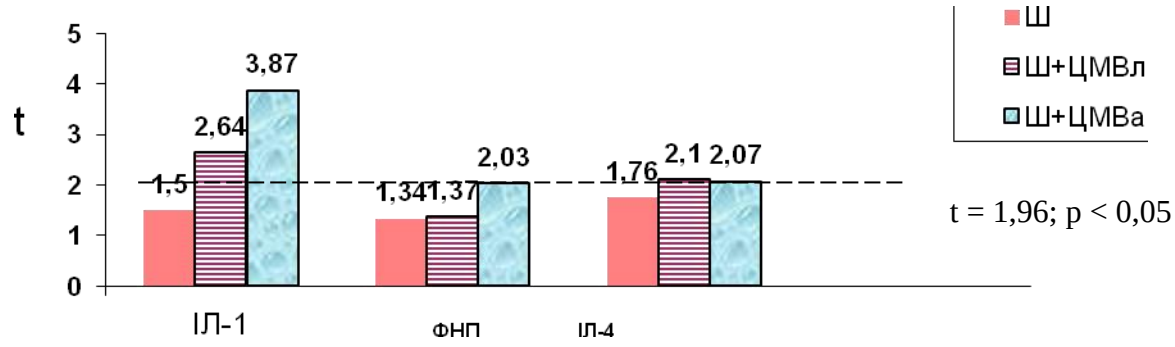


Рис. 4.4 Ступінь відхилення цитокінів хворих в періоді реконвалесценції шигельозу

У пацієнтів з моно-інфекцією спостерігали несуттєве коливання всіх цитокінів: ІЛ-1 ($t = 1,50$), ФНП ($t = 1,34$), ІЛ-4 ($t = 1,76$); $p > 0,05$. У хворих на шигельоз з латентною формою ЦМВІ визначали помірні коливання показників ІЛ-1 ($t = 2,64$, $p < 0,05$) і ІЛ-4 ($t = 2,10$, $p < 0,05$) при несуттєвих відхиленнях показника ФНП ($t = 1,37$, $p>0,05$). У дітей третьої групи визначали суттєве відхилення всіх цитокінів із максимальним коливанням ІЛ-1 ($t = 3,87$, $p < 0,01$).

Результати комплексного оцінювання ступеня відхилення основних про- і протизапального інтерлейкінів в період реконвалесценції шигельозу, який дозволяє визначити міру порушення цитокінового реагування хворих в цілому, надано на рис. 4.5.

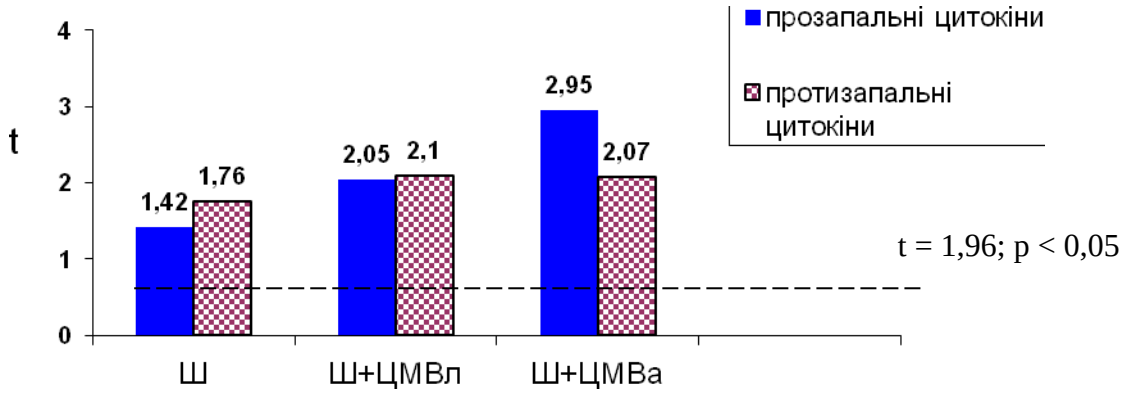


Рис. 4.5 Комплексна оцінка ступеню відхилень показників прозапальних і протизапальних цитокінів хворих в періоді реконвалесценції

Виявлено, що у хворих на шигельоз (моно-інфекція) відхилення як про-, так і протизапальних цитокінів було мінімальним (t = 1,42 і t = 1,76, p>0,05). У дітей з ЦМВІ визначали суттєве коливання цитокінів, із максимальним показником у хворих третьої групи (t = 2,95 і 2,07, p<0,05).

Аналіз ступеня відхилень комплексу цитокінів (рис. 4.6) виявив, що найбільш виразною цитокінова відповідь була у хворих на шигельоз на фоні ЦМВІ, при цьому максимальне коливання відзначалось на тлі активної форми (t = 2,51; p < 0,05) у порівнянні до хворих на моноінфекцію (t = 1,59; p > 0,05).

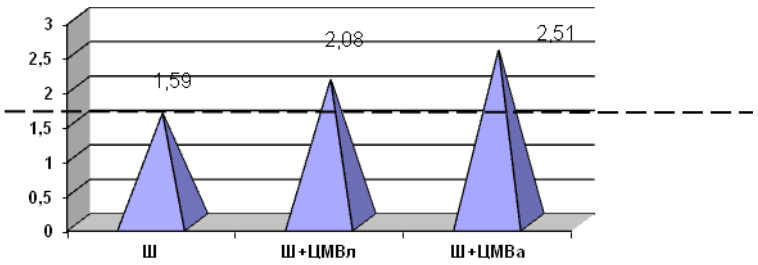


Рис. 4.6 Комплексна оцінка ступеню відхилень рівнів цитокінів у хворих на шигельоз в періоді реконвалесценції

Таким чином, перебіг гострого періоду шигельозу в дітей супроводжується суттєвою реакцією системи цитокінів із підвищенням рівнів як прозапальних, так і протизапального цитокінів. В той же час, ступень підвищення вмісту цитокінів залежить від наявності у дитини ЦМВІ. Виявлено більш значимі зміни показників цитокінів крові при моно-інфекції, в той час як ко-інфекція перебігає на тлі цитокінового реагування за гіпокомпенсаторним типом. В гострому періоді показники ІЛ-1β були найнижчими у дітей з латентною формою ЦМВІ, і суттєво відрізнялись не лише від показників пацієнтів першої групи ($p < 0,001$), але й від даних дітей з активною формою ЦМВІ ($p < 0,05$). У хворих на моно-інфекцію реєстрували більш значиме підвищення рівнів ФНП-α та ІЛ-4 у порівнянні як до групи контролю ($p < 0,001$), так і до пацієнтів з ко-інфекцією ($p < 0,05$). Нами не виявлено суттєвої різниці у підвищенні показників ФНП-α та ІЛ-4 між хворими другої та третьої груп ($p > 0,05$). До періоду ранньої реконвалесценції шигельозу у всіх хворих спостерігали зниження вмісту як про-, так і протизапального цитокінів. У хворих на моно-інфекцію рівні всіх цитокінів наближались до даних групи контролю ($p > 0,05$). Вміст ІЛ-1 у хворих на ко-інфекцію був суттєво вищим за показники контрольної групи ($p < 0,05$), а у дітей з активною формою ЦМВІ цей показник був вірогідно вищим і у порівнянні до хворих на моно-інфекцію ($p < 0,05$). У дітей з активною ЦМВІ вміст ФНП-α був підвищеним майже у три рази, а вміст ІЛ-4 – майже в два рази у порівнянні до здорових дітей ($p < 0,05$).

Виявлено, що у хворих на шигельоз (моно-інфекція) відхилення як про-, так і протизапального цитокінів було мінімальним ($t = 1,42$ і $t = 1,76$, $p>0,05$). У дітей, з ко-інфекцією визначали суттєве коливання цитокінів, із максимальним показником у хворих третьої групи ($t = 2,95$ і $2,07$, $p<0,05$).

Виявлені зміни свідчать про дисбаланс у системі цитокін опосередкованих механізмів регуляції запалення у хворих на шигельоз і інфікованих з супутньою ЦМВІ, що призводить до дефіциту компенсації гомеостазу цитокінів, і може бути одним із факторів пролонгації запального процесу.

4.2. Показники клітинного імунітету хворих

Нами проаналізовано динаміку показників клітинної ланки імунної відповіді, яка відбувається за допомогою антиген-специфічних розпізнавальних рецепторів лімфоцитів: визначали вміст субпопуляцій лімфоцитів – $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD19^+$. Результати дослідження в гострому періоді шигельозу представлено в табл. 4.3.

Таблиця 4.3

Вміст субпопуляцій лімфоцитів крові хворих у гострому періоді шигельозу, (M ± m)

Показник	Перша (Ш) (n = 45)	Друга (Ш + ЦМВл) (n = 39)	Третя (Ш + ЦМВа) (n = 41)	Контроль (n=20)
CD 3^+, %	55,61 ± 0,68 $p^* < 0,05$ $p^{1-2, 1-3} < 0,001$	53,19 ± 0,77 $p^* < 0,001$ $p^{2-3} < 0,05$	51,07 ± 0,59 $p^* < 0,001$	61,42 ± 1,23
CD 4^+, %	31,42 ± 1,03 $p^{*,1-3} < 0,001$ $p^{1-2} < 0,05$	28,11 ± 0,82 $p^* < 0,001$ $p^{2-3} < 0,05$	25,51 ± 0,76 $p^* < 0,001$	37,31 ± 0,72
CD 8^+, %	24,37 ± 0,84 $p^* < 0,05$ $p^{1-2, 1-3} < 0,01$ $p^{1-3} < 0,001$	20,06 ± 1,06 $p^* < 0,001$ $p^{2-3} > 0,05$	18,44 ± 0,41 $p^* < 0,001$	26,83 ± 0,54
CD 19^+, %	21,48 ± 0,76 $p^* < 0,01$ $p^{1-2, 1-3} < 0,05$	18,03 ± 0,92 $p^* > 0,05$ $p^{2-3} > 0,05$	19,15 ± 0,68 $p^* > 0,05$	17,3 ± 0,79

Примітка: вірогідність ознаки – p* щодо групи контролю;

p1-2 – між показниками першої і другої групи;

p2-3 – між показниками другої і третьої групи;

p1-3 – між показниками першої і третьої групи

Гострий періоді шигельозу в дітей супроводжувався суттєвими змінами показників клітинної ланки імунної відповіді. Виявлено вірогідне зниження

рівнів $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$ у хворих всіх груп в порівнянні до показників здорових дітей із максимальною різницею у хворих з активною формою ЦМВІ ($p < 0,001$). Перебіг шигельозу на тлі ЦМВІ супроводжувався суттєвим зниженням вмісту $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$ лімфоцитів у порівнянні до хворих без супутнього інфікування. Найбільшу різницю цих показників реєстрували у хворих з активною формою ЦМВІ, у яких рівні $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$ були достовірно нижче як до хворих з моно інфекцією ($p < 0,001$), так і до пацієнтів з латентною формою ЦМВІ ($p < 0,05$).

Вміст $CD19^+$-лімфоцитів крові при шигельозі в дітей мав тенденцію до підвищення, але достовірна різниця цього показника у порівнянні до групи контролю виявлено лише у хворих на моно інфекцію ($p < 0,01$). У пацієнтів з супутньою ЦМВІ показник $CD19^+$ суттєво не відрізнявся від норми ($p > 0,05$), а також не залежав від активності герпетичної інфекції ($p > 0,05$). Останній факт опосередковано засвідчує збільшення кількості В-лімфоцитів, відповідальних за гуморальну ланку імунітету, що відбувається на тлі зниження кількості імунорегулюючих Т-лімфоцитів.

Аналіз ступеню відхилень вмісту CD-лімфоцитів крові у гострому періоді шигельозу надано на рис. 4.7.

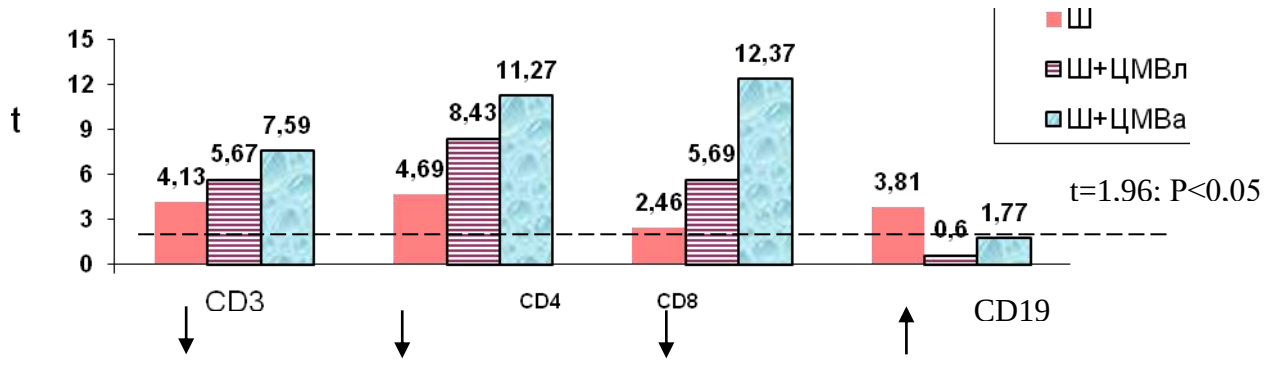


Рис. 4.7 Ступінь відхилення вмісту CD-лімфоцитів крові у гострому періоді шигельозу

У хворих на шигельоз як моно інфекція спостерігали помірне відхилення всіх CD-клітин з коливаннями показника у межах $t = 2,46 – 5,69$ ($p < 0,05$ –

$p < 0,01$). У хворих на шигельоз дітей, з ЦМВІ, визначали нерівномірність коливань вивчених показників. Так, перебіг шигельозу на тлі латентної форми ЦМВІ супроводжувався більш суттєвими відхиленнями $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$ ($t = 5,67 – 8,43$, $p < 0,01 – p < 0,001$) при не вірогідних коливаннях $CD19^+$ ($t = 0,6$, $p > 0,05$). У хворих з активною формою ЦМВІ реєстрували аналогічні за характером коливання показників CD-лімфоцитів, але ці коливання були більш високими за значенням: визначали суттєві відхилення показників $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$ ($t = 7,59 – 12,37$, $p < 0,0001$) і CD19-лімфоцитів ($t=1,77$, $p > 0,05$).

Результати аналізу ступеню відхилень всього комплексу CD-лімфоцитів в цілому відображено на рис. 4.8. У дітей, хворих на шигельоз без супутньої ЦМВІ, має місце помірне реагування клітинної імунної відповіді ($t = 3,77$), в той час як наявність ЦМВІ призводить до більш виразної відповіді CD-лімфоцитів із максимальним відхиленням при активній формі ЦМВІ ($t = 8,25$).

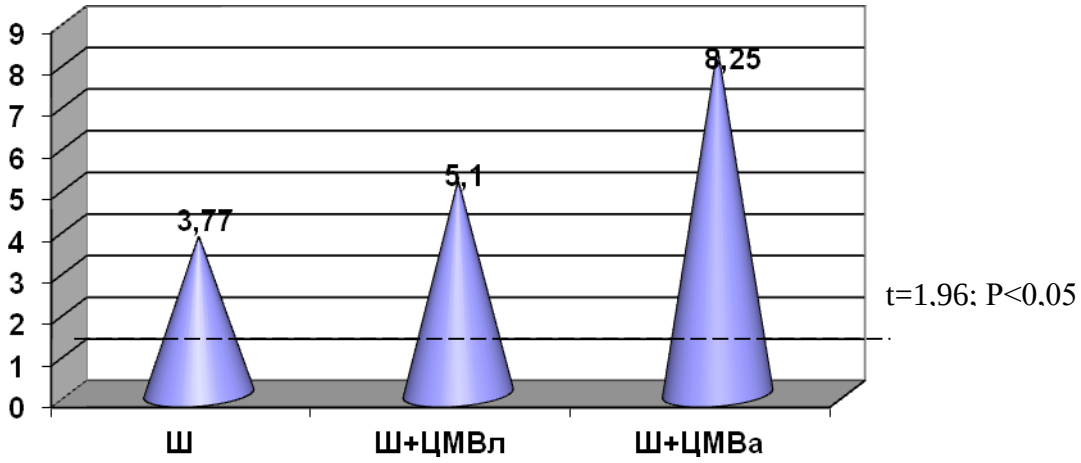


Рис. 4.8 Комплексна оцінка ступеню відхилень рівнів CD-лімфоцитів крові у гострому періоді шигельозу

Показники клітинної імунної відповіді хворих на шигельоз дітей у періоді ранньої реконвалесценції надано в табл. 4.4.

Таблиця 4.4

Вміст субпопуляцій лімфоцитів крові хворих у періоді ранньої реконвалесценції шигельозу, (M±m)

Показник	Перша (Ш) (n = 45)	Друга (Ш + ЦМВл) (n = 39)	Третя (Ш + ЦМВа) (n = 41)	Контроль (n = 20)
CD 3^+, %	60,68 ± 0,48 $p^* > 0,05$ $p^{1-2, 1-3} < 0,001$	56,24 ± 0,73 $p^* < 0,01$ $p^{2-3} < 0,05$	54,17 ± 0,66 $p^* < 0,001$	61,42 ± 1,23
CD 4^+, %	35,88 ± 0,61 $p^{*,1-2} > 0,05$ $p^{1-3} < 0,001$	34,08 ± 0,93 $p^* < 0,05$ $p^{2-3} > 0,05$	31,44 ± 1,05 $p^* < 0,01$	37,31 ± 0,72
CD 8^+, %	25,79 ± 0,63 $p^* > 0,05$ $p^{1-2,} < 0,05$ $p^{1-3} < 0,01$	23,55 ± 0,48 $p^* < 0,01$ $p^{2-3} < 0,05$	21,37 ± 0,85 $p^* < 0,01$	26,83 ± 0,54
CD 19^+, %	20,28 ± 0,47 $p^* < 0,01$ $p^{1-2, 1-3} > 0,05$	21,58 ± 0,81 $p^* < 0,01$ $p^{2-3} > 0,05$	21,27 ± 0,72 $p^* < 0,01$	17,3 ± 0,79

Примітка: 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

До періоду ранньої реконвалесценції шигельозу у всіх хворих відбувалось достовірне підвищення рівнів $CD3^+$ і $CD4^+$ - лімфоцитів ($p < 0,01$). Вірогідність динаміки показників $CD8^+$ і $CD19^+$- клітин виявлено лишу у хворих другої та третьої груп ($p < 0,05$).

У пацієнтів з моно-інфекцією показники $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$ в періоді реконвалесценції зростали і наближались до групи контролю ($p > 0,05$). У дітей з шигельозом на фоні ЦМВІ ці показники також підвищувались, але ще суттєво

відрізнялись від контрольної групи ($p < 0,01$). Нами виявлено вірогідно вищу концентрацію $CD3^+$ у хворих на моно-інфекцію як у порівнянні до дітей другої ($p < 0,01$), так і третьої групи ($p < 0,001$). Вміст $CD3^+$ у дітей третьої групи був достовірно менше за результати хворих другої групи ($p < 0,05$). В періоді реконвалесценції вміст $CD8^+$- лімфоцитів достовірно нижче був у хворих третьої групи як у порівнянні до дітей з моно-інфекцією ($p < 0,01$), так і до дітей з шигельозом на тлі латентної форми ЦМВІ ($p < 0,05$).

Концентрація $CD19^+$- лімфоцитів у всіх хворих в періоді реконвалесценції шигельозу була вищою за дані групи контролю ($p < 0,01$). В той же час, динаміка змін вмісту $CD19^+$ була різноспрямованою. Так, у хворих на моно-інфекцію рівні $CD19^+$ мали тенденцію до зниження у порівнянні до гострого періоду ($p > 0,05$), а у хворих з ЦМВІ цей показник в динаміці хвороби зростав ($p < 0,05$).

Аналіз ступеню відхилень вмісту CD-лімфоцитів крові дітей у періоді реконвалесценції шигельозу надано на рис. 4.9.

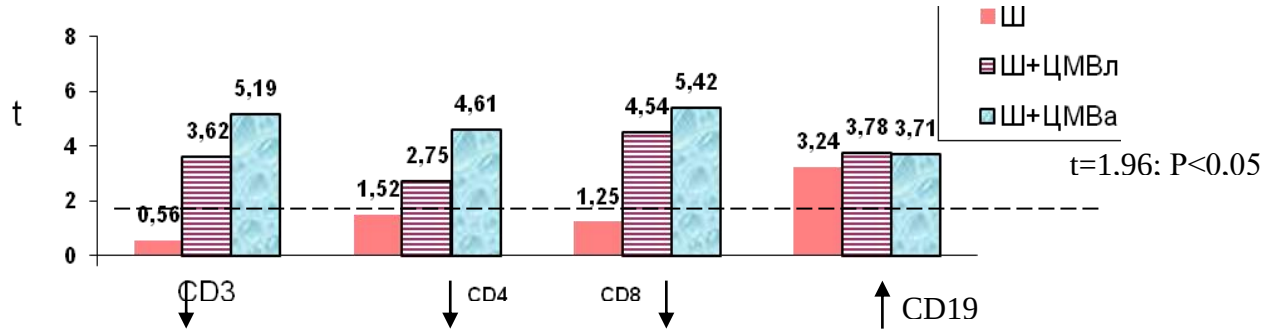


Рис. 4.9 Ступінь відхилення вмісту CD-лімфоцитів крові в періоді реконвалесценції шигельозу

У хворих третьої групи відзначали максимальне коливання показників CD-лімфоцитів від нормативу, $t = 3,71 – 5,42$ ($p < 0,001$). Дещо нижчими були значення у дітей другої групи – відхилення показників коливалось в межах $t = 2,75 – 4,54$ ($p < 0,05$). У пацієнтів першої групи з моно-інфекцією реєстрували невірогідні відхилення показників $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $t = 0,56 – 1,52$

(p > 0,05) на фоні помірного відхилення вмісту CD19-лімфоцитів (t=3,24, p<0,05).

Аналіз ступеню відхилень всього комплексу CD-лімфоцитів в періоді реконвалесценції шигельозу в цілому відображено на рис. 4.10.

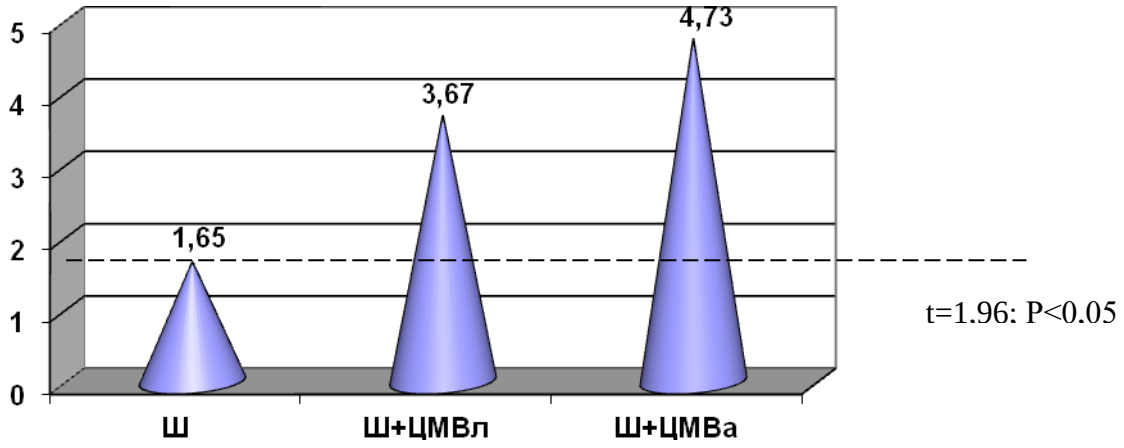


Рис. 4.10 Комплексна оцінка ступеню відхилень CD-лімфоцитів крові дітей у періоді реконвалесценції шигельозу

Шигельоз у дітей з фоновою ЦМВІ перебігає на тлі суттєвих порушень клітинної ланки імунної відповіді, ступінь виразності яких залежить від активності ЦМВІ і є максимальною у хворих з активною формою (t = 4,73 , p < 0,001). У хворих на шигельоз без супутньої ЦМВІ реєстрували помірні зміни в роботі клітинного імунітету, що суттєво не відрізнялось від нормативних значень (t = 1,65 , p > 0,05).

Отримані результати свідчать, що наявність у дітей ЦМВІ призводить до перебігу шигельозу у цих дітей із суттєвим пригніченням активності клітинних імунних реакцій. В гострому періоді шигельозу найбільш вираженою імуносупресія була у хворих з активною формою ЦМВІ, у яких рівні $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$ були достовірно нижче в порівнянні не тільки до хворих з моно-інфекцією (p < 0,001), але і до пацієнтів з латентною формою ЦМВІ (p < 0,05). До періоду ранньої реконвалесценції рівні $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$ зростали у всіх хворих, але лише у дітей з моно-інфекцією вони наближались до групи контролю (p > 0,05). У дітей з шигельозом на фоні ЦМВІ ці показники суттєво

відрізнялись від контрольної групи ($p < 0,01$), що свідчило про триваліше збереження транзиторного імуносупресивного стану у цієї когорти пацієнтів.

В гострому періоді шигельозу достовірно високий вміст $CD19^+$-лімфоцитів крові реєстрували лише у хворих на моно інфекцію ($p < 0,01$); у хворих з ЦМВІ ці показники не відрізнялись від групи контролю ($p > 0,05$). В динаміці шигельозу концентрація $CD19^+$ у хворих з ЦМВІ суттєво зростала і (як і у хворих з моно-інфекцією) достовірно відрізнялась від групи контролю ($p < 0,01$). Підвищені показники $CD19^+$ на фоні низького вмісту $CD3^+$, $CD4^+$-лімфоцитів, ймовірно, є компенсаторним реагуванням на транзиторний дефіцит Т-хелперної ланки імунітету.

Таким чином, перебіг шигельозу в дітей із супутньою ЦМВІ супроводжується суттєвим порушенням в роботі клітинної ланки імунної відповіді. Максимально вираженими ці порушення виявляються в гострому періоді шигельозу і у дітей з активною формою ЦМВІ. Виявлене в гострому періоді шигельозу пригнічення Т-хелперної ланки та супресорної активності Т-лімфоцитів у хворих з ко-інфекцією не відновлюється в повному обсязі до періоду ранньої реконвалесценції. У хворих без супутньої ЦМВІ відмічається помірне коливання показників клітинної ланки імунної відповіді як в гострому періоді ($t = 3,77$), так і на етапі одужання пацієнтів ($t = 1,65$). Наявність ЦМВІ у хворих на шигельоз дітей призводить до виразних коливань CD^+ показників, і ступінь виразності цих змін залежить від активності ЦМВІ. Максимальні цифри виявлено у хворих з активною формою ЦМВІ як в гострому періоді шигельозу ($t = 8,25$), так і в періоді реконвалесценції ($t = 4,73$). Останній факт свідчить про дисбаланс роботи клітинної ланки імунної відповіді у дітей при шигельозі за умов наявності у пацієнтів супутньої ЦМВІ.

4.3. Динаміка імуноглобулінів крові хворих

Стан і реагування гуморальної ланки імунної відповіді є вкрай важливим при інфекційній патології. Результати дослідження вмісту основних

імуноглобулінів сироватки крові у хворих на шигельоз дітей в гострому періоді хвороби представлено в табл. 4.5.

Таблиця 4.5

Показники імуноглобулінів крові хворих у гострому періоді шигельозу, (M ± m)

Показник	Групи спостереження			
	Перша (Ш) (n = 45)	Друга (Ш + ЦМВл) (n = 39)	Третя (Ш + ЦМВа) (n = 41)	Контроль (n = 20)
IgM, г/л	0,84 ± 0,16; p* > 0,05; p^{1-2} > 0,05; p^{1-3} > 0,05	0,90 ± 0,34; p* > 0,05; p^{2-3} > 0,05	0,95 ± 0,18; p* > 0,05	0,62 ± 0,23
IgG, г/л	7,56 ± 0,61; p* > 0,05; p^{1-2} < 0,01; p^{1-3} > 0,05	10,08 ± 0,47; p* < 0,01; p^{2-3} < 0,05	8,22 ± 0,34; p* < 0,05	7,22 ± 0,27
IgA, г/л	0,73 ± 0,21; p* > 0,05; p^{1-2} > 0,05; p^{1-3} > 0,05	0,76 ± 0,31; p* > 0,05; p^{2-3} > 0,05	0,83 ± 0,17; p* > 0,05	0,58 ± 0,24

Примітка: 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 шигельозу реєстрували підвищення рівнів IgM у всіх хворих з максимальним підвищенням у дітей третьої групи, але достовірної різниці цього показника в порівнянні до контролю у дітей груп спостереження ми не виявили, (p > 0,05).

Концентрація IgG в дебюті шигельозу підвищувалась в усіх групах, і була вірогідно вищою у хворих на шигельоз на тлі ЦМВІ у порівнянні до групи контролю, (p < 0,01). Вміст IgG крові у пацієнтів другої групи суттєво

відрізнявся як від даних хворих з моно-інфекцією, так і від результатів хворих з активною формою ЦМВІ ($p < 0,05$).

Дослідження рівнів IgA у хворих в гострому періоді шигельозу не виявило вірогідної різниці як у порівнянні до групи контролю, так і між групами спостереження, хоча показник мав тенденцію до підвищення ($p > 0,05$).

Аналіз ступеня відхилень імуноглобулінів сироватки крові у гострому періоді шигельозу представлено на рис. 4.11. Мінімальні коливання показників вмісту імуноглобулінів виявлено у хворих на моно-інфекцію ($t = 0,35 - 0,79$; $p > 0,05$). У хворих з ЦМВІ відмічено суттєві коливання показника IgG: при активній формі – $t = 2,30$ ($p < 0,05$); при латентній – $t = 5,28$ ($p < 0,01$).

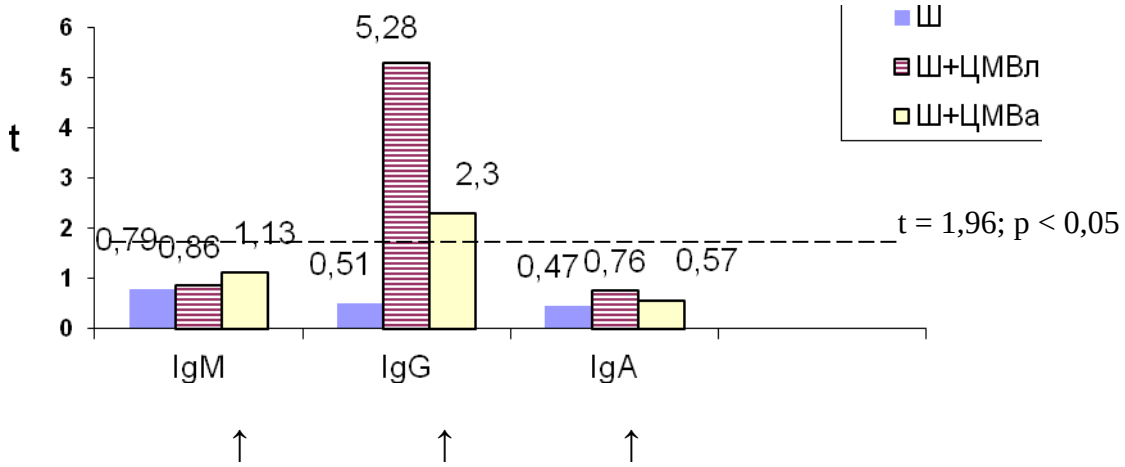


Рис. 4.11 Ступінь відхилення імуноглобулінів сироватки крові дітей в гострому періоді шигельозу

Результати порівняння ступеня відхилення імуноглобулінів у групах спостереження представлено на рис. 4.12.

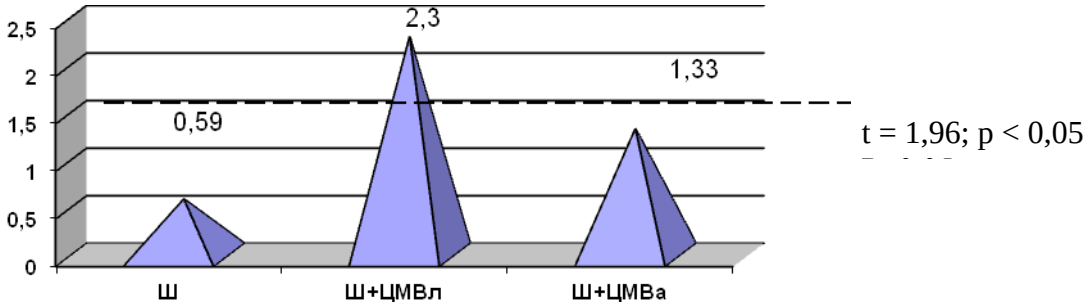


Рис. 4.12 Комплексна оцінка ступеня відхилень імуноглобулінів крові в гострому періоді шигельозу

Коливання показників імуноглобулінів хворих на моноінфекцію було несуттєвим ($t = 0,59$; $p > 0,05$). Наявність ЦМВІ у дітей, хворих на шигельоз, призводила більш виразних коливань показників, але вірогідними вони були лише в дітей, хворих на шигельоз на тлі латентної ЦМВІ, ($t = 2,30$; $p < 0,05$).

Дані про вміст основних імуноглобулінів сироватки крові хворих у періоді реконвалесценції шигельозу надано в табл. 4.6.

Таблиця 4.6

Показники гуморального імунітету хворих в періоді реконвалесценції, (M ± m)

Показник	Групи спостереження			
	Перша (Ш) (n = 45)	Друга (Ш + ЦМВл) (n = 39)	Третя (Ш + ЦМВа) (n = 41)	Контроль (n = 20)
IgM, г/л	1,36 ± 0,21; $p^* < 0,05$; $p^{1-2} > 0,05$; $p^{1-3} < 0,05$	1,52 ± 0,31; $p^* < 0,05$; $p^{2-3} > 0,05$	2,09 ± 0,27; $p^* < 0,01$	0,62 ± 0,23
IgG, г/л	9,08 ± 0,27; $p^* < 0,01$; $p^{1-2} < 0,001$ $p^{1-3} < 0,01$	12,73 ± 0,38; $p^* < 0,001$; $p^{2-3} < 0,05$	11,42 ± 0,21; $p^* < 0,001$	7,22 ± 0,27
IgA, г/л	0,94 ± 0,15; $p^* > 0,05$; $p^{1-2} > 0,05$ $p^{1-3} < 0,05$	1,31 ± 0,24; $p^* < 0,05$; $p^{2-3} > 0,05$	1,61 ± 0,27; $p^* < 0,05$	0,58 ± 0,24

Примітка: 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

До періоду реконвалесценції шигельозу показники рівнів імуноглобулінів сироватки крові хворих продовжували зростати. Достовірність зростання

показника IgG в динаміці хвороби виявили у хворих всіх груп ($p < 0,01$). У дітей третьої групи визначали суттєве підвищення рівнів всіх Ig в динаміці (для IgM – $p < 0,05$, для IgG – $p < 0,001$ і IgA – $p < 0,01$).

Найнижчі рівні IgM реєстрували у хворих на моно-інфекцію, найвищі – у хворих з активною ЦМВІ. Вміст IgM в першій групі достовірно не відрізнявся від показників другої групи ($p > 0,05$), але виявлено вірогідну різницю щодо показників дітей третьої групи ($p < 0,05$).

У дітей з моно-інфекцією показники IgG достовірно відрізнялись (були меншими) від результатів хворих на ко-інфекцію, і максимальною ця достовірність була до пацієнтів з латентною формою ЦМВІ (для другої групи – $p < 0,001$; для третьої – $p < 0,01$). Нами виявлено залежність рівнів IgG від активності ЦМВІ: достовірно вищим вміст IgG був у хворих з латентною ЦМВІ ($p < 0,05$).

Концентрація IgA крові хворих у періоді реконвалесценції шигельозу на фоні активної ЦМВІ була вірогідно вищою у порівнянні з хворими на моно-інфекцію ($p < 0,05$), але суттєво не відрізнялась від даних пацієнтів з латентною ЦМВІ ($p > 0,05$). При моно-інфекції вміст IgA підвищувався несуттєво, ($p > 0,05$).

Аналіз ступеня відхилень імуноглобулінів у періоді реконвалесценції представлено на рис. 4.14.

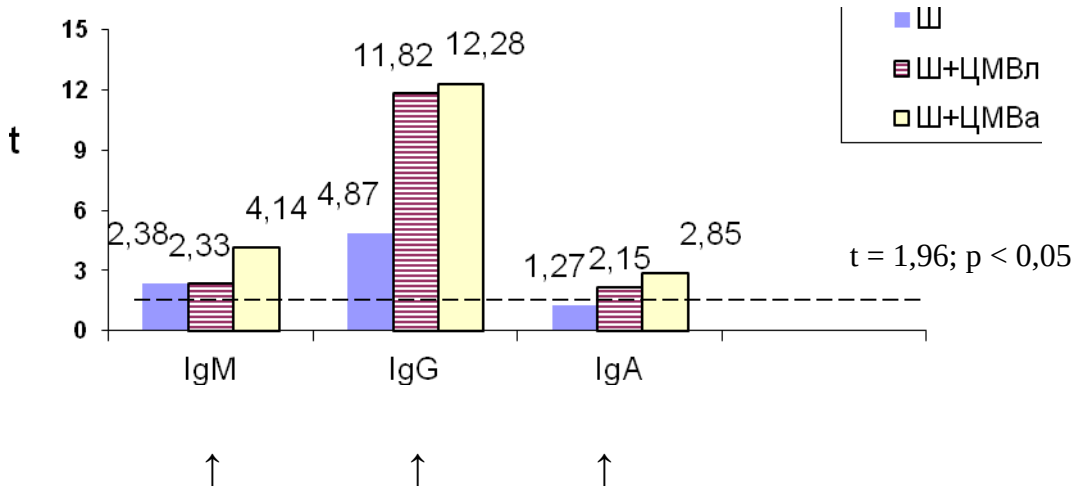


Рис. 4.14 Ступінь відхилення імуноглобулінів у періоді реконвалесценції шигельозу

В періоді реконвалесценції шигельозу у дітей виявляли достовірні коливання від нормативу всіх показників концентрації Ig крові, за винятком показника IgA при моноінфекції ($t = 1,27$; $p > 0,05$). Максимальне відхилення показників визначали у хворих на ко-інфекцію із більш високими цифрами у хворих з активною ЦМВІ (для IgM – $t = 4,14$, $p < 0,01$; для IgG – $t = 12,28$, $p < 0,001$; для IgA – $t = 2,85$, $p < 0,05$).

Результати сукупного аналізу ступеня відхилення імуноглобулінів у групах спостереження відображено на рис. 4.15.

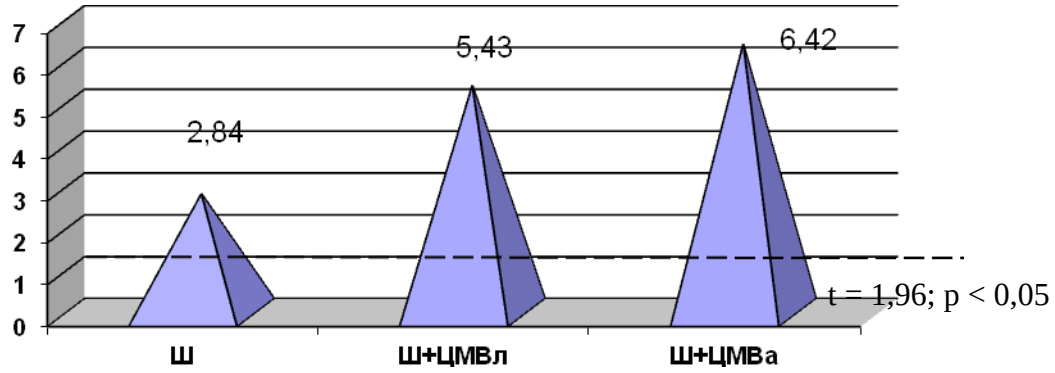


Рис. 4.15 Комплексна оцінка ступеня відхилень імуноглобулінів крові у періоді реконвалесценції шигельозу

В періоді реконвалесценції шигельозу відмічено суттєве коливання показників Ig сироватки крові ($p < 0,01$), але максимально виразними ці коливання були при ко-інфекції ($t = 5,43$ при латентній ЦМВІ і $t = 6,42$ при активній ЦМВІ; $p < 0,001$).

Таким чином, гострий період шигельозу в дітей характеризується помірним реагуванням гуморальної ланки імунної відповіді з несуттєвими коливаннями показників Ig ($p > 0,05$). Наявність ЦМВІ в дітей, хворих на шигельоз, призводить до активації роботи гуморального імунітету, яке проявляється високим рівнем IgG, і залежить від форми ЦМВІ. Найсуттєвіше підвищення вмісту IgG виявляється у хворих з латентною ЦМВІ ($p < 0,05$). Період реконвалесценції шигельозу супроводжується суттєвим напруженням роботи гуморальної ланки імунної відповіді (з підвищенням майже всіх класів

Ig), яке є максимальним у хворих з ЦМВІ. Найбільш виразні зміни показників всіх Ig в динаміці хвороби виявлено у хворих з активною формою ЦМВІ.

Таким чином, аналіз показників системної запальної відповіді, клітинного та гуморального імунітету дітей, хворих на шигельоз, виявив суттєві розбіжності цих показників в залежності від наявності супутньої ЦМВІ. Так, гострий період шигельозу у дітей з латентною ЦМВІ супроводжується гіпокомпенсаторним типом цитокінового реагування (з максимальним зниженням вмісту ІЛ-1β, концентрація якого суттєво відрізнялась від даних інших груп спостереження, $p < 0,05$); пригніченням активності клітинних імунних реакцій (за зниженими показниками $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$ - лімфоцитів, $p < 0,05$); активацією роботи гуморальної ланки імунної відповіді (суттєве підвищення вмісту IgG, $p < 0,01$).

Гострий період шигельозу в дітей на фоні активної ЦМВІ характеризується подібними змінами щодо хворих з латентною ЦМВІ, але із менш виразним зниженням вмісту ІЛ-1β; суттєвішим пригніченням роботи клітинної ланки імунної відповіді – знижені показники $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$ - лімфоцитів не тільки у порівнянні до групи контролю ($p < 0,01$), але й до дітей з латентною ЦМВІ ($p < 0,05$); активацією гуморальної ланки імунітету (помірне підвищення вмісту IgG, $p < 0,05$).

Перебіг гострого періоду шигельозу в дітей без супутньої ЦМВІ супроводжується виразною цитокіновою відповіддю ($t = 8,8$; $p < 0,001$); помірними відхиленнями від нормативу ($t = 2,46 – 5,69$; $p < 0,05 – p < 0,01$) всіх CD-клітин (в тому числі $CD19^+$-лімфоцитів, рівень якого підвищується лише у хворих на моно-інфекцію, $p < 0,01$); несуттєвими коливаннями показників гуморальної імунної відповіді ($p > 0,05$).

До періоду ранньої реконвалесценції у хворих на моно-інфекцію рівні всіх цитокінів наближаються до даних групи контролю ($p > 0,05$), відновлюються показники хелперної та супресорної активності Т-лімфоцитів ($p > 0,05$), відбувається помірне реагування гуморальної ланки імунітету.

У хворих на ко-інфекцію до періоду реконвалесценції зберігаються ознаки напруги роботи цитокінового реагування (підвищений вміст ІЛ-1 у хворих з латентною ЦМВІ, підвищення рівнів всіх цитокінів у хворих з активною ЦМВІ, $p < 0,05$), пригнічення активності клітинних імунних реакцій (знижені рівні $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, максимально виразні у хворих з активною ЦМВІ, $p < 0,01$) на тлі суттєвого підвищення вмісту $CD19^+$ - лімфоцитів, напруження роботи гуморальної ланки імунної відповіді, яке є максимальним у хворих з активною формою ЦМВІ ($p < 0,01$).

4.4. Математичний аналіз показників хворих

З метою вивчення значущості кожного із вивчених показників, а також окремих підсистем (цитокінового реагування, клітинного та гуморального імунітету) у розвитку шигельозу в дітей було проведено співставлення ступенів відхилення від нормативу показників цитокінового статусу, основних CD - лімфоцитів, імуноглобулінів сироватки крові в залежності від фонового інфікування хворих. В якості нормованого показника використовували t-критерій.

На рис. 4.16 надано значення ступеню відхилення показників хворих на шигельоз без супутньої ЦМВІ в гострому періоді.

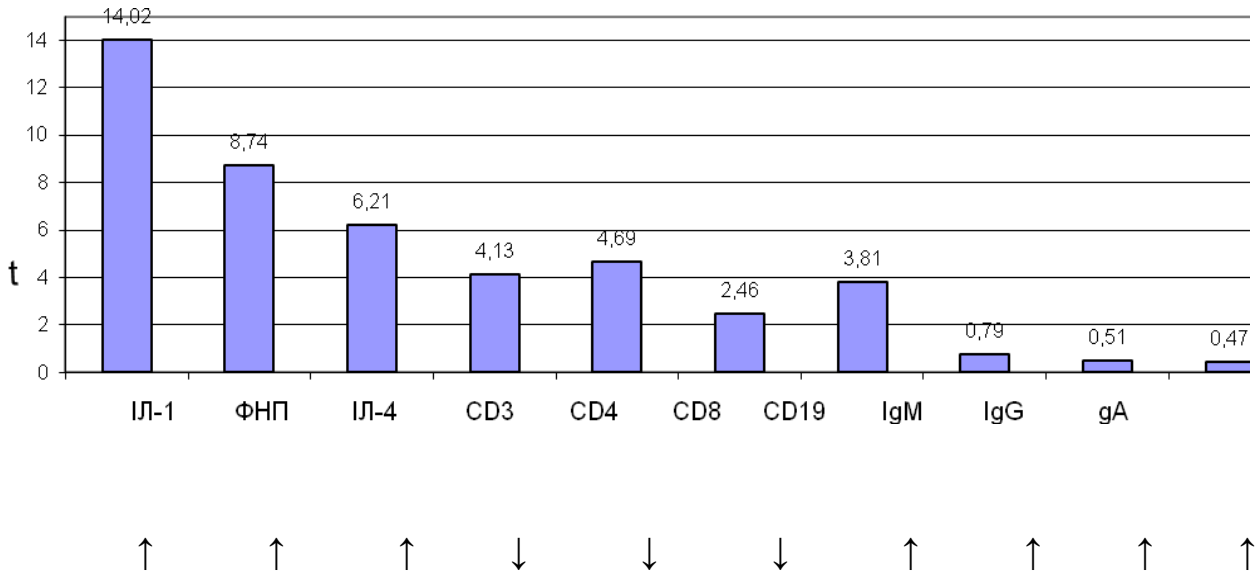


Рис. 4.16 Ступінь відхилення (t-критерій) показників хворих першої групи в гострому періоді шигельозу

↑ – підвищення; ↓ – зниження

У хворих першої групи сім із десяти показників мають вірогідні ($p<0,05$) відхилення від нормативу. Виражені відхилення ($5,0 \leq t < 10,0$) виявлено відносно показників цитокінового реагування: ІЛ-1 (t = 14,02), ФНП (t = 8,74), ІЛ-4 (t = 6,21). Помірні відхилення від нормативу ($3,3 \leq t < 5,0$) були характерні щодо зміни вмісту рівнів CD4 (t = 4,69), CD3 (t = 4,13) і CD19 (t=3,84). Вірогідних відмінностей від нормативу показників імуноглобулінів не виявлено (t=0,47-0,79).

У порядку ієрархії показники можна розташувати наступним чином: ІЛ-1 (t = 14,02) → ФНП (t = 8,74) → ІЛ-4 (t = 0,61) → CD4 (t=4,69) → CD3 (t = 4,13)→ CD19 (t = 3,84) → CD8 (t = 2,46) → IgM (t = 0,79) → Ig G (t = 0,51) → IgA (t = 0,47).

Аналіз середньоарифметичних значень t-критерію надає можливість комплексної оцінки ступеню відхилення окремих підсистем (рис. 4.17).

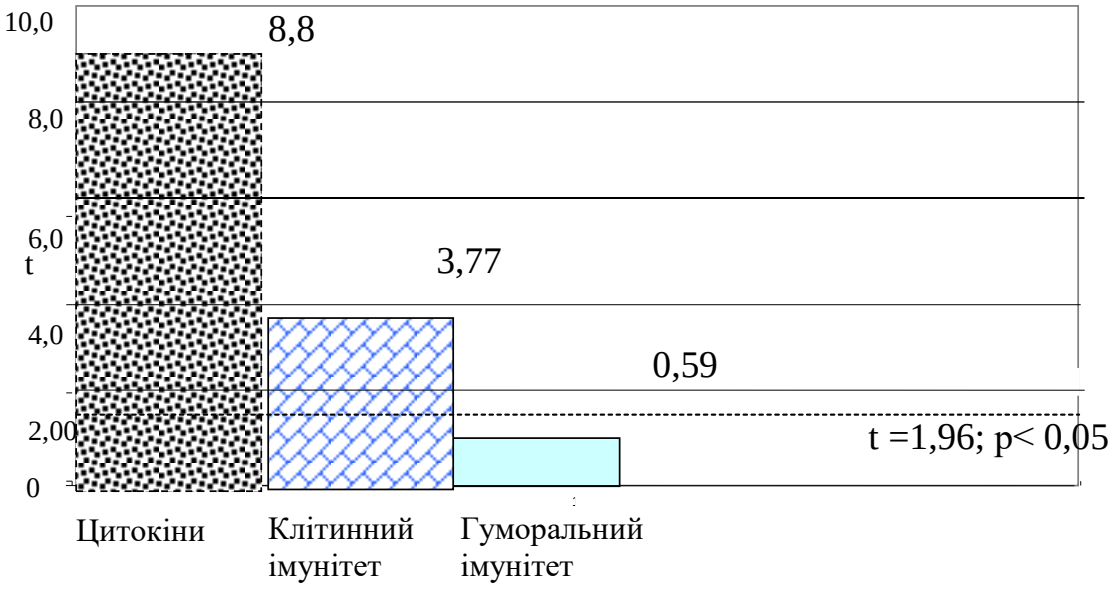


Рис. 4.17 Комплексна оцінка ступеню відхилень окремих підсистем організму дітей першої групи у гострому періоді шигельозу

Аналіз засвідчив, що у гострому періоді шигельозу у дітей з моно-інфекцією відбувається вірогідне відхилення від нормативу показників системи цитокінового реагування (t = 8,80) на тлі активації відповіді клітинної ланки імунітету (t = 3,77) з несуттєвими відхиленнями у системі гуморального реагування (t=0,59).

На рис. 4.18 надано ступені відхилення показників хворих на ко-інфекцію (латентну та активну ЦМВІ) у гострому періоді шигельозу.

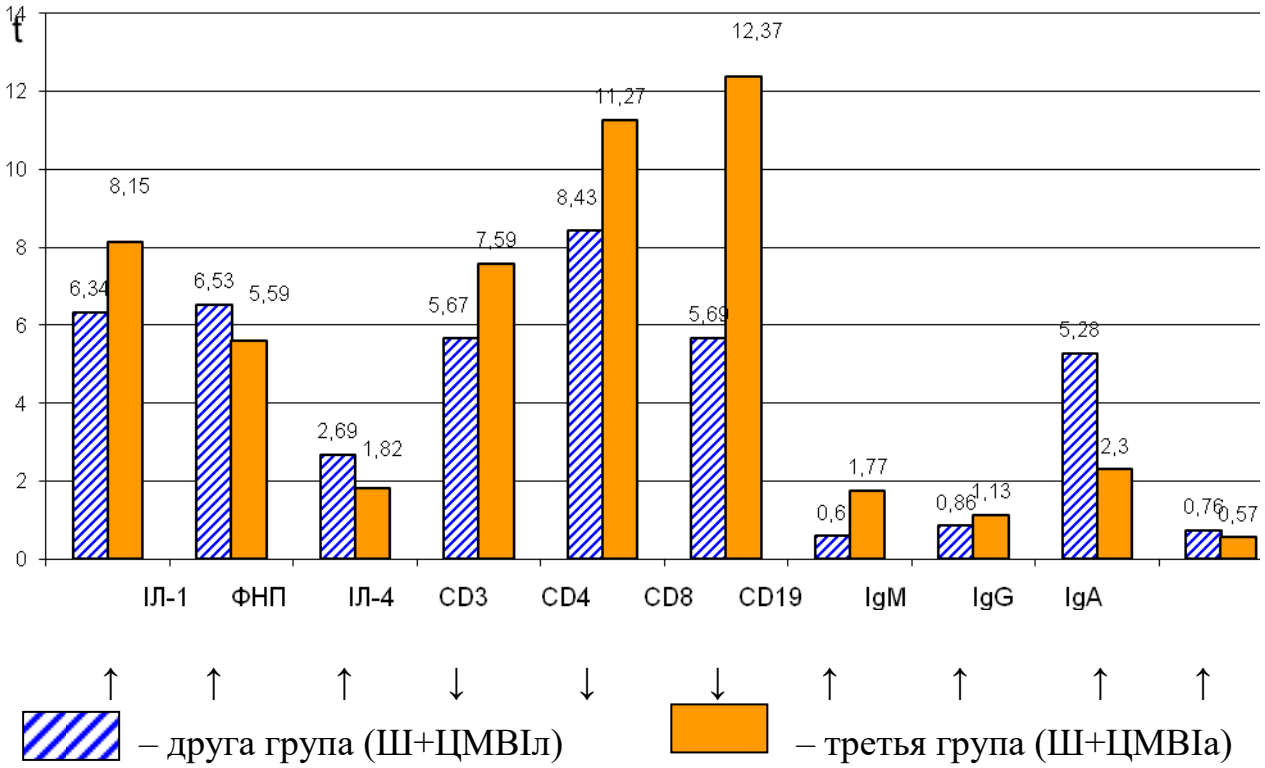


Рис. 4.18 Ступінь відхилення (t-критерій) показників хворих на ко-інфекцію в гострому періоді шигельозу

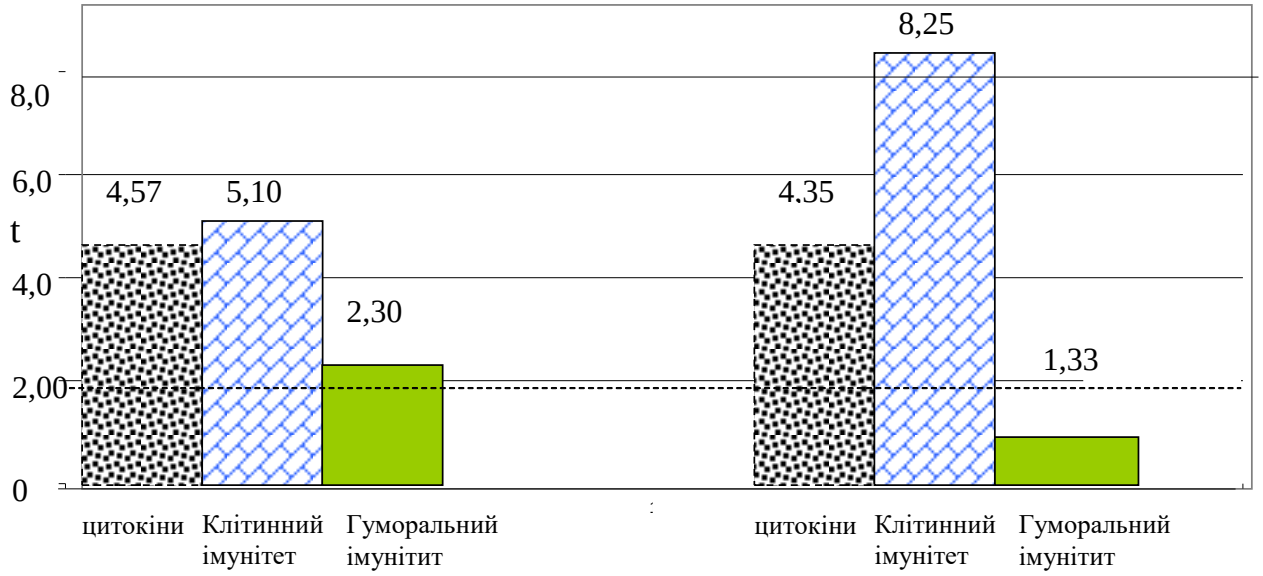
↑– підвищення; ↓ – зниження.

У хворих на ко-інфекцію гострий період шигельозу супроводжувався вірогідним відхиленням від нормативу шести показників. У хворих на шигельоз на тлі латентної форми ЦМВІ визначали відхилення сімох показників, з яких шість мали ознаки виразного відхилення – CD4 (t = 8,43), ФНП (t = 6,53), ІЛ-1 (t = 6,34), CD8 (t = 5,69), CD3 (t = 5,67), IgG (t = 5,28). У порядку ієрархії показники утворювали такий ряд: CD4 (t = 8,43) → ФНП (t = 6,53) → ІЛ-1

(t = 6,34) → CD8 (t = 5,69) → CD3 (t = 5,67) → IgG (t = 5,28) → ІЛ-4 (t = 2,69) →IgM (t = 0,86) → IgA (t = 0,76) → CD19 (t = 0,6).

У хворих на шигельоз на тлі активної ЦМВІ відхилення відбувалось серед шести показників, п’ять з яких були виразними – CD8 (t = 12,37), CD4 (t = 11,27), ІЛ-1 (t = 8,15), CD3 (t = 7,59), ФНП (t = 5,59). Ієрархічний порядок показників хворих мав наступний вигляд: CD8 (t = 12,37) → CD4 (t = 11,27) → ІЛ-1 (t = 8,15) → CD3 (t = 7,59) → ФНП (t = 5,59) → IgG (t = 2,3) → ІЛ-4 (t = 1,82) → CD19 (t = 1,77) → IgM (t = 1,13) → IgA (t = 0,57).

Комплексна оцінка ступеню відхилення окремих підсистем дітей групи контролю надано на рис. 4.19.



Друга група (Ш+ЦМВІл) Третя група (Ш+ЦМВІа)

Рис. 4.19. Комплексна оцінка ступеню відхилень окремих підсистем організму дітей групи контролю в гострому періоді шигельозу

Як видно з рис. 4.19, в гострому періоді шигельозу в дітей з ко-інфекцією мають місце суттєві відхилення показників клітинної ланки, які є максимально виразними у хворих з активною ЦМВІ. У дітей з латентною ЦМВІ виявлено вірогідне відхилення від нормативу всіх підсистем з максимальними змінами в клітинній ланці імунітету і системи цитокінового стану. Шигельоз у дітей на тлі

активної ЦМВІ супроводжується суттєвим напруженням роботи системи клітинної імунної відповіді, системи цитокінів із відносним (до хворих з латентною ЦМВІ) пригніченням гуморальної імунної відповіді.

Зіставлення рангових структур ступеню відхилення досліджених показників у хворих на шигельоз (моно-інфекція) та на фоні латентної ЦМВІ представлено на рис. 4.20.

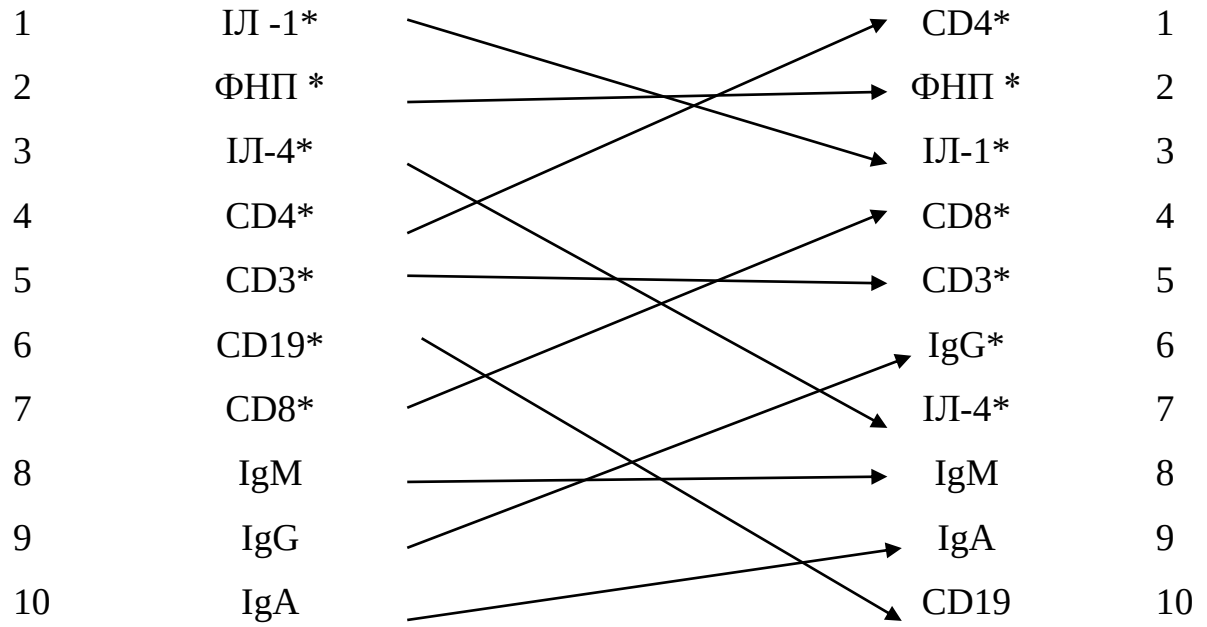


Рис. 4.20 Рангові структури ступеню відхилень (t-критерій) показників хворих на шигельоз у гострому періоді захворювання (* – $p< 0,05$).

Аналіз отриманих даних засвідчив, що за трьома показниками (ФНП, CD3, IgM) виявлено повний збіг рангових позицій, що засвідчує важливість вивчених підсистем, до яких належать ці показники, у розвитку запального процесу. В той же час, визначено суттєві відмінності за ранговою позицією інших показників клітинної (CD4, CD8) та гуморальної (IgG) ланок імунітету, зокрема ознаки перенапруги роботи цих підсистем у хворих з латентною ЦМВІ. Останній факт опосередковано підтверджує низький рейтинг показника CD19 у хворих з ко-інфекцією. Суттєва різниця в рангах ІЛ-1 і ІЛ-4 свідчить про роботу цитокінової системи в режимі гіпокомпенсації у хворих другої групи.

Зіставлення рангових структур ступеня відхилення показників дітей з моноінфекцією й активною ЦМВІ в гострому періоді шигельозу виявило (рис. 4.21), що найбільші розбіжності відмічено до $CD8^+$ (різниця 6 рангів), ІЛ-4 (різниця 4 рангів), IgG (різниця 3 ранги).

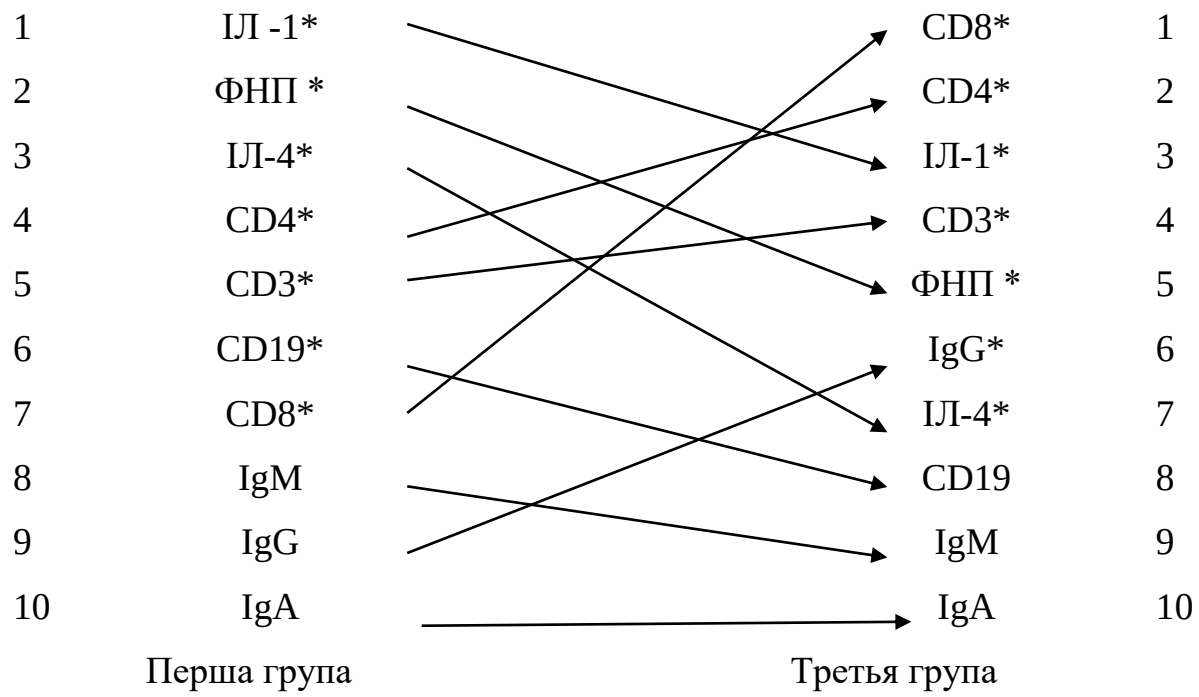


Рис. 4.21 Рангові структури ступеню відхилень (t-критерій) показників хворих на шигельоз у гострому періоді захворювання (* – $p< 0,05$)

Отримані дані свідчать, що у хворих третьої групи є суттєві порушення роботи клітинної ланки імунної відповіді (CD8, CD4) з ознаками перенапруги роботи в одночас із помірними змінами роботи цитокінової системи (відносною гіпореактивністю протизапального цитокіну ІЛ-4) і гуморального імунітету (вірогідною гіперреактивністю IgG).

Зіставлення рангових структур ступеня відхилення показників дітей, хворих на шигельоз як ко-інфекція, в гострому періоді не виявило суттєвих розбіжностей в залежності від активності ЦМВІ (рис. 4.22).

Водночас, виявлена суттєва різниця в рангових позиціях CD8 і ФНП. Перша позиція CD8 у дітей третьої групи на фоні низького рангу ФНП свідчить про суттєву напругу в роботі клітинної ланки імунної відповіді хворих із відносною гіпореактивністю системи цитокінів.

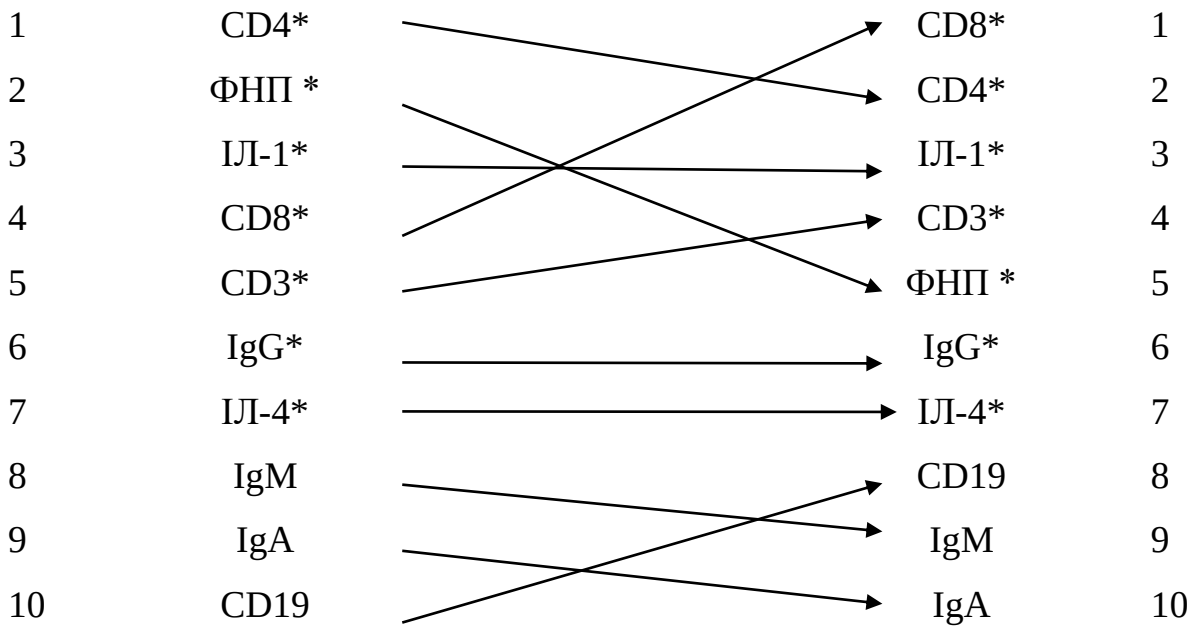


Рис. 4.22 Рангові структури ступеню відхилень (t-критерій) показників хворих на шигельоз (ко-інфекція) у гострому періоді (* – $p< 0,05$)

Комплексне оцінювання ступеня порушень досліджуваних підсистем (рис. 4.23) виявлено, що гострий період шигельозу в дітей супроводжується виразними відхиленнями показників вивчених підсистем із максимальним відхиленням у хворих з активною ЦМВІ ($t = 4,64$; $p < 0,01$). Хоча виявленні нами ступені порушень показників підсистем у хворих груп дослідження виглядають порівняльними, суттєва різниця виявлена у відхиленнях показників кожної із цих підсистем.

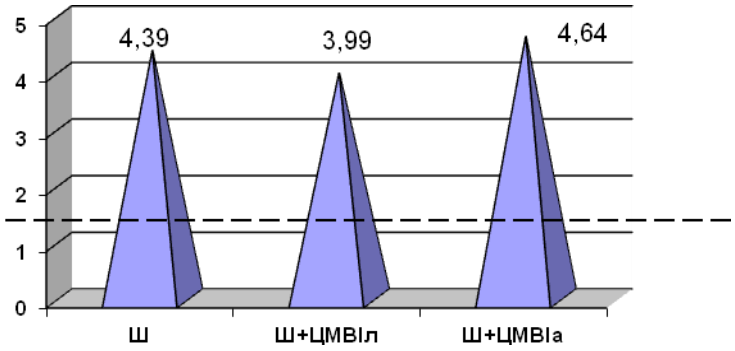


Рис. 4.23 Комплексна оцінка ступеня відхилень показників хворих у гострому періоді шигельозу

Таким чином, гострий період шигельозу супроводжується суттєвими розбіжностями між хворими на моно-інфекцію і ко-інфекцію, до яких відноситься суттєві порушення в системі клітинної ланки імунітету (гіпореактивний тип, максимально виразний у хворих з активною ЦМВІ), помірні відхилення системи цитокінового реагування на фоні відносної компенсаторної активації гуморальної ланки імунітету (максимально – при латентній ЦМВІ).

Дослідження ступеню відхилення показників хворих на шигельоз (моноінфекція) у періоді реконвалесценції дозволило визначити такий порядок послідовності: IgG (t = 4,87) → CD19 (t = 3,24) → IgM (t = 2,38) → ІЛ-4 (t = 1,76) → CD4 (t = 1,52) → ІЛ-1 (t = 1,50) → ФНП (t = 1,34) → IgA (t = 1,27) → CD8 (t = 1,25) → CD3 (t = 0,56), (рис. 4.24).

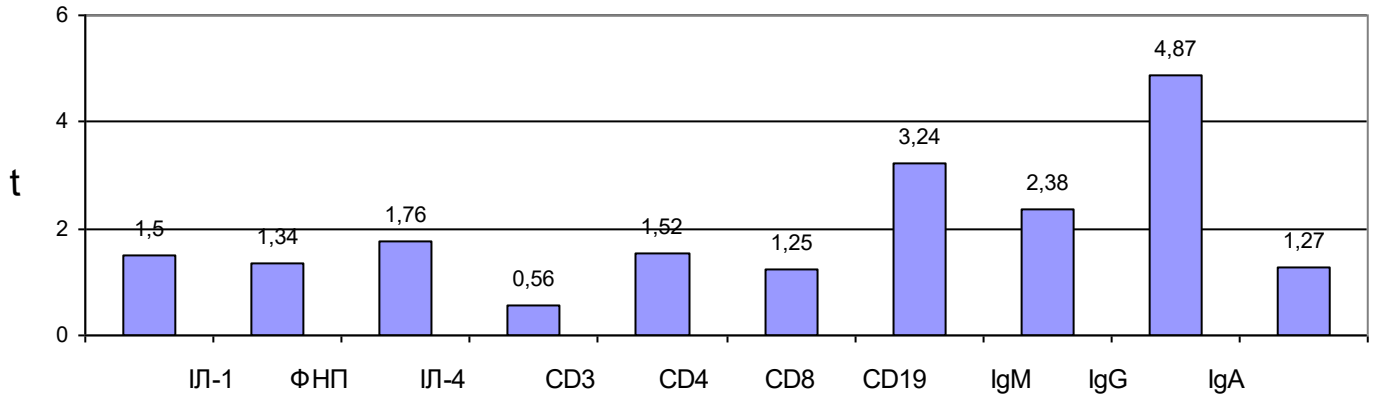


Рис. 4.24 Ступінь відхилення (t-критерій) показників хворих першої групи в періоді реконвалесценції шигельозу

↑ – підвищення; ↓ – зниження

В періоді реконвалесценції вірогідні відхилення виявлено лише за трьома показниками, і ці відхилення були помірними (IgG, t = 4,87) та незначними (CD19, t = 3,24; IgM, t = 2,38).

Аналіз середньоарифметичних значень t-критерію дозволив оцінити ступінь відхилення підсистем організму комплексно (рис. 4.25).

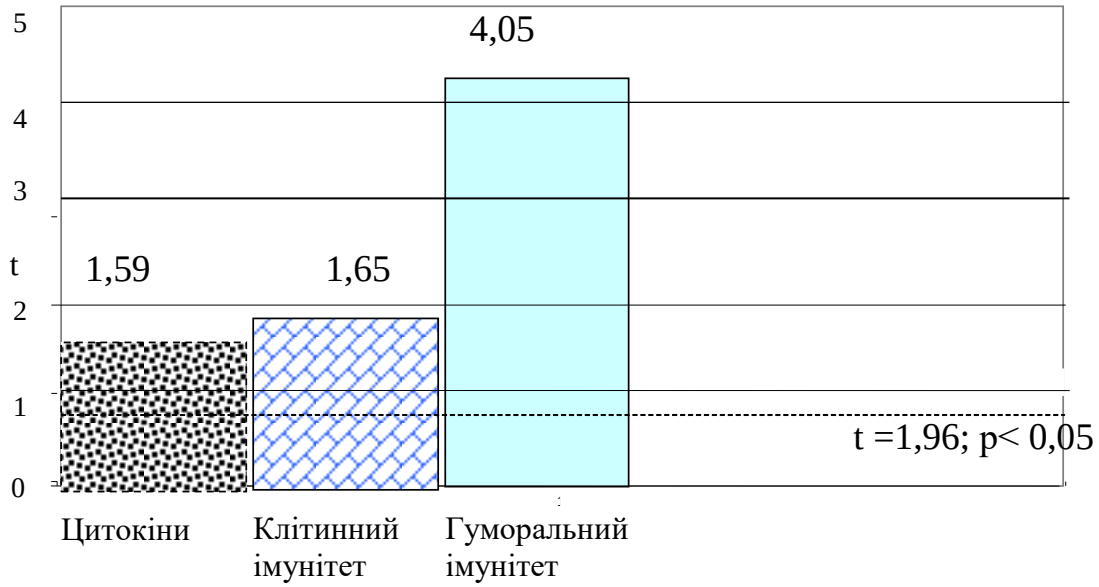


Рис. 4.25 Комплексна оцінка ступеню відхилень окремих підсистем організму дітей першої групи у періоді реконвалесценції шигельозу

У дітей, хворих на шигельоз як моно-інфекція в періоді реконвалесценції виявляли помірні відхилення лише показників гуморальної ланки імунної відповіді ($t = 4,05$, $p < 0,01$).

На рис. 4.26 представлено ступені відхилення показників хворих на ко-інфекцію (латентну та активну ЦМВІ) у періоді реконвалесценції шигельозу.

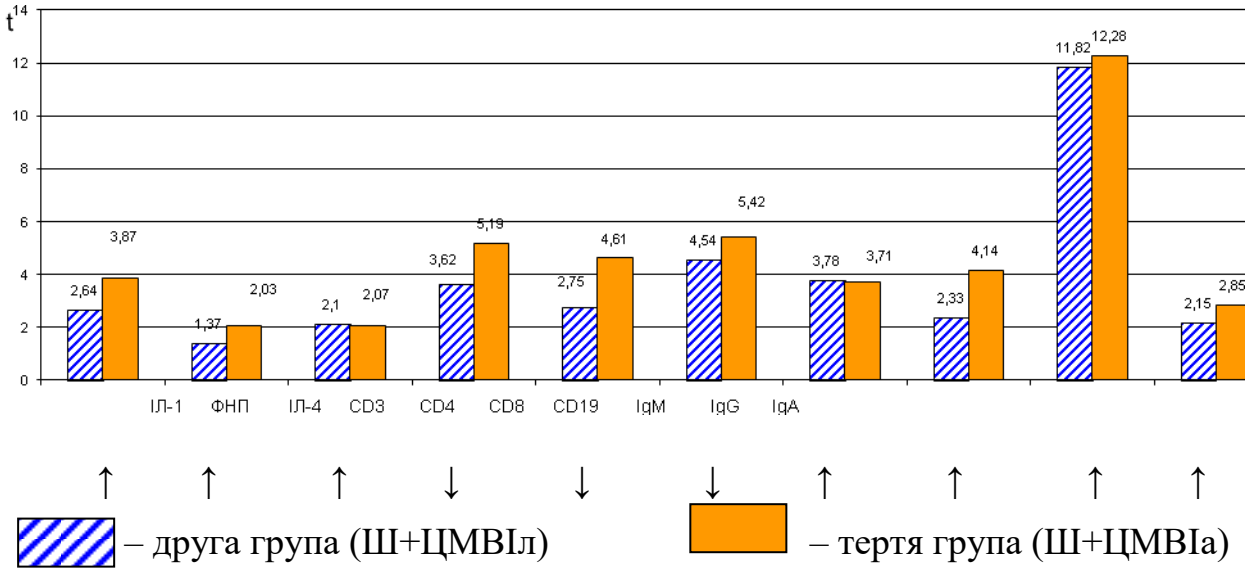


Рис. 4.26 Ступінь відхилення (t-критерій) показників хворих на ко-інфекцію в періоді реконвалесценції шигельозу

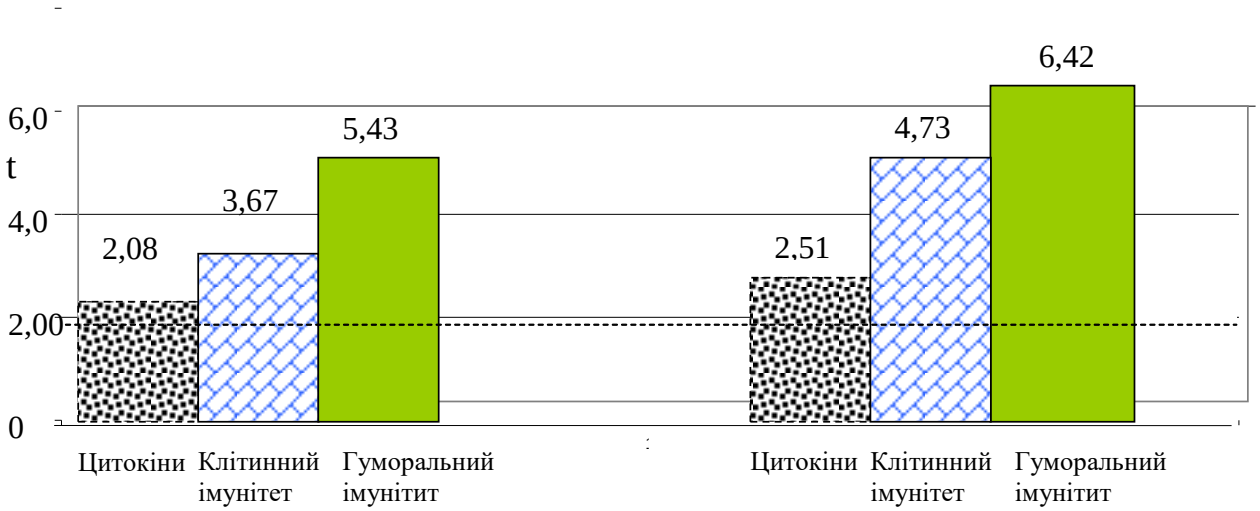
↑– підвищення; ↓ – зниження

У хворих на шигельоз з латентною ЦМВІ ієрархічний порядок показників був наступним: IgG (t = 11,82) → CD8 (t = 4,54) → CD19 (t = 3,78) → CD3 (t = 3,62) → CD4 (t = 2,75) → ІЛ-1 (t = 2,64) → IgM (t = 2,33) → IgA (t = 2,15) → ІЛ-4 (t = 2,10) → ФНП (t = 1,37).

У хворих на шигельоз з активною ЦМВІ показники за ступенем відхилення від нормативу можна розташувати наступним чином: IgG (t = 12,28) → CD8 (t = 5,42) → CD3 (t = 5,19) → CD4 (t = 4,61) → IgM (t = 4,14) → ІЛ-1 (t = 3,87) → CD19 (t = 3,71) → IgA (t = 2,85) → ІЛ-4 (t = 2,07) → ФНП (t = 2,03).

У хворих на ко-інфекцію відзначається суттєве коливання майже всіх показників у порівнянні до хворих з моно-інфекцією, і ступінь відхилення прямо пропорційна активності супутньої ЦМВІ – максимально виразні коливання виявлено у хворих з активною формою ЦМВІ. У хворих третьої групи виразні відхилення виявлено щодо трьох показників (IgG, t = 12,28; CD8, t = 5,42; CD3, t = 5,19), у хворих другої – лише одного (IgG, t = 11,82). Помірні коливання виявляли при обчисленні чотирьох показників (CD4, t = 4,61; IgM, t = 4,14; ІЛ-1, t = 3,87; CD19, t = 3,71) хворих третьої групи, двох (CD19, t = 3,78; CD3, t = 3,62) – у другій групі. Лише у хворих третьої групи коливання всіх показників було вірогідно значимим, в той час як в другій групі коливання показника ФНП було несуттєвим (t = 1,37, p > 0,05).

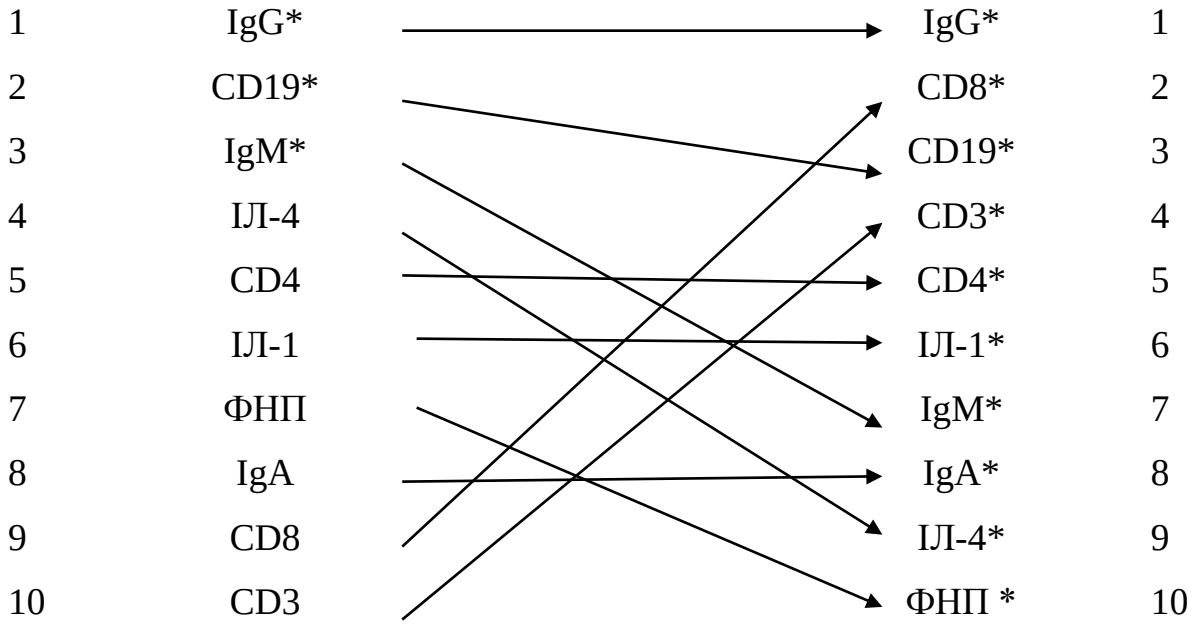
Комплексна оцінка роботи підсистем організму хворих на шигельоз із супутньою ЦМВІ в періоді реконвалесценції кишкової інфекції виявила збереження відхилень у системі цитокінового реагування (t = 2,51 і t = 2,08 при активній і латентній ЦМВІ відповідно) та клітинної ланки імунної відповіді (t = 4,73 і t = 3,67 відповідно) із появою виразних відхилень показників гуморального імунітету (t = 6,42 і t = 5,43 відповідно) у порівнянні до змін в гострому періоді шигельозу (рис. 4.27).



Друга група (Ш+ЦМВІл) Третя група (Ш+ЦМВІа)

Рис. 4.27 Комплексна оцінка ступеню відхилень окремих підсистем організму дітей з ко-інфекцією в періоді реконвалесценції шигельозу

Зіставлення рангових позицій ступеню відхилення показників хворих на шигельоз (моно-інфекція) та на фоні латентної ЦМВІ в періоді реконвалесценції шигельозу надано на рис. 4.28.



Перша група (Моноінфекція) Друга група (Ш + ЦМВІл)

Рис. 4.28 Рангові позиції ступеню відхилень (t-критерій) показників хворих першої і другої груп у періоді реконвалесценції (* – $p< 0,05$)

Виявлено найбільші розбіжності по відношенню до CD8 (різниця 7 рангів), CD3 (різниця 6 рангів), ІЛ-4 (різниця 5 рангів), IgM (різниця 4 ранги). Останнє свідчить, що одужання дітей з супутньою ЦМВІ відбувається на тлі збереження суттєвих змін в стані клітинної ланки імунітету, гіпореактивності протизапального цитокіну ІЛ-4, ознаками напруження роботи гуморальної ланки імунної відповіді.

Зіставлення рангових позицій ступеню відхилення від нормативу показників хворих на шигельоз (моно-інфекція) і на фоні активної ЦМВІ в періоді реконвалесценції шигельозу надано на рис. 4.29.

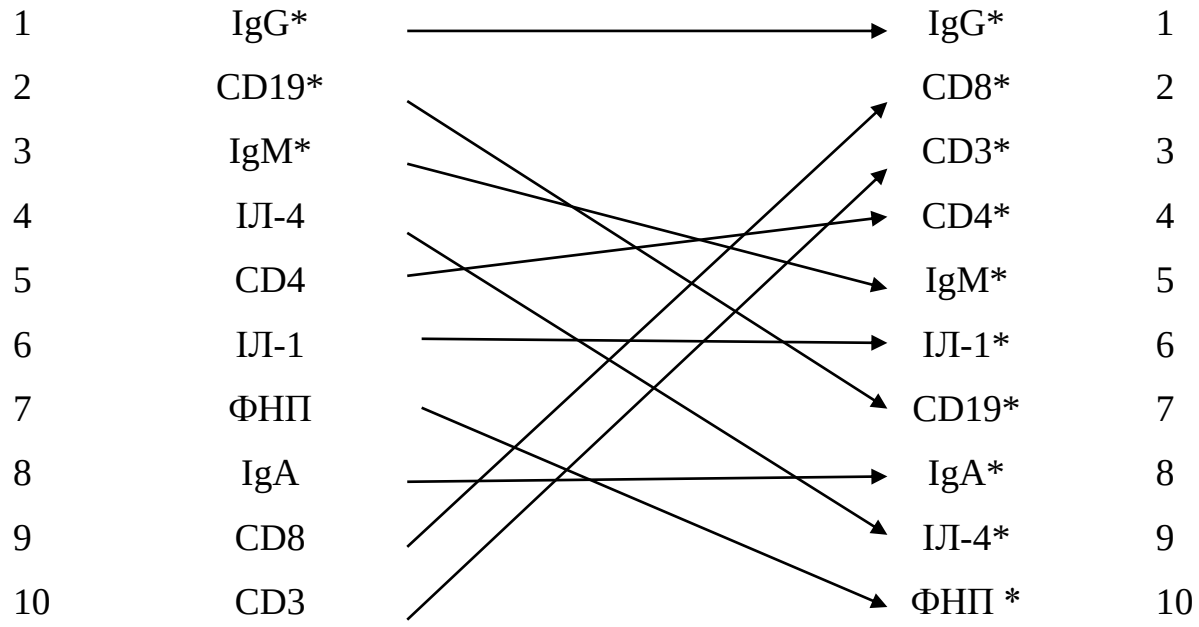


Рис. 4.28 Рангові позиції ступеню відхилень (t-критерій) показників хворих першої і третьої груп у періоді реконвалесценції (* – $p< 0,05$)

Порівняльний аналіз виявив подібні розбіжності у хворих третьої групи із максимальним ступенем розбіжностей між показниками CD8 і CD3 (різниця 7 рангів), CD19 і ІЛ-4 (різниця 5 рангів), ФНП (різниця 3 ранги).

На нашу думку, отримані результати засвідчують різні патогенетичні механізми одужання хворих на шигельоз дітей в залежності від їх фонового

інфікування. Підтвердженням цього служить комплексна оцінка ступеню порушень досліджуваних підсистем організму в цілому (рис. 4.29).

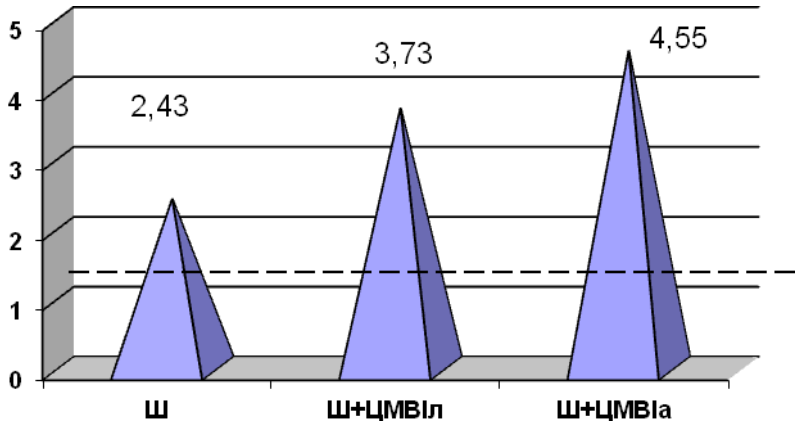


Рис. 4.29 Комплексна оцінка ступеню відхилень показників підсистем хворих у періоді реконвалесценції шигельозу

Наявність супутньої ЦМВІ у хворих на шигельоз дітей призводить до того, що перебіг кишкової інфекції у цих пацієнтів супроводжується більш виразними відхиленнями від нормативу показників цитокінового стану та імунної відповіді. При латентній формі ЦМВІ у хворих відхилення показників вивчених систем у періоді реконвалесценції шигельозу були вищими більш ніж у 1,5 разів (на 53 %), а при активній – в 1,87 рази (на 87 %) порівняно з хворими без фонового інфікування.

Таким чином, проведений математичний аналіз засвідчив, що у хворих на шигельоз (без супутньої інфікції) до періоду ранньої реконвалесценції відбувається відновлення більшості показників, які наближаються до фізіологічної норми без відхилень від нормативу, ($p>0,05$).

Помірні відхилення ($3,3 \leq t < 5,0$) виявлено за показником IgG ($t = 4,87$, $p < 0,01$), незначні – CD19 ($t = 3,24$, $p < 0,05$) та IgM ($t = 2,38$, $p < 0,05$). На нашу думку, це цілком закономірно, враховуючи провідну роль гуморальної ланки імунної відповіді в одужанні хворих на бактеріальну інфекцію, а також значення CD19-лімфоцитів у продукуванні організмом антитіл.

У дітей з ко-інфекцією (ЦМВІ) в періоді реконвалесценції шигельозу не відбувається повного відновлення більшості з вивчених показників. У цих хворих зберігаються ознаки суттєвого порушення клітинної ланки імунної відповіді (у порівнянні до контрольної групи коливання ступеню відхилення показників більше у 2,2 і 2,9 рази відповідно при латентній і активній формах ЦМВІ) із напруженням роботи в системі цитокінового реагування (на 30 % і 57 % вище при латентній і активній ЦМВІ відповідно) та гуморальної відповіді (на 34 % і 58 % вище при латентній і активній ЦМВІ відповідно).

4.5 Структурний аналіз окремих показників клітинного і гуморального імунітету, цитокінів крові хворих на шигельоз

Враховуючи виявлені у попередніх розділах відмінності в клініко-лабораторних показниках хворих на шигельоз в залежності від наявностоі супутньої ЦМВІ, нами проведено міжсистемний структурний аналіз із застосуванням методу кореляційних структур [153]. Взаємозв'язки рівнів цитокінів, показників клітинного й гуморального імунітету при шигельозі у хворих на моноінфекцію в гострому періоді надано в табл..4.7.

Таблиця 4.7

Кореляційний аналіз показників імунної відповіді та цитокінової реактивності хворих першої групи в гострому періоді шигельозу, (n = 45)

Показник	ІЛ-4	ФНП	$CD3^+$	$CD4^+$	$CD8^+$	$CD19^+$	IgA	IgM	IgG
ІЛ-1	-0,52*	-0,75*	0,03	-0,69*	-0,17	-0,64*	-0,13	0,14	0,35*
ІЛ-4	х	0,57*	-0,01	0,58*	-0,03	0,51*	0,10	0,06	-0,22
ФНП		х	-0,01	0,49*	0,51*	0,54*	-0,03	-0,31*	-0,46*
$CD3^+$			х	-0,25	-0,20	-0,14	-0,57*	0,27	0,05
$CD4^+$				х	-0,09	0,68*	0,33*	0,06	-0,10
$CD8^+$					х	0,05	0,01	-0,60*	-0,10
$CD19^+$						х	0,42*	0,19	-0,17
IgA							х	0,10	-0,10
IgM								х	0,14

Примітка. * - вірогідність ознаки

У гострому періоді шигельозу в дітей без супутньої інфікції реєстрували значну кількість зв'язків в досліджуваних системах за коефіцієнтом лабіалізації (КЛ), який дорівнював 37,78 %. Середня сила кореляцій становила СКК = 1,12. Визначено 2,22 % кореляційних зв'язків високого ступеня, 37,78 % – середнього ступеня і 60,00 % - слабкого. Найбільшу кількість кореляцій виявили щодо ФНП, показник системоутворення (ПС) якого дорівнював 25,41. Останнє свідчить про провідну роль реактивності цитокінів як пускового механізму активації захистних сил дитячого організму в боротьбі з бактеріальною кишковою інфекцією.

Найсильнішими були кореляції між ФНП і ІЛ-1 (r = - 0,75) і ІЛ-1 і $CD4^+$ (r = - 0,69), що свідчить про напружену роботу системи цитокінів і клітинної ланки імунітету при шигельозі в дітей.

У дітей другої групи кількість зв'язків в досліджуваних системах суттєво не відрізнялась від даних першої групи, КЛ = 40,0 %. Але середня сила кореляцій була майже в 2,5 рази нижчою , СКК = 0,46 (табл..4.8.).

Таблиця 4.8

Кореляційний аналіз показників імунної відповіді та цитокінової реактивності хворих другої групи в гострому періоді шигельозу, (n = 41)

Показник	ІЛ-4	ФНП	$CD3^+$	$CD4^+$	$CD8^+$	$CD19^+$	IgA	IgM	IgG
ІЛ-1	0,41*	0,33*	0,19	-0,17	0,10	-0,41*	0,16	-0,46*	-0,02
ІЛ-4	x	0,46*	0,05	-0,70*	0,10	-0,14	0,29	0,31*	0,43*
ФНП		x	-0,09	-0,39*	-0,11	0,33*	0,11	0,13	0,20
$CD3^+$			x	-0,65*	0,28	-0,18	-0,48*	-0,15	0,27
$CD4^+$				x	-0,19	-0,14	0,06	-0,46*	-0,65*
$CD8^+$					x	-0,18	-0,48*	-0,15	0,28
$CD19^+$						x	-0,34*	0,47*	0,29
IgA							x	0,16	-0,19
IgM								x	0,53*

Примітка. * - вірогідність ознаки

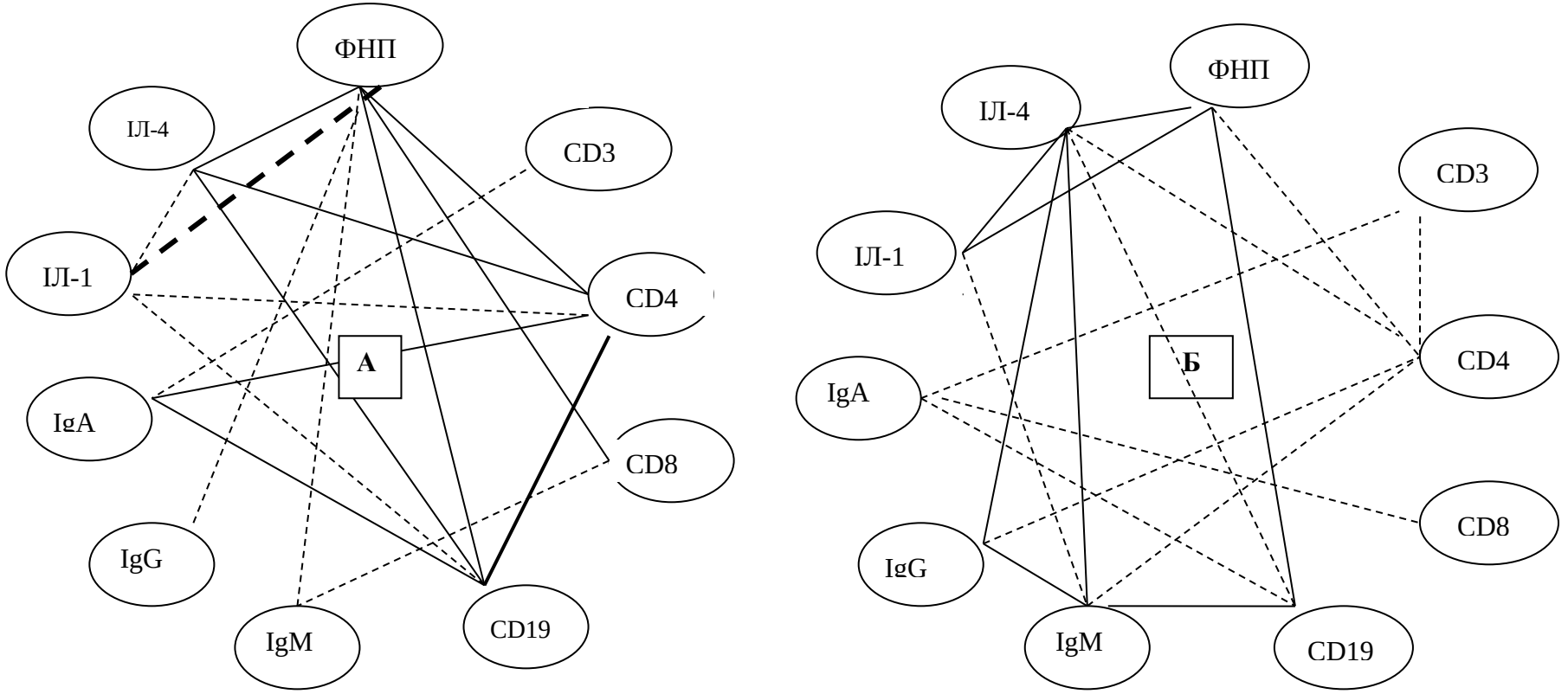
Високий ступінь мали 2,22 % зв'язків, середній – 35,55 %, слабкий – 60 %.

Найбільшу кількість зв'язків (по п'ять) утворювали ІЛ-4 (ПС = 11,55), $CD4^+$ (ПС = 14,25), IgM (ПС = 11,15). Найбільшою була кореляція між $CD4^+$ і ІЛ-

4 (r = -0,70), що підкреслює важливу роль рівноваги між реактивністю цитокінової системи і системи імунітету.

Звертає на себе увагу збільшення кількості взаємозв’язків показників гуморальної ланки імунної відповіді при мікст-інфекції, що можно розглядати як компенсаторну реакцію організму на тлі зменшення кількості зв’язків показників цитокінів крові. Низькі абсолютні цифри показників досліджуваних систем у хворих другої групи свідчить про суттєвий дисбаланс в роботі цих систем, ймовірність швидкого виснаження компенсаторних можливостей (рис. 4.30).

.



А Б

Рис. 4.30 Кореляційна структура показників хворих в гострому періоді шигельозу в залежності від фонової інфікції

А – моно-інфекція (Ш); Б – мікст-інфекція (Ш + ЦМВл); —— прямий зв’язок, - - - - зворотній зв’язок

Ступінь якісної «портретної» відмінності кореляційних структур між першою та другою групами у гострому періоді шигельозу склав ПКР = 9,10 %. Це підтверджує отримані нами раніше результати щодо різних компенсаторних механізмів залежно від фонового інфікування.

В гострому періоді шигельозу в дітей на тлі активної ЦМВІ (табл..4.9) визначали малу кількість зв'язків між досліджуваними системами, КЛ дорівнював 22,22 % (була майже у 2 рази меншою порівняно з попередніми групами).

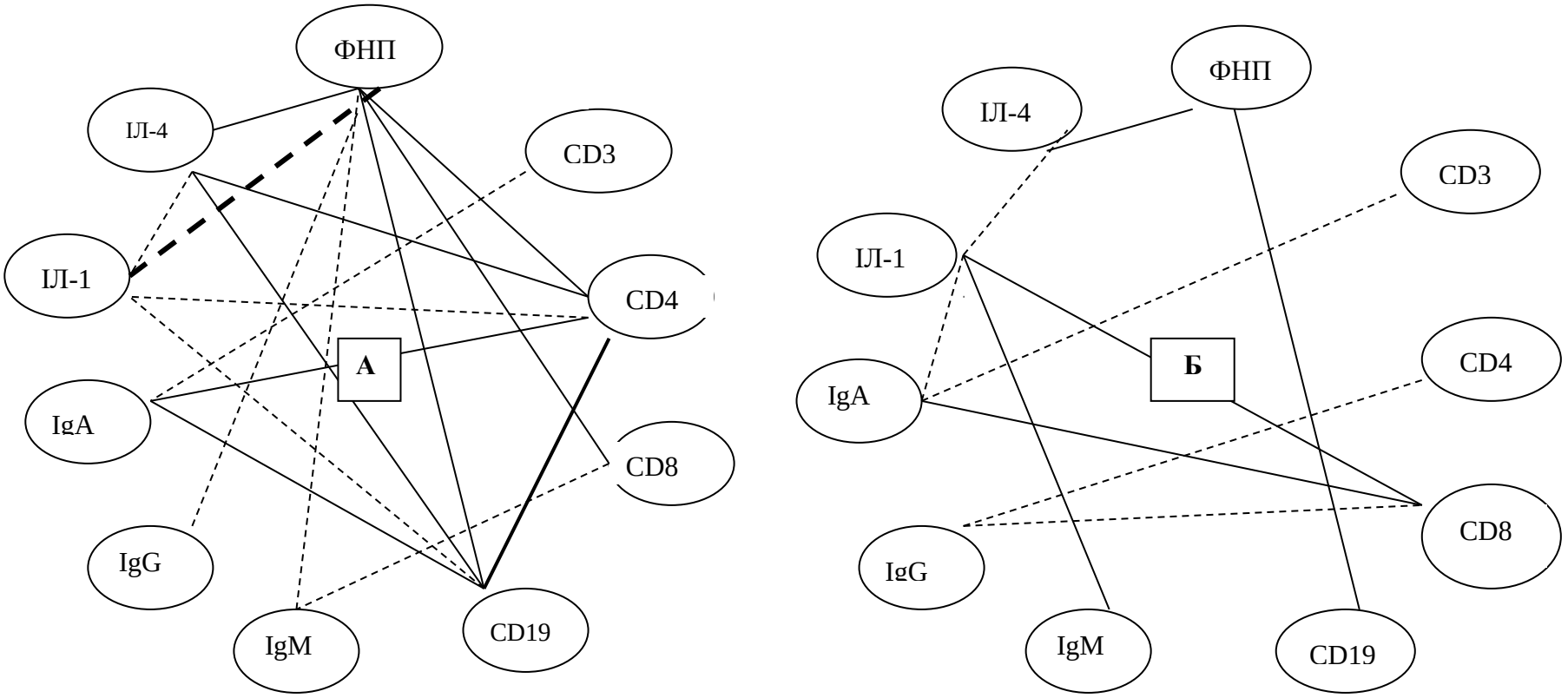
Таблиця 4.9

Кореляційний аналіз показників імунної відповіді та цитокінової реактивності хворих третьої групи в гострому періоді шигельозу, (n = 39)

Показник	ІЛ-4	ФНП	$CD3^+$	$CD4^+$	$CD8^+$	$CD19^+$	IgA	IgM	IgG
ІЛ-1	-0,36*	-0,17	0,07	0,06	0,31*	0,37*	-0,43*	0,30*	-0,16
ІЛ-4	x	0,36*	0,07	-0,09	0,17	0,01	0,07	0,05	-0,02
ФНП		x	0,03	-0,20	-0,13	-0,21	-0,16	-0,001	0,25
$CD3^+$			x	-0,12	-0,03	-0,16	-0,53*	0,06	0,05
$CD4^+$				x	-0,16	0,17	-0,16	-0,04	-0,34*
$CD8^+$					x	-0,15	0,31*	-0,11	-0,46*
$CD19^+$						x	0,23	-0,03	0,15
IgA							x	-0,15	-0,15
IgM								x	0,21

Примітка. * - вірогідність ознаки

Суттєво відрізнялась і середня сила кореляцій, яка становила СКК = 0,38. Цей показник був майже в 3 рази меншим за дані хворих на моноінфекцію, і в 1,21 раза нижче за результати в другій групі. Нами не виявлено кореляційних зв'язків високого ступеня, 22,22 % зв'язків були середнього ступеню, решта – слабкої сили. Найбільший внесок в утворення зв'язків (три) відігравав $CD8^+$ (ПС = 36,0). Найвищою була кореляція між $CD3^+$ і IgA (r = 0,53). Останнє свідчить про роботу клітинної ланки імунітету в режимі «перенапруги» і «виснаження» (рис. 4.31).



А Б

Рис. 4.31 Кореляційна структура показників хворих в гострому періоді шигельозу в залежності від фонової інфікції

А – моно-інфекція (Ш); Б – мікст-інфекція (Ш + ЦМВа); —— прямий зв’язок, - - - - зворотній зв’язок

Ступінь якісної «портретної» відмінності кореляційних структур між першою та третьою групами в гострому періоді був високим і склав ПКР = 65,22 %. Ця різниця була майже у 10 разів суттєвішою, аніж аналогічний показник між першою і другою групами. Отже, патогенетичні ланки розвитку і перебігу гострого періоду шигельозу в дітей із супутньою активною формою ЦМВІ суттєво відрізняються від таких при моноінфекції, що нами було означено у попередніх главах роботи.

Заключення до розділу. Таким чином, гострий період шигельозу в дітей із ко-інфекцією ЦМВІ, характеризується суттєвим розбіжностіми роботи функціональних систем, зокрема – імунної і системи цитокіногенезу. Останнє проявляється зменшенням кількості міжсистемних кореляційних зв'язків і зниженням сили кореляційних зв'язків у системах. Ці відмінності були максимально вираженими у хворих на активну ЦМВІ.

Виявлені нами дані свідчить про різні механізми адаптації до запального процесу при шигельозі залежно від наявності фонової ЦМВІ, яку необхідно розглядатись як несприятливий фон, на якому перебігає шигельоз у дітей.

Викладені вище особливості системної запальної відповіді, клітинного і гуморального імунітету хворих на шигельоз дітей в залежності від наявності супутньої ЦМВІ висвітлено в наступних друкованих роботах.

1. Bukiy S. Peculiarities of cytokine response of children with shigellosis and infected by cytomegalovirus / Bukiy S., Olkhovskaya O., Kucherenko O., Olkhovsky E., OgienkoV./ Georgian Medical News No 10 (295) 2019, P-67-70. [135].

2. Букій С.М. Гуморальна імунна відповідь дітей, хворих на шигельоз та інфікованих цитомегаловірусом / Експериментальна і клінічна медицина. № 4, 2019 р. Україна, Харків. С. 62-66. [136].

3. Bukiy S. M., Olkhovska O. M. Dynamics of cellular immune response in shigellosis in children infected with cytomegalovirus/ RS Global Sp. z O.O., Warsaw, Poland World science № 3(55) Vol.2, March 2020, P. - 4-8. [137].

4. Букій С.М. Динаміка вмісту цитокінів у дітей хворих на шигельоз / Букій С.М., Ольховська О.М./ Перший національний форум імунологів, алергологів, мікробіологів, паразитологів // Імунологія та алергологія наука і практика, додаток № 1, 2019 р. Україна, Харків ст. 23-24. [138].

5. Букій С.М. Динаміка показників прозапального інтерлейкіну 1 у дітей, хворих на шигельоз та інфікованих цитомегаловірусом / С.М. Букій, О.М. Ольховська, Л.А. Букій, М.А. Піддубна / Діагностика, лікування і профілактика інфекційних хвороб у період медичної реформи / Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я.Горбачевського / Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю(3-4 жовтня 2019 року, м. Кропивницьк).
С. 19-20. [139].

6. Букій С.М. Рівні інтерлейкінів в гострому періоді шигельозу у дітей, інфікованих цитомегаловірусом / С.М. Букій, О.М. Ольховська // Медицина XXI століття /Матеріали наук.- практ. конф. молодих вчених з міжнародною участю (Харків, 29 листопада 2019 р.) / за заг. ред. Т.А. Руденко,
ХМАПО, 2019. С. 19-20. [140].

7. Букій С.М. Особливості впливу цитомегаловірусу на показники імунної відповіді у хворих на шигельоз дітей/ С.М. Букій, О.М. Ольховська, Л.А. Букій // Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією // Матеріали Української науково-практичної конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю / Під редакцією Макєєвої Н.І., Головачової В.О., Прийми Ю.С. – Харків, 17-18 березня 2020 р. С.40-41. [141].

РОЗДІЛ 5
КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ТА ІМУНОЛОГІЧНІ КРИТЕРІЇ ДІАГНОСТИКИ ЦИТОМЕГАЛОВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ В ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ШИГЕЛЬОЗ

5.1 Прогностичні критерії перебігу шигельозу в дітей

Передні дослідження (див. розділи 3 і 4) виявили особливості окремих анамнестичних, клінічних, лабораторних та імунологічних показників у хворих на шигельоз у залежності від наявності або відсутності у пацієнтів ЦМВІ. В той же час, за результатами проведеного структурного аналізу функціональних систем нами виявлена різниці в механізмах адаптації хворих на шигельоз з супутньою ЦМВІ в залежності від її активності, яка характеризувалась як зменшенням кількість зв'язків (особливо при активній формі ЦМВІ), так і послабленням сили цих зв'язків (при активній і латентній формах ЦМВІ) (розділ 4). Виявлені відмінності у хворих з моно-інфекцією та ко-інфекцією стали теоретичним підґрунтям для розробки критеріїв ранньої діагностики ЦМВІ хворих на шигельоз дітей із використанням неоднорідної послідовної процедури Вальда-Генкіна (Є. В. Гублер; 1978 р.). Ця методика оцінюється як непараметрична, бо не потребує знання законів розподілу вибірки. Пошук діагностичних критеріїв проводили шляхом розподілу всіх вивчених ознак на градації з подальшим визначенням діагностичного коефіцієнту (ДК) і інформативності показника (І). Показники вважали прогностично значимими, якщо їх інформативність перевищувала 0,30 ($I \geq 0{,}30$). Враховували також ступінь градації показника: дуже висока прогностична значущість – $I \geq 3{,}0$, висока – $1{,}0 \leq I \leq 3{,}0$, середня – $0{,}50 \leq I \leq 0{,}99$ та низька – $0{,}30 \leq I \leq 0{,}49$. Рання діагностика наявності ЦМВІ у хворих на шигельоз дозволить прогнозувати перебіг хвороби, а також проводити своєчасну корекцію терапії.

В табл. 5.1. представлено аналіз діагностичної значимості даних анамнезу та клінічних проявів.

Таблиця 5.1

Інформаційна значимість клініко-анамнестичних даних щодо наявності ЦМВІ

Показник	Градації показника	ПК	І
1	2	3	4
Гіперемія ротоглотки	Є	-4,57	1,95
	Немає	4,01	
Збільшення лімфовузлів шийної групи	Є	-3,69	1,37
	Немає	3,40	
Біль в навколопупковій ділянці пальпаторно	Є	-3,71	1,03
	Немає	2,50	
Біль у нижніх відділах живота пальпаторно	Є	2,5	1,03
	Немає	-3,72	
Патологія вагітності матері	Є	-3,70	0,82
	Немає	7,35	
Температура тіла в межах фебрильних цифр	Є	-2,73	0,76
	Немає	2,50	
Часті інфекції в анамнезі	Є	-3,64	0,71
	Немає	1,73	
Спазмована сигма	Є	2,66	0,68
	Немає	-2,27	
Гепатомегалія	Є	-2,49	0,46
	Немає	1,64	
Наявність крові у випорожненнях	Є	3,55	0,39
	Немає	-0,98	
Анемія	Є	-2,78	0,30
	Немає	0,94	
Прояви алергії	Є	-3,14	0,28
	Немає	0,76	

Продовження табл. 5.1

1	2	3	4
Метеоризм	Є	-2,27	0,28
	Немає	1,09	
Маса тіла при народженні до 3000 г	Є	-3,30	0,25
	Немає	0,66	
Наявність неперетравленої їжі у випорожненнях	Є	-1,07	0,16
	Немає	1,35	
Біль під час дефекації	Є	0,64	0,06
	Немає	-0,88	
Прояви інтоксикації	Є	-0,28	0,06
	Немає	1,92	
Раннє штучне вигодовування	Є	-1,02	0,05
	Немає	0,44	
Нашарування язика	Є	-0,21	0,03
	Немає	1,12	
Наявність слизу у випорожненнях	Є	-0,16	0,02
	Немає	1,25	
Дисфункція кишківника	Є	0,05	0,003
	Немає	-0,51	
Блювання і/або зригування	Є	-0,05	0,001
	Немає	0,03	

Примітка (тут і далі): знак «+» свідчить на користь моноінфекції;
знак «–» свідчить на користь мікст-інфекції

Вивчення 22 основних клініко-анамнестичних ознак виявило 11 діагнностично значимих, серед яких високу діагностичну інформативність мали гіперемія ротоглотки (I = 1,95), збільшення лімфовузлів шийної групи (I = 1,37), біль в навколопупковій ділянці (I = 1,03) та у нижніх відділах живота

пальпаторно (I = 1,03). Середню прогностичну значущість виявлено щодо інформації про патологію вагітності матері (I = 0,82), температури тіла в межах фебрильних цифр (I = 0,76), частих інфекцій (респіраторних) в анамнезі (I = 0,71), спазмованої сигми (I = 0,68). Такі ознаки, як гепатомегалія (I = 0,46), наявність крові у випорожненнях (I = 0,39) та анемія (I = 0,30) мали низьку прогностичну значущість.

Дослідження значущості показників копрограми виявило середньої сили інформаційну цінність наявності в копроцитограмі рослинної клітковини (I = 0,68), епітеліальних клітин (I = 0,62), нейтрального жиру (I = 0,58). Присутність еритроцитів (I = 0,49) та неперетравленої клітковини (I = 0,45) мало низьку інформаційну цінність (табл..5.2).

Таблиця 5.2

Інформаційна значимість даних копрограми хворих щодо наявності ЦМВІ

Показник	Градації показника	ПК	I
1	2	3	4
Рослинна клітковина в копрограмі	Є	-2,89	0,68
	Немає	2,11	
Епітеліальні клітини	Є	1,40	0,62
	Ні	-3,96	
Нейтральний жир	Є	-2,46	0,58
	Немає	2,09	
Еритроцити в копрограмі	Є	3,85	0,49
	Ні	-1,12	
Неперетравлена клітковина в копрограмі	Є	-1,48	0,45
	Немає	2,71	
М’язові волокна	Є	-2,15	0,28
	Немає	1,15	
Лейкоцити в копрограмі	Є	0,60	0,21
	Ні	-3,06	

Дослідження показників загального аналізу крові виявило інформативну цінність майже всіх показників, за винятком лімфоцитів (I = 0,26). Високу значимість мав вміст моноцитів (I = 1,68). Середня інформаційна значимість виявлено щодо показників вмісту лейкоцитів (I = 0,82), еритроцитів (I = 0,75) та ШОЕ (I = 0,57). Рівень гемоглобіну (I = 0,38), вміст сегментоядерних (I = 0,34) та паличкоядерних (I = 0,31) нейтрофілів мали низьку інформативність (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

Інформаційна значимість показників периферичної крові щодо наявності ЦМВІ

Показник	Градації показника	ПК	I
Моноцити, %	≤ 5	2,99	1,68
	≥ 6	-5,19	
Лейкоцити, $*10^9$/л	≤ 15,0	2,50	0,82
	≥ 15,1	-2,94	
Еритроцити, $*10^{12}$/л	≤ 4,10	2,12	0,75
	≥ 4,11	-3,14	
ШОЕ, мм/год	≤ 19	1,77	0,57
	≥ 20	-2,84	
Гемоглобін, г/л	≤ 109	-1,99	0,38
	≥ 110	1,68	
Сегментоядерні нейтрофіли, %	≤ 65	-1,82	0,34
	≥ 66	1,66	
Паличкоядерні нейтрофіли, %	≤ 6	-1,67	0,31
	≥ 7	1,63	
Лімфоцити	≤ 20	1,33	0,26
	≥ 21	-1,69	

Інформативна цінність результатів ультразвукового обстеження печінки надано в табл. 5.4. Визначено високу інформативну значущість паренхіматозної реакції печінки (I = 1,99). Збільшення розмірів печінки (I = 0,44), підвищення

ехогенності паренхіми ограна (I = 0,40), явища мезаденіту (I = 0,34), та гепатоспленіту (I = 0,31) мали низьку інформативну цінність.

Таблиця 5.4

Інформаційна значимість показників УЗД печінки щодо наявності ЦМВІ

Показник	Градації показника	ДК	I
1	2	3	4
Паренхіматозна реакція печінки	Є	-3,39	1,99
	Ні	5,51	
Збільшення розмірів печінки	Є	-2,85	0,44
	Ні	2,36	
Підвищення ехогенності паренхіми печінки	Є	-3,94	0,40
	Ні	0,89	
Явища мезаденіту	Є	-3,73	0,34
	Ні	0,81	
Явища гепатоспленіту	Є	-5,28	0,31
	Немає	0,50	
Лімфаденіт воріт печінки	Є	-5,95	0,20
	Ні	0,30	

Досліджено діагностичну значущість додаткових лабораторних показників щодо наявності ЦМВІ: рівнів цитокінів, CD-клітин, вмісту імуноглобулінів сироватки (табл.5.5).

Таблиця 5.5

Інформаційна значимість додаткових лабораторних показників щодо наявності ЦМВІ

Показник	Градації показника	ДК	I
ІЛ-4, нг/мл	≤8,0	-4,70	2,62
	≥8,1	5,38	
ІЛ-1β, нг/мл	≤45	-6,03	2,83
	≥45,1	4,56	
IgG, мг/л	≤8,0	4,63	1,92
	≥8,1	-3,89	
ФНП-α, нг/мл	≤20,0	-3,33	1,86

	20,1-22,5	0	
	≥22,6	5,21	
CD 8^+, %	≤21,0	-3,03	0,89
	≥21,1	2,64	
CD 4^+, %	≤28,0	-1,96	0,52
	≥28,1	2,34	
CD 19^+, %	≤20,1	-2,12	0,35
	≥20,0	2,67	
CD 3^+, %	≤53,5	-3,24	0,33
	≥53,6	2,24	
IgM, мг/л	≤8,5	1,56	0,19
	≥8,6	-1,90	
IgA, мг/л	≤0,75	0,80	0,04
	≥0,75	-0,83	

Отримані результати свідчать, що високою діагностичною значимістю щодо наявності ЦМВІ у хворих на шигельоз є несуттєве підвищення вмісту цитокінів – ІЛ-1β не більш за 45 нг/мл (I = 2,93), ІЛ-4 не більш за 8,0 нг/мл (I = 2,62), ФНП-α на більш за 20 нг/мл (I = 1,86). Високе інформаційне значення мало підвищення вмісту IgG понад 8,1 мг/л (I = 1,92). Середнью діагностичну цінність мало зниження вмісту CD 8^+ менше за 21 % (I = 0,89), а CD 4^+ – менше за 28 % (I = 0,52). Зниження вмісту CD 19^+ менше за 20 % (I = 0,35) і CD 3^+ менш за 53,5 % (I = 0,33) мало низьке інформаційне значення.

Результати комплексної оцінки діагностичної значущості різних показників хворих на шигельоз з супутньою ЦМВІ представлено на рис. 5.1.

Максимальну діагностичну цінність мали дані вмісту цитокінів (I=2,44) і вміст Ig сироватки крові (I=0,79).

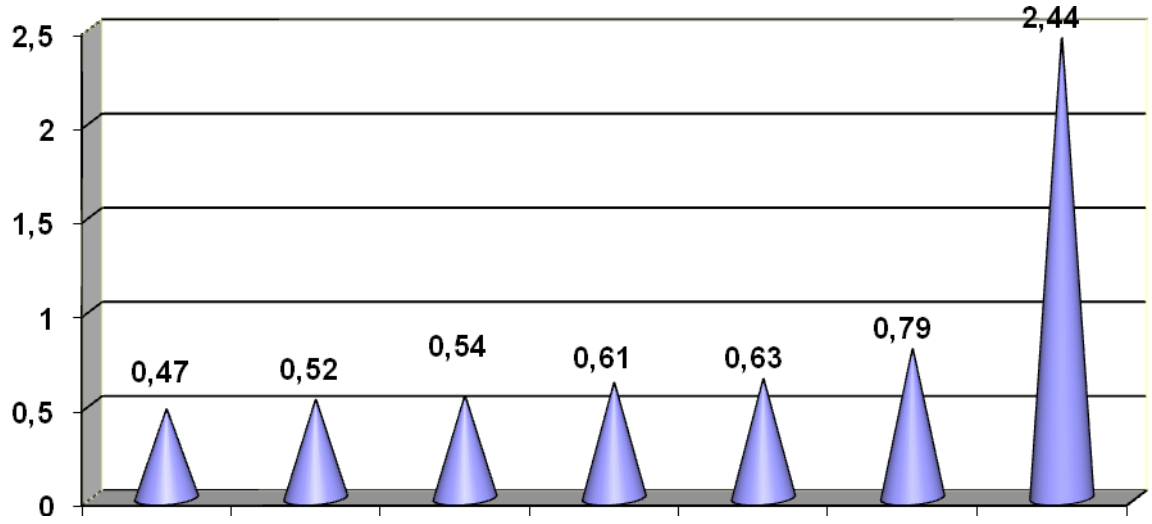


Рис. 5.1 Комплексна оцінка діагностичної значущості показників хворих на шигельоз дітей на тлі ЦМВІ

Результати комплексної оцінки діагностичної значущості показників різних досліджуваних систем хворих на шигельоз дітей з супутньою ЦМВІ представлено на рис. 5.2.

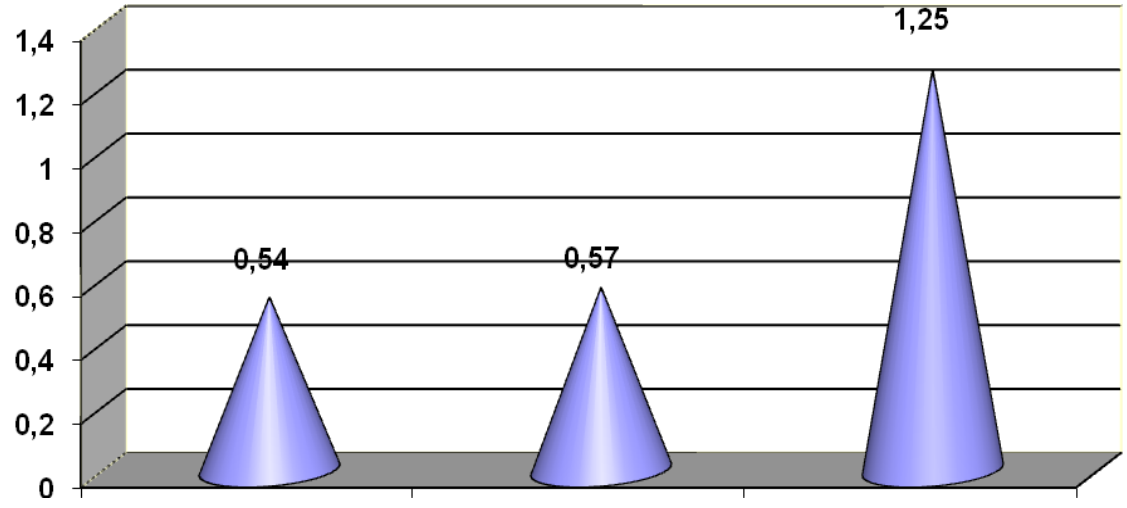


Рис. 5.2 Комплексна оцінка діагностичної значущості показників різних систем хворих на шигельоз дітей на тлі ЦМВІ

Найбільшу інформативне значення мали дані додаткового обстеження хворих (I=1,25).

Складено узагальнений діагностичний алгоритм (табл. 5.6) з метою ранньої діагностики ЦМВІ у дітей, хворих на шигельоз, що дало б можливість прогнозувати перебігу шигельозу на ранніх етапах хвороби.

Таблиця 5.6

Алгоритм діагностики ЦМВІ у хворих на шигельоз дітей

Показник	Градації показника	ДК	I
ІЛ-4, нг/мл	≤8,0	-4,70	2,62
	≥8,1	5,38	
ІЛ-1β, нг/мл	≤45	-6,03	2,83
	≥45,1	4,56	
Паренхіматозна реакція печінки	Є	-3,39	1,99
	Ні	5,51	
Гіперемія ротоглотки	Є	-4,57	1,95
	Немає	4,01	
IgG, мг/л	≤8,0	4,63	1,92
	≥8,1	-3,89	
ФНП-α, нг/мл	≤20,0	-3,33	1,86
	20,1-22,5	0	
	≥22,6	5,21	
Моноцити, %	≤ 5	2,99	1,68
	≥ 6	-5,19	
Збільшення лімфовузлів шийної групи	Є	-3,69	1,37
	Немає	3,40	
Біль в навколопупковій ділянці пальпаторно	Є	-3,71	1,03
	Немає	2,50	
Біль у нижніх відділах живота пальпаторно	Є	2,5	1,03
	Немає	-3,72	
CD 8^+, %	≤21,0	-3,03	0,89
	≥21,1	2,64	

Патологія вагітності матері	Є	-3,70	0,82
	Немає	7,35	
Лейкоцити, *10^9/л	≤ 15,0	2,50	0,82
	≥ 15,1	-2,94	
Температура тіла в межах фебрильних цифр	Є	-2,73	0,76
	Немає	2,50	
Еритроцити, *10^{12}/л	≤ 4,10	2,12	0,75
	≥ 4,11	-3,14	
Часті інфекції в анамнезі	Є	-3,64	0,71
	Немає	1,73	
Спазмована сигмоподібна кишка	Є	2,66	0,68
	Немає	-2,27	
Рослинна клітковина в копрограмі	Є	-2,89	0,68
	Немає	2,11	
Епітеліальні клітини	Є	1,40	0,62
	Ні	-3,96	
Нейтральний жир	Є	-2,46	0,58
	Немає	2,09	
ШОЕ, мм/год	≤ 19	1,77	0,57
	≥ 20	-2,84	
CD 4^+, %	≤28,0	-1,96	0,52
	≥28,1	2,34	
Еритроцити в копрограмі	Є	3,85	0,49
	Ні	-1,12	
Гепатомегалія	Є	-2,49	0,46
	Немає	1,64	
Неперетравлена клітковина в копрограмі	Є	-1,48	0,45
	Немає	2,71	
Збільшення розмірів печінки	Є	-2,85	0,44
	Ні	2,36	

Підвищення ехогенності паренхіми печінки	Є	-3,94	0,40
	Ні	0,89	
Наявність крові у випорожненнях	Є	3,55	0,39
	Немає	-0,98	
Гемоглобін, г/л	≤ 109	-1,99	0,38
	≥ 110	1,68	
CD 19^+, %	≤20,1	-2,12	0,35
	≥20,0	2,67	
Сегментоядерні нейтрофіли, %	≤ 65	-1,82	0,34
	≥ 66	1,66	
Явища мезаденіту	Є	-3,73	0,34
	Ні	0,81	
CD 3^+, %	≤53,5	-3,24	0,33
	≥53,6	2,24	
Паличкоядерні нейтрофіли, %	≤ 6	-1,67	0,31
	≥ 7	1,63	
Явища гепатоспленіту	Є	-5,28	0,31
	Немає	0,50	
Анемія	Є	-2,78	0,30
	Немає	0,94	

Для використання розробленого алгоритму необхідно провести алгебраїчное підсумовування діагностичних коефіцієнтів (ДК) до моменту досягнення діагностичного порогу, який для ≥95% рівня надійності складає Σ ДК≥13,0. Наявність негативного значення «-» вирахуваного показника дає підставу діагностувати ЦМВІ у пацієнта, позитивного «+» – відсутність ЦМВІ. У разі не досягання ДК визначеного порогу, діагноз залишається невизначеним, і в такому випадку необхідно проводити додаткове обстеження із застосуванням спеціальних методів діагностики ЦМВІ – ПЦЛ на та ІФА .

В якості прикладу застосування критеріїв прогнозування шигельозу приводимо виписки з історій хвороб.

1. Історія хвороби № 3246. Дитина Ігор Н., 4 роки. Госпіталізована 2 липня, на другий день від початку захворювання. Захворів гостро, коли підвищилася температура тіла до 37,4 0С, рідкі випорожнення 6 разів на добужовто-зеленого кольору з домішками слизу, пізніше – помірна біль в епігастральній та навколопупковій ділянці. Мати відмічала зниження апетиту дитини.

Джерело інфекції встановити не вдалося.

Дитина від перших вагітності та пологів, яка супроводжувалася токсикозом першої половини та пологів, що перебігали фізіологічно. Маса тіла при народженні 3470 г. До десяти місяця дитина знаходилась на грудному вигодовуванні. У сім місяців - гостру респіраторну вірусну інфекцію, в 2 роки переніс гостру кишкову інфекцію неустановленої етіології.

При надходженні до стаціонару загальний стан дитини середньої тяжкості за рахунок інтоксикації та дисфункції кишечнику. Дитина в'яла, гіподинамічна, температура тіла 37,9^{0}С. Шкіряні покрови бліді, без висипу . Тургор тканин та еластичність шкіри збережені. Слизова оболонка рота волога, на язику нашарування білого кольору. У легенях жорстке дихання, частота дихання 32 за одну хвилину. Тони серця ритмічні, приглушені, пульс 124 уд/хв. Живіт м'який, дещо здутий , доступний глибокій пальпації, відчувається гурчання вздовж товстого кишечнику, при пальпації сигмоподібна кишка спазмована, відчувається помірна болючість в епігастральному відділі. Печінка та селезінка не збільшені. Випорожнення рідкі, рясні, жовтого кольору, з домішками неперетравленої їжі та слизу в незначній кількості. Діурез дещо знижений. Менінгеальні знаки негативні.

Використання алгоритму дало наступні результати:
підвищення температури тіла до 37,4^{0}С (ПК = - 2,32), випорожнення з домішками неперетравленої їжі (ПК = + 4,67), болючіть при пальпації у епігастральній ділянці (ПК = + 5,83) здуття живота(спазмована сигма)
(ПК = 2,66), гіперемія рото глотки відсутня (ПК = + 4,01), сегментоядерні нейтрофіли (ПК = + 1,66).

Сума ПК = + 16,51; що перевищило прогностичний поріг «+ 13». Це дозволило прогнозувати у хворого наявність цитомегаловірусу.

Результати додаткових досліджень:

Бактеріологічне дослідження випорожнень: виділена S. Sonnei.

*Клінічний аналіз крові: гемоглобін – 123 г/л, еритроцити – 3,7*10^{12}/л, лейкоцити – 11,0*10^{9}/л, ШОЕ – 14 мм/г, паличкоядерні нейтрофіли – 11%, сегментоядерні нейтрофіли – 75%, еозинофіли – 2%, лімфоцити – 9%, моноцити – 3%.*

Аналіз сечі: колір – насичено-жовтий, прозорість – слабомутна, питома вага – 1024, реакція – слабокисла, білок, глюкоза, кетонові тіла – не виявлені, лейкоцити – 2 - 3 у п. зору, епітелій перехідний – 4 - 6 у п. зору, слиз – небагато, солі – не знайдені, еритроцити – немає.

Копрограма: консистенція – рідка, колір – жовтий, рослинна клітковина, що перетравлюється – відсутня, рослинна клітковина, що не перетравлюється – небагато, крохмаль – небагато, нейтральний жир – багато, слиз – небагато, лейкоцити – 30-50 у полі зору.

Спеціальне дослідження крові:

ФНП-α – 9,07 нг/мл,

ІЛ-1β – 17,85 нг/мл,

ІЛ-4 – 9,07 нг/мл,

CD3+ – 53,23,

CD4+ – 31,16,

CD8+ – 24,11,

CD19+ – 25,18.

Ig A – 0,63

Ig M – 0,74

Ig G – 7,93

Використання алгоритму дало наступні результати:

Копрограма: рослинна клітковина, що не перетравлюється – небагато (ПК = - 1,48), еритроцити 1-2 в полі зору(ПК = + 3,85), лейкоцити – 30-50 у полі зору (ПК = + 1,83).

*Клінічний аналіз крові: гемоглобін – 123 г/л (ПК =1,68), еритроцити – 3,7*10^{12}/л (ПК = 2,12), лейкоцити – 11,0*10^{9}/л (ПК = + 2,50), сегментоядерні нейтрофіли – 75% (ПК = +1,66); спеціальне дослідження крові: ФНП-α – 9,07 нг/мл (ПК = 0), ІЛ-1β – 17,85 нг/мл (ПК = - 6,03), ІЛ-4 – 7,73 нг/мл (ПК = - 4,70), CD3+ – 55,23 (ПК = +2,24), CD4+ – 31,16 (ПК = + 2,34), CD8+ – 24,11 (ПК = + 2,64), CD19+ – 25,18 (ПК = + 2,67), Ig G – 7,93(ПК = + 4,63),*

Сума ПК = + 15,95; що перевищило прогностичний поріг «+ 13», що свідчить на користь наявності у хворого інфікування цитомегаловірусом.. Подальше обстеження хворого підтвердило даний діагноз:позитивні ІФА і ПЛР крові.

Враховуючи дані клініко-анамнестичні, лабораторного дослідження, та алгоритму (сума ПК = + 32,46) встановлено діагноз – шигельоз Зонне (бактеріологічно S. Sonnei), ентероколітична реседньо-тяжка форма, гострий гладкий перебіг. ЦМВІ активна форма.

У результаті проведеної терапії, відмічена позитивна динаміка, кількісні й якісні характеристики випорожнень нормалізувалися на 6 добу, на 8 добу стан дитини розцінений як задовільний. На 9 добу хлопчик виписаний додому. Рекомендована дієтотерапія впродовж 14 днів.

2. Історія хвороби № 3613. Дитина Сергій Т., 6 років. Госпіталізований 24 липня, на перший день від початку захворювання. Захворів гостро, коли підвищилася температура тіла до 38,7 0С, повторна багаторазова блювота (зі слів матері більше 7 разів), рідкі випорожнення жовто-зеленого кольору 5 разів на добу без патологічних домішок. Мати відмічала зниження апетиту у дитини.

Джерело інфекції встановити не вдалося.

Дитина від перших вагітності, яка супроводжувалася токсикозом першої половини та пологів, що перебігали фізіологічно. Маса тіла при

народженні 3235 г. До восьми місяців дитина знаходилась на грудному вигодовуванні. У шість місяців переніс гостру респіраторну вірусну інфекцію, в 4 роки переніс гостру кишкову інфекцію неустановленої етіології.

При надходженні до стаціонару загальний стан дитини середньої тяжкості за рахунок інтоксикації та місцевих симптомів. Дитина в'яла, дещо адинамічна, температура тіла 38,7^{0}С. Шкіряні покрови бліді, без висипу. Тургор тканин та еластичність шкіри збережені. Слизова оболонка рота волога, на язику нашарування білого кольору. У легенях жорстке дихання, частота дихання 30 за одну хвилину. Тони серця ритмічні, приглушені, пульс 121 уд/хв. Живіт м'який, дещо здутий , доступний глибокій пальпації, відчувається помірне гурчання вздовж товстого кишечнику. Печінка та селезінка не збільшені. Випорожнення рідкі, рясні, жовтого кольору, без домішками неперетравленої їжі та слизу. Діурез дещо знижений. Менінгеальні знаки негативні.

Використання алгоритму дало наступні результати:

підвищення температури тіла до 38,7^{0}С (ПК = + 2,16), випорожнення без домішками неперетравленої їжі (ПК = - 1,67), сігма не спазмована (ПК = – 2,27), здуття живота (ПК = – 1,74), біль внавколопупковій ділянці відсутня (ПК = + 2,50), гіперемія ротоглотки відсутня (ПК = + 4,01),

Сума ПК = +2,99; що нижче прогностичного порогу «13». Це дозволило прогнозувати у хворого відсутність інфікування цитомегаловірусом.

Результати додаткових досліджень:

Бактеріологічне дослідження випорожнень: виділена S. Sonnei.

*Клінічний аналіз крові: гемоглобін – 130 г/л, еритроцити – 4,5*10^{12}/л, лейкоцити – 15,0*10^9/л, ШОЕ – 20 мм/г, паличкоядерні нейтрофіли – 1%, сегментоядерні нейтрофіли – 78%, еозинофіли – 1%, лімфоцити – 12%, моноцити – 8%.*

Аналіз сечі: колір – насичено-жовтий, прозорість – слабомутна, питома вага – 1022, реакція – слабокисла, білок, глюкоза, кетонові тіла – не виявлені,

лейкоцити – 1- 2 в п. зору, епітелій перехідний – 4 - 6 у п. зору, слиз – небагато, солі – не знайдені, еритроцити – немає.

Копрограма: консистенція – рідка, колір – жовтий, рослинна клітковина, що перетравлюється – відсутня, рослинна клітковина, що не перетравлюється – небагато, крохмаль – небагато, нейтральний жир – багато, слиз – небагато, лейкоцити – 2-4 в полі зору.

Спеціальне дослідження крові:

ФНП-α – 6,84 нг/мл,

ІЛ-1β – 9,23 нг/мл,

ІЛ-4 – 3,99 нг/мл,

CD3+ – 49,47,

CD4+ – 25,65,

CD8+ – 15,9,

CD19+ – 22,93.

Ig A – 0,8

Ig M – 0,73

Ig G – 4,23

Використання алгоритму дало наступні результати:

Копрограма: рослинна клітковина, що не перетравлюється відсутня – (ПК = +2,71), еритроцити відсутні (ПК = - 1,12), лейкоцити – 2-4 у полі зору (ПК = + 1,83).

*Клінічний аналіз крові: гемоглобін – 123 г/л (ПК =+1,68), еритроцити – 4,5*10^{12}/л (ПК = +2,12), лейкоцити – 15,0*10^{9}/л (ПК = + 2,50), сегментоядерні нейтрофіли – 78% (ПК = +1,66); спеціальне дослідження крові: ФНП-α – 6,84 нг/мл (ПК = 0), ІЛ-1β – 9,23 нг/мл (ПК = - 2,83), ІЛ-4 – 3,99 нг/мл (ПК = - 2,62), CD3+ – 49,47 (ПК = - 3,24), CD4+ – 25,65 (ПК = - 1,96), CD8+ – 15,9 (ПК = - 3,03), CD19+ – 22,93 (ПК = + 2,67), Ig G – 4,93(ПК = + 4,63),*

Сума ПК = 5,3; нижче прогностичного порогу «13». Це означає, що у пацієнта передбачається відсутність інфікування цитомегаловірусом..

Враховуючи дані клініко-анамнестичні, лабораторного дослідження та алгоритму (сума ПК = 8,29), було спрогнозовано відсутність інфікування цитомегаловірусом.

Стан дитини поліпшився на 3 добу від початку хвороби. При чому блювання відсутня з 2 дня хвороби. На 4 добу – нормалізація кількості й якості випорожнень. На 6 добу перебування у стаціонарі стан дитини розцінено як задовільний і дитина виписана додому.

Діагноз: шигельоз Зонне (бактеріологічно S. Sonnei), гастроентеритична середньо-тяжка форма, гострий гладкий перебіг.

Проведена апробація розробленого алгоритму діагностики ЦМВІ на всіх обстежених хворих (n=125), яке показало, що відсоток вірних діагнозів склав 93,17 % випадків, помилковий – 2,16% та невизначений – 4,67 %. Такі результати свідчать про високу надійність розробленого діагностичного алгоритму.

Викладені вище діагностичні можливості виявлення ЦМВІ у хворих на шигельоз дітей висвітлено в наступних друкованих роботах:

1. Букій С.М. Спосіб визначення інфікування цитомегаловірусом хворих на шигельоз дітей / Мечниковські читання – 2020 // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю (5–6 листопада 2020 року, м. Харків). С.23-24. [142].

2. Патент на корисну модель № 142318 U Україна, МПК G01N 33//48 «спосіб ранньої діагностики цитомегаловірусної інфекції у дітей, хворих на шигельоз» / С.М. Букий, О. М. Ольховська; Харківський національний медичний університет. - № U 201912220; оголошено 24.12.2019; Опубліковано 25.05.20, Бюл. № 10). [143].

РОЗДІЛ 6
ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ШЛЯХІВ УДОСКОНАЛЕННЯ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ШИГЕЛЬОЗ НА ТЛІ ЦИТОМЕГАЛОВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ

На період виконання наукової роботи обсяг обстеження і лікування дітей, хворих на шигельоз, в Україні регламентувався стандартами надання медичної допомоги (Наказ МОЗ України від 09.07.2004 р. № 354 «Про затвердження протоколів діагностики та лікування інфекційних хвороб у дітей»). Медична допомога, її обсяг і послідовність, ґрунтуються на результатах клініко-лабораторного дослідження із урахуванням тяжкості хвороби, фонової патології, виявлених ускладнень та інших факторах. Протоколи діагностики та лікування інвазивних інфекційних діарей у дітей збігаються із міжнародними принципами лікування, складовими яких є дієтотерапія, регідратаційна і дезінтоксикаційна терапія, антибіотикотерапія, симптоматична терапія та використання допоміжних засобів.

Було виявлено суттєві клініко-лабораторні особливості перебігу шигельозу в дітей з фоновою ЦМВІ. Вазначено, що наявність ЦМВІ у дітей подовшує тривалість клінічного перебігу шигельозу. В дебюті шигельозу у цих хворих реєструється більш висока температурна реакція ($p < 0,05$), визначаються гіперемія ротоглотки ($p < 0,05$), збільшення лімфовузлів шийної групи ($p < 0,05$), абдомінальний біль в нижніх відділах живота і в навколопупковій ділянці ($p < 0,05$), збільшення розмірів печінки ($p < 0,05$). Останній факт підтверджувався результатами УЗД: виявляли не тільки збільшення розмірів печінки ($p < 0,05$) з реакцією паренхіми цього органу ($p < 0,05$), але й підвищення ехогенності паренхіми ($p < 0,05$) при активній формі ЦМВІ. У хворих на поєднану інфекцію реєстрували порушення функції як товстого, так і тонкого кішківника. Цей факт підтверджувався даними клінічного спостереження, а також копроцитоскопічним дослідженням - збереження

патологічних домішок у випорожненнях у вигляді неперетравленої і перетравленої рослинної клітковини, нейтрального жиру ($p < 0,05$).

В періоді ранньої реконвалесценції у дітей з ко-інфекцією зберігались високими кількість лейкоцитів ($p < 0,05$), показники ШОЕ ($p < 0,05$), що свідчило про незакінченість запального процесу і ймовірність реактивації шигельозу. Шигельоз у дітей з супутньою ЦМВІ супроводжується дисбалансом роботи цитокінової системи з ознаками гіпокомпенсації на тлі пригнічення Т-хелперної ланки та супресорної активності Т-лімфоцитів, відновлення якої не відбувається в повній мірі до періоду ранньої реконвалесценції.

Таким чином, основними із особливостей перебігу шигельозу у дітей на тлі ЦМВІ були збільшення розмірів печінки з підвищенням ехогенності паренхіми печінки, залучення до запального процесу тонкого кишківника, дисбаланс цитокінового реагування та пригнічення клітинної ланки імунної відповіді. Все це спонукало до пошуку шляхів оптимізації лікування хворих на шигельоз на фоні ЦМВІ.

На нашу думку до стандартів лікування хворих на шигельоз дітей у разі наявності у дітей ознак ЦМВІ необхідно додавати препарати, які покращують метаболічні процеси в печінці, ферменти та препарати рекомбінантного інтерферону альфа- 2. Важливою складовою терапії є раціональна дієта, яка повинна враховувати як запальні зміни з боку кишківника, так і виявлені порушення з боку печінки. На нашу думку, у хворих на шигельоз на тлі ЦМВІ відновлення дієти повинно бути повільним і тривалішим, враховуючи пролонгацію змін паренхіми печінки.

Серед групи гепатопротекторів у дітей доцільним було б застосування препаратів рослинного походження, які містять росторопшу плямисту. Використання таких лікарських засобів доцільно як з точки зору залучення тканини печінки у хворих на ко-інфекцію, так і враховуючи особливості анамнезу життя цих пацієнтів, а саме – часті в минулому захворювання (респіраторні інфекції, бронхіти, кишкові інфекції, $t > 2,0$), при яких висока ймовірність прийому антибіотиків. Використання останніх негативно впливає

на стан паренхіми печінки. На нашу думку, тривалість застовування гепатопротекторів у дітей з ЦМВІ доцільно не менше 4 тижнів, враховуючи тривале збереження змін паренхіми печінки у цих пацієнтів.

Залучення до схеми лікування ферментів при шигельозу в дітей з ЦМВІ грунтується на отриманих результатах запалення як товстої, так і тонкої кишки. Доцільним є призначення препаратів, які покращуються процеси перетравлення та всмоктування їжи на ранніх етапах розширення дієти хворих. Одними із можливих препаратів є препарати, які містять панкреатин. Для дітей більш раціональним є використання препаратів, які випускаються у формі мікрогранул, що спрощує прийом цих засобів пацієнтами, а також дає можливість правильного розрахування дози на прийом. Вживання ферментів доцільно протягом 2-3 тижнів, враховуючи пролонгацію збереження окремих клініко-лабораторних змін у хворих, з ЦМВІ.

Долучення до лікування препаратів рекомбінантного інтерферону альфа-2 (або їх модуляторів) обумовлено ефектом посилення активності Т-хелперів, цитотоксичних Т-лімфоцитів, підвищення фагоцитарної активності клітин та інтенсивності диференціювання В-лімфоцитів. Враховуючи виявлені зміни цитокінового реагування та відповіді клітинної ланки імунітету в дітей з ЦМВІ та хворих на шигельоз як в гострому періоді кишкової інфекції, так і на етапі ранньої реконвалесценції, на нашу думку, тривалість прийому імуномоделюючих препаратів повинна бути до 3-4 тижнів.

Удосконалення терапії дітей, хворих на шигельоз з супутньою ЦМВІ спямовано на швидке відновлення всіх органів і систем організму, нормалізацію функціонального стану хворих, оптимізування реабілітації дітей. Визначення дози препаратів, встановлення тривалості курсів лікування, оптимізація строків призначення вище запропонованих лікарських засобів або їх аналогів) може бути перспективним та потребує подальшого визначення.

Матеріали даної глави висвітлено у наступних друкованих роботах:

1. Букій С.М. Удосконалення терапії хворих на шигельоз дітей, інфікованих цитомегаловірусом /Букій С.М., Ольховська О.М.// Проблемні

питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією. Матеріали Української науково-практичної конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю / Під редакцією Макєєвої Н.І., Алєксєєвої Н.П., Ярової К.К., Головачової В.О. – Харків, 22-23 березня 2018 р. ст.44-45. [144].

2. Букій С. М. Раціональна дієтотерапія при шигельозі у дітей з обтяжливим алергологічним анамнезом / С. М. Букій, О. М. Ольховська// Мечниковські читання – 2018. Актуальні проблеми парентеральних інфекцій : науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена 95-річчю кафедри інфекційних хвороб ХНМУ, м. Харків, Україна 17–18 травня 2018 р. – Харків, 2018. – С. 15. [145].

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

В структурі інфекційних захворювань дитячого віку одне з провідних місць займають кишкові інфекції [2,3], медична та соціальна значущість яких обумовлена широкою їх розповсюдженністю, економічними збитками внаслідок хвороби, а також несприятливими виходами, аж до летальних випадків [4,5,6].

Одним із етіологічних чинників бактеріальних діарей залишаються шигели: навіть в економічно розвинених країнах щорічно на шигельоз хворіють від 200 тис. до 600 тис. дітей [7]. На жаль, в Україні рівень захворювання шигельозом залишається також високим – 0,8-13,9 на 100 тыс. в різні роки [10].

Останніми десятиріччями вчені різних країн вказують на значні зміни в клінічній картині та варіантах перебігу шигельозу [11, 12]. Одним із чинників таких змін вважають наявність у хворого інфікування іншими збудниками. Відомо, серед дітей найбільш розповсюдженим є інфікування вірусами герпес-групи, і передусим – цитомегаловірусом (ЦМВ) [16]. Відомий негативний вплив ЦМВ на стан клітинного і гуморального імунітету людини [77,80].

А між іншим відомо, що маніфестація, розвиток та перебіг будь якого патологічного процесу в значній мірі визначається своєчасністю, силою та адекватністю імунних реакцій хворого [17].

Однак, імунопатогенетичні механізми шигельозу в дітей вивчені не досконало, окремі складові розвитку та перебігу хвороби залишаються не з’ясованими, дискусійними з наукової та практичної точки зору. Крім того, в доступній літературі практично відсутні роботи, присвячені особливостям патогенеза, клініки, перебігу шигельозу в дітей на тлі супутньої ЦМВІ.

Враховуючи вище зазначене, нами проведено дослідження, метою якого було удосконалення діагностики інфікування цитомегаловірусної інфекції у дітей, хворих на шигельоз, на основі виявлення особливостей клінічних проявів захворювання, реакції інтерлейкінів крові та імунного статусу дітей.

Для реалізації поставленої мети були вирішені наступні задачі:

1. Виявити клініко – параклінічні особливості шигельозу в дітей з супутньою цитомегаловірусною інфекцією, шляхом зіставлення відповідних показників з параметрами хворих без супутньої ЦМВІ.

2. Встановити особливості цитокінового статусу (ІЛ-1β, ІЛ-4, ФНП) при шигельозі в дітей з супутньою ЦМВІ в різні періоди шигельозу на основі порівняння з відповідними параметрами хворих без ЦМВІ.

3. З'ясувати особливості реакції клітинної (CD 3^+, CD 4^+, CD 8^+, CD 19^+) і гуморальної (Ig A, Ig M, Ig G) ланок імунітету при шигельозі у хворих з супутньої ЦМВІ.

4. Розробити алгоритм діагностики наявності цитомегаловірусної інфекції в дітей, хворих на шигельоз, на ранніх етапах маніфестації хвороби.

5. Теоретично обґрунтувати шляхи вдосконалення терапії шигельозу в дітей на тлі супутньої ЦМВІ, а також – напрямки медичної реабілітації реконвалесцентів.

Виконано комплексне клініко-лабораторне обстеження 125 дітей віком від трьох до десяти років, хворих на шигельоз, які були розподілені на групи: перша група – 45 (36%) дітей, хворих на шигельоз, без ЦМВІ; друга – 39 (31,2%) дітей, хворих на шигельоз з ЦМВІ без ознак активності процесу (латентна форма інфекції), хворих на шигельоз; третя – 41(32,8%) дитина з шигельозом та ЦМВІ (активною формою інфекції).

За референтні значення приймали результати обстеження 20 практично здорових дітей, аналогічних за віком і статтю, які протягом останнього місяця не хворіли та не отримували профілактичних щеплень. Критеріями включення хворих у дослідження були: вік від трьох до десяти років, тяжкий або середньої тяжкості перебіг шигельозу, підписана інформована згода батьків або опікунів на участь у дослідженні. Критеріями виключення дітей були: вроджені або набуті імунодефіцити, наявність аутоімунних захворювань, захворювання крові, вживання імуномодулючих або стероїдних засобів впродовж останнього місяця, наявність хронічної супутньої патології, яка могла б вплинути на результати дослідження. Групи спостереження були рандомізовані та однорідні

за віковими показниками, етіологічними чинниками та ступенем тяжкості шигельозу.

Дизайн дослідження включав: аналіз скарг дитини (або батьків), дані епідеміологічного анамнезу, анамнезу життя і хвороби, результати клініко-лабораторного та інструментального обстеження (загальне дослідження крові та сечі, копрологічне, бактеріологічне, серологічне, біохімічне, ультразвукове, імунологічне та інші методи дослідження). Одночасно із загально прийнятими лабораторними проводили спеціальні дослідження: визначення рівнів інтерлейкінів (ІЛ-1β, ІЛ-4, ФНП-α), популяцій лімфоцитів крові ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD19^+$), а також рівні сироваткових Ig A, Ig M, Ig G. Дослідження проводили у гострому періоді (друга-третя доба від початку захворювання) та в періоді ранньої реконвалесценції шигельозу (шоста-сьома доба хвороби).

Математично-статистичну обробку даних проведено за допомогою комп'ютера Pentium Intel (R) 4 CPU 2,40 GHz 512 МБ із застосуванням програм Microsoft Exel 2003 і Statistica 6,0. Розробку діагностичних критеріїв виявлення інфікування дітей ЦМВ проводили з використанням НПП Вальда-Генкіна [129].

Визначено, що у дітей з супутньою ЦМВІ при зборі анамнезу вірогідно частіше мають місце вказівки на перенесені в минулому захворювання (респіраторні інфекції, бронхіти, кишкові інфекції, $t > 2,0$), наявність анемії (у дітей другої групи, $t > 2,0$) та патологію вагітності (у третій групі, $t > 2,0$). Отримані результати не протирічать даним окремих авторів, які вказували про вплив преморбідного фону на перебіг кишкової інфекції [146, 147]. Також серед пацієнтів з ко-інфекцією ми спостерігали високу частоту несприятливого перебігу шигельозу, $t > 2,0$.

В групах спостереження шигельоз у дітей до семи років зустрічався у 19 (15,2 %), 18 (14,4 %) і 16 випадках (12,8 %) в трьох групах спостереження; від семи до десяти років – у 26 (20,8 %), 21 (16,8 %) і 25 (20,0 %) відповідно за групами. Таким чином, у віковому аспекті на шигельоз частіше хворіли діти шкільного віку. Ці результати співпадають з даними інших досліджень щодо частішої реєстрації шигельозу саму у дітей шкільного віку [148] і одночасно

суперечать даним інших авторів, які реєстрували шигельоз переважно у віці до 5 років [149]. Такі дані свідчать про вікові зміни ураження шигел людини, залежать від регіону дослідження, а також тривалості проведення цих спостережень.

Не виявлено суттєвої залежності частоти випадків шигельозу від сезонності, що спостерігали окремі автори ще десять років тому [150]. Ймовірно, останный факт пов'язаний зі соціально-економічними змінами, удосконаленням принципів годування дітей в організованих колективах.

Визначення клінічної симптоматики шигельозу виявило, що на час проведення наших досліджень найчастішою була ентероколітична форма, яка склала 46,4 % (42,22 %, 46,15 і 51,22 % відповідно в групах). Ентероколітична форма вважається найбільш притаманною для шигельозної інфекції [151, 152].

У дітей з супутньою ЦМВІ шигельоз супроводжувався більш високими цифрами температурної реакції (38,87 ± 0,41ºС проти 37,71 ± 0,21ºС відповідно, $p < 0,05$), частішою реєстрацією гіперемії ротоглотки (27 - 69,23 % і 29 - 70,73 % хворих другої та третьої груп відповідно проти 11 - 24,44 % дітей першої групи, $p < 0,05$), збільшенням лімфовузлів шийної групи (26 - 66,67 % і 28 - 68,29 % хворих другої та третьої груп відповідно проти 13 - 28,89 % в першій групі, $p < 0,05$), локалізацією болю не тільки в нижніх відділах живота, а й в навколопупковій ділянці (24 – 61,54 % і 22 – 53,66 % відповідно проти 11 – 24,44 % в першій групі, $p < 0,05$), збільшенням розмірів печінки (21-53,85 % і 20-48,78 % у другій та третій групах проти 13-28,89 % у першій, $p < 0,05$). За тривалістю збереження основних клінічних проявів також виявлено суттєві відмінності: регресія клінічних ознак була більш повільнішою у дітей з ко-інфекцією. У дітей другої і третьої груп більш довго зберігалась лихоманка (4,56 ± 0,31 проти 5,79 ± 0,39 та 5,91 ± 0,41 діб відповідно в групах, $p<0,05$), загальна інтоксикація (4,86 ± 0,27 і 4,93 ± 0,62 проти 3,75 ± 0,48 діб у дітей першої групи, $p<0,05$), гіперемія ротоглотки (4,96 ± 0,34 і 4,98 ± 0,30 проти 3,75 ± 0,48 діб, $p<0,05$), дисфункція кишківника (6,17 ± 0,39 і 6,08 ± 0,35 проти 4,07 ± 0,22 доби, $p<0,05$), абдомінальній біль (4,23 ± 0,44 і 4,33 ± 0,52

проти 2,27 ± 0,29 діб, p<0,05), збереження патологічних домішок у випорожненнях (4,82 ± 0,33 і 4,97 ± 0,34 проти 3,26 ± 0,27 діб в першій групі, p<0,05), гепатомегалія (8,78 ± 1,13 і 8,89 ± 1,09 проти 5,34 ± 0,65 діб в першій групі, p<0,05). Вплив ЦВМІ на клінічні прояви місцевих симптомів при ураженні кишківника вказували і інші автори, хоча дослідження були проведені у хворих на неінфекційні ураження ШКТ [152, 153, 154].

При лабораторному дослідженні виявлено суттєвіше зниження кількості еритроцитів (3,52 ± 0,24 і 3,61 ± 0,18 проти 4,17 ± 0,19 в першій групі, p<0,05) і вмісту гемоглобіну (116,84 ± 1,28 і 117,34 ± 1,13 проти 122,08 ± 1,53 г/л в першій групі, p<0,01) у дітей з ЦМВІ. У хворих з ко-інфекцією також більш значимим було підвищення вмісту лейкоцитів (24,64 ± 1,41 і 18,17 ± 0,64 проти 15,87 ± 0,43 в першій групі, p<0,05), ШОЕ (24,64 ± 1,41 і 21,59 ± 0,50 проти 19,71 ± 0,66 в першій групі, p<0,05), моноцитів (8,17 ± 0,68 і 6,58 ± 0,31 проти 5,38 ± 0,33 в першій групі, p<0,05), відносної кількості лімфоцитів (22,48 ± 1,32 і 20,82 ± 0,57 проти 17,59 ± 1,34 в першій групі, p<0,05). В періоді ранньої реконвалесценції у дітей з ко-інфекцією зберігались високими кількість лейкоцитів (11,21 ± 1,79 і 10,54 ± 1,48 проти 9,53 ± 1,87 в першій групі, p < 0,05), показники ШОЕ (15,23 ± 2,48 і 15,93 ± 2,05 проти 13,16 ± 1,29 в першій групі, p < 0,05), а у хворих третьої групи – вміст моноцитів периферичної крові (6,97 ± 0,48 проти 5,18 ± 0,73 в першій групі, (p < 0,05), в той час як у хворих на моноінфекцію показники периферичної крові суттєво не відрізнялись від фізіологічної норми (p > 0,05), окрім ШОЕ, яка залишалась підвищеною (p < 0,05). Вплив герпес-вірусів на клінічний перебіг кишкових інфекцій у дітей спостерігали і інші автори, але ці дані стосувались дітей раннього віку, хворих на ешерихіоз і інфікованих вірусом Епштейн-Барра [154].

За даними копрологічного дослідження у хворих з ЦМВІ визначали ознаки залучення до запального процесу не тільки слизової оболонки товстої кишки, але й тонкого кишечнику (p<0,05). Аналогічні зміни копроцитоскопії спостерігали при шигельозі в дітей зі супутньою хелікобактерною інфекцією [155].

Шигельоз у дітей з супутньою ЦВМІ супроводжувався збільшенням розмірів печінки (25 - 64,10 % і 23 – 56,10 % проти 14 – 31,11 %, p<0,05) з реакцією паренхіми цього органу (31 – 79,49 % і 35 – 85,37 % проти 17 – 37,78 % в першій групі, відповідно, p < 0,05) за даними УЗД. За умов латентної форми ЦМВІ у дітей виявляли явища мезаденіту (11 – 28,21 % проти 5 – 11,11 % в першій групі, p < 0,05), а при активній формі ЦМВІ – підвищення ехогенності паренхіми (12 – 29,27 % проти 5 – 11,11 % в першій групі, p<0,05). Збільшення розмірів печінки у дітей може бути обумовлено як загально інтоксикаційним синдромом, так і безпосередньо впливом самого ЦМВ, на що вказують інші науковці [156,157].

Особливості клінічної симптоматики, змін показників лабораторно-інструментального дослідження сприяли подовженню перебування на стаціонарному лікуванні хворих на ко-інфекцію (10,66 ± 0,43 і 11,07 ± 0,68 проти 9,24 ± 0,33 доби в першій групі, p<0,05).

Виявлено більш значимі зміни показників цитокінів крові при моно-інфекції, в той час як ко-інфекція перебігає на тлі цитокінового реагування за гіпокомпенсаторним типом. В гострому періоді показники ІЛ-1β були найнижчими у дітей з латентною формою ЦМВІ, і суттєво відрізнялись не лише від показників пацієнтів першої групи (24,23 ± 2,45 проти 51,93 ± 2,84, p < 0,001), але й від даних дітей з активною формою ЦМВІ (24,23 ± 2,45 проти 31,94 ± 2,77, p < 0,05). У хворих на моно-інфекцію реєстрували більш значиме підвищення рівнів ФНП-α (28,11 ± 2,38 пкг/мл) та ІЛ-4 у (8,21 ± 0,31 пкг/мл) порівнянні як до групи контролю (2,69 ± 1,67 і 2,06 ± 0,94 пкг/мл відповідно, p < 0,001), так і до пацієнтів з ко-інфекцією (17,51 ± 2,06 і 19,36 ± 1,93 пкг/мл у дітей з латентною та 4,87 ± 0,77 і 5,08 ± 0,61 пкг/мл у дітей з активною ЦМВІ відповідно, p < 0,05). Підвищення рівнів прозапальних цитокінів виявляли і інші автори, які вказували також і на прогностичне значення рівнів інтерлейкінів в дебюті шигельозу, але такі дослідження стосувались моно-інфекції [158, 159, 160], у поєднанні з іншими інфекційними агентами [161], або при бактеріальних діареях у поєднанні з вірусом Епштейна-Барр [162].

Нами не виявлено суттєвої різниці у підвищенні показників ФНП-α та ІЛ-4 між хворими другої та третьої груп ($p > 0,05$), тобто не залежало від активності герпес-вірусної інфекції. Такі результати не співпадають зі результатами досліджень рівнів цитокінів при ешерихіозі у дітей, інфікованих ВЕБ. Хоча ці дослідження були проведені у дітей раннього віку, але свідчать про різні механізми впливу на організм ЦМВ та ВЕБ [162].

У всіх хворих до періоду ранньої реконвалесценції відбувалось зниження вмісту як про-, так і протизапальних цитокінів. У хворих на моно-інфекцію рівні всіх цитокінів вірогідно не відрізнялись від даних групи контролю, $p > 0,05$. В той же час, при активній ЦМВІ рівні всіх цитокінів знижувались у порівнянні до гострого періоду шигельозу, але вони вірогідно відрізнялись від показників групи контролю. Так, вміст ІЛ-1 і ФНП- α були підвищеним майже у три рази ($14,03 \pm 1,44$ проти $5,32 \pm 1,73$ пг/мл і $7,11 \pm 1,40$ проти $2,69 \pm 1,67$ пг/мл відповідно по групам). Вміст ІЛ-4 також залишався майже в два рази вищим у порівнянні до здорових дітей ($4,97 \pm 1,05$ проти $2,06 \pm 0,94$ пг/мл, $p < 0,05$). Аналіз ступеня відхилень від нормативу комплексу цитокінів виявив, що найбільш виразною цитокінова відповідь була у хворих на шигельоз на фоні ЦМВІ, при цьому максимальне коливання відзначалось на тлі активної форми ($t = 2,51$; $p < 0,05$) у порівнянні до хворих на моноінфекцію ($t = 1,59$; $p > 0,05$). Зниження рівнів цитокінів до періоду ранньої реконвалесценції не суперечить загальним принципам розвитку запального процесу і співпадає з даними інших авторів, які визначали цитокінову реактивність при КІ [158, 163].

Дослідження реакції клітинної ланки імунітету виявило достовірну різницю показників клітинної ланки імунітету в гострому періоді шигельозу та періоді ранньої реконвалесценції у хворих в залежності від наявності супутньої ЦМВІ, ($p<0,01$).

Перебіг шигельозу на тлі ЦМВІ супроводжувався суттєвим зниженням вмісту $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$ лімфоцитів у порівнянні до хворих без супутнього інфікування в дебюті хвороби. Про імуносупресивний вплив ЦМВ на людський організм вказували багато авторів [164, 165], а також вказується на ймовірні

механізми приховування ЦМВ з-під нагляду імунної системи [166]. В той же час, кількість досліджень щодо впливу ЦМВ на стан організму дитини, хворої на шигельоз, вкрай обмежено, а їх результати суперечні.

Найбільші зрушення показників клітинної імунної відповіді реєстрували у хворих з активною формою ЦМВІ, у яких рівні $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$ були достовірно нижче як до хворих з моно інфекцією ($p < 0,001$), так і до пацієнтів з латентною формою ЦМВІ ($p < 0,05$). Показник $CD19^+$ у пацієнтів з супутньою ЦМВІ суттєво не відрізнявся від норми ($p > 0,05$), а також не залежав від активності герпетичної інфекції ($p > 0,05$), в той час як при моно-інфекції виявлено достовірну різницю цього показника у порівнянні до групи контролю, $p < 0,01$. Останні факт співпадає з даними, отриманими при дослідженні рівнів $CD19^+$ при шигельозі у дітей раннього віку [167].

У пацієнтів з моно-інфекцією показники $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$ в періоді реконвалесценції зростали і наближались до групи контролю ($p > 0,05$). У дітей з шигельозом на фоні ЦМВІ ці показники також підвищувались, але ще суттєво відрізнялись від контрольної групи ($p < 0,01$). Нами виявлено вірогідно вищу концентрацію $CD3^+$ у хворих на моно-інфекцію як у порівнянні до дітей з латентною ($p < 0,01$), так і активною ЦМВІ ($p < 0,001$). Вміст $CD3^+$ у дітей з активною ЦМВІ був достовірно менше за результати хворих з латентною формою ($p < 0,05$). В періоді реконвалесценції вміст $CD8^+$- лімфоцитів достовірно нижче був у хворих з шигельозом на тлі активної ЦМВІ як у порівнянні до дітей з моно-інфекцією ($p < 0,01$), так і до дітей з латентною ЦМВІ ($p < 0,05$). Концентрація $CD19^+$- лімфоцитів у всіх хворих в періоді реконвалесценції шигельозу була вищою за дані групи контролю ($p < 0,01$). В той же час, динаміка змін вмісту $CD19^+$ була різноспрямованою. Так, у хворих на моно-інфекцію рівні $CD19^+$ виявили тенденцію до зниження у порівнянні до гострого періоду ($p > 0,05$), а у хворих з ЦМВІ цей показник в динаміці хвороби підвищувався ($p < 0,05$). В цілому, шигельоз у дітей з фоновою ЦМВІ перебігає на тлі суттєвих порушень клітинної ланки імунної відповіді, ступінь виразності

яких залежить від активності ЦМВІ і є максимальною у хворих з активною формою ($t = 4,73$, $p < 0,001$).

Вплив шигельозного антигену на клітинний імунітет організму засвідчує той факт, що саме це стало підґрунтям для розробки вакцинопрофілактики цієї хвороби [168].

Наявність ЦМВІ в дітей, хворих на шигельоз, призводить до активації роботи гуморального імунітету, яке проявляється високим рівнем IgG, і залежить від активності ЦМВІ. Найсуттєвіше підвищення вмісту IgG виявляється у хворих з латентною формою ЦМВІ ($p < 0,05$). На зміни реагування гуморальної ланки імунітету при бактеріальних кишкових інфекціях вказують багато науковців, але дослідження стосувались моно-інфекції [169, 170], або поєднання кишкової інфекції з іншими бактеріальними або вірусними збудниками [171, 172].

Період реконвалесценції шигельозу супроводжується суттєвим напруженням роботи гуморальної ланки імунної відповіді (з підвищенням майже всіх класів Ig), яке є максимальним у хворих з ЦМВІ ($p < 0,01$). Шигельоз у дітей на тлі ЦМВІ супроводжується «торпідністю» реагування гуморальної ланки імунної відповіді в динаміці хвороби. Визначені високі показники вмісту IgG у хворих з ко-інфекцією в різні періоди шигельозу, на нашу думку, обумовлені тривалим інфікуванням дітей ЦМВ. Виявлені високі концентрації IgG у хворих на шигельоз в ранньому періоді хвороби повинні бути підставою щодо ретельного обстеження хворих з метою виявлення супутньої патології, зокрема – ЦМВІ.

Результати проведеного дослідження стали підставою щодо теоретичного обґрунтування шляхів удосконалення терапії хворих на шигельоз дітей, з супутньою ЦМВІ, а також розробки алгоритму, щодо ранньої діагностики ЦМВІ у дітей, хворих на шигельоз.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення науково-практичної задачі, яке полягає у дослідженні клініко-лабораторних та імунологічних особливостей шигельозу у дітей з супутньою ЦМВІ, що дозволило обґрунтувати і запропонувати спосіб діагностики ЦВМІ у хворих на шигельоз та розробити шляхи удосконалення терапії таких хворих.

1. Шигелла залишається одним із поширених чинників бактеріальних діарей у дітей. На сучасному етапі клінічна картина шигельозу в значній мірі обумовлена наявністю у хворого супутнього інфікування іншими збудниками, у дітей – в першу чергу ЦМВ. ЦМВ, який відноситься до групи герпес-вірусів, може впливати на своєчасність і адекватність реагування цитокінової та імунної системи організму дитини (клітинної та гуморальної ланок імунітету), а тому – формувати розвиток, клінічний перебіг і виходи запального процесу.

2. До особливостей шигельозу у дітей на тлі супутньої ЦМВІ відноситься: наявність несприятливих факторів (патологія вагітності матері (I = 0,82), часті інфекції (респіраторні) в анамнезі (I = 0,71), анемія (I = 0,30)); гіперемія ротоглотки (I = 1,95), збільшення лімфовузлів шийної групи (I = 1,37), біль в навколо пупковій ділянці (I = 1,03), температура тіла в межах фебрильних цифр (I = 0,76), гепатомегалія (I = 0,46) в дебюті; зниження рівню гемоглобіну периферичної крові (I = 0,38) на фоні підвищення вмісту моноцитів (I = 1,68), лейкоцитів (I = 0,82) та високої ШОЕ (I = 0,57); наявність в копроцитограмі рослинної клітковини (I = 0,68), епітеліальних клітин (I = 0,62), нейтрального жиру (I = 0,58); а також реєстрація паренхіматозної реакції печінки при УЗД (I = 1,99); повільна регресія клінічної симптоматики у порівнянні з моно інфекцією.

3. Гострий період шигельозу супроводжується підвищенням рівнів про- і протизапальних цитокінів (ІЛ-1β, ФНП-α, ІЛ-4) у сироватці крові із максимальним їх підвищенням у хворих на шигельоз як моноінфекція (відповідно у 1,9; 1,5 і 1,8 рази вище за показники дітей з супутньою ЦМВІ, $p<0,05$). До періоду реконвалесценції у хворих на моно-інфекцію рівні всіх

цитокінів наближаються до даних групи контролю ($p > 0,05$), в той час як у хворих на ко-інфекцію підвищений вміст цитокінів зберігається вірогідно довше без суттєвої динаміки цих показників ($p>0,05$). У дітей з активною ЦМВІ вміст ФНП-α залишається підвищеним майже у три рази, а вміст ІЛ-4 – майже в два рази у порівнянні до здорових дітей ($p < 0,05$), що можно розцінити як дисбаланс цитокін-опосередкованих механізмів регуляції запалення.

4. Перебіг шигельозу на тлі ЦМВІ супроводжується суттєвим зниженням вмісту $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$ лімфоцитів в гострому періоді, і ці зміни максимально є виразними у хворих з активною формою ЦМВІ, у яких рівні $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$ достовірно нижче як до хворих з моно інфекцією ($p < 0,001$), так і до пацієнтів з латентною формою ЦМВІ ($p < 0,05$). Прико-інфекції у дітей показник CD19+ суттєво не відрізняється від норми ($p > 0,05$), а також не залежить від активності герпетичної інфекції ($p > 0,05$), в той час як при моно-інфекції підвищення вмісту CD19+-клітин є значимим ($p < 0,05$). Одужання дітей, хворих на шигельоз на тлі ЦВМІ, супроводжується збереженням знижених показників клітинної ланки імунітету ($p < 0,01$), виразним ступенем відхилення від нормативу рівнів CD-лімфоцитів ($t = 4,2$; $p < 0,01$), що свідчить про парціальне пригнічення активності клітинних імунних реакцій. Гострий період шигельозу у дітей на тлі ЦМВІ супроводжується суттєвим напруженням роботи гуморальної ланки імунної відповіді з максимальними змінами рівнів IgG, особливо у хворих з латентною формою ЦМВІ. ($p < 0,05$).

5. Найбільшу діагностичну значимість щодо наявності у дітей, хворих на шигельоз, ЦМВІ мають наступні ознаки: незначне підвищення вмісту цитокінів – ІЛ-4 ($\leq 8,0$ пг/мл), ІЛ-1β, ($\leq 45,0$ пг/мл), ФНП-α ($\leq 20,0$ пг/л), підвищення IgG сироватки крові ($\geq 8,1$ мг/л), відносно низький вміст $CD\ 8^+$ ($\leq 21,0$ %), $CD\ 4^+$ ($\leq 28,0$ %), $CD\ 3^+$ ($\leq 53,5$ %), підвищення рівнів моноцитів ($\geq 6,0$ %) і лейкоцитів ($\geq 15,1*10^9$/л); паренхіматозна реакція печінки, гіперемія ротоглотки, збільшення лімфовузлів шийної групи, ознаки порушення процесів травлення при копроцитоскопії.

6. Патогенетично обґрунтованим є застосування раціональної дієтотерапії, гепатопротекторів, ферментів та препаратів з імуномодулюючим ефектом (рекомбінантного інтерферону альфа- 2) як в гострому період, так і на етапах реконвалесценції шигельозу в дітей з супутньою ЦМВІ.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Практичній охороні здоров'я надано особливості клініко-лабораторного перебігу шигельозу у дітей з супутньою ЦМВІ, реакції імунної системи і порушень цитокінового гомеостазу хворих, що розширить діапазон знань лікаря практичної медицини, дозволить адекватно та обґрунтовано підходити до лікування таких хворих та їх медичної реабілітації.
2. Практичній медицині надано діагностичний алгоритм, який з урахуванням клініко-лабораторних та імунологічних показників дозволяє з високою вірогідністю виявити наявність у дітей ЦМВІ в дебюті шигельозу, оптимізувати лікування хворих. Основою алгоритму є математичне сумування діагностичних коефіцієнтів, що дає можливість з високим ступенем вірогідності (93,17 %) діагностувати наявність цитомегаловірусної інфекції. Сума діагностичних коефіцієнтів «+13» і більше дозволяє діагностувати супутню ЦМВІ, менше «-13» – її відсутність.
3. На етапі реконвалесценції шигельозу в дітей з супутньою ЦМВІ рекомендується дослідження рівнів інтерлейкінів крові (ІЛ-1β, ФНП-α, ІЛ-4), показників клітинного та гуморального імунітету ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD19^+$ лімфоцитів та основних класів Ig крові) з метою об'єктивізації повноти одужання дітей, навіть при відсутності клінічних проявів.
4. В комплексній терапії хворих на шигельоз дітей з супутньою ЦМВІ доцільно застосовувати раціональну дієтотерапію, гепатопротектори, ферменти та препарати з імуномоделюючим ефектом (рекомбінантний інтерферон альфа-2), як у гострому періоді, так і на етапах диспансерного нагляду за реконвалесцентами.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Крамарьов С.О., Закордонець Л.В. Сучасні підходи до антибактеріальної терапії гострих кишкових інфекцій/ «Актуальна інфектологія»/ Vol. 6, No 3, 2018. С. 119-123.

2. Незгода І.І. Гострі кишкові інфекції актуальна проблема сьогодні [Електронний ресурс] / І. Незгода, О. Боднарюк // Дитячий Лікар 2012. - Т 8 No 21 - https://d-l.com.ua/ua-issue-article-212,

3. Centers for Disease Control and Prevention. Shigella - Shigellosis. Available from: http://www.cdc.gov/shigella/general-information.html. Accessed 12 Feb 2019.

4. Acute diarrhea in adults and children: a global perspective. Farthing M, Salam MA, Lindberg G, Dite P, Khalif I, Salazar-Lindo E, Ramakrishna BS, Goh KL, Thomson A, Khan AG, Krabshuis J, LeMair A; WGO. J Clin Gastroenterol. 2013 Jan;47(1):12-20. doi: 10.1097/MCG.0b013e31826df662. PMID: 23222211

5. Epidemiological characteristics of acute intestinal infection outbreaks in Ukraine under the current conditions / N. Malysh, M. Chemych, S. Doan, R. Rodyna. Bangladesh Journal of Medical Science. 2019. Vol. 18. P. 73–77.

6. Гострі кишкові інфекції: сучасні методи інтенсивної терапії. О.А. Голубовська, О.А. Галушко. Гострі та невідкладні стани у практиці лікаря». 2 (59) ' 2016. С. 15-18.).

7. Shigellosis. Kotloff KL, Riddle MS, Platts-Mills JA, Pavlinac P, Zaidi AKM. Lancet. 2018 Feb 24;391(10122):801-812. doi: 10.1016/S0140-6736(17)33296-8. Epub 2017 Dec 16. PMID: 29254859

8. Risk factors and outcome of Shigella encephalopathy in Bangladeshi children. Afroze F, Ahmed T, Sarmin M, Smsb Shahid A, Shahunja KM, Shahrin L, Chisti MJ. PLoS Negl Trop Dis. 2017 Apr 28;11(4):e0005561. doi: 10.1371/journal.pntd.0005561. eCollection 2017 Apr. PMID: 28453565

9. Molochkova O. V., Kovalev O. B., Shamsheva O. V., Sokolova N.V., Sakharova A.A., Krylatova N.I., Galeeva E.V., Korsunskiy A.A., Kashchenko O.A.. Bacterial diarrhea in hospitalized children. Detskie Infektsii. Children's Infections. 2019; 18(4):12-18. (In Russ.) https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-4-12-18

10. Малиш Н. Г. Еволюція епідемічного процесу гострих кишкових інфекцій бактеріальної етіології, фактори ризику, удосконалення епідеміологічного нагляду. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису. Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.02.02 – епідеміологія (222 – Медицина) – Сумський державний університет МОН України, м. Суми, 2020. Державна установа «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України», м. Київ, 2020.

11. European Centre for Disease Prevention and Control. Shigellosis among refugees in the EU –26 November 2015, Stockholm: ECDC; 2015.

12. What is the overlap between HIV and shigellosis epidemics in England: further evidence of MSM transmission? Mohan K, Hibbert M, Rooney G, Canvin M, Childs T, Jenkins C, Simms I, Kirwan P, Delpech V, Yin Z, Hughes G, Field N. Sex Transm Infect. 2018 Feb;94(1):67-71. doi: 10.1136/sextrans-2016-052962. Epub 2017 May 10. PMID: 28490580

13. Use of whole-genome sequencing to identify clusters of Shigella flexneri associated with sexual transmission in men who have sex with men in England: a validation study using linked behavioural data. Mitchell HD, Mikhail AFW, Painset A, Dallman TJ, Jenkins C, Thomson NR, Field N, Hughes G. Microb Genom. 2019 Nov;5(11):e000311. doi: 10.1099/mgen.0.000311. PMID: 31682221

14. Зарицкий А.М., Малыш Н.Г., Глушкевич Т.Г. Особенности эпидемиологии бактериальных пищевых зоонозов в Украине и мире. Профілактична медицина. 2017. № 1–2. С. 46–55.

15. Simovanyan E.N., Denisenko V.B. Clinical and immunological characteristics of shigellosis associated with herpesvirus infections in children: a clinic, diagnosis and treatment. Children infections. 2017;16(4):29-36. (In Russ.) https://doi.org/10.22627/2072-8107-2017-16-4-29-36.

16. Cytomegalovirus infection and progressive differentiation of effector-memory T cells. Pardieck IN, Beyrend G, Redeker A, Arens R. F1000Res. 2018 Sep 26;7:F1000 Faculty Rev-1554. doi: 10.12688/f1000research.15753.1. e-Collection 2018. PMID: 30345004

17. The meteorology of cytokine storms, and the clinical usefulness of this knowledge. Clark IA, Vissel B.Semin Immunopathol. 2017 Jul;39(5):505-516. doi:10.1007/s00281-017-0628-y. Epub 2017 Apr 27.PMID: 28451786

18. Авраменко, А.А. Случай выявления хеликобактерной инфекции у всех членов семьи при их комплексном обследовании / А.А. Авраменко // Буковинський медичний вісник. – 2016. – Т. 19, № 3. – С. 230 – 233.

19. Жаркова TS. Clinical significance of local immunity factors in intestinal infections in children. // Health care of Tajikistan. 2015. Vol. 2. P. 75-80.

20. Крамарев С.А. Лечение острых кишечных инфекций у детей // Здоровье ребенка. – 2013. – № 3. – С. 117-122.

21. Мартынова GP, Kogan NV, Solovyeva IA. Disturbance of Metabolic Activity of Intestinal Microflora and Local Immunity of Rotavirus Infection. // Children infections. 2014. Vol. 13(2). P. 5-8.

22. Shigellosis. KL Kotloff, MS Riddle, JA Platts-Mills, P Pavlinac, AKM Zaidi. Volume 391, Issue 10122, 24 February–2 March 2018, Pages 801-812. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33296-8

23. Дизентерия : учеб.-метод. пособие / [С. П. Лукашик, И. А. Карпов, Е. Н. Яговдик-Тележная и др.]. — Минск : БГМУ, 2015. — 35 с.

24. Гострі кишкові інфекції: сучасні методи інтенсивної терапії. Голубовська О.А., Галушко О.А.. Гострі та невідкладні стани у практиці лікаря». 2 (59) ' 2016. С. 15-18.

25. Malysh N.G., Podavalenko A.P. Evaluation and predictive methods of epidemical situation in the area of acute enteric infections. Annals of Mechnicov Institute. 2017. N 2. P. 39–44.

26. Eusebi, L. H. Epidemiology of Helicobacter pylori Infection / L. H. Eusebi, R. M. Zagari, F. Bazzoli // Helicobacter. – 2014. – Vol. 11. – P. 1 – 5. doi:10.1111/hel.12165

27. Малыш Н., Кузнецова А.Л. Современные аспекты эпидемиологии шигеллезов в северо-восточном регионе Украины. Украинский медицинский журнал. № 5 (97). - IX / X. - 2013.

28. Андрейчин М.А. Шигельоз / М.А. Андрейчин, В.С. Копча // Здоров'я України, тематический номер: Инфекции в практике врача. Березень 2015р. [Електронний ресурс] – Режим доступа: http://health-ua.com/article/1605.html

29. Inkinen J., Mäkinen R., Keinänen-Toivola M.M., Nordström K., Ahonen M. Copper as an Antibacterial Material in Different FacIJities. Lett. Appl. Microbiol. 2017;64:19–26. doi: 10.1111/lam.12680.

35. Mandal, J. Characterization of Extended-spectrum β-lactamaseproducing Clinical Isolates of Shigella flexneri / J. Mandal, V. Sangeetha, D. Nivedithadivya, A. Das et al. // Journal of Health, Population and Nutrition. – 2013. - Vol. 31(3). – P. 405 – 408. doi:10.3329/jhpn.v31i3.16834.

31. Du, J., Reeves, A. Z., Klein, J. A., Twedt, D. J., Knodler, L. A., and Lesser, C. F. (2016). The type III secretion system apparatus determines the intracellular niche of bacterial pathogens. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 113, 4794–4799. doi: 10.1073/pnas.1520699113.

32. IcsA is a Shigella flexneri adhesin regulated by the type III secretion system and required for pathogenesis. AB Zumsteg, C Goosmann, V Brinkmann, R Morona, A Zychlinsky. Cell host & Microbe. 2014. Vol. 15, Issue 4, 9 April 2014, P. 435-445. https://doi.org/10.1016/j.chom.2014.03.001

33. The Multivalent Adhesion Molecule SSO1327 plays a key role in Shigella sonnei pathogenesis. RY Mahmoud, DH Stones, W Li, M Emara, Mohamed Emara, RA El-domany, D Wang, Y Wang, AM Krachler, J Yu. – Molecular microbiology, Vol. 99, Issue4. February 2016. P. 658-6732016. https://doi.org/10.1111/mmi.1325

34. The roles of the virulence factor IpaB in Shigella spp. in the escape from immune cells and invasion of epithelial cells. SC Yang, CF Hung, IA Aljuffali, JY Fang. Microbiological Research. Vol. 181, December 2015, P. 43-51. https://doi.org/10.1016/j.micres.2015.08.006

35. Сорокман, Т. В. Цитокіновий статус у дітей із хронічною гастродуоденальною патологією [Текст] / Т. В. Сорокман, С. В. Сокольник, А. – М. В. Попелюк // Гастроентерологія. – 2016. – № 3. – С.46 – 49.

36. Synthetic bottom-up approach reveals the complex interplay of Shigella effectors in regulation of epithelial cell death. X Mou, S Souter, J Du, AZ Reeves, CF. Lesser. PNAS. June 19, 2018 115 (25) 6452-6457. https://doi.org/10.1073/pnas.1801310115

37. Campbell-Valois, F.-X., Sachse, M., Sansonetti, P. J., and Parsot, C. (2015). Escape of actively secreting Shigella flexneri from ATG8/LC3-positive vacuoles formed during cell-to-cell spread is facilitated by IcsB and VirA. MBio 6, 1–11. doi: 10.1128/mBio.02567-14

38. Mattock E and Blocker AJ (2017) How Do the Virulence Factors of Shigella Work Together to Cause Disease? Front. Cell. Infect. Microbiol. 7:64. doi: 10.3389/fcimb.2017.00064

39. Evaluating Shigella flexneri pathogenesis in the human enteroid model. S Ranganathan, M Doucet, CL Grassel. Infect Immun. 2019 Apr; 87(4): e00740-18. doi: 10.1128/IAI.00740-18

40. Guarino, A. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases Evidence-Based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in ChIJdren in Europe / A. Guarino, S. Ashkenazi, D. Gendrel et al. // Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. – 2014. - Vol. 59(1). – P. 132–152. doi:10.1097/mpg.0000000000000375.

41. Сміян О.І. Сучасний погляд на клінічну картину гострих кишкових інфекцій у дітей / О.І. Сміян, Т.П. Бинда, К.О. Сміян // Вісник СумДУ. Серія "Медицина". – 2012. – №2. – С. 142 - 153.

42. Мазанкова Л. Н. Современная патогенетическая терапия острых кишечных инфекций у детей / Л. Н. Мазанкова, С. Г. Горбунов, Л. А. Павлова, Л. В. Бегиашвили// Детские инфекции. — 2012. — Т. 11, № 2. — С. 43— 47.

43. The genomic signatures of Shigella evolution, adaptation and geographical spread. HC The, DP Thanh, KE Holt, NR Thomson, S Baker. Nat Rev Microbiol. 2016 Apr;14(4):235-50. doi:10.1038/nrmicro.2016.10

44. Nothelfer, K., Arena, E. T., Pinaud, L., Neunlist, M., Mozeleski, B., Belotserkovsky, I., et al. (2014). B lymphocytes undergo TLR2-dependent apoptosis upon Shigella infection. J. Exp. Med. 211, 1215–1229. doi: 10.1084/jem.20130914

45. Shigella. A Aslam, CN Okafor. StatPearls [Internet], 2020 - ncbi.nlm.nih.gov.

46. C Nayyar, P Thakur, V Tak, A Singh. Shigella sonnei Sepsis in an Infant: A Case Report. J Clin Diagn Resv.11(5); 2017 May. doi: 10.7860/JCDR/2017/25594.9796

47. Factors Associated With Mortality in Toxic Encephalopathy Due to Shigellosis in Children. MP Jayakrishnan, MG Geeta, P Krishnakumar, VK Gireeshan, B. George, P. Prathiksha, G. Arunkumar & PM Anitha. Indian Pediatric. Vol. 57, P. 1029–1032 (2020)

48. Пахольчук ТМ, Усачова ОВ, Сіліна ЄА, Кляцька ЛІ та інш. (2020). Гемолітико-уремічний синдром як ускладнення інфекційної діареї у дітей: клінічні випадки. Сучасна педіатрія. Україна. 3(107): 93-98; doi 10.15574/SP.2020.107.93

49. О.В. Прокопів, Н.М. Прикуда. Енцефаломієліт як ускладнення шигельозу. Інфекційні хвороби. 3(97) 2019. 60-63. DOI 10.11603/1681-2727.2019.3.10637

50. Early Childhood Shigellosis and Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Population-Based Cohort Study with a Prolonged Follow-up. E Merzon, Y Gutbir, S Vinker, AG Cohen, D Horwitz, S Ashkenazi, Y Sadaka. Journal of Attention Disorders. 2020 Jul 23;1087054720940392. doi: 10.1177/1087054720940392.

51. Sindrome de Ekiri como Complicacion de Infeccion por Shiguelosis. JJQ Huaypar. Revista Médica Carriónica, 2017. Vol. 4, Núm. 4. 28-32.

52. Shigillosis with Acute Appendicitis and Peritonitis: A Case Report. R Bahri, H Saffour, F Elfarssani, S Eddyb, A Amrani, MO Siad, N Soraa. Frontiers in Environmental Microbiology. 2020; 6(4): 52-55. doi: 10.11648/j.fem.20200604.11

53. Епідеміологія / [А.М. Андейчин, З.П. Василишин, Н.О. Виноград та ін.]; За ред. І.П. Колеснікової. – Вінниця, 2012. – 570 с.

54. Крамарьов С.О., Закордонець Л.В. Сучасні підходи до антибактеріальної терапії гострих кишкових інфекцій. Aktual'naâ Infektologiâ. 2018;6(3):119-123. doi: 10.22141/2312-413x.6.3.2018.136643

55. Pavlinac, P.B., Brander, R.L., Atlas, H.E. et al. Interventions to reduce post-acute consequences of diarrheal disease in children: a systematic review. BMC Public Health 18, 208 (2018). https://doi.org/10.1186/s12889-018-5092-7.

56. Kotloff, K. L. Burden and aetiology of diarrhoeal disease in infants and young children in developing countries(the Global Enteric Multicenter Study, GEMS): a prospective, case-control study / K. L. Kotloff, J. P. Nataro, W. C. Blackwelder et al. // Lancet. – 2013. – Vol. 382, № 9888. – P. 209–222. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60844-2.

57. Иванова Л.А., Гарас М.Н., Марусик У.И. и др. Особенности течения инвазивных диарей у детей на современном этапе // Актуальная инфектология. 2015. № 3(8). С.34 – 37.

58. Determination of antibiotics susceptibility profile of Shigella species isolated from children with acute diarrhea. M Ali, SU Diso, MS Abdullah, L Mu'azu, FS Nas. Int J Clin Microbiol Biochem Technol. 2020; 3: 054-058. DOI: 10.29328/journal.ijcmbt.1001017

59. Shigella: Antibiotic-Resistance Mechanisms And New Horizons For Treatment. R Ranjbar, A Farahani. Infect Drug Resist. 2019; 12: 3137–3167. doi: 10.2147/IDR.S219755.

60. Guidelines for the treatment of dysentery (shigellosis): a systematic review of the evidence. PCM Williams, JA Berkley. Paediatrics and International Child Health. Vol. 38, 2018, S50-S65. doi.org/10.1080/20469047.2017.1409454.

61. Гострі кишкові інфекції у дітей: сучасні можливості реалізації концепції запобігання антибіотикорезистентності. Усачева Е.В. Актуальна інфектологія. № 4(13), 2016, 29-34.. DOI: 10.22141/2312-413x.4.13.2016.91451.

62. Lactose avoidance for young children with acute diarrhea. N Saunders, JN Friedman. Paediatr Child Health. 2014 Dec; 19(10): 529–530. doi: 10.1093/pch/19.10.529.

63. Low lactose in the nutritional management of diarrhea: Case reports from India. G Sethi, S Sankaranarayanan, M Sukhij. Clinical Epidemiology and Global Health. Vol. 6, Issue 4, December 2018, Pages 160-162. https://doi.org/10.1016/j.cegh.2018.02.002.

64. Андрейчин М.А., Чоп'як В.В., Господарський І.Я. Клінічна імунологія та алергологія. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2004. – 370 с.

65. Цитомегаловірусна інфекція. І.Я. Господарський, Х.О. Господарська. Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія.2006.3(4). https://kiai.com.ua/ua/archive/2006/3%284%29/article-52/citomegalovirusna-infekciya

66. Lopes AA, Belhabri S, Karaoui L. Clinical findings and autopsy of a preterm infant with breast milk-acquired cytomegalovirus infection. Am J Perinatol Rep. 2016;6(2):e198–e202. doi: 10.1055/ s-0035-1566249.

67. Lim Y, Lyall H. Congenital cytomegalovirus — who, when, whatwith and why to treat? J Infect. 2017;74 Suppl 1:S89–S94. doi: 10.1016/S0163-4453(17)30197-4.

68. Вроджена цитомегаловірусна інфекція: практичні аспекти проблеми. Н.В. Василенко , Т.В. Вольман. Семейная медицина №2 (64), 2016. 154-156 с. ISSN 230715112.

69. Клиническое наблюдение за динамикой реализации внутриутробного микст-инфицирования у ребенка раннего возраста. Л.В.Колюбакина, Н.К.Богуцкая. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина Т. V, № 4(18), 2015; 121-125..

70. Ліхачова А.С. Проблемні питання ранньої діагностики внутрішньоутробних інфекцій у новонароджених / А.С. Ліхачова, І.І. Редько, А.М. Зосимов // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина.−2013.−№2(8).−С.40-3.

71. Цитомегаловірусна інфекція у дітей: труднощі діагностики. Виговська О.В., Юхименко Г.Г., Корбут О.В., Дмитрієва О.А., Буц О.Р. Актуальна інфектологія. 2019;7(2):71-75. doi: 10.22141/2312-413x.7.2.2019.161151.

72. Л.В. Колюбакіна, Н.М. Крецу. Клінічний випадок внутрішньоутробного мікст-інфікування у новонародженої дитини. Інфекційні хвороби. 1(99)2020; 64-67.

73. Генетическое разнообразие цитомегаловирусов. Ванькова О.Е., Бруснигина Н.Ф. Журнал инфектологии. 2017. Т. 9. № 2. С. 5-12.

74. Руденко А.О., Берестова Т.Г. Цитомегаловірусна інфекція: теорія та практика // Інф. хвороби. – 2002. – № 4. – С. 61-67.

75. Юлиш Е.И. Цитомегаловирусная иніефкция у детей: подходы к лечению при различном течении инфекционного процесса. Здоровье ребенка. 2015.4(63);7-14.

76. Cytokines and persistent viral infections. JC Beltra, H Decaluwe - Cytokine, Volume 82, June 2016, Pages 4-15. https://doi.org/10.1016/j.cyto.2016.02.006.

77. Hepatic interferon γ and tumor necrosis factor a expression in infants with neonatal cholestasis and cytomegalovirus infection. Meshram H, Velhal S, Padwal V, Sutar J, Kadam R, Pereira J, Bhonde G, Karandikar K, Bhor V, Patel V, Shetty NS, Shah I. Clin Exp Hepatol. 2020 Dec;6(4):367-373. doi: 10.5114/ceh.2020.102172. Epub 2020 Dec 30. PMID: 33511286

78. High TNF-alpha and IL-8 levels predict low blood dendritic cell counts in primary cytomegalovirus infection. Varani S, Rossini G, Mastroianni A, Tammik C, Frascaroli G, Landini MP, Castellani G, Söderberg-Nauclér C. J Clin Virol. 2012 Apr;53(4):360-3. doi: 10.1016/j.jcv.2011.12.028. Epub 2012 Jan 16. PMID: 22257833.

79. Cytokine-Mediated Induction and Regulation of Tissue Damage During Cytomegalovirus Infection. Clement M, Humphreys IR. Front Immunol. 2019 Jan 29;10:78. doi: 10.3389/fimmu.2019.00078. eCollection 2019. PMID: 30761144.

80. Инфляция ЦМВ-специфической CD8+ Т-клеточной памяти. Тонких В.В. В сб.: сборник статей III Международного научно-исследовательского конкурса. Петрозаводск, 2021. С. 201-206.

81. C. A. Benedict, R. Arens, A. Loewendorf, E. M. Janssen. Modulation of T-Cell Mediated Immunity by Cytomegalovirus. In:Aliberti J. Control of Innate and

Adaptive Immune Responses during Infectious Diseases. New York, USA: Springer; 2012. 121-139 pp.

82. Цитомегаловирусная инфекция у пациентов со среднетяжелой и тяжелой атаками язвенного колита. Александров Т.Л., Шапина М.В., Кистенева Л.Б., Сухина М.А., Кузнецов А.Н. Колопроктология. 2020. Т. 19. № 3 (73). С. 26-36.

83. Цитомегаловирусная инфекция у больных туберкулёзом органов дыхания обзор литературы и собственные наблюдения. Шибанов А.М., Стаханов В.А., Каражас Н.В. Фтизиатрия и пульмонология. 2017. № 3 (16). С. 176-202.

84. Цитомегаловірусна інфекція у вагітних і дітей раннього віку: підходи до діагностики окремих форм. Усачова О.В. Запорожский медицинский журнал. 2012. № 5 (74). С. 69-70.

85. Marsico C, Kimberlin DW. Congenital Cytomegalovirus infection: advances and challenges in diagnosis, prevention and treatment. Ital J Pediatr. 2017;43(1):38. doi: 10.1186/s13052-017-0358-8.

86. Pharmacokinetic profile of valganciclovir in pediatric transplant recipients/ E. Launay [et al.] // Pediatr. Infect. Dis. J. – 2012. – Vol. 31. – P. 405–407.

87. Marshal B.C. Antivirals for cytomegalovirus infection in neonates and infants / B.C. Marshal, W.C. Koch //Pediatr.Drugs. – 2009. – Vol. 11. – P. 309–321.

88. A review on the prevention and treatment of congenital cytomegalovirus infection in mothers and infants. Xu WF, Yuan TM. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. 2018 Oct;20(10):870-875. doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2018.10.018. PMID: 30369367

89. Off-Label Use of Letermovir as Preemptive Anti-Cytomegalovirus Therapy in a Pediatric Allogeneic Peripheral Blood Stem Cell Transplant. Chiereghin A, Belotti T, Borgatti EC, Fraccascia N, Piccirilli G, Fois M, Borghi M, Turello G, Gabrielli L, Masetti R, Prete A, Fanti S, Lazzarotto T. Infect Drug Resist, 14:1185-1190, 23 Mar 2021

90. Belyaeva Irina A., Bombardirova Elena P., Potekhina Tatiana V., Gurskaya Aleksandra S. Cytomegalovirus Infection in Infants: Course Variants, Modern

Approaches to Therapy (Clinical Cases). Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2018; 15 (2): 168–174. doi: 10.15690/pf.v15i2.1873.

91. Q Guan, J Zhang. Recent Advances: The Imbalance of Cytokines in the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease, Mediators of Inflammation, vol. 2017, Article ID 4810258, 8 pages, 2017. https://doi.org/10.1155/2017/4810258.

92. Commonality of the IL-4/IL-13 pathway in atopic diseases. NA Gandhi, G Pirozzi &NMH Graham. Expert Review of Clinical Immunology. Vol. 13, 2017, Issue 5, 425-437. https:/ /doi.org/10.1080/1744666X.2017.1298443

93. Бусленко А.О. Цитокиновій профиль кишечника при экспериментальной клибсиелезной инфекциии на фоне ее терапии различными иммуномодулирующими препаратами / А.О. Бусленко, А. В. Алешукина, Н. Ю. Пшеничная, И. С. Алешукина, О. Д. Костенко // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 5 – Режим доступа: https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=22357 – 12.06.2017.

94. VL Ferreira, HHL Borba, AF Bonetti, LP Leonart and R Pontarolo (March 13th 2018). Cytokines and Interferons: Types and Functions, Autoantibodies and Cytokines, Wahid Ali Khan, IntechOpen, DOI: 10.5772/intechopen.74550.

95. S Kany, JT Vollrath, B Relja. Cytokines in Inflammatory Disease. Int. J. Mol. Sci. 2019, 20(23), 6008; https://doi.org/10.3390/ijms20236008

96. Gulati K, Guhathakurta S, Joshi J, Rai N, Ray A (2016) Cytokines and their Role in Health and Disease: A Brief Overview. MOJ Immunol 4(2): 00121. DOI: 10.15406/moji.2016.04.00121.

97. Hodges K, GIJl R. Infectious diarrhea: cellular and molecular mechanisms. Gut Microbes. 2010;1(1):4–21. doi: 10.4161/gmic.1.1.11036.

98. The Role of Macrophages in the Pathogenesis of ALI/ARDS. X Huang, H Xiu, S Zhang, G Zhang. Mediators of inflammation, 2018. Article ID 1264913 / https://doi.org/10.1155/2018/1264913

99. Soufli I, Toumi R, Rafa H, Touil-Boukoffa C. Overview of cytokines and nitric oxide involvement in immuno-pathogenesis of inflammatory bowel diseases.

World J Gastrointest Pharmacol Ther. 2016;7(3):353-360.
doi:10.4292/wjgpt.v7.i3.353.

100. DiMarco C. Pemphigus: Pathogenesis to Treatment. R I Med J (2013). 2016 Dec 1;99(12):28-31. PMID: 27902996.

101. WE Paul. History of interleukin-4. Cytokine. 2015 Sep;75(1):3-7. doi: 10.1016/j.cyto.2015.01.038. Epub 2015 Mar 23.

102. Spolski R, Gromer D, Leonard WJ. The γc family of cytokines: fine-tuning signals from IL-2 and IL-21 in the regulation of the immune response. F1000Res. 2017;6:1872. Published 2017 Oct 23. doi:10.12688/f1000research.12202.1

103. Gálvez NMS, Bohmwald K, Pacheco GA, et al. Type I Natural Killer T Cells as Key Regulators of the Immune Response to Infectious Diseases. Clinical Microbiology Reviews. 2021 Mar;34(2). DOI: 10.1128/cmr.00232-20.

104. Cohen, D. Recent trends in the epidemiology of shigellosis in Israel /
D. Cohen, R. Bassal, S. Goren et al. // Epidemiology and Infection. – 2014. –
Vol. 142(12). – P. 2583–2594. doi:10.1017/s0950268814000260.

105. Maldonado, A. Trans-epithelial Communication in the Context of Shigella Infection / A. Maldonado, B. A. McCormick. – Shigella: Molecular and Cellular Biology. – Norfolk, UK: Caister Academic Press, 2016. doi:10.21775/9781910190197.09

106. Марушко Ю. В. Мікроелементи та стан імунітету в дітей / Ю. В. Марушко // Актуальная инфектология. — 2013. — № 1. — С. 49 – 52.

107. Бережний В. В. Сучасний підхід до корекції порушень травлення у дітей раннього віку з функціональними розладами шлунково-кишкового тракту / В. В. Бережний, В. Г. Козачук // Современная педиатрия. — 2013. — № 5 (53). — С.175 — 179.

108. Sharland, M. Shigellosis / Edited by M. Sharland, K. Butler, A. Cant et al. – OSH Manual of Children Infections: The Blue Book. – 4th ed. – Oxford University Press, 2016. doi:10.1093/med/9780198729228.003.0113.

109. T helper cell cytokines modulate intestinal stem cell renewal and differentiation. M Biton, AL Haber, N Rogel, G Burgin, S Beyaz at al. Cell, 2018

Vol. 175, Issue 5, 15 November 2018, Pages 1307-1320. https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.10.008.

110. Сокольник С.В. Прогнозирование характера течениячасто рецидивирующей язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у детей в зависимости от генотипов генов интерлейкинов и их содержания в стадии обострения / С.В. Сокольник // Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии. — 2012. — Т. 2, № 3. — С. 51 — 55.

111. Cutting edge: distinct regulatory mechanisms control proinflammatory cytokines IL-18 and IL-1β. Q Zhu, TD Kanneganti. J Immunol June 1, 2017, 198 (11) 4210-4215; DOI: https://doi.org/10.4049/jimmunol.1700352

112. Chiba, Y., Mizoguchi, I., Hasegawa, H. et al. Regulation of myelopoiesis by proinflammatory cytokines in infectious diseases. Cell. Mol. Life Sci. 75, 1363–1376 (2018). https://doi.org/10.1007/s00018-017-2724-5

113. Rea IM, Gibson DS, McGilligan V, McNerlan SE, Alexander HD and Ross OA (2018) Age and Age-Related Diseases: Role of Inflammation Triggers and Cytokines. Front. Immunol. 9:586. doi: 10.3389/fimmu.2018.00586.

114. Bamias, G; Cominelli, F. Cytokines and intestinal inflammation, Current Opinion in Gastroenterology: November 2016, 32(6), 437-442
doi: 10.1097/MOG.0000000000000315.

115. Кузнецов A.V. Immunoglobulin A in chIJdren, modern ideas about its antiinflammatory and proinflammatory effector functions //
Fundamental research. 2012. Vol. 2. P. 198-203. URL: https://fundamental-research.ru/en/article/view?id=29427 (request date: July 21, 2017).

116. Innate-like CD8+ T-cells and NK cells: converging functions and phenotypes. A Kurioka, P Klenerman, CB Willberg – Immunology. Volume 154, Issue 4, August 2018, P. 547-556. https://doi.org/10.1111/imm.12925

117. CD4+ T-cell help amplifies innate signals for primary CD8+ T-cell immunity. S Bedoui, WR Heath, SN Mueller. Immunological reviews. Vol.272, Issue1, Special Issue: Antigen Presentation, July 2016, Pages 52-64. https://doi.org/10.1111/imr.12426

118. Fatty acid metabolism in CD8+ T cell memory: Challenging current concepts. B Raud, PJ McGuire, RG Jones, T Sparwasser, L Berod. Immunological reviews, 2018, Vol. 283, Issue 1, May 2018, Pages 213-231

119. Кузнецова Л.В. Імунологія (Національний підручник) / Л.В. Кузнецова, В.Д. Бабаджан, Н.В.Харченко та ін.// Київ – ТОВ «Меркьюрі-Поділля», 2013 – 564 с.

120. Functional patterns of cytomegalovirus (CMV) pp65 and immediate early-1-specific $CD8^+$ T cells that are associated with protection from and control of CMV. E Gimenez, B Muñoz-Cobo, C Solano, P Amat, R de la Cámara, J Nieto, J López, MJ Remigia, A Garcia-Noblejas, D Navarro. Transplant Infectious Disease (2015) Vol. 17, Issue 3, June 2015, Pages 361-370. https://doi.org/10.1111/tid.12391

121. Zou F, Wang X, Han X, Rothschild G, Zheng SG, Basu U and Sun J (2018) Expression and Function of Tetraspanins and Their Interacting Partners in B Cells. Front. Immunol. 9:1606. doi: 10.3389/fimmu.2018.01606

122. CD19, from bench to bedside. X Li, Y Ding, M Zi, L Sun, W Zhang, S Chen, Y Xu. Immunology Letters. Volume 183, March 2017, Pages 86-95. https://doi.org/10.1016/j.imlet.2017.01.010

123. Roles of BTLA in Immunity and Immune Disorders. Ning Z, Liu K, Xiong H. Front Immunol, 12:654960, 29 Mar 2021

124. Effects of BTK signalling in pathogenic microorganism infections. B Ye, C Zhou, H Guo, M Zheng. Journal of cellular and molecular medicine. Volume23, Issue10, October 2019, Pages 6522-6529. https://doi.org/10.1111/jcmm.14548

125. Смирнов И.Е. Цитокиновый профиль при бактериальной и вирусной инфекции у детей // Российский педиатрический журнал. – 2014. – Т.17. – № 4. – С.14-19.

126. Смолянкин Н.Н. Острые кишечные инфекции с инвазивным типом диареи у детей : эпидемиология, микробиология, патогенетические и клинические особенности / Н. Н. Смолянкин, А. И. Грекова, Л. П. Жаркова // Вопросы практической педиатрии. — 2014. — Т. 9, № 3. — С. 60 — 65.

127. Милевская Е.В. Оптимизация лечения острых кишечных инфекций у детей / Е.В. Милевская, Н.В. Галькевич, О.Н. Довнар-Запольская // Сборник материалов VI Международной научно-практической молодежной конференции «Научные стремления» / ООО «Лаборатория интеллекта» и Центр молодежных инноваций.— Минск: «Энциклопедикс», 2015.— С. 68-71.

128. Плоскирева А.А., Горелов А.В., Бондарева А.В., Улуханова Л.У. Эффективность этиотроп- ной терапии бактериальных острых кишечных инфекций у детей на современном этапе // Журнал «Инфекционные болезни»-2011.-Том.9.-№4.-С.79-83.

129. Гублер Е.В. Генкин А.А. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях // М. Медицина, 1973 — 141с.

130. Зосимов А.Н. Системный анализ в медицине. – Харьков: Торнадо. 2000.-с.82.

131. Букій С.М. Клініко-параклінічні особливості перебігу шигельозу у дітей, інфікованих цитомегаловірусом / Букій С.М., Ольховська О.М. // Експериментальна і клінічна медицина. № 1, 2019. Україна, Харків. – С. 75-80.

132. Букій С. М. Особливості клінічних проявів шигельозу у дітей, інфікованих цитомегаловірусом /Міністерство охорони здоров’я україни харківський національний медичний університет // Збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів медицина третього тисячоліття (Харків – 16-17 січня 2017 р.). - С.288-289.

133. Букій С. М. Особливості шигельозу у дітей, інфікованих цитомегаловірусом / С. М. Букій, О. М. Ольховська // Коморбідність: міждисциплінарні аспекти та сучасний пацієнт : матеріали науково-практичної конференції, присвяченої 80-річчю кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 2 та медсестринства ХНМУ, Харків, 27 вересня 2018 р. / редкол.: Т. С. Оспанова [та ін.]. – Харків : ХНМУ, 2018. – С. 23.

134. Букій С.М. Вплив цитомегаловірусу на нормалізацію клініко-лабораторних показників хворих на шигельоз дітей раннього віку/Букій С.М.,

Ольховська О.М., Онопко Н.В., Букій Л.А., Білоконова Л.А./ Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією // Матеріали Української науково-практичної конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю/ Під редакцією Макєєвої Н.І., Головачової В.О., Алєксєєвої Н.П., Ярової К.К. – Харків,19-20 березня 2019 р. Ст. 43-44.

135. Bukiy S. Peculiarities of cytokine response of children with shigellosis and infected by cytomegalovirus / Bukiy S., Olkhovskaya O., Kucherenko O., Olkhovsky E., OgienkoV./ Georgian Medical News No 10 (295) 2019, P-67-70.

136. Букій С.М. Гуморальна імунна відповідь дітей, хворих на шигельоз та інфікованих цитомегаловірусом / Експериментальна і клінічна медицина.
№ 4, 2019 р. Україна, Харків. С. 62-66.

137. Bukiy S. M., Olkhovska O. M. Dynamics of cellular immune response in shigellosis in children infected with cytomegalovirus/ RS Global Sp. z O.O., Warsaw, Poland World science № 3(55) Vol.2, March 2020, P. - 4-8.

138. Букій С.М. Динаміка вмісту цитокінів у дітей хворих на шигельоз / Букій С.М., Ольховська О.М./ Перший національний форум імунологів, алергологів, мікробіологів, паразитологів // Імунологія та алергологія наука і практика, додаток № 1, 2019 р. Україна, Харків ст. 23-24.

139. Букій С.М. Динаміка показників прозапального інтерлейкіну 1 у дітей, хворих на шигельоз та інфікованих цитомегаловірусом / С.М. Букій, О.М. Ольховська, Л.А. Букій, М.А. Піддубна / Діагностика, лікування і профілактика інфекційних хвороб у період медичної реформи / Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я.Горбачевського / Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю(3-4 жовтня 2019 року, м. Кропивницьк).
С. 19-20.

140. Букій С.М. Рівні інтерлейкінів в гострому періоді шигельозу у дітей, інфікованих цитомегаловірусом / С.М. Букій, О.М. Ольховська // Медицина XXI століття /Матеріали наук.- практ. конф. молодих вчених з міжнародною участю (Харків, 29 листопада 2019 р.) / за заг. ред. Т.А. Руденко,
ХМАПО, 2019. С. 19-20.

141. Букій С.М. Особливості впливу цитомегаловірусу на показники імунної відповіді у хворих на шигельоз дітей/ С.М. Букій, О.М. Ольховська, Л.А. Букій // Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією // Матеріали Української науково-практичної конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю / Під редакцією Макєєвої Н.І., Головачової В.О., Прийми Ю.С. – Харків, 17-18 березня 2020 р. С.40-41.

142. Букій С.М. Спосіб визначення інфікування цитомегаловірусом хворих на шигельоз дітей / Мечниковські читання – 2020 // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю (5–6 листопада 2020 року, м. Харків). С.23-24.

143. Патент на корисну модель № 142318 U Україна, МПК G01N 33//48 «спосіб ранньої діагностики цитомегаловірусної інфекції у дітей, хворих на шигельоз» / С.М. Букий, О. М. Ольховська; Харківський національний медичний університет. - № U 201912220; оголошено 24.12.2019; Опубліковано 25.05.20, Бюл. № 10).

144. Букій С.М. Удосконалення терапії хворих на шигельоз дітей, інфікованих цитомегаловірусом /Букій С.М., Ольховська О.М.// Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією. Матеріали Української науково-практичної конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю / Під редакцією Макєєвої Н.І., Алєксєєвої Н.П., Ярової К.К., Головачової В.О. – Харків, 22-23 березня 2018 р. ст.44-45.

145. Букій С. М. Раціональна дієтотерапія при шигельозі у дітей з обтяжливим алергологічним анамнезом / С. М. Букій, О. М. Ольховська// Мечниковські читання – 2018. Актуальні проблеми парентеральних інфекцій : науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена 95-річчю кафедри інфекційних хвороб ХНМУ, м. Харків, Україна 17–18 травня 2018 р. – Харків, 2018. – С. 15.

146. Shigella infection in children and adults: a formidable foe. Kotloff KL. Lancet Glob Health. 2017 Dec;5(12):e1166-e1167. doi: 10.1016/S2214-109X(17)30431-X.

147. Особенности течения и исходов шигеллеза при различном преморбидном фоне. Тагирова З.Г. / Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2018. № 1. С. 61-66.

148. Aetiology-Specific Estimates of the Global and Regional Incidence and Mortality of Diarrhoeal Diseases Commonly Transmitted through Food. Pires SM, Fischer-Walker CL, Lanata CF, Devleesschauwer B, Hall AJ, Kirk MD, Duarte AS, Black RE, Angulo FJ. PLoS One. 2015 Dec 3;10(12):e0142927. doi: 10.1371/journal.pone.0142927. eCollection 2015. PMID: 26632843.
PMID: 29132604

149. Особенности течения шигеллеза у детей в современных условиях / Грин В.А., Остроушко М.Н., Сертаков И.А., Шахова В.А., Подшибякина О.В. // Молодежный инновационный вестник. 2018. Т. 7. № S1. С. 141-142

150. Актуальные вопросы острых кишечных инфекций в последние годы /Бобровицкая А.И., Беломеря Т.А., Данилюк А.Н., Думчева Т.Ю., Ткаченко И.М., Захарова Л.А., Заяц В.Ю. Актуальная инфектология. 2014. № 1(2). С. 21-27.

151. Shigellosis : challenges & management issues. Sur D, Ramamurthy T, Deen J, Bhattacharya SK. Indian J Med Res. 2004 Nov;120(5):454-62. PMID: 15591629.

152. Cytomegalovirus infection in inflammatory bowel disease patients undergoing anti-TNFalpha therapy. D'Ovidio V, Vernia P, Gentile G, Capobianchi A, Marcheggiano A, Viscido A, Martino P, Caprilli R. J Clin Virol. 2008 Oct;43(2):180-3. doi: 10.1016/j.jcv.2008.06.002. Epub 2008 Jul 9. PMID: 18614396.

153. Cytomegalovirus Colitis Complicating Inflammatory Bowel DiseaseCMV Colitis Complicating IBD / Ahmed Kandiel and Bret Lashner. The American Journal of Gastroenterology. 101, 2857-2865 (December 2006) |
doi:10.1111/j.1572-0241.2006.00869.x

154. Ольховський Є. С., Кузнєцов С. В. Особливості клінічного перебігу ешерихіозу у дітей, інфікованих вірусом Епштейна-Барр. Експериментальна і клінічна медицина. 2016. № 4(73). С. 73-77.

155. Курлан Н. Ю. Показники параклінічних методів дослідження дітей при шигельозі на фоні хелікобактерної інфекції. Міжвузівська конференція молодих учених і студентів «Медицина третього тисячоліття», 16 січня 2016 р., Харків. С. 295-296.

156. Detection of Cytomegalovirus in Liver Tissue by Polymerase Chain Reaction in Infants With Neonatal Cholestasis. Goel A, Chaudhari S, Sutar J, Bhonde G, Bhatnagar S, Patel V, Bhor V, Shah I. Pediatr Infect Dis J. 2018 Jul;37(7):632-636. doi: 10.1097/INF.0000000000001889. PMID: 29389827.

157. Dynamic relationship between infantile hepatitis syndrome and cytomegalovirus infection. Wang G, Feng D. Exp Ther Med. 2017 Jun;13(6):3443-3447. doi: 10.3892/etm.2017.4375. Epub 2017 Apr 24. PMID: 28587424

158. Значение медиаторов воспаления в формировании вариантов течения кишечной инфекции у детей / Жаркова Т.С., Кузнецов С.В., Губарь С.О. / Здравоохранение Таджикистана. 2017. № 1 (332). С. 15-20.

159. Shigella dysenteriae infection activates proinflammatory response through β-catenin/NF-κB signaling pathway. Ashidha Gopal, Iyer Soumya Chidambaram, Niranjali Devaraj, Halagowder Devaraj. PLoS One. 2017; 12(4): e0174943. Published online 2017 Apr 21. doi: 10.1371/journal.pone.0174943. PMCID: PMC5400225.

160. Benkoe TM, Mechtler TP, Weninger M, Pones M, Rebhandl W, Kasper DC. Serum levels of IL-8 and gut-associated biomarkers in diagnosing necrotizing enterocolitis in preterm infants. J Pediatr Surg 2014; 49:1446–51.

161. Kurlan N.Yu. Alteration of Blood Cytokine Content in Shigellosis in Children with Helicobacter Infection / N.Yu. Kurlan, O.M. Olkhovska // Scientific Journal «ScienceRise: Medical Science». 2017. № 3 (7). С. 14–17.

162. 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

163. Controlling the cytokine storm in severe bacterial diarrhoea with an oral

Toll like receptor 4 antagonist. Dilara Islam, Eric Lombardini, Nattaya Ruamsap, Rawiwan Imerbsin, Patchariya Khantapura, Ian Teo, Pimmnapar Neesanant, Siriphan Gonwong, Kosol Yongvanitchit, Brett E. Swierczewski, Carl J. Mason, Sunil Shaunak. Immunology. 2016 Feb; 147(2): 178–189. Published online 2015 Nov 24. doi: 10.1111/imm.12549. PMCID: PMC4717244.

164. Chichirello-Konstantinovich, K., Konstantynovych, T., & Moroz, L. (2017). Peculiarities of Immune Status among Young Patients with Community-Acquired Pneumonia (CAP) during Cytomegaloviral Persistence (CMVP). European Respiratory Journal, 50 (61), PA987. doi: 10.1183 / 1393003.

165. Имунореактивнисть больных негоспитальную пневмонию молодого возраста при цитомегаловирусной персистенции. Л. В. Мороз, К. Д. Чичирельо-Константинович, Т. В. Константинович, В. М. Дудник. Запорожский медицинский журнал. - 2018. - Т. 20, № 6 (111). - С. 768-774. DOI: 10.14739 / 2310-1210. 2018.6.146575.

166. Цитомегаловирус и естественные киллеры: новые подходы к проблеме. Балмасова И.П., Сепиашвили Р.И. Аллергология и иммунология. 2016. Т. 17. № 1. С. 12-17.

167. Клинико-иммунологическая характеристика шигеллеза, ассоциированного с герпесвирусными инфекциями, у детей: клиника, диагностика и лечение. Симованьян Э.Н., Денисенко В.Б. /
Детские инфекции. 2017. Т. 16. № 4. С. 29-36.

168. T-cell mediated immunity induced by the live-attenuated Shigella flexneri 2a vaccine candidate CVD 1208S in humans. Franklin R. Toapanta, Paula J. Bernal, Karen L. Kotloff, Myron M. Levine, Marcelo B. Sztein. J Transl Med. 2018; 16: 61. Published online 2018 Mar 13. doi: 10.1186/s12967-018-1439-1. PMCID: PMC5851169

169. Критерии прогнозирования течения шигеллеза у детей раннего возраста. Кузнецов С.В., Губарь С.О., Жаркова Т.С., Ольховская О.Н., Кучеренко Е.О. Здравоохранение Таджикистана. 2014. № 4 (323). С. 75-81.

170. Васильєва Н.А., Локай Б.А. Диференційна діагностика хвороб із гострим діарейним синдромом // Інфекційні хвороби. – 2006. – № 1. – С. 58-66.

171. Kurlan N.Yu. Secretory immunoglobulin A and its role in formation of clinical course of shigellosis in children infected with Helicobacter Pylori / N.Yu. Kurlan // Annals of Mechnikov Institute. 2017. №3. C. 47–50.

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