

АНОТАЦІЯ

Зарецька А.В. Епідеміологія, сучасні особливості діагностики, клінічного перебігу, корекції патологічних зрушень та прогноз інфекційного мононуклеозу герпесвірусної етіології в дітей. - Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 14.01.10 «Педіатрія». - Одеський національний медичний університет, Одеса, 2020.

Дослідження проводилось на базі міської клінічної інфекційної лікарні м. Одеси протягом 2016 – 2019 рр. Було обстежено 410 дітей в віці від 10 міс. до 12-ти років, які проходили стаціонарне лікування з діагнозом інфекційний мононуклеоз (ІМ). Серед них 118 (29,5±2,28)% дітей у віці до 3-х років, 184 (46,0±2,49)% від 4-х до 7-ми років та 92 (23,0±2,1)% від 7 до 12 років. Кількість хлопчиків на 15% переважала над кількістю дівчат (57,3±2,57% та 42,7±2,57% відповідно), $p < 0,05$.

Для уточнення діагнозу використовувались загальноклінічні та лабораторно-інструментальні методи дослідження, консультації отоларинголога, кардіолога, гастроентеролога, невролога та психіатра.

Для підтвердження етіології захворювання застосовувались методи молекулярно-генетичної (визначення ДНК ВЕБ, ЦМВ, ВГЛ-6 типу в сироватці крові за допомогою ПЛР) та серологічної діагностики (визначення IgM і IgG до ВЕБ, ЦМВ та ВГЛ-6 за допомогою ІФА). Статистичний аналіз результатів дослідження здійснювався з використанням параметричних та непараметричних методів із використанням програм «Microsoft Excel» та «Statistica 13.0» (StatSoft Inc.) на персональному комп'ютері. Отримані дані було використано при розробці математичної моделі прогнозування тяжкості перебігу ІМ.

Збудник інфекційного мононуклеозу вдалось ідентифікувати в 400 хворих (97,56%), при цьому маркери гострої форми ВЕБ інфекції були виявлені у 136 (33,17±2,32)% дітей, ЦМВ – у 37 (9,02±1,41)%; ВГЛ-6 – у 12

(3,17±0,86)% та їх різна асоціація (МІКСТ) – у 215 (52,19±2,47)% дітей. Не вдалось виявити збудник у 10 дітей (2,43%).

В результаті дослідження було встановлено, що на інфекційний мононуклеоз частіше хворіють діти молодше 6-ти років 302 (77,0±2,1)%. При цьому, кількість дітей молодше 1 року складала лише 6 (1,5±0,6)%.

Вивчення захворюваності ІМ протягом 5-ти річного періоду виявило, що випадки інфекційного мононуклеозу реєструються весь рік. При цьому збільшення кількості хворих до 16,43% спостерігалось в холодний період року, а в теплий - лише до 8,39%.

У більшості дітей 215 (53,75±2,49)% хвороба була викликана МІКСТ-інфекцією та у 136 (34±2,37)% вірусом ВЕБ, і лише у 37 (9,25±1,45)% – ЦМВ та у 12 (3±0,85)% – ВГЛ-6.

Було встановлено, що виразність, тривалість та перебіг клінічних та параклінічних проявів інфекційного мононуклеозу, виключно залежить від збудниками (ВЕБ, ЦМВ, ВГЛ-6, МІКСТ).

Так, для інфекційного мононуклеозу ВЕБ етіології найхарактернішими клінічними проявами є гострий початок в 79,5% випадків, інтоксикація в 70,5%, субфебрильна й фебрильна лихоманка в 36,1% і 40,6% відповідно тривалістю до 7-ми діб (61,03%), лакунарний тонзиліт в 85,8%, гепатомегалія в 88,2%, спленомегалія в 63,8%, хропяще дихання в 42,3%, пастозність обличчя в 42,6% та переважно середньотяжкий перебіг захворювання в 81,7%, $p < 0,05$.

Для ЦМВ мононуклеозу характерні гострий початок (89,9%), вища ступінь інтоксикаційних проявів (86,5%), частіше висока лихоманка тривалістю більше 7-ми діб (36,8%), з частим лакунарним тонзилітом (73,3%), гепатомегалією (53,3%), спленомегалією (48,3%) та в двічі частіше, ніж при ВЕБ мононуклеозі, тяжким перебігом захворювання (29,8%), $p < 0,05$.

Клінічні прояви мононуклеозу ВГЛ-6 етіології відрізняються від інших високою лихоманкою тривалістю до 14-ти діб (50%), частотою екзантем (33,3%), тяжким перебігом (33,3%) на тлі виразної інтоксикації (79,5%), але з

фарингітом без тонзиліту (66,6%) та відносно рідкими гепатомегалією та спленомегалією (33,3% і 25,0% відповідно).

МІКСТ мононуклеоз, окрім гострого початку (78,3%), високого ступеню інтоксикації (79,7%) та частим тяжким перебігом (29,9%), вирізняється найбільшою вірогідністю розвитку тяжких лакунарних тонзилітів (92,9%), гепатомегалією (84,1%), спленомегалією (67%), на тлі фебрильної й субфебрильної лихоманки (37,35% і 37,32% відповідно) тривалістю від 3-х до 7-ми діб (27,1% і 35,05% відповідно), при цьому «храп» і пастозність обличчя відмічаються рідко (32,9% і 29,4% відповідно).

Параклінічні показники ІМ різної етіології також відрізняються різноманітним проявом. Так, найбільш характерними змінами гемограми в дітей з інфекційним мононуклеозом ВЕБ етіології є лімфоцитоз (62,9%), з моноцитозом (20,3%) та збільшенням ШОЕ (56,3%). При ЦМВ мононуклеозі спостерігаються нейтрофільний лейкоцитоз (73,5%) з атиповими мононуклеарами (64,7%), прискореним ШОЕ (53,3%) та гіпохромною анемією (29,7%), $p < 0,05$. ВГЛ-6 інфекційний мононуклеоз перебігає з нейтрофільним лейкоцитозом (66,7%) та прискореним ШОЕ (66,7%), а МІКСТ – з лімфоцитозом (55,3%), нейтропенією (57,4%), атиповими мононуклеарами (48,2%) й схильністю до гіпохромної анемії (17,29%).

При біохімічному дослідженні крові ВЕБ мононуклеоз супроводжувався підвищенням рівня трансаміназ (АЛТ $(29,2 \pm 3,88)\%$ та АСТ $(29,2 \pm 3,88)\%$), високим рівнем лужної фосфатази та тимолової проби (48,7% та 82,6% відповідно). При ЦМВ інфекційному мононуклеозі спостерігався високий рівень ЛФ $(54,05 \pm 8,19)\%$ при переважно нормальному рівні білірубину $(97,3 \pm 2,66)\%$ та підвищеному рівні трансаміназ (АЛТ $(29,7 \pm 7,51)\%$ та АСТ $(21,62 \pm 2,83)\%$) на тлі підвищеної тимолової проби $(81,1 \pm 6,44)\%$.

ВГЛ-6 перебігає з підвищенням АЛТ (33,3%), АСТ (25,0%) та тимолової проби (66,67%) при нормальному рівні білірубину (100%) та незначним підвищенням ЛФ (16,67%).

МІКСТ інфекційний мононуклеоз характеризувався максимально високим підвищенням трансаміназ, з переважанням рівня АСТ над АЛТ (45,7% та 37,1% відповідно), помірним збільшенням лужної фосфатази (40,0%) та високим рівнем тимолової проби (77,1%).

Проведення ЕКГ дітям з інфекційним мононуклеозом виявило зміни при ВЕБ у вигляді гіпертрофії обох шлуночків ($2,38 \pm 1,35$)% та ектопічного нижньопредсердного ритму ($5,56 \pm 2,03$)%, $p < 0,05$; інфекційний мононуклеоз ЦМВ етіології характеризувався порушеннями процесів реполяризації - ($40,0 \pm 8,94$)%, $p < 0,05$; МІКСТ етіології - порушеннями процесів реполяризації шлуночків ($23,47 \pm 3,03$)%, коротким інтервалом PQ ($4,59 \pm 1,49$)% та гіпертрофією лівого шлуночка ($4,08 \pm 1,41$)%.

Отримані дані дозволили розрахувати та впровадити математичну модель прогнозування перебігу інфекційного мононуклеозу різної етіології (ВЕБ, ЦМВ, ВГЛ-6, МІКСТ), яка дозволяє на підставі сукупності клінічних та параклінічних ознак передбачити перебіг захворювання.

$$S = \sqrt{\frac{b+(k-1) \times n}{a \times 0,435}} \times 10, \text{ де } b - \text{ кількість балів, } a - \text{ вік пацієнта, } n -$$

тривалість хвороби, k – розрахований коефіцієнт, який залежить від збудника (ВЕБ, ЦМВ, ВГЛ-6, МІКСТ). Отриманий результат оцінювався як легкий перебіг ІМ, якщо відповідав діапазону менше 10 балів, як середньої тяжкості якщо 10 – 30 балів та тяжкому перебігу, якщо більше 30 балів. Ефективність математичної моделі порівняно з ретроспективним контролем становила 71,07%. Запропонована математична модель є універсальною для різних збудників, доступною, легкою у використанні, враховує найбільш характерні клінічні та параклінічні прояви ІМ, та позбавляє від необхідності проведення складних та дорогавартісних досліджень. Крім того її можливо використовувати вже на ранніх етапах захворювання, що дозволяє вчасно та вірно оцінити стан хворого та призначити йому своєчасну адекватну терапію, завдяки цьому скоротити термін перебування хворого у лікарні та попередити ускладнення хвороби.

Отримані пацієнтом за математичною моделлю 30 балів і більше є достовірними критеріями обов'язкового включення до комплексного лікування інфекційного мононуклеозу різної етіології глюкокортикостероїдів за схемою: від 3-х до 5-ти мг/кг на добу за преднізолоном внутрішньовенно двічі на добу (в 10:00 та 18:00), при цьому 2/3 дози вранці та 1/3 ввечері протягом 7-10 діб, $p < 0,05$.

За для підвищення ефективності лікування інфекційного мононуклеозу різної етіології та тяжкості в комплекс терапії 60 дітям різного віку було застосовано медичний препарат гіпорамін, який має протівірусну, протигрибкову та антибактеріальну дію. Результати спостереження свідчать, що включення гіпораміну сприяє зниженню виразності основних клінічних симптомів і скороченню їх тривалості в середньому на 1,5 – 2 дня, $p < 0,05$. Застосування лікарського засобу гіпораміну також зменшує ризик розвитку ускладнення у вигляді синдрому хронічної втоми з 20,0% до 8,33%.

Таким чином, отримані дані дослідження дозволили нам сформулювати наступні висновки:

Найбільш часто на ІМ хворіють діти перших 6-ти років життя ($77,0 \pm 2,1$)%. В той же час, частка дітей першого року життя становила всього ($1,5 \pm 0,6$)%. Кількість хлопчиків, хворих на інфекційний мононуклеоз переважає над кількістю дівчат ($57,3 \pm 2,57$)% та ($42,7 \pm 2,57$)% відповідно, $p < 0,05$. Випадки інфекційного мононуклеозу реєструються протягом всього року: від 2,29% до 8,39% в літній період, з підвищенням захворюваності в осінньо-зимовий період (9,5% – 16,43%). У більшості випадків ($53,75 \pm 2,49$)% хвороба була викликана МІКСТ-інфекцією та вірусом ВЕБ ($34 \pm 2,37$)%, і лише в ($9,25 \pm 1,45$)% – ЦМВ та в ($3 \pm 0,85$)% – ВГЛІ-6.

Виявлені відмінності клінічних проявів перебігу інфекційного мононуклеозу в дітей в залежності від етіологічного чинника. Так ІМ викликаний ВЕБ проявляється гострим початком (79,5%), тривалою помірною інтоксикацією (70,5%), субфебрильною й фебрильною лихоманкою (36,1% та 40,6% відповідно) тривалістю до 7-ми діб (61,03%),

полілімфаденопатією (100)%, тонзилітом (85,8%), гепатомегалією (88,2%), спленомегалією (63,8%), екзантемою (8)%, переважно середньо тяжким перебігом (81,7%), $p < 0,05$. ЦМВ мононуклеоз частіше інших характеризується гострим початком (89,9%), тяжким перебігом (29,8%), високою лихоманкою довше 7-ми днів (56,7%), $p < 0,05$. Найбільш тяжкий перебіг (33,3%), з високою лихоманкою до 14 діб (50%), переважно з екзантемою (33,3%), без тонзиліту (66,6%) характерно для ВГЛ-6, $p < 0,05$. Для МІКСТ інфекційного мононуклеозу частіше притаманні симптоми виразної інтоксикації (79,7%), тяжкий перебіг (29,9%), наявність тонзиліту (92,9%), гепатомегалії (84,1%), спленомегалії (67%), фебрильної лихоманки (37,35%) тривалістю від 3-х до 5-и днів (35,05%), $p < 0,05$.

Також встановлені відмінності в виразності параклінічних проявів перебігу інфекційного мононуклеозу в дітей в залежності від етіологічного чинника. Так ІМ викликаний ВЕБ проявляється лімфоцитозом (62,9%) з моноцитозом (20,5%), $p < 0,05$. Для ЦМВ мононуклеозу більш характерні нейтрофільний лейкоцитоз (73,5%) з атиповими мононуклеарами (64,7%) й гіпохромною анемією (29,7%), $p < 0,05$. Лімфоцитарним лейкоцитозом (66,7%), пришвидшеним ШОЕ (66,75%) та моноцитозом (33,3%) характеризуються прояви ВГЛ-6 ІМ. Для МІКСТ мононуклеозу частіше притаманні лімфоцитоз (55,3%) з нейтропенією (57,4%), атиповими мононуклеарами (48,2%) та гіпохромною анемією (17,29%), $p < 0,05$.

Розроблена математична модель прогнозування перебігу інфекційного мононуклеозу залежно від збудника (ВЕБ, ЦМВ, ВГЛ-6, МІКСТ) на підставі сукупності нарахованих балів відповідно до наявних клінічних та параклінічних ознак та їх тривалості. Математична модель дозволяє передбачити перебіг захворювання (діапазон менше 10 бали відповідає легкому, 10 – 30 балів – середньої тяжкості, більше 30 – тяжкому перебігу). Ефективність математичної моделі порівняно з ретроспективним контролем становила 71,07%. Згідно розрахунків за допомогою математичної моделі,

при отриманні 30 та більше балів є об'єктивним для призначення глюкокортикостероїдів.

Включення в комплекс лікування інфекційного мононуклеозу ВЕБ, ЦМВ, ВГЛ-6, МІКСТ етіології медичного препарату гіпорамін, сприяє зниженню виразності основних клінічних симптомів і скороченню їх тривалості в середньому на 1,5 – 2 дня, $p < 0,05$. Застосування лікарського засобу гіпораміну зменшує ризик появи ускладнення інфекційного мононуклеозу у вигляді синдрому хронічної втоми з 20,0% до 8,33%.

Наукова новизна. Встановлено роль герпесвірусів 4, 5, 6-го типів та їх асоціацій на виникнення та розповсюдження інфекційного мононуклеозу в дітей. Вперше виявлено вплив різних збудників та їх асоціації на виразність та тривалість клініко-параклінічних проявів інфекційного мононуклеозу в дітей. Вперше розроблено універсальну математичну модель для прогнозування тяжкості перебігу інфекційного мононуклеозу різної етіології в дітей. Проведена прогностична оцінка запропонованої математичної моделі задля удосконалення терапії дітей з інфекційним мононуклеозом різної етіології та тяжкості. Так, вперше визначені математичні критерії оцінки тяжкості перебігу ІМ у дітей при яких необхідно призначати глюкокортикостероїди. Доведена ефективність застосування противірусного, протигрибкового, антибактеріального медичного лікарського засобу гіпорамін в комплексному лікуванні інфекційного мононуклеозу в дітей різної етіології та тяжкості перебігу. Так, його застосування знижує виразність основних клінічних симптомів захворювання і скорочує їх тривалість в середньому на 1,5 – 2 дня, а також зменшує ризик появи ускладнення в вигляді синдрому хронічної втоми з 20,0% до 8,33%.

Практичне значення. Отримані дані дозволили розробити універсальну математичну модель прогнозування тяжкості перебігу інфекційного мононуклеозу різної етіології (ВЕБ, ЦМВ, ВГЛ-6 та МІКСТ) в дітей. Універсальністю математичної моделі є можливість прогнозування тяжкості ІМ різної етіології на підставі сукупності основних клініко-

параклінічних показників захворювання, що дає достовірні підстави для визначення терапевтичної тактики. Так, діапазон менше 30 балів відповідає середній тяжкості та не потребує призначення ГКС, більше 30 – тяжкому перебігу інфекційного мононуклеозу та є достовірним критерієм необхідності призначення глюкокортикостероїдів в добовій дозі 3-5 мг/кг за преднізолоном внутрішньовенно (2/3 дози вранці та 1/3 в вечері) протягом 7-10 діб.

Включення в комплекс лікування інфекційного мононуклеозу в дітей, викликаного різної етіології та віку медичного лікарського засобу противірусної, протигрибкової та антибактеріальної дії гіпорамін сприяє пришвидшенню процесу одужання, попереджує розвиток ускладнень у вигляді синдрому хронічної втоми та скорочує строки лікування.

Ключові слова: Інфекційний мононуклеоз, вірус Епштейна-Барр, цитомегаловірус, вірус герпесу 6-го типу, МІКСТ, діти, прогнозування перебігу, лікування, МІКСТ-інфекція

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ НА ТЕМУ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Зарецька, А. В. (Ред.). (2015). *Особливості епідеміології та клініко-лабораторного перебігу інфекційного мононуклеозу у дітей*, Матеріали конференції для молодих вчених. Одеса: ОНМедУ.
2. Харченко, Ю. П., Зарецька, А. В., Слободніченко, Л. М. & Юрченко, І.В. (2015). Особливості клінічного перебігу інфекційного мононуклеозу у дітей залежно від етіології. *Лікарська справа, 1-2*, 162-164 (Дисертантом проведено клінічне спостереження за тематичними хворими, аналіз отриманих результатів, сформульовано висновки).
3. Зарецька, А. В. (Ред.). (2016). *Особливості лабораторних показників та клінічного перебігу інфекційного мононуклеозу у дітей в залежності від етіології*, Матеріали конференції для молодих вчених. Одеса: ОНМедУ.
4. Дубський, О. В. & Зарецька, А. В. (Ред.). (2016). *Епідеміологія та клінічні особливості інфекційного мононуклеозу у дітей*, Матеріали конференції для молодих вчених. Одеса: ОНМедУ. (Дисертантом проведено клінічне спостереження за тематичними хворими, аналіз отриманих результатів, сформульовано висновки).
5. Харченко, Ю. П., Зарецькая, А. В., Юрченко, И. В., Ерёменко, С. А. & Гудзь, В. А. (2016). Клинико-эпидемиологическая характеристика инфекционного мононуклеоза у детей в одесском регионе. *Academic science – problems and achievements VIII. 3*, 38-42 (Дисертантом проведено клінічне спостереження за тематичними хворими, аналіз отриманих результатів, сформульовано висновки).
6. Харченко, Ю. П., Зарецькая, А. В., Гудзь, В. А., Слободниченко, Л. Н. & Целух, В. А. (2017). Влияние этиологического полиморфизма на клинические проявления и терапию инфекционного мононуклеоза у детей. *Современная педиатрия, 3(83)*, 68-74 (Дисертантом проведено клінічне спостереження

за тематичними хворими, здійснено дослідження, статистичну обробку, аналіз та узагальнення отриманих результатів, сформульовано висновки).

7. Бавикіна, Л. С. & Зарецька А. В. (Ред.). (2017). *Особливості клінічного перебігу інфекційного мононуклеозу у дітей в залежності від етіологічного чинника, Матеріали конференції для студентів та молодих вчених*. Одеса: ОНМедУ. (Дисертантом проведено клінічне спостереження за тематичними хворими, аналіз отриманих результатів, сформульовано висновки).

8. Зарецька, А. В. (Ред.). (2017). *Особливості впливу герпесвірусів на клініко-лабораторні показники у дітей з інфекційним мононуклеозом, International research and practice conference Paragraphs in medicine*. Lublin, Republic of Poland:

9. Зарецька, А. В. (Ред.). (2017). *Вплив етіологічного чинника на клініко-лабораторні прояви інфекційного мононуклеозу в дітей*, Матеріали XII конгресу педіатрів України. *Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології*, 11(3), 20-21

10. Зарецька, А. В. (Ред.). (2017). *Епідеміологія та особливості етіологічної структури інфекційного мононуклеозу в дітей*, Матеріали науково-практичної конференції (тринадцяті Марзєєвські читання) Актуальні питання гігієни та екологічної безпеки України, 17. Київ: ДУ «ІГЗ НАМНУ».

11. Харченко, Ю. П., Зарецкая, А. В., Юрченко, И. В. & Лаврюкова, С.Я. (2018). Особенности клинических проявлений инфекционного мононуклеоза микст-этиологии у ребенка 3 лет жизни. *Актуальная инфектология*, 6(1), (Дисертантом проведено клінічне спостереження за тематичними хворими, аналіз отриманих результатів, сформульовано висновки).

12. Зарецкая, А.В. (Ред.). (2018). *Диагностика кардиальных осложнений инфекционного мононуклеоза у детей*, Science and technology of the present time: priority development directions of Ukraine and Poland. Wolomin, Republic of Poland:

13. Зарецька, А.В. (Ред.). (2018). *Вплив етіологічного чинника інфекційного мононуклеозу на функціональний стан печінки у дітей*, Матеріали конференції для молодих вчених. Одеса: ОНМедУ.
14. Зарецкая, А.В. (Ред.). (2018). *Клинико-лабораторная характеристика инфекционного мононуклеоза у детей*, The development of medical sciences: conference Proceedings. Brno, The Czech republic:
15. Зарецька, А.В. (Ред.). (2018). *Вплив герпесвірусів на показники клініко-лабораторних даних у дітей з інфекційним мононуклеозом*, Матеріали міжнародної науково-практичної конференції Одеса: ГО “Південна фундація медицини”.
16. Зарецьк, А.В. (Ред.). (2018). *Стан серцевої діяльності у дітей хворих на інфекційний мононуклеоз герпесвірусної етіології*, *Perspectives of science and education 4th International youth conference*. New York, USA: SLOVO\WORD.
17. Харченко, Ю. П., Зарецкая, А. В., Юрченко, И. В., Мовлянова, Н. В., Слободниченко, Л. Н., Питель, А. А., & Кашинцев, С. В. (2018). Эпидемиологическая и клинико-лабораторная характеристика инфекционного мононуклеоза у детей. *Современная педиатрия*, 4(92), 60-64. (Дисертантом проведено клінічне спостереження за тематичними хворими, здійснено дослідження, статистичну обробку, аналіз та узагальнення отриманих даних, сформульовано висновки).
18. Харченко, Ю. П., Зарецкая, А. В. & Брошков, М. М. (2019). Особенности течения инфекционного мононуклеоза различной этиологии у детей. *Georgian Medical News*, 2(287), 51-56. (Дисертантом проведено клінічне спостереження за тематичними хворими, проведено статистичну обробку, аналіз та узагальнення отриманих даних сформульовано висновки).
19. Харченко, Ю. П., Зарецкая, А. В., Юрченко, И. В. & Пастерначенко, Н.С. (2019). Атипичный тяжелый перебіг інфекційного мононуклеозу змішаної етіології в дитини 3-х років. *Одеський медичний журнал*, 4/5 (174/175), 44-47 (Дисертантом проведено клінічне спостереження за тематичним хворим, аналіз отриманих результатів обстеження, сформульовано висновки).

20. Zaretska, A. (Eds.). (2019). *The influence of the etiology of infectious mononucleosis on clinical manifestation in children, Topical issues of the development of modern science*. Sofia, Bulgaria: Accent
21. Kharchenko, Yu. P., Zaretska, A. V., Yurchenko, I. V., Buyko, O. O., Lavryukova, S. Ya. & Pasternachenko, N. S. (2019). Characteristics of children's infectious mononucleosis of herpes virus etiology. *Одеський медичний журнал*, 6, 56-60. (Дисертантом проведено клінічне спостереження за тематичними хворими, проведено статистичну обробку, аналіз та узагальнення отриманих даних сформульовано висновки).