

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
імені М.І. ПИРОГОВА**

**БОБРУК СВІТЛАНА ВОЛОДИМИРІВНА**

УДК: 616.988.55- 053.2-08:579.262+632.938:616.327.3

**ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ТА УДОСКОНАЛЕННЯ ЛІКУВАННЯ  
ІНФЕКЦІЙНОГО МОНОНУКЛЕОЗУ У ДІТЕЙ З УРАХУВАННЯМ  
МІКРОБІОЦЕНОЗУ ТА МІСЦЕВОГО ІМУНІТЕТУ СЛИЗОВИХ  
ОБОЛОНОК ОРОФАРИНГЕАЛЬНОЇ ЗОНИ**

**14.01.13 – інфекційні хвороби**

**АВТОРЕФЕРАТ  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук**

**Вінниця – 2017**

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Вінницькому національному медичному університеті імені М.І. Пирогова МОЗ України.

**Науковий керівник:** доктор медичних наук, професор

**Незгода Ірина Іванівна,**

Вінницький національний медичний університет  
імені М.І. Пирогова МОЗ України,  
завідувач кафедри дитячих інфекційних хвороб

**Офіційні опоненти:** доктор медичних наук, професор

**Прокопів Олександра Володимирівна,**

Львівський національний медичний університет  
імені Данила Галицького МОЗ України,  
професор кафедри дитячих інфекційних хвороб;

доктор медичних наук, професор

**Матейко Галина Богданівна,**

ДВНЗ «Івано-Франківський  
національний медичний університет» МОЗ України,  
завідувач кафедри дитячих інфекційних хвороб

Захист дисертації відбудеться « 05 » грудня 2017 року о 10<sup>00</sup> годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 05.600.04 при Вінницькому національному медичному університеті імені М.І. Пирогова МОЗ України (21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56).

Із дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова МОЗ України (21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56).

Автореферат розіслано « 02 » листопада 2017 р.

Учений секретар  
спеціалізованої вченої ради  
доктор медичних наук, професор

Н.І. Токарчук

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** В інфекційній патології людини все більшого значення набувають герпесвіруси (Богадельніков І.В., 2016, Feigin Ralph D., 2014, Bowden Raleigh A., 2010). Серед хвороб, збудниками яких вони є, неабияку цікавість викликає інфекційний мононуклеоз (ІМ) (Крамарєв С.О., 2014, Papesch M., 2010, Sitki-Green D.L., 2014). Захворюваність на цю патологію зростає як в усьому світі (Karrera U., 2014, Nadalb D.2014), так і в Україні: протягом останніх 10 років вона збільшилась більше ніж вдвічі (Маврутенков В.В., 2015, Maeda A., 2016) та коливається в межах 9,38-9,56 на 10000 дитячого населення (Харченко Ю. П., 2015).

Інфекційний мононуклеоз (ІМ) часто має атиповий чи субклінічний перебіг, характеризується низкою патогномонічних симптомів, які маніфестують в умовах первинного та вторинного імунодефіциту (Антонова М.В.,2015, Пирогов Н.Н.,2016, Мулдашева А.А.,2015). До останнього часу розвиток ІМ пов'язували виключно з вірусом Епштейна-Барр (EBV). По мірі появи сучасних методів діагностики стало зрозумілим, що ІМ, окрім EBV, може бути викликаний і іншими збудниками, переважно представниками родини герпесвірусів (CMV, HHV6 типу), які зумовлюють особливості специфічної клінічної симптоматики (Разгуляева А.В., 2012). Однак, у 32% випадків причину захворювання встановити не вдається (Михайлова Т.А., 2014).

Для збудників ІМ характерними є багаточисельність шляхів передачі, загальна варіабельність, убіквітарність, висока контагіозність, латентність, низька імуногенність, тропність до нервової та імунної систем, вісцеротропність. Характерною є схильність до розвитку хронічних рецидивуючих запальних процесів (тонзилітів, фарингітів), онкогенність та відносна резистентність до терапії ациклічними нуклеозидами (Викулов Г.Х., 2014, Исаков В.А., 2013). Збудники захворювання характеризуються довічною персистенцією в організмі людини з ризиком реактивації, розвитком лімфопроліферативних та злоякісних захворювань (Возіанова Ж.І., 2010;). Тому і виникла нагальна потреба у вивченні клінічної симптоматики ІМ різної етіології у дітей.

На сьогодні малодослідженим є видовий склад бактеріальної мікрофлори, яка колонізує компрометовану вірусним інфекційним процесом слизову оболонку ротової порожнини. Це ускладнює визначення пріоритетної етіологічної ролі вірусної чи бактеріальної складових у розвитку місцевих патологічних змін. Відсутня інформація щодо чутливості та резистентності цієї мікрофлори до сучасного арсеналу протимікробних засобів (Нікіфорова Т.О., 2010, Дикий О.Б., 2010), тому це питання потребує вивчення. Зміни у системному імунітеті, обумовлені імуносупресією при ІМ, зменшують бар'єрну функцію слизових оболонок ротової порожнини і дають можливість реалізації патогенного потенціалу бактеріальної мікрофлори (Куртасова Л.М., 2010). Однак, стан місцевого імунітету слизової оболонки орофарингеальної зони недостатньо досліджений і потребує ґрунтовного вивчення (Савичук Н.О. та ін., 2010).

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

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри дитячих інфекційних хвороб Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова «Сучасні аспекти етіології, патоморфології, клініки, діагностики та лікування вірусних інфекцій у дітей»(№ державної реєстрації 0109V004521).

**Мета дослідження** - підвищити ефективність лікування хворих на ІМ дітей на основі вивчення особливостей клінічного перебігу, мікробіоценозу і показників імунітету слизової оболонки орофарингеальної зони.

Поставлена мета реалізована шляхом вирішення наступних **завдань**:

- 1) з'ясувати етіологічну структуру ІМ у дітей;
- 2) вивчити особливості клінічної симптоматики сучасного перебігу ІМ у залежності від віку дітей і моно-та асоційованих форм захворювання;
- 3) проаналізувати видовий склад бактеріальної мікрофлори, що колонізує слизову піднебінних мигдаликів у дітей хворих на ІМ, вивчити її чутливість до сучасного арсеналу антибіотиків та антисептиків;
- 4) дослідити показники стану місцевого імунітету слизових орофарингеальної зони у дітей хворих на ІМ;
- 5) з'ясувати кореляційні зв'язки між основними показниками місцевого імунітету слизових орофарингеальної зони у дітей;
- 6) вивчити клінічну ефективність удосконаленої схеми лікування дітей із ІМ з урахуванням мікробіологічних та імунологічних досліджень стану слизових орофарингеальної зони.

*Об'єкт дослідження* - інфекційний мононуклеоз у дітей.

*Предмет дослідження* – клініко-лабораторна характеристика хворих на ІМ, стан імунітету слизових оболонок орофарингеальної зони, бактеріальна мікрофлора слизових оболонок піднебінних мигдаликів та її чутливість до протимікробних засобів, розробка раціональної схеми лікування із застосуванням сучасних антисептиків.

**Методи дослідження** – загальноклінічні (загального аналізу крові, загального аналізу сечі), інструментальні (ультразвукового дослідження органів черевної порожнини), імунологічні (визначення сироваткового Іg А та секреторного Іg А, фактору некрозу пухлин- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ),  $\alpha$ -інтерферону-І та лактоферрину в орофарингеальному секреті), мікробіологічні (бактеріологічний посів виділень із слизової піднебінних мигдаликів), серологічний метод (Іg М CMV, Іg G CMV, Іg М EBV, Іg G EBV, Іg G HHV6 методом ІФА), молекулярно-генетичні (методом ПЛР ДНК EBV, CMV, HHV6 типу у крові), статистичні.

**Наукова новизна одержаних результатів дослідження.** Проведено комплексне дослідження інфекційного мононуклеозу у дітей на сучасному етапі, яке передбачало вивчення клінічних проявів захворювання залежно від етіологічного чинника, віку дітей, бактеріологічних та імунологічних показників; обґрунтовано можливі підходи щодо корекції виявлених порушень та оптимізовано лікування таких хворих, шляхом використання сучасного антисептика.

При вивченні етіологічної структури ІМ у дітей доведено, що окрім EBV захворювання може викликатися CMV та HHV6 типу. Разом з тим встановлено, що ІМ може бути зумовлений не лише одним типом герпесвірусу, а й їх поєднанням.

Встановлено, що серед факторів, які сприяють важкості перебігу ІМ у дітей, є зміни мікробного пейзажу слизових оболонок піднебінних мигдаликів. Дисбіотичні порушення характеризуються збільшенням питомої ваги мікроорганізмів як Гр.(+) (*Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Enterococcus*), так і Гр.(-) (*Alcaligenes*, *Pseudomonas*, *Enterobacter*, *Escherichia*, *Klebsiella*) з високою щільністю колонізації і низькою чутливістю до сучасних антибактеріальних засобів, які найчастіше використовуються при ІМ у дітей, серед них: цефотаксиму, цефуроксиму, азитроміцину та кларитроміцину. Доведено високу чутливість виявленої мікрофлори до сучасного антисептика декаметоксину.

Вперше у дітей різного віку з моно-та асоційованими формами ІМ проведено комплексне дослідження стану місцевого імунітету з визначенням лактоферрину,  $\alpha$ -інтерферону-І, ФНП- $\alpha$ , Ig A та sIg A в орофарингеальному секреті. Встановлено, що одним із критеріїв важкості перебігу ІМ у дітей є підвищення у 5 разів лактоферрину і вдвічі  $\alpha$ -інтерферону-І. Ці рівні залишалися аберантними у хворих після завершення лікування при знижених показниках ФНП- $\alpha$  (1,89 [1,57-2,21] пг/мл) та нормальному рівні Ig A (0,12 [0,06-0,18] г/л) та sIg A (0,27[0,23-0,31]) в ротовій рідині. Визначені показники можуть вказувати на затяжний перебіг захворювання та можливий розвиток хронізації процесу у пацієнтів.

**Практичне значення одержаних результатів дослідження.** Застосування таких сучасних методів діагностики, як ІФА та ПЛР, дає можливість покращити розшифровку етіологічної структури ІМу дітей.

Виявлені на сучасному етапі особливості клінічної симптоматики ІМ у залежності від етіології та віку хворих дітей дають можливість практичним лікарям вчасно встановити діагноз ІМ та призначати адекватне лікування.

За допомогою проведеного моніторингу чутливості виділеної бактеріальної мікрофлори зі слизової піднебінних мигдаликів до антибактеріальних препаратів стало можливим в лікуванні хворих на ІМ, у яких має місце тонзиліт із встановленим бактеріальним чинником, призначати раціональні антибіотики, а виявлені зміни показників місцевого імунітету дають змогу прогнозувати перебіг хвороби та доцільність реабілітації дітей, які перенесли ІМ, з метою запобігання повторних випадків захворювання.

Отримані клінічні докази ефективності декаметоксину у лікуванні хворих на ІМ дозволили вдосконалити їх патогенетичну терапію, що підтверджено деклараційним патентом України (№69854 UA, МПК А61К 31/14; заявник та патентовласник ВНМУ ім. М.І. Пирогова – заявл. 30.11.2011; опубл. 10.05.2012, Бюл. №9 Ковальчук В.П., Палій Г.К., Гріжимальська К.Ю., Андрушкова О.О., Фоміна Н.С., Бобрук С.В., Трет'яков М.С., Палій Д.В.).

Шляхом упровадження в медичну практику зазначеного антисептика вдалося зменшити тривалість таких симптомів захворювання, як гіпертермії, проявів тонзиліту, а також скоротити тривалість застосування симптоматичних засобів та перебування у стаціонарі хворих на ІМ.

**Впровадження результатів дослідження в практику.** Результати дослідження впроваджено в практику Вінницької обласної клінічної дитячої інфекційної лікарні, Житомирської обласної дитячої клінічної лікарні, Коростишівської, Андрушівської та Любарської центральних районних лікарень. Отримані дані використовуються у навчальному процесі Вінницького

національного медичного університету ім. М.І.Пирогова на кафедрі дитячих інфекційних хвороб.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням автора. Дисертантом визначено напрямки наукового дослідження, сформульовано мету та завдання дослідження, окреслено обсяг лабораторного обстеження. Здійснено аналітичний огляд літератури, патентний пошук за темою дисертації, розроблено та заповнено карти обстеження дітей хворих на ІМ. Особисто проведено клінічну частину роботи, яка передбачала детальний збір анамнезу, повний клінічний огляд, комплексне обстеження і лікування хворих. Також здійснено забір та підготовку клінічного матеріалу для запланованих досліджень: мазків з слизової піднебінних мигдаликів для бактеріологічного та орофарингеального секрету з метою проведення імунологічного дослідження. Мікробіологічне дослідження проводилося на базі акредитованої мікробіологічної лабораторії кафедри мікробіології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова. Орофарингеальний секрет досліджувався в лабораторії патофізіології та імунології при інституті отоларингології м. Київ. Автором створено базу даних, здійснено обробку результатів дослідження, їх логічний та статистичний аналіз, написано всі розділи дисертації, спільно з науковим керівником сформульовано та обґрунтовано висновки і практичні рекомендації. Здобувачем оформлено дисертацію та автореферат. Усі розділи дисертації висвітлено у фахових журналах, рекомендованих ДАК України.

**Апробація результатів дисертації.** Матеріали дисертації доповідалися та обговорювалися на науково-практичній конференції за участю міжнародних спеціалістів «Актуальні питання стратегії, тактики застосування та дослідження антибіотиків, антисептиків, дезінфектантів» (м. Вінниця, 2012р., 2016р.), на XIII з'їзді товариства мікробіологів України ім. С.М. Виноградського (Ялта, 2013 р.).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 11 наукових робіт: 4 статті у виданнях, що входять до переліку наукових фахових видань України, з них 1 – одноосібна; 1 стаття – у зарубіжному фаховому виданні, 5 наукових праць надруковано в збірниках матеріалів науково-практичних конференцій та з'їздів. Отримано 1 деклараційний патент України на корисну модель.

**Структура та обсяг роботи.** Дисертація викладена на 183 сторінках друкованого тексту, складається із вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, із них 101 кирилицею та 34 латиницею. Робота ілюстрована 53 таблицями та 19 рисунками.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріали та методи дослідження.** Для досягнення мети та вирішення поставлених завдань нами комплексно було обстежено 110 дітей, хворих на ІМ, віком від 1 до 17 років, які знаходились на стаціонарному лікуванні у Вінницькій обласній клінічній дитячій інфекційній лікарні (ВОКДІЛ) протягом 2012–2014 років та 75 практично здорових дітей. Верифікацію діагнозу ІМ здійснювали згідно Наказу МОЗ України [№ 354 від 9.07.2004 року «Про

затвердження протоколів діагностики та лікування інфекційних хвороб у дітей»]. Для підтвердження діагнозу ІМ використовували специфічні дослідження, серед яких: ІФА та ПЛР. Забір крові всім хворим здійснювали в 1-3 добу з моменту госпіталізації та визначали імуноглобуліни до: EBV (Ig M VCA, Ig G EA, Ig G VCA, Ig G EBNA), CMV (Ig M, та Ig G), HHV6 типу (Ig G) за допомогою ІФА (Bio Plex 2200, з використанням тест-системи Bio Rad (США) та метод ELISA на аналізаторі EUROIMMUN Analyzer I з використанням тест-систем EUROIMMUN) на базі лабораторії «Synevo» м. Вінниця. Кількість копій ДНК в сироватці крові визначали методом ПЛР (аналізатор аплікатор «Герцек», із аналітичною чутливістю від 200 копій у мл для CMV, від 600 копій у мл для EBV та HHV 6 типу з застосуванням тест-систем «ДНК-технологія», Росія). У всіх хворих на ІМ підтверджено етіологічну значимість герпесвірусів.

Для визначення ролі умовно-патогенної мікрофлори в розвитку запального процесу мигдаликів усім дітям, які знаходилися під спостереженням, проводили дослідження мікробного пейзажу слизових піднебінних мигдаликів у першу добу госпіталізації та в динаміці на 14 добу (на базі акредитованої бактеріологічної лабораторії кафедри мікробіології ВНМУ ім.М.І. Пирогова). Посіви зі слизової піднебінних мигдаликів проводили кількісним методом на 5% кров'яний м'ясо-пептонний агар та щільне середовище Сабуро. Ідентифікацію виділених культур факультативно-аеробних бактерій проводили за сукупністю морфологічних, культуральних та біохімічних ознак із використанням тест-систем виробництва PLIVA – Lachema a. s. (Чеська республіка). Проведено визначення чутливості виділених культур мікроорганізмів до найбільш широко використовуваних антибактеріальних препаратів (оксациліну, цефазоліну, цефуросиму, цефтриаксону, цефотаксиму, цефепіму, ванкоміцину, кларитроміцину та азитроміцину). Для цього використовували диско-дифузійний метод (у відповідності до методичних рекомендацій МВ 9.9.5-143-2007 Державної санітарно-епідеміологічної служби, затверджених наказом №167 МОЗ України від 05.04 2007 р).

З метою дослідження стану місцевого імунітету слизових оболонок ротової порожнини визначали імуноглобулін А, лактоферрин,  $\alpha$ -інтерферон-I, секреторний імуноглобулін А та фактор некрозу пухлин- $\alpha$  в орофарингеальному секреті. Кількісне визначення Ig A та sIg A проводили методом радіальної імунодифузії в гелі за методикою Манчіні, використовуючи реактиви «И-ГА Иммунология» (Москва, РФ). Для визначення лактоферрину,  $\alpha$ -інтерферону-I та фактору некрозу пухлин- $\alpha$  застосовували імуноферментний метод (ІФА, ELISA, «ВЕКТОР-БЕСТ», РФ, твердофазного ІФА, аналізатор StatFax 2100, США). Дослідження проводилося на базі лабораторії патофізіології та імунології інституту отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка АМН України, м. Київ.

Залежно від лікувальної тактики, діти з ІМ були розподілені на дві групи: перша, група порівняння (n=55 дітей), яка при госпіталізації до стаціонару отримували базову терапію, відповідно до протоколів лікування. Друга, основна група (n=55 дітей), отримувала, крім базової терапії, запропонований нами антисептик на основі декаметоксину ([1,10-Декаметилен-біс(N,N-диметилментоксікарбоніл-метил)амонідихлорид])(виробник: ТОВ «Юрія-

Фарм» Україна; реєстраційний номер № UA/5364/01/01 від 22.12.2016. Наказ № 1391 від 22.12.2016). Препарат діти отримували методом зрошення слизових оболонок ротової порожнини тричі на день у проміжках між прийомами їжі з першої доби госпіталізації. Дозування здійснювали згідно інструкції: дітям, віком до 3 років по 1 мл (одне зрошення, еквівалентне 0,2 мг декаметоксину), старші 3 років по 2 мл (по 2 дози, що відповідає 0,4 мг декаметоксину). Курс лікування становив від 5 до 7 днів. Лікування препаратом відміняли через 2 доби після зникнення ознак запалення мигдаликів.

Статистична обробка отриманих результатів здійснювалась за допомогою програм IBMSPSS Statistics версія 12 (20) (ліцензійний номер № 9593869). Визначалась середня величина (M), її помилка (m). При якісних ознаках розраховували частоту прояву (%) та її стандартну помилку (%m). Достовірність різниці значень між незалежними кількісними величинами при правильному розподілі визначали за допомогою критерію Ст'юдента для незалежних величин, а для даних, що представлені у відсотках – точний метод Фішера. Достовірними вважали значення  $P < 0,05$ . Для визначення сили та напрямку зв'язку між показниками в досліджуваних групах застосовували кореляційний аналіз (при параметричному розподілі даних – парну кореляцію Пірсона, а при непараметричному розподілі ознак – рангову кореляцію Спірмена).

**Результати досліджень та їх обговорення.** Під спостереженням знаходилось 110 дітей, хворих на ІМ у віці від 1 до 17 років. Переважна кількість хворих 52 (47,3%) були діти віком від 3 до 6 років, 31 дитина (28,2%) – перших трьох років, та лише 27 хворих (24,5%) складала діти віком від 6 до 17 років. У 100% випадків перебіг хвороби був з середнім ступенем важкості. Серед обстежених пацієнтів моноформа мала місце у 80,9% (89 дітей), у 19,1% – це були асоційовані форми ІМ. Серед дітей, які мали моноформу EBV виділений у 47 хворих (42,7%), у 29 дітей (26,4% випадків) етіологічним чинником виступав CMV, та у 13 дітей (11,8%) виділявся герпес 6 типу (HHV6). Проаналізувавши асоційовані форми, нами встановлено, що у 12 дітей (11,0%) ІМ обумовлений асоціацією вірусів EBV та HHV6, а у 9 дітей (8,2%) EBV поєднувався з CMV. Отже, в переважній більшості випадків етіологічним чинником ІМ виступав EBV.

Частота виділення EBV була неоднаковою серед дітей різних вікових груп. Так, серед най молодшої категорії дітей, віком від 1 до 3 років, він виділений у 42,5%. Цей показник є достовірно вищим ( $p < 0,05$ ) за частоту виділення CMV (27,6% хворих) та HHV6 типу (23,1%) у цій віковій категорії. Варто зазначити, що у дітей віком від 3 до 6 років етіологічним чинником ІМ у 62,1% виступає CMV. Цей показник достовірно вищий від частоти виділення EBV (32,6%). Таким чином EBV частіше виділявся у дітей перших трьох років життя, а CMV та HHV6 ІМ у дітей віку від 3 до 6 років. У дітей віком від 6 до 17 років EBV визначався в дещо меншому відсотку – у 21,3% випадків, що є достовірно вищим за показники виділення CMV (10,3%).

У більшості хворих із моноформою (87,6%) захворювання розпочиналося гостро, з яскравими клінічними проявами, які з'являлися з першого дня хвороби, і лише у 11 дітей (12,4%) спостерігали поступовий розвиток клінічної симптоматики. При асоційованій формі ІМ у переважній більшості хворих



початок захворювання був поступовим (61,9%), що достовірно вище, ніж при моноформі (87,6%) ( $p < 0,05$ ).

Одним із перших симптомів ІМ було підвищення температури тіла, яке спостерігалось у 95,5% дітей із моноформою та у 85,7% хворих із асоційованою формою. Серед дітей, які знаходилися під спостереженням, катаральний синдром (гранульозний фарингіт: гіперемія задньої стінки глотки, язичка, дужок; утруднене носове дихання, серозні виділення із носа) достовірно частіше зустрічався у дітей з асоціацією вірусів (80,9%) у порівнянні з моноформою (50,5%). Він проявлявся у 20% гранульозним фарингітом, 67% дітей мали утруднене носове дихання, у 13% обстежених спостерігалися серозні виділення з носа.

Одним із основних симптомів ІМ був тонзиліт. Мигдалики у всіх обстежених дітей, були гіпертрофовані та гіперимовані. У 70 хворих із моноформою (78,7%) на мигдаликах спостерігали жовто-білого кольору нашарування, які легко знімалися шпательом, не залишаючи по собі слідів. У хворих із асоційованою етіологією ІМ нашарування зустрічалися у 20 дітей (95,2%). Найбільш виражені зміни зі сторони мигдаликів виявлені у хворих із ІМ, обумовленим CMV. Так, лакунарний тонзиліт зустрічався у таких дітей достовірно частіше (у 69,0%) у порівнянні з хворими з EBV (44,7%). У цієї категорії хворих спостерігалася найменша кількість дітей із катаральним тонзилітом – 7,0% у порівнянні з дітьми, які мали ІМ іншої етіології (EBV – 19,1%, HHV6 – 61,5%).

Гепатолієнальний синдром проявлявся у дітей з моноформою збільшенням печінки у 82,0% та спленомегалією у 100,0%. Подібна тенденція спостерігалася у дітей із асоційованою формою ІМ (71,4%, та 95,2% відповідно).

У достовірно більшій кількості дітей із моноформою (72,1%) спостерігали явища інтоксикації упродовж від 3 до 6 діб, у порівнянні з хворими, які мали асоційовану форму (15,0%) ( $p < 0,01$ ). Разом із тим, достовірно довше (більше 6 днів) інтоксикацію мали діти з асоційованою формою (85,0% дітей) у порівнянні з моноформою (15,2%). Враховуючи вище зазначене, тривалість інтоксикаційного синдрому у дітей з моноформою була достовірно коротшою ( $4,16 \pm 0,15$ ) у порівнянні з дітьми, які мали асоційовану форму ІМ ( $7,18 \pm 0,32$ ) ( $p < 0,05$ ).

Типовою ознакою початкового періоду захворювання є температурна реакція. У переважній більшості хворих із моноформою температура тіла коливалася у межах субфебрильних та фебрильних цифр. Разом із тим, слід відмітити, що серед обстежених зустрічалися діти, які мали нормальні показники температури. Найбільше таких виявилось з HHV6 (23,1%). Температуру в межах  $37,0-38,0^{\circ}\text{C}$  мали 31,9% дітей з EBV, та 61,5% з HHV6. Найбільше дітей з субфебрильною температурою виявилось серед хворих з CMV – 75,9%. Фебрильна температура тіла достовірно частіше мала місце у 68,1% дітей з EBV у порівнянні з хворими з CMV (20,7%), і з HHV6 (15,4%).

Варто відмітити, що найлегше перебігав тонзиліт у дітей з ІМ викликаним HHV6. Серед цих дітей достовірно було більше хворих (61,5%) із катаральним тонзилітом, в порівнянні з дітьми, які мали EBV (19,1%,  $p < 0,05$ ) та CMV (7,0%,  $p < 0,01$ ).

У обстежуваних хворих на ІМ, крім тонзиліту виявлено гіпертрофію піднебінних мигдаликів. Найбільшого ступеня (ІІІ) вона набула у 21,3% дітей із EBV. Цей відсоток дітей достовірно вищий, ніж відсоток хворих з CMV (17,2%) та HHV6 типу (7,7%) ( $p < 0,05$ ). Навпаки, мінімальні зміни з боку мигдаликів (гіпертрофія І ступеня) виявлені у хворих на ІМ, обумовлений HHV6. Саме у цих хворих виявлено найбільше дітей з І ступенем гіпертрофії мигдаликів (69,2%), на відміну від хворих, які мали EBV (27,7%) ( $p < 0,05$ ).

Одним із провідних симптомів ІМ є генералізована лімфаденопатія. У всіх дітей спостерігали збільшення тих чи інших груп лімфатичних вузлів. При пальпації вони були помірно болючі, еластичні, рухливі, не спаяні між собою та з прилеглими тканинами.

Важливим симптомом, крім попередніх, при ІМ є збільшення паренхіматозних органів, а саме печінки та селезінки. Слід зазначити, що достовірно ( $p < 0,05$ ) найбільший відсоток склали діти з EBV (51,0%), які мали максимальне збільшення печінки (до 6 см з-під краю реберної дуги), тоді як у переважної більшості хворих з CMV (69,0%) печінка була збільшена до 1 см, а діти з HHV6 типу у 61,3% випадків мали нормальні розміри печінки.

Зовсім протилежна картина спостерігалася при визначенні розмірів селезінки у дітей з моноформою. Так, максимальне її збільшення (до 1,5 см з-під краю реберної дуги) мало найбільше дітей з HHV6 типу (76,9%) та з CMV (72,4%). Серед дітей, які мали EBV найбільшу кількість склали хворі (46,8%), у яких селезінка виступала з-під краю реберної дуги на 1 см. Отже, при EBV етіології ІМ у переважної більшості дітей збільшується печінка та незначно селезінка, тоді як для CMV та HHV6 характерно навпаки збільшення селезінки.

З'ясувавши особливості клінічної симптоматики у хворих на ІМ в залежності від віку, встановлено, що діти перших трьох років життя з EBV у 75,0% випадках мали високі показники температури тіла з переважно (у 85,0%) лакунарним тонзилітом та значним збільшенням селезінки порівняно із збільшенням печінки. Тоді як у хворих з CMV та HHV6 типу переважали субфебрильні показники температури (у 62,5% та 66,7% відповідно), а зміни з боку мигдаликів характеризувалися катаральним тонзилітом (у 100%). У віковій категорії дітей від 3 до 6 років також зберігається тенденція у 73,3% хворих з EBV до фебрильних температурних показників, а тонзиліт у 66,7% дітей був фолікулярним. Слід зауважити, що збільшення печінки спостерігали на фоні значного збільшення селезінки у всіх дітей цієї вікової категорії. У дітей віком від 6 до 17 років ІМ характеризувався менш вираженою клінічною симптоматикою, з перевагою субфебрильної температури тіла (54,4%), катаральною формою тонзиліту (53,8%), І ступенем гіпертрофії мигдаликів (61,1%) та в переважної більшості дітей не враженою печінкою (66,7%).

При вивченні клінічної симптоматики асоційованих форм ІМ слід зазначити, що перебіг захворювання відрізнявся від моноформи важкістю інтоксикаційного синдрому та тривалістю клінічної маніфестації. Діти з асоційованою формою температурили вище, маючи у 85,7% фебрильні показники тоді як у дітей з моноформою найвища температура мала місце у 50,6% ( $p < 0,01$ ). Достовірно з більшою частотою у дітей з декількома виділеними збудниками визначалася лакунарна форма тонзиліту (у 81,0% дітей), порівнюючи з хворими на моноформу (49,4%) ( $p < 0,05$ ). Важкість

перебігу асоційованої форми ІМ також пояснюється значним відсотком дітей (76,2%) із ІІІ ступенем гіпертрофії, при якій піднебінні мигдалики, торкаючись один одного, закривали просвіт дихальним шляхам, тоді як при моноформі у переважній більшості (45,0%) діти мали І ступінь. Слід зауважити, що у 85,7% дітей із асоційованими формами ІМ були збільшені лімфатичні вузли.

Аналізуючи гепатолієнальний синдром, слід зазначити, що максимальне збільшення печінки спостерігали у 32,6% дітей з моноформою ІМ, та у 47,6% дітей, які мали асоційовані форми. Подібна тенденція спостерігається і при оцінці спленомегалії, коли кількість дітей із максимальним збільшенням селезінки при асоційованій формі в 2 рази більше ніж таких при моноформі (85,7% та 43,8% відповідно,  $p < 0,01$ ).

У переважної кількості хворих (58,1%) мав місце лейкоцитоз із абсолютним чи відносним лімфоцитозом. Характерною ознакою ІМ є поява в периферійній крові хворих дітей атипових мононуклеарів, які були виявлені у 87 дітей (79,0%), хворих на ІМ. Їх кількість у крові коливалася від 10% до 40%. Так, від 10 до 20% атипових мононуклеарів в аналізі спостерігалось у 43 із 87 дітей (49,4%), від 20 до 30% – у 31 дітей (35,6%), від 30 до 40% – у 13 дітей (15,0%).

Видовий склад мікробіоценозу слизової оболонки піднебінних мигдаликів у дітей хворих на ІМ показав перевагу грампозитивної (Гр.+) кокової мікрофлори, представленої  $\beta$ -гемолітичними стрептококами, а саме - *Str. pyogenes*, які виділялися з слизової піднебінних мигдаликів у 95,5% (105 хворих) (табл. 1). При цьому щільність колонізації цих бактерій у основній групі була в 3 рази вищою ніж у групі контролю ( $4,35 \pm 0,19$ ) Іг КУО/мл та ( $1,38 \pm 0,06$ ) Іг КУО/мл відповідно.

Таблиця 1

**Видовий склад мікробіоценозу слизових оболонок піднебінних мигдаликів у хворих на ІМ та здорових дітей**

Мікроорганізми	Основна група, n=110			Контрольна група, n=75		
	абс.	(%)	Кількість колоній, Іг КУО/мл	абс.	(%)	Кількість колоній, Іг КУО/мл
<i>Str.pyogenes</i>	105	95,5	$4,35 \pm 0,19$	75	100,0	$1,38 \pm 0,06$
<i>S.aureus</i>	32*	29,1	$4,67 \pm 0,56$	9	12,0	$2,25 \pm 0,12$
<i>S.epidermidis</i>	61*	55,4	$4,39 \pm 0,17$	29	38,6	$2,15 \pm 0,07$
<i>Enterococcuspp.</i>	21*	19,1	$4,47 \pm 0,32$	6	8,0	$2,11 \pm 0,58$
<i>P.aeruginosa</i>	7	6,7	$4,56 \pm 0,28$	-	-	-
<i>Alcaligenesspp.</i>	3	2,7	$4,42 \pm 0,31$	-	-	-
<i>E.coli</i>	15*	13,6	$3,43 \pm 0,13$	2	2,7	$1,30 \pm 0,12$
<i>Enterobacterspp.</i>	16*	14,5	$3,48 \pm 0,23$	2	2,7	$1,50 \pm 0,28$
<i>K.pneumoniae</i>	18*	16,4	$3,52 \pm 0,09$	4	5,3	$1,60 \pm 0,56$
<i>C.albicans</i>	43*	39,1	$4,25 \pm 0,35$	14	18,7	$2,0 \pm 0,28$
<i>Усьогоштамів</i>	321			141		

Примітка: «\*» – статистично достовірна різниця між показниками; «-» відсутність штаму.

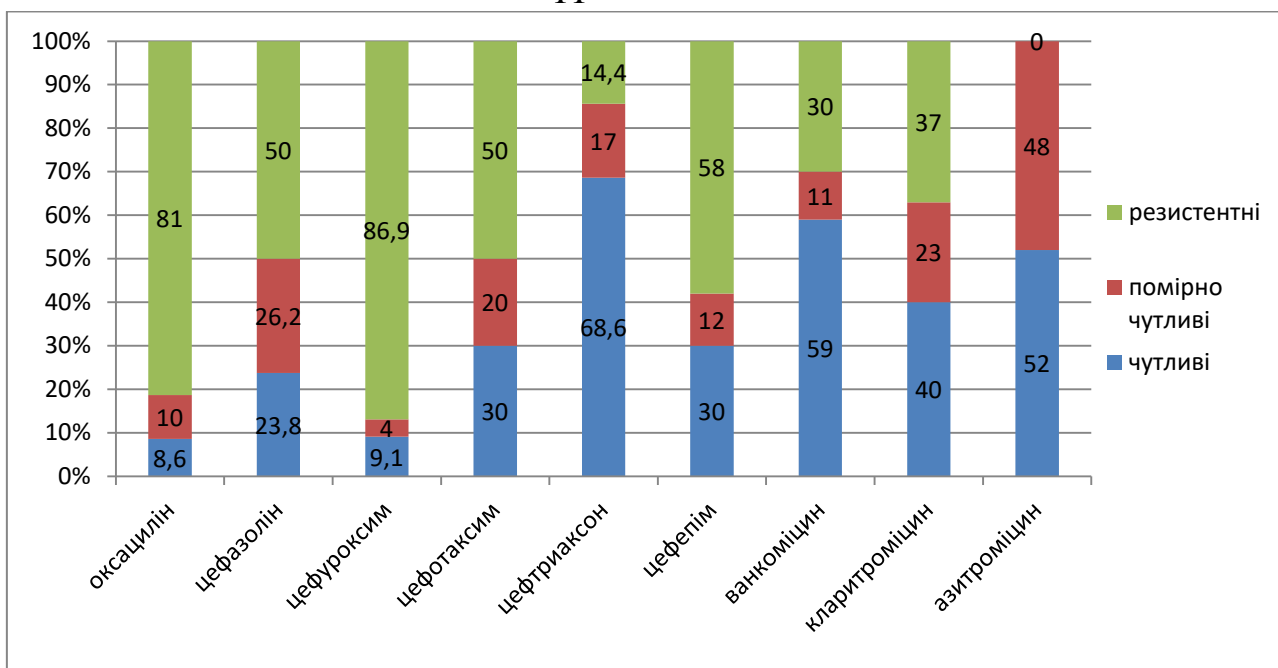
Друге місце по частоті зустрічання серед Гр.(+) флори займають стафілококи, які виділені у 93 хворих (84,5%). З них, у 61 дитини (55,4%) стафілококи були представлені у вигляді *S.epidermidis* зі щільністю колонізації в основній групі ( $4,39 \pm 0,17$ ) Іг КУО/мл, що вдвічі вище, ніж у здорових дітей

( $2,15 \pm 0,07$ ) Іg КУО/мл. У решти 32 дітей (29,1%) основної групи виділявся *S.aureus*, агресивна дія якого і висока резистентність давно доведені. Варто зауважити, що як і частота його виділення, так і щільність ( $4,67 \pm 0,56$ ) ІgКУО/мл були значно вищими в порівнянні з контрольною групою ( $2,25 \pm 0,12$ ) Іg КУО/мл. Ентерококи в основній групі виділялися у 19,1% (21 дитини). Це достовірно вищий показник ( $p < 0,05$ ) частоти виділення ентерококів, ніж у здорових дітей (8,0%).

Решта Гр.(-) флори представлена паличками: *E.coli*, *Enterobacter spp.* та *K.pneumoniae*. *E.coli* зі щільністю колонізації ( $3,43 \pm 0,13$ ) Іg КУО/мл зустрічалася у 13,6 % (15 дітей), що достовірно частіше ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з контрольною групою - 2,7% (2 дітей) із популяційним рівнем ( $1,3 \pm 0,12$ ) Іg КУО/мл відповідно. Достовірно частіше ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з контрольною групою зустрічався і *Enterobacter spp.* ( $3,48 \pm 0,23$ ) Іg КУО/мл, який мав місце у 14,5% (16 дітей) в основній групі і ( $1,5 \pm 0,28$ ) Іg КУО/мл, у 2,7% (2 дітей) контрольної групи. З більшою частотою ( $p < 0,05$ ) в порівнянні з контрольною групою здорових дітей зустрічалася *K.pneumoniae*: ( $3,52 \pm 0,09$ ) Іg КУО/мл у 18 хворих дітей (16,4%) та ( $1,6 \pm 0,56$ ) Іg КУО/мл у 4 (5,3%) здорових дітей.

Привертає увагу частота виділення дріжджоподібних грибів, які були представлені *S.albicans*: у 37,3% (41 дитина) із 110 хворих дітей та 18,7% (14 дітей) із 75 здорових дітей. Щільність колонізації слизової оболонки грибами у основній групі ( $4,25 \pm 0,35$ ) Іg КУО/мл була вдвічі вищою за показники в групі контролю ( $2,0 \pm 0,28$ ) Іg КУО/мл.

*Характеристика чутливості виділеної мікрофлори до антибіотиків.* До оксациліну виявились чутливими лише 8,6% виділених штамів стрептококів, тоді як 81% мікроорганізмів узагалі були резистентними до цього антибіотика. До цефалоспорино I покоління цефазоліну 50% досліджених штамів були резистентними і тільки 23,8% штамів виявляли високий рівень чутливості. Ще нижчим був рівень чутливості до цефалоспорино II покоління цефуроксиму: сумарна питома вага чутливих і помірно чутливих штамів у загальній кількості була не більше 15,1%. Найкраща чутливість стрептококів виявилася до цефалоспоринів III покоління. До цефтриаксону високочутливими були 68,6% стрептококів і ще 17% штамів виявляли помірну чутливість, тоді як до цефотаксиму показник високочутливих штамів був у 2 рази меншим і складав лише 30,0%. Слід зазначити, що у 69,0% хворих на ІМ, які знаходилися під спостереженням, у комплексному лікуванні антибіотикотерапія проводилась саме цефотаксимом, який виявився мало ефективним при стрептококовій інфекції. Досить не передбаченою виявилася низька чутливість стрептококів до цефалоспорино IV покоління –цефепіму. Високий рівень чутливості виявляли лише 30,0% збудників, тоді як 58,0% виділених штамів були резистентними до цефепіму. До кларитроміцину високочутливими виявилось 40,0% мікроорганізмів, а до азитроміцину – 52,0% штамів. Помірна чутливість також була вищою до азитроміцину ніж до кларитроміцину (48,% та 23,% відповідно).



**Рис.1. Чутливість *Str. pyogenes* виділеного із слизової піднебінних мигдаликів хворих на ІМ дітей до антибіотиків**

На відміну від стрептококів, стафілококи проявили кращу чутливість до оксациліну. Високочутливими виявилось 78% штамів, помірно чутливими 7,5%, а питома вага оксацилінрезистентних стафілококів у загальній кількості була невисокою (14,5%). Деяко кращою виявилася й чутливість стафілококів до цефалоспоринів I та II поколінь: до цефазоліну 54% штамів були високочутливими, 8% – помірно чутливими, 38% – резистентними. Високу чутливість доцефуросиму виявляли 53% стафілококів. До цефотаксиму високочутливими виявились 18% стафілококів та 30% стрептококів. Разом з тим, 67,0% стафілококів проявили високу чутливість до цефтриаксону.

Високим виявився відсоток резистентних стафілококів до резервного антибіотика цефепіму – 98,0%. Серед виділених штамів стафілококів високу чутливість до ванкоміцину виявляли лише 27,0%. Значна частина штамів (58,0%) виявились помірно чутливими до цього антибіотика. Аналізуючи результати чутливості до макролідів, слід зазначити, що близько 20% штамів стафілококів виявляли помірний рівень чутливості до цих антибіотиків.

У дітей хворих на ІМ штами *Gr.(-)* бактерій були представлені *P.aeruginosa*, *Alkaligenes*, *E.coli*, *Enterobacter spp.* та *K.pneumoniae*. Ця мікрофлора виділялася у меншій кількості дітей в порівнянні з коковою флорою, але вона характеризувалася більшою антибіотикорезистентністю.

*P.aeruginosa* та *Alkaligenes* однаково проявляли високу чутливість до цефепіму, (54%, та 57% відповідно) та до ванкоміцину (62,5% та 59,3% відповідно). Слід відмітити, що абсолютно не чутливі ці мікроорганізми до макролідів

При вивченні антибіотикограми ешерихій, ентеробактерій та клебсієли встановлено абсолютну їх резистентність до макролідів і високий відсоток резистентних штамів до оксациліну. До цефуросиму та цефазоліну виявляли помірну чутливість. Високочутливими є ці мікроорганізми до цефепіму та ванкоміцину і помірно чутливими до цефтриаксону.

Для визначення мінімальної бактерицидної концентрації антисептика (МБцК), при якій відбувається загибель збудника *in vitro*, проведено кількісне визначення чутливості виділених штамів мікроорганізмів до місцевих орасептиків (цетилпіридинію хлориду, біглюконату хлоргексидину, фуразидину та декаметоксину) методом послідовних серійних розведень в бульйоні.

У відношенні кокової мікрофлори найвищий рівень протимікробної активності виявили декаметоксин і цетилпіридинію хлорид. Необхідно найменшої кількості цих лікарських засобів, щоб досягти бактерицидного ефекту. Так, для стрептококів мінімальна бактерицидна концентрація (МБцК) цих препаратів становила  $3,2 \pm 0,7$  мкг/мл та  $4,9 \pm 0,8$  мкг/мл відповідно. Для знищення цього виду мікроорганізмів необхідні були концентрації хлоргексидину і фуразидину у 5-8 разів вищі ( $28,5 \pm 1,7$  мкг/мл та  $17,7 \pm 1,2$  мкг/мл відповідно). Схожі закономірності встановлено у відношенні стафілококів та ентерококів, при цьому МБцК декаметоксину для стафілококів майже удвічі менша, ніж цетилпіридинію хлориду, тобто загибель штамів стафілококів досягалася при МБцК  $8,1 \pm 0,9$  мкг/мл цетилпіридинію та  $4,3 \pm 0,8$  мкг/мл декаметоксину. Для ентерококів ці концентрації були  $5,6 \pm 1,2$  мкг/мл та  $4,2 \pm 1,1$  мкг/мл відповідно. Високими виявилися МБцК біглюконату та фуразидину для кокових культур.

Таблиця 2

**Чутливість мікрофлори, виділеної з слизової оболонки піднебінних мигдаликів ухворих на ІМ до антисептиків**

Вид мікроорганізмів (кількість штамів)	Антисептичні засоби			
	Н- цетилпіридинію хлорид	Біглюконат хлоргексидин	Фуразидин	Декаметок- син
	Мінімальна бактерицидна концентрація (М $\pm$ m) (мкг/мл)			
Str.pyogenes (105)	$4,9 \pm 0,8$	$28,5 \pm 1,7$	$17,7 \pm 1,2$	$3,2 \pm 0,7$
Staphylococcus spp.(93)	$8,1 \pm 0,9$	$9,7 \pm 1,1$	$19,3 \pm 1,4$	$4,3 \pm 0,8$
Enterococcus spp. (21)	$5,6 \pm 1,2$	$31,4 \pm 2,5$	$33,5 \pm 2,9$	$4,2 \pm 1,1$
K.pneumoniae (18)	$48,7 \pm 7,9$	$47,6 \pm 7,8$	$140,1 \pm 25,2$	$41,3 \pm 7,3$
E.coli (15)	$36,7 \pm 6,2$	$16,9 \pm 3,4$	$18,4 \pm 3,3$	$17,8 \pm 3,7$
Enterobacter spp. (16)	$121,4 \pm 22,3$	$29,2 \pm 2,7$	$24,2 \pm 2,4$	$26,8 \pm 2,6$
P.aeruginosa (7)	>500	$79,4 \pm 10,5$	>500	$116,5 \pm 14,7$
Alcalygenes spp.(3)	$289,1 \pm 47,6$	$87,5 \pm 21,4$	>500	$24,7 \pm 8,4$
C.albicans (43)	$29,2 \pm 2,4$	$64,7 \pm 5,1$	>500	$28,4 \pm 2,2$

Із числа Гр.(-) бактерій найвищим рівнем чутливості до антисептиків характеризувались ешерихії. Для них МБцК біглюконату хлоргексидину, декаметоксину та фуразидину не досягала 20 мкг/мл і лише цетилпіридиній чинив згубний вплив у концентрації приблизно у 2 рази вищій. Клебсієли приблизно однаково стійкі до декаметоксину, хлоргексидину та цетилпіридинію і витримували вплив майже у 3 рази вищих концентрацій фуразидину. Enterobacter проявляв однаково високий рівень чутливості до фуразидину, декаметоксину та біглюконату хлоргексидину, виявляючи відносну стійкість до цетилпіридинію хлориду.

Неферментуючі Гр.(-) бактерії за значенням показника МБцК характеризувались найвищим рівнем стійкості до всіх досліджених антисептиків.

**Визначення показників місцевого імунітету в ротовому секреті у дітей із моно- та асоційованими формами ІМ, а також у залежності від віку.**

**Рівень лактоферрину.** Із даних табл.3 видно, що при ІМ вміст лактоферрину значно підвищений і складає (4107,2±117,8) нг/мл, в той час як у здорових дітей - (762,9±16,2) нг/мл (p<0,05).

Таблиця 3

**Показники місцевого імунітету орофарингеального секрету у дітей основної та контрольної групи відповідно до норми**

Показники (одиниці вимірювання)	Норма	Основна група, n=110	Контрольна група, n=75
		M±m	
Лактоферрин (нг/мл)	600,0-900,0	4107,2±117,8*	762,9±16,2
α-Інтерферон-I(пг/мл)	10,0-15,0	27,1±1,4*	11,7±1,2
ФНП-α (пг/мл)	0-10,0	9,96±1,25	7,50±1,23
Ig A (г/л)	0-0,2	0,19±0,05	0,14±0,02
sIg A (г/л)	0,5-2,5	0,32±0,05*	2,15±0,21

Примітка: «\*» – статистично достовірна різниця між показниками.

Зростання лактоферрину у хворих дітей свідчить про активацію залізовмісного білка при наявності запального процесу в орофарингеальній зоні, показником якого він може слугувати. Серед дітей різного віку найвищі показники лактоферрину виявлені у віковій групі від 3 до 6 років (4215,4±119,7нг/мл), а найнижчі – від 1 до 3 років (3919,2±115,9нг/мл). Як видно з даних табл.4, концентрація лактоферрину в орофарингеальному секреті у дітей з асоційованими формами ІМ достовірно вища (майже в 3 рази) у порівнянні з моноформою.

Таблиця 4

**Порівняльна характеристика показників місцевого імунітету у дітей з моно- та асоційованою формою ІМ**

Показники (одиниці вимірювання)	Моноформа n=89	Асоційована форма n=21
	M±m	
Лактоферрин (нг/мл)	2223,2±116,8*	7027,4±120,2
α-Інтерферон-I (пг/мл)	33,8±1,5*	16,8±1,2
ФНП-α (пг/мл)	13,09±1,56*	2,67±0,77
Ig A (г/л)	0,23±0,06*	0,15±0,04
sIg A (г/л)	0,41±0,07*	0,23±0,03

Примітка: «\*» – статистично достовірна різниця між показниками.

Зростання лактоферрину в ротовому секреті у хворих із асоційованими формами ІМ є свідченням значно більшого пошкодження слизових ротової порожнини, ніж при моноформі, активної де грануляції нейтрофілів під впливом бактеріальних токсинів, які направлені на імунообумовлену альтерацію слизової оболонки.

**Рівень ендogenous α-інтерферону-I.** Визначення α-інтерферону-I в орофарингеальному секреті у дітей з інфекційним ІМ обумовлено необхідністю моніторингу перебігу інфекції. Дослідження цього показника у хворих на ІМ у порівнянні зі здоровими дітьми представлені у табл.3. Вміст α-інтерферону-I у

дітей основної групи ( $27,1 \pm 1,4$  пг/мл) значно перевищував нормативні показники (від 10,0 до 15,0 пг/мл) і був достовірно вищим ( $p < 0,05$ ) за його рівень у дітей контрольної групи ( $11,7 \pm 1,2$  пг/мл). Вивчивши рівень даного показника у дітей різного віку, встановили, що у всіх дітей різних вікових груп він був достовірно вищим на відміну від дітей контрольної групи ( $< 0,05$ ) і коливався в межах 27,8-26,3 пг/мл. Дослідженням динаміки змін вмісту  $\alpha$ -інтерферону-I на етапах спостереження, а саме – при госпіталізації та на 14 день лікування, – встановлено достовірне зменшення його після лікування. Його кількість була досить високою при поступленні, в момент яскравих клінічних проявів ( $27,1 \pm 1,4$  пг/мл) і статистично достовірно ( $p < 0,01$ ) стала меншою через 14 днів ( $12,3 \pm 1,3$  пг/мл). При вивченні рівня  $\alpha$ -інтерферон-I у дітей різними клінічними формами виявлено, що при моноформі цей показник достовірно вищий ( $33,8 \pm 1,5$  пг/мл) ніж при асоційованих формах ІМ ( $16,8 \pm 1,2$  пг/мл) (табл. 4). Це свідчить про зниження імунної реакції організму при інфікуванні декількома герпесвірусами, що і пояснює важчий перебіг хвороби у таких дітей.

**Визначення фактору некрозу пухлин- $\alpha$ .** При госпіталізації прозапальний цитокін ФНП- $\alpha$  в ротовому секреті хворих дітей сягав рівня ( $9,96$  [ $8,71-11,21$ ]) пг/мл і достовірно знижувався у порівнянні через 14 днів ( $1,89$  [ $1,57-2,21$ ]) пг/мл. У дітей віком від 1 до 3 років ФНП- $\alpha$  мав досить високі показники ( $15,12$  [ $13,82-16,42$ ]) пг/мл, що свідчить на користь кращої імунної реакції у цієї категорії дітей. Після лікування його рівень достовірно знизився у дітей молодшого віку ( $1,98$  [ $1,57-2,39$ ]) пг/мл). У інших вікових групах цей показник мав достовірно більші значення при поступленні, ніж після отриманого лікування. З'ясувавши рівні ФНП- $\alpha$  у дітей різних вікових груп, встановлено, що у віці від 1 до 3 років прозапальний цитокін був вище норми (від 0,0 до 10,0 пг/мл)  $15,12 \pm 1,30$  пг/мл та достовірно вище, ніж у дітей контрольної групи цього віку. У всіх інших вікових групах ФНП- $\alpha$  відповідав нормі ( $7,69 \pm 1,31$  пг/мл та  $7,06 \pm 1,16$  пг/мл відповідно). При вивченні цього показника у дітей з моно- та асоційованими формами ІМ встановлено, що у дітей з моноформою спостерігались достовірно вищі його показники ( $13,09$  [ $11,53-14,65$ ]) пг/мл, ніж при асоціаційованих формах ( $2,67$  [ $1,9-3,44$ ]) пг/мл).

**Визначення рівня імуноглобулінів в орофарингеальному секреті у хворих на ІМ та у здорових дітей.**

**Сироватковий Ig A.** З'ясувавши рівень даного показника у дітей різних вікових груп, встановлено, що його концентрація в орофарингеальному секреті була достовірно вища лише у хворих від 1 до 3 років ( $0,23 \pm 0,06$  г/л) в порівнянні зі здоровими дітьми ( $0,13 \pm 0,01$  г/л) ( $p < 0,05$ ). Це свідчить про відповідь місцевого імунітету на інфекційний процес у цієї категорії дітей, що є абсолютно очікуваним, враховуючи і підвищення рівня ФНП- $\alpha$  у хворих дітей цього віку. У хворих віком від 3 до 6 років цей показник в основній групі був у межах  $0,18 \pm 0,05$  г/л та не відрізнявся від аналогічного у групі контролю ( $0,15 \pm 0,03$  г/л) ( $p > 0,05$ ). Достовірно не відрізнялися ці показники і у хворих від 6 до 17 років ( $0,16 \pm 0,04$  г/л та  $0,14 \pm 0,02$  г/л у здорових дітей відповідно). Співставляючи рівень Ig A в орофарингеальному секреті у хворих дітей з моноформою та таких у дітей з асоційованою формою, було виявлено достовірну різницю, що вказує на обтяжений перебіг ІМ при наявності



декількох герпесвірусів одночасно. Ефективність лікування прослідковується при оцінці рівня Ig A при госпіталізації (0,19 [0,14-0,24]) г/л та через 14 днів, коли його рівень знизився до (0,12 [0,06-0,18]) г/л, тобто на 38%. Розглядаючи зміни у концентраціях Ig A у дітей різного віку, слід відмітити, що у наймолодших дітей його рівень суттєво знижується в орофарингеальному секреті під впливом лікування протягом 14 днів з (0,23 [0,17-0,29]) г/л до (0,14 [0,06-0,22]) г/л.

**Секреторного Ig A.** Концентрація sIg A в ротовому секреті у дітей основної групи (0,32±0,05 г/л) була значно нижчою ( $p < 0,01$ ) у порівнянні із показниками у дітей, які склали групу контролю (2,15±0,21 г/л) і майже вдвічі меншою за допустиму нижню межу норми (0,5-2,5 г/л).

В основній групі дітей найнижчі показники sIg A (0,27±0,04 г/л) спостерігалися у віці від 3 до 6 років, що було достовірно нижчим у порівнянні з групою контролю (1,98±0,21 г/л). Максимальний рівень секреторного імуноглобуліну спостерігався серед хворих дітей у віці від 1 до 3 років (0,41±0,07 г/л) та він був меншим допустимої норми та достовірно нижчим за рівень в групі контролю (2,21±0,19 г/л). У віці від 6 до 17 років в основній групі sIg A був у межах 0,29±0,05 г/л, достовірно нижчим за показники в групі здорових дітей (2,25±0,23 г/л) ( $p < 0,01$ ). При поступленні до стаціонару рівень sIg A був досить низьким та сягав показників у межах 0,32±0,05 г/л. Майже не змінилась його концентрація і через 14 днів стаціонарного лікування (0,27±0,04 г/л).

Враховуючи зміни мікробіоценозу піднебінних мигдаликів та стану показників місцевого імунітету, підхід до лікування ІМ має бути комплексним та етапним, з урахуванням віку хворих, стану імунної системи, вираженості клінічної симптоматики та ускладнень.

У ході наукового дослідження доведено ефективність застосування антисептика декаметоксину у комплексному лікуванні дітей хворих на ІМ. При застосуванні антисептика декаметоксину в комплексній схемі лікування швидше покращився загальний стан хворих, спостерігався прискорений регрес основних клінічних симптомів ІМ: зменшилась тривалість гіпертермії (з 8,21±0,24 до 4,13±0,18 діб  $p < 0,01$ ), проявів тонзиліту (з 8,12±0,43 до 3,15±0,12 діб, при  $p < 0,01$ ), зменшилась тривалість застосування симптоматичних засобів, що дало змогу скоротити термін стаціонарного лікування (з 10,23±0,51 до 6,98±0,45 діб,  $p < 0,01$ ).

## ВИСНОВКИ

1. Однією з важливих проблем сучасної інфектології є герпесвірусні інфекції, одним із варіантів яких є інфекційний мононуклеоз. Це захворювання займає п'яте місце в структурі інфекційних хвороб в Україні серед дитячого населення. За останні 10 років кількість хворих в Україні зросла вдвічі, а у Вінницькій області захворюваність серед дитячого населення становить 60,19 на 100 тисяч населення. Виникла нагальна потреба комплексного вивчення інфекційного мононуклеозу: етіологічних чинників, мікробіоценозу і стану місцевого імунітету орофарингеальної зони, що дасть можливість удосконалити схеми лікування.

2. Встановлено, що етіологічним чинником інфекційного мононуклеозу у дітей у 42,7% є EBV, у 26,4% – CMV, та у 11,8% –HHV6 тип. Серед асоційованих форм ІМ EBV поєднувався з CMV у 8,2% дітей, а з HHV6 типу– у 11,0%.

3. У 80,9% інфекційний мононуклеоз перебігав у вигляді моноформи (42,7%EBV етіології) з середнім ступенем важкості. Клінічній картині захворювання притаманні гострий початок (87,6%) із субфебрильною температурою (50,6%) та лакунарним тонзилітом (49,4%). У дітей із асоційованою формою (19,1%) серед етіологічних чинників переважало поєднання EBV та CMV(57,0%) з поступовим початком (61,9%), фебрильною температурою тіла (85,7%) та лакунарним тонзилітом, який зустрічався у 2 рази частіше, ніж при моноформі. Інфекційний мононуклеоз у дітей віком від 1 до 3 років перебігав значно важче ніж у дітей старших вікових груп.

4. У мікробному пейзажі слизової мигдаликів дітей хворих на ІМ, спостерігалася перевага грампозитивної кокової мікрофлори, а саме, домінував *Str. pyogenes* ( 95,5%). Стафілококи були представлені *S.aureus* (29,1%) та *S. epidermidis* (55,4%), які виділялися достовірно частіше ніж у здорових дітей ( $p<0,05$ ). Серед грамнегативної флори виділені *E.coli* (13,6%), *Enterobacterspp.*(14,5%) та *K.pneumoniae* (16,4%), які типувалися у 7 разів частіше, ніж у здорових дітей ( $p<0,05$ ). Також виявляли неферментуючі бактерії роду *Alkaligenes* та *Pseudomonas* (9,4%), які у здорових дітей не зустрічались. У хворих на ІМ у порівнянні зі здоровими дітьми зростає й питома вага дріжджоподібних грибів роду *Candida* (39,1% проти 18,7%,  $p<0,05$ ).

5. Встановлено, що у хворих на інфекційний мононуклеоз грам позитивні бактерії, такі як *Str. pyogenes* виявлялись чутливими до цефтриаксону (68,6%), ванкоміцину (59,0%), були резистентними до цефуроксиму (86,9%). Бактерії роду *Staphylococcus spp.* виявляли чутливість до оксациліну (78,0%), цефтриаксону (67,0%), були резистентними до цефотаксиму (67,0%). Ентерококи, виявляючи чутливість до ванкоміцину (67,8%) та цефтриаксону (47,2%), були резистентними до цефепіму (52,5%). Грамнегативні бактерії, такі як *E.coli*, *Enterobacter spp.* та *K.pneumoniae* чутливі до цефепіму ( 89,8%, 90,2% та 85,6% відповідно). Бактерії роду *Alkaligenes* та *Pseudomonas* чутливі до ванкоміцину (59,8% та 61,4% відповідно). Всі грам негативні бактерії виявились резистентними до макролідів (азитроміцину та кларитроміцину).

Доведено, *in vitro*, високу чутливість виділеної бактеріальної мікрофлори до антисептика декаметоксину. Мінімальна бактерицидна концентрація цефотоксиму до ентеробактерій у присутності декаметоксину зменшується в 32,2 рази (з  $1579,4\pm 123,4$  мкг/мл до  $49,1\pm 11,2$  мкг/мл), а кларитроміцину в 25,9 разів (з  $223,7\pm 21,1$  мкг/мл до  $8,6\pm 0,9$  мг/мл).

6. При інфекційному мононуклеозі у дітей має місце пригнічення місцевого імунітету, що проявляється значним зниженням sIg A ( $0,32\pm 0,05$  г/л у порівнянні зі здоровими дітьми –  $2,15\pm 0,21$  г/л,  $p<0,01$ ) на тлі зростання у 5 разів рівня лактоферрину ( $4107,2\pm 117,8$ нг/млу порівнянні зі здоровими дітьми  $762,9\pm 16,2$  нг/мл,  $p<0,01$ ), та збільшенням у 2 рази концентрації  $\alpha$ -інтерферону-I ( $27,1\pm 1,4$ нг/мл проти  $11,7\pm 1,2$  нг/мл,  $p<0,05$ ), при нормальному рівні Ig A ( $0,19\pm 0,05$  г/л) та ФНП- $\alpha$  ( $9,96\pm 1,25$  пг/мл). Подібна тенденція має місце і у дітей із асоційованою формою ІМ з більш вираженими змінами, що свідчать

про суттєвий імунодефіцит в останніх, який створює умови для затяжного перебігу захворювання.

7. При ІМ виявлені як прямі, так і зворотні кореляційні зв'язки між показниками місцевого імунітету. Рівень sIg A мав зворотній кореляційний зв'язок середньої сили з рівнем  $\alpha$ -інтерферону-I в орофарингеальному секреті ( $r = -0,44$   $p < 0,05$ ), а рівень ФНП- $\alpha$  мав зворотній кореляційний зв'язок ( $r = -0,55$   $p < 0,05$ ) з лактоферрином. Це свідчить про недостатність місцевого імунітету у дітей, хворих на ІМ та дисбаланс у системі цитокінів, що призводить до зниження секреції імуноглобулінів в умовах запального процесу.

8. При застосуванні антисептика декаметоксину в комбінації з антибактеріальними засобами швидше покращився загальний стан хворих, спостерігався прискорений регрес основних клінічних симптомів ІМ: зменшилась тривалість гіпертермії (з  $8,21 \pm 0,24$  до  $4,13 \pm 0,18$  діб,  $p < 0,01$ ), проявів тонзиліту (з  $8,12 \pm 0,43$  до  $3,15 \pm 0,12$  діб,  $p < 0,01$ ), строки застосування симптоматичних засобів, що дало змогу скоротити термін стаціонарного лікування (з  $10,23 \pm 0,51$  до  $6,98 \pm 0,45$  діб,  $p < 0,01$ ).

### ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для покращення діагностики інфекційного мононуклеозу доцільно при госпіталізації визначати в крові відповідні маркери EBV, CMV та HHV6 типу (Ig M, та Ig G методом ІФА, ДНК збудників методом ПЛР) для етіологічної розшифровки кожного випадку захворювання.

2. При катаральній формі тонзиліту у хворих на інфекційний мононуклеоз рекомендовано застосовувати антисептик декаметоксин. При приєднанні вторинної бактеріальної флори можливе використання сучасних антибактеріальних засобів, до яких чутливі виділені мікроорганізми. По відношенню до грампозитивних бактерій роду *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.* та *Enterococcus spp.* найкраще застосовувати цефтриаксон. Щодо грамнегативних бактерій, таких як *P.aeruginosa*, *Alkaligenes*, *E.coli*, *Enterobacter spp.* та *K.pneumoniae* слід застосовувати цефепім.

3. При поступленні хворих із ІМ до стаціонару доцільно проводити ІФА для визначення таких показників, як лактоферрин та  $\alpha$ -інтерферон-I (специфічність методу: 97,9%, чутливість: 98,8%). Підвищення вмісту лактоферрину в орофарингеальному секреті вище  $762,9 \pm 16,2$  нг/мл та  $\alpha$ -інтерферону-I вище  $11,7 \pm 1,2$  нг/мл у хворих у перші 3 дні перебування у стаціонарі свідчить про суттєвий імунодефіцит та можливість важкого перебігу захворювання.

4. До базового лікування хворих на ІМ доцільно включити декаметоксин у вікових дозах із першого дня захворювання. Препарат слід призначати методом зрошення слизових оболонок ротової порожнини тричі на день у проміжках між прийомами їжі дітям віком від 1 до 3 років по 1 мл (1 зрошення еквівалентне 0,2 мг декаметоксину), старше 3 років по 2 мл (2 зрошення, що відповідає 0,4 мг декаметоксину). Курс лікування складає від 5 до 7 днів.

### СПИСОК РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Незгода І.І., Бобрук С.В. Рівень порушення місцевого імунітету слизових ротової порожнини у дітей, хворих на інфекційний мононуклеоз. Інфекційні

хвороби. 2017. №2 (88). С. 27-31. *(Дисертантом особисто проведено аналіз літературних джерел, збір матеріалу, аналіз даних, узагальнення висновків, підготовка публікації до друку).*

2. Bobruk S.V. The degree of indicators level violation of local immunity in children with infectious mononucleosis. Journal of Education, Health and Sport. 2017. №3. С.576-585. *(Дисертантом особисто проведено аналіз літературних джерел, збір матеріалу, аналіз даних, узагальнення висновків, підготовка публікації до друку).*

3. Незгода І.І., Бобрук С.В. Клініко-лабораторна характеристика проявів інфекційного мононуклеозу у дітей. Інфекційні хвороби. 2016. №2 (84). С.35-39. *(Дисертантом особисто проведено аналіз літературних джерел, збір матеріалу, аналіз даних, узагальнення висновків, підготовка публікації до друку).*

4. Етіологічна структура тонзилофарингіту у дітей, хворих на інфекційний мононуклеоз / В.В. Кіщук, В.П. Ковальчук, І.І. Незгода, С.В. Бобрук. Журнал вушних, носових і горлових хвороб. 2013. № 2. С. 34-35. *(Дисертантом особисто проведено аналіз літературних джерел, збір матеріалу, аналіз даних, узагальнення висновків, підготовка публікації до друку).*

5. Перспективи застосування декасану в комплексному лікуванні дітей, хворих на інфекційний мононуклеоз / В.П. Ковальчук, С.В. Бобрук, О.Л. Юнусова, Н.І. Волощук. Biomedical and biosocial anthropology. 2012. № 15. С. 139-141. *(Дисертантом особисто проведено аналіз літературних джерел, збір матеріалу, аналіз даних, узагальнення висновків, підготовка публікації до друку).*

6. Антисептичний засіб для санації слизових оболонок: пат. 69854 Україна. №201114186; заявл. 30.11.2011; опубл. 10.05.2012, Бюл. №9.18 с. *(Дисертантом здійснено підбір літературних джерел, аналіз прототипів та аналогів патенту, проведено збір та статистичну обробку даних, особисто проведена розробка формули патенту, підготовка та оформлення заявки).*

7. Ковальчук В.П., Бобрук С.В., Трет'яков М.С. Роль протимікробних засобів місцевого застосування у лікуванні інфекційного мононуклеозу. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю (Харків, 14-15.05.2015р.). Харків, 2015. С. 51. *(Дисертантом особисто проведено аналіз літературних джерел, збір матеріалу, аналіз даних, узагальнення висновків, підготовка публікації до друку).*

8. Посилення протимікробної активності антибіотиків сполуками четвертинного амонію / В.П.Ковальчук, Ю.Ю.Трофіменко, Н.С.Фоміна, С.В.Бобрук. Матеріали XV конгресу СФУЛТ ( Чернівці, 16-18.10. 2014 р.). Чернівці, 2014. С.406. *(Дисертантом особисто проведено аналіз літературних джерел, збір матеріалу, аналіз даних, узагальнення висновків, підготовка публікації до друку).*

9. Бобрук С.В. Особливості клінічного перебігу та імунної реакції слизових оболонок орофарингеальної ділянки в дітей, хворих на інфекційний мононуклеоз. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної інтернет-конференції інфекціоністів (Тернопіль, 23.10.2014 р.) Тернопіль, 2014. С.15-16. *(Дисертантом особисто проведено аналіз літературних джерел, збір*

*матеріалу, аналіз даних, узагальнення висновків, підготовка публікації до друку).*

10. Бобрук С.В. Клінічні особливості перебігу інфекційного мононуклеозу у дітей на сучасному етапі. Матеріали IV міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених (Вінниця, 17-18.05. 2013 р.). Вінниця, 2013. С.10. *(Дисертантом особисто проведено аналіз літературних джерел, збір матеріалу, аналіз даних, узагальнення висновків, підготовка публікації до друку).*

11. Ковальчук В.П., Фоміна Н.С., Бобрук С.В. Шляхи посилення протимікробної активності лізоциму. Матеріали XIII з'їзду товариства мікробіологів України ім. С. М. Виноградського (Ялта, 01-06.10. 2013 р.). Ялта, 2013. С. 260. *(Дисертантом особисто проведено аналіз літературних джерел, збір матеріалу, аналіз даних, узагальнення висновків, підготовка публікації до друку).*

## АНОТАЦІЯ

**Бобрук С.В. Особливості перебігу та удосконалення лікування інфекційного мононуклеозу у дітей з урахуванням мікробіоценозу та місцевого імунітету слизових оболонок орофарингеальної зони.** – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.13 – інфекційні хвороби. – Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, Вінниця, 2017.

Дисертацію присвячено підвищенню ефективності лікування дітей хворих на ІМ на основі вивчення особливостей клінічної маніфестації, мікробіоценозу і показників імунітету слизової оболонки орофарингеальної зони.

Важкість перебігу хвороби обумовлена наявністю опортуністичної бактеріальною мікрофлори, яка активується на фоні змін з боку показників місцевого імунітету. У всіх обстежених дітей мали місце явища тонзиліту. При цьому виявлено збільшення питомої ваги мікроорганізмів із високим патогенним потенціалом (*Str. pyogenes*, *S.aureus*, *P.aeruginosa*) та переважання грамнегативної бактеріальної флори, представлені ентеробактеріями (*E.coli*, *Enterobacter* та *Klebsiella*), що не є характерним для цього біотопу.

У процесі наукового дослідження встановлено імунологічні порушення у дітей хворих на ІМ. У відповідь на інфекційний процес збільшився майже у 5 разів вміст лактоферрину, що спрямовано на зменшення запального процесу в ротоглотці. Закономірним було і збільшення у орофарингеальному секреті вмісту  $\alpha$ -інтерферону-I, який продукується Т- та В-лімфоцитами в умовах захворювання, тоді як ФНП- $\alpha$  залишалася в межах норми, що сприяє хронізації запального процесу.

Оптимізовано лікування хворих на ІМ шляхом застосування антисептика декаметоксину з метою корекції мікробіоцинозу піднебінних мигдаликів та показників місцевого імунітету орофарингеальної зони. Вдалося прискороти регрес клінічних проявів захворювання, зменшити строки антибактеріальної терапії та тривалість перебування у стаціонарі.

**Ключові слова:** інфекційний мононуклеоз, діти, орофарингеальний секрет, лактоферрин,  $\alpha$ -Інтерферон-I, ФНП- $\alpha$ .

## АННОТАЦИЯ

**Бобрук С.В. Особенности течения и усовершенствование лечения инфекционного мононуклеоза у детей с учетом микробиоценоза и местного иммунитета слизистых оболочек орофарингеальной зоны.** – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.13 – инфекционные болезни. – Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Винница, 2017.

Диссертация посвящена повышению эффективности лечения детей больных на ИМ на основе изучения особенностей клинической манифестации, микробиоценоза и показателей иммунитета слизистых оболочек орофарингеальной зоны.

Тяжесть течения болезни обусловлена оппортунистической бактериальной микрофлорой, которая активизируется на фоне изменений со стороны показателей местного иммунитета. У всех обследованных детей имело место явления тонзиллита. При этом выявлено увеличение удельного веса микроорганизмов с высоким патогенным потенциалом (*Str. pyogenes*, *S.aureus*, *P.aeruginosa*) и преобладание грамотрицательной бактериальной флоры, представленной энтеробактериями (*E.coli*, *Enterobacter* и *Klebsiella*), что не характерно для этого биотопа.

В процессе научного исследования были установлены иммунологические нарушения у детей больных на ИМ. В ответ на инфекционный процесс увеличился почти в 5 раз лактоферрин, что было направлено на уменьшение воспалительного процесса в ротоглотке. Закономерным было и увеличение в орофарингеальном секрете  $\alpha$ -интерферона – I, который продуцируется Т- и В-лимфоцитами в условиях заболевания, тогда как ФНО- $\alpha$  оставался в пределах нормативных показателей, что способствует хронизации воспалительного процесса.

Оптимизировано лечение больных на ИМ путём использования антисептика декаметоксина с целью коррекции микробиоценоза нёбных миндалин и показателей местного иммунитета орофарингеальной зоны. Удалось ускорить регресс клинических проявлений заболевания, уменьшить сроки антибактериальной терапии и продолжительность пребывания в стационаре.

**Ключевые слова:** инфекционный мононуклеоз, дети, орофарингеальный секрет, лактоферрин,  $\alpha$ -интерферон-I, ФНО- $\alpha$ .

## SUMMARY

**Bobruk S.V. Features of the course and improvement of the treatment of infectious mononucleosis in children, taking into account microbiome and local immunity of the mucous membranes of the oropharyngeal zone.** -The manuscript.

The dissertation for a scientific degree of Candidate of Medical Sciences on the specialty 14.01.13 Infectious Diseases. National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine, Ministry of Health of Ukraine, Vinnytsya, 2017.

In the course of the study, we assessed that the number of patients with infectious mononucleosis (IM) increased in the period from 2010 to 2015.

Comparison of the morbidity for IM was performed in the Vinnytsya and Vinnytsya region during the same period.

In the process of scientific work, a comprehensive survey of children with IM treated at Vinnytsya Regional Pediatric Infectious Hospital was performed. Based on modern diagnostic tests it was possible to analyze the etiological structure of this disease. There are explained in details the clinical features of mono-and associated forms of disease in patients in different age groups. The analysis of laboratory changes was carried out (with special attention to microbiological changes and immunological parameters that were determined in all examined children). An investigation was performed to reasoning the new approaches in correction of the revealed violations and to optimize treatment scheme.

Investigating the incidence of IM found that the highest morbidity rate in the Vinnytsya region was observed in 2010, it was 106.85 per 100 000 population, and the lowest - in 2015 and amounted to 88.58 per 100 000 population. The reverse correlation was observed in Vinnytsya: over the years, the morbidity increased and reached the maximum value in 2014 - 294.87 per 100 000 population.

During the research, the etiological structure of the IM in children who were treated in the hospital was analyzed. Thus, in 47 children (42.7%), patients with IM, the etiological factor was Epstein Barr virus (EBV). CMV occurred in 26.4% of cases (29 children). HHV6 occurred in 13 children, accounting for 11.8% of the cases. In 9 children (8.2%), EBV was combined with cytomegalovirus (CMV); in 12 patients (11.0%) the IM was caused by combination of EBV and HHV6.

All patients had lymphadenopathy, pharyngitis and moderate severity. Among polymorphic clinical symptoms in the initial period of the disease predominant signs were intoxication, catarrhal syndrome, pharyngitis, lymphadenitis and hepatosplenomegaly. Summarizing the data obtained, it became clear that in children with associated IM the clinical picture of the disease was more severe than in children with monoinfection, and the prevalent symptoms continued longer.

The severity of the disease is occurred also due to an opportunistic bacterial infection, which is activated because of changes in components of the mucosal immune system. All examined children had tonsillitis. An increase of presence of bacterial species with a high pathogenic potential (*S. aureus*, *P. aeruginosa*) was detected, and the prevalence of Gram-negative bacterial flora represented by enterobacteria (*E.coli*, *Enterobacter* and *Klebsiella*), which are not typical for this biotope. Statistically significant growth of yeast-like fungi (genus *Candida*) determined as a part of the microbiome of throat tonsils in patients with IM, compared with healthy children. Accordingly, the purpose was to determine the sensitivity of the isolated microflora to antibacterial and antiseptic drugs. Bacterial microflora agents isolated from inflamed mucous membranes of throat tonsils in children with IM characterized by different susceptibility to antibiotics. Microorganisms of the genus *Streptococcus* showed maximum sensitivity to ceftriaxone, while *Staphylococcus* showed such levels in relation to oxacillin. *Enterococcus* was highly susceptible to vancomycin, whereas microorganisms of the genus *Alkaligenes* to cephalosporins. When tested for antibiotics of *Escherichia*, *Enterobacteriaceae* and *Klebsiella*, their absolute resistance to macrolides and the high level of resistant strains to oxacillin were established. To cefuroxime and

cephazolin was moderate sensitivity. High-sensitivity of these microorganisms was to cefepime.

The sensitivity of microorganisms to antiseptics was the best. Clearly observed bactericidal action at low concentrations of surface-active antiseptics and especially decamethoxin. By level of antimicrobial activity against *Pseudomonas*, decamethoxin is inferior to chlorhexidine bigluconate. Its concentration in the final dosage form (200 µg / ml) recommended for the sanitation of the mucous membrane of the oropharyngeal zone is significantly higher than the minimum bactericidal concentration (MBC) for *Pseudomonas*. In this case, decamethoxin has significant advantages over chlorhexidine activity in relation to the coccal microflora.

For the first time in patients with IM, the method of noninvasive material collection - oropharyngeal secretion (confirmed by the declarative patent of Ukraine) - was used to determine the level of changes such immunological parameters as lactoferrin,  $\alpha$ -interferon-I, tumor necrosis factor- $\alpha$  and Serum Ig A and Secretory Ig A. In the course of scientific research, it was found that lactoferrin level had 5-fold increased, which was directed for reducing the inflammatory process in the oropharynx. The accession of interferon alpha 1 in oropharyngeal secretion, which is produced by T- and B- lymphocytes in patients with IM, was also logical, while TNF- $\alpha$  staying in normal range, what leads to chronization of inflammatory process.

New effective schemes of integrated treatment patients with IM with the using of antiseptics have been developed, and the expediency of using the drug decamethoxin in the complex treatment of patients with IM has been proved, which is confirmed by the declarative patent of Ukraine.

A comparative description of clinical, microbiological and immunological changes in children treated with traditional treatment regimens of IM and patients receiving decamethoxine was performed.

By introducing into the medical practice of advanced treatment schemes for integrated treatment of patients with IM, it was possible to reduce the length of staying in the hospital and reduce the duration of antibiotic therapy. The indicated information is highlighted in the leaflet and is recommended for general practitioners and infectious disease specialists in the treatment of IM in children.

**Key words:** children, infectious mononucleosis, oropharyngeal secret, microbiome, lactoferrin,  $\alpha$ -interferon-I, TNF- $\alpha$ , decamethoxin, tonsillitis.

#### ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ВОКДІЛ – Вінницька обласна клінічна дитяча інфекційна лікарня

ІМ – інфекційний мононуклеоз

ІФА – імуноферментний аналіз

МБцК – мінімальна бактерицидна концентрація

ПЛР – полімеразно-ланцюгова реакція

ФНП- $\alpha$  – фактор некрозу пухлин- $\alpha$

CMV - цитомегаловірус

EBV – Епштейна – Барр вірус

HHV 6 – герпес 6 типу

Ig A – сироватковий імуноглобулін А

sIg A – секреторний імуноглобулін А

Ig G – імуноглобулін G

Ig M – імуноглобулін M



---

Підписано до друку 02.11.2017 р. Замовл. №984.  
Формат 60x90 1/16 Ум.друк. арк. 0,8 Друк офсетний.  
Наклад 100 примірників.

---

Вінниця. Друкарня ВНМУ ім. М.І. Пирогова, вул. Пирогова, 56.

