

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «ІНСТИТУТ ЕПІДЕМІОЛОГІЇ ТА ІНФЕКЦІЙНИХ  
ХВОРОБ ІМЕНІ Л. В. ГРОМАШЕВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ  
МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

**ДЄЄВ ВОЛОДИМИР В'ЯЧЕСЛАВОВИЧ**

УДК 616.914–053.2–036.1-07-085

**ВІТРЯНА ВІСПА У ДІТЕЙ: ОСОБЛИВОСТІ ПАТОГЕНЕЗУ,  
КЛІНІКИ, ЛІКУВАННЯ**

14.01.13 – інфекційні хвороби

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

Київ – 2015

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Національному медичному університеті імені О. О. Богомольця МОЗ України (м. Київ)

### **Науковий керівник**

доктор медичних наук, професор  
**Крамарьов Сергій Олександрович**,  
Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця (м. Київ),  
завідувач кафедри дитячих інфекційних хвороб

### **Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор  
**Руденко Антоніна Олексіївна**,  
Державна установа «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб  
ім. Л. В. Громашевського НАМН України» (м. Київ), завідувач  
відділу нейроінфекцій

доктор медичних наук, доцент  
**Усачова Олена Віталіївна**,  
Запорізький медичний університет (м. Запоріжжя), завідувач  
кафедри дитячих інфекційних хвороб

Захист відбудеться «30» жовтня 2015 р. о 10.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.614.01 при ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського Національної академії медичних наук України» за адресою: 03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 5.

З дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського Національної академії медичних наук України» (03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 5).

Автореферат розісланий «29» вересня 2015 р.

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради  
кандидат медичних наук



Л. В. Березіна

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

### Актуальність теми.

Вітряна віспа (ВВ) відноситься до числа найбільш поширених захворювань дитячого віку та є убіквітарною інфекцією, особливості клімату, способу життя впливають на віковий розподіл: у зоні помірного клімату захворювання зустрічається в 90 % випадків у дітей до 12 років, переважно, в холодну пору року; у зоні тропічного клімату інфекція не має сезонності й розвивається частіше серед підлітків і дорослих, у яких протікає тяжко та з ускладненнями (Крамарьов С.О., 2011; Руденко А.О., 2009; Lolekha S. et al., 2001).

Частота ВВ в структурі загальної інфекційної захворюваності за останні 5 років за даними різних авторів складає від 1,5 до 3 %, із них 95 % припадає на долю дітей (Тихонова Е.П. и соавт., 2010; Dwyer D.E., 2002). Економічний збиток, нанесений цією інфекцією, складає близько 1 млрд грн. на рік, що перевищує втрати пов'язані з грипом та гострими респіраторними захворюваннями (Харит С.М. и соавт., 2010; Крамарьов С.О., 2009; Bonanni P., 2009).

Багато лікарів традиційно вважають ВВ легким захворюванням із гладким перебігом і сприятливими наслідками. Однак клінічні дані переконливо свідчать, що навіть у здорових дітей інфекція може перебігати у тяжкій формі з ураженням центральної нервової системи (ЦНС) у вигляді енцефаліту, церебеліту, менінгіту та супроводжуватися розвитком різних ускладнень, в першу чергу, вторинних бактеріальних інфекцій шкіри та пневмонії (Краснов А.В. и соавт., 2009; Chan J.Y. et al., 2004; Koturoglu G. et al., 2005). Ризик ускладненого перебігу і тяжких форм різко зростає у дітей із Т-клітинним імунодефіцитом; перших місяців життя, особливо, якщо вони не отримали материнського імунітету; старшого шкільного віку (Тотолян Г.Г. и соавт., 2009; Mustonen K. et al., 2001; Wu C.T. et al., 2008).

На розвиток ускладнень впливає також несприятливий преморбідний фон дитини. Особливо небезпечна ВВ для дітей перших місяців життя та дорослих (Кожевина Г.И. и соавт., 2005; Тихонова Е.П. и соавт., 2010; Ющук Н.Д. и соавт., 2000; Mueller N.H. et al., 2008; Smith C.K. et al., 2009). Із кожним роком відмічається погіршення здоров'я дітей, збільшується кількість імуноскомпрометованих осіб та відбувається «подорослішення» цієї інфекції, що підвищує ризик появи тяжких форм та ускладнень.

В Україні щорічно хворіє на ВВ близько 120–150 тис. дітей, в останнє десятиліття відзначається неухильне підвищення захворюваності. Середній показник захворюваності на 100 тис. населення у великих містах України становить від 500 до 1100, у сільській місцевості захворюваність в 3–4 рази нижче (Крамарьов С.О. з співав., 2009; Сельнікова О.П. з співав., 2003).

При ВВ можливе формування імунопатологічного процесу з розвитком агресії прозапальних цитокінів, інтерферонів, що обумовлюють тяжкість захворювання і ускладнений його перебіг (Фролов В.М., Петруня А.М., 1994; Лоскутова І.В., Фролов В.М., 2007; Zhang Y. et al., 1994; Berarducci V. et al., 2010). Цитокіни впливають на розвиток і стан активації імунних клітин. Багаторічними дослідженнями доведено, що цитокіни, які продукуються макрофагами та CD4+ клітинами, відіграють вирішальну роль у регуляції ефекторних функцій імунокомпетентних клітин (ІКК) на антигенний подразник, зокрема, при розвитку

вірусної інфекції (Чуклин С.Н., Переяслов А.А., 2005; Фрейдлин И.С., 1996). Клітинну ланку імунної відповіді зумовлено, по перше, ефекторним цитотоксичним механізмом, що призводить до загибелі заражених вірусом клітин, в тому числі й клітин самої імунної системи; по друге, генерація Т-хелперів першого типу (Th-1) індукує продукцію прозапальних цитокінів, які стимулюють гострофазові реакції, як на рівні всього організму, так і місцевого вогнища запалення (Ксенофонтова О.Л., 2002; Воронин Е.М., 2012). Навпаки, перемикання імунної відповіді організму на гуморальний шлях через експансію Т-хелперів другого типу (Th-2) поєднується із протизапальним ефектом, завдяки імуносупресивній дії продукованих Th2 цитокінів – інтерлейкінів (IL) 4, 10 (Лоскутова І.В., Фролов В.М., 2006; Атауллаханов Р.И., 2005). Такий механізм контролю імунного запалення дуже важливий при високому вірусному навантаженні, коли виникає ризик розвитку тяжкої форми захворювання та ускладнень (Abendroth A. et al., 2001). У цих випадках істотне значення мають порушення з боку клітинної та гуморальної ланки імунної відповіді, продукції інтерферонів (IFN) та IL, що вимагає певної медикаментозної корекції (Sen N. et al., 2010; Torigo S. et al., 2000).

Завдяки науковим досягненням в останні роки розкрито багато аспектів патогенезу ВВ, розроблені клініко-імунологічні критерії тяжкості хвороби, запропоновано нові методи лікування і профілактики (Ceroni A. et al., 2010; C.C. Ku et al., 2005).

Однак проведені раніше імунологічні дослідження при ВВ, в основному, були присвячені розвитку гуморального або клітинного імунітету, відомості про ендоплазматичні цитокіни при інфекції отримані в результаті досліджень *in vitro* і стосуються продукції цитокінів в культурі інфікованих вірусом клітин, але не в макроорганізмі, дані про продукцію IFN поодинокі та розрізнені (Oxman M.N., 2009; Исаков В.А. и соавт., 2013). Генез тяжкої, ускладненої форми остаточно не вивчений, що вимагає подальших досліджень у цьому питанні. Питання лікування ВВ сьогодні залишаються предметом дискусії, вкрай актуальною проблемою є підвищення їх ефективності, як по-синдромний або симптоматичний підхід, так і різні схеми моно- або комбінованої терапії противірусними препаратами недостатньо ефективні, та, крім цього, мають значні вікові обмеження.

Таким чином, вивчення проявів сучасного перебігу ВВ у дітей в Україні є пріоритетною задачею, кінцевою метою якої є удосконалення лікування цього захворювання. Клінічне значення інтерферонів, основних цитокінів, їх участь у формуванні імунної відповіді при ВВ у дітей, корекція виявлених порушень – ці питання вимагають уточнення, що послужило підставою для проведення цієї роботи.

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

Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідних робіт кафедри дитячих інфекційних хвороб НМУ ім. О.О. Богомольця в рамках комплексної науково-дослідної теми: «Клініко-імунологічні особливості найбільш поширених крапельних інфекцій у дітей: вітряної віспи, кору, Епштейн-Барр вірусної інфекції» (№ державної реєстрації 0115U000908).

Комісією з біоетики Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця схвалено проведення даного дослідження.

**Метою роботи є** підвищення ефективності діагностики та лікування вітряної віспи у дітей на підставі вивчення клінічних та імунологічних показників (цитокіновий профіль).

**Завдання дослідження:**

1. Вивчити клінічні особливості вітряної віспи у дітей в сучасних умовах.
2. Дослідити особливості клініки захворювання у дітей перших 3-х років життя.
3. Провести дослідження вмісту цитокінів (IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ) у сироватці крові дітей хворих на вітряну віспу в гострому періоді та періоді ранньої реконвалесценції.
4. Удосконалити лікування середньотяжкої форми вітряної віспи у дітей з включенням противірусного препарату рекомбінантного інтерферону-альфа 2 бета.

*Об'єкт дослідження:* вітряна віспа у дітей.

*Предмет дослідження.*

Клінічні прояви, цитокіновий статус у хворих на вітряну віспу та їх динаміка в ході лікувальних заходів; перебіг вітряної віспи; противірусне лікування із застосуванням рекомбінантного інтерферону- $\alpha 2b$ ; прогнозування перебігу захворювання.

При виконанні роботи використано *методи дослідження:* клінічні (показники об'єктивного обстеження, анамнестичні дані); лабораторні (загальноклінічний, біохімічний, бактеріологічний, імуноферментний аналіз, полімеразна ланцюгова реакція), математико-статистичні.

**Наукова новизна отриманих результатів.**

На підставі проведених досліджень, ретроспективного аналізу історій хвороб дітей, хворих на вітряну віспу з 2007 по 2014 роки досліджено особливості клінічного перебігу вітряної віспи за останні 8 років та показано, що особливістю захворювання в сучасних умовах є збільшення тяжких, ускладнених форм, розвиток ускладнень з боку клітин крові, статевих органів, печінки та зростання захворюваності у дітей першого року життя та підліткового віку.

Показано, що отримані результати комплексного аналізу показників інтерферонів, основних прозапальних та протизапальних інтерлейкінів у сироватці крові у дітей хворих на вітряну віспу розкривають нові аспекти імуногенезу вітряної віспи та імунологічні передумови розвитку тяжкої форми. Зменшення продукції IFN- $\alpha$  та IL-2 вказує на депресію Th-1 у частини дітей із ВВ, що створює умови для персистенції вірусу, збереження віремії, низької здатності індукувати синтез IFN- $\alpha$ , в наслідок чого не забезпечується необхідний рівень противірусного захисту у частини хворих, формуються тяжкі й ускладнені форми. Зменшення вмісту сироваткового IFN- $\alpha$  та IL-2 супроводжується одночасним підвищенням таких цитокінів, як IL-4 у 62,5 % обстежених, IL-6 – у 52,8 % дітей та IL-10 у 25,0 % хворих. Цитокіни IL-4 та IL-10 проявляють протизапальну дію, інгібують функцію Th-1 та пригнічують продукцію IFN- $\alpha$ . Високий вміст цих цитокінів у сироватці крові вказує на значний вплив Th-2 лімфоцитів і перевагу реакцій гуморального типу у цих хворих.

Встановлено, що розроблений лікувальний комплекс з включенням препаратів рекомбінантного інтерферону альфа-2 бета дозволяє підвищити темпи регресу

симптомів інфекції (лихоманка, підсипання), та сприяє більш швидкій нормалізації показників цитокинового статусу (рівню основних інтерферонів та інтерлейкінів у сироватці крові).

### **Практичне значення одержаних результатів.**

В результаті проведених досліджень виявлено нові дані про стан імунного гомеостазу при вітряній віспі у дітей, запропоновано додаткові імунологічні критерії тяжкості.

Встановлено, що вітряна віспа у більшості дітей (97,2 %) перебігає в типовій, середньотяжкій (76,9 %) формі, у 2,8 % пацієнтів – в атиповій, серед якої реєструється пустульозна, геморагічна та бульозна форма захворювання; у 45,2 % – ускладненої форми. У дітей перших трьох років життя захворювання перебігає, в основному, в типовій (94,9 %), середньотяжкій формі (83,8 %); у кожній другій дитині (45,3 %) реєструються ускладнення. Вітряна віспа у переважній кількості дітей перших трьох років життя (92,8 %) супроводжується підвищенням температури тіла, (95 %) наявністю везикулезного висипу, який з'являється на 2 добу від початку хвороби (71,3 %), енантемою (38,2 % дітей). Однак, у 5,0 % хворих перших трьох років життя відмічається пустульозний та бульозний висип, що утруднює вчасну діагностику захворювання на ранніх етапах.

На підставі вивчення клінічної картини вітряної віспи в сучасних умовах та дослідження показників інтерферонів, основних прозапальних і протизапальних інтерлейкінів сформовані рекомендації відносно раннього прогнозування розвитку тяжкої та ускладненої форми захворювання, визначенні предиктори розвитку тяжкої форми захворювання. Виявлено пряму кореляційну залежність між рівнем у сироватці крові основних цитокинів – IFN- $\alpha$ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10 та ступенем тяжкості захворювання і між рівнем IFN- $\alpha$ , IL-2, IL-10 та формуванням ускладненого перебігу ( $p < 0,05$ ). Низький рівень сироваткового IFN- $\alpha$ , знижений рівень IL-2, IL-10 та одночасно високий рівень IL-4 та IL-6 у сироватці крові в гострому періоді та в динаміці хвороби є прогностично несприятливими факторами загрози формування тяжкої й ускладненої форми в гострому періоді й ускладненого перебігу в періоді реконвалесценції.

Відмічено, що включення препаратів рекомбінантного інтерферону альфа 2-бета дозволяє підвищити ефективність лікувальних заходів у хворих на вітряну віспу, сприяє швидкій ліквідації симптомів гіпертермії, інтоксикації, підсипань на 2,4–3,4 дні та підвищує частоту нормалізації показників цитокинового статусу на госпітальному етапі лікування. За матеріалами роботи отримано патент України на корисну модель № 87208 від 27.01.2014 р. «Спосіб лікування вітряної віспи у дітей».

### **Впровадження результатів роботи в практику.**

Основні результати та положення дисертаційної роботи впроваджені в роботу відділень Київської міської дитячої клінічної інфекційної лікарні, інших лікувально-профілактичних закладах Києва, Чернігова, Вінниці, Дніпропетровська. Результати дисертації впроваджені в навчальний процес кафедри дитячих інфекційних хвороб НМУ імені О.О. Богомольця, кафедри дитячих інфекційних хвороб Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, кафедри педіатрії, акушерства та гінекології Дніпропетровського інституту традиційної та нетрадиційної медицини.

За матеріалами дисертації видано два інформаційні листи про нововведення в системі охорони здоров'я № 67-2015 «Інновації в лікуванні вітряної віспи у дітей», № 368/2-2014 «Лікування вітряної віспи у дітей».

### **Особистий внесок здобувача:**

Автором особисто був проведений аналіз та узагальнення основних наукових досліджень, виконаних провідними іноземними фахівцями та вченими України. Визначені мета, завдання та напрямки роботи. Проаналізовані клініко-параклінічні особливості перебігу вітряної віспи у дітей та розроблений удосконалений комплекс лікувальних заходів за рахунок корекції цитокінового профілю, вивчена їх ефективність. Проведений аналіз та статистична обробка отриманих результатів. Особисто написано всі розділи дисертації, сформовано висновки, практичні рекомендації, оформлено дисертаційну роботу, проведено впровадження. Підготовлені до друку наукові праці, виступи, матеріали до впровадження наукових розробок у практичну діяльність лікувальних закладів.

### **Апробація результатів дисертації.**

Матеріали науково-кваліфікаційної роботи були висвітлені на: науково-практичній конференції з міжнародною участю «Інфекційні захворювання у дітей. Сучасний погляд на діагностику, лікування та профілактику» (м. Київ, 16.04.2015 р.); науково-практичній конференції «Фармакотерапія інфекційних захворювань» (м. Київ, 9–10 квітня 2015 р.); науково-практичній конференції «Актуальні інфекційні захворювання. Клініка, діагностика, лікування та профілактика» (м. Київ, 27–28 листопада 2014 р.); науково-практичній конференції «Фармакотерапія інфекційних захворювань» (м. Київ, 24–25 квітня 2014 р.); Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю і пленуму асоціації інфекціоністів України, нараді завідувачів кафедр інфекційних хвороб вищих медичних навчальних закладів III–IV рівнів акредитації та головних спеціалістів зі спеціальностей «інфекційні хвороби» і «дитячі інфекційні хвороби» «Інфекційні хвороби у загальній практиці і сімейній медицині» (м. Чернігів, 15–16 травня 2014 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні інфекційні захворювання. Клініка, діагностика, лікування та профілактика» (м. Київ, 28–29 листопада 2013 р.); Всеросійському щорічному конгресі «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика» (м. Санкт-Петербург, 8–9 жовтня 2013 р.); Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю і пленуму асоціації інфекціоністів України, нараді завідувачів кафедр інфекційних хвороб вищих медичних навчальних закладів III–IV рівнів акредитації та головних спеціалістів зі спеціальностей «інфекційні хвороби» і «дитячі інфекційні хвороби» «Вірусні хвороби. ВІЛ-інфекція/СНІД» (м. Алушта, 3–4 жовтня 2013 р.); XV Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання педіатрії» (Сідельниковських читаннях) (м. Харків, 19–21 вересня 2013 р.); науково-практичній конференції «Фармакотерапія інфекційних захворювань» (м. Київ, 11–12 квітня 2013 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні інфекційні захворювання: клініка, діагностика, лікування та профілактика» (м. Київ, 22–23 листопада 2012 р.); Всеросійському щорічному конгресі «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика» (м. Санкт-Петербург, 17–18 жовтня 2012 р.);

XIV Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання педіатрії», (Сідельниковських читаннях) (м. Судак, 12–14 вересня 2012 р.); Всеукраїнській науково-практичній конференції присвяченій до 215 річниці Військово-медичного клінічного центру Південного регіону (411 Окружного військового ордена Червоної зірки госпіталю) «Фармакотерапія інфекційних захворювань» (м. Одеса, 27 квітня 2012 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні інфекційні захворювання. Клініка. Діагностика. Лікування» (м. Київ, 23–24 листопада 2011 р.); міжнародному науково-практичному конгресі студентів та молодих вчених «Актуальні проблеми сучасної медицини» (м. Київ, 12–14 жовтня 2011 р.); Всеукраїнській науково-практичній конференції і нараді завідувачів кафедр інфекційних хвороб вищих медичних навчальних закладів III–IV рівнів акредитації «Нові діагностичні і лікувальні технології в клінічній інфектології» (м. Рівне, 22–23 вересня 2011 р.); XIII Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання педіатрії», (Сідельниковських читаннях) (м. Дніпропетровськ, 28–30 вересня 2011 р.); Всеросійському щорічному конгресі «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика» (м. Санкт-Петербург, 5–6 жовтня 2011 р.).

#### **Публікації.**

За темою дисертації опубліковано 13 наукових праць, у тому числі: 6 статей у фахових виданнях, у виданнях, атестованих ДАК України, (1-одноосібно), 2 статті у іноземних виданнях («Педиатрия. Восточная Европа», Беларусь, Украина; «Современные проблемы инфекционной патологии человека», Минск), 3 тез у матеріалах конгресів і науково-практичних конференцій. Видано 2 інформаційні листи про нововведення у системі охорони здоров'я, одержано 1 патент України на корисну модель (№ 87208 від 27.01.2014 р «Спосіб лікування вітряної віспи у дітей»).

#### **Структура та обсяг роботи.**

Робота викладена на 157 сторінках машинописного тексту і складається з вступу, огляду літератури, 4 розділів власних спостережень, заключення, висновків, практичних рекомендацій, додатків, переліку використаних джерел літератури, який включає 150 посилань. Роботу ілюстровано 11 таблицями та 17 рисунками.

### **ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

#### **Об'єкт та методи дослідження.**

Дослідження проводилися в клініці дитячих інфекційних хвороб НМУ імені О.О. Богомольця на базі Київської міської дитячої клінічної інфекційної лікарні (КМДКІЛ), де впродовж 2007–2014 років було обстежено 533 дитини із вітряною віспою. Діти були у віці від 2 тижнів до 18 років. 25 обстежених здорових дітей склали групу контролю.

Серед обстежених дітей із ВВ хлопчиків було 53,1 % (283 дитини), дівчаток – 46,9 % (250). Із загальної кількості хворих дітей перших трьох років життя було 33,6 % (179 дітей), від 3-х до 6 років – 25,1 % (134 хворих), від 6 до 9 років – 15,6 % (83 пацієнтів), від 9 до 18 років – 25,7 % (137 досліджених). Середній вік хворих дітей –  $5,82 \pm 0,22$ , у хлопчиків –  $6,18 \pm 0,31$  дівчаток –  $5,41 \pm 0,32$  років. Дітей із легким ступенем вітряної віспи було 1,90 % (10 пацієнтів), середньої тяжкості – 76,9 %



(410 хворих), тяжким – 21,2 % (113 дітей). У 45,2 % випадків (241 хворих) розвинулися ускладнення захворювання.

Діти були госпіталізовані з першого по 15 день від початку захворювання, в середньому на  $3,6 \pm 0,12$  день. В перший день від початку хвороби до стаціонару надходило 26,1 %, на 2–3 дні – 30,2 %, на 4–7 дні – 34,7 %, на другому тижні – 8,8 % та на 3 тижні лише 0,19 %. Хворі перебували на стаціонарному лікуванні від 1 до 34 днів, в середньому  $7,29 \pm 0,21$  днів. У 97,2 % пацієнтів реєструвалася типова форма захворювання, але у 2,8 % відмічалася атипова форма у вигляді: пустульозної (1,3 %), геморагічної (1,1 %), бульозної (0,4 %).

Серед хворих перших трьох років життя 50,9 % склали діти першого року, 27,9 % – другого року та 21,2 % – третього року життя. 12,3 % із загальної кількості становили діти перших трьох місяців життя. Середній вік –  $0,8 \pm 0,06$  місяців. У 4 дітей (2,2 %) діагностовано перинатальну ВВ. Дівчаток серед обстежених було 50,9 %, хлопчиків – 49,1 %. Більшість дітей мали середньотяжку форму захворювання (83,8 %), 14,5 % – тяжку та 1,7 % – легку форму. У 45,3 % пацієнтів перших трьох років життя відмічали ускладнений перебіг хвороби, причому у 11,2 % реєструвалося декілька ускладнень. У більшості дітей перших трьох років життя (94,9 %) ВВ була типова, але у 5,1 % – відмічалася атипова форма ВВ у вигляді пустульозної (4,5 %) та бульозної (0,6 %) форми. В середньому, діти віком 1–3 роки були госпіталізовані на 4 день від початку захворювання ( $3,99 \pm 0,20$  дні) та перебували в стаціонарі 6,0 днів ( $5,94 \pm 0,30$  дні). В перші два дні від початку хвороби поступило 26,8 % дітей, з 3 по 5 день – 53,6 % пацієнтів, з 6 по 10 день – 16,2 % хворих, з 11 по 15 дні – 3,4 % дітей. Діти 1–3 років перебували в стаціонарі від 1 до 24 днів.

Всіх хворих спостерігали та обстежували впродовж гострого періоду хвороби та періоду реконвалесценції. Суб'єктивні, об'єктивні дані та результати додаткових досліджень були зареєстровані в спеціально розробленій реєстраційній картці.

Для досягнення поставленої мети проводили: загальноклінічні аналізи крові та сечі, мазок із ротоглотки на патогенну мікрофлору, біохімічні дослідження, що включали показники функціонального стану клітин печінки – концентрація білірубіну та його фракцій в сироватці за методом L. Jendrasick, P. Yröf, активність органоспецифічних ферментів у сироватці за S. Reitman, A. Frankel.

Специфічну діагностику ВВ проводили при необхідності за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА) та методу полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Визначення специфічних маркерів IgM до VZV, при необхідності IgG до VZV у ІФА проводили на імуноферментному аналізаторі «Фотометр імуноферментний PR2100», який входив в комплекс обладнання фірми «Sanofi Diagnostics Pasteur» (Франція) за допомогою тест-систем Vector-Best. В крові та, при необхідності, в лікворі визначали ДНК VZV. ПЛР дослідження виконували на ампліфікаторі «PCR-System 2400» фірми «Perkin Elmer» (США) і лабораторному PCR-комплексі фірми «Біоком» (Росія). Для ПЛР аналізу використовували тест-системи для ампліфікації фрагмента ДНК VZV фірми «Амплі Сенс –100R» (ЦНДІ Епідеміології, Москва, Росія).

У дітей із тяжкою та ускладненою формою визначали загальний білок та білкові фракції, коагулограму, рівні сечовини, креатиніну, діастази сечі, показники

коагулограми (протромбіновий індекс (ПТІ), фібриноген) методом ферментного аналізу на біохімічному аналізаторі «Express-550» фірми Ciba-Corning (Велика Британія).

Обстеження проводилося при госпіталізації до стаціонару та в періоді ранньої реконвалесценції.

Вміст цитокінів у сироватці крові (IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  визначали у 135 хворих на ВВ, які перебували на стаціонарному лікуванні в КМДКІЛ з діагнозом вітряна віспа в 2012-2014 роках в гострому періоді та в періоді ранньої реконвалесценції методом твердофазного ІФА з використанням стандартних систем виробництва ООО «Цитокін» (СПб) на базі лабораторії патофізіології та імунології ДУ «Інститут отоларингології імені О.С. Коломійченка НАМН України» (зав. лабораторії, д.мед.н., професор О.Ф. Мельников).

Для статистичного аналізу отриманих даних використовували пакет програм Microsoft Office Excel 2007. Статистичний аналіз якісних ознак виконували із використанням критерію  $\chi^2$ . Кореляційний аналіз виконували за допомогою коефіцієнту лінійної кореляції Спірмена. Для оцінки міжгрупових відмінностей використовували дисперсійний аналіз повторних вирахувань (критерії Ньюмена-Кейлса). Кількісні значення із нормальним розподілом представляли, як середнє  $\pm$  стандартна помилка середньої ( $X \pm s_x$ ). Вірогідність відмінностей між відносними величинами оцінювали за допомогою методу кутового перетворення Фішера. Для ствердження вірогідності відмінностей (підтвердження або спростовування «нульової гіпотези») використовували загальноприйнятту в медико-біологічних дослідженнях величину ймовірності похибки ( $p$ ) –  $p < 0,05$ .

### **Результати дослідження та їх обговорення.**

*Клінічні особливості вітряної віспи у дітей в сучасних умовах.* Аналіз скарг і даних об'єктивного обстеження показав, що у всіх дітей захворювання розпочиналося гостро із загально-інфекційного синдрому, який проявлявся у вигляді загальної слабкості, втоми, нездужання (100,0 %); зниження апетиту (74,9 %), головного болю (83,1 %), нудоти (50,2 %), у дітей з тяжкими формами – артралгії, міалгії, блювоти. Ступінь вираженості інтоксикаційного синдрому залежав від тривалості та тяжкості захворювання. Захворювання розпочиналося із підвищення температури тіла у 88,4 % хворих, на рівні 37,1–38 $^{\circ}$ C у 29,1 %, 38,1–39 $^{\circ}$ C – у 42,0 %, 39,1–41 $^{\circ}$ C – у 28,9 %. У 11,6 % дітей ВВ перебігала на фоні нормальної температури тіла. Тривалість лихоманки становила від 1 до 17 днів, в середньому – 3,96 $\pm$ 0,12 дні. Поява везикульозного висипу у 19,0 % дітей відмічалася в першу добу захворювання, у 77,1,% – на другу добу хвороби, у 1,5 % – на третю-четверту добу від початку хвороби та у 2,4 % хворих на 5-ту добу та ще пізніше. Тривалість підсипань склала від 1 до 19 днів, в середньому -5,11 $\pm$ 0,08 дні. У 29,7 % хворих висип був масивним, практично повністю покриваючи все тіло, у 17,8 % – висип був поодиноким, та у 52,5 % – помірним. У 97,2 % дітей висип носив поліморфний (плямисто-папульозно-везикульозний) характер. У 2,8 % випадків висип мав інший характер: 1,3 % дітей відмічався пустульозний висип, у 0,4 % – бульозний характер висипу та у 1,1 % – із геморагічним вмістом. У 29,6 % пацієнтів виявлена енантема на слизовій оболонці ротової порожнини, в основному на м'якому піднебінні,

передніх піднебінних дужках, язиці, у 25 % – на кон'юнктиві та у 30,0 % – на статевих органах.

Серед ускладнень ВВ на першому місці реєструвалося приєднання вторинної бактеріальної інфекції, яке спостерігалось у 12,1 % усіх хворих та у 49,1 % серед усіх ускладнень. Серед цієї групи ускладнень мали місце: піодермія (25,7 %), пневмонія (23,2 %), стоматит (23,2 %), абсцес шкіри (12,2 %), гострий гастроентерит (7,3 %), бронхіт (2,4 %), середній гнійний отит (2,4 %), слизово-гнійний кон'юнктивіт (2,4 %), інфекція сечовивідних шляхів (1,2 %).

На другому місці спостерігали неврологічні ускладнення, які відмічалися у 8,7 % серед усіх хворих та у 35,3 % серед усіх ускладнень. Серед них фебрильні судоми реєструвалися у 62,7 % хворих із неврологічними ускладненнями, гостра мозочкова атаксія – у 30,5 %, менінгіт – у 3,4 %, енцефаліт – у 3,4 %.

У двох дітей (0,3 % від усіх хворих та 1,2 % серед усіх ускладнень) відмічали ураження статевих органів. У хлопчика 14,7 років мав місце епідидимо-орхіт та у дівчинки 6,8 років реєструвався сальпінгіт і оофорит.

Тромбоцитопенію реєстрували у 1,5 % серед усіх хворих та у 6,0 % хворих серед усієї групи ускладнень. У 1,5 % дітей відмічали гепатит, який склав 6 % серед усіх ускладнень. У 8 дітей (4,8 %) серед усіх дітей, у яких мали місце ускладнення відмічалось декілька ускладнень одночасно. Серед них 3 дітей було у віці від 0 до 12 місяців, 1 дитина у віці від 1 до 3-х років, 3 дітей віком 3-7 років та 1 дитина у віці 7–15 років.

Частота ускладнень була найвищою у групі дітей від 1 до 3 років (33,0 %). У дітей віком від 3 до 6 років ускладнений перебіг захворювання реєструвався у 31,8 %. У дітей першого року життя ускладнення зустрічалися у 24,6 % випадків. Серед дітей віком 6–15 років вони спостерігалися у 18,2 % випадків. У пацієнтів старше 15 років частота розвитку ускладнень складала 16,7 %. Серед ускладнень частіше зустрічалась фебрильні судоми (5,4 %), піодермія (3,1 %), пневмонія (2,8 %), стоматит (2,8 %), гостра мозочкова атаксія (2,8 %), абсцес шкіри (1,5 %), тромбоцитопенія (1,5 %), гепатит (1,5 %). Фебрильні судоми спостерігалась переважно у дітей 1–3 років, дещо рідше, – у більш старшому віці і лише у одній дитині першого року життя. Ускладнення розвивалось у перші 2–3 доби захворювання на висоті інтоксикації і проявлялось короткочасним пригніченням свідомості, судомами, швидкоминучими вогнищевими неврологічними розладами. Зміни у спинномозковій рідині були відсутні. На фоні симптоматичної та підтримуючої терапії ці клінічні прояви протягом доби набували зворотного розвитку. Гостра мозочкова атаксія та пневмонія ускладнювали перебіг вітряної віспи переважно у дітей старших 3 років та не були зареєстровані у дітей першого року життя.

Запалення легень підтверджувалось рентгенологічним дослідженням. Ускладнення виявлялось на 4–10 день хвороби, супроводжувалось погіршенням загального стану, посиленням інтоксикації, змінами у гемограмі (нейтрофільний лейкоцитоз) і розцінювалось як асоційоване з вторинною бактеріальною інфекцією. Переважно це були вогнищеві пневмонії середнього ступеню тяжкості, які не потребували інтенсивної терапії. На тлі антибактерійної терапії у всіх хворих

відмічалась позитивна динаміка з повним одужанням. Гостра мозочкова атаксія спостерігалася у 18 (2,6 %) випадках. У 16 хворих ускладнення розвивалось з 6 по 14 день від початку захворювання і супроводжувалось ураженням мозочкових структур з характерною симптоматикою координаційних розладів. У 2 хворих (0,3 %) був виражений менінгеальний синдром і реєструвався за даними лікворограми серозний менінгіт. Порушення вітальних функцій у всіх цих пацієнтів не спостерігалось, інтенсивної терапії вони не потребували, видужання відбувалось на 2–4 тижні. У 2 дітей (0,3 %) реєстрували енцефаліт, який супроводжувався ураженням півкуль мозку (підтверджено МРТ дослідженням). Перебіг захворювання в цих випадках був тяжкий, супроводжувався проявами набряку-набухання головного мозку, тривалими розладами свідомості, вогнищевою неврологічною симптоматикою і потребував проведення інтенсивної терапії. Приєднання вторинної бактеріальної флори з боку слизових оболонок та шкіри спостерігалися в усіх вікових групах до 15 років. Вони потребували проведення місцевої терапії та, в більшості випадків, системної антибактерійної терапії. Абсцес шкіри виявлявся переважно у дітей шкільного віку. Всі хворі були консультовані хірургом, отримували системну антибактерійну терапію, місцеве лікування і, в окремих випадках, хірургічне лікування. Міокардит мав місце у однієї дитини 5,5 років. Тромбоцитопенія переважала у дітей старше 3-х років. Гепатит спостерігався у дітей всіх вікових груп.

У 99,7 % хворих захворювання закінчилося видужанням, проте двоє хворих (0,3 %) померли. Їх вік становив 7 місяців та 5 років. Обидва були вихованцями будинку дитини та мали множинні вроджені вади розвитку. На фоні вітряної віспи у цих дітей відбулася декомпенсація життєво важливих функцій організму з розвитком поліорганної недостатності, що призвело до смерті.

У 69,6 % дітей в рото глотці виділена патогенна мікрофлора. Серед неї – у 38,9 % – *S.aureus* ( $10^4$ – $10^6$ ), 23,9 % – *S.aureus* в поєднанні із грибами р. *Candida*, 15,5 % – *Str.pyogenes* ( $10^4$ – $10^7$ ), 12,8 % – гриби р. *Candida* ( $10^4$ – $10^6$ ), 5,3 % – поєднання *S.aureus* із *Str.pyogenes*, 3,6 % – комбінація *Str.pyogenes* із грибами р. *Candida*. В змиву із носоглотки у 1,7 % хворих був виділений вірус парагриппу.

В гемограмі хворих на ВВ в гострий період захворювання визначався лейкоцитоз (63,2 %), лімфоцитоз (89,1 %), моноцитоз (28,4 %), атипові мононуклеари (14,7 %), плазматичні клітини (7,5 %), лейкопенія (30,0 %), анемія (1,7 %), тромбоцитопенія (1,5 %), підвищення ШЗЕ (19,5 %).

Таким чином, ВВ у більшості дітей (97,2 %) перебігає в типовій, середньотяжкій (76,9 %) формі, у 2,8 % пацієнтів – в атиповій, серед якої реєструється пустульозна, геморагічна та бульозна форма захворювання. У 45,2 % хворих зареєстровано розвиток ускладнень. Серед ускладнень спостерігали приєднання вторинної бактеріальної інфекції, неврологічні ускладнення, гепатит, тромбоцитопенію, ураження статевих органів.

*Особливості клінічної картини ВВ у дітей перших 3-х років життя.* У пацієнтів перших 3-х років життя захворювання розпочиналося гостро із підвищення температури тіла на рівні 37,1–38<sup>0</sup>С у 22,2 %, 38,1–39<sup>0</sup>С – у 43,7 %, 39,1–41<sup>0</sup>С – у 26,9 % та проявів симптомів інтоксикації. У 7,2 % дітей цього віку ВВ перебігала на фоні нормальної температури тіла. Тривалість лихоманки становила

від 1 до 15 днів, в середньому –  $4,1 \pm 0,2$  дні. В періоді розпалу у дітей перших трьох років життя відмічено: у 7,3 % – сухий кашель, у 2,2 % – блювоту, у 5 % – діарею. Поява везикульозного висипу у 25 % дітей відмічалася в першу добу захворювання, у 71,3 % – на другу добу хвороби та у 3,7 % – на третю добу від початку хвороби. Тривалість підсипань склала від 2 до 19 днів, в середньому –  $5,23 \pm 0,17$  дні. У 21,5 % хворих перших трьох років життя висип був масивним, практично повністю покриваючи все тіло, у 12,1 % – висип був поодиноким, та у 66,4 % – помірним. У 4,5 % дітей відмічався пустульозний висип, у 0,6 % – бульозний характер висипу. У 38,2 % пацієнтів виявлена енантема на слизовій оболонці ротової порожнини, в основному на м'якому піднебінні, передніх піднебінних дужках, язичці. У 9,5 % захворілих розвинувся афтозний стоматит. На фоні захворювання у дітей перших років життя відмічений розвиток наступних ускладнень: у 8,4 % хворих – ураження ЦНС у вигляді атаксичного енцефаліту (1,7 %), менінгоенцефаліту (0,6 %), енцефалічної реакції (6,1 %); 18,4 % – приєднання вторинної бактеріальної інфекції – піодермія (6,7 %), абсцес, флегмона м'яких тканин (1,6 %), гнійний артрит (0,6 %), гнійний кон'юнктивит (0,6 %), бронхіт (6,7 %), пневмонія (0,6 %), гнійний тонзиліт (1,6 %); 5,0 % – з боку ШКТ – гастроентерит, ентерит, ентероколіт, гастроентероколіт; 0,6 % міокардиодистрофія; 5,0 % – анемія; 1,1 % – тромбоцитопенія; 3,9 % – токсичний гепатит. Приєднання симптомів ураження нервової системи відмічалось з 1 по 7 день, в середньому –  $4,0 \pm 1,0$  дні, вітрянковий енцефаліт розвивався на 6-7 день, енцефалітна реакція – в перші 3 дні. Приєднання вторинної бактеріальної інфекції спостерігалось з 1 по 11 дні від початку захворювання, в середньому на  $2,44 \pm 0,6$  день.

Отже, ВВ у дітей перших трьох років життя перебігає, в основному, в типовій (94,9 %), середньотяжкій формі (83,8 %); у кожної другої дитини (45,3 %) реєструвалися ускладнення. Вітряна віспа у переважної кількості дітей (92,8 %) супроводжується підвищенням температури тіла, (95 %) наявністю везикульозного висипу, який з'являється на 2 добу від початку хвороби (71,3 %). Енантема розвивається у 38,2 % дітей цього віку. У 5 % хворих перших трьох років життя відмічається пустульозний та бульозний висип, що утруднює вчасну діагностику на ранніх етапах.

#### *Цитокіновий статус у дітей хворих на вітряну віспу.*

Вивчення вмісту інтерферонів IFN- $\alpha$  і IFN- $\gamma$  в сироватці крові у дітей показало їх достовірне збільшення протягом усього гострого періоду ВВ. При надходженні до стаціонару у дітей з вітряною віспою відмічено підвищення в 11 разів рівня в сироватці крові IFN- $\gamma$  (226,6 пг/мл, в групі порівняння 20 пг/мл), в 2 рази підвищено рівень IFN- $\alpha$  (43,6 пг/мл, в групі порівняння -28 пг/мл) ( $p < 0,05$ ). Отриманні дані відображають напруженість адаптивної імунної відповіді в гострому періоді захворювання із превалюванням в бік Т-лімфоцитів хелперів 1 типу (Th-1), які забезпечують спонтанне видужання та елімінацію збудника.

Однак, при проведенні індивідуального частотного аналізу рівню основних інтерферонів та інтерлейкінів у сироватці крові в гострому періоді захворювання виявлено свої особливості. Рівень IFN- $\alpha$  перевищував референтне значення у 40,8 % хворих, однак, у 29,6 % випадків – був зниженим та у 29,6 % – знаходився в межах референтного значення. Рівень IFN- $\gamma$  у більшості пацієнтів (88,9 %) перевищував

референтне значення, але, у 3,7 % – був низьким та у 7,4 % – знаходився в межах референтного значення при госпіталізації.

В гострому періоді захворювання виявлений дисбаланс з боку протизапальних цитокінів – рівень ІЛ-4 був підвищений в 5 разів (77,9 пг/мл), ІЛ-2 знижений в 2,2 рази (14,0 пг/мл) у порівнянні зі значеннями параметрів у групі порівняння (15,6 пг/мл і 30,1 пг/мл відповідно) ( $p < 0,05$ ). Рівень ІЛ-4 в 62,5 % обстежених перевищував референтне значення, в 37,5 % – був нижчим, рівень ІЛ-2 в 75 % хворих був нижчим референтного значення, в 12,5 % – вище, в 12,5 % – в межах референтного значення. При надходженні до стаціонару рівень ІЛ-10 мав тенденцію до зниження (10,5 пг/мл) порівняно з референтним значенням (10,8 пг/мл) ( $p > 0,05$ ). Цей показник в 75 % пацієнтів був нижчим референтного значення, в 25 % – вище. З боку прозапальних цитокінів відзначено зниження рівня TNF- $\alpha$  в 3 рази (0,5 пг/мл), підвищення рівня ІЛ-1 $\beta$  в 2,9 рази (21,6 пг/мл), підвищення рівня ІЛ-6 в 7 разів (32,8 пг/мл) порівняно з показниками в групі порівняння (1,5 пг/мл, 7,5 пг/мл, 4,6 пг/мл відповідно) ( $p < 0,05$ ). Рівень ІЛ-8 мав тенденцію до зниження (2,1 пг/мл) порівняно з референтним значенням (2,8 пг/мл) ( $p > 0,05$ ). Рівень TNF- $\alpha$  у 81,0 % обстежених був зниженим, у 19,0 % – підвищеним; ІЛ-1 $\beta$  – у 65,0 % підвищеним, у 35,0 % – зниженим; ІЛ-6 – підвищеним у 52,8%, 25,2% – зниженим, 22,0% – в межах референтних значень; ІЛ-8 – зниженим у 40,5%, 59,5% – в межах референтних значень.

Зниження рівню IFN- $\alpha$  у сироватці крові відмічено у 29,6 % хворих, IFN- $\gamma$  – у 3,7 % пацієнтів, ІЛ-2 – 75, 0 %, ІЛ-8 – 40,5 %, ІЛ-4 – 37,5 %, ІЛ-6 – 25,2 %, ІЛ-10 – у 75,0 %, TNF- $\alpha$  у 81,0 % та ІЛ-1 $\beta$  у 35,0 % обстежених. Зменшення продукції IFN- $\alpha$  та ІЛ-2 вказує на депресію Th-1 у частини дітей із ВВ, що створює умови для персистенції вірусу, збереження віремії, низької здатності індукувати синтез IFN- $\alpha$ , в наслідок чого не забезпечується необхідний рівень протівірусного захисту у частини хворих, формуються тяжкі й ускладнені форми. Зменшення вмісту сироваткового IFN- $\alpha$  та ІЛ-2 супроводжується одночасним підвищенням таких цитокінів, як ІЛ-4 у 62,5 % обстежених, ІЛ-6 – у 52,8 % дітей та ІЛ-10 у 25,0 % хворих. Цитокіни ІЛ-4 та ІЛ-10 проявляють протизапальну дію, інгібують функцію Th-1 та пригнічують продукцію IFN- $\alpha$ . Високий вміст цих цитокінів у сироватці крові вказує на значний вплив Th-2 лімфоцитів і перевагу реакцій гуморального типу у цих хворих.

Виявлено пряму кореляційну залежність між рівнем у сироватці крові основних цитокінів – IFN- $\alpha$ , ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-10 та ступенем тяжкості захворювання і між рівнем IFN- $\alpha$ , ІЛ-2, ІЛ-10 та формуванням ускладненого перебігу ( $p < 0,05$ ).

У динаміці захворювання рівень IFN- $\gamma$  залишався підвищеним і на 3–4 день від початку перебування в стаціонарі його рівень склав 143,5 пг/мл, а на 5–7 день – 92,3 пг/мл ( $p < 0,05$ ). Рівень IFN- $\alpha$  лише наблизився до референтних значень, та на 3–4 день від початку перебування в стаціонарі був нижче референтного значення в 1,2 рази і склав 23,8 пг/мл а на 5-7 день – в 1,4 рази (20,1 пг/мл проти 28 пг/мл в групі порівняння) ( $p < 0,05$ ).

З боку основних цитокінів відзначали посилення змін їх рівню у сироватці крові на висоті клінічних проявів захворювання в порівнянні з їх рівнями у дітей

в групі порівняння. В динаміці захворювання дисбаланс з боку основних протизапальних цитокінів посилювався: рівень ІЛ-4 залишався підвищеними склав 49,9 пг/мл на 3–4 дні дослідження, а на 5–7 день дослідження його рівень знизився до 2,28 пг/мл ( $p < 0,05$ ). Рівень ІЛ-2 на 3–4 дні дослідження залишався зниженим (18,9 пг/мл), на 5–7 дні склав 0 пг/мл ( $p < 0,05$ ). Рівень ІЛ-10 в сироватці крові на 3–4 дні дослідження знизився до 3,7 пг/мл, а до 5–7 дня дослідження він дорівнював 0 пг/мл ( $p < 0,05$ ). З боку основних прозапальних цитокінів в динаміці захворювання на піку основних симптомів захворювання також відзначено наростання виявленого дисбалансу. Так, рівень ІЛ-1 $\beta$  в динаміці ще більше підвищився і досяг значення 35,4 пг/мл на 3–4 день дослідження та 40,2 пг/мл на 5–7 день дослідження (в групі порівняння 7,5 пг/мл) ( $p < 0,05$ ). Динаміка з боку рівня в сироватці крові ІЛ-4 відзначена така ж – його рівень на 3–4 день дослідження склав 43,9 пг/мл і на 5–7 день – 52,7 пг / мл відповідно (15,6 пг/мл в групі порівняння) ( $p < 0,05$ ). Рівень у сироватці крові ІЛ-8 у динаміці хвороби підвищився і склав 18,6 пг/мл на 3–4 день дослідження і 30,1 пг/мл на 5–7 день дослідження (2,8 пг/мл в групі порівняння) ( $p < 0,05$ ). З боку рівня в сироватці крові TNF- $\alpha$  відзначена така ж динаміка – 2,8 пг/мл – на 3–4 день дослідження, 8,5 пг/мл – на 5–7 день дослідження (1,5 пг/мл в групі порівняння) ( $p < 0,05$ ).

На підставі проведених досліджень виявлені предиктори розвитку тяжкої й ускладненої форми ВВ у дітей. Низький рівень сироваткового IFN- $\alpha$ , знижений рівень ІЛ-2, ІЛ-10 та одночасно високий рівень ІЛ-4 та ІЛ-6 у сироватці крові в гострому періоді та в динаміці хвороби є прогностично несприятливими факторами загрози формування тяжкої й ускладненої форми в гострому періоді й ускладненого перебігу в періоді реконвалесценції.

Таким чином, отримані дані свідчать про прогностичну значимість періоду з 3 по 7 день перебування в стаціонарі у хворих на вітряну віспу в плані можливого формування у частини хворих (29,6 %) неспроможності гуморального імунітету і як наслідок формування тяжких форм (21,2 %) та частих (49,1 %) бактеріальних ускладнень.

#### *Лікування хворих із вітряною віспою.*

У дослідженні ефективності розробленої терапії взяли участь пацієнти лише з середньотяжкою формою захворювання. З метою корекції виявлених порушень хворим із середньотяжкою формою ВВ ( $n = 93$ ) було призначено рекомбінантний інтерферон- $\alpha$  2b.

Обстежені діти були розділені на 2 рівнозначні групи. Дітям 1-ї групи ( $n = 45$ ) в терапії ВВ, крім симптоматичного лікування, призначався рекомбінантний IFN- $\alpha$ 2b у вигляді ректальних супозиторіїв у добовій дозі – у дітей до 1 року – 150 тис. МО; від 1 до 7 років – 500 тис. МО; від 7 до 15 років – 1 млн; старше 15 років – 3 млн МО 2 рази на добу з інтервалом 12 годин. Препарат призначався з першого дня надходження в стаціонар впродовж 7 днів без призначення протівірусних препаратів. Діти 2 групи ( $n = 48$ ) отримували лише симптоматичну терапію, згідно «Протоколів діагностики та лікування інфекційних захворювань у дітей МОЗ України» № 354 від 09.07.2004 р.

У дітей, хворих на ВВ, які отримували в комплексі лікування рекомбінантний IFN- $\alpha$ 2b, відзначено зниження тривалості лихоманки на 3,4 дня і тривалості

підсипань на 2,4 дня порівняно із пацієнтами, які отримували лише симптоматичне лікування ( $p > 0,05$ ).

У пацієнтів обох груп вивчався цитокиновий статус на фоні проведеної терапії. В 1 групі хворих, які отримували протівірусну терапію після завершення терапії рівень концентрації IFN- $\alpha$  в сироватці крові достовірно підвищився в 2,5 рази в порівнянні з вихідним значенням, визначеним при госпіталізації ( $p < 0,05$ ). У дітей 2 групи, які отримали лише симптоматичну терапію рівень концентрації IFN- $\alpha$  в сироватці крові знизився в 2,2 рази в порівнянні з вихідним рівнем визначеним до початку лікування ( $p < 0,05$ ). Рівень IFN- $\gamma$  у всіх пацієнтів 1 групи досягнув референтних значень ( $p > 0,05$ ). У дітей 2 групи, цей показник залишався підвищеним в 3 рази в порівнянні з референтним значенням ( $p < 0,05$ ).

У дітей 1 групи на фоні лікування змінені рівні концентрації основних інтерлейкінів – IL-2, IL-4, IL-6, TNF- $\alpha$  в сироватці крові досягнули референтних значень ( $p > 0,05$ ). У дітей 2 групи, які отримали лише симптоматичне лікування, в динаміці обстеження, виявлені зміни рівня концентрації основних інтерлейкінів в сироватці крові – IL-2, IL-4, IL-6, TN- $\alpha$  продовжували посилюватися ( $p < 0,05$ ), рівні концентрації IL-8, IL-10, які при першому дослідженні мали лише тенденцію до зміни, в динаміці достовірно відрізнялися від референтного значення і рівня показника, що визначався при першому дослідженні ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, в гострому періоді ВВ у дітей виявлено порушення інтерферонового та інтерлейкінового статусу, що вимагають корекції. На фоні розробленої схеми терапії середньотяжкої форми інфекції із включенням рекомбінантного IFN- $\alpha 2b$  виявлено клініко-імунологічну ефективність, яка проявлялася в скороченні тривалості основних проявів хвороби – лихоманки на 3,4 дні, підсипань на 2,4 дні та нормалізації всіх порушених показників інтерферонів й інтерлейкінів, порівняно із групою дітей, які отримували лише симптоматичну терапію і у яких, не відбулося нормалізації параметрів, що характеризують цитокиновий статус.

## ВИСНОВКИ

1. Вітряна віспа належить до найбільш поширених інфекційних захворювань дитини та характеризується в сучасних умовах, згідно даних літератури, реструктуризацією в бік тяжких та ускладнених форм, особливо у дітей перших трьох років життя та у підлітків.

2. Вітряна віспа у більшості хворих (97,2 %) перебігає в типовій, середньотяжкій (76,9 %) формі, у 2,8 % пацієнтів – в атиповій формі, серед якої відзначається пустульозна, геморагічна та бульозна форма захворювання. У 45,2 % хворих зареєстровано розвиток ускладнень. Серед ускладнень реєстрували приєднання вторинної бактеріальної інфекції, неврологічні ускладнення, гепатит, тромбоцитопенію, ураження статевих органів.

3. Вітряна віспа у дітей перших трьох років життя перебігає, в основному, в типовій (94,9 %), середньотяжкій формі (83,8 %); у кожної другої дитини (45,3 %) реєструються ускладнення. У переважної кількості дітей (92,8 %) супроводжується підвищенням температури тіла, (95,0 %) наявністю везикульозного висипу, який з'являється на 2 добу від початку хвороби (71,3 %), енантемою у 38,2 % та у 5,0 % –



пустульозним й бульозним висипом, що утруднює вчасну діагностику на ранніх етапах.

4. В гострому періоді захворювання у всіх дітей виявлено порушення рівню основних інтерферонів – підвищення вмісту у сироватці крові IFN- $\alpha$  в 2,5, IFN- $\gamma$  – в 11 разів ( $p < 0,05$ ). Виявлено дисбаланс з боку основних про- та протизапальних цитокінів у вигляді підвищення рівню IL-4 в 5 разів, IL-1 $\beta$  в 2,9 рази, IL-6 в 7 разів, зниження рівню IL-2 в 2,2 рази, TNF- $\alpha$  в 3 рази ( $p < 0,05$ ), що характеризує напруженість противірусної імунної відповіді організму дітей хворих на вітряну віспу і є проявом переважання прозапальних процесів в гострому періоді захворювання. В динаміці рівень IFN- $\gamma$  залишався підвищеним, IFN- $\alpha$  – знижувався, дисбаланс з боку основних протизапальних цитокінів (IL-4, IL-2, IL-10) посилювався ( $p < 0,05$ ), що створює передумови до розвитку ускладнень і тяжкої форми захворювання.

5. Включення препарату рекомбінантного IFN-альфа 2 бета у комплексну терапію середньо тяжкої форми вітряної віспи в дітей призводить до підвищення темпів ліквідації симптомів гіпертермії, інтоксикації, підсипань на 3,4–2,4 дні та підвищує частоту нормалізації показників цитокінового статусу на госпітальному етапі лікування в 1,9 рази.

### **ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. Вітряна віспа у дітей супроводжується порушенням рівню у сироватці крові основних інтерферонів та про- й протизапальних цитокінів, визначення яких можливо використовувати для оцінки тяжкості та прогнозу перебігу захворювання. Низький рівень сироваткового IFN- $\alpha$ , знижений рівень IL-2, IL-10 та одночасно високий рівень IL-4 та IL-6 у сироватці крові в гострому періоді та в динаміці хвороби є прогностично несприятливими факторами загрози формування тяжкої й ускладненої форми в гострому періоді й ускладненого перебігу в періоді реконвалесценції.

2. Включення до терапії середньотяжкої форми вітряної віспи препарату рекомбінантного інтерферону-альфа 2 бета у дозах: у дітей до 1 року – 150 тис. МО; від 1 до 7 років – 500 тис. МО; від 7 до 15 років – 1 млн; старше 15 років – 3 млн МО 2 рази на добу з інтервалом 12 годин протягом 7 днів дозволяє підвищити ефективність та зменшити тривалість лікування захворювання.

3. Отримані результати комплексного аналізу показників інтерферонів, основних прозапальних та протизапальних інтерлейкінів у сироватці крові у дітей хворих на вітряну віспу розкривають нові аспекти імуногенезу вітряної віспи та імунологічні передумови розвитку тяжкої й ускладненої форми.

### **СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Деєв В. В. Вітряна віспа у дітей в сучасних умовах: особливості клінічного перебігу, інтерфероновий, цитокіновий статус / Деєв В. В. // Проблеми військової охорони здоров'я : зб. наук. пр. / за ред. В. Я. Білого ; Міністерство оборони України, Військово-медичний департамент, Українська військово-медична академія. – К. : СПД ФО Коломіцин В. Ю., 2013. – Вип. 39. – С. 99–108.

2. Вирусные энцефалиты у детей в современных условиях / Крамарев С. А., Евтушенко В. В., Воронов А. А., Выговская О. В., Деев В. В., Мощич А. П. // Проблемы військової охорони здоров'я : зб. наук. пр. / за ред. В. Я. Білого ; Міністерство оборони України, Військово-медичний департамент, Українська військово-медична академія. – К. : СПД ФО Коломіцин В. Ю., 2014. – Вип. 42, т. 2. – С. 180–187. *(Здобувачем проведено пошук та аналіз наукової літератури, збір клінічних даних, статистичну обробку, підготовку до друку).*

3. Интерфероновый и цитокиновый статус при ветряной оспе у детей / Крамарев С. А., Выговская О. В., Воронов А. А., Деев В. В., Мощич А. П., Мельников О. Ф. // Педиатрия. Восточная Европа. – № 1. – 2014. – С. 77–88. *(Здобувачем проведено пошук та аналіз наукової літератури, курацію хворих, статистична обробка, підготовка до друку).*

4. Ветряная оспа у детей: особенности лечения / Крамарев С. А., Выговская О. В., Деев В. В., Мощич А. П., Мельников О. Ф., Шашкина А. В., Надворская Ю. Е., Пилипенко О. С., Колинько Т. А., Годвин Умахи // Здоровье ребенка. – 2014. – № 6 (57). – С. 33–37. *(Здобувачем проведено набір матеріалу, статистична обробка даних).*

5. Крамарев С. А. Интерфероновый и цитокиновый статус при ветряной оспе у детей / Крамарев С. А., Деев В. В., Выговская О. В. // Современные проблемы инфекционной патологии человека : сб. науч. тр. / под. ред. Л. П. Титова ; М-во здравоохран. Респ. Беларусь. РНПЦ эпидемиологии и микробиологии. – Минск : ГУ РНМБ, 2013. – Вып. 6. – С. 314–320. *(Здобувачем проведено збір клінічних та лабораторних даних, статистична обробка, підготовка статті до друку).*

6. Вітряна віспа у дітей на сучасному етапі / Крамарьов С. О., Виговська О. В., Евтушенко В. В., Деев В. В., Весна В. В., Мощич О. П., Камінська Т. М., Головач О. В. / Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2012. – № 4. – С. 12–15. *(Здобувачем проведено пошук та аналіз наукової літератури, збір клінічних даних, статистична обробка, підготовка до друку).*

7. Вітряна віспа у дітей / Деев В. В., Виговська О. В., Крамарев С. О., Весна В. М. // Проблемы військової охорони здоров'я : зб. наук. пр. / за ред. В. Я. Білого ; Міністерство оборони України, Військово-медичний департамент, Українська військово-медична академія. – К. : СПД ФО Коломіцин В. Ю., 2012. – Вип. 35. – С. 80–86. *(Здобувачем проведено збір клінічних та лабораторних даних, статистична обробка, підготовка статті до друку).*

8. Деев В. В. Особенности клинического течения ветряной оспы у детей / Деев В. В. // Журнал инфектологии : материалы Всерос. ежегодного конгр. «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение, профилактика», (Санкт-Петербург, 8–9 октяб. 2013 г.). – 2013. – Приложение, т. 5, № 4. – С. 51. *(Здобувачем проведено збір клінічних даних, провів статистичну обробку та підготував матеріали до друку).*

9. Крамарьов С. О. Интерфероновий і цитокиновий статус при вітряній віспі у дітей / Крамарьов С. О., Деев В. В., Виговська О. В. // Вірусні хвороби. ВІЛ-інфекція/СНІД : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю і пленуму Асоціації інфекціоністів України, (Алушта, 3–4 жовт. 2013 р.). – 2013. – С. 82–83.

*(Здобувачем проведено пошук та аналіз наукової літератури, збір клінічних даних, статистична обробка, підготовка до друку).*

10. Вітряна віспа у дітей / Деев В. В., Крамарьов С. О., Виговська О. В., Мощич О. П., Весна В. М. // Тези по матеріалах наук.-практ. конф. «Фармакотерапія інфекційних захворювань», 11–12 квіт. 2013 р. – К., 2013. – С. 15–16. *(Здобувачем проведено набір матеріалу, аналіз та статистична обробка даних).*

11. Інновації в лікуванні вітряної віспи в дітей / Крамарьов С. О., Виговська О. В., Деев В. В., Мощич О. П. // Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я. – 2015. – № 67. – С. 3. *(Здобувачем проведено пошук та аналіз наукової літератури, збір клінічних даних, статистична обробка).*

12. Крамарьов С. О. Лікування вітряної віспи у дітей / Крамарьов С. О., Виговська О. В., Деев В. В. // Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я. – 2014. – № 368/2. – С. 3. *(Здобувачем проведено пошук та аналіз наукової літератури, збір клінічних даних, статистична обробка).*

13. Пат. 87208 України: МПК (2013.01) А61К 38/00 А61Р31/13 (2006.01) А61Р 37/02 (2006.01) Спосіб лікування вітряної віспи у дітей / Крамарьов С. О., Деев В. В., Виговська О. В. ; заявник і патентовласник НМУ. – № u201310375 ; заявл. 23.08.13 ; опубл. 27.01.14, Бюл. № 2. – 5 с. *(Здобувачем створена концепція дослідження, опрацьовано літературні дані, здійснено відбір хворих, їх клінічне обстеження, забезпечено проведення параклінічних досліджень, систематизовано отримані дані).*

## АНОТАЦІЯ

Деев В. В. Вітряна віспа у дітей: особливості патогенезу, клініки, лікування. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.13 – інфекційні хвороби. – Державна установа «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України», Київ, 2015.

Вітряна віспа належить до найбільш поширених інфекційних захворювань дитини та характеризується в сучасних умовах, згідно даних літератури, реструктуризацією в бік тяжких та ускладнених форм, особливо у дітей перших трьох років життя та у підлітків.

Встановлено, що вітряна віспа у більшості (97,2 %) хворих, перебігає в типовій, середньотяжкій (76,9 %) формі, у 2,8 % пацієнтів перебігає в атипових формах, серед яких відзначається пустульозна, геморагічна та бульозна форми захворювання. У 45,2 % хворих зареєстровано розвиток ускладнень. Серед ускладнень реєстрували приєднання вторинної бактеріальної інфекції, неврологічні ускладнення, гепатит, тромбоцитопенію, ураження статевих органів у вигляді епідіміо-орхіту, сальпінго-офориту. В гострому періоді захворювання у всіх дітей виявлено порушення рівню основних інтерферонів – IFN- $\alpha$  в 2,5, IFN- $\gamma$  в 11 разів ( $p < 0,05$ ). Виявлено дисбаланс з боку основних про- та протизапальних цитокінів у вигляді підвищення рівню IL-4 в 5 разів, IL-1 $\beta$  в 2,9 рази, IL-6 в 7 разів, зниження рівню IL-2 в 2,2 рази, TNF- $\alpha$  в 3 рази ( $p < 0,05$ ), що характеризує напруженість протівірусної імунної відповіді організму дітей хворих на вітряну віспу і є проявом переважання прозапальних процесів у хворих. В динаміці захворювання

zareestrowano, що рівень IFN- $\gamma$  залишається підвищеним, дисбаланс з боку основних протизапальних цитокінів (IL-4, IL-2, IL-10) посилюється ( $p < 0,05$ ), що створює передумови до розвитку ускладненої і тяжкої форми захворювання.

Відзначено, що включення препарату рекомбінантного IFN-альфа 2 бета у комплексну терапію вітряної віспи в дітей призводить до підвищення темпів ліквідації симптомів гіпертермії, інтоксикації, підсипань на 2,5–2 дні та підвищує частоту нормалізації показників цитокінового статусу на госпітальному етапі лікування в 1,9 рази.

Ключові слова: вітряна віспа, діти, інтерферони, інтерлейкіни, цитокіновий статус, лікування, рекомбінантний інтерферон, тяжкість, ускладнення.

## АННОТАЦІЯ

Деев В. В. Ветряная оспа у детей: особенности патогенеза, клиники, лечения. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.13 – инфекционные болезни. – ГУ «Институт эпидемиологии и инфекционных заболеваний им. Л. В. Громашевского НАМН Украины», Киев, 2015.

Ветряная оспа относится к наиболее распространенным инфекционным заболеваниям ребенка и характеризуется в современных условиях, по данным литературы, реструктуризацией в сторону тяжелых и осложненных форм, особенно у детей первых трех лет жизни и у подростков. На основании проведенных исследований, ретроспективного анализа историй болезней детей, больных ветряной оспой с 2007 по 2014 годы исследованы особенности клинического течения ветряной оспы за последние 8 лет и показано, что особенностью заболевания в современных условиях является увеличение тяжелых, осложненных форм, развитие осложнений со стороны клеток крови, половых органов, гепатита и рост заболеваемости у детей первого года жизни и подросткового возраста.

Установлено, что ветряная оспа у большинства (97,2 %) больных, протекает в типичной, среднетяжелой (76,9 %) форме, в 2,8 % пациентов – в атипичных формах, среди которых отмечается пустулезная, геморрагическая и буллезная формы заболевания. В 45,2 % больных зарегистрировано развитие осложнений. Среди осложнений регистрировали присоединения вторичной бактериальной инфекции, неврологические осложнения, гепатит, тромбоцитопения, поражения половых органов в виде эпидидимо-орхита, сальпинго-оофорит.

Показано, что полученные результаты комплексного анализа показателей интерферонов, основных провоспалительных и противовоспалительных интерлейкинов в сыворотке крови у детей больных ветряной оспой раскрывают новые аспекты иммуногенеза ветряной оспы и иммунологические предпосылки развития тяжелой формы. В остром периоде заболевания у всех детей выявлены нарушения уровня основных интерферонов – IFN- $\alpha$  в 2,5, IFN- $\gamma$  в 11 раз ( $p < 0,05$ ). Выявлено дисбаланс с стороны основных про- и противовоспалительных цитокинов в виде повышения уровня IL-4 в 5 раз, IL-1 $\beta$  в 2,9 раза, IL-6 в 7 раз, снижение уровня IL-2 в 2,2 раза, TNF- $\alpha$  в 3 раза ( $p < 0,05$ ), что характеризует напряженность противовирусной иммунного ответа организма детей больных ветряной оспой и является проявлением преобладание провоспалительных процессов у больных.

В динамике заболевания зарегистрировано, что уровень IFN- $\gamma$  остается повышенным, дисбаланс со стороны основных противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-2, IL-10) нарастает ( $p < 0,05$ ), что создает предпосылки к развитию осложненной и тяжелой формы заболевания.

Отмечено, что включение препарата рекомбинантного IFN-альфа 2 бета в комплексную терапию среднетяжелой формы ветряной оспы у детей позволяет повысить темпы регресса симптомов инфекции (лихорадка, подсыпания), и более быстрой нормализации показателей цитокинового статуса (уровня интерферона альфа, интерферона гамма в сыворотке крови, уровней IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  в сыворотке крови) на госпитальном этапе лечения.

Ключевые слова: ветряная оспа, дети, интерфероны, интерлейкины, цитокиновый статус, лечение, рекомбинантный интерферон, тяжесть, осложнения.

### SUMMARY

Deev V. V. Chickenpox in children: peculiarities of pathogenesis, clinics, treatment. – The manuscript.

The thesis for the degree of Candidate of Medical Sciences in specialty 14.01.13 – «Infectious diseases.» – Governmental Institution «Institute of Epidemiology and Infectious Diseases named of L. V. Gromashevskiy of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, 2015.

Chickenpox is among the most common infectious diseases in child and characterized in modern terms, according to the literature, the restructuring towards severe and complicated forms, especially in children during the first three years of life and in adolescents.

Established that chickenpox in most (97.2 %) patients in a typical runs, moderate (76.9 %) form, in 2.8 % of patients in the atypical forms of runs, including the celebrated pustular, hemorrhagic and bullous forms of the disease. In 45.2 % of patients develop complications recorded. Among the complications recorded joining secondary bacterial infections, neurological complications, hepatitis, thrombocytopenia, genital lesions as epididimo-orchitis, salpinho-oforytu.

In the acute stage of the disease in all children breach basic level of interferon- $\alpha$  – IFN in 2.5, IFN- $\gamma$  in 11 times ( $p < 0.05$ ). Found an imbalance with the major pro- and anti-inflammatory cytokines in the form of increased level of IL-4 to 5 times, IL-1 $\beta$  2.9 times, IL-6 to 7 times, lower level of IL-2 to 2.2 times, TNF-  $\alpha$  3 times ( $p < 0.05$ ), which characterizes the strength of antiviral immune response of children with chicken pox and are a manifestation of the prevalence of inflammatory processes in patients. In the dynamics of the disease recorded the level of IFN- $\gamma$  is increased, the imbalance of the major anti-inflammatory cytokines (IL-4, IL-2, IL-10) ( $p < 0,05$ ), which creates prerequisites for the development of complicated and severe disease.

It is noted that the inclusion of recombinant IFN-alpha 2 beta in the complex therapy of hickenpox in children increases the rate of elimination of symptoms of hyperthermia, intoxication, poured on 2.5–2 days and increases the frequency of normalization of cytokine status for hospital treatment in stage 1.9 times

Key words: chickenpox, children, interferons, interleukins, cytokine status, treatment, recombinant interferon, severity, complications.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

ВВ	- вітряна віспа
ДНК	- дезоксирибонуклеїнова кислота
ІКК	- імунокомпетентні клітини
ІФА	- імуноферментний аналіз
КМДКІЛ	- Київська міська дитяча клінічна інфекційна лікарня
ПЛР	- полімеразно-ланцюгова реакція
ЦНС	- центральна нервова система
ШКТ	- шлунково-кишковий тракт
CD	- кластер диференціювання клітин
IFN	- інтерферон
IFN- $\gamma$	- інтерферон гамма
IFN- $\alpha$	- інтерферон альфа
IgG	- загальний імуноглобулін класу G
IgM	- загальний імуноглобулін класу M
IL	- інтерлейкін
IL-1 $\beta$	- інтерлейкін – 1 $\beta$
IL-2	- інтерлейкін – 2
IL-4	- інтерлейкін – 4
IL-6	- інтерлейкін – 6
IL-8	- інтерлейкін – 8
IL-10	- інтерлейкін – 10
TNF- $\alpha$	- фактор некрозу пухлин – $\alpha$
Th-	- Т-хелпери 1 типу
Th-2	- Т-хелпери 2 типу
VZV	- варицела-зостер вірус

---

Підписано до друку 31.07.2015 р. Формат 60х90/16.  
Ум. друк. арк. 0,9. Обл.-вид. арк. 0,9.  
Тираж 100. Зам. 79.

---

«Видавництво “Науковий світ”»<sup>®</sup>  
Свідоцтво ДК № 249 від 16.11.2000 р.  
м. Київ, вул. Казимира Малевича (Боженка), 23, оф. 414.  
200-87-15, 050-525-88-77  
E-mail: [nsvit23@ukr.net](mailto:nsvit23@ukr.net)  
Сайт: [nsvit.cc.ua](http://nsvit.cc.ua)