

THE IMPORTANCE OF INTERNATIONAL EXPERIENCE AND SUPPORT THE STATE PENITENTIARY SERVICE OF UKRAINE TO OPTIMIZE TB CONTROL

O.L. Etnis, N.Ye. Kozhan, A.V. Tsarenko,
A.M. Bondarchuk, Yu.D. Gerasymenko

Summary. *This article analyzes the optimal approaches to providing effective and affordable TB control in prisons in terms of reforming of the health care system and the State Penitentiary Service of Ukraine. It's shown the important role of technical assistance to improve TB control in a protracted socio-economic and political crisis in Ukraine, which leads to lack of funding the National TB Control Program.*

Key words: *organizing of TB control; the State Penitentiary Service of Ukraine; health care reform; multidrug resistance TB; extensive drug resistance TB; international technical assistance; TB treatment; palliative care for TB patients.*

УДК 616.916.4-07

ДІАГНОСТИЧНА ЦІННІСТЬ ОКРЕМИХ ЛАБОРАТОРНИХ ПОКАЗНИКІВ У ПІДТВЕРДЖЕННІ ІНФЕКЦІЙНОГО МОНОНУКЛЕОЗУ ЕБВ ЕТІОЛОГІЇ У ДІТЕЙ

Л.А. Іванова, М.Н. Гарас, Р.Ю. Білейчук,
М.М. Грицюк, О.А. Дзьомбак

Резюме. *У статті на підставі аналізу результатів гемограми у 65 дітей, хворих на інфекційний мононуклеоз, показано, що для захворювання притаманними є лейкоцитоз (у 80% дітей), регенераторний зсув лейкоцитарної формули (у 83,1%) та наявність атипичних мононуклеарів (у 53%). У підтвердженні інфекційного мононуклеозу ЕБВ етіології наявність атипичних мононуклеарів в периферійній крові більше 10% виявився достатньо специфічним показником (78%), проте із значною часткою хибно негативних результатів (40%).*

Ключові слова: *діти, інфекційний мононуклеоз, ЕБВ-інфекція, діагностика.*

На сьогодні зросла зацікавленість до проблеми герпесвірусних інфекцій, в тому числі до захворювань, викликаних Епштейна-Барр вірусом (ЕБВ) [1, 2]. За даними ВООЗ, щороку в світі ЕБВ інфікується від 16 до 800 осіб на 100 тисяч населення, понад 50% дітей перших 10 років життя і 80–90% дорослих мають специфічні до вірусу антитіла як маркер попереднього інфікування [3]. За даними різних дослідників рівень інфікованості дитячого населення в сумарній захворюваності досягає 65–80% [4]. Максимальна захворюваність припадає на дітей у віці 3–10 років, які у 50% випадків переносять хворобу в маніфестній формі, інша частина в

атиповій – стертій або латентній формі [5]. ЕБВ інфекція залишається актуальною та важливою медико-соціальною проблемною, що обумовлена убіквітарною поширеністю збудника, потенційною онкогенністю, постійно дедалі ширшим спектром патологічних проявів, можливістю атипового перебігу із переважанням затяжних та рецидивуючих форм, які відмічаються у 1/3 хворих, відсутністю засобів специфічної терапії і профілактики [6, 7].

Сьогодні в усьому світі, в тому числі й в Україні, відзначається збільшення кількості хворих на ЕБВІ, що пов'язано не лише з поліпшенням діагностики, але й зростанням їх числа [1, 8].

Полісимптомність цієї нозології та труднощі диференціальної діагностики яскраво ілюструє наявність великої кількості назв (більше ніж 60), які в різні роки були дані вказаному захворюванню. У даний час загальноприйнятою є назва «інфекційний мононуклеоз». При цьому збудником захворювання є ЕБВ із родини герпесвірусів [5, 9]. За даними літературних джерел, інфекційний мононуклеоз у 30% зумовлений CMV, в 20% вірусом герпесу 6 типу, та найчастіше, клініку інфекційного мононуклеозу зумовлює ЕБВ [10, 11].

Відтермінованість у часі результатів доступних лабораторних тестів, верифікуючих етіологію захворювання, а іноді і неможливість їх проведення, утруднюють діагностику захворювання на догоспітальному етапі та при надходженні до стаціонару. Тому вважалось доцільним вивчити сучасні особливості перебігу інфекційного мононуклеозу у дітей та діагностичне значення клінічно-параклінічних показників у верифікації захворювання для оптимізації діагностики та лікування даної патології.

Мета дослідження: оптимізувати діагностику та лікування інфекційного мононуклеозу у дітей шляхом вивчення діагностичної цінності окремих лабораторних показників у верифікації ЕБВ етіології захворювання.

Матеріали та методи

З дотриманням принципів біоетики на базі інфекційного боксованого відділення крапельних інфекцій КМУ «Обласна дитяча клінічна лікарня» (м. Чернівці) обстежено 65 дітей, хворих на інфекційний мононуклеоз, які знаходилися на стаціонарному лікуванні за період 2014–15 рр. Обстеження та лікування хворих дітей проводилося відповідно з протоколом, затвердженим наказом МОЗ України № 354 від 09.07.2004 р. [12].

На підставі варіантів встановлення заключного клінічного діагнозу сформовано 2 клінічні групи спостереження. Першу клінічну групу (I) сформували 42 дитини, заключний клінічний діагноз захворювання у яких верифіковано на підставі комплексу клінічно-параклінічних критеріїв, до

другої (II) клінічної групи порівняння увійшли 23 дитини, хворих на серологічно підтверджений інфекційний мононуклеоз ЕБВ етіології.

Середній вік хворих дітей склав $(6,4 \pm 0,6)$ років, переважали хлопчики (69,2%), більшість пацієнтів проживала у містах області (63,1%) та відвідували організовані колективи (72,3%). Третина обстежених дітей (32,3%) була віком 1–3 роки, третина (35,4%) – діти переддошкільного та дошкільного віку, решта – школярі.

За основними клінічними ознаками групи спостереження вірогідно не відрізнялися.

Дизайн дослідження передбачав аналіз результатів лабораторного загально-клінічного дослідження в дітей досліджуваної когорти та представників клінічних груп спостереження з наступним дослідженням діагностичної цінності результатів у підтвердженні ЕБВ етіології захворювання. Інструментальне обстеження передбачало проведення сонографічного дослідження органів черевної порожнини. Лабораторне обстеження включало загально клінічні обстеження (клінічний аналіз кров з підрахуванням вмісту атипових мононуклеарів), а у II клінічній групі також – визначення Ig M до капсидного антигену вірусу Епштейна-Барр у сироватці крові. Позитивним результатом серологічного обстеження за референтними значеннями лабораторії вважався рівень вказаних Ig M вищий за 0,9 од.

Одержані результати дослідження аналізувалися за допомогою комп'ютерних пакетів «STATISTICA» StatSoft Inc. та Excel XP для Windows на персональному комп'ютері. Для даних, що відповідали нормальному розподілу, визначали середню арифметичну вибірки (M), величину стандартного відхилення (s) та стандартної похибки (m), максимальні та мінімальні значення. При оцінці вірогідності різниці показників вираховували коефіцієнт Стьюдента (t). За вірогідну різницю приймали різницю при $p < 0,05$ [13].

Для оцінки діагностичної цінності тестів визначали їх чутливість (ЧТ), специфічність (СП), передбачувану цінність позитивного (ПЦПР) та негативного (НЦНР) результату з визначенням їх довірчих інтервалів (95% ДІ), а також позитивне та негативне відношення правдоподібності (ВП+, ВП-) результатів [14].

Результати дослідження та їх обговорення

Беручи до уваги безпосередню лімфотропність збудника доречним видавалося визначити та оцінити показники гемограми периферійної крові в дітей груп порівняння (табл. 1). Згідно з літературними даними [15], для інфекційного мононуклеозу типовими є гематологічні зміни, зокрема, у гемограмі хворих на інфекційний мононуклеоз в гострий період

захворювання визначався лейкоцитоз (93,2%), лімфоцитоз (89,1%), моноцитоз (28,4%), атипіві мононуклеари (78,1%), анемія (1,7%), тромбоцитопенія (2,4%), прискорення ШОЕ (19,5%).

Таблиця 1

Показники гемограми периферійної крові дітей клінічних груп (M±m)

Показники гемограми	I клінічна група	II клінічна група	P
Еритроцити, Г/л	4,0±0,1	3,9±0,1	>0,05
Гемоглобін, г/л	123,1±3,1	121,7±2,3	>0,05
Колірний показник	0,91±0,004	0,90±0,005	>0,05
ШОЕ, мм/год	7,3±0,5	7,0±0,3	>0,05
Лейкоцити, Г/л	13,1±1,0	12,9±0,7	>0,05
- еозинофіли, %	2,5±0,6	2,2±0,5	>0,05
- паличкоядерні нейтрофіли, %	11,1±1,7	13,6±1,2	>0,05
- сегментоядерні нейтрофіли, %	21,8±2,8	34,0±3,2	<0,05
- лімфоцити, %	41,6±3,0	35,4±2,9	>0,05
- моноцити, %	4,9±0,7	5,9±0,4	>0,05
- атипіві мононуклеари, %	20,6±2,0	12,7±1,5	<0,05

Примітка: ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів

За результатами загальнолінійного дослідження периферійної крові установлена наявність анемії легкого та середнього ступеня тяжкості у 11,9% дітей I клінічної групи та 17,4% пацієнтів із серологічно верифікованим інфекційним мононуклеозом ($p_0 > 0,05$).

Характеристика рівнів лейкоцитів у дітей груп порівняння наведена на рис. 1.

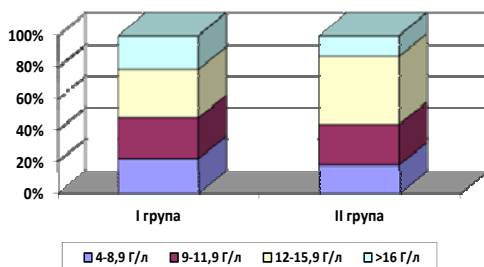


Рис. 1. Рівень лейкоцитів у дітей груп спостереження

Установлено, що лейкоцитоз 9 Г/л і більше спостерігався у 80% обстежених дітей, зокрема, у 78,5% представників I клінічної групи та у

82,6% пацієнтів із серологічно верифікованим інфекційним мононуклеозом ($p_{\phi}>0,05$). У 61,5% обстежених дітей рівень лейкоцитозу не перевищував 16 Г/л. Так, вказані значення зустрічалися у 57,2% дітей із клінічно встановленим діагнозом та 69,6% представників II клінічної групи ($p_{\phi}>0,05$).

Регенераторний зсув лейкоцитарної формули, який оцінювали за відносним вмістом паличкоядерних нейтрофілів більше 5%, зустрічався у 83,1% обстежених дітей, частіше – у дітей I клінічної групи (88,1% проти 73,9%, $p_{\phi}>0,05$).

Середній відносний вміст атипичних мононуклеарів в когорті обстежених дітей склав $(15,8\pm 1,3)\%$ та зустрічався у 73,8% дітей, хворих на інфекційний мононуклеоз. Водночас, інформативний відносний вміст атипичних мононуклеарів (більше 10%) спостерігався у половини пацієнтів (53,8%).

Установлено, що попри вірогідно вищий відносний вміст атипичних мононуклеарів у дітей з клінічно встановленим діагнозом ($(20,5\pm 2,0)\%$ проти $(12,7\pm 1,5)\%$, $p<0,05$), частка дітей (рис. 2) з інформативним відносним вмістом клітин-віроцитів виявилася вірогідно більшою серед пацієнтів із серологічно верифікованим інфекційним мононуклеозом (78,3% проти 40,4% у представників I клінічної групи, $p_{\phi}<0,05$).

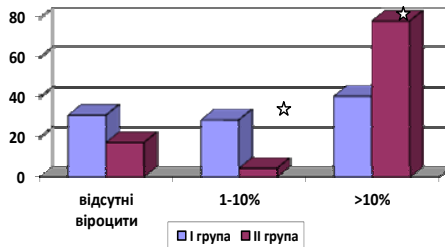


Рис. 2. Відносний вміст атипичних мононуклеарів у дітей клінічних груп спостереження

Згідно з літературними даними, більшість лабораторних тестів у підтвердженні інфекційного мононуклеозу є високоспецифічними (84–100%) та водночас низькочутливими (25–75%). Окремі автори вказують, що за умови наявності у пацієнта $\geq 50\%$ лімфоцитів та $\geq 10\%$ атипичних мононуклеарів чутливість даного тесту у виявленні інфекційного мононуклеозу складає 61%, специфічність – 95% [16].

Водночас, на підставі отриманих результатів визначено діагностичну цінність окремих лабораторних показників у виявленні серологічно підтвердженого інфекційного мононуклеозу ЕБВ етіології (табл. 2).

**Діагностична цінність окремих лабораторних показників
у виявленні інфекційного мононуклеозу ЕБВ етіології**

Лабораторні показники	Діагностична цінність, %				Відношення правдоподібності	
	чутливість	специфічність	Прогностична цінність		позитивного результату	негативного результату
			позитивного результату	негативного результату		
Лейкоцити крові 12–16 Г/л	43	69	43	69	1,4	0,8
Відсутність регенераторного зсуву	26	86	50	68	1,8	0,8
Вміст віроцитів >10%	78	60	51	83	1,9	0,3

Наведені значення діагностичної цінності лабораторних показників, як і клінічно-інструментальних характеризуються виникненням хибнонегативних чи хибнопозитивних результатів.

Серед показників ризику інфекційного мононуклеозу достатньою інформативністю володіє відносний вміст атипичних мононуклеарів більше 10% (табл. 3).

Таблиця 3

Показники ризику інфекційного мононуклеозу ЕБВ етіології

Лабораторні показники	Абсолютний ризик	Співвідношення шансів (95% ДІ)	Відносний ризик (95% ДІ)
Лейкоцити крові 12–16 Г/л	0,12	1,7 (0,6–4,9)	1,4 (0,7–2,7)
Відсутність регенераторного зсуву	0,18	2,2 (0,6–7,7)	1,6 (0,5–4,3)
Вміст віроцитів >10%	0,34	5,3 (1,6–17,0)	3,1 (2,0–4,7)

Таким чином, враховуючи низьку діагностичну цінність гематологічних показників у виявленні інфекційного мононуклеозу у дітей їх використання обгрунтоване лише в комплексі із клінічно-анамнестичними та сонографічними критеріями.

Висновки

1. Типовими лабораторними критеріями інфекційного мононуклеозу ЕБВ етіології верифіковано лейкоцитоз (у 82,6%) та відносний вміст атипичних мононуклеарів у периферійній крові більше 10% (у 78,3%).

2. У підтвердженні інфекційного мононуклеозу ЕБВ етіології наявність атипичних мононуклеарів в периферійній крові виявився достатньо специфічним показником, проте із значною часткою хибнонегативних результатів.

Література

1. Luzuriaga K. Infectious mononucleosis / K. Luzuriaga, J.L Sullivan / New Eng. J. Med. – 2010. – Odumade O.A.

2. Progress and problems in understanding and managing primary Epstein-Barr virus infections / O.A. Odumade, K.A.Hogquist, H.H.Blafour [et al]. // Clin. Microbiol. Rev. – 2011. – Vol.24. – P. 193–209.

3. Инфекционные болезни / Под ред. О.А. Голубовской. – К. ВСВ «Медицина», 2014. – 783 с.

4. Юлиш С.І. Роль вірусу Епштейна-Барр у стані здоров'я дітей, які часто та тривало хворіють / С.І. Юлиш, О.П. Волосовець, С.П. Кривопустов С.П. – 2005. – № 2. – С. 34–39.

5. Крамарев С.О. Епштейна-Барр вірусна інфекція у дітей: характеристика збудника, патогенез, імуногенез, стан імунітету // С.О. Крамарев / Клінічна імунологія. Аллергологія. Інфектологія. – 2013. – № 6–7. – С. 5–11.

6. Дриганова М.Б. Анализ эффективности повторного курса иммунотерапии с учетом индивидуальной клеточной чувствительности к интерферону альфа у детей с Епштейна-Барр вирусной инфекцией / М.Б. Дриганова, Г.П. Мартынова, Л.М. Куртасова // Сибирское медицинское обозрение. – 2013. – № 4. – С. 29–32.

7. Хмелевская С.А. Использование иммуотропных препаратов в терапии больных с реактивацией Епштейна-Барр вирусной инфекции, протекающей в форме мононуклеоза / С.А. Хмелевская, И.А. Зайцева // Вестник новых медицинских технологий. – 2010. – № 3. – С. 142–146.

8. Бачинська І.Ю. Інфекційний мононуклеоз: клінічні варіанти, особливості лабораторної діагностики / І.Ю. Бачинська, Л.Б. Канюк, Я.В. Парасюк // Медицина транспорту України – 2012. – № 1. – С. 100–103.

9. Крамарев С.А. Епштейна-Барр вирусная инфекция у детей / С.А. Крамарев, О.В. Виговская // Актуальная инфектология. – 2013. – № 1. – С. 73–78.

10. Scherrenburg J. Detailed analysis of Epstein-Barr virus-specific CD4+ and CD8+ T cell responses during infectious mononucleosis / J. Scherrenburg, E.R. Piriou, N.M. Nanlohy // Clin. Exp. Immunol. – 2008. – № 153. – P. 231–239.

11. A prospective evaluation of heterophile and Epstein-Barr virus-specific IgM antibody tests in clinical and subclinical infectious mononucleosis: Specificity and sensitivity of the tests and persistence of antibody / A.S. Evans, J.C. Niederman, L.C. Cenabre, B. West // J. Infectious Diseases. – 2012. – Vol. 132(5). – P. 546–54.

12. Про затвердження Протоколів діагностики та лікування інфекційних хвороб у дітей. Наказ № 354 від 09.07.2004 р. [Електронний ресурс] – Режим доступу: www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20040709_354.html.

13. Rosner B. Fundamentals of biostatistics, 6-ed. / B. Rosner– Belmont : Duxbury Press, 2003. – 682 p.

14. Біостатистика: [за ред. проф. В.Ф. Москаленка]. – К. : Книга плюс, 2009. – 184 с.

15. Виговська О.В. Епштейна-Барр вірусна інфекція у дітей: патогенез, клінічні форми, діагностика, лікування: автореф. дис. ... доктора мед. наук спец. 14.01.10 «Педіатрія» / О.В. Виговська. – К., 2015. – 30 с.

16. Bell A. What test is the best for diagnosing infectious mononucleosis? / A. Bell, B. Fortune // J. Fam. Pract. – 2006. – Vol. 55(9). – P.799–802.

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ОТДЕЛЬНЫХ ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В ПОДТВЕРЖДЕНИИ ИНФЕКЦИОННОГО МОНОНУКЛЕОЗА ЭБВ ЭТИОЛОГИИ У ДЕТЕЙ

**Л.А. Иванова, Н.Н. Гарас, Р.Ю. Билейчук,
М.М. Грицюк, Е.А. Дзьомбак**

Резюме. В статье на основании анализа результатов гемограммы у 65 детей, больных инфекционным мононуклеозом, показано, что для заболевания характерными являются лейкоцитоз (у 80% детей), регенераторный сдвиг лейкоцитарной формулы (у 83,1%) и наличие атипичных мононуклеаров (у 53%). В подтверждении инфекционного мононуклеоза ЭБВ этиологии наличие атипичных мононуклеаров в периферической крови более 10% оказался достаточно специфическим показателем (78%), однако с большой долей ложноотрицательных результатов (40%).

Ключевые слова: дети, инфекционный мононуклеоз, ЭБВ-инфекция, диагностика

THE DIAGNOSTIC VALUE OF CERTAIN LABORATORY INDEXES TO CONFIRM INFECTIOUS MONONUCLEOSIS OF EBV ETIOLOGY IN CHILDREN

**L.A. Ivanova, M.N. Garas, R.Yu. Bileychuk,
M.M. Gritsyuk, O.A. Dzyombak**

Summary. Based on the analysis of hemogram's results of 65 children, suffering from infectious mononucleosis, the article shown that for the disease were inherent leukocytosis (in 80% children), regenerative shift with young forms of neutrophils (in 83,1%) and the presence of atypical mononuclear cells (in 53%). In confirmation of the EBV etiology of infectious mononucleosis presence of atypical mononuclear cells in the peripheral blood more than 10% proved to be a specific index (78%), but with a significant proportion of false negative results (40%).

Key words: children, infectious mononucleosis, EBV infection, diagnosis