

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кафедра _____ педіатрії та дитячих інфекційних хвороб _____

МАГІСТЕРСЬКА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

за спеціальністю _____ 222 «Медицина» _____

на тему: Синдром інфекційного мононуклеозу: особливості сучасного менеджменту у дітей

Виконав: здобувач вищої освіти

VI курсу, групи 1

_____ Медичний №1, «Медицина», очна _____

_____ ШПАК В. А. _____

Керівник доц., к.мед.н. ГАРАС М. Н.

Рецензент доц., к.мед.н. ХЛУНОВСЬКА Л. Ю.

ЗМІСТ

Назва розділу/підрозділу	Стор.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	4
ВСТУП	6
РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	9
1.1. Гетерогенність синдрому інфекційного мононуклеозу	9
1.1.2. Історія інфекційного мононуклеозу	9
1.1.3. Синдром інфекційного мононуклеозу	9
1.1.4. Епідеміологія Епштейн-Барр вірусу	10
1.1.5. Атипові мононуклеари	11
1.1.6. Гетерофільні антититіла	11
1.1.7. Збудники синдрому інфекційного мононуклеозу	12
1.2. Клінічні особливості інфекційного мононуклеозу, зумовленого вірусом Епштейн-Барр	16
1.2.1. Епштейн-Барр вірус: морфологія, фізіологія, імунологія	16
1.2.2. Клінічні особливості та менеджмент інфекційного мононуклеозу при первинній Епштейн-Барр вірусної-інфекції	22
1.2.3. Клінічні особливості інфекційного мононуклеозу при реактивації Епштейн-Барр вірусної-інфекції	23
1.2.4. Клінічні особливості та менеджмент інфекційного мононуклеозу при хронічно-активній Епштейн-Барр вірусної-інфекції	25
1.3. Ускладнення та віддалені наслідки інфекційного мононуклеозу	26
1.3.1. Синдром хронічної втоми / міалгічний енцефаломієліт та його менеджмент	26
1.3.2. Проліферативні захворювання	28
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ	30
2.1. Загальна характеристика хворих	30
2.2. Методи та методика дослідження	31

2.3. Методи аналізу	32
2.4. Забезпечення вимог біоетики	32
РОЗДІЛ 3 КЛІНІЧНО-АНАМНЕСТИЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ІНФЕКЦІЙНОГО МОНОНУКЛЕОЗУ РІЗНОЇ ЕТІОЛОГІЇ	33
РОЗДІЛ 4 ЛАБОРАТОРНІ ПОКАЗНИКИ ОБСТЕЖЕННЯ ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ІНФЕКЦІЙНИЙ МОНОНУКЛЕОЗ РІЗНОЇ ЕТІОЛОГІЇ	40
РОЗДІЛ 5 ДІАГНОСТИЧНА ЦІННІСТЬ РЕЗУЛЬТАТІВ ОБСТЕЖЕННЯ ДІТЕЙ У ВИЯВЛЕННІ ЕБВ ЕТІОЛОГІЇ ІНФЕКЦІЙНОГО МОНОНУКЛЕОЗУ	45
РОЗДІЛ 6 ПЕРЕБІГ ПЕРІОДУ РЕКОНВАЛЕСЦЕНЦІЇ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ІНФЕКЦІЙНИЙ МОНОНУКЛЕОЗ РІЗНОЇ ЕТІОЛОГІЇ	51
РОЗДІЛ 7 АНАЗІЛ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ	54
ВИСНОВКИ	58
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	59
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	60
ДОДАТОК	72

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- ІМ – інфекційний мононуклеоз
- ЦМВ – цитомегаловірус
- ВГЛ-6 – вірус герпесу людини 6 типу
- В19V – парвовірус В19
- ГАС – В-гемолітичний стрептокок групи А
- ЕБВ – Епштейн-Барр вірус
- СХВ/МЕ – синдром хронічної втоми / міалгічний енцефаломієліт
- SARS-CoV-2 - Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
- ВІЛ-1 – вірус імунодефіциту людини 1 типу
- ВПГ-1 – вірус простого герпесу 1 типу
- ВПГ-2 – вірус простого герпесу 2 типу
- CDC – Центри з контролю та профілактики захворювань у США
- ВГЛ-5 – вірус герпесу людини 5 типу
- ВГЛ-4 – вірус герпесу людини 4 типу
- EBER – Epstein-Barr virus-encoded small RNAs
- EBNA1 – Epstein Barr Virus nuclear antigen type 1
- EBNA2 – Epstein Barr Virus nuclear antigen type 2
- EBNA3 – Epstein Barr Virus nuclear antigen type 3
- LMP 1 – latent membrane protein 1
- LMP 2 – latent membrane protein 2
- LP – leader protein
- BART – BamHI A rightward transcripts
- BRLF1 – BamHI Z fragment leftward open reading frame 1
- CD21 – кластер диференціації 21
- CD35 – кластер диференціації 35
- BARF1 – BamHI-A rightward frame 1
- CD4 – кластер диференціації 4

CD8 – кластер диференціації 8

VCA – viral capsid antigen

EA - early antigen

R-CHOP – схема лікування, що включає ритуксимаб, циклофосфамід, доксорубіцин, вінкрестин і преднізолон

ВГЛ-3 – вірус герпесу людини 3 типу

Hyper-CVAD +/-R – схема лікування, що включає циклофосфамід, вінкрестин, доксорубіцин, дексаметазон і, за потреби, ритуксимаб

CODOX-M/IVAC +/-R – схема лікування, що включає вінкрестин, доксорубіцин, циклофосфамід, цитарабін, метотрексат, меркаптоетансульфонат натрію, іфосфамід, етопозид і, за потреби, ритуксимаб

R-EPOCH – схема лікування, що включає етопозид, преднізолон, вінкрестин, циклофосфамід, доксорубіцин і, за потреби, ритуксимаб

ОКНП «ЧОДКЛ» – обласне комунальне некомерційне підприємство «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня»

ЧТ – чутливість

СТ – специфічність

ППЦ – передбачувана цінність позитивного результату

НПЦ – передбачувана цінність негативного результату

СШ - співвідношення шансів

95%ДІ – 95% довірчий інтервал

АР – абсолютний ризик

ВР – відносний ризик

ВСТУП

Актуальність. Синдром інфекційного мононуклеозу (ІМ) є етіологічно гетерогенним та клінічно симптомоподібним станом, що класично включає тріаду ознак (лихоманка, фаринготонзиліт, лімфаденопатія) та пов'язаний з низкою патологічних чинників вірусної (цитомегаловірус (ЦМВ), вірус герпесу людини 6 типу (ВГЛ-6), парвовірус В19 (В19V), бактеріальної (В-гемолітичний стрептокок групи А (ГАС) та протозойної (токсоплазма) природи. Найбільш поширеним та значимим збудником ІМ вважається Епштейн-Барр вірус (ЕБВ) [1].

ЕБВ вважається одним з найпоширеніших патогенів людської популяції. Рівень інфікованості дорослого населення по всьому світу досягає більш ніж 95% [2]. Хоч раніше ЕБВ-інфекція, а саме її маніфестна форма – інфекційний мононуклеоз – вважалася нетяжким самолімітувальним захворюванням дитячого віку, в останні роки в розвинутих країнах світу значно зростає інтерес до неї, що пов'язано, як зі збільшенням відносної частки тяжких форм захворювання, так і з виявленням прямим зв'язком між персистувальним в організмі людини ЕБВ та низкою тяжких хронічних станів, що важко піддаються лікуванню і значно погіршують якість життя людей, зокрема, синдром хронічної втоми / міалгічний енцефаломієліт (СХВ/МЕ), хронічно-активна ЕБВ-інфекція. Наслідком ЕБВ може виступати і потенційний запуск автоімунних захворювань, таких як ревматоїдний артрит, в тому числі ювенільний, та системний червоний вовчак, цукровий діабет 1 типу, хвороба Грейвса та тиреоїдит Хашимото [3]. Окрім того, ЕБВ також є онковірусом, тобто має доведену властивість викликати розвиток злоякісних новоутворень, як в імунокомпетентних, так імуноскомпроментованих осіб. Частка ЕБВ-асоційованих онкологічних процесів, до яких належать назофарингіальна карцинома, Ходжкінська та неходжкінські лімфоми, карцинома шлунку та інші, у світі становить 1,3-1,9% у загальній структурі онкозахворюваності. [4].

Додаткові труднощі менеджменту первинної ЕБВ-інфекції, зокрема, у формі інфекційного мононуклеозу, пов'язані з цілою низкою інших збудників, що здатні зумовлювати ідентичний симптомокомплекс, але потребують диференційованого етіотропного лікування і володіють відмінними віддаленими наслідками [5].

Повсюдна поширеність, зростання частки маніфестних форм, несприятливих віддалених наслідків на тлі небезпеки пізнього інфікування населення розвинених країн ЕБВ зумовлює актуальність визначення інформативності клінічно-лабораторних показників для встановлення етіологічної ролі ЕБВ у порівнянні з іншими причинними чинниками синдрому ІМ. [6].

Об'єкт дослідження: інфекційний мононуклеоз різної етіології.

Предмет дослідження: клініко-анамнестичні дані, показники загальноклінічного, біохімічного, серологічного, сонографічного обстеження, результати опитування батьків дітей.

Мета дослідження: покращити виявлення етіологічного чинника синдрому інфекційного мононуклеозу на підставі аналізу клінічних, інструментальних та лабораторних характеристик перебігу захворювання у дітей.

Завдання дослідження:

1. На підставі аналізу клінічних симптомів інфекційного мононуклеозу різної етіології у дітей визначити ознаки, характерні для захворювання ЕБВ етіології.

2. З урахуванням порівняльної характеристики результатів загальноклінічних та інструментальних обстежень дітей, хворих на інфекційний мононуклеоз, запропонувати окремі критерії визначення гамма-герпесвірусної етіології, оцінивши їх діагностичну та прогностичну цінність.

3. Встановити діагностичну цінність показників клінічно-параклінічного обстеження дітей, хворих на інфекційний мононуклеоз, у

виявленні Епштейн-Барр вірусної етіології відносно синдрому інфекційного мононуклеозу іншої етіології.

4. Оцінити перебіг періоду реконвалесценції та визначити ранні та пізні наслідки перенесеного захворювання на інфекційний мононуклеоз різної етіології.

Методи дослідження: загально-клінічні, біохімічні, серологічні, сонографічні соціометричні, статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів. У роботі вперше проведено комплексну оцінку перебігу синдрому інфекційного мононуклеозу різної етіології з урахуванням клінічно-анамнестичних, лабораторних та інструментальних показників, що дозволило виявити характерні особливості для ЕБВ етіології захворювання та проаналізувати їх діагностичну та прогностичну цінність з вказаною метою. На підставі опитування батьків та дітей вперше проведено аналіз перебігу періоду реконвалесценції та наслідків перенесеного захворювання на інфекційний мононуклеоз різної етіології.

Апробація результатів роботи. Основні наукові положення висновки та практичні рекомендації доповідались та обговорювались на: IX Науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю “Проблеми сьогодення в педіатрії” (Харків, 29 лютого 2024р.), X Науково-практичній конференції “Актуальні питання інфекційних хвороб у дітей” (Київ, 28 – 29 березня 2024р.), IV Всеукраїнській науково-практичній конференції студентів та обдарованої молоді “Новини науки: дослідження, наукові відкриття, інноваційні технології” (Рівне, 11 – 12 квітня 2024р.).

Практичне значення. Установлена діагностична цінність використаних клініко-анамнестичних, лабораторних та інструментальних показників у хворих на інфекційний мононуклеоз ЕБВ етіології, що, за умови труднощів та/або відтермінованості специфічної верифікації етіології захворювання, дозволяє підвищити своєчасність діагностики, покращити ефективність лікування захворювання та прогнозування віддалених наслідків.

ОСНОВНА ЧАСТИНА

РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Гетерогенність синдрому інфекційного мононуклеозу.

1.1.1. Історія інфекційного мононуклеозу.

Основну і найбільш виражену клінічну форму первинної ЕБВ-інфекції (інфекційний мононуклеоз) описав ще у 1887 році засновник педіатричної школи Н.В. Філатов і назвав її «ідіопатичне запалення лімфатичних залоз» [7]. У західній медицині більше знають німецького бактеріолога і педіатра Е. Пфейффера, котрий засвідчив цілий спалах даного захворювання у 1889 році, назвавши її на свою честь «гарячкою Пфейффера» або «залозистою гарячкою». Сам термін «інфекційний мононуклеоз ввели американські лікарі Т. Спрант і Ф. Еванс у 1920 р. Характерні гематологічні зміни в крові вперше були описані американським гематологом Х. Дауні й лікарем С. Макінлей. А у 1932 році інші американські лікарі – Д. Пауль та В. Буннелль – встановили появу при інфекційному мононуклеозі в крові людей гетерофільних антитіл (зокрема, до еритроцитів барана), що аж до сьогодні використовується у лабораторній діагностиці інфекційного мононуклеозу як класичний лабораторний тест на ЕБВ-інфекцію [5].

1.1.2. Синдром інфекційного мононуклеозу.

Термін «синдром інфекційного мононуклеозу» або «мононуклеозоподібний синдром» описує клінічний стан, який представлений такою тріадою симптомів: фарингіт, лихоманка і лімфаденопатія (при чому, з переважним ураженням передньо- і задньошийних лімфовузлів) [8]. Найчастішим збудником цього синдрому є ЕБВ, який відповідає за дев'ять з десяти клінічних випадків [9]. Однак існує ціла низка інших етіологічних факторів, що також здатні спровокувати виникнення практично ідентичної симптоматики [5].

1.1.3. Епідеміологія Епіштейн-Барр вірусу.

За різними даними ЕБВ інфіковано від 90 до 95% населення Землі, яке час від часу його виділяє в зовнішнє середовище в різних кількостях протягом усього життя [10]. Основними шляхами передачі вірусу є контактний (через слину) та повітряно-крапельний. У країнах, що розвиваються, зараження дітей відбувається у ранньому дитячому віці непрямым шляхом через обślinені іграшки у дитячих колективах або від дорослих, у яких ЕБВ з тих чи інших причин реактивується, під час догляду ними за дітьми. У більш розвинених країнах зараження відбувається у підлітковому та юнацькому віці і пов'язаний з прямим контактом – поцілунками, саме тому у західній медичній літературі ІМ називають «хворобою поцілунків». Інкубаційний період доволі тривалий – від 32 до 49 днів, тобто в середньому 6 тижнів. За цей час відбувається реплікація вірусу в епітелії орофарингіальної ділянки, інфікування В-лімфоцитів, міграція останніх в гермінативні центри лімфатичних вузлів, розмноження там і повернення інфікованих клітин назад в слизову ротової порожнини та ротоглотки. Імовірність виникнення ІМ як ознаки гострої первинної ЕБВ-інфекції строго корелює з віком: менша частина дітей до 10 років переносить ІМ у клінічно вираженій формі, у той час як серед підлітків та юнаків це уже половина усіх випадків [11].

Оскільки літичний стан ЕБВ-інфекції характеризується значним вірусним навантаженням периферичної крові, можливе зараження при переливаннях крові. Так само вірус може передаватися від донора до реципієнта при трансплантації гемопоетичних клітин та окремих органів. Останнє у людей, неінфікованих ЕБВ, може призвести до загрозового стану – постресплантаційного лімфопроліферативного захворювання [12].

1.1.4. Атипові мононуклеари.

Кожний лімфотропний патогенний чинник при проникненні в макроорганізм може спровокувати трансформацію Т-лімфоцитів в атипові лімфоїдні клітини. Атипові мононуклеари (також відомі як віроцити, атипові лімфоцити або клітини Дауні – на честь ученого, який вперше детально описав їх морфологію) – це, фактично, активовані CD8 Т-ліфоцити, що значно реплікуються унаслідок активації В-лімфоцитів ЕБВ [13] та деякими іншими вірусами. До останніх належать: SARS-CoV-2 [14], [15], вірус імунодефіциту людини 1 типу (ВІЛ-1), віруси гепатитів, кору, краснухи, при деяких невірусних чинниках – токсоплазмозі та реакції на ліки [16]. Наявність атипових мононуклеарів у крові значно збільшує імовірність діагнозу інфекційного мононуклеозу (висока специфічність 92%-100%), але не може бути єдиним підтверджуючим лабораторним дослідженням (через низьку чутливість 25-66%). [17]. Найбільш клінічно значимими гематологічними параметрами є поєднання наявності абсолютного лімфоцитозу вище $4 \cdot 10^9$ та атипових мононуклеарів більше 10% або відносного лімфоцитозу більше 50% (таким чином досягається до 75% специфічності та до 99% чутливості). [18].

1.1.5. Гетерофільні антитіла.

З метою підвищення чутливості лабораторних тестів по верифікації етіології синдрому ІМ запропонований ряд серологічних тестів, зокрема тести на гетерофільні антитіла. Загалом, мікроорганізми, інфікування якими може проявитися синдромом інфекційного мононуклеозу, можна поділити на гетерофільно-позитивні (при позитивному лабораторному аналізі на гетерофільні антитіла, що підтверджує ЕБВ як етіологічний чинник захворювання) і гетерофільно-негативні (при негативному тесті, що вказує на якийсь інший етіологічний чинник даного захворювання). Гетерофільно-негативні етіологічні чинники, які обумовлюють прояви синдрому інфекційного мононуклеозу, можна поділити на такі групи: вірусні (але не ЕБВ), бактеріальні та найпростіші [5]. Гетерофільні антитіла – це група

специфічних поліклональних антитіл, які продукує імунна система у відповідь на інфікування ЕБВ. Вони виявляються у різноманітних тестах на гетерофільні антитіла (Пауля-Буннеля, Гоффа-Бауера, Ловріка-Лі-Давидсона). Найсучаснішим є моноспот тест, який існує у різних комерційних варіаціях і забезпечує чутливість від 84% до 90% і специфічність від 72% до 100% [19]. Фізіологічною основою цих тестів є той факт, що ЕБВ при інфікуванні В-лімфоцитів стимулює реплікацію та диференціацію останніх в плазмоцити та синтез ними поліклональних антитіл (головним чином IgM). Частина з цих антитіл зв'язуються з присутньою на еритроцитах деяких ссавців (люди, барани, коні, бики) поверхневою молекулою N-глюколілінейраміновою кистотою (Neu5Gc), викликає аглютинацію і таким чином виявляється в специфічних реакціях [20]. Тести на гетерофільні антитіла мають високу специфічність щодо ЕБВ, хоча можуть виявлятися при деяких інших вірусних інфекціях, автоімунних захворюваннях та гематологічних злоякісних новоутвореннях, наприклад: ЦМВ, ВІЛ-1, краснуха, кір, віруси простого герпесу 1 та 2 типів (ВПГ-1 та ВПГ-2), системному червоному вовчаку, деяких лімфоми [21]. Однак Центри з контролю та профілактики захворювань у США (CDC) не рекомендує цей тест для заключної діагностики етіології інфекційного мононуклеозу, зважаючи на той факт, що він лише підтверджує типову клініку синдрому інфекційного мононуклеозу і не дозволяє точно відрізнити первинну ЕБВ-інфекцію від ІМ, зумовленого іншими інфекційними чинниками [22]. Окрім того, тести на гетерофільні антитіла низькочутливі у дітей молодше 4 років у зв'язку з особливостями їх імунної відповіді, зумовлюючи часті хибно-позитивні та хибно-негативні результати [23]. В Україні тести на гетерофільні антитіла застосовуються досить рідко, оскільки літературні наукові дані щодо інтерпретації отриманих результатів є дискутабельними [22].

1.1.6. Збудники синдрому інфекційного мононуклеозу.

Найбільш широко представлена група вірусних чинників. До них належать ті віруси, у відповідь на інфікування якими макроорганізм може

давати імунну реакцію у вигляді клініки інфекційного мононуклеозу, таким чином зумовлюючи необхідність диференціальної діагностики. Сюди належать ЦМВ, ВПГ-1 та ВПГ-2, ВГЛ-6, ВІЛ-1, аденовірус, В19V [24]. Далі я наведу коротку характеристику кожного.

ЦМВ або вірус герпесу людини 5 типу (ВГЛ-5) – другий по поширеності збудник синдрому інфекційного мононуклеозу після ЕБВ (приблизно 7%) випадків. ЦМВ має багато спільного з ЕБВ, зокрема властивість до тривалої персистенції в організмі, значна поширеність в людській популяції, здатність до реактивації. Щодо особливостей проявів мононуклеозоподібного синдрому при первинній ЦМВ-інфекції, то вважається, що при останньому слабше виражені лімфаденопатія, почервоніння зіву і спленомегалія. При ЦМВ значно частіше, ніж при ЕБВ підвищується активність трансаміназ (аж до 92%) і частіше виникає ураження печінки [25].

ВГЛ-6 – поділяється на підтипи А і В за тим які саме Т-лімфоцити він уражає (для ВГЛ-6А це незрілі, а для ВГЛ-6В – зрілі Т-лімфоцити). ВГЛ-6 відомий за свій виражений Т-лімфоцитотропізм, завдяки чому він часто є етіологічним чинником виникнення кількох лімфопроліферативних захворювань. Цей вірус викликає м'якший але більш тривалий мононуклеозоподібний синдром. Також разом з синдромом інфекційного мононуклеозу він викликає характерну екзантему у дітей, яка відома під назвою шоста хвороба (*roseola infantum*). Як і інші герпесвіруси має схильність до тривалої персистенції (часто на протязі всього життя) в різних органах організму, зокрема серці, легенях, шлунково-кишковому тракті, мозку, а також в циркулюючих лімфоцитах, а також має здатність до реактивації, переходу захворювання в хронічно-активну форму, викликає зміни в клітинах, що нагадують ті, що виникають при СХВ/МЕ. Реєструються і випадки ко-інфекції ВГЛ-6 та ЕБВ [26].

В19V – вірус родини парвовірусів та роду еритровіруси. Широко розповсюджений по земній кулі, уражає практично все населення (антитіла до

B19V виявляються у 90% людей після 60). У дітей викликає інфекційну еритему (п'ята хвороба), але може викликати і мононуклеозоподібний синдром з такими ознаками як гарячка, фарингіт, лімфаденопатія та присутність атипичних мононуклеарів у крові [27]. На відміну від первинної ЕБВ-інфекції, гостра інфекція B19V не уражає печінку, але має схильність до викликання артропатій (майже третина випадків гострої чи хронічної інфекції). Як і ЕБВ, B19V може спричиняти СХВ/МЕ [28].

ВІЛ-1 – у ранній період інфекції володіє властивістю викликати гострий ретровірусний синдром, який вперше був описаний саме як мононуклеозоподібне захворювання ще у 1985 році. Гострий ретровірусний синдром виникає приблизно у 90% пацієнтів, інфікованих ВІЛ-1, через 2-4 тижні після зараження вірусом. Він проявляється піретичною лихоманкою, фарингітом, поліаденопатією – тобто класичними компонентами мононуклеозоподібного синдрому – а також різними видами болю (міалгії, арталгії, головні болі), нудотою, виразкуванням на шкірі та слизових, макулопапульозною висипкою [29].

Перебіг аденовірусної інфекції у вигляді синдрому мононуклеозу є рідкісним варіантом маніфестації цього досить поширеного респіраторного вірусу. Хоч цей варіант було зареєстровано тільки в одному доволі застарілому клінічному дослідженні та декількох клінічних випадках, застосовані методи дослідження були вичерпними (виявлення специфічних антитіл до капсидного та ядерного антигену ЕБВ, лабораторні дослідження методом ІФА на антитіла до ЦМВ, токсоплазми, застосування методів плр та вірусологічних, порівняння дослідної та контрольної групи за виявленням аденовірусом). Таким чином етіологічна значимість аденовірусу у синдромі інфекційного мононуклеозу була підтверджена [30].

В той час як везикулярна висипка на губах, кінцівках та інших ділянках тіла є класичним показником реактивації вірусів простого герпесу, тріада синдрому інфекційного мононуклеозу (фарингіт, лихоманка, шийна

лімфаденопатія) може бути характерною і при первинному інфікуванні ВПГ-1 та ВПГ-2. В дослідженні проведеного на більш ніж 600 студентах було виявлено, що в 6% випадках фарингіт, монофагія, наліт на мигдаликах були присутні саме при первинній ВПГ-інфекції [31]. Відносно зрідка, але і ці віруси можуть зумовлювати появу атипичних мононуклеарів у крові [32]. Особливо ризик цього зростає, якщо первинне інфікування відбулося в старшому віці [33].

Група бактеріальних чинників, які здатні викликати синдром інфекційного мононуклеозу, представлена головним чином ГАС. Інфекція, зумовлена ГАС, асоційована з цілою низкою клінічних станів: ураженням шкіри (імпетиго, стрепто-, піодермія, бешиха, некротизуючий фасциліт), ураженням горла (фарингіт, скарлатина, пара-, ретро, інтратонзиллярні абсцеси, синусит, отит), ураженням серця (ендокардит, ревматична лихоманка), нирок (гострий гломерулонефрит), іншими автоімунними захворюваннями, безпосереднім ураженням внутрішніх органів (бактеріальна пневмонія, гнійний менінгіт, остеомієліт), септичний та інфекційно-токсичний шок [34]. Ряд дослідників виділяє ГАС як окремий чинник синдрому ІМ [35], водночас інша когорта [36] пов'язує ГАС як варіант бактеріальної суперінфекції під час протікання ІМ вірусної етіології, чим обумовлене нерідкісне використання антибіотиків у лікуванні ІМ. Синдромом інфекційного мононуклеозу проявляється саме стрептококовий фарингіт (підвищена температура, гіперемоване горло та обкладені мигдалики, збільшені шийні лімфатичні вузли). Особливої уваги заслуговують тонзиллярні абсцеси, які останнім часом активно досліджуються і вважаються ознакою ко-інфекції ЕБВ та ГАС [37]. Саме зміна імунної реакції лімфоїдних структур при первинній ЕБВ-інфекції може бути фактором, що спричиняє проникнення ГАС в товщу лімфоїдної тканини та виникнення абсцесу [38].

Серед найпростіших клінікою синдрому інфекційного мононуклеозу може супроводжуватися токсоплазмоз. Навіть в імунокомпетентних осіб вона,

будучи самолімітуючою, приблизно в 10-20% випадків викликає шийну або пахову лімфаденопатію, гепатоспленомегалію, висипку, незначний фарингіт та незначну лихоманку (типові компоненти синдрому інфекційного мононуклеозу). Ці симптоми можуть поєднуватися з головним болем та болем у м'язах, нічною пітливістю, болем у животі (за рахунок ураження мезентеріальних лімфатичних вузлів) та наявністю незначного числа атипівних мононуклеарів у крові. В осіб з порушеннями імунітету клінічні прояви значно важчі, включаючи різноманітні міозити, ураження окремих органів (численні неврологічні порушення, інтерстиціальна пневмонія, порушення зору, синдром Гільєма-Барре), септичні синдроми. [39]

2.1. Клінічні особливості інфекційного мононуклеозу, зумовленого Епіштейн-Барр вірусом.

2.1.1. Епіштейн-Барр вірус – морфологія, фізіологія, імунологія.

ЕБВ (також відомий як вірус герпесу людини 4 типу (ВГЛ-4) – це неклітинний інфекційний агент із родини герпесвірусів, підродинами гамма-1-герпесвірусів для яких характерні тропізм до лімфоїдної тканини, Т- і В-лімфоцитів з тривалою персистенцією в них та здатністю спричиняти лімфопроліферативні захворювання. [40]. ВГЛ-4 названий на честь британського патолога і академіка сера Майкла Ентоні Епштейна та його асистентки ірландського вірусолога Івонни Барр – першовідкривачів цього вірусу – які в 1964 році вперше ідентифікували вірус у зразках тканин хворих на лімфому Беркіта африканських дітей. Відкриттям ЕБВ була підтверджена етіологічна роль вірусів у виникненні злоякісних новоутворень і присуджена нобелівська премія Френсісу Пейтону Раусу – який п'ятдесятьма п'ятьма роками раніше виявив перший онкогенний вірус у тварин (саркомовірус курей) [41]. Хвороби, у виникненні яких ключову роль відіграє ЕБВ, називають ЕБВ-асоційованими. Умовно їх можна поділити на непроліферативні і проліферативні. До перших належить інфекційний мононуклеоз, розсіяний склероз, СХВ/МЕ, хронічно-активна ЕБВ-інфекція з/без важким

гемофагоцитозом [42], До проліферативних ЕБВ-асоційованих захворювань, окрім лімфоми Беркіта та Ходжкінської лімфоми, ЕБВ також асоційований з такими неоплазіями як карцинома шлунку, назофарингеальна карцинома, дифузна велика В-клітинна лімфома, НК/Т-клітинна лімфома, посттрансплантаційна лімфопроліферативна хвороба, лімфоматоїдний гранулематоз, саркома гладких м'язів, ціла група ВІЛ-асоційованих лімфом [43], а також Х-зчеплена лімфопроліферативна хвороба або хвороба Дункана, яка є доволі рідкісною і виявляється у хлопчиків з частковим імунодефіцитом [44].

ЕБВ – це доволі великий вірус, який складається із лінійної дволанцюгової ДНК. Потрапляючи в клітину генетичний матеріал вірусу набуває кільцеподібної форми. Вірусний геном містить 80 генів та 40 некодуючих послідовностей РНК, та замкнутий всередині капсиду, що має форму ікосаедру (двадцятигранника). Зверху нуклеокапсид вистелений ліпідною оболонкою, між ними знаходиться невелика порожнина, яка називається тегментом [45].

Спільним для всіх герпесвірусів є здатність до існування всередині макроорганізму в двох формах: латентній та літичній. В першій вірус існує в клітинному ядрі у вигляді епісоми і експресує обмежене число генів, які називаються латентними генами, оскільки, завдяки кодованим ним білкам, вдається уникати імунної відповіді людського організму, незважаючи на те, що цілісні віріони не реплікуються. За кількістю і видом генів, що експресуються, латентний стан ділиться на чотири види: латенція 0 (коли синтезуються лише білки, кодовані родиною генів Epstein-Barr virus-encoded small RNAs (EBER), латенція 1 (EBER і Epstein Barr Virus nuclear antigen type 1 (EBNA1), латенція 2 (EBER, EBNA1 і Latent membrane protein 1 (LMP1), Latent membrane protein 2 (LMP2), латенція 3 (EBER, EBNA1, LMP 1,2 і Epstein Barr Virus nuclear antigen type 2 (EBNA2), Epstein Barr Virus nuclear antigen type 3 (EBNA3), leader protein (LP). В літичному стані всі 80 генів вірусу експресуються і ЕБВ реплікується як повноцінний віріон в кількостях, достатніх для розповлодження вірусу в

популяції. Перехід від латентного до літичного стану називається реактивацією вірусу. Чим менше білків (а відповідно, менше експресує генів вірусу) тим краще він уникає імунної відповіді. Вказану варіабельність латентного стану можна описати як варіабельність програм, за якими вірус може діяти, і які пов'язані зі гетерогенною лімфопрولیферацією. [46].

Ядерні антигени EBNA1 забезпечує реплікацію геному протягом латентної фази вірусного циклу, EBNA2 відповідає за трансформацію В-лімфоцитів, EBNA3 пітипів А, В і С – інгібують апоптоз та клітинну диференціацію. Латентні протеїни мембрани LMP1 та LMP2 відіграють ключову роль в реалізації онкогенного потенціалу ЕБВ. EBEBs не кодують жодної частини віріону, але використовуюються як індикатор латентно інфікованих клітин, імунна система за їх допомогою визначає об'єкти для власної атаки. BamHI A rightward transcripts (BART) відіграє одну з найбільш значимих ролей в уникненні ЕБВ імунної відповіді [47]. BamHI Z fragment leftward open reading frame 1 (BRLF1) є ключовими білками для індукції переходу вірусу з латентного в активний стан [48], [49].

За поліморфізмом послідовностей ядерних антигенів EBNA2 та EBNA3 і, відповідно, здатністю до трансформації лімфоцитів, ЕБВ поділяється на два типи - ЕБВ I типу та ЕБВ II типу. Перший поширений убіквітарно, II - переважає лише в субсахарній частині Африки та Новій Гвінеї. Як і більшість вірусів, ЕБВ має велике різноманіття штамів та геномів, однак клінічно значимої різниці між перебігом та ризиком виникнення ЕБВ-асоційованих захворювань, включно з проліферативними, встановлено не було [50]. Лише *in vitro* вдалося встановити деяку різницю у активності експресії тих чи інших генів різних типів ЕБВ, але це майже ніяк не вплинуло на пухлинні процеси, що досліджувалися [51]. При різних проліферативних захворюваннях ЕБВ виявляється у тканинах в різних типах латенції.

Для проникнення в клітину ЕБВ має два набори білків. Для проникнення в ті клітини, на яких знаходиться кластер диференціації 21 (CD21) на В-лімфоцитах і, меншою мірою, кластер диференціації 35 (CD35), який

розташовується на В-,Т-лімфоцитах), вірус використовує gp350/220 для з'єднання і gp42, gH, gL для самого проникнення. Для проникнення в епітеліальні клітини, на яких відповідні кластери диференціації не представлені, ЕБВ використовує лише комплекс gH-gL. Проникаючи в клітину шляхом злиття вірусної мембрани з мембраною клітини або шляхом ендоцитозу, геном ЕБВ рухається до клітинного ядра, де реплікується, використовуючи ДНК-полімерази хазяїна. У ядрі вірус трансформується у латентний стан, ефективно уникаючи імунної відповіді [47].

Зважаючи на першочергове значення імунної системи в онконаслідках ЕБВ-інфекції, вважаємо за доцільне розглянути імунну відповідь детальніше. Проникнувши в слизову оболонку ротоглотки за допомогою зараженої слини, ЕБВ в літичному стані заражає свої клітини-мішені, які зустрічає – епітеліальні і місцеві В-лімфоцити. За рахунок відносно чисельних епітеліальних клітин вірус активно реплікується, призводячи до високих рівнів вірусного навантаження в цій ділянці. За рахунок В-лімфоцитів вірус отримує можливість реплікуватися в місцевій лімфоїдній тканині уже в стані латенція 3, а потім - латенція 0, таким чином, уникаючи антигенної презентації та імунної відповіді. Тобто утворюється пул клітин, у яких ЕБВ знаходиться в прихованому стані на тривалий час. Надалі ці клітини постійно мігрують між лімфоїдною та епітеліальними тканинами і, за наявності сприятливих чинників (факторів активації та ослабленні імунного нагляду), ЕБВ знову трансформується у літичний стан в епітеліальній тканині або інфікує інші В-лімфоцити, поповнюючи пул клітин-носіїв. Наслідком зазначених процесів розвивається неспецифічна та специфічна імунна відповідь [52]. Варто зазначити, що цей процес відбувається під час інкубаційного періоду орієнтовною тривалістю до 6 тижнів. Високі титри вірусних частинок у периферичній крові виявляються вже за 2 тижні до початку клінічних симптомів [53].

Суть неспецифічної імунної відповіді полягає у дії на вірус кількох видів клітин, найважливішими з яких є НК-клітини. У мишачих моделях НК-клітини затримували або запобігали трансформації В-лімфоцитів під дією ЕБВ, а також

струмували експансію інфікованих В-лімфоцитів у лімфоїдній тканині. Вищеописані ефекти здійснювалися, головним чином, за рахунок секреції інтерферону-гамма [54]. Не менш значною є роль і інших імунних клітин, наприклад: моноцити та дендритні клітини за рахунок Toll2-подібних рецепторів здатні виявляти наявність віріонів ЕБВ та запускати каскад цитокінових реакцій, що зумовлюють опсонізацію інших клітин до нього. Однак саме щоб протистояти цій опсонізації у вірусу є протеїн BamHI-A rightward frame 1 (BARF1), який володіє властивостями інгібувати колонієстимулюючий фактор моноцитів, що є доволі потужним засобом протидії імунній системі [55].

Суть специфічної імунної відповіді на первинну та персистувальну ЕБВ-інфекцію полягає у клітинних та гуморальних аспектах. Зокрема, за участю кластеру диференціації 8 (CD8) та кластеру диференціації 4 (CD4) Т-лімфоцитів відбувається атака на інфіковані В-лімфоцити, роблячи внутрішньоклітинні віріони доступними для гуморальних факторів. Титри CD8-лімфоцитів, специфічних до ЕБВ, прямопропорційні важкості симптоматики, досягаючи 50% від усієї популяції цитотоксичних лімфоцитів – саме тому при ІМ атипові мононуклеари (фактично, активовані цитотоксичні лімфоцити таке помітне явище) [53]. Для контролю персистувальної інфекції, а також для відповіді на реактивацію ЕБВ залучаються вже значно менше відносні числа CD8-лімфоцитів – 5-10%. CD4-лімфоцити мають зворотню активність, їх кількість не така значна при первинному інфікуванні, однак, коли ЕБВ знаходиться в латентному стані, то титри CD4-лімфоцитів середньо-високі до всіх латентних білків [52].

Специфічна гуморальна імунна відповідь полягає в синтезі антитіл проти білків, що синтезує ЕБВ. Найбільше практичне значення як в плані діагностики, так і в плані боротьби макроорганізму з вірусом мають антитіла класів М та G до капсидного антигену вірусу (anti-viral capsid antigen (VCA) IgM та G відповідно), антитіла класу G до раннього антигену (anti-early antigen (EA) IgG), й антитіла класу G до ядерного антигену (anti-Epstein-Barr nuclear antigen

(EBNA-1) IgG), а також поліклональні антитіла. За часом появи та наростанням рівнів в сироватці крові їх можна поділити на ранні та пізні. До ранніх належать ті антитіла, які виявляються з 4-6 по 12 тижні від інфікування макроорганізму ЕБВ, до них належать anti-VCA IgM, anti-EA IgG та поліклональні антитіла. До пізніх належить anti-EBNA IgG які з'являються з 6-8 тижня і продовжують виявлятися протягом усього життя. Окремо слід виділити anti-VCA IgG, які мають властивості як ранніх так і пізніх, вперше з'являються з 4-6 тижня і залишаються в крові протягом усього життя пацієнта. Різні комбінації цих маркерів дозволяє відрізнити первинну ЕБВ-інфекцію від реактивації чи перенесеної інфекції. Таким чином первинна ЕБВ-інфекція характеризується присутністю антитіл VCA IgM з/без антитіл VCA IgG за умови відсутності антитіл EBNA-1 IgG. Серологічний профіль перенесеної ЕБВ-інфекції характеризується позитивними титрами anti-VCA IgG та anti-EBNA IgG. Одночасна наявність в крові anti-VCA IgM, anti-VCA IgG і anti-EBNA IgG може свідчити про кінець гострого періоду інфекції або ранній період реконвалесценції. Реактивацію ЕБВ характеризує наростання anti-VCA IgM, anti-VCA IgG, anti-EA IgG при одночасній присутності в крові високих рівнів anti-EBNA IgG [56]. Наявність лише anti-VCA IgG у дітей молодших 10 років в 2/3 випадків свідчить про гострий період первинної ЕБВ-інфекції, а в 1/3 – про раніше вже перенесену інфекцію [57]. Існують певні варті уваги особливості щодо інтерпретації негативних рівнів anti-EBNA IgG у дорослих. У 3-5% імунокомпетентних осіб і приблизно в 10-20% імуноскомпроментованих anti-EBNA IgG не виявляються після перенесеної первинної ЕБВ-інфекції [58].

Підсумовуючи все вищесказане, інтерпретація результатів серологічного профілю щодо ЕБВ повинна відбуватися з урахуванням клінічної картини хвороби, віку пацієнта, даних інших досліджень, таких як визначення рівня вірусного навантаження крові методом полімеразно-ланцюгової реакції [56].

1.2.2. Клінічні особливості та менеджмент інфекційного мононуклеозу при первинній Епіштейн-Барр вірусній-інфекції.

ЕБВ-асоційований інфекційний мононуклеоз дещо частіше виявляється у розвинутих країнах, ніж у країнах, що розвивається. Хоч остаточною причиною цього явища до сих пір не відома, серед науковців та клініцистів існують кілька гіпотез. Зокрема, у країнах, що розвиваються, санітарні умови сприяють більш ранньому контакту дітей з ЕБВ, а тому ймовірність асимптомного перебігу вища. Окрім того, зважаючи на недостатню чутливість тесту на гетерофільні антитіла, де, в ряді країн, він залишається основним методом діагностики ІМ, вказане захворювання залишається малодіагностованим [13].

ІМ після первинного інфікування ЕБВ має два варіанти початку: раптовий, що розпочинається проявами фарингіту, та поступовий – зі загального нездужання, болю в м'язах та почуття слабкості. Надалі приєднується лихоманка та інші симптоми, найпоширенішими з яких при цьому варіанті ІМ є: фарингіт (95-100% випадків), шийна та загальна лімфаденопатія (80-95%), слабкість (70-90%), інші симптоми з боку верхніх дихальних шляхів (65%), головний біль (50%), зниження апетиту (50%), лихоманка (47-50%), біль та ломота у м'язах (45-50%). Більшість вказаних симптомів, за винятком слабкості та лімфаденопатії, тривають 10 або менше днів [13]. До симптомів, які визначаються дещо рідше, належать абдомінальний біль (40%) гепато- та спленомегалія (25 та 33% відповідно), набряк верхньої повіки або ознака Холанда (10%), макулопапульозна висипка (5%). Біль у горлі, ломота в тілі при ІМ асоційованому з ЕБВ суб'єктивно сприймається пацієнтами в значній ступені виразності. Виникнення болю в животі пов'язують з лімфаденопатією мезаентеріальних лімфовузлів або гепатоспленомегалію, а висипка строго асоціюється зі застосуванням похідних пеніцилінів. Лабораторні ознаки ураження печінки (у виді підвищення активності трансаміназ) виявляється у 80%, але розвиток симптомів жовтяниці спостерігається лише у 10% пацієнтів. Медіана тривалості ЕБВ-ІМ становить

16 днів, утім повне видужання зі зникненням усіх симптомів займає кілька місяців. Симптомом, що триває найдовше, вважається загальна слабкість [59].

У більшості випадків перебіг ІМ не потребує іншого лікування, окрім підтримувальної терапії [60]. У середньоважких та важких випадках за даними кокранівських оглядів не була доведена доцільність застосування глюкокортикоїдів та ацикловіру з похідними останнього в рутинному лікуванні ІМ [61]. В плані менеджменту ускладнень найбільшої уваги потребують діти до шести років (у зв'язку з ризиком обструкції дихальних шляхів) [62], імуноскопроментовані пацієнти (оскільки вони мають значно вищий ризик фульмінантного перебігу ІМ) [2] та атлети (зважаючи на ризик розриву селезінки). З огляду на це, рекомендовані більш ретельне обстеження вищезгаданих категорій пацієнтів: сімейний анамнез для пацієнтів з первинними імунодефіцитами [44] та вимірювання розмірів селезінки УЗД для пацієнтів, які займаються спортом, перед їх поверненням до занять [63].

1.2.3. Клінічні особливості інфекційного мононуклеозу при реактивації Епіштейн-Барр вірусної-інфекції.

Реактивація ЕБВ, явище переходу персистуючої інфекції з латентного в літичний стан, відбувається під впливом широкого числа провокувальних чинників як хімічної (дія широкого списку хімічних речовин, що підтверджено дослідженнями *in vitro*), так і біологічної природи. Особливо широко представлена остання група, до якої належить дія бактерій, вірусів, найпростіших та грибків, які здатні або безпосередньо, за рахунок синтезу власних білків, стимулювати реактивацію вірусу (для прикладу *Plasmodium falciparum* – збудник тропічної малярії), або створювати умови для реактивації ЕБВ за рахунок модуляції клітинного мікрооточення (наприклад, інфікування *Helicobacter pylori* створює вогнище хронічного запалення, що стимулює пошкодження клітин і в кінцеву результаті збільшує вірусне навантаження ЕБВ) [64]. Частота реактивації зростає у пацієнтів, які перебувають на лікуванні

в відділеннях інтенсивної терапії [65], знаходяться в стані імуносупресії [66] при інфікуванні ВІЛ [67].

Особливу увагу привертає вплив інших вірусів на реактивацію ЕБВ. Зокрема, герпесвіруси (ВПГ1, ВПГ2, ВПГ6, ЦМВ) мають з ЕБВ спільні білки і тому з високою імовірністю здатні реактивуватися одночасно (при набутій імуносупресії під час персистенції). Первинна інфекція одним з вищеперерахованих вірусів при персистувальному ЕБВ здатна викликати нашарування клініки, що утруднює діагностику. Окрім того, папіломовірус людини, інший доволі відомий онковірус, може індукувати онкогенез у тих самих епітеліальних клітинах, де ЕБВ реплікується в літичній стадії. Також є гіпотеза щодо ролі ко-інфекції ВПЛ та ЕБВ в онкогенезі, однак точний вплив ВПЛ на реактивацію ЕБВ допоки не з'ясований [64].

Реактивація ЕБВ може проявлятися широким спектром синдромів, найбільш поширеним з яких є синдром ІМ (65% випадків), синдром гемофагоцитозу (22,6%), лімфопроліферативний синдром (3,5%), а також синдроми ураження окремих органів і систем з розвитком симптоматики тромбоцитопенії (3,5%), енцефаліту (2,2%), вірусного гепатиту (0,9%). Більшість клінічних ознак синдрому інфекційного мононуклеозу помітно менше виражені при реактивації ЕБВ, ніж при первинній ЕБВ-інфекції [68]. З огляду на це зазвичай реактивація ЕБВ взагалі не потребує лікування або включає лише підтримуючу терапію. Однак, якщо реактивація перебігає з вираженою клінікою або виникненням важких ускладнень, таких як вірусний менінгіт, менінгоенцефаліт, гострий дисемінований енцефаломієліт, необхідне ушпиталення пацієнтів і призначення в схемах лікування високими дозами глюкокортикоїдів та активними проти герпесвірусів противірусних препаратів (ацикловір та ганцикловір) [69].

1.2.4. Клінічні особливості та менеджмент інфекційного мононуклеозу при хронічно-активній Епіштейн-Барр вірусної-інфекції.

Вперше описана в 40-х роках ХХ століття і пов'язана з неналежним імунним контролем за персистувальним вірусом, хронічно-активна ЕБВ-інфекція характеризується збереженням симптомів синдрому інфекційного мононуклеозу протягом більше, ніж 6 місяців, разом з високими титрами ранніх антитіл (VCA та EA) та вірусного навантаження в периферійній крові та тканинах-мішенях. Це прогресувальне захворювання, яке характеризується, в першу чергу, епізодичною гарячкою, лімфаденопатією, спленоменгальією, ЕБВ-гепатитом або панцитопенією,. Прогресування хронічно-активної ЕБВ-інфекції призводить до виникнення набутого імунодефіциту та зумовленого ним розвитком опортуністичних інфекцій та пухлин. Існують дані про певні відмінності у перебізі хронічно-активної ЕБВ-інфекції в різних частинах земної кулі, що підтверджено в дослідженнях у США та Японії. Зокрема існують відмінності у домінуванні певних синдромів за умови хронічно-активної ЕБВ-інфекції, лімфопроліферативного із зниженням функції кісткового мозку у першому випадку або гіпертемічного та спленоменгальії. Дослідники пов'язують це явища з ураженням ЕБВ різних клітин-мішеней: для США це В- або Т-лімфоцити, а для азійського регіону – Т- або Nk-клітини. [70]

Постановка заключного діагнозу хронічно-активної ЕБВ-інфекції ґрунтується на критеріях, запропонованих дослідницькою групою Міністерства охорони здоров'я, праці й добробуту Японії, що включають збереження клініки синдрому інфекційного мононуклеозу протягом трьох і більше місяців, збільшене число вірусного геному ЕБВ в периферійній крові і/або тканинах, виявлення інфікованих Т/НК-клітин в периферійній крові і/або тканинах, наявне хронічне захворювання не може бути пов'язаним з будь-яким іншим станом. Обов'язковою вимогою постановки діагнозу є наявність усіх чотирьох критеріїв. Не існує стандартного протоколу лікування хронічно-активної ЕБВ-інфекції. Зазвичай використовують R-СНОР поліхіміотерапію з метою

зменшення вірусного навантаження і активності захворювання перед проведенням трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин. Останнє вважається єдиним методом лікування хронічно-активної ЕБВ-інфекції [71]. Зважаючи на те, що прогноз переважно несприятливий. Без радикального лікування шляхом пересадки кісткового мозку після курсу імуно- та поліхіміотерапії більшість пацієнтів помирають протягом 10-15 років від органної недостатності, гемофагоцитозу або злоякісного новоутворення, що розвинулося [72].

1.3. Ускладнення та віддалені наслідки інфекційного мононуклеозу.

Більшість ускладнень ЕБВ інфекційного мононуклеозу спостерігаються доволі рідко, незважаючи на широке його поширення, зокрема у менше ніж 1% випадків у пацієнтів можуть спостерігатися: кон'юктивіт, геморагічний синдром, міокардит, перикардит, неврологічні розлади (окрім менінгоенцефаліту), панкреатит, паротит, перикардит, пневмонія, психологічні розлади та розрив селезінки [73]. Деяко частіше спостерігаються такі ускладнення як обструкція дихальних шляхів (унаслідок набряку лімфоїдної тканини носоротоглотки), менінгоенцефаліт, синдром Гієна — Барре, гемолітична анемія та тромбоцитопенія (імовірно, автоімунного генезу) [74].

Серед найбільш значимих наслідків ЕБВ-інфекції варто виділити СХВ/МЕ та онкологічний лімфопроліферативний процес [75].

1.3.1. Синдром хронічної втоми / міалгічний енцефаломієліт та його менеджмент

Деякі інфекційні агенти, в тому числі ЕБВ, можуть виступати факторами ризику різноманітних неврологічних та психічних порушень опосередковано за рахунок численних молекулярних механізмів, а саме, дія цитокінів, порушення метаболізму триптофану, активація симпато-адреналової системи. Серед усіх збудників інфекційних хворіб у цьому плані найбільший інтерес викликали ВПГ-1, ЕБВ, вірус герпесу людини 3 типу (ВГЛ-3), цитомегаловірус, хламідії,

оскільки вони демонстрували, порівняно з іншими мікроорганізмами, значно сильнішу асоціацію з вищезгаданими групами захворювань [76]. Зрештою, етіологічну роль зазначених мікроорганізмів, окрім ЕБВ, підтвердити не вдалось [77].

СХВ/МЕ – це хронічний неврологічний симптомокомплекс, який характеризується персистувальне почуттям втомленості, яка триває більше 6 місяців і поєднується з порушенням функції нервової, імунної, ендокринної, серцево-судинної систем та травної систем. Патогномонічним симптомом СХВ/МЕ вважається втома після напруження (Post-exertional malaise, PEM) – помітне загострення наявних симптомів втоми або поява нових після часом навіть мінімального фізичного чи розумового навантаження [78]. Великими діагностичними критеріями Інституту національної медичної академії США (ІОМ, 2015) для СХВ/МЕ, окрім тривалості протягом шести і більше місяців та втоми після напруження, є сон, що не приносить відпочинку. До малих критеріїв належать порушення розумової діяльності та порушення ортостатичної толерантності – перше включає широкий перелік порушень мислення, обробки інформації, пам'яті, уваги та психомоторних функцій (таким чином, значно впливаючи на здатність людей працювати та навчатися), друге – погіршення симптомів при необхідності хворими підтримувати вертикальне положення тіла. Ортостатична непереносимість може проявлятися запамороченням, непритомністю, головним болем, нудотою. Додатковими симптомами є біль (м'язовий, суглобовий чи головний), збільшення чи напруга лімфатичних вузлів, рекурентні фарингіти, нічна пітливість, світлобоязнь, чутливість до їжі, запахів, хімікатів чи медикаментів, зорові порушення [79].

СХФ/МЕ вважається мультифакторіальним захворюванням. Перенесене інфекційне захворювання (найчастіше, первинна ЕБВ-інфекція), порушення імунної системи у вигляді зниження функції НК-клітин, альтерації функції лімфоцитів відповідати на стимули та синтезувати інтерферони, хронічні захворювання (автоімунні, системні, метаболічні, хронічні недостатності різних органів та систем), застосування фармакологічних препаратів

(антигіпертензивні, антигістамінні, транквілізатори та інші), хронічний стрес чи депресія, ендокринні та імунні розлади вважаються взаємопотяжчувальними факторами, які можуть спровокувати виникнення СХФ/МЕ та визначають її тяжкість і поліморфність її перебігу. [80]

СХВ/МЕ є доволі поширеним явищем серед дітей та підлітків у західних країнах, зокрема, між 0.1-2% підлітків страждають від цього ускладнення [81]. Сам СХВ/МЕ має два вікових епідеміологічних піки, в підлітковому віці та між 30 та 39 роками. Співвідношення жінок, які страждають СХВ/МЕ, до чоловіків складає від 2:1 до 5:1. [82]

В справі менеджменту цього стану значна роль належать когнітивно-поведінковій терапії, яка забезпечує покращення стану педіатричних пацієнтів і усунення проявів СХЕ/МЕ як при ізольованому варіанті цього розладу [83], так і при поєднанні з іншими нервовими розладами, наприклад депресією та підвищеною тривожністю [84]. Але, оскільки СХФ/МЕ вважається мультифакторіальним захворюванням, то, окрім психотерапії, в схему лікування включають базисну терапію, яка полягає в модифікації дієти (зокрема виключення кофеїну та застосування принципів раціонального харчування), вітаміно- та фітотерапію [80]; а також симптоматичну фармакотерапію: антагоністи опіатних рецепторів, протисудомні препарати, антипсихотичні препарати та антидепресанти [78].

1.3.2 Проліферативні захворювання.

Онкогенність є спільною рисою багатьох вірусів: папіломавірусу людини, вірусів гепатиту В та С, ЕБВ зокрема [85]. За підрахунками, ЕБВ відповідає приблизно за 1.3-1.9% випадків злоякісних новоутворень у світі щорічно [86]. Асоціація ЕБВ з різними пухлинами неоднорідна в залежності від регіону, імункомпетентності та часового проміжку між первинним інфікуванням ЕБВ і виникненням проліферативного процесу [87]. Найвищий рівень асоціації між ЕБВ та пухлиною помічений у назофарингіальній карциномі (95% випадків у

ендемичних регіонах, до яких належить Далекий та Близький схід, і 75% загалом по світу, зокрема в Європі), карциномою шлунку (11,49% в ендемічних регіонах і 8,7% в решті світу), лімфомою Ходжкіна (74% в Африці, 60% в Латинській Америці, 56% в Азії, 36% в Європі, 32% в Північній Америці та 29% в Океанії). Серед неходжкінських лімфом варто виділити лімфому Беркіта (до 100% при суперінфекції разом з *P.falciparum*) та дифузну велику В-клітинну лімфому (42% ендемічно, 25,6% епідемічно) [86]. Вищезгадані онкопроліферативні захворювання характерні як для імунокомпетентних, так і для осіб з різноманітними порушеннями імунітету. Тоді як в останніх можуть розвинути специфічні види ЕБВ-асоційованих пухлин, до яких належать ЕБВ-мукошкірна виразка, первинна лімфома ЦНС, плазмабластична лімфома та інші [43].

Підходи до тактики лікування ЕБВ-асоційованих неоплазій є доволі різноманітними, включаючи п'ять головних категорій: хіміотерапія (за схемою С-НСОН, Hyper-CVAD +/-R, CODOX-M/IVAC +/-R, R-ЕРОСН), імунотерапію (CAR-T-клітинами), антивірусна терапія (нуклеозидними (ацикловір), нуклеотидними (цидофовір) або пірофосфатними (фоскарнет) аналогами), індукція літичного стану вірусу, інгібування малих молекул, застосування ЕБВ-вакцин. Незважаючи на такий широкий список підходів достатньо ефективних схем лікування досі не розроблено [88].

РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

2.1. Загальна характеристика хворих.

Для досягнення мети роботи ретроспективно було проведено аналіз 68 медичних карт стаціонарних хворих на інфекційний мононуклеоз. Було сформовано 2 клінічні групи порівняння, у яких верифікований синдром інфекційного мононуклеозу різної етіології. Діагноз інфекційного мононуклеозу встановлювався первинно на підставі клінічних симптомів згідно з рекомендованими МОЗ України міжнародними рекомендаціями [89]. Верифікацію ЕБВ етіології проводили за результатами лабораторних серологічних обстежень у сертифікованих приватних медичних лабораторіях з визначенням антитіл класів IgM та IgG до капсидного антигену (aVCA EBV IgM та aVCA EBV IgG) та антитіл класу IgG до ядерного антигену (aEBNA EBV IgG). Таким чином когорта обстежених дітей відповідала діагнозу B27 Інфекційний Мононуклеоз за класифікацією МКХ-10 [90].

На підставі гетерогенності серологічного профілю обстежених дітей було сформовано дві групи порівняння. Першу (I) клінічну групу (основну) сформували 37 дітей, хворих на ІМ ЕБВ етіології з підтверджувальними позитивними результатами лабораторних серологічних досліджень aVCA EBV IgM та негативними результатами aEBNA EBV IgG за можливої наявності позитивних та негативних результатів aVCA EBV IgG. До другої (II) клінічної групи (групи порівняння) увійшов 31 пацієнт, хворий на ІМ, у яких етіологічна роль ЕБВ у розвитку ІМ була спростована та, відповідно, спричинений іншими патологічними мікроорганізмами, що підтверджувалося негативними результатами лабораторних серологічних досліджень aVCA EBV IgM та позитивними результатами aEBNA EBV IgG та aVCA EBV IgG.

Таким чином, I клінічну групу сформували діти, хворі на ІМ, спричинений гамма-герпетичним вірусом (B27.0 за МКХ-10), а до групи порівняння увійшли пацієнти, що страждали на ІМ, спричинений іншими патологічними агентами (Інфекційний мононуклеоз, неуточнений (B27.9) [90]

У таблиці 2.1 наведена загальна характеристика дітей груп порівняння.

Таблиця 2.1

Загальна клінічна характеристика дітей, що обстежувалися

№	Клінічні групи	Кількість дітей	Частка випадків, %		Вік, роки
			Хлопчики	Мешканці міської місцевості	
1	I група	37	54,1	70,2	6,7±0,67
2	II група	31	71,4	71,4	6,8±0,8
p _φ , p			>0,05	>0,05	>0,05

Таким чином, загальну когорту обстежених склали, у більшості, хлопчики дошкільного та молодшого шкільного віку, які проживали в містах області.

2.2. Методи та методика дослідження.

Дослідження було проведено методом ретроспективного аналізу у паралельних клінічних групах з дотриманням усіх правил, спрямованих на уникнення системної похибки та анкетуванням батьків дітей-реконвалесцентів, які були виписані з інфекційного відділення обласного комунального некомерційного підприємства «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня» (ОКНП «ЧОДКЛ») та знаходилися на амбулаторному етапі спостереження.

Всім дітям, що лікувалися в стаціонарі, у зв'язку з наявністю ІМ було проведено комплексне клінічне, лабораторне та інструментальне обстеження. Обстеження в стаціонарі включало в себе фізикальні методи дослідження, загально-клінічні, біохімічні (в тому числі визначення маркерів ураження печінкової паренхіми), серологічні (визначення aVCA EBV IgM, aVCA EBV

IgG та aEBNA EBV IgG), інструментальні (сонографічне обстеження органів черевної порожнини) [89]. Дані вищенаведеного обстеження знаходилися в медичних картах стаціонарного хворого, які використовувались як первинний матеріал в даній роботі.

Анкетування батьків дітей-реконвалесцентів проводилося одномоментно шляхом телефонних контактів. Питання анкети (див. додаток) включали в себе модифіковані елементи Педіатричної шкали якості життя (PedsQL) [91], опитувальника Центру Контролю та Профілактики захворювань США з визначенням симптомів СХВ/МЕ (CFS Symptom Inventory Questionnaire) [92], візуальної аналогової шкали втоми (VAFS) [93], опитувальника статусу імунної системи у дітей (ISQ) за Wilod Versprille LJF, van de Loo AJAE, Mackus M [94] та шкали онконастороги Інституту вивчення раку Великобританії (CAM) [95].

2.3. Методи аналізу.

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 Стюдента (t). За вірогідну різницю приймали різницю при $p < 0,05$.

Отримані результати аналізувалися з використанням принципів біостатистики та клінічної епідеміології [96].

Діагностичну цінність тестів визначали за їх чутливістю (ЧТ), специфічністю (СТ), а також передбачуваною цінністю позитивного результату (ППЦ) та передбачуваною цінністю негативного результату (НПЦ). Ризик розвитку ІМ ЕБВ-етіології оцінювали за співвідношенням шансів (СШ) із дослідженням 95% довірчого інтервалу (95%ДІ), а також за величиною абсолютного (АР) і відносного (ВР) ризику. [96].

2.4. Забезпечення вимог біоетики.

Протокол обстеження хворих дітей складений відповідно до основних принципів Гельсінська декларація Всесвітньої медичної асоціації "Етичні

принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження" (перегляд 2008р), а також «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених ІСН GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012р.

РОЗДІЛ 3

КЛІНІЧНО-АНАМНЕСТИЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ІНФЕКЦІЙНОГО МОНОНУКЛЕОЗУ РІЗНОЇ ЕТІОЛОГІЇ

Перебіг інфекційного мононуклеозу у дітей клінічних груп мав певні відмінні ознаки, зокрема, тривалість дошпитального етапу захворювання (рис. 3.1) виявилася вірогідно довшою у дітей, хворих на інфекційний мононуклеоз ЕБВ етіології ($5,7 \pm 0,67$ діб), ніж у пацієнтів з інфекційними мононуклеозом, спричиненим іншими етіологічними чинниками ($3,4 \pm 0,53$ діб, $p < 0,05$). Пізнє надходження до стаціонару (на II тижні захворювання) відмічалось у третини пацієнтів хворих на ЕБВ інфекційний мононуклеоз та лише у 9,5% представників групи порівняння, $p < 0,05$) Вірогідно, раннє ушпиталення дітей II клінічної групи, можливо, пояснювалося вірогідно виразнішою лихоманковою реакцією у порівнянні з пацієнтами I клінічної групи. Так, середні показники найвищої аксиллярної температури тіла у представників I та II клінічних груп склали $38,7 \pm 0,13^\circ\text{C}$ проти $39,5 \pm 0,11^\circ\text{C}$ ($p < 0,05$).

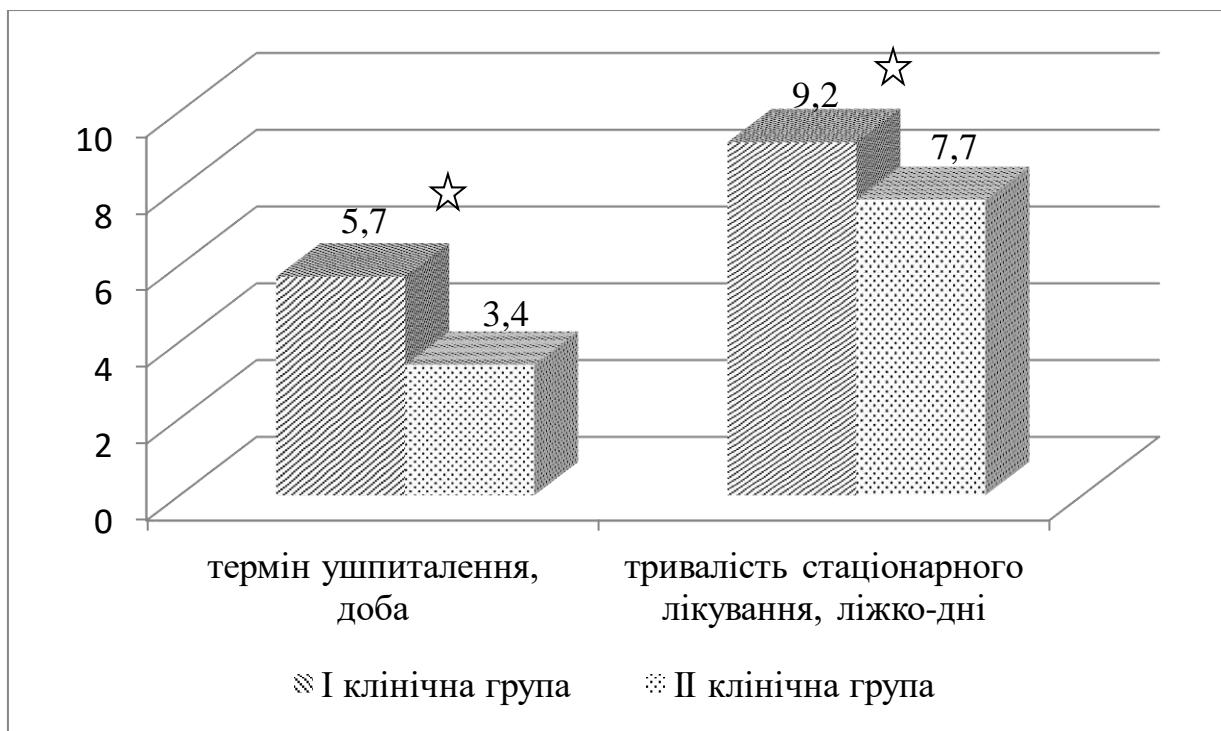


Рис. 3.1. Терміни ушпиталення та стаціонарного лікування дітей клінічних груп

Водночас встановлено (рис.3.1), що перебіг інфекційного мононуклеозу ЕБВ етіології характеризувався деякою торпідністю, у порівнянні з перебігом мононуклеозу, спричиненим іншими етіологічними чинниками, про що може свідчити вірогідно триваліший термін стаціонарного лікування ($9,2 \pm 0,41$ ліжко-днів та $7,7 \pm 0,3$ ліжко-днів відповідно, $p < 0,05$) та вірогідно більша частка представників I клінічної групи, які знаходилися на стаціонарному лікуванні більше 9-ти діб (37,8% проти 14,2% дітей групи порівняння, $p_{\phi} < 0,05$).

Зважаючи на убіквітарне поширення ЕБВ та його носійство більшістю (95%) дорослого населення планети, обтяженість епідеміологічного анамнезу у дітей I клінічної групи встановити не вдалося. Не встановлено також анамнестичних епідеміологічних вказівок серед представників групи порівняння.

Оскільки основними облігатними компонентами тріади синдрому інфекційного мононуклеозу є лихоманка, явища фаринготонзиїту та лімфаденопатія, вважалося за доцільне провести дискретний аналіз наведених клінічних характеристик.

Попри виразнішу гарячкової реакцію перед ушпиталенням у пацієнтів II клінічної групи, середні показники аксиллярної температури тіла при надходженні ($37,4 \pm 0,12^{\circ}\text{C}$ та $37,7 \pm 0,2^{\circ}\text{C}$ у дітей I та II груп відповідно, $p > 0,05$) та середня тривалість лихоманки ($2,2 \pm 0,28$ діб та $2,5 \pm 0,36$ діб, у представників груп порівняння відповідно, $p > 0,05$) виявилися майже ідентичними. Немає вірогідних відмінностей щодо частки дітей клінічних груп, які лихоманили в стаціонарі довше 3-х діб (20% та 16,2% у дітей I та II груп відповідно, $p_{\phi} > 0,05$).

Зміни слизової оболонки піднебінних мигдаликах та інших структур зіву виявлено у вигляді гіперемії, набряку та ексудативних нашарувань. Виразна гіперемія слизової оболонки структур зіву була присутня у більшості пацієнтів обох клінічних груп та суттєво регресувала упродовж I тижня стаціонарного лікування, зокрема, на III добу візуалізувалася у половини випадків в обох групах, а на кінець I тижня – спостерігалася в одиничних випадках (табл.3.1).

Таблиця 3.1

Динаміка регресу виразної гіперемії слизової оболонки структур зіву

Доба стаціонарного лікування	Частка дітей із виразною гіперемією слизової оболонки структур зіву, %		p _ф
	I клінічна група	II клінічна група	
I доба	83,7	70,1	>0,05
II доба	62,2	51,1	>0,05
III доба	56,8	42,7	>0,05
IV доба	40,5	28,5	>0,05
V доба	32,4	19,0	>0,05
VI доба	10,8	9,5	>0,05
VII доба	5,4	4,7	>0,05

Явища ексудативного тонзиліту домінували у представників обох груп (67,5% та 66,7% у I та II групах відповідно, $p > 0,05$), у третини пацієнтів клінічних груп мав місце катаральний тонзиліт. Водночас тривалість нашарувань виявилася дещо довшою у дітей, хворих на інфекційний мононуклеоз ЕБВ етіології ($2,6 \pm 0,23$ діб), ніж у пацієнтів, що страждали на інфекційний мононуклеоз, спричинений іншими етіологічними чинниками ($2,0 \pm 0,19$ діб, $p > 0,05$), зокрема, персистування нашарувань упродовж 3-х діб та більше була вірогідно частішою у дітей I клінічної групи (59,1%), ніж у групі порівняння (18,2%, $p_{\text{ф}} < 0,05$).

Запальні зміни піднебінних мигдаликів супроводжувалися, окрім гіперемії та нашарувань, набряком лімфоїдної тканини, який спостерігався у більшості дітей обох груп. Водночас регрес набряку вірогідно швидше відмічався у представників II клінічної групи, зокрема, на III добу

стаціонарного лікування набряк перситував у половини дітей I клінічної групи та лише у кожного п'ятого пацієнта групи порівняння (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Динаміка набряку піднебінних мигдаликів

Доба стаціонарного лікування	Частка дітей із набряком піднебінних мигдаликів, %		p _ф
	I клінічна група	II клінічна група	
I доба	78,4	71,4	>0,05
II доба	54,1	33,3	>0,05
III доба	48,6	19,0	<0,05
IV доба	29,7	9,5	<0,05
V доба	24,3	4,7	<0,05
VI доба	5,4	4,7	>0,05
VII доба	2,7	4,7	>0,05

Залучення в процес лімфоїдної тканини представлене також у вигляді шийної лімфаденопатії з домінуванням збільшених лімфатичних вузлів різних груп у дітей різних клінічних груп. Зокрема, у пацієнтів, хворих на інфекційний мононуклеоз ЕБВ етіології вірогідно частіше спостерігалася збільшення підщелепних лімфатичних вузлів (51,3%), ніж у представників групи порівняння (19,0%, p_ф<0,05). У цій же групі пацієнтів ураження підщелепних лімфовузлів зустрічалось частіше, ніж інші локалізації, зокрема, задньошийні (38,1%). Водночас у дітей, що страждали на інфекційних мононуклеоз іншої етіології, саме задньошийна лімфаденопатія зустрічалася частіше (38,1%, p>0,05), аніж інші локуси ураження.

Утруднення носового дихання, як результат гіперплазії носоглоткових мигдаликів, вірогідно частіше фіксувалося у пацієнтів, хворих на інфекційний мононуклеоз ЕБВ етіології (89,2%) у порівнянні з представниками II клінічної групи (66,7%, $p_{\phi} < 0,05$), що, в частини випадків, супроводжувалося хропінням (21,6% та 4,7% у I та II клінічній групі відповідно, $p_{\phi} < 0,05$) та гугнявістю голосу (24,3% та 9,2% у відповідних групах, $p_{\phi} > 0,05$).

Серед рідкісних симптомів, що спостерігалися в одиничних випадках, можна відмітити абдомінальні болі (2,7% та 9,5% у відповідних групах, $p_{\phi} > 0,05$), екзантема (2,7% та 4,7% у відповідних групах, $p_{\phi} > 0,05$) та одутлість обличчя (2,7% та 9,5% у відповідних групах, $p_{\phi} > 0,05$).

Звертає на себе увагу певний дисонанс між результатами пальпаторного та ультразвукового дослідження печінки та селезінки (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Симптомокомплекс гепато/сплномегалії у дітей клінічних груп

Клінічні групи	Ознаки гепатомегалії,%		Ознаки сплномегалії,%	
	пальпаторно	сонографічно	пальпаторно	сонографічно
I клінічна група	27,1	93,7	27,1	93,7
II клінічна група	23,2	42,8	9,5	27,2
p_{ϕ}	$>0,05$	$<0,05$	$>0,05$	$<0,05$

Таким чином, вірогідно частіше ознаки ультразвукові ознаки збільшення печінки та селезінки виявилися притаманними для дітей, хворих на інфекційний мононуклеоз ЕБВ етіології, ніж у пацієнтів що страждали на інфекційних мононуклеоз іншої етіології. Окрім того, сонографічне обстеження дозволило об'єктивізувати реальні розміри та стан паренхіми вказаних органів,

що в подальшому може служити верифікувальним критерієм та визначати рекомендації в періоді реконвалесценції.

Отже, дітям, хворим на інфекційний мононуклеоз ЕБВ етіології, притаманний більш повний симптомокомплекс ураження лімфоїдної тканини у вигляді вірогідно частішого перситування набряку піднебінних мигдаликів на III добу стаціонарного лікування та ексудативних нашарувань на них упродовж 3-х діб та більше, вірогідно частішої гіперплазії носоглоткових мигдаликів, підщелепної лімфаденопатії та збільшення печінки та селезінки, що зумовлювало торпедний перебіг захворювання у порівнянні із інфекційним мононуклеозом, спричинений іншими етіологічними чинниками, для якого притаманний бурхливий перебіг із вірогідно виразнішою лихоманковою реакцією, що, в свою чергу, спричинило вірогідно раннє ушпиталення представників II клінічної групи, для яких виявився характерний швидший регрес клінічної симптоматики зі сторони носоротоглоткового лімфоїдного кільця, переважання задньошийної лімфаденопатії та неповний симптомокомплекс в аспекті залучення в процес печінки та селезінки.

РОЗДІЛ 4

ЛАБОРАТОРНІ ПОКАЗНИКИ ОБСТЕЖЕННЯ ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ІНФЕКЦІЙНИЙ МОНОНУКЛЕОЗ РІЗНОЇ ЕТІОЛОГІЇ

Беручи до уваги наявність інфекційно-запальних змін та формування доброякісного лімфопроліферативного синдрому, доречним видавалося визначити та оцінити показники гемограми периферійної крові в дітей груп порівняння (табл.4.1).

Таблиця 4.1

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

Показники гемограми	Діти з ЕБВ мононуклеозом	Діти з мононуклеозом іншої етіології	p
Еритроцити, Т/л	4,4±0,1	4,6±0,08	>0,05
Гемоглобін, г/л	122,8±3,7	128,4±2,72	>0,05
Колірний показник	0,84±0,01	0,82±0,01	>0,05
ШОЕ, мм/год	11,9±1,9	13,0±1,8	>0,05
Лейкоцити, Г/л	15,7±1,2	15,1±1,8	>0,05
- еозинофіли, %	1,2±0,3	5,9±0,6	>0,05
- паличкоядерні нейтрофіли, %	11,9±1,1	14,0±1,8	>0,05
- сегментоядерні нейтрофіли, %	28,7±2,8	49,3±3,3	<0,05
- лімфоцити, %	41,7±3,0	28,7±4,0	<0,05
- моноцити, %	5,5±0,5	4,3±0,5	>0,05
- атипіві мононуклеари, %	13,8±3,0	3,1±0,3	<0,05

Отримані результати дозволяють стверджувати про виразну запальну реакцію, що супроводжується явищами лейкоцитозу, у представників обох клінічних груп, з вірогідно вищими показниками абсолютного лімфоцитозу,

тенденцією до анеозинофілії та вищих показників відносного числа атипівих мононуклеарів у дітей, хворих на інфекційний мононуклеоз ЕБВ етіології.

Беручи до уваги торпідність перебігу захворювання доцільним вважалось провести аналіз показників периферійної крові в динаміці (табл.4.2).

Таблиця 4.2

Показники гемограми периферійної крові дітей клінічних груп в динаміці перебігу захворювання (M±m)

Показники гемограми	Діти з ЕБВ мононуклеозом	Діти з мононуклеозом іншої етіології	p
Еритроцити, Т/л	4,4±0,07	4,6±0,09	>0,05
Гемоглобін, г/л	125,2±2,54	130,0±2,48	>0,05
Колірний показник	0,85±0,01	0,79±0,04	>0,05
ШОЕ, мм/год	12,8±1,99	11,9±2,11	>0,05
Лейкоцити, Г/л	14,0±1,19	14,5±1,49	>0,05
- еозинофіли, %	1,4±0,27	2,7±0,64	<0,05
- паличкоядерні нейтрофіли, %	9,9±1,31	9,5±1,5	>0,05
- сегментоядерні нейтрофіли, %	25,5±2,34	42,8±4,46	<0,05
- лімфоцити, %	48,1±3,10	36,4±4,56	<0,05
- моноцити, %	6,2±0,55	5,6±0,66	>0,05
- атипіві мононуклеари, %	10,7±3,7	4,8±2,6	<0,05

Установлені динамічні зміни гемограми демонструють тенденцію до регресу відхилень, водночас, зберігаються вірогідні нижчий відносні показники вмісту еозинофілів та вірогідні вищі відносні показники вмісту лімфоцитів.

Дискретний аналіз показників гемограми засвідчив незначну частку пацієнтів обох клінічних груп порівняння з явищами анемії легкого ступеня (13,5% та 4,7% відповідно у I та II групі, $p_{\phi} > 0,05$). У лівової частки дітей,

хворих на інфекційний мононуклеоз ЕБВ етіології (86,5%) та у двох третин групи порівняння (66,7%) запальний процес характеризувався наявністю лейкоцитозу ($p_{\phi} > 0,05$), водночас гіперлейкоцитоз (більше 20 Г/л) був притаманним частіше пацієнтам з інфекційним мононуклеозом іншої етіології (19%) проти 16,2% у I клінічній групі ($p_{\phi} > 0,05$). Омолодження лейкоцитарної формули виявилось у більшості пацієнтів груп порівняння (75,6% та 81% у I та II групі відповідно, $p_{\phi} > 0,05$).

Звертає на себе увагу чверть дітей обох груп з явищами анеозинофілії (24,3% та 28,5% відповідно у I та II групі, $p_{\phi} > 0,05$). В той же час тенденція до анеозинофілії (відносний вміст еозинофілів $\leq 1\%$) зустрічалася вірогідно частіше (62,2%) у дітей, хворих на інфекційний мононуклеоз ЕБВ етіології (проти 28,5% у групі порівняння, $p_{\phi} < 0,05$). Частка дітей з явищами лімфоцитозу (відносний вміст лімфоцитів більше 50%) також виявилася вірогідно більшою у пацієнтів I клінічної групи (35,5% проти 9,5% у групі порівняння, $p_{\phi} < 0,05$).

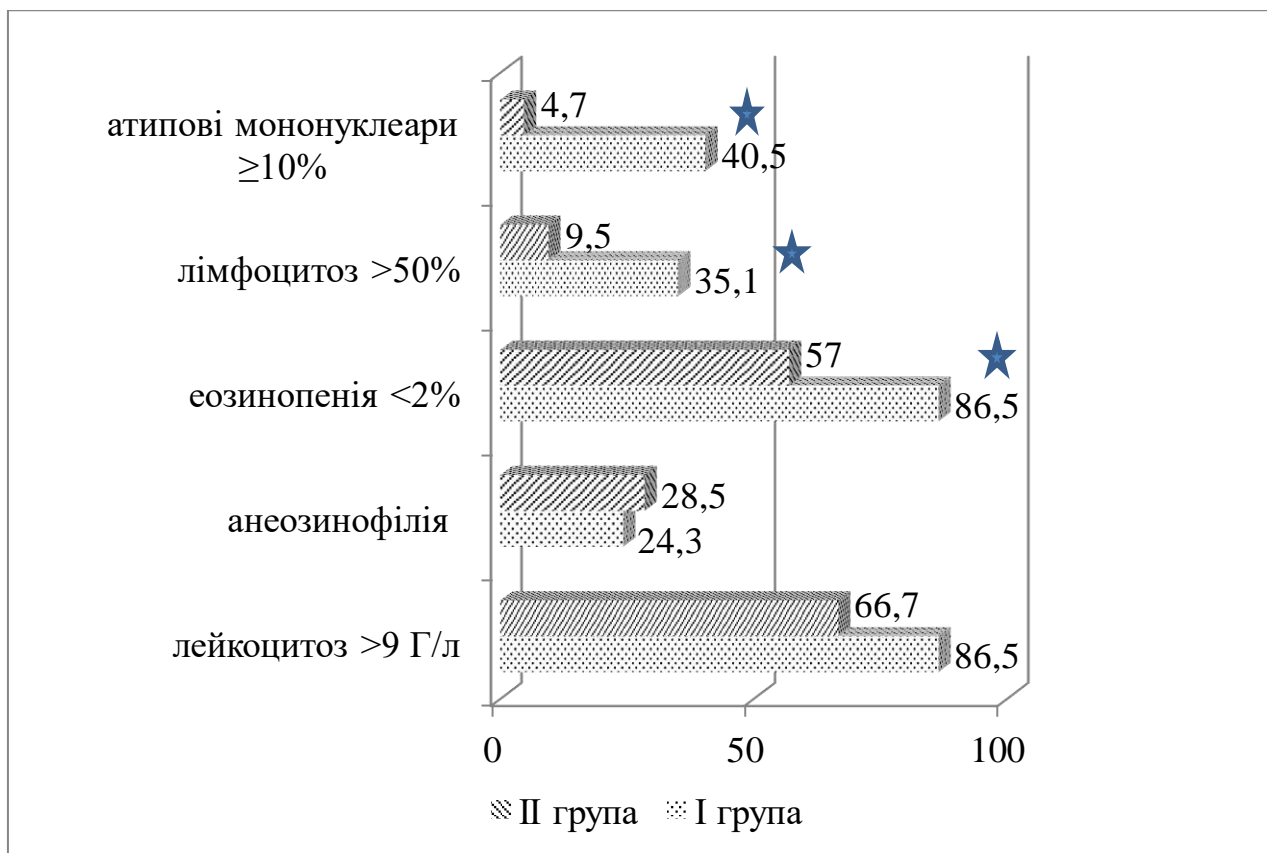


Рис.4.1. Окремі зміни показників гемограми у дітей клінічних груп, частка дітей (%)

Відсутність атипівих мононуклеарів притаманна половині дітей, хворих на інфекційний мононуклеоз ЕБВ етіології (51,3%), та левій частці пацієнтів, що страждають на інфекційний мононуклеоз, спричинений іншими чинниками (91,5%, $p_{\phi} < 0,05$). Відповідно вірогідно більшою виявилася частка представників І клінічної групи (40,5%), з клінічно значимим середнім рівнем атипівих мононуклеарів ($\geq 10\%$), водночас у групі порівняння відповідні показники зафіксовані лише у 4,7% пацієнтів ($p_{\phi} < 0,05$).

При проведенні біохімічного дослідження крові звертає на себе увагу, поряд з віковими показниками загального білірубину та його фракцій, що відповідають референтним нормам, вірогідно вища активність трансаміназ у дітей, хворих на інфекційний мононуклеоз ЕБВ етіології у порівнянні з пацієнтами, що страждають на мононуклеоз, спричинений іншими мікроорганізмами (табл.4.2).

Таблиця 4.2

Показники біохімічного дослідження крові дітей клінічних груп (M±m)

Показники	Діти з ЕБВ мононуклеозом	Діти з мононуклеозом іншої етіології	p
Білірубін, мкмоль/л	9,4±1,55	7,4±0,73	>0,05
Прямий білірубін, мкмоль/л	4,1±1,17	2,0±0,2	>0,05
АЛТ, Од/л	133,0±31,4	15,1±1,31	<0,05
АСТ, Од/л	99,3±26,3	28,8±2,3	<0,05
Тимолова проба, од.	1,4±0,16	0,6±0,05	<0,05
Глюкоза, ммоль/л	4,9±0,32	4,8±0,24	>0,05
Загальний білок, г/л	69,9±1,91	67,2±0,84	>0,05
Креатинін, кмоль/л	52,6±2,21	51,3±2,23	>0,05
Сечовина, ммоль/л	4,1±0,19	3,8±0,23	>0,05
Кальцій, ммоль/л	2,5±0,03	2,2±0,03	>0,05
Хлор, ммоль/л	102,1±0,4	101,1±0,31	>0,05

Якісний аналіз показників функції печінки засвідчив наявність незначної гіпербілірубінемії без клінічно значимої жовтяниці лише у 5,4% у дітей, хворих на інфекційний мононуклеоз ЕБВ етіології та її відсутність у групі порівняння. Гіпертрансфераземія присутня у 72% представників I клінічної групи та лише 13% пацієнтів групи порівняння ($p_{\phi} < 0,05$), що свідчить про розвиток ураження паренхіми печінки ЕБВ з розвитком синдрому цитолізу як ознаки ЕБВ-гепатиту на тлі перебігу інфекційного мононуклеозу.

Таким чином, аналіз основних лабораторних досліджень засвідчив, що у дітей, хворих на інфекційний мононуклеоз ЕБВ етіології, зафіксовано вірогідно вищі показники абсолютного лімфоцитозу, тенденцію до анеозинофілії та вищі показники відносного числа атипових мононуклеарів, що підтверджувалося вірогідно більшими частками пацієнтів з вказаними характеристиками. Також вірогідно вищою активністю трансаміназ виявилася у цієї ж когорті дітей, з розвитком ЕБВ-гепатиту у 72% пацієнтів.

РОЗДІЛ 5

ДІАГНОСТИЧНА ЦІННІСТЬ РЕЗУЛЬТАТІВ ОБСТЕЖЕННЯ ДІТЕЙ У ВИЯВЛЕННІ ЕБВ ЕТІОЛОГІЇ ІНФЕКЦІЙНОГО МОНОНУКЛЕОЗУ

Верифікація ЕБВ етіології інфекційного мононуклеозу, за умови неможливості/відстроченості отримання результатів серологічного обстеження, на підставі визначення діагностичного значення результатів комплексного обстеження можна розглядати як важливий фактор стосовно подальшої лікувальної тактики, в тому числі етіотропної противірусної терапії, а також прогнозу захворювання, зокрема, розвитку ускладнень та залишкових явищ у періоді реконвалесценції та формування віддалених несприятливих наслідків. На підставі цього доречним видалося визначити діагностичну цінність результатів проведеного комплексного клінічно-параклінічного обстеження дітей стосовно виявлення ЕБВ етіології інфекційного мононуклеозу відносно інших етіологічних чинників, а також оцінити показники ризику причинної ролі гамма-герпесвірусу у реалізації синдрому інфекційного мононуклеозу.

Діти, хворі на інфекційний мононуклеоз ЕБВ етіології ушпиталювалися вірогідно пізніше, ніж пацієнти із мононуклеозом іншої етіології. Зокрема, надходження до стаціонару на II тижні захворювання (пізніше 7-го дня) вказувала на можливість ЕБВ етіології з ЧТ 32% (95% ДІ 18-49), СП 90% (95% ДІ 69-98), ППЦ 85% (95% ДІ 57-98) та НПЦ 43% (95% ДІ 28-58). Таким чином факт пізнього ушпиталення виявився високоспецифічною, проте низькочутливою ознакою з можливістю виникнення значного числа хибнонегативних результатів та недостатнім рівнем відношення правдоподібності негативного результату (0,7). Пізнє ушпиталення дітей, хворих на інфекційний мононуклеоз, асоціювало із ВР наявності ЕБВ етіології 1,5 (95% ДІ 0,3-6,1) при СШ 4,5 (95% ДІ 0,9-22,8) та АР 0,28.

Пізнє ушпиталення пацієнтів I клінічної групи, певною мірою, можна пояснити порівняно значною часткою дітей, у яких лихоманкова реакція на амбулаторному етапі надання допомоги не перевищувала 38,5°C. Так,

догоспітальна лихоманка, яка не перевищувала 38,5°C при аксиллярному вимірюванні як тест по підтвердженню ЕБВ етіології інфекційного мононуклеозу характеризувався ЧТ 32% (95% ДІ 18-49), СП 95% (95% ДІ 76-99), ППЦ 58% (95% ДІ 46-70), НПЦ 54% (95% ДІ 45-63) з відношення правдоподібності позитивного результату 6,81. При цьому відносний ризик ЕБВ етіології інфекційного мононуклеозу становив 1,6 (95% ДІ 0,2-11,8) при СШ 9,6 (95% ДІ 1,1-80,2) та АР 0,36. Слід відмітити, що посттестова ймовірність верифікації гамма-герпесвірусу при вказаних значеннях до госпітальної лихоманки зростала на 37,7%.

Діагностичне значення окремих клінічних симптомів у верифікації ЕБВ етіології інфекційного мононуклеозу наведені у табл. 5.1

Окрім гіперемії піднебінних мигдаликів, досить специфічним (81%), проте з можливістю отримання хибнонегативних результатів у кожного другого пацієнта виявилось перситування набряку піднебінних мигдаликів на III добу ушпиталення, що асоціювало із ВР наявності ЕБВ етіології інфекційного мононуклеозу 1,8 (95% ДІ 1,1-2,9) при СШ 3,9 (95% ДІ 2,0-7,4) та АР 0,32. Також достатньою специфічністю (80%) у виявленні ЕБВ етіології захворювання характеризувалася наявність ексудату на піднебінних мигдаликах на III добу стаціонарного лікування з можливістю хибнонегативних результатів тесту у 41% випадків. Виявлення перситування ексудативного тонзиліту впродовж 3-х днів ушпиталення вказувало на відносний ризик ЕБВ етіології, що становив 1,8 (95% ДІ 0,7-4,5) при СШ 6,2 (95% ДІ 1,7-22,2) та АР 0,37.

Показники наявності ризику ЕБВ етіології інфекційного мононуклеозу за оцінкою окремих симптомів захворювання наведені у табл. 5.2.

Таким чином, пізні ушпиталення, виразна гіперемія слизової оболонки структур зіву, в т.ч. піднебінних мигдаликів, їх виразний набряк та ексудативні нашарування на III добу стаціонарного лікування, гугнявість голосу, хропіння уві сні виявилися достатньо специфічними симптомами у підтвердженні ЕБВ етіології інфекційного мононуклеозу із значною кількістю хибнонегативних результатів.

Таблиця 5.1

**Діагностична цінність симптомів інфекційного мононуклеозу
у підтвердженні ЕБВ етіології захворювання**

Симптоми	Діагностична цінність, %				Відношення правдоподібності	
	чутливість	специфічність	прогностична цінність		ПОЗИТИВНОГО результату	НЕГАТИВНОГО результату
			ПОЗИТИВН	НЕГАТИВНА		
Виразна гіперемія піднебінних мигдаликів	40	72	58	54	1,42	0,83
Утруднення носового дихання	89	33	70	63	1,33	0,32
Гугнявість голосу	24	90	81	40	2,55	0,83
Хропіння уві сні	21	95	88	40	4,54	0,82
Гепатомегалія	93	57	83	80	2,18	0,11
Спленомегалія	93	78	90	84	4,37	0,07

Водночас, з наведеною метою, утруднення носового дихання та гепатомегалія характеризувалися достатньою чутливістю при можливості виникнення хибнонегативних результатів. Слід звернути увагу, що збільшенню селезінки, за результатами ультразвукового дослідження, притаманні достатні чутливість та специфічність, тому, можна вважати вказаний симптом як пріоритетний з відносним ризиком ЕБВ етіології інфекційного мононуклеозу 5,9 (95% ДІ 2,1-16,1) при СШ 55 (95% ДІ 8,0-374,3) та АР 0,75.

Таблиця 5.2

**Клінічні симптоми захворювання як показник ризику ЕБВ етіології
інфекційного мононуклеозу**

Показники контролюваності	Абсолютний ризик	Співвідношення шансів (95% ДІ)	Відносний ризик (95% ДІ)
Виразна гіперемія піднебінних мигдаликів	0,13	1,7 (0,9-3,0)	1,2 (0,8-1,9)
Утруднення носового дихання	0,33	4,1 (1,0-16,3)	1,9 (1,3-2,6)
Гугнявість голосу	0,22	3,0 (0,5-15,7)	1,3 (0,3-5,7)
Хропіння уві сні	0,29	5,5 (0,6-47,6)	1,5 (0,2-11,1)
Гепатомегалія	0,63	20 (3,3-118,2)	4,1 (2,2-7,6)
Спленомегалія	0,73	55 (8,0-374,3)	5,9 (2,1-16,1)

Враховуючи зміни лабораторних загально-клінічних та біохімічних обстежень крові дітей, хворих на синдром інфекційного мононуклеозу, проведено аналіз діагностичної цінності зазначених параметрів (табл. 5.3).

Наявність лейкоцитозу у встановленні ЕБВ етіології захворювання виявився чутливим (86%), проте низькоспецифічним (33%) тестом з недостатнім відношенням правдоподібності як позитивного (1,2) так і негативного (0,4) результату та асоціював з ВР 1,6 (95% ДІ 1,2-2,3) при СШ 3,2 (95% ДІ 0,8-11,8) та АР 0,27. Посттестова ймовірність діагностики ЕБВ як причинного фактора при використанні даного тесту зростала лише на 6,4%. Також достатньою чутливістю характеризувалися зміни відносного вмісту

еозинофілів у периферійній крові, зокрема анеозинофілія та еозинопенія вказували на відносний ризик ЕБВ етіології інфекційного мононуклеозу 2,0 (95% ДІ 1,3-3,0) при СШ 4,8 (95% ДІ 1,3-17,2) та АР 0,37. Зростання посттестової ймовірності ЕБВ етіології захворювання при позитивному результаті тесту відбувалася лише до 60%.

Таблиця 5.3

**Діагностична цінність неспецифічних лабораторних показників
у підтвердженні ЕБВ етіології інфекційного мононуклеозу**

Показники	Діагностична цінність, %				Відношення правдоподібності	
	чутливість	специфічність	прогностична цінність		позитивного результату	негативного результату
			позитивна	негативна		
Лейкоцитоз	86	33	69	58	1,2	0,4
Еозинопенія 0-1%	86	42	72	64	1,5	0,3
Лімфоцитоз >50%	35	90	86	44	3,6	0,7
Атипові мононуклеари >10%	40	95	93	47	8,5	0,6
Гіпертрансфераземія	72	86	90	65	5,4	0,32

Високоспецифічним виявилися результати визначення відносного вмісту лімфоцитів (>50%) та атипових мононуклеарів (>10%). Так, відносний вміст

лімфоцитів у периферійній крові, що перевищував 50%, вказував на відносний ризик ЕБВ етіології захворювання, що становив 1,5 (95% ДІ 0,3-6,2), при СШ 5,1 (95% ДІ 1,0-25,6) та АР 0,30. Зростання посттестової ймовірності виявлення ЕБВ етіології в даному випадку відбувалося на 28%. Поява атипівих мононуклеарів більше 10% асоціювало з відносним ризиком ЕБВ етіології інфекційного мононуклеозу 1,7 (95% ДІ 0,2-12,6), при СШ 13,6 (95% ДІ 1,6-112,8) та АР 0,41. При чому посттестова ймовірність діагностики ЕБВ як причинного фактора при використанні даного тесту зростала до 90%. Гіпертрансфераземії, поряд з спленомегалією, притаманні достатня специфічність та чутливість, водночас відношення правдоподібності позитивного результату тесту досягає лише 5,5 із зростанням посттестової ймовірності виявлення ЕБВ як причинного вірусу інфекційного мононуклеозу на 34%, що свідчило на ВР 2,5 (95% ДІ 0,6-9,5), при СШ 16,7 (95% ДІ 2,9-93,8) та АР 0,55.

Виходячи з наведеного вище, можна вважати, що окремі клінічні симптоми та лабораторні показники у верифікації ЕБВ етіології інфекційного мононуклеозу при зазначених дискримінантних точках виявилися або високоспецифічними, або достатньо чутливими, що, поряд з невисокою прогностичною цінністю, дозволяло стверджувати, що зазначені клінічні та параклінічні характеристики показники використовувати із даною метою виправдано лише в комплексі з іншими маркерами.

РОЗДІЛ 6

ПЕРЕБІГ ПЕРІОДУ РЕКОНВАЛЕСЦЕНЦІЇ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ІНФЕКЦІЙНИЙ МОНОНУКЛЕОЗ РІЗНОЇ ЕТІОЛОГІЇ

Перебіг періоду реконвалесценції після виписки із стаціонару аналізувався за результатом анкетування батьків дітей-реконвалесцентів проводилося одномоментно шляхом телефонних контактів утермін після 6-ти місяців після виписки. Проаналізовано окремі показники синдрому хронічної втоми, залишкові явища, зокрема, зі сторони лімфоїдних органів, ознаки імунної дизрегуляції та симптоми онконастороги.

Установлено, що у третини дітей обох клінічних груп спостерігалися ознаки, що асоціювали із синдромом хронічної втоми, зокрема, зниження рухової активності (35,7%), погіршення апетиту (30,9%), порушення засинання (11,9%), зниження успішності під час навчання (10,8%) та збільшення пропусків у закладах освіти (35,7%), а також цефальгії (40,4%).

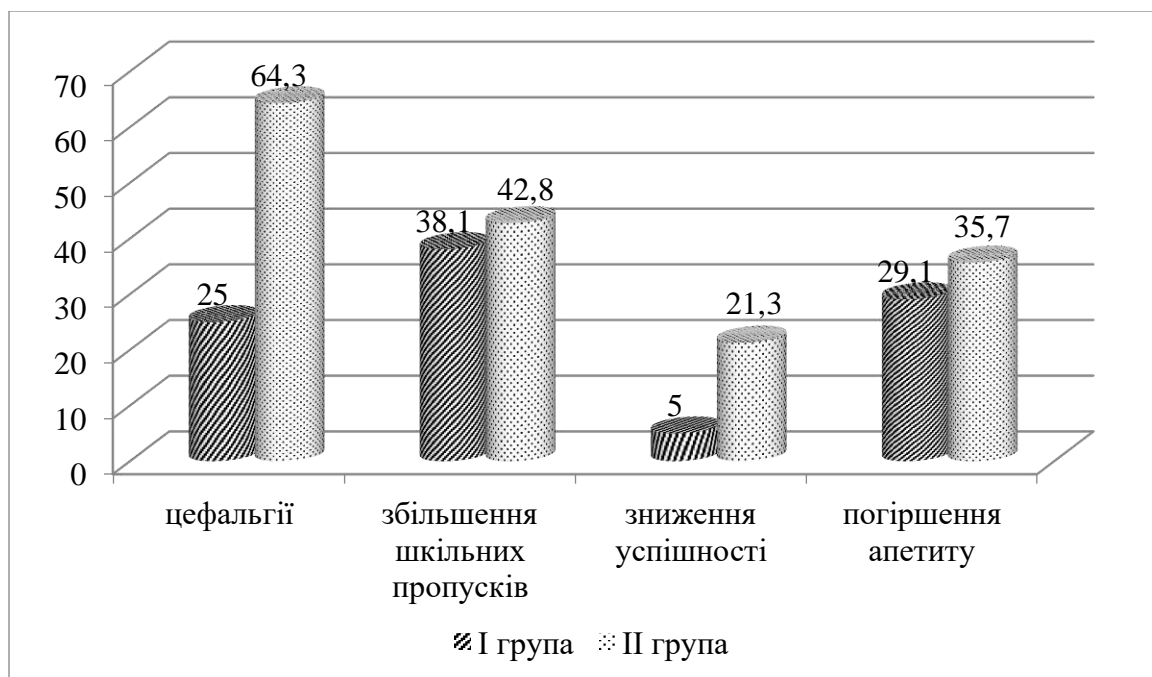


Рис. 6.1. Частка дітей клінічних груп із ознаками синдрому хронічної втоми (%)

При дискретному аналізі у дітей клінічних груп встановлено, що ознаки синдрому хронічної втоми вірогідно були дещо виразнішими у дітей, хворих на інфекційний мононуклеоз не-ЕБВ етіології, що виявлялося у більшій частці

дітей із зниженням апетиту, цефалгіями, збільшенням пропусків та погіршенням успішності в закладах освіти (рис.6.1).

Переважаюча частка дітей із ознаками синдрому хронічної втоми у II клінічній групі підтверджувалося вірогідно вищими значеннями візуальної аналогової шкали, за якою проводили бальну оцінку виразності втоми у дітей (де 0 – відсутні будь-які ознаки синдрому хронічної втоми, 10 – ознаки максимально виражені). Так, бальна оцінка втоми за візуальною аналоговою шкалою у пацієнтів I групи склала $2,54 \pm 0,51$ бали, у групі порівняння – $4,6 \pm 0,78$ бали ($p < 0,05$).

В той же час залишкові явища лімфопроліферативного синдрому були частіше притаманними для дітей, хворих на інфекційний мононуклеоз ЕБВ етіології, зокрема у третини дітей I клінічної групи відмічалися утруднене носове дихання через гіперплазію носогорлових мигдаликів, гіпертрофія піднебінних мигдаликів та персистенція лімфаденопатії (рис. 6.2).

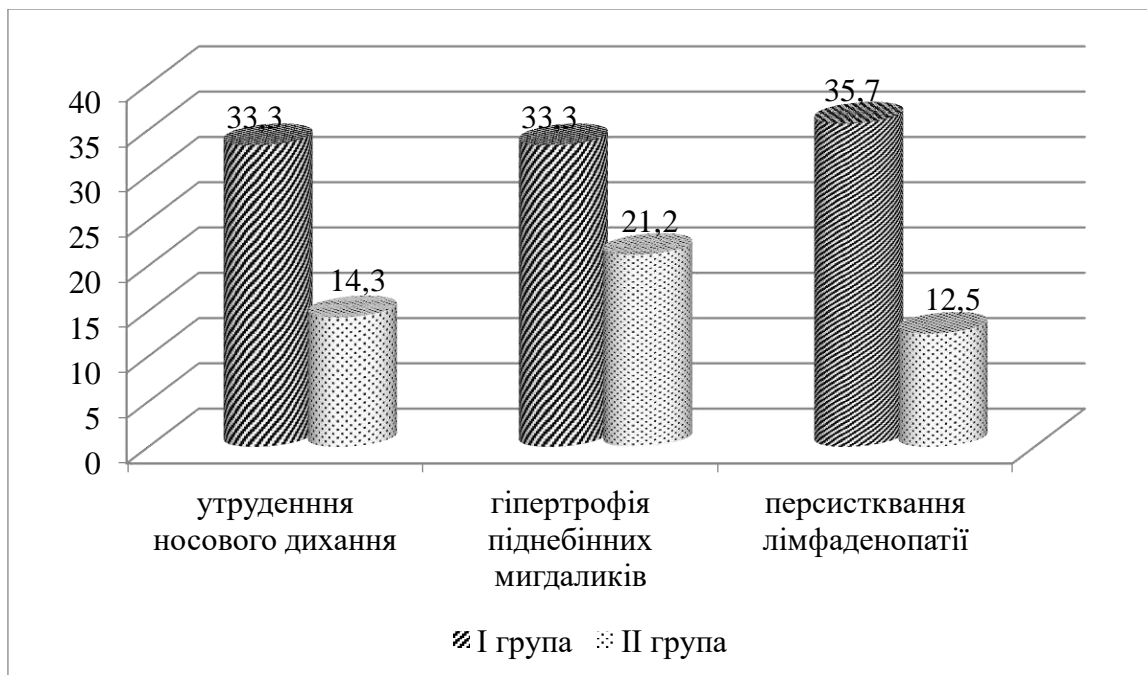


Рис. 6.2. Частка дітей клінічних груп із ознаками персистенції лімфопроліферативного синдрому (%)

Водночас персистенція епізодів субфебрилітету відмічалася лише у кожного п'ятого пацієнта (20,8%), що страждав на ЕБВ інфекційний

мононуклеоз та у половини дітей (57,2%), хворих на мононуклеоз іншої етіології ($p < 0,05$).

Таким чином, при анкетуванні батьків дітей-реконвалесцентів, виявилися розбіжності у переважанні ознак синдрому хронічної втоми та лімфопроліферативного синдрому, зокрема, персистування клінічних ознак гіперплазії лімфоїдної тканини дещо частіше зустрічалися у дітей, хворих на інфекційний мононуклеоз ЕБВ етіології, а ознаки синдрому хронічної втоми частіше фіксувалися у представників групи порівняння.

РОЗДІЛ 7

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Захворювання, що супроводжуються клінікою синдрому ІМ, зокрема первинна ЕБВ-інфекція, посідають чільне місце в структурі захворюваності дитячого та підліткового віку. Це зумовлено як зі збільшенням відносної частки тяжких форм захворювання, так і з виявленим зв'язком між персистувальним в організмі людини ЕБВ та низкою тяжких хронічних станів, що важко піддаються лікуванню і значно погіршують якість життя.

Незважаючи на те, що дане захворювання відоме медичній науці близько, півтора століття, клініцисти досі стикаються з певними труднощами в аспекті менеджменту синдрому ІМ в плані визначення етіологічного фактору, раціонального призначення додаткових методів обстеження, диференційованого підходу до лікування та спостереження за станом пацієнта в період реконвалесценції. Рекомендовані МОЗ України міжнародні рекомендації [89] не дають вичерпних вказівок щодо диференціації лікування в залежності від запідозреного збудника, зазвичай обмежуючись лише визначенням найпоширенішого збудника захворювання – ЕБВ – та диференціальною діагностикою між вірусним та стрептококовим тонзилофарингітом з призначенням відповідного етіотропного лікування у випадку останнього. Також варто звернути увагу на певні суперечності європейських рекомендацій щодо ведення ІМ та рекомендацій щодо лабораторної діагностики Центру з контролю та профілактики захворювань у США. Перші вважають за доцільним призначенням тесту на гетерофільні антитіла для підтвердження етіології захворювання, в той час як останні звертають увагу на той факт, що гетерофільні антитіла, незважаючи на доволі високу специфічність, можуть бути присутніми і при інших клінічних станах, а також часто давати хибнопозитивні і хибнонегативні результати у дітей, а також цей тест не підтверджує ЕБВ-етіологію ІМ [22].

Невирішеними залишаються питання щодо диференційованого спостереження за пацієнтами, які перенесли інфекційний мононуклеоз різної етіології. Найяскравішим прикладом є питання щодо повернення до занять спортом у дітей зі спленомегалією, тривала перерва у яких може призвести до втрати спортивних досягнень та неповного розкриття потенціалу людини. Також, останнім часом, все більша увага звертається на затяжне персистування втоми у реконвалесцентів та ризик онколімфопроліферативного процесу як віддалені наслідки перенесеного ІМ, спричиненого ЕБВ. Зважаючи на це, вважалось доцільним, в рамках магістерського дослідження, перш за все, провести анкетування батьків дітей, що перенесли ІМ різної етіології, з метою встановлення поширеності зазначених вище явищ, та визначити доцільність їх подальших досліджень.

Аналіз з позицій біостатистики одержаних клініко-лабораторних результатів обстеження, на наш погляд, вважається обґрунтованим як з точки зору визначення доцільності використання певних діагностичних тестів у верифікації етіології ІМ, так і, виходячи з останнього, вдосконалення лікування і подальшого спостереження за пацієнтами з метою раннього виявлення віддалених наслідків ІМ, зумовлених тим чи іншим збудником.

Виходячи з цього, метою нашої роботи було покращення виявлення етіологічного чинника синдрому інфекційного мононуклеозу на підставі аналізу клінічних, інструментальних та лабораторних характеристик перебігу захворювання у дітей.

До основних завдань дослідження, послідовне вирішення котрих, на нашу думку, дозволило досягти поставленої мети, можна віднести:

1. На підставі аналізу клінічних симптомів інфекційного мононуклеозу різної етіології у дітей, визначити ознаки, характерні для захворювання ЕБВ етіології.
2. З урахуванням порівняльної характеристики результатів загально-клінічних та інструментальних обстежень дітей, хворих на інфекційний

мононуклеоз, запропонувати окремі критерії гамма-герпесвірусів етіології, оцінивши їх діагностичну та прогностичну цінність.

3. Встановити діагностичну цінність показників клінічно-параклінічного обстеження дітей, хворих на інфекційний мононуклеоз, у виявленні ЕБВ-етіології відносно синдрому інфекційного мононуклеозу іншої етіології.
4. Оцінити перебіг періоду реконвалесценції та визначити ранні та пізні наслідки перенесеного захворювання на інфекційний мононуклеоз різної етіології.

Для вирішення поставлених задач, спрямованих на досягнення мети роботи, були вивчені анамнестичні, фізикальні, загально-клінічні, біохімічні, соціометричні та статистичні показники у клінічних групах дітей з клінічним діагнозом інфекційного мононуклеозу, які перебували на стаціонарному лікуванні в інфекційному відділенні ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня» та отримували комплексне клінічне, лабораторне та інструментальне обстеження. Популяційний аналіз отриманих даних проводився з позиції клінічної епідеміології та біостатистики. Отримані результати аналізувалися з використанням принципів клінічної епідеміології. Подальше анкетування батьків дітей-реконвалесцентів проводилося одномоментно шляхом телефонних контактів за модифікованим опитувальником.

Таким чином, загальну когорту обстежених склали, у більшості, хлопчики дошкільного та молодшого шкільного віку, які проживали в містах області, що корелює з даними літератури щодо епідеміології захворювання [25]. Аналогічна кореляція щодо особливостей ІМ в залежності від збудника спостерігалася зі сторони анамнестичних (порівняно пізнє ушпиталення з медіаною на $5,7 \pm 0,67$ добу було характерним для I клінічної групи, у яких ІМ був зумовленим ЕБВ, водночас більш гострий початок – для II клінічної групи, у яких ІМ був асоційований з іншим збудником) та клінічних даних (більш повний комплекс тріади синдрому ІМ спостерігався у досліджуваній групі, ніж у групі порівняння). Водночас, у нашому дослідженні середня тривалість

стаціонарного лікування була дещо вищою, ніж в огляді літератури, що, імовірно, пов'язано з різницею в критеріях виписки в Україні та в світі [25].

Порівнюючи діагностичну цінність лабораторних ознак для ЕБВ-ІМ, нами були підтверджені дані літератури, щодо високої специфічності окремих лабораторних показників (атипові мононуклеари $\geq 10\%$ (95%), лімфоцитоз $>50\%$ (90%) і високої чутливості щодо інших (лейкоцитоз (86%), еозинопенія $<2\%$ (86%). Те ж стосувалося показників печінкових проб: для ЕБВ характерний синдром цитолізу з підвищенням рівня трансаміназ з наявністю незначної гіпербілірубінемії (чутливість 72%, специфічність 86%) у порівнянні з II клінічною групою не-ЕБВ ІМ. Водночас, результати інструментального обстеження в нашому дослідженні мали дещо відмінні від літературних показники чутливості і специфічності. Зокрема, у пацієнтів в нашому дослідженні інструментально підтверджена спленомегалія характеризувалася як високою специфічністю (78%), так і високою чутливістю (93%), в той час як для гепатомегалії характерна лише висока чутливість (93%) і помірною специфічністю (57%). [17, 60].

ВИСНОВКИ

1. Дітям, хворим на інфекційний мононуклеоз ЕБВ етіології, притаманний повний клінічний симптомокомплекс ураження лімфоїдної тканини у вигляді вірогідно частішого перситування набряку піднебінних мигдаликів на III добу стаціонарного лікування та ексудативних нашарувань на них упродовж 3-х діб та більше, вірогідно частішої гіперплазії носогорлових мигдаликів, підщелепної лімфаденопатії та збільшення печінки та селезінки, що зумовлювало торпідний перебіг захворювання у порівнянні із інфекційним мононуклеозом, спричинений іншими етіологічними чинниками.
2. Лабораторними особливостями ЕБВ інфекційного мононуклеозу у дітей можна вважати вірогідно вищі показники лімфоцитозу та активності трансаміназ, а також тенденцію до еозинопенії та вищі показники відносного числа атипових мононуклеарів.
3. Окремі клінічні та лабораторні показники у верифікації ЕБВ етіології інфекційного мононуклеозу виявилися достатньо специфічними - більше 82% (виразна гіперемія мигдаликів, перситування набряку та нашарувань на мигдаликах на III добу, гугнявість, хропіння, лімфоцитоз, гіпертрансфераземія) або достатньо чутливими - більше 86% (утруднення носового дихання, гепато/спленомегалія, лейкоцитоз, еозинопенія), що, дозволяло їх використовувати із зазначеною метою лише в комплексі між собою та/або з іншими маркерами.
4. Період реконвалесценції у дітей, що перехворіли на інфекційний мононуклеоз ЕБВ етіології, характеризувався перевагою перситування доброякісного лімфопроліферативного синдрому над ознаками синдрому хронічної втоми.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. При виявленні у пацієнтів із синдромом інфекційного мононуклеозу комплексу специфічних (зокрема, виразної гіперемії мигдаликів, персистування набряку та нашарувань на мигдаликах, гугнявості, хропіння, спленомегалії, лімфоцитозу, гіпертрансфераземії) та чутливих (утруднення носового дихання, гепато/спленомегалія, лейкоцитоз, еозинопенія) клінічних та лабораторних показників доцільно рекомендувати подальше верифікувальне серологічного обстеження для виявлення потенційної ЕБВ етіології (визначення аVCA EBV IgM, аVCA EBV IgG та аEBNA EBV IgG).
2. В разі неможливості/відстроченості отримання результатів верифікувального серологічного обстеження, наявність комбінації специфічних клінічних та лабораторних ознак може слугувати показанням до обґрунтування етіотропного лікування препаратами ацикловіру за умови присутності показань, зокрема, відповідній тяжкості захворювання.
3. В разі серологічно підтвердженої або ймовірної ЕБВ етіології інфекційного мононуклеозу виправданим є упровадження персоналізованих рекомендацій щодо клінічно-інструментальної оцінки та моніторингу регресу ознак лімфопроліферативного синдрому (розміри та стан лімфатичних вузлів, носо/рото глоткових мигдаликів, печінки та селезінки).

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Шпак ВА, Басараба ТА. Роль Епштейн-Барр вірусу в етіології інфекційного мононуклеозу у дітей. Новини науки: дослідження, наукові відкриття, інноваційні технології: збірник тез доповідей IV Всеукраїнської науково-практичної конференції студентів та обдарованої молоді, м. Рівне, 11–12 квітня 2024 р. Редкол.: Штрімайтіс ОВ та ін. Рівне: КЗВО «Рівненська медична академія»; 2024. С. 97–99.
2. Womack J, Jimenez M. Common questions about infectious mononucleosis. *Am Fam Physician*. 2015 Mar 15;91(6):372-6. PMID: 25822555.
3. Harley JB, Chen X, Pujato M, Miller D, Maddox A, Forney C, Magnusen AF, Lynch A, Chetal K, Yukawa M, Barski A, Salomonis N, Kaufman KM, Kottyan LC, Weirauch MT. Transcription factors operate across disease loci, with EBNA2 implicated in autoimmunity. *Nat Genet*. 2018 May;50(5):699-707. doi: 10.1038/s41588-018-0102-3. Epub 2018 Apr 16. PMID: 29662164; PMCID: PMC6022759.
4. Kanda T, Yajima M, Ikuta K. Epstein-Barr virus strain variation and cancer. *Cancer Sci*. 2019 Apr;110(4):1132-1139. doi: 10.1111/cas.13954. Epub 2019 Feb 21. PMID: 30697862; PMCID: PMC6447851.
5. Hurt C, Tammaro D. Diagnostic evaluation of mononucleosis-like illnesses. *Am J Med*. 2007 Oct;120(10):911.e1-8. doi: 10.1016/j.amjmed.2006.12.011. PMID: 17904463.
6. Cohen JI. Vaccine Development for Epstein-Barr Virus. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1045:477-493. doi: 10.1007/978-981-10-7230-7_22. PMID: 29896681; PMCID: PMC6328312.
7. Balfour H.H., Schmeling D.O., Grimm-Geris J.M. The promise of a prophylactic Epstein-Barr virus vaccine. *Pediatr Res*. 2020;87:345-352. <https://doi.org/10.1038/s41390-019-0591-5>.
8. Johannsen EC, Kaye KM. Epstein-Barr Virus (Infectious Mononucleosis, Epstein-Barr Virus-Associated Malignant Diseases, and Other Diseases). In

- Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 9th ed. Elsevier; 2020. pp. 138, 1872-1890.
9. Evans AS. Infectious mononucleosis and related syndromes. *Am J Med Sci*. 1978 Nov-Dec;276(3):325-39.
 10. Hadinoto V, Shapiro M, Greenough TC, Sullivan JL, Luzuriaga K, Thorley-Lawson DA. On the dynamics of acute EBV infection and the pathogenesis of infectious mononucleosis. *Blood*. 2008 Feb 1;111(3):1420-7. doi: 10.1182/blood-2007-06-093278.
 11. Glynn JR, Moss PAH. Systematic analysis of infectious disease outcomes by age shows lowest severity in school-age children. *Sci Data*. 2020 Oct 15;7(1):329. doi: 10.1038/s41597-020-00668-y.
 12. Dunmire SK, Verghese PS, Balfour HH Jr. Primary Epstein-Barr virus infection. *J Clin Virol*. 2018 May;102:84-92. doi: 10.1016/j.jcv.2018.03.001. Epub 2018 Mar 5. PMID: 29525635.
 13. Balfour HH Jr, Dunmire SK, Hogquist KA. Infectious mononucleosis. *Clin Transl Immunology*. 2015 Feb 27;4(2). doi: 10.1038/cti.2015.1. PMID: 25774295; PMCID: PMC4346501.
 14. El Jamal SM, Salib C, Stock A, Uriarte-Haparnas NI, Glicksberg BS, Teruya-Feldstein J, Dembitzer FR, Nadkarni GN, Firpo-Betancourt A. Atypical lymphocyte morphology in SARS-CoV-2 infection. *Pathol Res Pract*. 2020 Sep;216(9):153063. doi: 10.1016/j.prp.2020.153063. Epub 2020 Jun 10. PMID: 32825937; PMCID: PMC7284261.
 15. Weinberg SE, Behdad A, Ji P. Atypical lymphocytes in peripheral blood of patients with COVID-19. *Br J Haematol*. 2020 Jul;190(1):36-39. doi: 10.1111/bjh.16848. Epub 2020 Jun 2. PMID: 32420613; PMCID: PMC7276903.
 16. Krupka JA, Samelska K, Tomasik A, Stelmaszczyk-Emmel A, Pawelec K. Infectious mononucleosis-like syndrome with high lymphocytosis and positive IgM EBV and CMV antibodies in a three-year-old girl. *Cent Eur J Immunol*.

- 2017;42(2):210-212. doi: 10.5114/ceji.2017.69364. Epub 2017 Aug 8. PMID: 28860939; PMCID: PMC5573895.
17. Ebell MH, Call M, Shinholser J, Gardner J. Does This Patient Have Infectious Mononucleosis?: The Rational Clinical Examination Systematic Review. *JAMA*. 2016 Apr 12;315(14):1502-9. doi: 10.1001/jama.2016.2111. PMID: 27115266.
 18. Cai X, Ebell MH, Haines L. Accuracy of Signs, Symptoms, and Hematologic Parameters for the Diagnosis of Infectious Mononucleosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Board Fam Med*. 2021 Nov-Dec;34(6):1141-1156. doi: 10.3122/jabfm.2021.06.210217. PMID: 34772769.
 19. Lennon P, O' Neill JP, Fenton JE, O' Dwyer T. Challenging the use of the lymphocyte to white cell count ratio in the diagnosis of infectious mononucleosis by analysis of a large cohort of Monospot test results. *Clin Otolaryngol*. 2010 Oct;35(5):397-401. doi: 10.1111/j.1749-4486.2010.02187.x. PMID: 21108750.
 20. Marshall-Andon T, Heinz P. How to use ... the Monospot and other heterophile antibody tests. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2017 Aug;102(4):188-193. doi: 10.1136/archdischild-2016-311526. Epub 2017 Jan 27. PMID: 28130396.
 21. Schumacher HR, Austin RM, Stass SA. False-positive serology in infectious mononucleosis. *Lancet*. 1979 Mar 31;1(8118):722. doi: 10.1016/s0140-6736(79)91171-1. PMID: 85957.
 22. Laboratory Testing for Epstein-Barr Virus (EBV) [Internet] [cited 2 apr. 2024]. Available from: <https://www.cdc.gov/epstein-barr/laboratory-testing.html>
 23. Topp SK, Rosenfeldt V, Vestergaard H, Christiansen CB, Von Linstow ML. Clinical characteristics and laboratory findings in Danish children hospitalized with primary Epstein-Barr virus infection. *Infect Dis (Lond)*. 2015;47(12):908-14. doi: 10.3109/23744235.2015.1082036. Epub 2015 Aug 26. PMID: 26308113.

24. Naito T, Kudo N, Inui A, Matsumoto N, Takeda N, Isonuma H, Dambara T, Hayashida Y. Causes of infectious mononucleosis-like syndrome in adult patients. *Intern Med.* 2006;45(13):833-4. doi: 10.2169/internalmedicine.45.1725. Epub 2006 Aug 1. PMID: 16880711.
25. Hocqueloux L, Causse X, Valery A, Jandali JC, Maitre O, Soin C, Buret J, Ouane F, Niang M, Mille C, Prazuck T, Guinard J, Guigon A. The high burden of hospitalizations for primary EBV infection: a 6-year prospective survey in a French hospital. *Clin Microbiol Infect.* 2015 Nov;21(11):1041.e1-7. doi: 10.1016/j.cmi.2015.07.015. Epub 2015 Jul 29. PMID: 26232536.
26. Eliassen E, Krueger G, Luppi M, Ablashi D. Lymphoproliferative Syndromes Associated with Human Herpesvirus-6A and Human Herpesvirus-6B. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2018 May 1;10(1). doi: 10.4084/MJHID.2018.035. PMID: 29755712; PMCID: PMC5937953.
27. Tanimura J, Terakawa I. Hoagland's Sign as a Manifestation of Parvovirus B19 Infection. *Cureus.* 2023 Aug 22;15(8). doi: 10.7759/cureus.43925. PMID: 37746400; PMCID: PMC10513473.
28. Qiu J, Söderlund-Venermo M, Young NS. Human Parvoviruses. *Clin Microbiol Rev.* 2017 Jan;30(1):43-113. doi: 10.1128/CMR.00040-16. PMID: 27806994; PMCID: PMC5217800.
29. Gaines H, von Sydow M, Pehrson PO, Lundbegh P. Clinical picture of primary HIV infection presenting as a glandular-fever-like illness. *BMJ.* 1988 Nov 26;297(6660):1363-8. doi: 10.1136/bmj.297.6660.1363. PMID: 3146367; PMCID: PMC1835053.
30. Melón S, Méndez S, Iglesias B, Boga JA, Rodríguez M, Fanjul JL, Méndez FJ, de Oña M. Involvement of adenovirus in clinical mononucleosis-like syndromes in young children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2005 May;24(5):314-8. doi: 10.1007/s10096-005-1333-7. PMID: 15891915.
31. McMillan JA, Weiner LB, Higgins AM, Lamparella VJ. Pharyngitis associated with herpes simplex virus in college students. *Pediatr Infect Dis J.* 1993 Apr;12(4):280-4. doi: 10.1097/00006454-199304000-00004. PMID: 8387178.

32. Plastiras S, Kampessi O. Acute lymphocytic crisis following herpes simplex type 1 virus hepatitis in a nonimmunocompromised man: a case report. *J Med Case Rep*. 2009 Aug 3;3:7492. doi: 10.4076/1752-1947-3-7492. PMID: 19830209; PMCID: PMC2737771.
33. Robinson JL. Paediatrics: how to manage pharyngitis in an era of increasing antimicrobial resistance. *Drugs Context*. 2021 Mar 26;10:2020-11-6. doi: 10.7573/dic.2020-11-6. PMID: 33828608; PMCID: PMC8007209.
34. Hand RM, Snelling TL, Carapetis JR. Group A Streptococcus. *Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Diseases*. 2019. 429-438.
35. Klug TE. Peritonsillar abscess: clinical aspects of microbiology, risk factors, and the association with parapharyngeal abscess. *Dan Med J*. 2017 Mar;64(3). PMID: 28260599.
36. Herrera AL, Huber VC, Chaussee MS. The Association between Invasive Group A Streptococcal Diseases and Viral Respiratory Tract Infections. *Front Microbiol*. 2016 Mar 21;7:342. doi: 10.3389/fmicb.2016.00342. PMID: 27047460; PMCID: PMC4800185.
37. Gomez Urena EO, Sheehy J, Krastev I. A case of bilateral peritonsillar abscesses as a complication of acute mononucleosis. *IDCases*. 2023 Jun 26;33. doi: 10.1016/j.idcr.2023.e01829. PMID: 37448377; PMCID: PMC10336238.
38. Levi JM, Nassif SJ, Shetty K, McKee-Cole KM, Barth PC. A pilot study on pediatric mononucleosis presenting with abscess. *Am J Otolaryngol*. 2020 Nov-Dec;41(6):102716. doi: 10.1016/j.amjoto.2020.102716. Epub 2020 Sep 10. PMID: 32979664.
39. McLeod R, Cohen W, Dovgin S, Finkelstein L, Boyer KM. Human Toxoplasma infection. In Weiss LM, Kim K, editors. *Textbook of Natural Medicine*. 5th ed. ScienceDirect; 2020. pp. 429-438. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-815041-2.00004-9>.
40. Liu L. *Fields Virology*. 6th ed. *Clinical Infectious Diseases*. 2014 Aug 15;59(4):613. doi: 10.1093/cid/ciu346.

41. Lipsick J. A History of Cancer Research: Tumor Viruses. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2021 Jun 1;13(6). doi: 10.1101/cshperspect.a035774. PMID: 34074674; PMCID: PMC8168430.
42. Longnecker RM, Kieff E, Cohen JI. Epstein-Barr virus. In *Fields Virology*. 6th ed. Wolters Kluwer Health Adis (ESP); 2013.
43. Castillo JJ, Beltran BE, Miranda RN, Paydas S, Winer ES, Butera JN. Epstein-barr virus-positive diffuse large B-cell lymphoma of the elderly: what we know so far. *Oncologist.* 2011;16(1):87-96. doi: 10.1634/theoncologist.2010-0213. Epub 2011 Jan 6. PMID: 21212426; PMCID: PMC3228047.
44. Cohen JI. Primary Immunodeficiencies Associated with EBV Disease. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2015;390(Pt 1):241-65. doi: 10.1007/978-3-319-22822-8_10.
45. Young LS, Yap LF, Murray PG. Epstein-Barr virus: more than 50 years old and still providing surprises. *Nat Rev Cancer.* 2016 Dec;16(12):789-802. doi: 10.1038/nrc.2016.92. Epub 2016 Sep 30. PMID: 27687982.
46. Murata T. Regulation of Epstein-Barr virus reactivation from latency. *Microbiol Immunol.* 2014 Jun;58(6):307-17. doi: 10.1111/1348-0421.12155. PMID: 24786491.
47. Damania B, Kenney SC, Raab-Traub N. Epstein-Barr virus: Biology and clinical disease. *Cell.* 2022 Sep 29;185(20):3652-3670. doi: 10.1016/j.cell.2022.08.026. Epub 2022 Sep 15. PMID: 36113467; PMCID: PMC9529843.
48. Martinez OM, Krams SM. The Immune Response to Epstein Barr Virus and Implications for Posttransplant Lymphoproliferative Disorder. *Transplantation.* 2017 Sep;101(9):2009-2016. doi: 10.1097/TP.0000000000001767. PMID: 28376031; PMCID: PMC5568952.
49. Indari O, Chandramohanadas R, Jha HC. Epstein-Barr virus infection modulates blood-brain barrier cells and its co-infection with *Plasmodium falciparum* induces RBC adhesion. *Pathog Dis.* 2021 Jan 9;79(1). doi: 10.1093/femspd/ftaa080. PMID: 33355336.

50. Choi SJ, Jung SW, Huh S, Cho H, Kang H. Phylogenetic comparison of Epstein-Barr virus genomes. *J Microbiol.* 2018 Aug;56(8):525-533. doi: 10.1007/s12275-018-8039-x. Epub 2018 Jun 14. PMID: 29948828.
51. Romero-Masters JC, Huebner SM, Ohashi M, Bristol JA, Benner BE, Barlow EA, Turk GL, Nelson SE, Baiu DC, Van Sciver N, Ranheim EA, Gumperz J, Sherer NM, Farrell PJ, Johannsen EC, Kenney SC. B cells infected with Type 2 Epstein-Barr virus (EBV) have increased NFATc1/NFATc2 activity and enhanced lytic gene expression in comparison to Type 1 EBV infection. *PLoS Pathog.* 2020 Feb 14;16(2). doi: 10.1371/journal.ppat.1008365. PMID: 32059024; PMCID: PMC7046292.
52. Taylor GS, Long HM, Brooks JM, Rickinson AB, Hislop AD. The immunology of Epstein-Barr virus-induced disease. *Annu Rev Immunol.* 2015;33:787-821. doi: 10.1146/annurev-immunol-032414-112326. Epub 2015 Feb 11. PMID: 25706097.
53. Balfour HH Jr, Odumade OA, Schmeling DO, Mullan BD, Ed JA, Knight JA, Vezina HE, Thomas W, Hogquist KA. Behavioral, virologic, and immunologic factors associated with acquisition and severity of primary Epstein-Barr virus infection in university students. *J Infect Dis.* 2013 Jan 1;207(1):80-8. doi: 10.1093/infdis/jis646. Epub 2012 Oct 24. Erratum in: *J Infect Dis.* 2013 Jun 15;207(12):1940. PMID: 23100562; PMCID: PMC3523797.
54. Djaoud Z, Guethlein LA, Horowitz A, Azzi T, Nemat-Gorgani N, Olive D, Nadal D, Norman PJ, Münz C, Parham P. Two alternate strategies for innate immunity to Epstein-Barr virus: One using NK cells and the other NK cells and $\gamma\delta$ T cells. *J Exp Med.* 2017 Jun 5;214(6):1827-1841. doi: 10.1084/jem.20161017. Epub 2017 May 3. PMID: 28468758; PMCID: PMC5460997.
55. van Gent M, Braem SG, de Jong A, Delagic N, Peeters JG, et al. 2014. Epstein-Barr virus large tegument protein BPLF1 contributes to innate immune evasion through interference with Toll-like receptor signaling. *PLOS Pathog.* 10.

56. Lupo J, Truffot A, Andreani J, Habib M, Epaulard O, Morand P, Germi R. Virological Markers in Epstein-Barr Virus-Associated Diseases. *Viruses*. 2023 Feb 28;15(3):656. doi: 10.3390/v15030656. PMID: 36992365; PMCID: PMC10051789.
57. De Paschale M, Agrappi C, Manco MT, Mirri P, Viganò EF, Clerici P. Seroepidemiology of EBV and interpretation of the "isolated VCA IgG" pattern. *J Med Virol*. 2009 Feb;81(2):325-31. doi: 10.1002/jmv.21373. PMID: 19107979.
58. Klutts JS, Ford BA, Perez NR, Gronowski AM. Evidence-based approach for interpretation of Epstein-Barr virus serological patterns. *J Clin Microbiol*. 2009 Oct;47(10):3204-10. doi: 10.1128/JCM.00164-09. Epub 2009 Aug 5. PMID: 19656988; PMCID: PMC2756947.
59. Odumade OA, Hogquist KA, Balfour HH Jr. Progress and problems in understanding and managing primary Epstein-Barr virus infections. *Clin Microbiol Rev*. 2011 Jan;24(1):193-209. doi: 10.1128/CMR.00044-10.
60. Зарецька АВ. Епідеміологія, сучасні особливості діагностики, клінічного перебігу, корекції патологічних зрушень та прогноз інфекційного мононуклеозу герпесвірусної етіології в дітей: дисертація на здобуття наукового ступеню доктора філософії [дисертація в Інтернеті] Одеса: Інституціональний репозиторій Одеського національного медичного університету (ІРОНМедУ / ONMUIR) [цитовано 1 квіт. 2024]. Доступно на: <https://repo.odmu.edu.ua/xmlui/handle/123456789/10280>
61. Sylvester JE, Buchanan BK, Silva TW. Infectious Mononucleosis: Rapid Evidence Review. *Am Fam Physician*. 2023 Jan;107(1):71-78. PMID: 36689975.
62. Wohl DL, Isaacson JE. Airway obstruction in children with infectious mononucleosis. *Ear Nose Throat J*. 1995;74(9):630-638.
63. Ceraulo AS, Bytomski JR. Infectious Mononucleosis Management in Athletes. *Clin Sports Med*. 2019 Oct;38(4):555-561. doi: 10.1016/j.csm.2019.06.002. Epub 2019 Jul 29. PMID: 31472766.

64. Indari O, Ghosh S, Bal AS, James A, Garg M, Mishra A, Karmodiya K, Jha HC. Awakening the sleeping giant: Epstein-Barr virus reactivation by biological agents. *Pathog Dis*. 2024.
65. Guiouillier F, Derely J, Salvadori A, Pochard J, Le Goff J, Martinez T, Raffin F, Laitselart P, Beaucreux C, Priou S, Conan PL, Foissaud V, Servonnet A, Vest P, Boutonnet M, de Rudnicki S, Bigaillon C, Libert N. Reactivation of Epstein-Barr virus among intensive care patients: a prospective observational study. *Intensive Care Med*. 2024 Mar;50(3):418-426. doi: 10.1007/s00134-024-07345-3.
66. van Esser JW, van der Holt B, Meijer E, Niesters HG, Trenschele R, Thijsen SF, van Loon AM, Frassoni F, Bacigalupo A, Schaefer UW, Osterhaus AD, Gratama JW, Löwenberg B, Verdonck LF, Cornelissen JJ. Epstein-Barr virus (EBV) reactivation is a frequent event after allogeneic stem cell transplantation (SCT) and quantitatively predicts EBV-lymphoproliferative disease following T-cell-depleted SCT. *Blood*. 2001 Aug 15;98(4):972-8. doi: 10.1182/blood.v98.4.972.
67. Hillyer CD, Lankford KV, Roback JD, Gillespie TW, Silberstein LE. Transfusion of the HIV-seropositive patient: immunomodulation, viral reactivation, and limiting exposure to EBV (HHV-4), CMV (HHV-5), and HHV-6, 7, and 8. *Transfus Med Rev*. 1999 Jan;13(1):1-17. doi: 10.1016/s0887-7963(99)80084-4.
68. Yang Y, Gao F. Clinical characteristics of primary and reactivated Epstein-Barr virus infection in children. *J Med Virol*. 2020 Dec;92(12):3709-3716. doi: 10.1002/jmv.26202.
69. Andersen O, Ernberg I, Hedström AK. Treatment Options for Epstein-Barr Virus-Related Disorders of the Central Nervous System. *Infect Drug Resist*. 2023;16:4599-4620. doi: 10.2147/IDR.S375624.
70. Kimura H, Cohen JI. Chronic Active Epstein-Barr Virus Disease. *Front Immunol*. 2017 Dec 22;8:1867. doi: 10.3389/fimmu.2017.01867. PMID: 29375552; PMCID: PMC5770746.

71. Kawada JI, Ito Y, Ohshima K, Yamada M, Kataoka S, Muramatsu H, Sawada A, Wada T, Imadome KI, Arai A, Iwatsuki K, Ohga S, Kimura H; Committee for Guidelines for the Management of Chronic Active EBV Disease, Related Disorders (the MHLW Research Team in Japan). Updated guidelines for chronic active Epstein-Barr virus disease. *Int J Hematol.* 2023 Nov;118(5):568-576. doi: 10.1007/s12185-023-03660-5.
72. Sawada A, Inoue M, Kawa K. How we treat chronic active Epstein-Barr virus infection. *Int J Hematol.* 2017 Apr;105(4):406-418. doi: 10.1007/s12185-017-2192-6.
73. Dunmire SK, Hogquist KA, Balfour HH. Infectious Mononucleosis. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2015;390(Pt 1):211-40. doi: 10.1007/978-3-319-22822-8_9. PMID: 26424648; PMCID: PMC4670567.
74. Lennon P, Crotty M, Fenton JE. Infectious mononucleosis. *BMJ.* 2015 Apr 21;350. doi: 10.1136/bmj.h1825. PMID: 25899165.
75. Виговська ОВ, Кириця НС. Катамнестичне спостереження за реконвалесцентами після інфекційного мононуклеозу Епштейна–Барр вірусної етіології. *Дитячий лікар.* С. 64–67.
76. Wang X, Zhang L, Lei Y, Liu X, Zhou X, Liu Y, Wang M, Yang L, Zhang L, Fan S, Xie P. Meta-analysis of infectious agents and depression. *Sci Rep.* 2014;4:4530. doi: 10.1038/srep04530.
77. Simon MS, Ioannou M, Arteaga-Henríquez G, Wijkhuijs A, Berghmans R, Musil R, et al. Premature T cell aging in major depression: A double hit by the state of disease and cytomegalovirus infection. *BBIH.* 2023. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2023.100608>.
78. Grach SL, Seltzer J, Chon TY, Ganesh R. Diagnosis and Management of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Mayo Clin Proc.* 2023 Oct;98(10):1544-1551. doi: 10.1016/j.mayocp.2023.07.032. PMID: 37793728.
79. IOM 2015 Diagnostic Criteria [Internet] [cited 5 apr. 2024]. Available from: <https://www.cdc.gov/me-cfs/hcp/diagnosis/iom-2015-diagnostic-criteria-1.html>

80. Pizzorno, J. E., & Murray, M. T. (2020). *Textbook of Natural Medicine-E-Book: Textbook of Natural Medicine-E-Book*. Elsevier Health Sciences.
81. Brigden A, Loades M, Abbott A, Bond-Kendall J, Crawley E. Practical management of chronic fatigue syndrome or myalgic encephalomyelitis in childhood. *Arch Dis Child*. 2017 Oct;102(10):981-986. doi: 10.1136/archdischild-2016-310622. Epub 2017 Jun 28. PMID: 28659269; PMCID: PMC5947766.
82. Pedersen M, Asprusten TT, Godang K, Leegaard TM, Osnes LT, Skovlund E, et al. Predictors of chronic fatigue in adolescents six months after acute Epstein-Barr virus infection: A prospective cohort study. *BBI*. 2018. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2018.09.023>.
83. Flo E, Chalder T. Prevalence and predictors of recovery from chronic fatigue syndrome in a routine clinical practice. *Behav Res Ther*. 2014 Dec;63:1-8. doi: 10.1016/j.brat.2014.08.013. Epub 2014 Aug 26. PMID: 25222752.
84. Loades ME, Stallard P, Morris R, Kessler D, Crawley E. Do adolescents with chronic fatigue syndrome (CFS/ME) and co-morbid anxiety and/or depressive symptoms think differently to those who do not have co-morbid psychopathology? *J Affect Disord*. 2020 Sep 1;274:752-758. doi: 10.1016/j.jad.2020.05.113. Epub 2020 May 22. PMID: 32664011.
85. Schiller JT, Lowy DR. An Introduction to Virus Infections and Human Cancer. *Recent Results Cancer Res*. 2021;217:1-11. doi: 10.1007/978-3-030-57362-1_1. PMID: 33200359; PMCID: PMC8336782.
86. Wong Y, Meehan MT, Burrows SR, et al. Estimating the global burden of Epstein-Barr virus-related cancers. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2022;148:31-46. doi: 10.1007/s00432-021-03824-y.
87. Глей АІ. Хронічні форми Епштейн-Барр вірусної інфекції. Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. 2009;(2):69-71.
88. Chakravorty S, Afzali B, Kazemian M. EBV-associated diseases: Current therapeutics and emerging technologies. *Front Immunol*. 2022 Oct 27;13:1059133. doi: 10.3389/fimmu.2022.1059133. PMID: 36389670.

89. Настанова 00014. Мононуклеоз [Інтернет] 1 бер. 2017 [цитовано 15 квіт. 2024]. Доступно на: <https://guidelines.moz.gov.ua/documents/2943>.
90. Класифікатор хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я. НК 025:2021. Київ: Міністерство охорони здоров'я
91. The PedsQL Measurement Model for the Pediatric Quality of Life Inventory [Internet] [cited 15 apr. 2024]. Available from: <https://www.pedsqol.org>.
92. Wagner D, Nisenbaum R, Heim C, Jones JF, Unger ER, Reeves WC. Psychometric properties of the CDC Symptom Inventory for assessment of chronic fatigue syndrome. *Popul Health Metr.* 2005 Jul 22;3:8. doi: 10.1186/1478-7954-3-8. PMID: 16042777; PMCID: PMC1183246.
93. Shahid, A., Wilkinson, K., Marcu, S., & Shapiro, C. M. (2011). Visual analogue scale to evaluate fatigue severity (VAS-F). In *STOP, THAT and one hundred other sleep scales* (pp. 399-402). New York, NY: Springer New York.
94. Versprille JF, van de Loo AJ, Mackus M, Arnoldy L, Sulzer AL, Vermeulen SA, Abdulahad S, Huls H, Baars T, Scholey A, Kraneveld AD, Garssen J, Verster JC. Development and Validation of the Immune Status Questionnaire (ISQ). *Int J Environ Res Public Health.* 2019 Nov 27;16(23):4743. doi: 10.3390/ijerph16234743. PMID: 31783555; PMCID: PMC6926937.
95. The Cancer Awareness Measures (CAM) [Internet] [cited 15 apr. 2024]. Available from: <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/awareness-and-prevention/the-cancer-awareness-measures-cam>.
96. Огнєв ВА, редактор. оціална медицина, громадське здоров'я. навч. посіб. : у 4 т. Т. 1. Біологічна статистика. Харків: ХНМУ; 2023. 316 с.

ДОДАТОК

АНКЕТА ДЛЯ ОПИТУВАННЯ БАТЬКІВ ДІТЕЙ-РЕКОНВАЛЕСЦЕНТІВ ІНФЕКЦІЙНОГО МОНОНУКЛЕОЗУ ЗА ПЕРІОД УПРОДОВЖ 6-ТИ МІСЯЦІВ ПІСЛЯ ВИПИСКИ ІЗ СТАЦІОНАРУ

Група 1: виявлення ознак синдрому хронічної втоми (на основі PedsQL, CDC CFS Symptom Inventory Questionnaire)

1. Який період після виписки ваша дитина була менш енергійною, більш млявою або дратівливою?

Вказати число

2. Чи грає ваша дитина в активні ігри або відвідує спортивну секцію?

Так/ні

3. Якщо відвідує, то яку?

Відкрита відповідь

4. Якщо відвідує, то скільки занять пропустила після виписки зі стаціонару?

Вказати число

4. Чи погіршився апетит у вашої дитини після виписки з лікарні?

Так/ні

5. Чи ваша дитина почала гірше засинати або просинатися?

Так/ні

6. Чи погіршилася успішність вашої дитини у школі після хвороби?

Так/ні

7. Чи почала частіше пропускати школу або дитсадок після виписки?

Так/ні

8. Чи скаржиться на головний біль, біль в м'язах, ломоту в тілі?

Так/ні

9. По шкалі від 1 до 10, наскільки дитина втомлена на момент анкетування?

Visual Analogue Fatigue Scale (VAFS)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Група 2: виявлення ознак частково після виписки зі стаціонару (на основі CDC CFS Symptom Inventory Questionnaire)

1. Чи відмічаються епізоди підвищення температури тіла вище норми (37.2), непов'язані з новою хворобою (наприклад, «простудою»)

Так/ні

2. Якщо так, то скільки раз після виписки?

Вказати число

3. Чи є зараз утруднене дихання через ніс?

Так/ні

4. Чи мигдалики збільшені у розмірах?

Так/ні

5. Чи зараз збільшені лімфатичні вузли?

Так/ні

6. Де найбільше були збільшені лімфатичні вузли під час хвороби?

Передньо-, задньошийні, підщелепні, пахвинні

7. Чи зменшилися вони з часу хвороби?

Так/ні

8. Чи дитину турбують неприємні відчуття в ділянці лімфатичних вузлів?

Біль/напруженість/ні

9. Чи скаржитесь на будь-які шлунково-кишкові розлади (біль в животі, почастішання нудоти, блювоти, проносів)?

Так/ні

Група 3: виявлення імунних порушень (на основі Immune Status Questionnaire (ISQ))

1. Після виписки зі стаціонару скільки разів хворіла на інфекційні захворювання (грві, бактеріальні, грибкові)?

Вказати число

2. Якщо хворіли, то чи були госпіталізовані?

Так/ні

3. Якщо хворіли, то чи лікувалися антибіотиками?

Так/ні

Група 4: виявлення онконастороги (на основі Cancer Awareness Measure (CAM))

1. Чи схудла дитина після виписки зі стаціонару?

Так/ні

2. Чи на ранок дитина спотівша? (виявлення симптому нічної пітливості)

Так/ні

3. Чи погіршився зір, слух, нюх у вашої дитини?

Так/ні