

Міністерство охорони здоров'я України
Одеський національний медичний університет

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

ЗАРЕЦЬКА АЛІНА ВЯЧЕСЛАВІВНА

УДК: 616.98:578.825.11/.13 – 07 – 08

ДИСЕРТАЦІЯ

**«ЕПІДЕМІОЛОГІЯ, СУЧАСНІ ОСОБЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ,
КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ, КОРЕКЦІЇ ПАТОЛОГІЧНИХ ЗРУШЕНЬ ТА
ПРОГНОЗ ІНФЕКЦІЙНОГО МОНОНУКЛЕОЗУ ГЕРПЕСВІРУСНОЇ
ЕТИОЛОГІЇ В ДІТЕЙ»**

228 «Педіатрія»

Подається на здобуття наукового ступеню доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

А. В. Зарецька
(підпис, ініціали та прізвище здобувача)

Науковий керівник: Харченко Юрій Петрович, доктор медичних наук,
професор

Одеса – 2020 р.

АНОТАЦІЯ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ABSTRACT

Zaretska A.V. Epidemiology, modern features of diagnosis, clinical course, correction of pathological shifts and prognosis of infectious mononucleosis of herpesvirus etiology in children. - Qualified scientific work on the rights of the manuscript.

Thesis for a Doctor of Philosophy degree in specialty 14.01.10 "Pediatrics".
- Odessa National Medical University, Odessa, 2020.

The study was performed on the basis of the City Clinical Infectious Diseases Hospital of Odessa during 2016 - 2019. 410 children aged 10 months up to 12 years of age were examined who underwent inpatient treatment with a diagnosis of infectious mononucleosis (IM). Among them 118 (29.5 ± 2.28)% children under 3 years, 184 (46.0 ± 2.49)% from 4 to 7 years and 92 (23.0 ± 2,1)% from 7 to 12 years. The number of boys exceeded the number of girls by 15% (57.3 ± 2.57% and 42.7 ± 2.57%, respectively), p<0.05.

To clarify the diagnosis, the general clinical and laboratory-instrumental research methods, consultations with an otolaryngologist, cardiologist, gastroenterologist, neurologist and psychiatrist were used.

Molecular genetic methods (determination DNA of VEB, CMV and HHV-6 in serum by PCR) and serological diagnostics (determination of IgM and IgG to VEB, CMV and HHV-6 by ELISA) were used to confirm the etiology of the disease. Statistical analysis of the results of the study was performed using parametric and non-parametric methods using the programs "Microsoft Excel" and "Statistics 13.0" (Stat.Soft Inc.) on a personal computer. The obtained data were used in the development of a mathematical model for predicting the severity of IM.

The causative agent of infectious mononucleosis was identified in 400 patients (97.56%), with markers of acute VEB infection were detected in 136 (33.17 ± 2.32)% of children, CMV - in 37 (9.02 ± 1.41) %; HHV-6 - in 12 (3.17 ± 0.86)% and their different association (MIXT) - in 215 (52.19 ± 2.47)% of children. The pathogen could not be detected in 10 children (2.43%).

As a result of the study, it was found that infectious mononucleosis is more common in children under 6 years of age 302 (77.0 ± 2.1)%. At the same time, the number of children younger than 1 year was only 6 (1.5 ± 0.6)%.

A study of the incidence of IM over a 5-year period revealed that cases of infectious mononucleosis were recorded throughout the year. Thus, the increase in the number of patients to 16.43% was observed in the cold period of the year and in the warm period of the year only to 8.39%.

In most cases (53.75±2.49)%, the disease was caused by MIXT infection and the virus of VEB (34±2.37)%, and only in (9.25±1.45)% - CMV and in (3±0.85)% - HHV-6.

It was found that the severity and clinical course of infectious mononucleosis depending on the pathogen (VEB, CMV, HHV-6, MIXT etiology).

Thus, for infectious mononucleosis of VEB etiology the most typical clinical manifestations are acute onset in (79.5%) cases, intoxication in (70.5%), subfebrile and febrile (36.1% and 40.6% respectively) fever lasting up to 7 days (61.03%),

lacunar tonsillitis (85.8%), hepatomegaly (88.2%), splenomegaly (63.8%), relatively rarely snoring (42.3%), face paste (42.6%) with a predominantly moderate severity (81.7%).

CMV mononucleosis is characterized by an acute onset (89.9%), a high degree of intoxication (86.5%), more often high (36.8%) fever for 7 or more days, with frequent lacunar tonsillitis (73.3%), hepatomegaly (53.3%), splenomegaly (48.3%) and twice as often as with VEB mononucleosis, with severe course of the disease (29.8% and 18.3% respectively).

Clinical manifestations of mononucleosis HHV-6 etiology differ, more often than others, in the severity of high fever and its duration, up to 14 days (50%), the proportion of exanthema (33.3%), severe course (33.3%), but with pharyngitis without tonsillitis (66.6%) and rarer enlargement of liver and spleen (33.3% and 25.0%, respectively).

MIXT mononucleosis, except for acute onset (78.3%), high intoxication rate (79.7%) and relatively often severe course (29.9%), is most likely to develop lacunar tonsillitis (92.9%), hepatomegaly (84,1%), splenomegaly (67%), subfebrile and febrile fever (37.32% and 37.35% respectively) lasting from 3 to 7 days (27.1% and 35.05% respectively), but rarely snoring and pasty face (32.9% and 29.4% respectively).

Paraclinical indicators of IM of various etiologies also differ in a variety of manifestations. Thus, the most characteristic changes in the hemogram in children with infectious mononucleosis of VEB etiology are lymphocytosis (62.9%), with monocytosis (20.3%) and an increase in ESR (56.3%). In CMV mononucleosis, neutrophilic leukocytosis (67.6% and 73.5%, respectively) with atypical mononuclears (64.7%), accelerated ESR (53.3%) and hypochromic anemia (29.7%), $p < 0,05$. HHV-6 infectious mononucleosis runs with neutrophilic leukocytosis (66.7%) and accelerated ESR (66.7%), and MIXT - with lymphocytosis (55.3%), neutropenia (57.4%), atypical mononuclear cells (48.2%) and susceptibility to hypochromic anemia (17.3%).

In the biochemical study of blood of VEB mononucleosis was accompanied by an increase in transaminases (ALT 29.16% and AST 29.16%), high levels of alkaline phosphatase (Aph) and thymol test (48.7% and 82.6%, respectively). In CMV infectious mononucleosis there was a high level of Aph (54.05 ± 8.19)% with a predominantly normal level of bilirubin (97.3 ± 2.66)% and elevated levels of transaminases (ALT (29.7 ± 7.51)% and AST (21.6 ± 2.83)%) on the background of elevated thymol test (81.1 ± 6.44)%.

HHV-6 occurs with an increase in ALT (33.3%), AST (25.0%) and thymol test (66.67 %) at normal bilirubin levels (100%) and a slight increase in Aph (16.67%).

MIXT infectious mononucleosis was characterized by the highest increase in transaminases, with a predominance of ACT over ALT (45.7% and 37.1%, respectively), a moderate increase in alkaline phosphatase (40.0%) and a high level of thymol test (77.1%).

ECG revealed changes in VEB infectious mononucleosis in the form of hypertrophy of both ventricles (2.38 ± 1.35)% and ectopic inferior rhythm (5.56 ± 2.03)%, $p < 0.05$; infectious mononucleosis of CMV etiology was characterized by impaired repolarization processes - (40.0 ± 8.94)%, $p < 0.05$; MIXT etiology of infectious mononucleosis ran with impaired ventricular repolarization (23.47 ± 3.03)%, short PQ interval (4.59 ± 1.49)%, and left ventricular hypertrophy (4.08 ± 1.41)%.

The obtained data allowed to calculate and implement a mathematical model for predicting the course of infectious mononucleosis of various etiologies (VEB, CMV, HHV-6, MIXT), which allows to predict the course of the disease on the basis of a set of clinical and paraclinical features.

$$S = \sqrt{\frac{b+(k-1) \times n}{a+0,435}} \times 10, \text{ where "b" is the number of points, "a" is the age of}$$

the patient, "n" is the duration of the disease, "k" is the calculated coefficient that depends on the pathogen (VEB, CMV, HHV-6, MIXT). The obtained result was evaluated as a mild course of IM, if it corresponded to the range less than 10

points, as a moderate course if 10 - 30 points and severe course, if more than 30 points. The efficiency of the mathematical model compared to the retrospective control was 71.07%. The proposed mathematical model is universal for various pathogens, accessible, easy to use, takes into account the most clinical and paraclinical characteristic of IM manifestations, and eliminates the need for complex and expensive research. In addition, it can be used in the early stages of the disease, which allows you to timely and accurately assess the patient's condition and prescribe timely and adequate therapy, thereby reducing the patient's stay in hospital and prevent complications.

Obtained by the patient on a mathematical model of 30 points or more are reliable criteria for mandatory inclusion in the treatment of infectious mononucleosis of various etiologies of steroids according to the scheme: from 3 to 5 mg / kg per day for prednisolone intravenously twice a day (10: 00 and 18:00), with 2/3 of the dose in the morning and 1/3 in the evening for 7-10 days, $p < 0,05$.

To increase the effectiveness of treatment of infectious mononucleosis of various etiologies and severity in the complex therapy of 60 children of different ages was used the medicine hyporamine, which has antiviral, antifungal and antibacterial action. The results of observation indicate that the inclusion of hyporamine helps to reduce the severity of the main clinical symptoms and reduce their duration by an average of 1.5 - 2 days, $p < 0.05$. The use of the medicine hyporamine also reduces the risk of complications such as chronic fatigue syndrome from 20.0% to 8.33%.

Thus, the obtained research data allowed us to formulate the following conclusions:

Most often, children of the first 6 years of life (77.0 ± 2.1)% suffer from IM. At the same time, the share of children in the first year of life was only (1.5 ± 0.6)%. The number of boys with infectious mononucleosis exceeds the number of girls (57.3 ± 2.57)% and (42.7 ± 2.57)%, respectively, $p < 0.05$. Cases of infectious mononucleosis are registered throughout the year: from 2.29% to 8.39% in the summer, with an increase in the incidence in the autumn-winter period (9.5% -

16.43%). In most cases ($53.75 \pm 2.49\%$) the disease was caused by MIXT infection and VEB virus ($34 \pm 2.37\%$), and only in ($9.25 \pm 1.45\%$) - CMV and in ($3 \pm 0.85\%$) -HHV-6.

The differences of clinical manifestations of infectious mononucleosis in children depending on the etiological factor are revealed. Thus, IM caused by VEB is manifested by an acute onset (79.5%), prolonged moderate intoxication (70.5%), subfebrile and febrile fever (36.1% and 40.6%, respectively) lasting up to 7 days (%), polylymphadenopathy (100%), tonsillitis (85.8%), hepatomegaly (88.2%), splenomegaly (63.8%), exanthema (8)%, mostly moderate (81.7%), $p < 0.05$. CMV mononucleosis is most often characterized by acute onset (89.9%), severe (29.8%), high fever for more than 7 days (56.7%), $p < 0.05$. The most severe course (33.3%), with high fever up to 14 days (50%), mainly with exanthema (33.3%), without tonsillitis (66.6%) is characteristic of HHV-6, $p < 0.05$. MIXT infectious mononucleosis is more often characterized by symptoms of severe intoxication (79.7%), severe course of diseases (29.9%), tonsillitis (92.9%), hepatomegaly (84.1%), splenomegaly (67%), febrile fever (37.35%) lasting from 3 to 5 days (35.05%), $p < 0.05$.

There are also differences in the severity of paraclinical manifestations of infectious mononucleosis in children depending on the etiological factor. Thus IM caused by VEB is manifested by lymphocytosis (62.9%) with monocytosis (20.5%), $p < 0.05$. CMV mononucleosis is more characterized by neutrophilic leukocytosis (73.5%) with atypical mononuclear cells (64.7%) and hypochromic anemia (29.7%), $p < 0.05$. Lymphocytic leukocytosis (66.7%), accelerated ESR (66.75%) and monocytosis (33.3%) are characterized by manifestations of HHV-6 IM. MIXT mononucleosis is more often characterized by lymphocytosis (55.3%) with neutropenia (57.4%), atypical mononuclear cells (48.2%) and hypochromic anemia (17.29%), $p < 0.05$.

A mathematical model for predicting the course of infectious mononucleosis depending on the pathogen (VEB, CMV, HHV-6, MIXT) based on the set of accrued scores in accordance with the available clinical and paraclinical features

and their duration. The mathematical model allows to predict the course of the disease (range less than 10 points corresponds to mild, 10 - 30 points - moderate, more than 30 - severe). The efficiency of the mathematical model compared to the retrospective control was 71.07%. According to calculations using a mathematical model, receiving 30 or more points is objective for the appointment of steroids.

The inclusion in the complex treatment of infectious mononucleosis VEB, CMV, HHV-6, MIXT etiology of the medicine hyporamine, reduces the severity of the main clinical symptoms and reduces their duration by an average of 1.5 - 2 days, $p < 0.05$. The use of the medicine hyporamine also reduces the risk of complications of infectious mononucleosis in the form of chronic fatigue syndrome from 20.0% to 8.33%.

Scientific novelty. The role of herpesviruses 4, 5, 6 types and their associations on the emergence and spread of infectious mononucleosis in children has been established. For the first time, the influence of various pathogens and their associations on the severity and duration of clinical and paraclinical manifestations of infectious mononucleosis in children was revealed. Although, for the first time, a universal mathematical model was developed to predict the severity of infectious mononucleosis of various etiologies in children. The prognostic estimation of the offered mathematical model for improvement of therapy of children with an infectious mononucleosis of various etiology and weight is carried out. Thus, for the first time was indicated the mathematical criteria for assessing the severity of IM in children for whom is necessary to prescribe steroids. The effectiveness of antiviral, antifungal, antibacterial medicine hyporamine in the complex treatment of infectious mononucleosis in children of various etiologies and severity has been proven. Thus, its use reduces the severity of the main clinical symptoms of the disease and reduces their duration by an average of 1.5 - 2 days, as well as reduces the risk of complications such as chronic fatigue syndrome from 20.0% to 8.33%.

Practical meaning. The obtained data allowed to develop the universal mathematical model for predicting the severity of infectious mononucleosis of

various etiologies (VEB, CMV, HHV-6 and MIXT) in children. The universality of the mathematical model is the ability to predict the severity of IM of various etiologies on the basis of a set of basic clinical and paraclinical indicators of the disease, which provides a reliable basis for determining therapeutic tactics. Thus, the range of less than 30 points corresponds to moderate severity and does not require steroids, more than 30 - severe infectious mononucleosis and is a reliable criterion for the appointment of steroids in a daily dose of 3-5 mg / kg of prednisolone intravenously (2/3 dose in the morning and 1 / 3 at dinner) for 7-10 days.

The inclusion in the treatment of infectious mononucleosis in children caused by different etiologies and ages of the drug antiviral, antifungal and antibacterial action of hyporamine accelerates the healing process, prevents the development of complications such as chronic fatigue syndrome and shortens treatment.

Key words: Infectious mononucleosis, Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, herpes virus type 6, children, prognosis, treatment, MIXT-infection

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ НА ТЕМУ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Зарецька, А. В. (Ред.). (2015). *Особливості епідеміології та клініко-лабораторного перебігу інфекційного мононуклеозу у дітей*, Матеріали конференції для молодих вчених. Одеса: ОНМедУ.
2. Харченко, Ю. П., Зарецька, А. В., Слободніченко, Л. М. & Юрченко, І.В. (2015). Особливості клінічного перебігу інфекційного мононуклеозу у дітей залежно від етіології. *Лікарська справа, 1-2*, 162-164 (Дисертантом проведено клінічне спостереження за тематичними хворими, аналіз отриманих результатів, сформульовано висновки).
3. Зарецька, А. В. (Ред.). (2016). *Особливості лабораторних показників та клінічного перебігу інфекційного мононуклеозу у дітей в залежності від етіології*, Матеріали конференції для молодих вчених. Одеса: ОНМедУ.

4. Дубський, О. В. & Зарецька, А. В. (Ред.). (2016). *Епідеміологія та клінічні особливості інфекційного мононуклеозу у дітей*, Матеріали конференції для молодих вчених. Одеса: ОНМедУ. (Дисертантом проведено клінічне спостереження за тематичними хворими, аналіз отриманих результатів, сформульовано висновки).
5. Харченко, Ю. П., Зарецька, А. В., Юрченко, І. В., Ерєменко, С. А. & Гудзь, В. А. (2016). Клинико-эпидемиологическая характеристика инфекционного мононуклеоза у детей в одесском регионе. *Academic science – problems and achievements VIII*. 3, 38-42 (Дисертантом проведено клінічне спостереження за тематичними хворими, аналіз отриманих результатів, сформульовано висновки).
6. Харченко, Ю. П., Зарецька, А. В., Гудзь, В. А., Слободниченко, Л. Н. & Целух, В. А. (2017). Влияние этиологического полиморфизма на клинические проявления и терапию инфекционного мононуклеоза у детей. *Современная педиатрия*, 3(83), 68-74 (Дисертантом проведено клінічне спостереження за тематичними хворими, здійснено дослідження, статистичну обробку, аналіз та узагальнення отриманих результатів, сформульовано висновки).
7. Бавикіна, Л. С. & Зарецька А. В. (Ред.). (2017). *Особливості клінічного перебігу інфекційного мононуклеозу у дітей в залежності від етіологічного чинника*, Матеріали конференції для студентів та молодих вчених. Одеса: ОНМедУ. (Дисертантом проведено клінічне спостереження за тематичними хворими, аналіз отриманих результатів, сформульовано висновки).
8. Зарецька, А. В. (Ред.). (2017). *Особливості впливу герпесвірусів на клініко-лабораторні показники у дітей з інфекційним мононуклеозом*, *International research and practice conference Paragraphs in medicine*. Lublin, Republic of Poland: Baltija Publishing.
9. Зарецька, А. В. (Ред.). (2017). *Вплив етіологічного чинника на клініко-лабораторні прояви інфекційного мононуклеозу в дітей*, Матеріали XII

конгресу педіатрів України. *Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології*, 11(3), 20-21

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

11. Харченко, Ю. П., Зарецькая, А. В., Юрченко, И. В. & Лаврюкова, С.Я. (2018). Особенности клинических проявлений инфекционного мононуклеоза микст-этиологии у ребенка 3 лет жизни. *Актуальная инфектология*, 6(1), 69-72. (Дисертантом проведено клінічне спостереження за тематичними хворими, аналіз отриманих результатів, сформульовано висновки).

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

13. Зарецька, А.В. (Ред.). (2018). *Вплив етіологічного чинника інфекційного мононуклеозу на функціональний стан печінки у дітей*, Матеріали конференції для молодих вчених. Одеса: ОНМедУ.

14. Зарецькая, А.В. (Ред.). (2018). *Клинико-лабораторная характеристика инфекционного мононуклеоза у детей*, The development of medical sciences: conference Proceedings. Brno, The Czech republic:European Network for Academic Integrity.

15. Зарецька, А.В. (Ред.). (2018). *Вплив герпесвірусів на показники клініко-лабораторних даних у дітей з інфекційним мононуклеозом*, Матеріали міжнародної науково-практичної конференції Одеса: ГО “Південна фундація медицини”.

16. Зарецька, А.В. (Ред.). (2018). *Стан серцевої діяльності у дітей хворих на інфекційний мононуклеоз герпесвірусної етіології*, Perspectives of science and education 4th International youth conference. New York, USA: SLOVO\WORD.

17. Харченко, Ю. П., Зарецкая, А. В., Юрченко, И. В., Мовлянова, Н. В., Слободниченко, Л. Н., Питель, А. А., & Кашинцев, С. В. (2018). Эпидемиологическая и клинико-лабораторная характеристика инфекционного мононуклеоза у детей. *Современная педиатрия*, 4(92), 60-64. (Дисертантом проведено клінічне спостереження за тематичними хворими, здійснено дослідження, статистичну обробку, аналіз та узагальнення отриманих даних, сформульовано висновки).
18. Харченко, Ю. П., Зарецкая, А. В. & Брошков, М. М. (2019). Особенности течения инфекционного мононуклеоза различной этиологии у детей. *Georgian Medical News*, 2(287), 51-56. (Дисертантом проведено клінічне спостереження за тематичними хворими, проведено статистичну обробку, аналіз та узагальнення отриманих даних сформульовано висновки).
19. Харченко, Ю. П., Зарецкая, А. В., Юрченко, И. В. & Пастерначенко, Н.С. (2019). Атипичный тяжелый перебіг інфекційного мононуклеозу змішаної етіології в дитини 3-х років. *Одеський медичний журнал*, 4/5 (174/175), 44-47 (Дисертантом проведено клінічне спостереження за тематичним хворим, аналіз отриманих результатів обстеження, сформульовано висновки).
20. Zaretska, A. (Eds.). (2019). *The influence of the etiology of infectious mononucleosis on clinical manifestation in children, Topical issues of the development of modern science*. Sofia, Bulgaria: Accent
21. Kharchenko, Yu. P., Zaretska, A. V., Yurchenko, I. V., Buyko, O. O., Lavryukova, S. Ya. & Pasternachenko, N. S. (2019). Characteristics of children's infectious mononucleosis of herpes virus etiology. *Одеський медичний журнал*, 6, 56-60. (Дисертантом проведено клінічне спостереження за тематичними хворими, проведено статистичну обробку, аналіз та узагальнення отриманих даних сформульовано висновки).

ЗМІСТ

	Стор.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	22
ВСТУП	23
РОЗДІЛ 1. Огляд літератури	30
1.1. Особливості епідеміології та етіологічної структури ІМ у дітей	30
1.1.1. Вірус Епштейна-Барр	31
1.1.2. Цитомегаловірус	32
1.1.3. Вірус герпесу людини 6-го типу	34
1.1.4. МІКСТ-інфекція	35
1.2. Клінічні особливості ІМ, викликаного ВЕБ, ЦМВ, ВГЛ-6 і їх асоціаціями у дітей	36
1.2.1. Вірус Епштейна-Барр, як етіологічний фактор ІМ у дітей	38
1.2.2. Особливості ІМ цитомегаловірусної етіології	40
1.2.3. Роль ВГЧ-6 типу в розвитку інфекційного мононуклеозу у дітей	41
1.2.4. Інфекційний мононуклеоз, спричинений МІКСТ-інфекцією	42
1.3. Залежність перебігу ІМ в дітей від етіологічного фактора..	42
1.4. Наслідки перенесеного ІМ у дітей і їх прогнозування	50
1.5. Сучасні методи діагностики інфекційного мононуклеозу викликаного різними збудниками	54
1.6. Терапевтична корекція інфекційного мононуклеозу в дітей	56
РОЗДІЛ 2. Дизайн, матеріали та методи дослідження.....	60
2.1. Загальна характеристика досліджуваних хворих на інфекційний мононуклеоз	60

	21
2.2. Клінічні, параклінічні та лабораторно-інструментальні методи досліджень	63
2.3. Статистична обробка результатів	67
2.4. Етичні аспекти	68
РОЗДІЛ 3. Епідеміологія інфекційного мононуклеозу в дітей	70
РОЗДІЛ 4. Особливості клінічних проявів ІМ в дітей	76
4.1. Інфекційний мононуклеоз ВГЛ-6 етіології	76
4.2. Інфекційний мононуклеоз ВЕБ етіології	79
4.3. Інфекційний мононуклеоз ЦМВ етіології	83
4.4. Інфекційний мононуклеоз МІКСТ етіології	86
4.5. Порівняльна характеристика інфекційного мононуклеозу герпесвірусної етіології (4,5,6 типи та МІКСТ).....	90
РОЗДІЛ 5. Особливості параклінічних проявів ІМ в дітей	98
5.1. Інфекційний мононуклеоз ВГЛ-6 етіології	98
5.2. Інфекційний мононуклеоз ВЕБ етіології	100
5.3. Інфекційний мононуклеоз ЦМВ етіології	102
5.4. Інфекційний мононуклеоз МІКСТ етіології	104
5.5. Порівняльна характеристика інфекційного мононуклеозу ВЕБ, ЦМВ, ВГЛ-6 та МІКСТ етіології	106
РОЗДІЛ 6. Прогнозування перебігу інфекційного мононуклеозу	113
РОЗДІЛ 7. Вдосконалення терапії ІМ у дітей.....	123
РОЗДІЛ 8. Аналіз та узагальнення результатів дослідження.....	132
ВИСНОВКИ	142
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	144
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	145
ДОДАТКИ	189
А	189
Б	190
В	194

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ
ВИМІРУВАННЯ, СКОРОЧЕНЬ**

абс. – абсолютна кількість

AI – індекс авідності

АЛТ - аланінамінотрансфераза

АСТ – аспартатамінотрансфераза

АТ – антитіла

в/а IgG – високоавідні IgG

ВЕБ – вірус Епштейна-Барр

ВГЛ-6 – вірус герпесу людини 6-го типу

ГВІ – герпесвірусні інфекції

ГРВІ – гострі респіраторні вірусні інфекції

ГЕБВІ – гостра Епштейна-Барр вірусна інфекція

ГКС – глюкокортикостероїди

ЗАК – загальний аналіз крові

ІМ – інфекційний мононуклеоз

ІФА – імуноферментний аналіз

ЛФ – лужна фосфатаза

МІКСТ – інфекційний мононуклеоз викликаний 2-ма або більше вірусами

н/а IgG – низькоавідні IgG

ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція

ХЕБВІ – хронічна Епштейна-Барр вірусна інфекція

ЦНС – центральна нервова система

ЦМВ – цитомегаловірус

ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження.

За останні роки все більшого значення в інфекційній патології людини набувають герпесвірусні інфекції (ГВІ). Відзначається зростання ролі інфекцій, викликаних цитомегаловірусом (ЦМВ), вірусом Епштейна-Барр (ВЕБ), герпесвірусами 1-го, 2-го, 6-го (ВГЛ-6) та 8-го типів (Bollard С. М. & Cohen J. I., 2018; Сорокман Т.В., Попелюк Н.О. & Швигар Л.В., 2018; Фаткуллина Г.Р., Анохин В. А., Шайдуллина А. Х., Гарипова І. Д. & Айбатова Г. І., 2016; James & Kimberlin, 2015).

За даними всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) до 18 років більше 90% жителів земної кулі інфікуються одним або кількома представниками клінічно значущих ГВІ (1,2,6 і 8 типу, Варіцелли зостер, ЦМВ, ВЕБ) (Фаткуллина Г.Р., Анохин В.А., Шайдуллина А.Х., Гарипова І.Д. & Айбатова Г.І., 2016).

Герпесвірусні інфекції широко поширені серед дитячої популяції (Vadoothker S., Andrews L., Jeng H. J. & Levin M. R., 2018). Так, за останні десять років збільшилася кількість дітей в віці до одного року, померлих від їх генералізованих форм (James S. H. & Kimberlin D. W., 2016). ГВІ відіграють велику роль у формуванні перенатальної патології та маюкової смертності (James S. H. & Kimberlin D. W., 2016). Водночас у дітей до 5 років ГВІ частіше клінічно перебігають безсимптомно (Сорокман Т.В., Попелюк Н.О. & Швигар Л.В., 2018; Пермякова А.В., Львова І.І., & Дерюшева А.Ю., 2017).

Після первинної реплікації герпесвірусів, включаючи ВЕБ, ЦМВ та герпесвірус 6 типу, відбувається інфікування організму людини (Bollard С.М. & Cohen J.I., 2018).

Герпесвірусні інфекції в дітей часто приймають хронічний перебіг внаслідок персистенції збудника і формування незворотних змін в органах і

системах (Tsoumakas K. et al., 2019; Борак В.П., Романюк Л.Б., Борак В.Т., Кравець Н.Я., 2016).

Європейське бюро ВООЗ зарахувало цитомегаловірус до збудників, що визначають майбутнє інфекційної патології (Gao L., Xie Z.D., Liu Y.Y., Wang Y. & Shen K.L., 2011). Сутність ЦМВ інфекції в тому, що вона належить до так званих опортуністичних інфекцій, виникнення клінічних проявів яких обумовлено первинним або вторинним імунодефіцитом. В той же час, вірус герпесу 6-го типу визнали одним з найменш вивчених вірусів в педіатричній практиці (Genizi J. et al., 2019; Виговська О.В., 2016).

Смертність від ГВІ, за даними ВООЗ, знаходиться на другому місці (15,8%) серед вірусних захворювань (Tsoumakas K. et al., 2019; Борак В.П., Романюк Л.Б., Борак В.Т., Кравець Н.Я., 2016).

Герпесвіруси мають прямий цитопатогенетичний ефект до імунокомпетентних клітин, які індукують поліклональну активацію лімфоцитів і підсилюють їх апоптоз (Борак В.П., Романюк Л.Б., Борак В.Т., Кравець Н.Я., 2016). В результаті формується латентне, важке в діагностиці, через атиповість клінічних проявів, захворювання з високим ризиком формування органічних уражень центральної нервової системи та серцево-судинної системи (Зозуля І. С., Карета С. О., Волосовець А. О., Зозуля А. І., Бігун І. Ю., 2019).

Для всіх герпесвірусів притаманна убіквітарність (можливість знаходження в різних середовищах організму) та пантропність (здатність вражати різні органи та системи) (Борак В.П., Романюк Л.Б., Борак В.Т., Кравець Н.Я., 2016).

В більшості випадків, в результаті першого контакту людини з герпесвірусом відмічаються мінімальні клінічні прояви, або захворювання перебігає в легкій формі зі швидким видужуванням та латентним носійством (Васюк Т. С. & Чистенко Г. Н., 2019).

Окрім безсимптомного перебігу, у близько 30% інфікованих дітей інфекція може маніфестувати у вигляді інфекційного мононуклеозу (ІМ)

(Лаврент'єва І.Н. та ін., 2011), який може протікати як моно- так поєднана (МІКСТ)-інфекція (Фаткулліна Г. Р., Анохин В. А., Шайдулліна А. Х., Гарипова І. Д. & Айбатова Г. І., 2016; Ahmed A., 2014).

Інфекційний мононуклеоз - це поліетіологічне інфекційне захворювання, яке може бути викликане одним або декількома вірусами сімейства *Herpesviridae*, переважно вірусом Епштейна-Барр і цитомегаловірусом, що знайшло відображення в сучасній міжнародній статистичній класифікації 10-го перегляду (МКХ - 10), згідно з якою виділяють: ІМ, викликаний ВЕБ; ЦМВ мононуклеоз; інший ІМ та ІМ нестановлений (Васюк Т. С. & Чистенко Г. Н. , 2019; Сорокман Т. В., Попелюк Н. О. & Швигар Л. В., 2018).

Не зважаючи на те, що 10–20% пацієнтів з інфекційним мононуклеозом не мають гострої ВЕБ інфекції, для багатьох лікарів вірус Епштейн-Барр та інфекційний мононуклеоз залишаються синонімами (Ceraulo A. S. & Bytomski J. R., 2019). Крім ВЕБ, багато інших збудників інфекцій можуть викликати симптоми інфекційного мононуклеозу (ЦМВ, вірус людського герпесу 1, 2 та 6 типу, вірус імунодефіциту людини (ВІЛ), аденовірус, *Streptococcus pyogenes*, *Toxoplasma gondii*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Francisella tularensis* (Dumoulin A. & Eyer M., 2018), вірус гепатиту А, вірус гепатиту В та С (Сорокман Т.В., Попелюк Н.О. & Швигар Л.В., 2018; Bennett N.J., 2016; Turabelidze G., 2015), вірус грипу А і Б (Godshall S.E. & Kirchner J.T., 2000), вірус краснухи, ентеровірус, *Coxiella burnetii* (Turabelidze G., 2015; Auwaerter, 1999), а клінічна картина та результати фізикального обстеження будуть подібними до ІМ асоційованого з ВЕБ (Васюк Т.С. & Чистенко Г.Н., 2019; Фаткулліна Г. Р., Анохин В. А., Шайдулліна А. Х., Гарипова І. Д. & Айбатова Г.І., 2016).

Про можливу роль вірусу цитомегалії в розвитку інфекційного мононуклеозу вперше, ще в 1966 р., висловили припущення Kaariainen, Klemola та Lamb із співавторами.

У зв'язку з невисокою контагіозністю та убіквітарністю для профілактики інфекційного мононуклеозу не має загальноприйнятих рекомендацій, а специфічна профілактика ІМ й досі залишається невирішеною (Виговська О.В., 2016; Turabelidze G., 2015).

Значимість інфекційного мононуклеозу обумовлена широким розповсюдженням збудників, їх потенційної онкогенністю та довічної персистенцією в організмі людини (Крамарьов С. О., Виговська О. В., Тарадій Н. Н., Гриневич А. І., 2014). Інфекційний мононуклеоз є однією з найбільш актуальних і не до кінця вивчених проблем сучасної педіатрії, а етіологічний поліморфізм, різноманіття клінічних проявів та відсутність специфічного лікування, ще більше додають їй ваги.

Таким чином, актуальність вивчення теми обумовлена широкою циркуляцією збудника серед населення, різноманітними шляхами передачі інфекції, ураженням переважно органів ретикуло-ендотеліальної системи, тяжким ураженням центральної нервової системи, схильністю до довготривалого і хронічного перебігу, важкістю проведення диференціальної діагностики з великою групою захворювань, складністю інтерпретації результатів лабораторного дослідження, відсутністю методів специфічної етіотропної терапії та відсутністю вакцинопрофілактики.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами.

Дисертаційна робота виконана в рамках НДР "Визначення особливостей клінічного перебігу та обґрунтування сучасних методів діагностики, лікування та реабілітації асоційованих герпесвірусних інфекцій у дітей ", № держреєстрації 0114U007018. Аспірант є співвиконавцем НДР.

Мета і завдання дослідження

Метою даних досліджень було встановити вплив герпесвірусів 4,5,6-го типів на ступінь виразності та тривалості клініко-параклінічних проявів інфекційного мононуклеозу в дітей, розробити алгоритм прогнозування перебігу захворювання та підвищити ефективність його терапії.

Для вирішення визначеної мети були сформульовані для вирішення наступні **завдання дослідження**:

1. Вивчити вплив герпесвірусів 4, 5, 6-го типів на виникнення інфекційного мононуклеозу в дітей.
2. Виявити ступінь виразності та тривалості клінічних проявів інфекційного мононуклеозу в дітей від етіологічних чинників та їх асоціації.
3. Виявити ступінь виразності та тривалості параклінічних проявів інфекційного мононуклеозу в дітей від етіологічних чинників та їх асоціації.
4. Розробити алгоритм прогнозування перебігу інфекційного мононуклеозу різної етіології в дітей.
5. Підвищити ефективність терапії інфекційного мононуклеозу в дітей.

Об'єкт дослідження: перебіг інфекційного мононуклеозу в дітей.

Предмет дослідження: клініко-параклінічні прояви інфекційного мононуклеозу ВЕБ, ЦМВ, ВГЛ-6 та МІКСТ етіології.

Методи дослідження:

1. Загально-клінічні методи (опитування, огляд, пальпація, перкусія);
2. Лабораторні методи дослідження: загальний аналіз крові з підрахунком тромбоцитів у сироватці крові та з визначенням кількості атипових мононуклеарів; біохімічний аналіз крові; імуноферментний аналіз з визначенням титрів специфічних IgM та IgG, їх авідності, до ВЕБ, ЦМВ, ВГЛ-6 та їх антигенів у крові, слині та сечі при допомозі молекулярно-генетичного методу (ПЛР);
3. Інструментальні методи дослідження (ЕКГ, ЕхоКГ, рентгенографія органів грудної клітини, УЗД- органів черевної порожнини);
4. Вивчення медичної документації.

Клініко-лабораторне обстеження пацієнтів на етапах лікування і спостереження проводилось в відділеннях Одеської міської клінічної інфекційної лікарні – клінічної бази кафедри дитячих інфекційних хвороб ОНМедУ.

Наукова новизна одержаних результатів

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

Практичне значення одержаних результатів

Отримані дані дозволили розробити універсальну математичну модель прогнозування тяжкості перебігу інфекційного мононуклеозу різної етіології (ВЕБ, ЦМВ, ВГЛ-6 та МІКСТ) в дітей. Універсальністю математичної моделі є можливість прогнозування тяжкості ІМ різної етіології на підставі сукупності основних клініко-параклінічних показників захворювання, що дає достовірні підстави для визначення терапевтичної тактики. Так, діапазон менше 30 балів відповідає середній тяжкості та не потребує призначення ГКС, більше 30 – тяжкому перебігу інфекційного мононуклеозу та є достовірним критерієм необхідності призначення глюкокортикостероїдів в добовій дозі 3-5 мг/кг за преднізолоном внутрішньовенно (2/3 дози вранці та 1/3 в вечері) протягом 7-10 діб.

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

Особистий внесок здобувача. Здобувачем самостійно виконані науковий пошук і робота з літературними джерелами, формулювання мети та завдань дослідження, планування і проведення проспективних досліджень, здійснення загальноклінічних і функціональних методик обстеження, а також статистична обробка й інтерпретація отриманих результатів.

Апробація результатів дисертаційної роботи. Основні положення проведених досліджень заслухані та обговорені на науково-практичній конференції: «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини, присвячена 85-річчю з дня заснування студентського наукового товариства ОНМедУ» (Одеса, 2015,2017,2018р.). «Резніковські читання» (Одеса, 2018р., 2019р.). «Мразєєвські читання» (Київ, 2018 р.)

Публікації. За темою дисертаційної роботи опубліковано 21 наукова праця, у тому числі 2 статті в журналах індексованих в SCOPUS, 4 статі у науково фахових виданнях, які затверджені ДАК України, 1 стаття в спеціалізованому науковому виданні (Україна) та 14 тез.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота складається з вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, п'яти розділів власних досліджень, узагальнення та аналізу результатів, висновків, списку літератури який містить 343 джерел (96 кирилицею та 247 латиною) та додатків. Дисертація проілюстрована 21 таблицями, 18 рисунками та 6 малюнками. Робота викладена на 204 стор. друкованого тексту. Бібліографічний опис джерел літератури розміщено на 43 сторінках.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Особливості епідеміології та етіологічної структури ІМ у дітей.

Інфекційний мононуклеоз значно поширене захворювання, так на сьогодні у світі реєструється від 50 до 100 випадків захворювання на 100 000 населення [1,2].

Вважається, що у 80-95% всіх випадків типового ІМ етіологічним чинником є ВЕБ інфекція [3-8]. Однак останнім часом у світовій літературі зустрічаються повідомлення про типові клінічні прояви інфекційного мононуклеозу викликаного іншими збудниками з відсутністю маркерів активного перебігу ВЕБ [9-19]. Та більшість вчених в своїх роботах стверджують помилковість думки, що ІМ може бути поліетіологічним захворюванням і наполягають на правильності введення поняття «мононуклеозоподібний синдром» куди слід віднести всі патологічні стани, які мають симптоматику аналогічну інфекційному мононуклеозу, але етіологічним фактором яких не є вірус Епштейна-Барр [20,21].

Вже доведено, що вірус Епштейна-Барр відіграє велику, але не вирішальну роль у виникненні інфекційного мононуклеозу у дітей. Крім того, на думку А. Ahmed, мононуклеоз може бути викликаний як моноінфекціями ВЕБ, ЦМВ, ВГЛ-6 так і їх асоціаціями (МІКСТ) [11,22-24].

Віруси з сімейства герпес мають можливість латентно персистувати в уражених клітинах тривалий час без виникнення будь-яких клінічних проявів, дозволяючи вірусам довічно зберігатися в інфікованому організмі [25-29].

Здатність до довічного персистування в імунокомпетентних клітинах інфікованої дитини, різноманіття клінічних проявів герпесвірусних інфекцій і зростаюча недостатність імунореактивності часто не дозволяє зв'язати виявлені маркери інфекції з захворюванням що розвинулося [30].

1.1.1. Вірус Епштейна-Барр

Епштейна-Барр вірусна інфекція є однією з найбільш поширених інфекцій в світі. Рівень інфікованості дорослого населення становить майже 90 - 100% [31-38], а дитячого, за даними різних авторів - від 50 до 80% [12,15,31-,35,38-43]. Максимальна захворюваність припадає на дітей в віці 3-10 років, які в 25-75% випадків переносять захворювання в маніфестній формі, інші в атиповій - стертій або латентній [25,33-35,44,45].

Серорозповсюдженість ВЕБ широко різниться за географічним розташуванням [46,47]. Перша зустріч з ВЕБ залежить від соціальних умов. В країнах, що розвиваються, або в соціально несприятливих умовах більшість дітей інфікується до 3-х років, а все населення - до повноліття [34,48,49].

Основний шлях передачі ВЕБ інфекції повітряно-краплинний, але вірус може також передаватись через кров [17,50,51], що свідчить про те, що вірус присутній у пам'яті В-клітин периферичної крові [52]. Інфікування також може відбутись при трансплантуванні гематопоетичних клітин [50,53-55] або солідних органів [17,31,32,51,53]. В той же час шотландські дослідники вважають, що вірус Епштейна-Барр може передаватись і під час статевого акту [44,53,56-58]. Крамарьов С.О. повідомляє про можливість розвитку внутрішньоутробної ВЕБ-інфекції [34]. Проте виокремити фактори ризику зараження ВЕБ неможливо через високу інфікованість населення в світі [17].

Вірус Епштейна-Барр (герпесвірус 4-го типу) є представником онкогенних ДНК-вірусів має літичний та латентний цикли життя [34,51,59,60]. Рання первинна інфекція (літична) вражає орофарингеальні В-клітини в криптах мигдаликів. Циркуляція В-клітин призводить до розповсюдження вірусу в організмі, зокрема до печінки, селезінки та лімфатичних вузлів викликаючи гуморальну та клітинну імунну відповідь до ВЕБ [42].

Як і всі γ -герпесвіруси, ВЕБ характеризуються тропізмом до В- і Т-лімфоцитів, лімфоїдних клітин, в яких він здатен розмножуватися і

персистувати протягом тривалого часу. Вірус також може викликати літичну форму інфекції в епітеліоїдних клітинах і фібробластах [34,51,59,60].

Основною мішенню вірусу Епштейна-Барр є В-лімфоцити. Інфіковані вірусом В-клітини отримують можливість до необмеженої проліферації, так званої іморталізації («клітинне безсмертя»), і синтезують велику кількість гетерофільних антитіл [41]. Дорослі, серопозитивні до вірусу Епштейна-Барр, мають до 0,005% циркулюючих В-клітин інфікованих ВЕБ [61].

У підлітків та дорослих первинна ВЕБ інфекція частіше перебігає у вигляді лихоманки невизначеної етіології та гепатиту [62,63]. В той же час, у дітей, ВЕБ може маніфестувати лише з неврологічними порушеннями без типових симптомів інфекційного мононуклеозу [64,65].

Можливість після первинного інфікування довічно персистувати в організмі пояснює опортуністичний характер збудника [66-69].

1.1.2. Цитомегаловірус

Цитомегаловірусна інфекція також глобально поширене вірусне захворювання. Рівень інфікованості населення землі, за різними оцінками, складає від 80% до 90% [22,70,71].

Більшість населення інфікуються в ранньому віці [72]. Так у 60% дітей перших 5 років життя виявляються антитіла до цитомегаловірусу [22,40,73]. 1-3% новонароджених мають вроджену ЦМВ інфекцію [74,75] яка призводить до розвитку вроджених вад [76,77].

Основними шляхами передачі ЦМВ є повітряно-краплинний, контактний, статевий та вертикальний (трансплацентарний) [75]. Після латентної інфекції, або реактивації в організм людини, вірус може виділятися з будь-якими рідинами організму [74].

За даними В.А. Кірпічникова і С.Г. Марданли, у 90% інфікованих дітей ЦМВ інфекція протікає без симптомів та після закінчення періоду вірусовиділення зберігається в організмі латентному стані [74].

ЦМВ є ДНК герпесвірусом 5-го типу, який належить до сімейства β -герпесвірусів, і може викликати важке захворювання з високим рівнем захворюваності та смертності у пацієнтів з ослабленим імунітетом [72,76-78].

Імунна система не може знищити вірус, а лише переносить вірусну інфекцію [22]. Завдяки здатності інгібувати утворення РНК, ЦМВ має можливість до зриву імунної відповіді організму, запобігаючи антигенному механізму і блокуючи апоптоз [79]. Ці механізми можуть призвести до реактивації латентної інфекції, що часто спостерігаються у пацієнтів з імуносупресією [22,80]. ЦМВ може персистувати в деяких рідинах організму (кров, слина, сльози, сеча, виділення статевих залоз та грудне молоко) протягом усього життя людини у вигляді латентної інфекції. Активна реплікація ЦМВ відбувається безперервно [81,82], тому при пригніченні імунітету можлива реактивація вірусу, про що свідчить часте виникнення ЦМВ інфекції після трансплантації [83], та ЦМВ-специфічна Т-клітинна відповідь [84,85].

Більшість вірусних білків потенційно можуть змінити клітинну відповідь господаря. З усіх вірусів герпесу, ЦМВ експресують найбільшу кількість генів, які здатні змінювати вроджену і адаптивну імунну реакцію [86,87,88]. Велика кількість клітин-господаря, виступають в якості головних резервуарів ЦМВ інфекції, включаючи моноцити, фібробласти, мієлоїдні клітини, епітеліальні та ендотеліальні [22]. Пошкоджені клітини постійно виявляються у крові при активній або реактивованій ЦМВ-інфекції. У формуванні уражень різних органів пошкодження ендотелію судин має власне патогенетичне значення, так як викликає ішемію або крововиливу в різні тканини [25,89].

Головними резервуарами вірусу цитомегалії в організмі виступають моноцити, фібробласти, епітеліальні та ендотеліальні клітини [90]. Також потужними носіями латентної ЦМВ інфекції є також клітини мієлоїдного ряду [91].

1.1.3. Вірус герпесу людини 6-го типу

Інфікованість герпесвірусом 6-го типу не менш розповсюджена по всьому світу та досягає 60% у дітей до 3-х років, і 90-95% дорослого населення [92-99].

Інфікування відбувається зазвичай на першому або другому році життя, і відповідно близько 95% дорослих мають антитіла до ВГЛ-6 [100]. Встановлено, що набута ВГЛ-6-інфекція зустрічається переважно у немовлят 6-12 місяців життя, приблизно у 10-20% дітей перших 2 років. Майже всі діти інфікуються до 3-х річного віку і зберігаються на все життя [15,95,100,101].

Як і 4, 5-й тип герпесвірусів, ВГЛ-6 проникає в клітину та реплікується, він також володіє здатністю до персистенції та латенції в організмі хворого [28].

Вірус має здатність до персистенції та реактивації, а також здатний викликати у дітей різного віку як гострі, так і хронічні форми захворювання [93].

Герпесвірус 6-го типу представлений двома різновидами [102,103], які мають деякі відмінності за клітинним тропізмом, молекулярним і біологічним особливостям, епідеміології та клінічним асоціаціям [15,93,94,104-108], проте обидва різновиди є етіологічним чинником розвитку гострих інфекційних станів у дітей [109].

Деякі дослідники припускають, що від 9% до 30% випадків інфекційного мононуклеозу, серонегативного щодо антитіл до вірусу Епштейна - Барр, обумовлені герпесвірусом 6-го типу [15,17]. Нерідко первинна ВГЛ-6 інфекція може перебігати як гепатит (включаючи фульмінантну форму), тромбоцитопенія, синдром гемофагоцитозу, гастроентерит, коліт або міокардит [96,110,111].

ВГЛ-6 в ранній фазі захворювання зазвичай протікає як прихована інфекція, титр IgM збільшується до діагностично значимих рівнів протягом декількох днів після зараження, причому найвища ступінь сероконверсії

спостерігається на 6 - 8 місяці [112]. У 5% здорових людей виявляються циркулюючі ІgМ анти-ВГЛ-6 [113].

В більшості випадків інфікування відбувається постнатально повітряно-краплинним шляхом (зі слиною) [114-116]. Вроджена ВГЛ-6 інфекція розвивається внаслідок як внутрішньоматкової трансмісії так перенатально [117-120]. Можливе зараження при трансплантації органів [23,121]. Водночас, не зафіксовано випадків передачі вірусу шляхом гемотрансфузії [15,114-116].

Мішенями для ВГЛ-6 є тканини багатьох органів, включаючи мозок, мигдалики, слинні залози, нирки, печінку, лімфатичні вузли, ендотеліальні клітини та моноцити/макрофаги [96,122-128].

1.1.4. МІКСТ-інфекція

Одночасна маніфестація 2-х і більше представників герпесвірусів (ВЕБ, ЦМВ, ВГЛ-6 та ін.) з проявами ІМ зустрічається в різних, за імунним статусом, групах пацієнтів [79,129-133].

Як ВЕБ і ЦМВ так і ВГЛ-6 проявляють свої властивості зберігатися в клітинах організму людини в латентному стані, після первинного інфікування, та здатністю до реактивації [42,95,134].

За даними Y. Ito, Y. Shibata-Watanabe, R. Alvarez-Lafuente, B. Aguilera та ін. МІКСТ-інфекція у дітей проявляється одночасним перебігом ВЕБ та ЦМВ [135,136]. В той же час, є повідомлення про одночасне інфікування з іншими збудниками, такими як респіраторно-синцитіальний вірус, *Chlamydia pneumoniae*, ВГЛ-6, герпесвірус 7-го типу, вірус кору та ін. [135,137-139,140,141].

Водночас, X. Wang, K. Yang та ін. повідомляють, що частота поєднаного перебігу ЦМВ та ВЕБ з іншими збудниками дуже висока (до 100%), а поширеність мультипатогеної інфекції майже 80%, що частіше у порівнянні з дітьми із моно ВЕБ або ЦМВ інфекцією [142-144].

ВГЛ-6 може викликати реактивацію вірусу Епштейна-Барр з латентного стану, та експресію ендogenous ретровірусу К-18 [145,146] та сприяє підвищенню реплікації ЦМВ в крові [121].

За твердженнями вчених мішенями для герпесвірусів 4, 5, 6-го типів є тканини багатьох органів, включаючи мозок, мигдалики, слинні залози, нирки, печінку, лімфатичні вузли, ендотеліальні клітини та моноцити/макрофаги [96,122-128,143,144]. Від чого і може залежати різноманіття та виразність клініко-параклінічних проявів та ускладнень ІМ у дітей.

1.2. Клінічні особливості ІМ, викликаного ВЕБ, ЦМВ, ВГЛ-6 і їх асоціаціями у дітей.

За твердженнями більшості авторів И. Н. Лаврентьева, Н. А. Финогенова, S. K. Dunmire, K. A. Hogquist, Н. Н. Balfour, V. Di Lernia, Y. Mansouri, P. G. Auwaerter та ін., типовими проявами інфекційного мононуклеозу у дітей є: симптоми інтоксикації, лихоманка полілімфаденопатія, фарингіт, тонзиліт, гепатомегалія, спленомегалія, висип і атипичний лімфоцитоз [9,11,12,15,17,22,31,32,40,50,147,148].

Лихоманка коливається в межах 38 – 39°C, та може сягати 40°C і триває 1–2 тижні [31,32].

Запалення горла є найбільш частим симптомом гострого перебігу захворювання (збільшені мигдалини, які можуть спричинити обструкцію дихальних шляхів, у 30% випадків наявний наліт, а у 25-60% - точкові крововиливи в піднебінні) [31,32,149].

Полілімфаденопатія, проявляється збільшенням переднє і заднє шийних, підщелепних, підпахвинних та пахвинних лімфатичних вузлів [15,31,32,59]. За даними N.J. Bennett, також збільшуються епітрахеальні лімфатичні вузлів [31].

По свідченням авторів при ІМ уражається лімфоїдна ретикулоендотеліальна система, тому у всіх хворих до патологічного процесу залучається печінка [19,50,100,101].

Водночас, на думку А. Bell, В. Fortune та Л.А. Іванової, гепатомегалія та спленомегалія не є специфічною ознакою ІМ в підтвердження діагнозу [76,77].

Висипання з'являється приблизно в 3-15% пацієнтів з інфекційним мононуклеозом. Ексудативний характер висипу відрізняється значним поліморфізмом: кореподібний (плямисто-папульозний), скарлатиноподібний (дрібнокрапчастий), розеольозний, уртикарний, ангулярний. В рідких випадках висип може мати ексудативно-геморагічний та геморагічний характер [245].

Ампіцилін асоційоване макуло-папульозне висипання виникає у 90–100% пацієнтів з інфекційним мононуклеозом ВЕБ етіології на 7–10 день після призначення першої дози. Про це свідчить наявність у пацієнтів з ІМ ВЕБ етіології антитіл, які зв'язують ампіцилін [16,102].

У дівчат можуть спостерігатись генітальні виразки, які помилково можуть бути розцінені як генітальний герпес [16].

Основним проявом інфекційного мононуклеозу, що визначає його сутність і назву є зміни периферичної крові: помірний лейкоцитоз, збільшення кількості одноядерних елементів крові (лімфомоноцитоз), помірне підвищення ШОЕ та наявність атипових мононуклеарів, які з'являються в розпал хвороби і зберігаються 2-3 тижні. [37, 39].

Більш ніж у 50% хворих з інфекційним мононуклеозом виявляється помірна тромбоцитопенія з відсутністю в більшості випадків вагомих наслідків [44], або тромбоцитоз [37].

Немає єдиної думки серед дослідників про особливості клінічних проявів ІМ, викликаного різними збудниками.

Так, J. Bennett, P. Lennon та ін. Не бачать відмінностей в клінічних проявах інфекційного мононуклеозу, спричиненого ВЕБ, ЦМВ, ВГЛ-6, ВІЛ та ін. [6,14-17].

В той же час В.П. Борак і Л.Б. Романюк вказують на вагомій відмінності в різноманітності і виразності клінічних проявів від простих шкірно-слизових до загрожуючих життю вісцеральних уражень, що викликаються різними герпесвірусами [2, 28].

1.2.1. Вірус Епштейна-Барр, як етіологічний фактор ІМ у дітей.

Маніфестація ВЕБ-інфекції у вигляді виразних клінічних проявів інфекційного мононуклеозу, в більшості випадків відбувається в шкільному віці, при різного роду імунопатологічних реакціях [25].

Активації інфекції сприяють несприятливі соціальні умови, як фактор зниження загального та місцевого імунітету [34].

Внаслідок реплікації вірусу в мононуклеарних клітинах крові, які не контролюються імуніцитами, реалізується «вислизання» його з-під імунного нагляду [34,150], тому порушення будь-якого елементу імунної відповіді призводить до активного розмноження ВЕБ і розвитку клінічних проявів Епштейн-Барр інфекції [49].

Циркуляція В-лімфоцитів розповсюджує вірус в організмі, вражає печінку, селезінку, периферичні лімфатичні вузли, спонукаючи гуморальну та клітинну імунну відповідь на вірус [17,42].

Окрім В-лімфоцитів, вірус інфікує Т-лімфоцити та НК-клітини, моноцити / макрофаги, нейтрофіли, міоепітеліальні та клітини гладких м'язів [4,159-168]. ВЕБ може також вражати епітелій рото- та носоглотки, слинних залоз, шийки матки, шлунково-кишкового тракту, ендотелій судин та тканини нирок [25,41,52,158,169].

В процесі репродукції збудники не роблять деструктивного впливу на клітини [170].

Лихоманка супроводжує перебіг захворювання більш ніж у 76% випадків захворювання і зазвичай спадає протягом 1-2 тижнів, але в деяких випадках триває до 3 і навіть 5 тижнів [51,148]. Температура може досягати 41,1°C, але в середньому складає 38,9°C [148].

Близько третини пацієнтів з ВЕБ інфекційним мононуклеозом скаржаться на біль у м'язах [171].

Тонзиліт, включаючи варіанти з утворенням нальотів на мигдалинах, при ВЕБ інфекційному мононуклеозі пов'язан із прямою цитопатогенетичною дією вірусу на епітелій слизової оболонки, і є асептичним запаленням [4,6,160,161]. Водночас, є відомості, що у розвитку фарингіту та тонзиліту при інфекційному мононуклеозі досить часто відіграє умовно-патогенна мікрофлора, а саме *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Candida* [148,170,172,173].

Лімфаденопатія, регіонарна з залученням шийних лімфатичних вузлів, або генералізована, з чутливими безболісними лімфатичними вузлами, виявляється у 94 % хворих з інфекційним мононуклеозом [148].

Зміни з боку печінки при ВЕБ-інфекції спостерігаються у вигляді як паренхіматозної реакції, так і гепатиту. Можливі також прояви холециститу та холангіту [67,174,175].

Дані Л.А. Ходак і О.К. Дуди демонструють, що близько 20% хворих мають довгострокове, не пов'язане з будь-якою іншою патологією, збільшення печінки, а біохімічні показники мають повільний регрес [67,174]. Р.С. Auwaerter в своєму дослідженні виявив, що збільшення рівня амінотрансфераз у крові дітей зустрічається достовірно частіше, ніж виявлене збільшення печінки [148].

Може спостерігатись ізольований ВЕБ-гепатит [150,152].

В гемограмі у дітей з інфекційним мононуклеозом виявляється лімфоцитоз, у кількості не менше ніж 50%, та атипові мононуклеари - більше 10% [176,177]. Дані зміни яскравіше виявляються на другому тижні захворювання [178].

1.2.2. Особливості ІМ цитомегаловірусної етіології.

Первинна ЦМВ-інфекція викликає близько 7% випадків інфекційного мононуклеозу з виникненням симптомів, які на думку С.О. Крамарева, О.В. Виговської та Є.Н. Сімован'яна не відрізняються від перебігу гострої ВЕБ-інфекції [15,41,76].

Набута цитомегаловірусна інфекція, у більшості дітей старше одного року, має прояви інфекційного мононуклеозу [15,179].

Клітинами-мішенями ЦМВ є: лейкоцити (лімфоцити, моноцити), епітеліальні клітини дихальних шляхів, слинних залоз та нирок [89]. Досить виражений тропізм ЦМВ до ендотеліальних клітин. Пошкоджені, вони постійно виявляються в крові при активній або реактивованій ЦМВ-інфекції [25]. Пошкодження ендотелію судин може викликати ішемію або крововилив у різні тканини [89].

Інфекційний мононуклеоз цитомегаловірусної етіології характеризується помірною лихоманкою, нездужанням, гепатоспленомегалією, збільшенням шийних лімфатичних вузлів [49,76]. Можливі також головний біль, анорексія, біль в животі, відчуття нездужання [18].

Слизова оболонка ротоглотки з помірною гіперемією, набрякла, мигдалики збільшені, наліт зустрічається рідко [18,49,76].

За даними І.Ю. Кульмінської інфекційний мононуклеоз ЦМВ етіології вирізняється відсутністю генералізованої лімфаденопатії, яскравого тонзиліту, негативними реакціями гетероаглютинації [49].

В той же час, М. Lloris та Л.В. Крамарь повідомляють про важливу роль ЦМВ інфекції у розвитку синдрому лімфаденопатії у дітей [18,156].

Ураження печінки при мононуклеозі ЦМВ етіології може проявлятися важким гепатитом з жовтухою та гранулематозом печінки [180-182].

На відміну від ВЕБ інфекційного мононуклеозу, при ЦМВ значне збільшення селезінки нетипово [180].

При дослідженні периферичної крові у дітей з ЦМВ мононуклеозом виявляють лімфоцитоз та атипові мононуклеари [49].

1.2.3. Роль ВГЧ-6 типу в розвитку інфекційного мононуклеозу у дітей.

Л.В. Вашура, Л.І. Брильова та А.Д. Черноусов стверджують, що ВГЛ-6 може викликати клінічні прояви інфекційного мононуклеозу тільки у дітей старшого віку, а в ранньому - протікає виключно латентно [9,14,15,92].

Людський герпесвірус 6-го типу загалом викликає м'який, але тривалий перебіг інфекційного мононуклеозу, що характеризується в першу чергу неспецифічним збільшенням шийних лімфатичних вузлів та лихоманкою [183].

В той же час первинна ВГЛ-6 інфекція у дорослих спостерігається доволі рідко через загальну поширеність випадків захворювання в ранньому дитинстві [184,185].

L. Flamand, I. Lautenschlager, K. Akashi та ін. повідомляють про прояви енцефаліту та інфекційного мононуклеозу і серед дорослих [184,185].

Та найбільш важкі форми захворювання, асоційованого з ВГЛ-6, розвиваються у дітей до 3 років [93].

Герпес вірус 6-го типу інфікує багато клітин людини, проте переважно в активованих CD4⁺ Т-лімфоцитах відбувається реплікація [96,97]. Окрім того ВГЛ-6 може інфікувати CD8⁺ Т-лімфоцити, фібробласти, НК-клітини, клітини печінки, епітеліальні клітини, астроцити, олігодендроцити та клітини мікроглії [95]. Деякі дослідники також повідомляють про здатність ВГЛ-6 інфікувати клітини сперматозоїдів [95,186].

Антибіотик асоційований синдром гіперчутливості (висип з розвитком еозинофілії, в результаті дії препарату, та системні симптоми) часто пов'язаний з активною ВГЛ-6 інфекцією [187-189]. Хвороба проявляється важкими побічними реакціями препарату, які пов'язані з різними ступенями

висипки на шкіри, підвищенням температури, збільшенням лімфатичних вузлів, дисфункцією печінки та реакцією лейкоцитів крові [190].

1.2.4. Інфекційний мононуклеоз, спричинений МІКСТ-інфекцією.

Вірус Епштейна-Барр, цитомегаловірус та герпесвірус 6-го типу можуть викликати інфекційний мононуклеоз, що характеризується типовими клінічними проявами, а саме лихоманкою, фарингітом і збільшенням лімфатичних вузлів [191]. Кожен з цих вірусів здатен зберігатися в латентній формі тривалий час [42,134,191,192].

ЦМВ-мононуклеоз може протікати як моноінфекція, так і виникати на тлі загострення ВЕБ-інфекції [18].

У дітей, які інфіковані первинної ВЕБ та ЦМВ інфекцією, як правило спостерігаються типові прояви інфекційного мононуклеозу з високою частотою виникнення гепатомегалії (57,1%), спленомегалією (57,1%) та порушення функцій печінки (80,0%) [22]. МІКСТ, ВЕБ та ЦМВ інфекція, призводить до більш важких наслідків в результаті синергічного ефекту і тривалого впливу збудників [143,144].

МІКСТ-форми герпесвірусної інфекції (ЦМВ, ВЕБ, ВГЛ-6) або їх поєднання з внутрішньоклітинними збудниками мають найбільш несприятливий персистуючий перебіг [25].

Все ще залишається погано дослідженим перебіг інфекційного мононуклеозу викликаного кількома збудниками, який супроводжується ВЕБ, ЦМВ та ВГЛ-6 інфекціями.

1.3. Залежність перебігу ІМ в дітей від етіологічного фактора.

За цими даними Yan Wang і Jun Li інфекційний мононуклеоз не має ні вираженого сезонного характеру, ні гендерних особливостей [193]. Однак дослідники відзначають наявність двох вікових піків, у дітей дошкільного віку, з 4 до 6 років, та у підлітків - від 15 років до 21 [1,2,193-196]. Водночас,

J.B. Nicholas говорить про пік захворюваності у дівчат на 2 роки раніше ніж хлопчиків [31].

В розвинених індустріалізованих країнах пік ІМ припадає на вік 15–19 років, а в соціально неблагополучних умовах більшість дітей інфікується в віці до 3-х років [15,31,193,196].

В підтвердження Figueira-Silva та D.E. Lehane вказують на те, що первинна ВЕБ-інфекція виникає в дітей молодшого віку серед осіб з низьким соціально-економічним рівнем [49,51,193,197,198], що було пов'язано з умовами життя в перенаселених районах [193,199]. В розвинених країнах інфікування ВЕБ відбувається у більш дорослому віці, та перебігає в тяжкій формі [200].

Немовлята та малі діти первинну інфекцію зазвичай переносять субклінічно, або без симптомів [15,31,32], в той же час, у старших дітей та підлітків, інфекційний мононуклеоз носить тяжкий перебіг [200].

A.L. Brodsky та C.W. Heath виявили у студентів та школярів пік захворюваності на ІМ в жовтні, що пов'язали із більшою соціальною активністю дітей на початку навчального семестру [51,201,202].

У дітей молодшого віку клінічна картина гострого ІМ характеризується в більшості випадків спленомегалією, або гепатомегалією, висипом та симптомами респіраторних інфекцій верхніх дихальних шляхів [31].

Відносно ураження гепатобіліарної системи думки дослідників різняться, так Т.В. Сорокман та О.І. Володина вважають, що гепатомегалія у пацієнтів з ІМ є найбільш виражена в дітей у віці до 7 років, в той же час інші повідомляють про значно частіше збільшення печінки в дітей старшого віку [10,203]. S.E. Godshall та J.T. Kirhser стверджують, що частота жовтяниці у пацієнтів з інфекційним мононуклеозом також залежить від віку [149].

За даними С.О. Крамарева та О.В. Виговської рівень вільної ДНК вірусу Епштейна-Барр в крові прямо корелює з тяжкістю ІМ і супроводжується наростанням вірусного навантаження з наростанням тяжкості захворювання [12].

Є.Б. Касимова, І.Ю. Кульмінська та ін. стверджують, що діти з несприятливим преморбідним фоном, що мають в анамнезі часті ГРВІ, тонзиліти, алергічні прояви, рахіт, пневмонії, родові травми, хворіють на інфекційний мононуклеоз частіше ніж здорові однолітки [49,159,204].

У 1% хворих з інфекційним мононуклеозом спостерігаються ускладнення у вигляді, порушення серцево-судинної системи, панкреатиту, вірусного гепатиту, гострого холециститу, лейкоплакії язика і слизових ротової порожнини, аутоімунних захворювань (системний червоний вовчак, васкуліт, ревматоїдний артрит), лімфоми, назофарингеальної карциноми, розрив селезінки та ін. [12,17,32,50,205-208].

Враховуючи, що первинна репродукція збудників ІМ відбувається в епітеліоцитах ротоглотки і білявушних слинних залоз та імуносупресивну дію герпесвірусних інфекцій, у всіх дітей, хворих на інфекційний мононуклеоз, спостерігаються прояви тонзилофарингіту, в розвитку якого, головну роль відіграє активізація опортуністичної бактеріальної мікрофлори слизової оболонки ротоглотки [170].

ІМ може перебігати із залученням в патологічний процес верхніх та нижніх дихальних шляхів. Г. Марінеску описав “респіраторну форму” як самостійну форму інфекційного мононуклеозу, включивши до неї ураження верхніх, середніх та нижніх дихальних шляхів [209]. Так С. Koutsaftiki повідомляє про випадок атипового інфекційного мононуклеозу, перебіг якого супроводжувався клінічними ознаками пневмонії [210]. На думку Г. Марінеску, в розвитку легневих проявів ІМ головну роль відіграють збільшені лімфатичні вузли (перитрахеальні, перибронхіальні, прикорневі), або ураження інтерстиціальної тканини [209].

Водночас, Н.І. Нісевич провела рентгенологічне дослідження 100 пацієнтів з інфекційним мононуклеозом, та не виявив жодного випадку збільшення лімфатичних вузлів кореня легені або біфуркації трахеї. Виявлені ним випадки дрібновогнищевої пневмонії, було розцінено як приєднання до ІМ гострої респіраторної вірусної інфекції [155].

Eaton із співавторами повідомив про випадок інфекційного мононуклеозу, який ускладнився плевральним випотом. В плевральній рідині була виявлена велика кількість лімфоцитів та атипових мононуклеарів [155].

Останніми роками з'являються нові дані щодо гепатитів, викликаних вірусами герпесу 1,2,6 і 8-го типів [211-213]. При цьому спостерігаються зміни як у вигляді гепатиту так і паренхіматозної реакції печінки.

При ВЕБ-гепатиті превалює синдром цитолізу, безжовтяничні форми з довготривалим збереженням порушень ферментативної функції печінки [10,67,203].

За даними Т.В. Сорокман в 68,4% випадків вірусного гепатиту у дітей першого року життя, етіологічним чинником виступає ЦМВ. Його основними клінічними ознаками є затяжна жовтяниця, холестаза, ранній дебют хвороби з підвищенням рівня трансаміназ, гепатолієнальний синдром [211].

Різняться думки щодо частоти гепатомегалії, так Е.А. Булгарева та А.Р. Шаапуніна відмічали збільшення печінки у всіх дітей дошкільного віку з ІМ [10,114,214], а Paul Lennon, Michael Crotty та інші — у 8% пацієнтів [32].

Характерно підвищення амінотрансфераз у 50–80 % хворих при нормальних показниках білірубіну (жовтяниця буває рідко — 5 % випадків) [150,152]. Переважно незначне підвищення активності ферментів (АЛТ, АСТ, ГГТ, ЛФ) та вмісту білірубіну свідчать про деяке минуле порушення функціональної здатності печінки при ІМ [10]. У 20 % хворих гепатомегалія спостерігається довго, з повільним регресом біохімічних показників [150,152].

Важке ураження печінки з розвитком жовтушної форми гепатиту (та іноді навіть фульмінантного гепатиту) пов'язано з інфікуванням в печінці місцевих Т- і Т/НК-лімфоцитів, які викликають клітинно-опосередкований цитоліз гепатоцитів [6,215].

Деякі дослідники вказують на можливий розвиток цирозу печінки [155,216], але на думку О.В. Виговської, для ІМ ВЕБ етіології не характерні розростання сполучної тканини і циротичні зміни [41].

Allen та Bass описали летальний випадок серологічно підтвердженого інфекційного мононуклеозу, який ускладнився розвитком печінкової коми з масивним некрозом печінки [155], а J.T. Harries та A.W. Ferguson описали смертельний випадок інфекційного мононуклеозу з розвитком печінкової недостатності у дитини 1 року 10 місяців [217].

Інфекційний мононуклеоз може ускладнюватись як акалькульозним холециститом [218] так і гострим панкреатитом. За даними проведеного аналізу літературних даних з 1966 до 2016р. L. Kottanattu та співавторів, 48 наукових звітів були присвячені перебігу ІМ ускладненого гострим панкреатитом, виявленим в 14 випадках та акалькульозним холециститом – 37 випадків. Ці ускладнення, як правило, досить м'які і розрішуються самостійно без ускладнень [219].

Також може розвинутих холецистит, холангіт, ендотеліт [150, 152].

Є повідомлення що акалькульозний холецистит може бути проявом атипичного перебігу первинної ВЕБ інфекції [20,218,219]. Так S. Shah та S. Schroeder спостерігали 6-ти річного хлопчика з проявами акалькульозного холециститу на фоні перебігу первинної ВЕБ-інфекції, прояви якого регресували з одужанням дитини від ІМ [20].

ВЕБ і інші герпесвіруси можуть виступати в якості етіологічного фактора інфекційного ураження підшлункової залози у дітей [220].

В літературі є повідомлення про перебіг ВЕБ-інфекції з синтропією - проявами гострого панкреатиту та гепатиту [69,219,221-225].

Інфекційний мононуклеоз також може призводити до формування хронічного панкреатиту поряд із супутніми хронічними захворюваннями травної системи [226]. Хронічний панкреатит виникає в 25–40 % випадків захворювання біліарної системи та може стати причиною формування ускладнень і навіть летальних випадків [227,228].

Селезінка збільшується за різними повідомленнями у 41% - 100% пацієнтів [149]. Збільшення відбувається протягом першого тижня захворювання та звичайно минає через 4 тижні від початку симптомів [31].

S.E. Godshall та J.T. Kirhcer за допомогою ультрасонографії визначили, що у всіх пацієнтів з інфекційним мононуклеозом асоційованим з ВЕБ селезінка збільшена принаймні на 25% (в довжину, або завширшки), тоді як пальпація виявляла спленомегалію лише в 17% пацієнтів [149].

На думку J. Cohen та С. Horwitz збільшення селезінки у дітей з інфекційним мононуклеозом ЦМВ етіології зустрічається рідко [229,230].

Розрив селезінки зустрічається у 0,1% до 0,5% випадків, а смертність може сягати 30% [231]. Селезінка різко збільшується і стає вразливою до спонтанного розриву або від незначної травми (при кашлю, блювоті, дефекації або просто повороті в ліжку).

Розрив селезінки може відбутися протягом другого та третього тижнів хвороби [17,232]. В той же час є повідомлення про виникнення розриву селезінки вже при перших симптомах захворювання, ще до розвитку типових симптомів [233]. Ретельне спостереження у гемодинамічно стабільних пацієнтів сприяє збереженню селезінки від спленектомії [234].

Задля запобігання можливого розриву селезінки рекомендовано утримуватись від фізичних навантажень до проведення УЗД селезінки через 4 тижня після інфекційного мононуклеозу [235].

Зміни з боку серцево-судинної системи, на думку деяких авторів, не характерні для ІМ, та носять зазвичай функціональний характер [59].

Частота ураження серцевого м'яза за даними різних авторів різна – від 1,5% до 70% [59]. Клінічно (переважно за допомогою ЕКГ) міокардит діагностують у 1 — 15% хворих [236].

Пусковим фактором міокардиту можуть стати практично всі відомі інфекції, але серед збудників вагомою є етіологічна частка саме вірусів герпесу (ВЕБ, ВГЛ-6) [30,205].

Описані випадки інфекційного мононуклеозу, які супроводжувались ураженням ендокарду, перикарду, міокарду, з розвитком серцевої недостатності [32,237].

Деякі дослідники повідомляють про зв'язок між ВГЛ-6 та захворюваннями серця та судин. Водночас, незважаючи на те, що ВГЛ-6 часто виділяють з біопсійного матеріалу серцевого м'яза, він залишається найменш імовірним вірусним збудником уражень серця [24,169,180,238].

В той же час, Ю.П. Харченко та Т.Г. Подгорная повідомляють про значуще залучення серцево судинної системи в патологічний процес при ВГЛ-6, переважно у вигляді вторинної метаболічної кардіоміопатії, при гострих формах інфекції та в більшості випадків носить зворотній характер [30].

У разі прогресування патологічного процесу формується хронічне запалення, яке супроводжується вогнищами кардіосклерозу з можливим розвитком серцевої недостатності [205,236].

При інфекційному мононуклеозі міокардит зустрічається серед дітей частіше ніж серед дорослих [239].

Міокардит або порушень провідної системи серця у деяких випадках можуть спричинити навіть смерть [149]. Так в літературі зустрічаються повідомлення про тяжкі ураження серця з формуванням вад, та летальними випадками [30]. Robin Ghosal та Keir E Lewis повідомляли про два смертельних випадки від міокардиту, вторинного по відношенню до ІМ ВЕБ-етіології, у дітей віком 9 та 14 років [239].

В літературі наведені випадки опису ураження нервової системи при інфекційному мононуклеозі, частота появи неврологічних проявів складає від 1 до 15% [32,149,155].

За даними літератури, основними причинами ураження ЦНС в 20-27% є цитомегаловірус, в 10-15% - вірус Епштейна-Барр, в 15-20% - вірус простого герпесу [240-243].

У зв'язку з нейротропістю вірусу Епштейна-Барр може відмічатись ізольоване ураження нервової системи (менінгоенцефаліт, арахноїдит, полірадикулонейропатія) [23,65,244,245]. Також повідомляють про параліч черепно-мозкових нервів, гостру сенсорну втрату слуху [23,65,246], синдром Гієна-Барре, енцефаліт та периферичні нейропатії [149,246,247]. Можливі прояви “виключно мозочкового синдрому”, так D. Bergen та H. Grossman спостерігали у 4-річної дівчинки, з серологічно підтвердженим ІМ, симптоми тяжкої атаксії, які повністю регресували після одужання [247].

Енцефаліт виникає як правило на 2-му тижні інфекційного мононуклеозу приблизно у 1% хворих [148].

Ураження нервової системи (менінгоенцефаліт) при ВЕБ-інфекції може мати ізольований перебіг [23,64,210] або перебігати одночасно з інфекційним мононуклеозом та/або гепатитом [65,67,246].

Неврологічні ускладнення ВГЛ-6 інфекції включають в себе прояви судомного синдрому з переважанням поліморфних пароксизмів, паркінсонічного синдрому, вогнищевої та мозкової симптоматики в межах енцефалітичної реакції, яка в 97% випадків реалізовувалась в енцефаліт, менінгоенцефаліт та розвиток епілепсії та енцефаліт, які є кінцевими стадіями залучення ЦНС при первинному інфікуванні і наслідки яких залишаються досі невизначеними [30,101,110,248,249]. Загальнонаціональне дослідження в Японії виявило поганий прогноз перебігу ВГЛ-6 інфекції при супутньому розвитку енцефаліту [250].

В літературі є повідомлення про два смертельні випадки від енцефалопатії після гострої ВГЛ-6 інфекції у двох дітей з генетичними мітохондріальними розладами [251].

Дані М.А. Нікольського та ряду дослідників з США та Японії показали, що 13 - 33% перших епізодів фебрильних судом у дітей пов'язані з ВГЛ-6-інфекцією [93,252]. Причинами судом може бути як пряма вірусна дія на центральну нервову систему, так і опосередкована за рахунок активації інтерлейкіну-8 у лікворі [92,248].

Серед гематологічних ускладнень інфекційного мононуклеозу частіше зустрічаються: гемолітична анемія (3%), тромбоцитопенічна пурпура (25-50%), дуже рідко - апластична анемія, панцитопенія та агранулоцитоз [32,239,253,254].

Тяжка тромбоцитопенія зустрічається менше ніж у 1% хворих на інфекційний мононуклеоз, для ІМ більш характерна помірна тромбоцитопенія тривалістю близько 4 - 6 тижнів [254].

Досить рідкісним ускладненням інфекційного мононуклеозу є коагуляція еритроцитів ($\approx 1\%$), яка з'являється на другому-третьому тижні захворювання, та триває близько 2-х тижнів [253]. Так Е. Chan та G. Venkataraman спостерігали за 16-річним хлопчиком з підтвердженим ІМ ВЕБ-етіології, в якого перебіг ускладнився тромбоцитопенією ($60 \times 10^9/\text{л}$) та коагуляцією еритроцитів [255].

Є повідомлення про розвиток при гострому інфекційному мононуклеозі кератиту, увеїту, ретинопатії, хоріоїдиту, періорбітального целюліту, гемолітично-уремічного синдрому, асоційованої з рабдоміолізом ниркової недостатності, нефротичного синдрому, блискавичної печінкової недостатності, фіброзуючого альвеоліту, інтерстиціальної пневмонії, апластичної анемії, імунокомплексної хвороби, гострого моноартриту [32,149] та психічних розладів (синдром «Аліса в країні чудес», депресія) [32,256].

С. Koutsaftiki повідомляє про перебіг інфекційного мононуклеозу з синдромом Gianotti-Crosti [210].

1.4. Наслідки перенесеного ІМ у дітей і їх прогнозування.

Більшість хворих на інфекційний мононуклеоз повністю одужують, але в 15–20 % випадків після перенесення гострого ІМ формується затяжний або хронічно рецидивуючий перебіг захворювання, який характеризується значними порушеннями в імунному статусі дитини [6,12,35,76,159,191,192,204,257,258].

Всі герпесвіруси, включаючи як ВЕБ так ЦМВ й ВГЛ-6, чинять потужного імуносупресивну дію, викликаючи порушення імунної відповіді по клітинному і гуморального типу, цитокінового статусу, факторів вродженої резистентності [40,59,259].

Після перенесеної гострої ВЕБ-інфекції людина може продовжувати виділяти збудник протягом багатьох місяців та інфікувати інших [53,260,261]. Так S. Fafi-Kremer, P. Morand повідомляють що всі пацієнти після перенесеного інфекційного мононуклеозу протягом 6 місяців виділяють збудник зі слиною [261], в той же час Q.Y. Yao, A.B. Rickinson в своєму дослідженні встановили, що виділення вірусу протягом 15 місяців з моменту захворювання спостерігається у 92% пацієнтів [262]. Hadinoto виявив, що вірус Епштейна-Барр постійно виділяється слиною у відносно стабільній кількості протягом коротких періодів (годин або днів) [51]. В той же час T. Hellwig та ін. повідомляють, що 25% серопозитивних до вірусу здорових людей, постійно виділяють вірус зі слиною [39], а в крові близько 0,005% циркулюючих В-лімфоцитів інфіковані ВЕБ [17,61].

Тимчасова втома є складовою клінічної картини інфекційного мононуклеозу [263]. Виразні прояви синдрому хронічної втоми спостерігаються протягом 6 місяців після встановлення діагнозу ІМ [264]. Поширеність синдрому хронічної втоми в світі досягає 0,4-1% [265]. Дослідження P.D. White та ін. свідчать, що при інфекційному мононуклеозі частіше (від 9% - 22% пацієнтів), ніж при інфекціях верхніх дихальних шляхів (в порівнянні 0% - 6%), виникали фізична втома та надмірна сонливість протягом кількох місяців після початку захворювання [149,264,266,267].

За даними досліджень B.Z. Katz та B. Candy, після перенесеного захворювання синдром хронічної втоми частіше спостерігається у дівчат [31] та у дітей з преморбідними розладами настрою [17].

Сучасні дослідження синдрому хронічної втоми не дозволяють виявити джерело і визначити патогенез його виникнення [268,269]. Так деякі

дослідники встановили роль ВЕБ в розвитку синдрому хронічної втоми [270,271,272]. Інші висловлюють думку про можливу роль ВГЛ-6 в розвитку синдрому хронічної втоми, підтверджуючи в своїх дослідженнях зростаючу частоту реактивації вірусу за даними ПЛР в крові, плазмі та цереброспінальній рідині [273,274,275].

Летальні випадки нетипові в імунокомпетентних пацієнтів з гострим ІМ, але можуть виникати в результаті неврологічних ускладнень, обструкції верхніх дихальних шляхів та розриву селезінки [31]. Також смерть може настати як результат лімфоми, гемофагоцитарного синдрому або фульмінантного гепатиту [276].

Імунні порушення викликані тропізмом ВЕБ до імунокомпетентних клітин, часто носять стійкий характер, і навіть при легкому перебігу захворювання зберігаються близько 3 місяців, а при середньотяжкому і тяжкому - до року і навіть довше [171,277].

Нещодавно проведені дослідження показують, що ВЕБ-асоційований ІМ проявляється втомою, слабкістю і болем в горлі протягом 2-х місяців у 40% хворих, до півроку ці ознаки зберігаються у 10-17% [264,266,278,279], а за даними Lambore S. та ін., у 6% тривають протягом року [264,280].

За даними І.М. Лаврентьєвої в процесі хронічної персистенції в клітинах епітелію і В-лімфоцитів вірус Епштейна-Барр викликає імуносупресію з розвитком імунодефіцитних, проліферативних і аутоімунних захворювань [40,206].

С.О. Крамарев та О.В. Виговська встановили можливе формування порушень або клітинно опосередкованого імунітету, результатом чого є рецидивуючий перебіг ІМ, схильність до частих респіраторних вірусних інфекцій, або гуморального - з формуванням хронічних вогнищ бактеріальних інфекцій [34,256].

Встановлено роль ВЕБ як тригерного фактору розвитку атеросклерозу, хвороби Альцгеймера, розсіяного склерозу, онкогематологічних захворювань [66-68,174].

На думку О.Н. Лесиної та Д.Ю. Курмаєвої, персистенція ЦМВ проявляється переважно хронічним перебігом захворювання з розвитком стертих і атипичних форм хвороби (тривалий субфебрилітет, клініка вторинної імунної недостатності з рецидивами ангін, стоматитів, частими респіраторними захворюваннями) або рецидивуючим перебігом симптомокомплексу інфекційного мононуклеозу [204].

Латентна форма інфекції, через стимулювання імунної системи, може приводити до слабо запальної і реакції, розвитку хронічного атеросклерозу та трансплантаційного склерозу судин [281].

Як і інші герпесвіруси, ВГЛ-6 зберігається в організмі людини протягом невизначеного часу і здатний до реактивації з появою цитопатичного ефекту [95,128].

Персистенція вірусу відбувається в латентному стані або у вигляді хронічної інфекції з продукцією вірусу [92]. У 8-20% пацієнтів, за даними Т.К. Кускової, інфекція приймає рецидивуючий перебіг [29]. ВГЛ-6 латентно інфікує моноцити й макрофаги різних тканин та клітини центральної нервової системи, стовбурові клітини кісткового мозку, з яких згодом відбувається його реактивація [100,282-287].

Персистенція ВГЛ-6 відбувається в тканинах мозку, лімфатичних вузлів, органів секреції, шкіри, та в лейкоцитах периферичної крові [15].

Набута в дитячому віці, ВГЛ-6 інфекція призводить до високої частоти серопозитивності серед дорослих [100,282]. За даними Т.К. Кускової, у 80% здорових донорів, у 65% ВІЛ-інфікованих та у 73% онкологічних хворих виявляються антитіла до ВГЛ-6 [288].

Л.В. Вашура, С.О. Крамарев та ін. припускають, що ВГЛ-6 може бути причиною розвитку розсіяного склерозу, синдрому поліорганної недостатності, рожевого лишая, гепатиту, вірусного гемофагоцитоза, ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури, синдрому надмірної чутливості до лікарських препаратів, особливо антибактеріальних [15,92]. Крім того, ВГЛ-6 бере участь у формуванні різних клінічних форм епілепсії [289].

Також є думка, що як і ВЕБ, вірус герпесу людини 6-го типу може викликати хворобу Ходжкіна та Т-клітинні ангіоімунобластні лімфоми [97,238,290,291].

За даними Н.О. Лесиної, формуванню персистуючих форм інфекцій сприяють клінічні особливості перенесеного ІМ (атипові і стерті форми), етіологічний фактор (МІКСТ-інфекція та цитомегаловірусний мононуклеоз), а також несприятливий преморбідний фон [204].

О.В. Мельохіна повідомила, що більш ніж у половини дітей (58%), які зверталися зі скаргами на часті респіраторні вірусні захворювання були виявлені активні форми моно- і МІКСТ-герпесвірусних інфекцій [93].

Якщо ВГЛ-6 інфекція поєднується з іншими герпесвірусами, особливо з ЦМВ, то ризик реактивації підвищується, встановлена залежність між реактивацією ВГЛ-6 та рівнем вірусного навантаження і важкістю ЦМВ інфекції [15].

Ці дані є спірними та вимагають подальшого глибокого вивчення.

1.5. Сучасні методи діагностики інфекційного мононуклеозу викликаного різними збудниками

Для підтвердження діагнозу та виявлення стадії захворювання інфекційного мононуклеозу, викликаного ВЕБ інфекцією, використовується імуноферментний аналіз крові, для визначення специфічних антитіл до ВЕБ [153,176,232,290,291], і навіть спинномозкової рідини (виявлення анти-VCA-IgG, анти-VCA-IgM) [292]. Та виявлення вірусної ДНК методом полімеразної ланцюгової реакції [290-293].

Золотим стандартом в підтвердженні інфекційного мононуклеозу вважався метод позитивної аглютинації на виявлення наявності гетерофільних антитіл (його чутливість досягає 81-95%, а специфічність - 98-100%) [232]. Однак, цей тест дає помилково-негативні результати в дорослих та дітей віком до 4-х років [153,176,290], а також помилково-позитивні - у

пацієнтів з аутоімунними захворюваннями, ЦМВ, краснухою, токсоплазмозом, лімфомою та на ранніх стадіях ВІЛ [17].

Чутливість та специфічність ПЛР у виявленні первинної ВЕБ інфекції складає 95% та 97% відповідно [294].

Для підтвердження гострого перебігу ВГЛ-6 значення має виявлення вірусної ДНК методом ПЛР у поєднанні з негативним результатом серологічних досліджень [295].

При народженні більшість дітей серопозитивні до ВГЛ-6 за рахунок материнських антитіл, титр яких знижується до 5 міс. віку [288], а після їх зниження може відбутися інфікування [101,114]. Так до кінця першого року життя відсоток серопозитивних малюків виявляється таким же, як серед старших дітей і дорослих [92].

Не існує і до сьогодні достатньо чітких критеріїв оцінки тяжкості стану хворої дитини з інфекційним мононуклеозом, в результаті чого лікар вимушений робити цю оцінку емпірично.

На теперішній час існують такі алгоритми, зокрема визначення сумарного балу з урахуванням коефіцієнтів кожного з наступних параметрів: спленомегалія, гепатомегалія, концентрація імунних комплексів з перевагою антигену, абсолютна кількість атипівих мононуклеаров, концентрація α -інтерферону, реакція бласттрансформації лімфоцитів на фітогемаглютиніні, та зіставлення його з 25-бальною шкалою [322].

Математична модель логістичної регресії запропонована А. В. Пермяковою, И. И. Львовою та А. Ю. Дерюшевою вираховує залежність синдрому цитолізу від віку дитини з ІМ ВЕБ етіології [327].

Існує математична модель що відображає перебіг Епштейна-Барр вірусної інфекція та асоційованих з нею захворювань, яка заснована переважно на визначенні рівнів CD4+ та CD8+ Т лімфоцитів [323]. Проте ця модель має лише описовий характер, важка в використанні та розрахована лише на ВЕБ інфекцію.

1.6. Терапевтична корекція інфекційного мононуклеозу в дітей.

Лікування інфекційного мононуклеозу у дітей все ще залишається неоднозначною проблемою. Так в протоколі №13 наказу МОЗ №354 від 2004 року за показаннями рекомендована симптоматична терапія ІМ у вигляді жарознижувачих, дезінтоксикаційних засобів, оральних антисептиків, антигістамінних препаратів та інших [296]. Застосування глюкокортикостероїдів і антибіотиків регламентовано протоколом тільки при тяжкому перебігу хвороби і наявності бактеріальних ускладнень. Протівірусна терапія, інтерферони та індуктори інтерферонів в протокол не включені.

Суворий ліжковий режим під час гострої фази захворювання є загальноприйнятим у веденні хворих з інфекційним мононуклеозом, однак W. Dalrymple встановив, що дітям які його притримувались знадобилося набагато більше часу для повного відновлення після хвороби [264].

Ефективність протівірусних препаратів (ацикловір, валацикловір і валацикловір) при гострому інфекційному мононуклеозі залишається недоведеною [17,297]. Так у багатьох дослідників на даний час, досить неоднозначне ставлення до призначення протівірусних препаратів, в них немає необхідності під час гострої ВЕБ інфекції, оскільки клінічні прояви ІМ пов'язані, перш за все, з імуноопосередкованим запаленням, а не з цитолітичною дією самого вірусу [3,6,7,264]. За даними K. Luzuriaga, H.V. Jensen та A. Volpi застосування протівірусних препаратів не впливають на тяжкість і тривалість інфекційний мононуклеоз, хоча рівень вірусного навантаження в слині і в лімфоїдних утвореннях ротоглотки при цьому і знижується [5,220,298,299].

Ацикловір має обмежену ефективність при ВЕБ-інфекції, він впливає на зниження розповсюдження вірусу зі орофарингіальним секретом, але не впливає на швидкість розрешення симптомів та частоту виникнення ускладнень [300]. Таким чином, він може бути корисний лише в деяких

випадках інфекційного мононуклеозу і не є ефективним при захворюваннях, викликаних ВГЛ-6 [301].

Також було доведено відсутність ефективності поєднаного застосування ацикловіру з преднізолоном у пацієнтів з ІМ [264].

В літературі висвітлені успішні результати невеликих досліджень із застосуванням при тяжкому перебігу інфекційного мононуклеозу форсканету в комбінації з преднізолоном та внутрішньовенним імуноглобуліном [302], валацикловіру [303], ганцикловіру [304] та анти-CD20 моноклональних антитіл [305]. Дані цих досліджень не довели ефективності противірусних засобів при лікуванні важких випадків ІМ [293,306].

Ж.А. Cabrera-Gómez та Р. López-Saura рекомендують широке застосування терапії альфа-інтерферонами при вірусних нейроінфекціях, в тому числі герпесвірусного генезу [92,307].

Індуктори інтерферонів мають дуже обмежену доказову базу при герпесвірусних інфекціях, незважаючи на широке застосування в клінічній практиці [308].

На думку Л.В. Вашури, застосування імунотерапії є ефективним, її можна використовувати тільки в комплексному лікуванні ІМ, що за даними автора, дозволяє скоротити тривалість курсу терапії [92].

Увагу багатьох українських та іноземних авторів привернув лікарський засіб комплексної дії (противірусна, протигрибкова, антибактеріальна, імуномодулююча) гіпорамін [316,317]. Ефективність його застосування відмічають при різних інфекціях, в тому числі при герпесвірусних інфекціях (вірус простого герпесу ½, ВЕБ, ЦМВ, ВГЛ-6 та ін.) [318-321,324]. За даними Т. О. Крючко, С. В. Герасимова, Г. А. Белової та ін. використання гіпораміну сприяє пришвидшенню одужання від респіраторних інфекцій, в тому числі герпесвірусних, що дає обнадійливі дані про можливість його ефективного застосування також при інфекційному мононуклеозі різної етіології в дітей.

Внутрішньовенне введення імуноглобулінів може бути рекомендовано до застосування тільки у випадку активної кровотечі [309]. Застосування

імуноглобулінів, їх дозування, використання їх окремо, або в комплексі з ГКС є недостатньо вивченим та потребує подальших досліджень [310].

Найбільше запитань в лікуванні ІМ постає відносно застосування глюкокортикостероїдів (ГКС), хоча в 50-60-х роках минулого століття ці препарати застосовувалися широко і, як вважалося, ефективно [3].

Не доведена ефективність кортикостероїдів у лікуванні тонзилофарингіту при ІМ, так швидке полегшення болю в горлі (лише за 12 годин) мало зворотній ефект вже через 24, 48 та 72 години [311].

Незважаючи на повідомлення щодо можливої реактивації герпесвірусів під час застосування глюкокортикостероїдів, ці препарати в низькій або середній дозі можуть бути показані в деяких випадках герпесвірусних інфекцій, а саме - при лімфопроліферативних синдромах, враховуючи здатність стероїдів викликати апоптоз лімфоцитів, при нейроінфекціях, враховуючи їх протинабрякову дію, а також при дисемінованих інфекціях для усунення системної запальної відповіді [92,253,311].

Застосування кортикостероїдів рекомендовано тільки у випадку тяжкого перебігу інфекційного мононуклеозу з тромбоцитопенією (менше 200 клітин/мм³), гемолітичною анемією, або при обструкції дихальних шляхів [312].

Дані Кокранівських досліджень, проведених в 2012, 2015 року, 2016 роках свідчать, що доказів ефективності стероїдів для контролю симптомів при ІМ недостатньо [17,313].

У більшості випадків перебіг інфекційного мононуклеозу доброякісний і потребує тільки підтримуючої терапії. Проте, в більш важких випадках окрім госпіталізації може з'явитись необхідність в перебуванні дитини у відділенні інтенсивної терапії [239].

Висновки до розділу.

Інфекційний мононуклеоз у дітей, на сьогодні, залишається важливою медико-соціальною проблемою в педіатрії. Розповсюдженість збудників у

всьому світі, тотальна інфікованість населення (до 95%), повітряно-краплинний шлях передачі з високою сприйнятливістю населення до збудників, довготривала персистенція ГВІ в організмі людини та відсутність специфічної профілактики зумовлюють важливість подальшого дослідження.

В літературі різняться дані щодо епідеміології захворювання. Етіологію ІМ, перш за все, пов'язують із ВЕБ інфекцією. Залишаються не встановленими клінічні особливості інфекційного мононуклеозу, викликаного не тільки вірусом Епштейна-Барр, а також цитомегаловірусом, герпесвірусом 6 типу та їх асоціаціями у дітей.

Існує досить багато даних стосовно тропності ГВІ до різних клітин та тканини організму, тривалості персистенції збудників, але залежність перебігу ІМ від етіологічного чинника залишається невизначеним.

Потребують подальшого вивчення дані катамнезу дітей, які перенесли інфекційний мононуклеоз не ВЕБ етіології. Відсутні, за літературними даними, і методи прогнозування наслідків інфекційного мононуклеозу ВЕБ, ЦМВ, ВГЛ-6 та їх асоціацією в дітей.

Немає однозначної думки, щодо терапевтичного підходу в лікуванні ВЕБ інфекційного мононуклеозу в дітей, та зовсім відсутні лікувальні стратегії ІМ викликаного ЦМВ, ВГЛ-6 та асоціацією ГВІ.

Таким чином, не зважаючи на суттєву увагу дослідників з усього світу до вивчення інфекційного мононуклеозу в дітей, залишається ще багато запитань до етіології захворювання, особливостей своєчасної діагностики, важкості перебігу, сучасних методів лікування та прогнозування можливих наслідків.

РОЗДІЛ 2

ДИЗАЙН, МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Загальна характеристика досліджуваних хворих на інфекційний мононуклеоз.

Робота проводилась на базі Міської клінічної інфекційної лікарні м. Одеси впродовж 2015-2018 рр. За цей період було проаналізовано результати обстеження 410 випадків інфекційного мононуклеозу в дітей, з них 400 підтверджені лабораторно.

В умовах стаціонару, всім дітям, було проведено поглиблене клініко-лабораторне обстеження. Ретроспективно, за даними архівних матеріалів, було проаналізовано історії хвороби за період 2000-2006 рр.

Серед дітей з ІМ було 229 хлопчиків (57,3±2,57)% та 171 дівчинка (42,7±2,57)%. Вік хворих складав від 10 місяців до 12 років (Таблиця 1.).

Таблиця 1.

Розподіл хворих на ІМ за віком

Вік хворих	абс.	%
0-12 місяців	6	1,5±0,6
1-3 роки	118	29,5±2,28
4-7 років	184	46,0±2,49
7-12 років	92	23,0±2,1
Всього:	400	100

Діагноз інфекційного мононуклеозу лабораторно було підтверджено у 400 дітей (97,05±0,89)%. З них із підозрою на ІМ було госпіталізовано лише 226 дітей (56,49±2,58)%. Інших діти надходили до стаціонару з наступними попередніми діагнозами: лакунарна ангіна – у 146 (36,5±2,5)%, фолікулярна

ангіна - у (2,5±0,8)%, скарлатина – у (1,75±0,7)%, гепатит - у (1,5±0,6)%, кір та лихоманка нез'ясованої етіології у (0,5±0,35)% та у однієї дитини (0,25±0,25)% гастроентерит (Таблиця 2.).

Таблиця 2.

**Діагнози дітей з ІМ при надходженні до приймального відділення
інфекційної лікарні**

№	Попередній діагноз	абс.	%
1.	лакунарна ангіна	146	36,5±2,5
2.	фолікулярна ангіна	10	2,5±0,8
3.	Скарлатина	7	1,75±0,7
4.	Гепатит	6	1,5±0,6
5.	Кір	2	0,5±0,35
6.	лихоманка нез'ясованої етіології	2	0,5±0,35
7.	Гастроентерит	1	0,25±0,2

У більшості дітей (59,42±2,96)% спостерігався несприятливий преморбідний фон з частими ГРВІ (30,43±3,19)%, ангінами (14,49±1,04)%, гострими бронхітами (11,59±2,22)%, хронічним тонзилітом (3,38±1,25)%, хронічним аденоїдитом з аденоїдектомією у 4 дітей (1,93±0,97)% та інші. Також у (11,76±3,90)%, у віковій групі до 3-х років, спостерігався ускладнений акушерський анамнез (Рис. 1.).

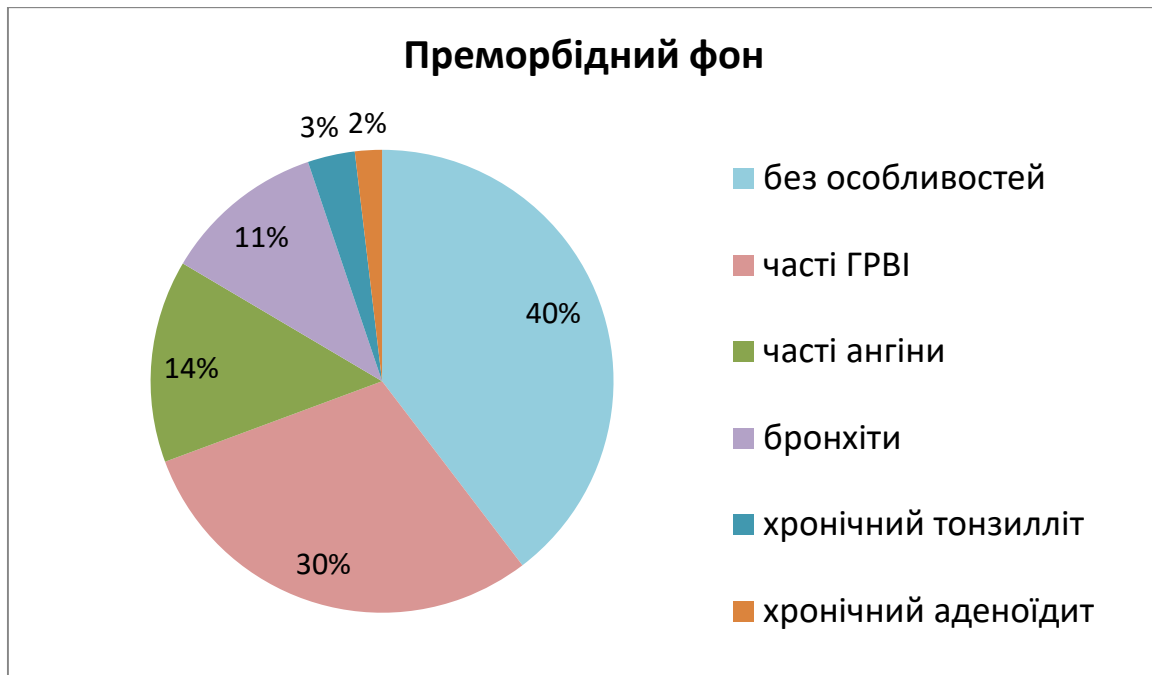


Рисунок 1. Особливості преморбідного фону дітей з ІМ

Всі діти, хворі на інфекційний мононуклеоз, отримували терапію згідно Клінічних рекомендацій (протоколів) та Наказу МОЗ України № 354 від 09.07.2004 р. та сучасних протоколів [239,263,313].

Із загальної групи обстежених (400 дітей) було відібрано 100 дітей віком від 3 до 12 років (хлопчики та дівчатка порівну), в яких підтверджено діагноз інфекційного мононуклеозу за допомогою імуноферментного аналізу та полімеразної ланцюгової реакції, з типовим та неускладненим перебігом хвороби.

Дизайн: відкрите дослідження. Цим дітям в комплексі терапії згідно протоколу №13 наказу МОЗ України від 09.07.2004 № 354 "Протокол діагностики та лікування інфекційного мононуклеозу у дітей" було включено медичний препарат, що підлягає дослідженню – гіпорамін (торговельна назва "Еребра").

Всі дослідні групи формувалися з урахуванням вікових особливостей організму хворих та особливостей перебігу захворювання.

З числа досліджених були відібрані наступні дослідні групи:

1. дослідна група №1 – діти, що перенесли клінічний інфекційний мононуклеоз, та схема лікування яких була виключно традиційною (40 дітей);
2. дослідна група №2 – діти, що перенесли клінічний інфекційний мононуклеоз, та в схему лікування яких було введено медичний препарат гіпорамін (Еребра) (60 дітей);

Критерії включення: інфекційний мононуклеоз середньої важкості, вік від 3-х до 12-ти років, можливість спостереження за станом дитини в динаміці, підписана батьками/опікунами інформована згода на участь в дослідженні.

Критерії виключення: важкий перебіг інфекційного мононуклеозу, вік молодше 3-х років та старше 13-ти, не герпесвірусна коінфекція (кір, грип, вірусні гепатити, ВІЛ та ін.), наявність супутньої хронічної патології, вроджені вади, аутоімунні захворювання, імунодефіцитні стани (вроджені або набуті).

Визначення стану дітей, що хворіли на інфекційний мононуклеоз, проводилося через 14 днів та 1 місяць після клінічного одужання.

Ефективність використання медичного препарату гіпораміну (Еребри) оцінювалося за даними дослідної групи №2 у порівнянні з групою №1.

Поряд з тим, задля перевірки ефективності критеріїв визначення тяжкого перебігу ІМ різної етіології та обґрунтування призначення ГКС згідно протоколу №13 Наказу МОЗ України 354 від 07.09.2004 ми застосовували розроблену нами математичну модель (Розділ 6).

1. дослідна група А - діти, що хворіють інфекційним мононуклеозом ВЕБ, ЦМВ, ВГЛ-6 або МІКСТ етіології, отримали в результаті розрахунку за математичною моделлю 30 і більше балів та в схему їх лікування було введено преднізолон (3-5 мг/кг) (88 дітей).

2. дослідна група Б - діти, що хворіють інфекційним мононуклеозом ВЕБ, ЦМВ, ВГЛ-6 або МІКСТ етіології, з тяжким перебігом ІМ визначеним імперично, схема лікування яких не виключала застосування ГКС (40 дітей).

Критерії включення: інфекційний мононуклеоз, тяжкий перебіг, вік молодше 12-ти років, можливість спостереження за станом дитини в динаміці, підписана батьками/опікунами інформована згода на участь в дослідженні.

Критерії виключення: легкий та середньо тяжкий перебіг інфекційного мононуклеозу, вік старше 13-ти, не герпесвірусна коінфекція (кір, грип, вірусні гепатити, ВІЛ та ін.), наявність супутньої хронічної патології, вроджені вади, аутоімунні захворювання, імунодефіцитні стани (вроджені або набуті).

Дітям дослідної групи А застосовували преднізолон внутрішньовенно в терапевтичній дозі (3-5 мг/кг двічі на день, вранці о 10:00 2/3 добової дози та ввечері о 18:00–1/3) до досягання покращення загального стану дитини до середньої тяжкості з подальшим зниженням дози на 25% в день.. Застосовували преднізолон протягом 7-10 діб.

Визначення динаміки стану дітей дослідної групи А проводилось щоденно протягом всього періоду лікування в стаціонарі. Динаміка стану дітей групи Б визначалася ретроспективно (аналіз архівних даних історій хвороб).

Ефективність використання глюкокортикостероїдів у дітей з тяжким перебігом ІМ оцінювалося за даними дослідної групи А у порівнянні з групою Б.

2.2. Клінічні, параклінічні та лабораторно-інструментальні методи досліджень

Для всебічного обстеження хворих на інфекційний мононуклеоз використані клінічні, параклінічні та вірусологічні методи дослідження. Клінічні рутинні методи включали: опитування, огляд, перкусію,

пальпацію, аускультацию. Параклінічні дослідження передбачали проведення, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, нирок та лімфатичних вузлів; електрокардіографію; за необхідності рентгенографію органів грудної клітки, ехокардіографію.

Лабораторні методи дослідження: загальний аналіз сечі; загальний аналіз крові з підрахунком тромбоцитів у сироватці крові та з визначенням кількості атипичних мононуклеарів; визначення рівня глюкози в капілярній крові; біохімічний аналіз крові з дослідженням функції печінки (загальний білірубін та його фракції; активність АЛТ, АСТ; тимолова проба), амілаза крові, ревмопроби (С-реактивний білок, серомукоїд, сіалові кислоти, ревмофактор, АСЛ-О).

Суб'єктивні, об'єктивні дані та результати додаткових досліджень були зареєстровані в спеціально розробленій реєстраційній картці.

Вірусологічні методи досліджень

Для верифікації діагнозу використовували імуноферментний аналіз з визначенням титрів специфічних IgM та IgG, їх авідності, до герпесвірусів 4-го, 5-го та 6-го типів у крові.

Виявляли профіль антитіл до вірусу Епштейн-Барр: IgM до капсидного антигену (VCA), IgG до раннього антигену (EA), а також IgG до ядерного антигену (NA) з використанням тест систем: «Vitrotest EBV VCA-IgM», «Vitrotest EBNA-IgG», «ВЕБ-ЕА-IgG-МБА» (виробництва «Рамінтек», Україна).

При ВЕБ-інфекції фазу активної реплікації вірусу визначали при виявленні IgM анти VCA та/або IgG анти EA, процес реактивації інфекції - при наявності IgG анти VCA та IgG анти NA.

Для виявлення IgM та IgG до цитомегаловірусу нами використовувались тест системи: «DIA®-CMV-IgM», «DIA®-CMV-IgG», «DIA®-CMV-IgG-av» (виробництва «НВК ДІАПРОФ-МЕД», Україна).

Фазу активної реплікації цитомегаловірусної інфекції визначали за наявністю специфічних IgM та (або) н/а IgG, процес реактивації інфекції - за наявністю IgM на фоні в/а IgG.

Для виявлення IgG до герпесвірусу людини 6-го типу нами використовувались тест системи: «®-HHV6-IgG», «®-HHV6-IgG-av» (виробництва «Текан», Вектор Бест).

Активну ВГЛ-6 інфекцію вважали при виявленні IgG до ВГЛ-6 (двічі позитивний результат з 4-кратним підвищенням титру антитіл), або відсутності IgG до ВГЛ-6 та позитивному ПЛР.

МІКСТ етіологія захворювання визначалась при одночасному виявленні активного перебігу двох або трьох герпесвірусних збудників, а саме ВЕБ, ЦМВ та ВГЛ-6.

Забір крові для дослідження проводиться згідно стандартній процедурі забору крові з вени натщесерце у вакуумну систему “Venoject” з EDTA (бузкові кришечки з 6% розчином EDTA) з відповідними заходами безпеки. Закриту кришкою пробірку декілька разів перевертають для перемішування з антикоагулянтном. Забір крові виконувався як шприцевим методом, так і вакуумним, з використанням системи забору венозної крові “S-MONOVETTE” (вакуумний шприц-контейнер). Транспортування здійснюється в термоконтейнері з охолоджуючими елементами. Свіжі зразки можуть зберігатись при кімнатній температурі не довше 30 хв., і при температурі 2 – 8°C до трьох діб. Допускається більш тривале зберігання зразків замороженими при температурі від -20 до -70°C. Зразки можуть підлягати однократному заморожуванню/відтаюванню, бо повторне заморожування/відтавання призводить до невірних результатів.

Для виявлення ДНК збудників ІМ в крові використовувався молекулярний метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Забір матеріалу (венозної крові з ліктьової вени) для ПЛР

Підготовка пацієнтів перед проведенням дослідження проводилась за стандартними правилами і включала:

Виявлення та кількісне визначення ДНК цитомегаловірусу людини в крові проводили методом полімеразної ланцюгової реакції з гібридизаційно-флуоресцентною детекцією продуктів ампліфікації в режимі “реального часу”. Ампліфікатор Rotor-Gene 6000 (Corbett Research, Австралія). Тест система ТС-АмплиСенс (Росія). Референтне значення: Не виявлено / Виявлено в кількості.

Розрахунок концентрації для цільної крові, лейкоцитів крові проводився в логарифмах копій ДНК ЦМВ в перерахунку на стандартну кількість клітин (\lg копій ДНК ЦМВ/10*5 клітин) за формулою.

Виявлення вірусу Епштейна-Барр в крові методом ПЛР (кількісне визначення) проводилось детектуючим ампліфікатором в режимі “реального часу” Rotor-Gene 6000 (Corbett Research, Австралія), тест система АмплиСенс (Росія). Референтне значення: не виявлено / виявлено.

Аналітична чутливість тест системи: 400 копій/мл. Специфічність методу 95%.

Виявлення в крові вірусу герпесу людини 6-го типу методом ПЛР (кількісне визначення) проводилось детектуючим ампліфікатором в режимі “реального часу” Rotor-Gene 6000 (Corbett Research, Австралія), тест система АмплиСенс (Росія). Референтне значення: “Не виявлено”.

Для транспортування використовувався вакутайнер з середовищем Ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA).

2.3. Статистична обробка результатів

Для статистичного аналізу використано метод випадкового відбору хворих, що забезпечило репрезентативність вибірки. Дослідження носило проспективний характер з вказанням середніх величин та стандартної похибки середнього ($M \pm m$). При статистичній обробці даних враховувалися тип розподілу показників, потужність використаних критеріїв, з визначенням необхідного числа спостережень.

Після перевірки вибірчих сукупностей за допомогою критерію Шапіро-Уїлка та порівняння дисперсій за допомогою критерію Фішера при дотриманні умови гомоскедастичності вибірки застосовували непарний критерій Стюдента. Нульова гіпотеза спростовувалася при $p < 0,05$.

Порівняння долей проводилось за допомогою критерію χ^2 . Розраховувався коефіцієнт кореляції r . Оцінка достовірності відмінностей проводилася за t-критерієм (Ст'юдента).

В дослідженні наведені коефіцієнти регресії в експоненціальній формі, які визначаються як відношення ризиків (BP), їх довірчі інтервали. Відношення ризиків, яке дорівнює одиниці, означає відсутність ризику. При $BP > 1$ маємо підвищений ризик та знижений ризик при $BP < 1$. Довірчі інтервали будувались для довірчої імовірності $p = 95\%$.

Аналіз результатів дослідження здійснювався з використанням параметричних та непараметричних методів і використанням програм «Microsoft Excel», та пакета прикладних програм Statistica 13.0 (StatSoft Inc.), на персональному комп'ютері. Аналіз даних виконували з допомогою «Deductor Studio» (Base Group Labs). Для оцінки достовірності порівняння частин загальної сукупності використовувався z-критерій.

2.4. Етичні аспекти

Дослідження проводилось тільки після роз'яснення ролі пацієнта в дослідженні, всіх етапів взаємодії з дитиною, можливих наслідків та підписання батьками/опікунами інформованої згоди. Пацієнт міг добровільно завершити свою участь в дослідженні в будь-який момент.

Кожного пацієнта та кожного з батьків/опікунів, ще до початку обстеження та лікування, було поінформовано в доступній формі: про мету дослідження, методи дослідження, про потенційні користь і можливий дискомфорт при проведенні діагностики. Батьки/опікуни всіх пацієнтів розуміли, що згода дається ними добровільно; згода не може бути одержана примусово; дитина може вийти з дослідження у будь-який час і що вихід з

дослідження не вплине на подальше медичне обслуговування. Уся вищевказана інформація надавалась у вигляді «Поінформованої згоди», яку після ознайомлення особисто підписували батьки/опікуни дітей-пацієнтів.

РОЗДІЛ 3

ЕПІДЕМІОЛОГІЯ ІНФЕКЦІЙНОГО МОНОНУКЛЕОЗУ В ДІТЕЙ

Випадки інфекційного мононуклеозу в дітей реєстрували протягом всього року. При оцінці захворюваності за 5-ти річний період спостереження (Рис 3.1.) було виявлено, що в літні місяці кількість хворих на ІМ дітей коливалась від 2,29% до 8,39%, а восени та взимку сягала від 9,5% до 16,43%.

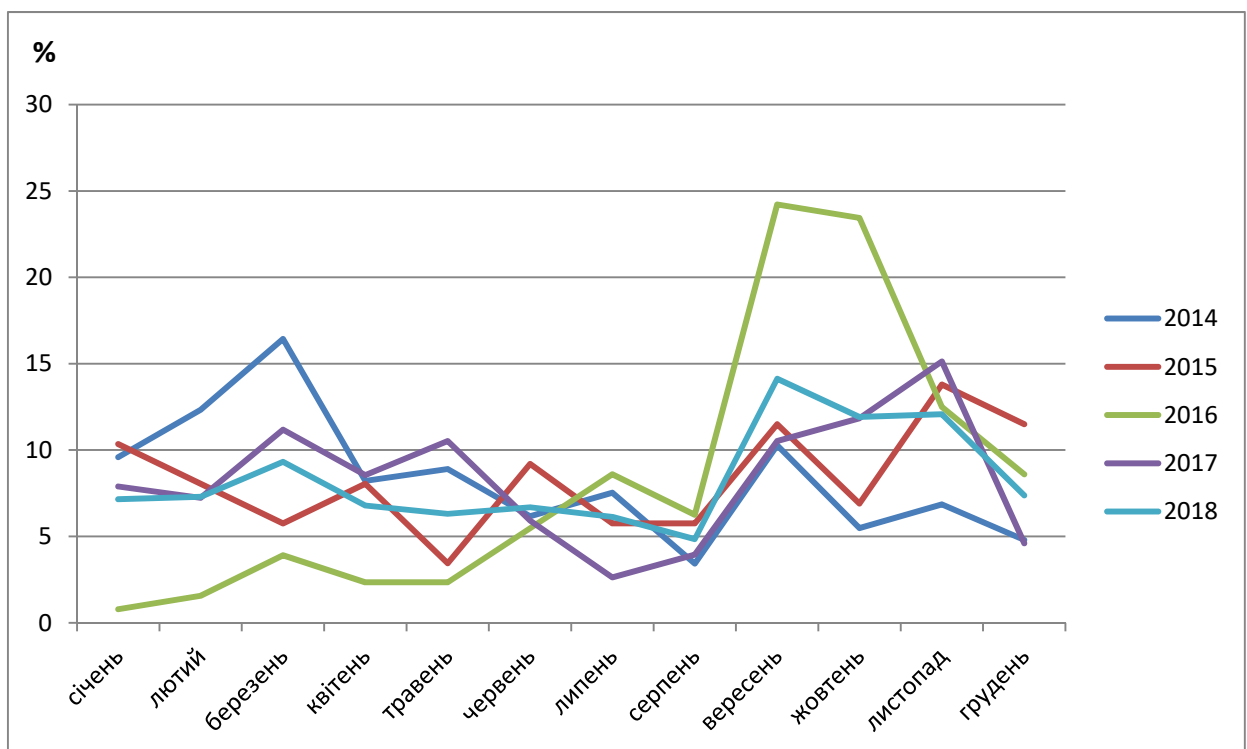


Рисунок 3.1. Кількість випадків інфекційного мононуклеозу протягом 5 р. на Одещині

Таким чином випадки інфекційного мононуклеозу спостерігаються протягом всього року, з підйомом частоти захворювання в осінньо-зимовий (холодний період року).

Кількість хлопчиків з інфекційним мононуклеозом переважала над кількістю дівчат, $(57,3 \pm 2,57)\%$ та $(42,7 \pm 2,57)\%$ відповідно (Таблиця 3.1.).

Таблиця 3.1.

Вікові особливості дітей, хворих на ІМ

Діти	до 1-го року		1-3 роки		4-7 років		7-12 років	
	n	%	n	%	n	%	n	%
хлопчики	4	66,6±27,2	61	52,3±6,19*	112	61,5±4,77	68	74,3±7,38
дівчата	2	33,4±27,2	57	47,7±6,19	72	38,5±4,77	24	25,7±7,38*
всього	6	1,5±0,6**	118	29,5±2,28**	184	46±2,49**	92	23±2,1**

Примітка: *- відмінності достовірні між віковими групами 1-3 роки та 7-12 років, $p < 0,05$

** -виявлені відмінності між даними групами статистично достовірні, $p < 0,05$

Так кількість хлопчиків переважала над кількістю дівчат у всіх вікових групах із статистичною достовірністю у віковій групі 1-3 роки та 7-12 років, $p < 0,05$.

Серед обстежених 400 дітей з інфекційним мононуклеозом до 1-го року було – 6 (1,5±0,6)%, у віці від 1-го до 3-х років – 118 (29,5±2,28) %, від 4-х до 7-ми років – 184 (46,0±2,49)% та старших 7-ми років – 92 (23,0±2,1)% (Рисунок 3.2.).

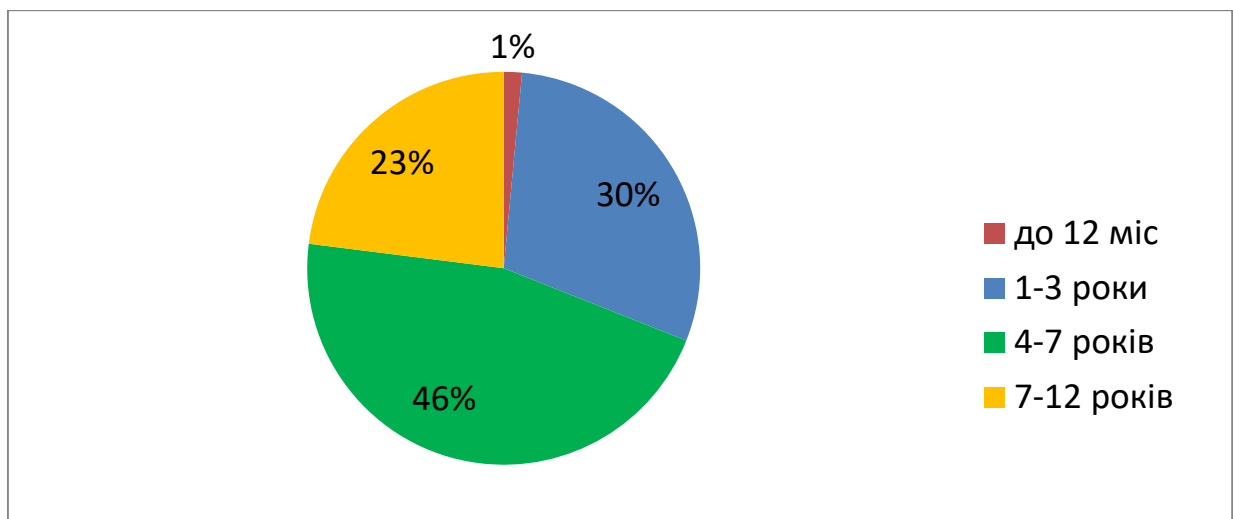


Рисунок 3.2. Вікова структура дітей з інфекційним мононуклеозом

Таким чином, ІМ частіше зтраплявся серед дітей молодшого та дошкільного віку (308 дітей (77,0±2,1)%), і в край мало серед дітей першого року життя, $p < 0,05$.

Загальна структура інфекційного мононуклеозу в залежності від етіологічного чинника виглядає приблизно однаково як серед хлопчиків так і дівчат (Таблиця 3.2.).

Таблиця 3.2.

Особливості етіології ІМ у дітей в залежності від статі

Діти	ВЕБ		ЦМВ		ВГЛ-6		МІКСТ	
	n	%	n	%	n	%	n	%
хлопчики	78	57,4±4,24	24	64,9±7,85	7	66,7±13,6	120	55,8±3,38
дівчата	58	42,6±4,24	13	35,1±7,85	5	33,3±13,6	95	44,2±3,38
всього	136		37		12		215	

Серед хлопчиків в 57,7%±5,59 випадків етіологією ІМ був ВЕБ, в 63,2%±12,47 - ЦМВ та у 60,8%±4,95 - мікст-інфекція. В той же час, серед дівчат ВЕБ інфекція зустрічалась в 42,3%±5,59, ЦМВ – в 46,8%±12,47та мікст-інфекція в 39,2%±4,95 випадків. Таким чином, кількість хлопчиків переважає кількість дівчат на 15-16% незалежно від етіологічного чинника захворювання.

Збудник інфекційного мононуклеозу було встановлено в усіх 400 дітей хворих інфекційним мононуклеозом (Рисунок 3.3.).



Рисунок 3.3. Вікова структура дітей з інфекційним мононуклеозом

Серед них вірус Епштейна-Барр був причиною захворювання в 136 (34,0±2,37)%, цитомегаловірус – в 37 (9,25±1,45)%, герпесвірус людини 6-го типу – в 12 (3,0±0,85)% та МІКСТ – в 215 (53,75±2,49)% дітей.

Оцінка етіологічної структури МІКСТ інфекційного мононуклеозу в дітей виявила, що збудниками виступає різне поєднання герпесвірусів 4,5 та 6-го типів (Рисунок 3.4.).

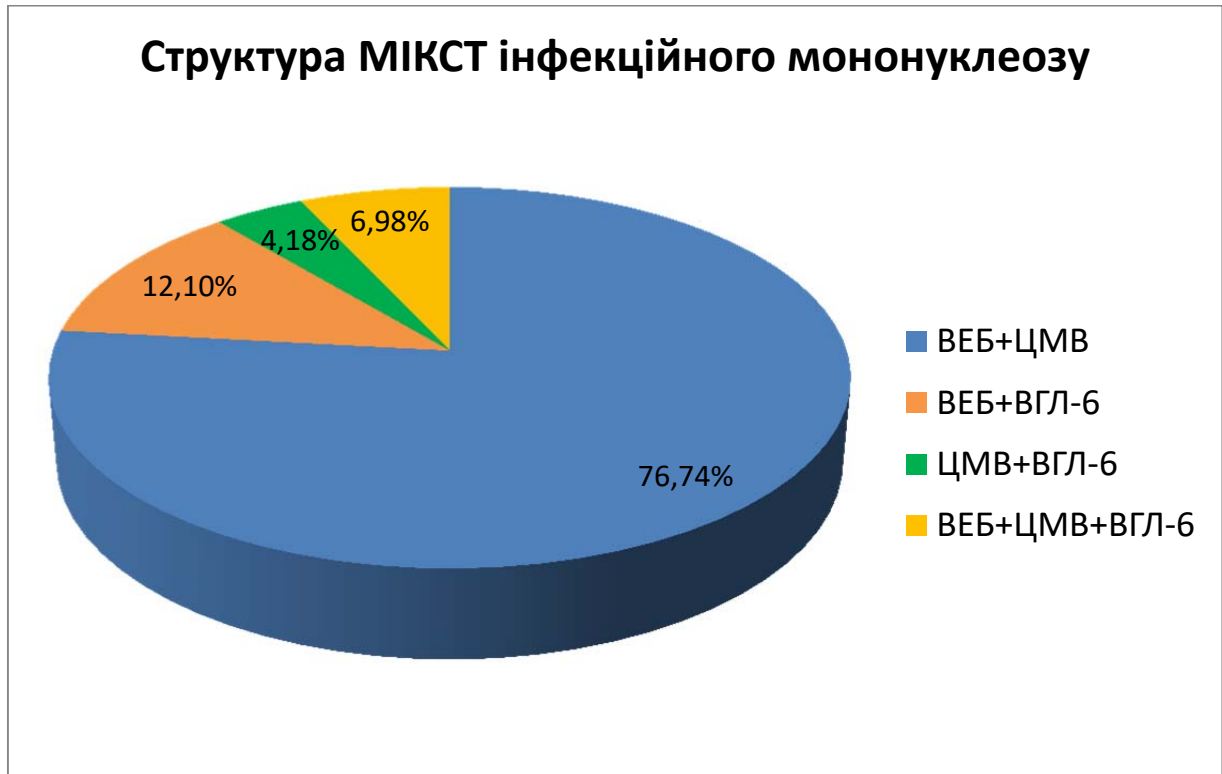


Рисунок 3.4. Етіологічна структура МІКСТ інфекційного мононуклеозу

Так, найбільш часто у (76,74±3,06)% спостерігалось одночасне інфікування вірусом Епштейна-Барр та ЦМВ. Водночас, коінфекція герпесвірусу 6-го типу з ВЕБ або ЦМВ спостерігалась лише у (12,1±2,22)% та (4,18±1,36)% відповідно. А інфекційний мононуклеоз з одночасним активним перебігом трьох збудників (ВЕБ, ЦМВ та ВГЛ-6) спостерігався тільки у (6,98±1,73)% випадків.

При порівнянні вікової структури інфекційного мононуклеозу в дітей із етіологічною структурою було виявлено, що в різних вікових групах етіологією захворювання виступають різні чинники (Рисунок 3.5.)

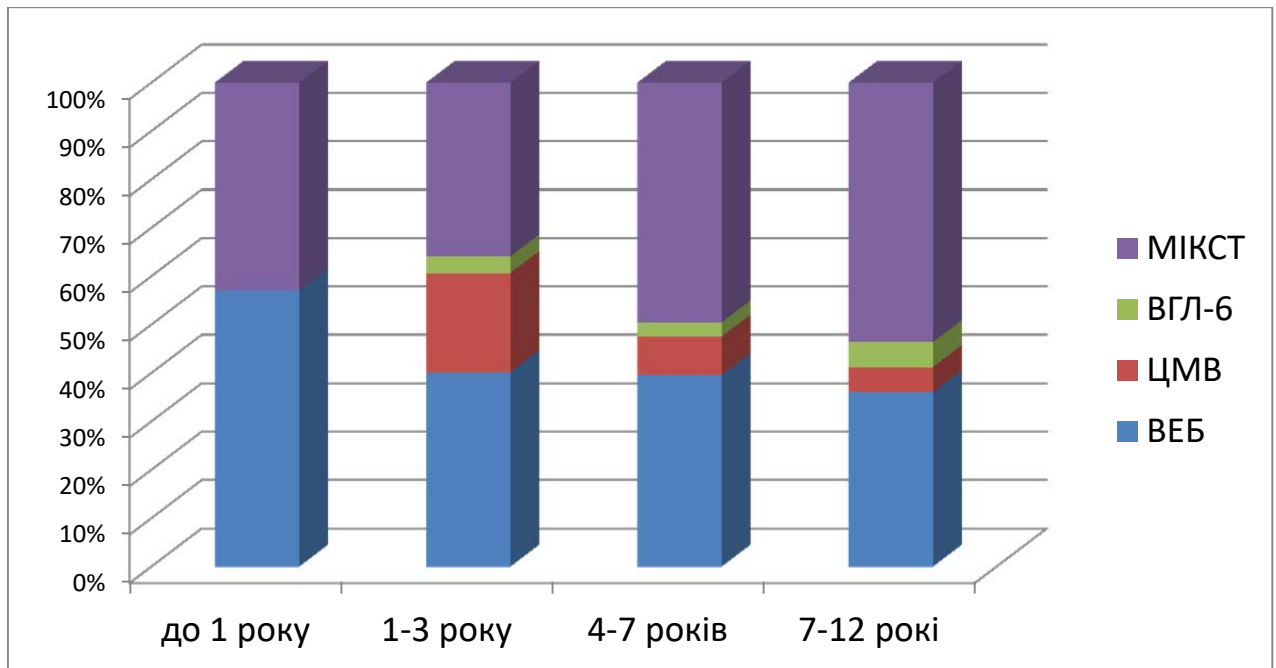


Рисунок 3.5. Вікова структура дітей з ІМ в залежності від збудника

Виявлено, що ВЕБ виступав етіологічним чинником інфекційного мононуклеозу в більшості дітей у віці до 1-го року та від 1-3 років (53% та 47% відповідно). Водночас ізольовано ЦМВ найчастіше мав місце у віковій групі дітей з ІМ 1-3 роки (24%) в порівнянні з віковими групами 4-7 та 7-12 років (8% та 5% відповідно) та був відсутній в дітей до 1-го року. ВГЛ-6 також не був причиною ІМ в дітей молодше 12 міс., в той же час в інших вікових групах збудник траплявся з однаковою частотою (4%, 3% та 5% дітей). МІКСТ інфекція визначалась майже в половині випадків ІМ дітей до 1-го року та 1-3 роки (40% та 42% відповідно) та переважала у віковій групі 7-12 років (52%), $p < 0,05$.

Висновки до розділу.

Таким чином, інфекційний мононуклеоз у дітей виявляється протягом всього року з різною частотою в залежності від пори року. Так, в літній період, кількість випадків була найнижчою (від 2,29% до 8,39%), а в осінньо-зимовий період найвищою (від 9,5% до 16,43%).

Гендерний розподіл, хворих на інфекційний мононуклеоз дітей, виявив переважання кількості хлопчиків в усіх вікових групах, не залежно від

етіологічного чинника, над кількістю дівчат ($57,3 \pm 2,57$)% та ($42,7 \pm 2,57$)% відповідно, $p < 0,05$.

Віковий розподіл дітей з інфекційним мононуклеозом показав, що найбільш часто хворіють діти від 4-х до 7-ми років ($46,0 \pm 2,49$)% та діти від 1-го до 3-х років ($29,5 \pm 2,28$)%. Водночас, очікуваним стало, що частка дітей перших 12 місяців після народження становила всього ($1,5 \pm 0,6$)%.

Більшість випадків інфекційного мононуклеозу в усіх вікових групах була викликана МІКСТ-інфекцією ($53,75 \pm 2,49$)% та вірусом Епштейна-Барр ($34 \pm 2,37$)%. ЦМВ та ВГЛ-6 були збудниками захворювання лише в ($9,25 \pm 1,45$)% та ($3 \pm 0,85$)% відповідно в усіх вікових групах дітей старше 12 місяців.

Основні результати даного розділу висвітлено в наступних публікаціях: [326-329].

РОЗДІЛ 4

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНИХ ПРОЯВІВ ІМ В ДІТЕЙ

4.1. Інфекційний моноклеоз ВГЛ-6 етіології

У 8 дітей (66,67±13,6)% з інфекційним моноклеозом ВГЛ-6 етіології початок був гострим з проявами лихоманки, інтоксикації та основних симптомів інфекційного моноклеозу. Загальний стан як середньої тяжкості був розцінений у 8 (66,67±13,6)% хворих та як тяжкий – у 4 (33,3±13,6)%.

Зберігала свої типові риси клінічна картина ВГЛ-6 інфекційного моноклеозу в дітей, у вигляді лихоманки, фаринготонзиліту, полілімфаденопатії, гепато- та спленомегаїї (Таблиця 4.1.1).

Таблиця 4.1.1

Основні клінічні прояви інфекційного моноклеозу ВГЛ-6 етіології

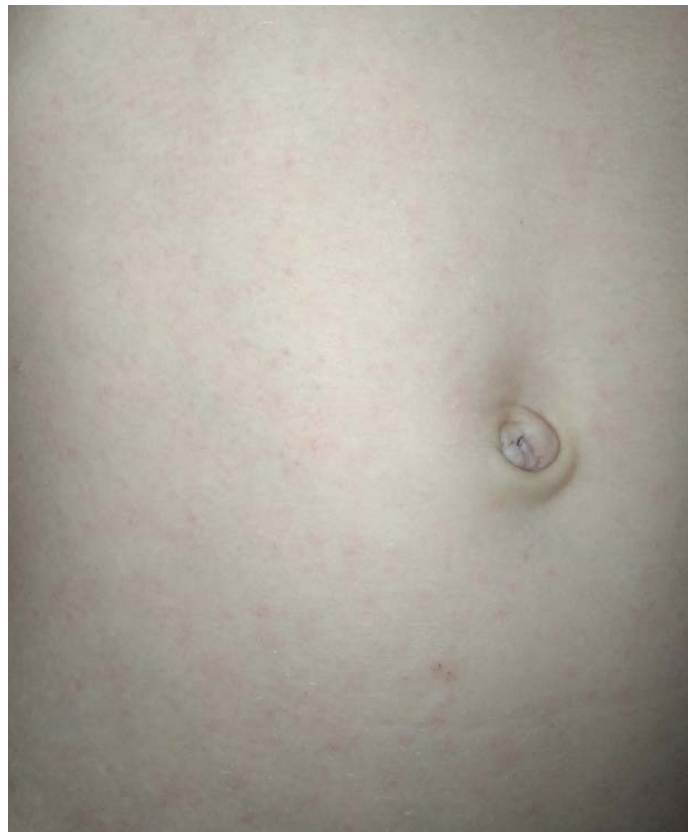
Клінічна ознака	ВГЛ-6	Тяжкий перебіг	Дівчатка	Хлопчики
	%	%	%	%
Гострий початок	66,67±13,6	75±21,6	60±21,9	71,4±17,1
Інтоксикація	66,67±13,6	100	60±21,9	57,1±18,7
Лихоманка	100	100	100	100
Хропає дихання	50±14,43	100	40±21,9	57,1±18,7
Пастозність обличчя	25,0±12,5	75±21,6	40±21,9	14,3±13,2
Висип	33,3±13,6	50±25,5	40±21,9	28,6±17,1
Лакунарний тонзиліт	16,7±15,2	50±25,5	20±17,9	14,3±13,2
Фарингіт без тонзиліту	66,67±13,6	50±25,5	80±17,9	57,1±18,7
Лімфаденопатія	100	100	100	100
Гепатомегалія	33,3±13,6	50±25,5	40±21,9	28,6±17,1
Спленомегаїї	25,0±12,5	50±25,5	40±21,9	14,3±13,2

ВГЛ-6 мононуклеоз супроводжувався лихоманкою у 12 дітей (100%), з них субфебрильною в 2 дітей (16,7±15,2)%, фебрильною – в 4 (33,3±13,6)% та високою в 6 (50±14,43)%. Тривалість лихоманки коливалась від 3-х до 12-ти днів, в середньому 5,23±2,17 днів. Так тривалість лихоманки протягом 3-х діб спостерігалось у (33,3±13,6)% дітей, 7-ми діб – у (16,7±15,2)% та у (50±14,43)% до 10 днів.

Пастозність повік та обличчя спостерігалось лише у 3 (25,0±12,5)% дітей з ВГЛ-6 інфекційним мононуклеозом, а зміни шкіри у вигляді блідості, «синьова» під очима та акроціаноза спостерігались у 10 дітей (83,3±15,2)%.

Жовтяничності шкірних покривів та видимих слизових в жодної дитини, яка перебувала під нашим спостереженням, не відмічалось.

Висипка зустрічалась тільки в 4-х дітей (33,3±13,6)% з ІМ, викликаним ВГЛ-6 (Малюнок 4.1.1.).



Малюнок 4.1.1 Висип при ВГЛ-6 інфекційному мононуклеозі (хлопчик 7 р.)

У всіх хворих дітей з ВГЛ-6 мононуклеозом було виявлено збільшення лімфатичних вузлів, з них: полілімфаденопатія спостерігалась лише у

(16,7±15,2)% дітей, а в (83,3±15,2)% випадків відмічалось ізольоване збільшення підщелепної, передньошийної та/або задньошийної груп лімфовузлів.

З перших днів захворювання у 10 дітей спостерігалось збільшення носоглоткових мигдаликів із утрудненням носового дихання (83,3±15,2)%, а у 6 дітей (50±14,43)% супроводжувалось «храпом».

У більшості дітей з інфекційним мононуклеозом ВГЛ-6 етіології спостерігались ознаки фарингіту (66,67±13,6)%, (Рис 4.1.1.). В той же час, лише в 2 дітей (16,7±15,2)% виявлені прояви тонзиліту з нашаруваннями та в 2 (16,7±15,2)% ознаки фолікулярного тонзиліту.



Рисунок 4.1.1. Ураження ротоглотки при ІМ ВГЛ-6 етіології

Збільшенням печінки супроводжувався перебіг інфекційного мононуклеозу в 4-х (33,3±13,6)%, а селезінки в 3-х (25,0±12,5)% хворих.

Таким чином, основними клінічними проявами інфекційного мононуклеозу ВГЛ-6 етіології є висока лихоманка (50%) тривалістю, до 14-ти діб (50%), екзантема (33,3%), тяжкий перебіг захворювання (33,3%), але з

фарингітом без тонзиліту (66,6%) та рідко збільшення печінки (33,3%) і селезінки (25,0%).

4.2. Інфекційний мононуклеоз ВЕБ етіології

Початок ІМ, викликаного вірусом Епштейна-Барр у 108 дітей (79,5±4,6)% був гострим з лихоманкою, інтоксикацією, та виникненням основних симптомів інфекційного мононуклеозу. Загальна стан хворих, у більшості випадків (81,7±3,32)% був розцінений як середньої тяжкості та тяжкий – у (18,3±3,32)%.

Клінічна картина ВЕБ інфекційного мононуклеозу в дітей у більшості випадків зберігала свої типові риси, такі як: лихоманка, тонзиліт, полілімфаденопатія, гепато- та спленомегалія (Таблиця 4.2.1).

Таблиця 4.2.1

Основні клінічні прояви інфекційного мононуклеозу ВЕБ етіології

Клінічна ознака	ВЕБ		Тяжкий перебіг		Дівчатка	Хлопчики
	(n=136)		(n=25)		(n=58)	(n=78)
	абс.	%	абс.	%	%	%
1	2	3	4	5	6	7
Гострий початок	108	79,5±4,6	15	60,0±9,8	75,9±5,62	82,1±4,34*
Інтоксикація	96	70,5±4,03	25	100*	68,9±6,08	71,8±5,09
Лихоманка	133	97,6±1,35	25	100	98,3±1,69	97,4±1,8
Хропяще дихання	58	42,3±5,58	17	68,0±9,3	41,4±6,47	43,6±5,61
Пастозність обличчя	59	42,6±4,2	22	88,0±6,5*	41,4±6,47	44,9±5,63
Висип	15	11,0±2,68	8	32,0±9,3	10,3±3,99	11,5±3,61
Лакунарний тонзиліт	116	85,8±3,09	22	88,0±6,5	82,7±4,97	87,2±3,78
Фарингіт без тонзиліту	9	6,46±2,78	-	-	6,89±3,32	6,41±2,77

Продовження таблиці

1	2	3	4	5	6	7
Полілімфаденопатія	136	100	25	100	100	100
Гепатомегалія	120	88,23±2,76	24	96,0±3,9	86,2±4,53	89,7±3,44
Спленомегалія	88	63,8±4,2	21	87,5±6,6*	60,3±6,42	67,9±5,28

*Примітка – виявлені розбіжності між даними групами статистично значимі ($p < 0,05$).

У всіх дітей з ІМ ВЕБ етіології спостерігались ознаки інтоксикації у вигляді млявості, слабкості, підвищеної стомлюваності.

Лихоманкою супроводжувався перебіг захворювання у 133 дітей (97,6±1,35)%, з них субфебрильною у 51 дитини (37,5±5,48)%, фебрильною – у 55 (40,6±5,56)% та високою у 21 (15,4±4,08)%. Тривалість лихоманки коливалась від 1-го до 14-ти днів, в середньому 5,76±3,2 днів. Так тривалість лихоманки менше 3-х діб спостерігалось у (22,8±3,59)% дітей, до 7-ми діб – у (61,03±4,2)% та довше тижня – у (16,2±3,15)%.

Пастозність повік та обличчя спостерігалось у 59 (42,6±4,2)% дітей з інфекційним мононуклеозом викликаним ВЕБ інфекцією. Зміни шкіри у вигляді блідості, «синціва» під очима та акроціаноза спостерігались у всіх обстежених дітей.

Жовтяничність шкірних покривів спостерігалась у 3 (2,2±1,27)% дітей з інфекційним мононуклеозом ВЕБ етіології.

Рідка блідо-рожева плямисто-папульозна висипка траплялась тільки у 15 дітей (11,0±2,68)% з ІМ, викликаним ВЕБ (Малюнок 4.2.1.А.). Короподібна висипка на всій поверхні тіла, з тенденцією до злиття, як правило, з'являлась на 4–5-й день від початку антибіотикотерапії та зберігалась до 6–8-ми діб (Малюнок 4.2.1.Б.).



А.



Б.

Малюнок 4.2.1. Висип при інфекційному мононуклеозі ВЕБ етіології

А. Типовий висип у дівчинки 9-ти р.; Б. Антибіотик асоційований висип у хлопчика 7-ми р.

Збільшення лімфатичних вузлів виявлялося у всіх хворих з інфекційним мононуклеозом ВЕБ етіології, з них: полілімфаденопатія спостерігалась лише у $(25,65 \pm 4,94)\%$ дітей, а у $(74,35 \pm 4,94)\%$ випадків було ізольоване збільшення лімфовузлів підщелепної, передньошийної та/або задньошийної груп (Малюнок 4.2.2.).



Малюнок 4.2.2. Збільшені лімфовузли у дитини з ІМ ВЕБ етіології

З перших днів захворювання у дітей спостерігалось збільшення носоглоткових мигдаликів із утрудненим носовим диханням ($72,05 \pm 3,84$)%, а у ($37,97 \pm 2,39$)% дихання супроводжувалось «храпом». Повна відсутність носового дихання траплялась у ($20,05 \pm 1,97$)% випадків. Храпяще дихання супроводжувало перебіг ІМ ВЕБ етіології у ($42,3 \pm 5,58$)% випадків.

У більшості дітей з інфекційним мононуклеозом ВЕБ етіології спостерігалися ознаки гострого тонзиліту з нашаруваннями ($85,8 \pm 3,09$)%. Водночас, у 10 дітей ($3,84 \pm 2,17$)% спостерігалися прояви фолікулярного тонзиліту, в інших 10 дітей – катарального тонзиліту та у 9 ($6,46 \pm 2,78$)% тільки ознаки фарингіту (Рис 4.2.1.).

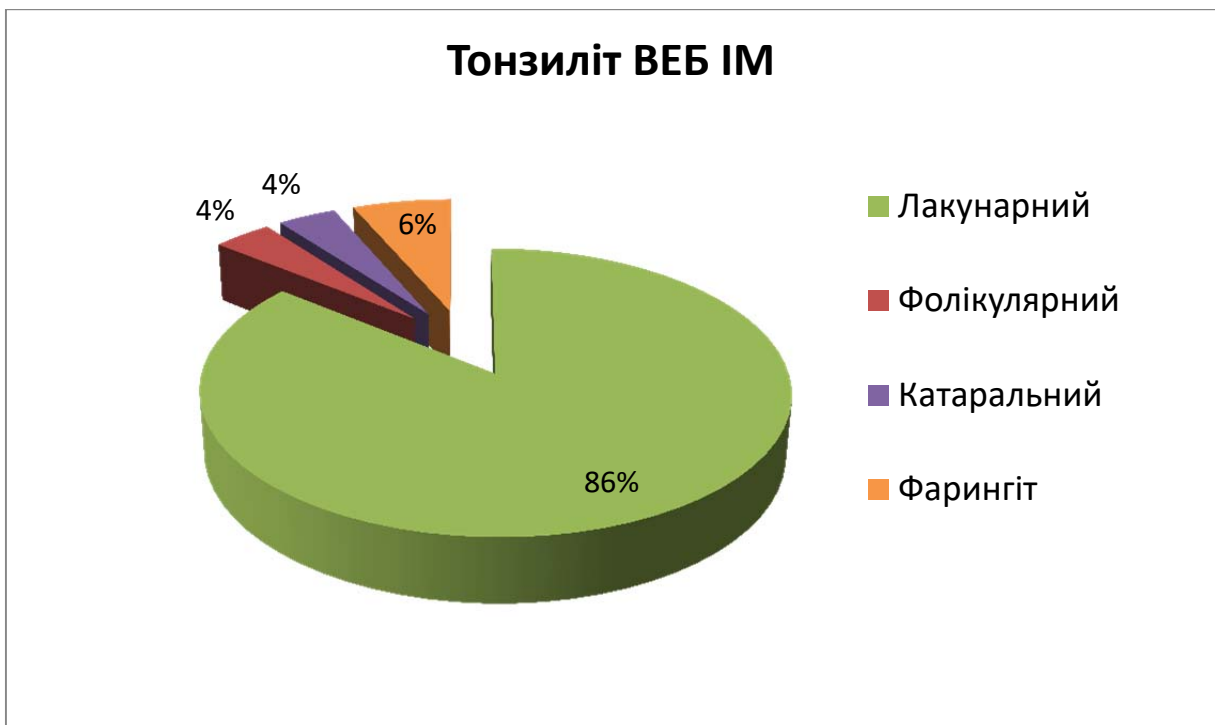


Рисунок 4.2.1. Ураження ротоглотки при ІМ ВЕБ етіології

Збільшенням печінки супроводжувався перебіг інфекційного мононуклеозу у 120 ($88,23 \pm 2,76$)%, а селезінки у 88 ($63,8 \pm 4,2$)% хворих.

Таким чином, найбільш типові прояви перебігу інфекційного мононуклеозу ВЕБ етіології є гострий початок ($79,5\%$), інтоксикація ($70,5\%$), фебрильна ($40,6\%$) лихоманка, яка триває до 7-ми днів ($61,03\%$), лакунарний тонзиліт ($85,8\%$), збільшення печінки ($88,2\%$) та селезінки

(63,8%), відносно рідко хропящим диханням (42,3%), пастозністю обличчя (42,6%) з середньотяжким перебігом (81,7%).

4.3. Інфекційний мононуклеоз ЦМВ етіології

У 33 дітей (89,9±7,0)% з інфекційним мононуклеозом цитомегаловірусної етіології початок був гострим з проявами лихоманки, інтоксикації та основних симптомів інфекційного мононуклеозу. Загальний стан як середньої тяжкості був розцінений у 26 (70,2±7,51)% хворих та як тяжкий – у 11 (29,8±7,51)%.

Зберігала свої типові риси клінічна картина ЦМВ інфекційного мононуклеозу в дітей, у вигляді лихоманки, тонзиліту, полілімфаденопатії, гепато- та спленомегаїї (Таблиця 4.3.1).

Таблиця 4.3.1

Основні клінічні прояви інфекційного мононуклеозу ЦМВ етіології

Клінічна ознака	ЦМВ		Тяжкий перебіг		Дівчатка	Хлопчики
	(n=37)		(n=11)		(n=13)	(n=24)
	абс.	%	абс.	%	%	%
1	2	3	4	5	6	7
Гострий початок	33	89,9±7,0	10	90,9±8,67	92,3±7,39	87,5±6,75
Інтоксикація	32	86,5±6,2	11	100*	76,9±11,7	91,7±5,63*
Лихоманка	35	94,1±4,04	11	100	92,3±7,39	95,83±4,08
Хропяще дихання	5	15,8±7,85	4	36,4±14,5	15,4±10,01	12,5±6,75
Пастозність обличчя	4	10,8±5,1	4	36,4±14,5	15,4±10,01	8,33±5,64
Висип	1	2,7±2,66	1	9,09±8,67	-	4,17±4,08
Лакунарний тонзиліт	27	73,5±7,57	9	81,8±11,6 *	69,2±12,8	75±8,83
Фарингіт без тонзиліту	6	16,2±6,05	1	9,09±8,67	-	25,0±8,84
Полілімфаденопатія	37	100	11	100	100	100

Продовження таблиці

1	2	3	4	5	6	7
Гепатомегалія	22	59,4±8,44	7	63,6±14,5	53,8±10,9	62,5±9,89
Спленомегалія	18	48,6±8,21	8	72,7±13,4	38,5±13,5	54,17±10,2

*Примітка – виявлені розбіжності між даними групами статистично значимі ($p < 0,05$).

ЦМВ мононуклеоз супроводжувався лихоманкою у 35 дітей (94,1±4,04)%, з них субфебрильною в 14 дітей (37,8±4,92)%, фебрильною – у 13 (36,8±11,06)% та високою у 4 (10,8±5,1)%. Тривалість лихоманки коливалась від 3-х до 10-ти днів, в середньому 5,22±2,06 днів. Так, тривалість лихоманки протягом 3-х діб спостерігалось у (27,02±7,3)% дітей, 7-ми діб – у (56,7±8,14)% та у (16,2±6,05)% до 10 днів.

Пастозність повік та обличчя спостерігалось лише у 4 (10,8±5,1)% дітей з цитомегаловірусним інфекційним мононуклеозом, а зміни шкіри у вигляді блідості, «синьова» під очима та акроціаноза спостерігались у всіх дітей.

Висипка, рідка блідо-рожева плямисто-папульозна зустрічалась тільки у однієї дитині (2,7±2,66)% з ІМ, викликаним ЦМВ (Малюнок 4.3.1.).



Малюнок 4.3.1 Висип при ЦМВ інфекційному мононуклеозі (хлопчик 5 р.)

Жовтушність шкірних покривів спостерігалась у 2 ($5,4 \pm 3,71$)% дітей з інфекційним мононуклеозом ЦМВ етіології.

У всіх хворих з мононуклеозом ЦМВ етіології було виявлено збільшення лімфатичних вузлів, з них: полілімфаденопатія спостерігалась лише у ($16,2 \pm 6,05$)% дітей, а у ($83,8 \pm 6,05$)% випадків відмічалось ізольоване збільшення підщелепної, передньошийної та/або задньошийної груп лімфовузлів.

З перших днів захворювання в дітей спостерігалось збільшення носоглоткових мигдаликів із утрудненим носовим диханням ($84,2 \pm 5,99$)%, а у ($15,8 \pm 7,85$)% дихання супроводжувалось «храпом».

У більшості дітей з інфекційним мононуклеозом ЦМВ етіології спостерігалися ознаки гострого тонзиліту з нашаруваннями ($73,5 \pm 7,57$)% (Рис 4.3.1.). В той же час, у 4 дітей ($10,5 \pm 7,03$)% спостерігались прояви фолікулярного тонзиліту та у 6 ($16,2 \pm 6,05$)% ознаки тільки фарингіту.

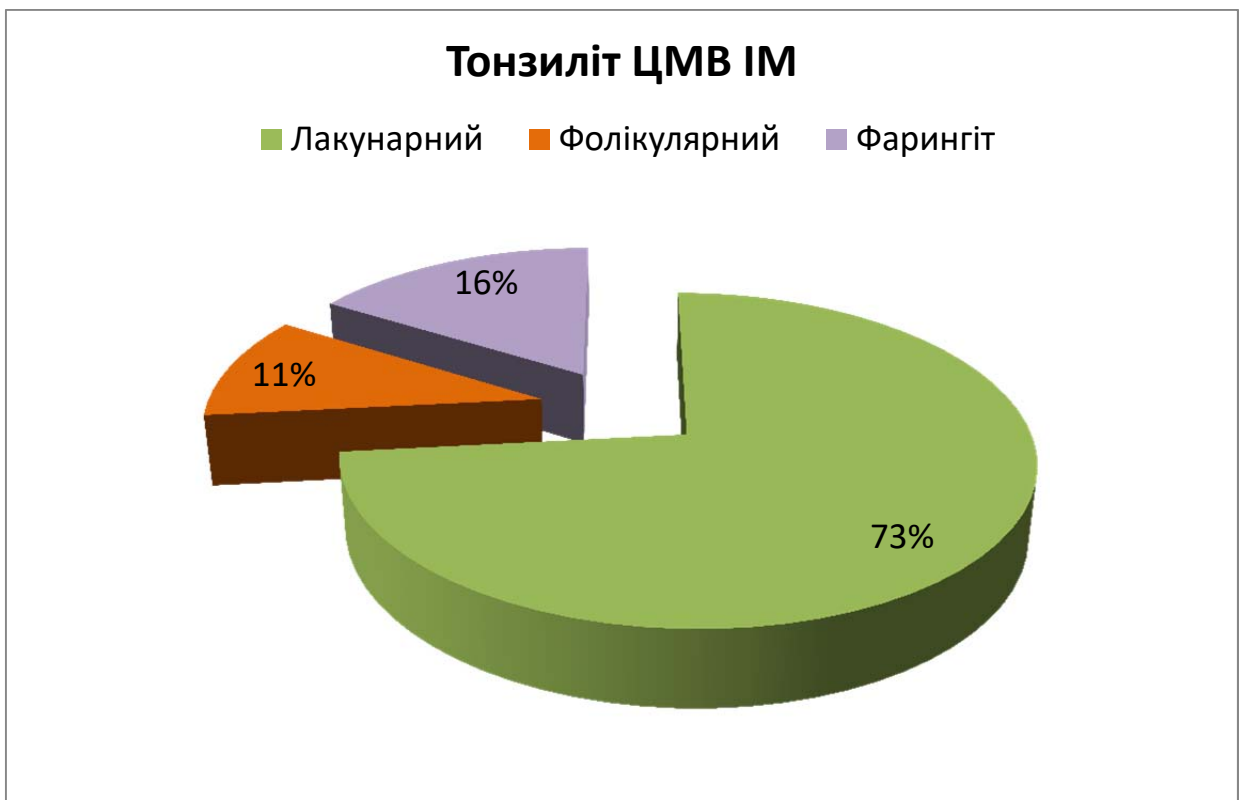


Рисунок 4.3.1. Ураження ротоглотки при ІМ ЦМВ етіології

Збільшенням печінки супроводжувався перебіг інфекційного мононуклеозу у 22 (59,4±8,44)%, а селезінки у 18 (48,6±8,21)% хворих.

Таким чином, для типового перебігу інфекційного мононуклеозу викликаного ЦМВ характерно: гострий початок (89,9%), інтоксикації (86,5%), частіше фебрильна (36,8%) лихоманка тривалістю до 7-ми та більше днів, лакунарний тонзиліт (73,3%), збільшення печінки (53,3%) і селезінки (48,3%) та тяжкий перебіг захворювання (29,8%).

4.4. Інфекційний мононуклеоз МІКСТ етіології

МІКСТ інфекційний мононуклеоз у більшості дітей проявляється типовою клінічною картиною, з лихоманкою, тонзилітом, полілімфаденопатією та збільшенням печінки й селезінки (Таблиця 4.4.1).

Таблиця 4.4.1

Основні клінічні прояви інфекційного мононуклеозу МІКСТ етіології

Клінічна ознака	МІКСТ		Тяжкий перебіг		Дівчатка	Хлопчики
	(n=215)		(n=64)		(n=95)	(n=120)
	абс.	%	абс.	%	%	%
1	2	3	4	5	6	7
Гострий початок	168	78,13±2,8	61	95,3±2,64*	82,1±3,93	75,0±3,95
Інтоксикація	171	79,5±2,75	64	100	76,8±4,33	81,7±3,53
Лихоманка	208	96,7±1,21	64	100	97,9±1,47	95,8±1,88
Хропяще дихання	71	33,02±3,2	47	73,4±5,52*	31,6±4,77	34,2±4,33
Пастозність обличчя	63	29,3±3,1	46	71,8±5,62*	30,5±4,72	28,3±4,11
Висип	31	14,4±2,39	8	12,5±4,13	5,26±2,3	21,7±3,76*
Лакунарний тонзиліт	199	92,5±1,79	60	93,7±3,04	91,6±8,09	93,3±2,28

Продовження таблиці

1	2	3	4	5	6	7
Фарингіт без тонзиліту	6	2,79±1,26	-	-	2,1±1,47	3,33±1,64
Полілімфаденопатія	215	100	64	100	100	100
Гепатомегалія	181	84,1±2,4	56	87,5±4,13	82,1±3,93	85,8±3,19
Спленомегалія	145	67,4±2,99	46	71,8±5,62	75,8±4,42	60,8±4,45*

*Примітка – виявлені розбіжності між даними групами статистично значимі ($p < 0,05$).

У всіх дітей з МІКСТ інфекційним мононуклеозом спостерігались ознаки інтоксикації у вигляді млявості, слабкості, підвищеної стомлюваності.

Лихоманкою супроводжувався перебіг захворювання у 208 дітей (96,7±1,21)%, з них субфебрильною у 81 дитини (37,7±3,3)%, фебрильною – у 80 (37,2±3,28)% та високою у 46 (21,4±2,79)%.

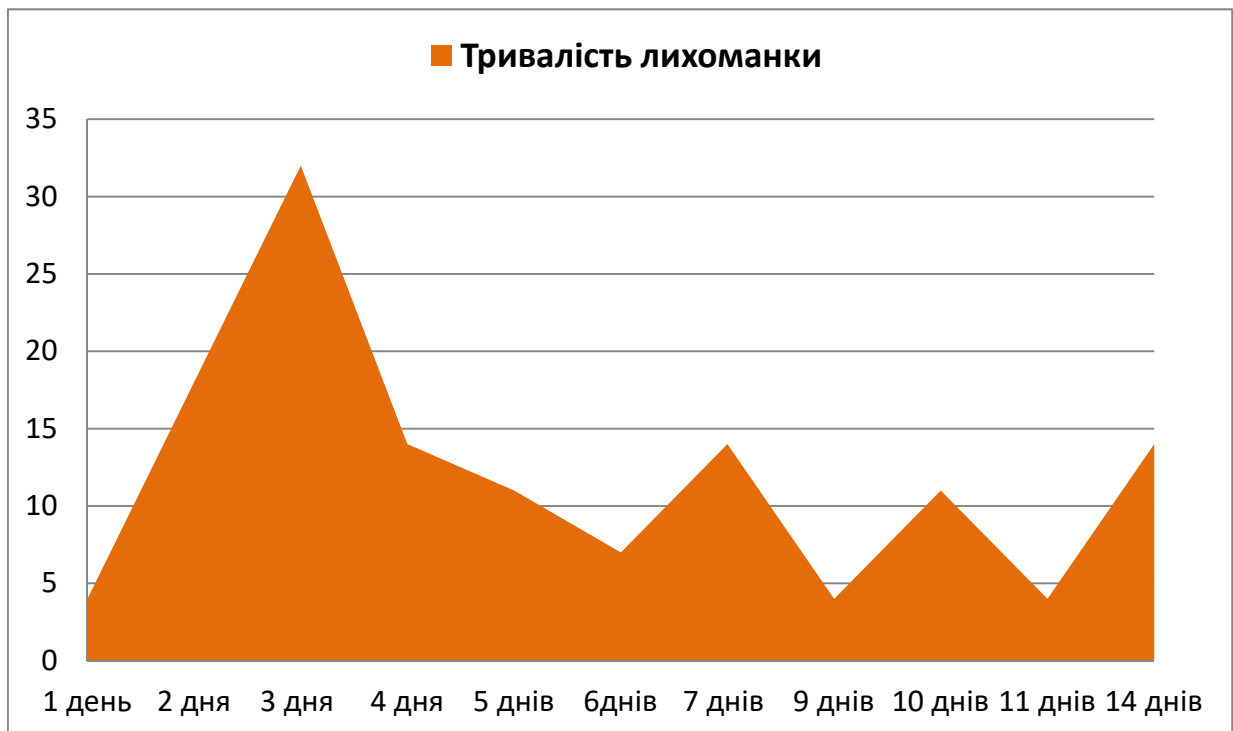


Рисунок 4.4.1 Тривалість лихоманки у дітей з ІМ МІКСТ етіології

Тривалість лихоманки коливалась від 1-го до 14-ти днів, в середньому $5,81 \pm 3,83$ днів (Рис. 3.5.1). Так тривалість лихоманки менше 3-х діб спостерігалось у $(26,9 \pm 3,03)\%$ дітей, до 7-ми діб – у $(34,9 \pm 3,2)\%$ та довше тижня – у $(24,2 \pm 2,92)\%$.

Пастозність повік та обличчя спостерігалось у 63 $(29,3 \pm 3,1)\%$ дітей з інфекційним мононуклеозом викликаним МІКСТ інфекцією. У всіх обстежених дітей спостерігались блідість шкіри, «синьова» під очима та акроціаноз.

Блідо-рожева плямисто-папульозна рідка висипка зустрічалась у 31 дитини $(14,4 \pm 2,39)\%$ з МІКСТ інфекційним мононуклеозом (Малюнок 4.4.1). Також у дітей, що приймали ампіцилін, на 4–5-й день від початку антибіотикотерапії з'являлась короподібна висипка на всій поверхні тіла, з тенденцією до злиття, та як правило зберігалась до 6–8-ми діб.



Малюнок 4.4.1 Висип при інфекційному мононуклеозі МІКСТ етіології (хлопчик 3р. 6 міс.)

Лімфатичні вузли були збільшені у всіх хворих з інфекційним мононуклеозом МІКСТ етіології, з них: полілімфаденопатія спостерігалась лише у $(33,0\pm 3,21)\%$ дітей, а в $(67,0\pm 3,21)\%$ випадків було ізольоване збільшення лімфовузлів підщелепної, передньошийної та/або задньошийної груп (Малюнок 4.4.2.).



Малюнок 4.4.2 Збільшені лімфовузли в дитини з ІМ МІКСТ етіології (хлопчик 1р. 7 міс.)

З перших днів захворювання в дітей спостерігалось збільшення носоглоткових мигдаликів із утрудненим носовим диханням $(84,65\pm 2,46)\%$, а у $(33,02\pm 3,2)\%$ дихання супроводжувалось «храпом».

У більшості дітей з інфекційним мононуклеозом МІКСТ етіології спостерігалися ознаки гострого тонзиліту з нашаруваннями $(92,5\pm 1,79)\%$. Водночас, у 6 дітей $(2,79\pm 1,26)\%$ спостерігались прояви фолікулярного тонзиліту, у 2 дітей $(1,86\pm 0,92)\%$ – катарального тонзиліту та у 6 $(2,79\pm 1,26)\%$ тільки ознаки фарингіту (Рис. 4.5.2.).



Рисунок 4.5.2. Ураження ротоглотки при ІМ МІКСТ етіології

Збільшенням печінки супроводжувався перебіг інфекційного мононуклеозу у 181 ($84,1 \pm 2,4$)%, а селезінки у 145 ($67,4 \pm 2,99$)% хворих.

Таким чином інфекційний мононуклеоз МІКСТ етіології характеризується гострим початком (78,3%), інтоксикацією (79,7%), тяжким перебігом (29,9%), лакунарним тонзилітом (92,9%), збільшенням печінки (84,1%) та селезінки (67%), субфебрильної й фебрильної лихоманкою (37,32% і 37,35% відповідно) протягом 3-7 днів, але рідко «храпом» (32,9%) і пастозністю обличчя (29,4%).

4.5. Порівняльна характеристика інфекційного мононуклеозу герпесвірусної етіології (4,5,6 типи та МІКСТ)

Таким чином, у всіх госпіталізованих дітей, не залежно від етіології захворювання, відмічалися типові прояви інфекційного мононуклеозу. Такі як лихоманка, інтоксикація, фарингіт, тонзиліт, полілімфаденопатія, гепато- та спленомегалія різного ступеню виразності (Ррис. 4.5.1).

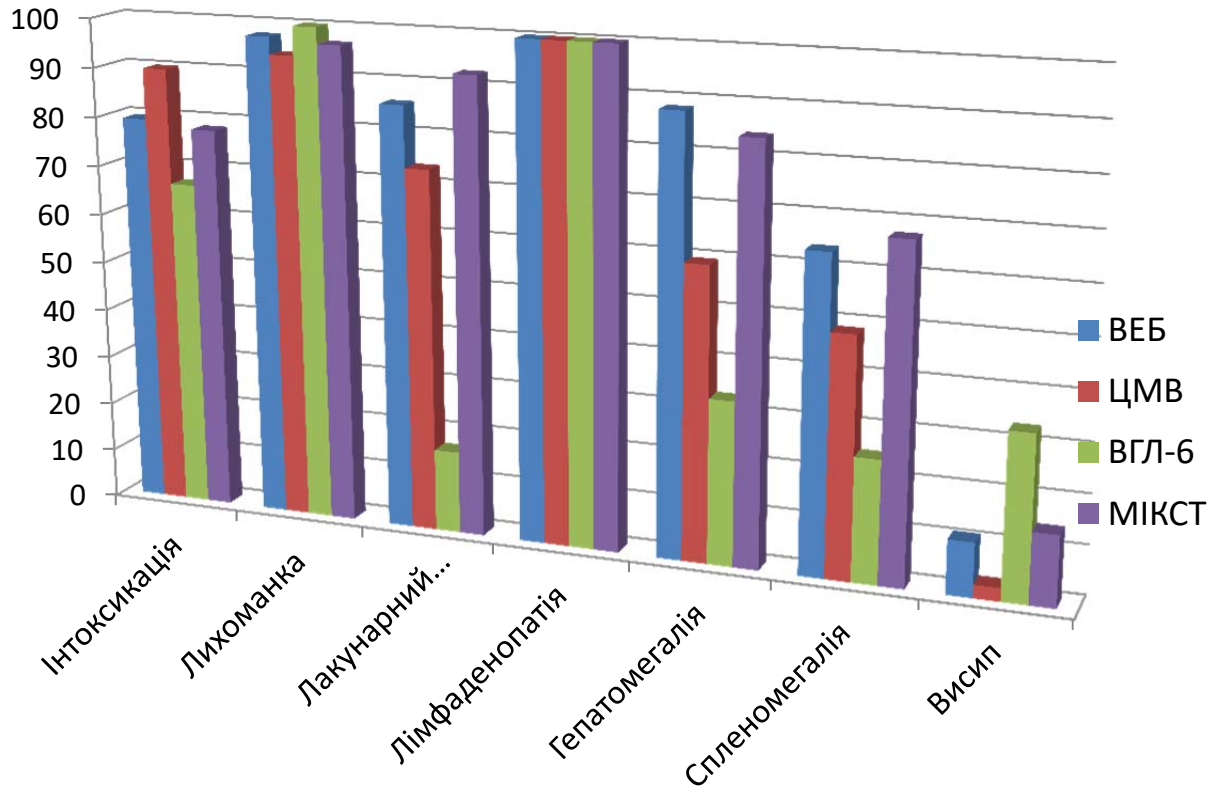


Рисунок 4.5.1. Прояви інфекційного мононуклеозу в дітей (%)

Гострий початок захворювання спостерігався у 296 (72,19±2,2)% хворих. Поступовий початок захворювання з млявістю, зниженням апетиту, субфебрильною лихоманкою, помірним збільшенням лімфатичних вузлів відмічено у 114 (27,81±2,2)% дітей (Таблиця 4.5.1).

Таблиця 4.5.1

Порівняльна характеристика клінічних проявів інфекційного мононуклеозу в залежності від збудника

Клінічна ознака	Всього дітей з ІМ уточненої етіології (n=400)		ВЕБ (n=136)	ЦМВ (n=37)	ВГЛ-6 (n=12)	МІКСТ (n=215)
	абс	%	%	%	%	%
	2	3	4	5	6	7
Гострий початок	320	79,9±2,9	79,5±4,6	89,9±7,0*	66,67±13,6	78,13±2,8
Інтоксикація	305	76,2±2,25	70,5±4,03	86,5±6,2	66,67±13,6	79,5±2,75

Продовження таблиці

1	2	3	4	5	6	7
Лихоманка:	389	97,2±0,82	97,6±1,35	94,1±4,04	100	96,7±1,21
- Субфебрильна	169	42,2±2,4	37,5±5,48	37,8±4,92	16,7±15,2	37,7±3,3
- Фебрильна	144	36,1±2,37	40,6±5,56	36,8±11,06	33,3±13,6	37,2±3,28
- Висока	73	18,2±1,9	15,4±4,08	10,8±5,1	50±14,43	21,4±2,79
Тривалість лихоманки:						
- до 3-х діб	103	25,7±2,18	22,8±3,59	27,02±7,3	33,3±13,6	26,9±3,03
- до 7-ми діб	181	45,2±2,48	61,03±4,2*	56,7±8,14	16,7±15,2	34,9±3,2
- до 14-ти діб	86	21,5±2,05	16,2±3,15	16,2±6,05	50±14,43	24,2±2,92
Хропяще дихання	152	37,97±2,3 9	42,3±5,58*	15,8±7,85	50±14,43	33,02±3,2
Пастозність обличчя	128	32,08±2,3	42,6±4,2*	10,8±5,1*	25,0±12,5	29,3±3,1
Висип	51	12,7±1,66	11,0±2,68*	2,7±2,66	33,3±13,6*	14,4±2,39
Тонзиліт:						
-Лакунарний	319	79,7±1,98	85,8±3,09	73,5±7,57	16,7±15,2	92,5±1,79*
-Фолікулярний	18	4,5±1,03	3,84±2,17	10,5±7,03	16,7±15,2	2,79±1,26
-Катаральний	9	2,25±0,74	3,84±2,17	-	-	1,86±0,92
Фарингіт без тонзиліту	34	8,5±1,39	6,46±2,78	16,2±6,05	66,67±13,6	2,79±1,26
Лімфаденопатія	400	100	100	100	100	100
Гепатомегалія	347	86,7±1,67	88,23±2,76	59,4±8,44*	33,3±13,6*	84,1±2,4
Спленомегалія	288	72,0±2,21	63,8±4,2	48,6±8,21	25,0±12,5	67,4±2,99*
Тяжкий перебіг	86	21,1±2,4	18,3±3,32	29,8±7,51	33,3±13,6	29,8±3,12
Средньотяжкий	314	78,9±2,4	81,7±3,32	70,2±7,51	66,7±13,6	70,2±3,12

*Примітка – виявлені розбіжності між даними групами статистично значимі (p<0,05).

У 324 (79,02±2,4)% дітей перебіг захворювання було розцінено як середньо тяжке, у 86 (21,1±2,4)% - як тяжке, дітей з легким перебігом

захворювання під нашим спостереженням не було. Тяжкий перебіг спостерігався у 29,8% дітей з інфекційним мононуклеозом викликаним ЦМВ, у 33,3% – ВГЛ-6, у 29,9% – МІКСТ і тільки у 18,3% – ВЕБ, ($p < 0,05$).

У 305 дітей ($76,25 \pm 2,25$)% відмічені ознаки інтоксикації в вигляді млявості, слабкості, підвищеної стомлюваності, порушення сну, зниження апетиту, головного болю, болі в м'язах і суглобах, нудоти та блювоти.

У 389 ($97,25 \pm 0,82$)% дітей спостерігалась лихоманка: субфебрильна – у ($42,2 \pm 2,4$)%, фебрильна – у ($36,1 \pm 2,37$)%, висока – у ($18,2 \pm 1,9$)% дітей (Рис. 4.5.2). Перебіг захворювання без підвищення температури тіла відмічено в ($2,9 \pm 0,82$)% випадків. Тривалість періоду лихоманки до 3-х діб відмічено в 25,7% дітей, до 7-ми – в 45,2%, до 14-ти – в 21,5%, і тільки в 7,23% випадків складала більше 14 діб.

Лихоманка у дітей з ІМ в залежності від етіології

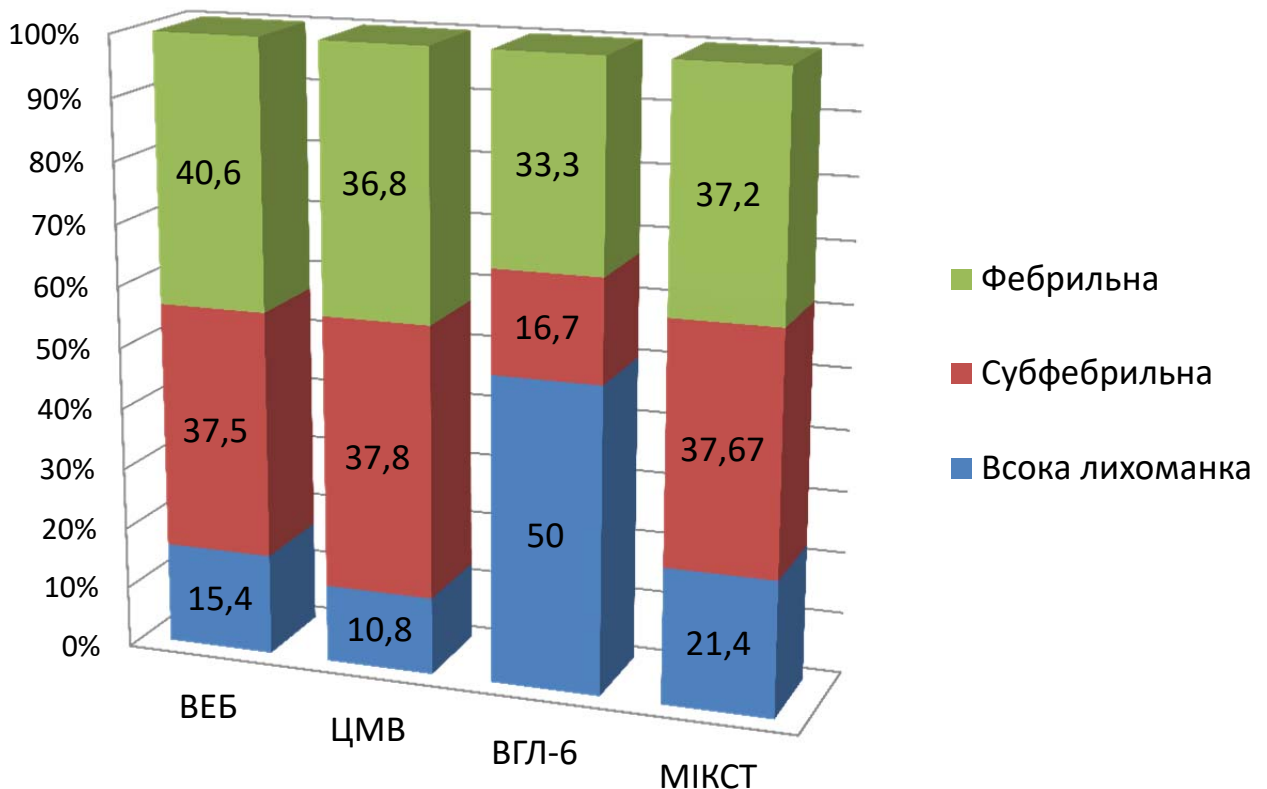


Рисунок 4.5.2. Характер лихоманки в дітей з ІМ різної етіології

Полілімфаденопатія виявлялась у всіх хворих. При цьому в $(82,9 \pm 1,85)\%$ дітей, переважно з лакунарною формою тонзиліту, збільшення підщелепних, передньошийних та задньошийних лімфатичних вузлів було найбільш виразним.

З перших днів хвороби в дітей спостерігалось збільшення носоглоткових мигдалин з утрудненим носовим диханням $(83,4 \pm 1,83)\%$, а у $(37,97 \pm 2,39)\%$ дихання супроводжувалось «храпом». Повна відсутність носового дихання зустрічалась у $(20,05 \pm 1,97)\%$ випадків. Храпяще дихання супроводжувало перебіг ІМ переважно ВГЛ-6 та ВЕБ етіології $(50 \pm 14,43)\%$ й $(42,3 \pm 5,58)\%$ відповідно в порівнянні з МІКСТ $(32,9 \pm 4,77)\%$ та ЦМВ $(15,8 \pm 7,85)\%$.

Пастозність обличчя спостерігалось у $(32,08 \pm 2,3)\%$, частіше в дітей з ВЕБ $(42,6 \pm 4,2)\%$, а при мононуклеозі МІКСТ $(29,4 \pm 3,11)\%$ та ВГЛ-6 $(25,0 \pm 12,5)\%$ інфекцією, і тільки в $(10,8 \pm 5,1)\%$ з ЦМВ. Зміни з боку шкіри в вигляді блідості, «синьови» під очима та акроціанозу спостерігались у всіх обстежених дітей.

Рідка блідо-рожева плямисто-папульозна висипка зустрічалась тільки у 51 хворого з 400 дітей, що склало $(12,7 \pm 1,66)\%$. Із них, найчастіше у $(33,3 \pm 13,6)\%$ дітей з ВГЛ-6 інфекційним мононуклеозом. При МІКСТ та ВЕБ етіології тільки в $(14,4 \pm 2,4)\%$ та $(11,0 \pm 2,68)\%$ відповідно, та всього лише в однієї дитини $(2,7 \pm 2,66)\%$ з ЦМВ мононуклеозом.

По заключенню лікаря-отоларинголога ознаки лакунарного тонзиліту спостерігались у 319 $(79,75 \pm 1,98)\%$ дітей, фолікулярного у 18 $(4,5 \pm 1,03)\%$, катарального у 9 $(4,5 \pm 1,03)\%$. У 34 $(8,5 \pm 1,39)\%$ хворих ураження ротоглотки обмежувалось тільки фарингітом.

При порівнянні ураження ротоглотки в дітей з інфекційним мононуклеозом різної етіології (ВЕБ, ЦМВ, ВГЛ-6, МІКСТ) було виявлено вплив збудника на клінічний перебіг (Рис. 4.5.3).

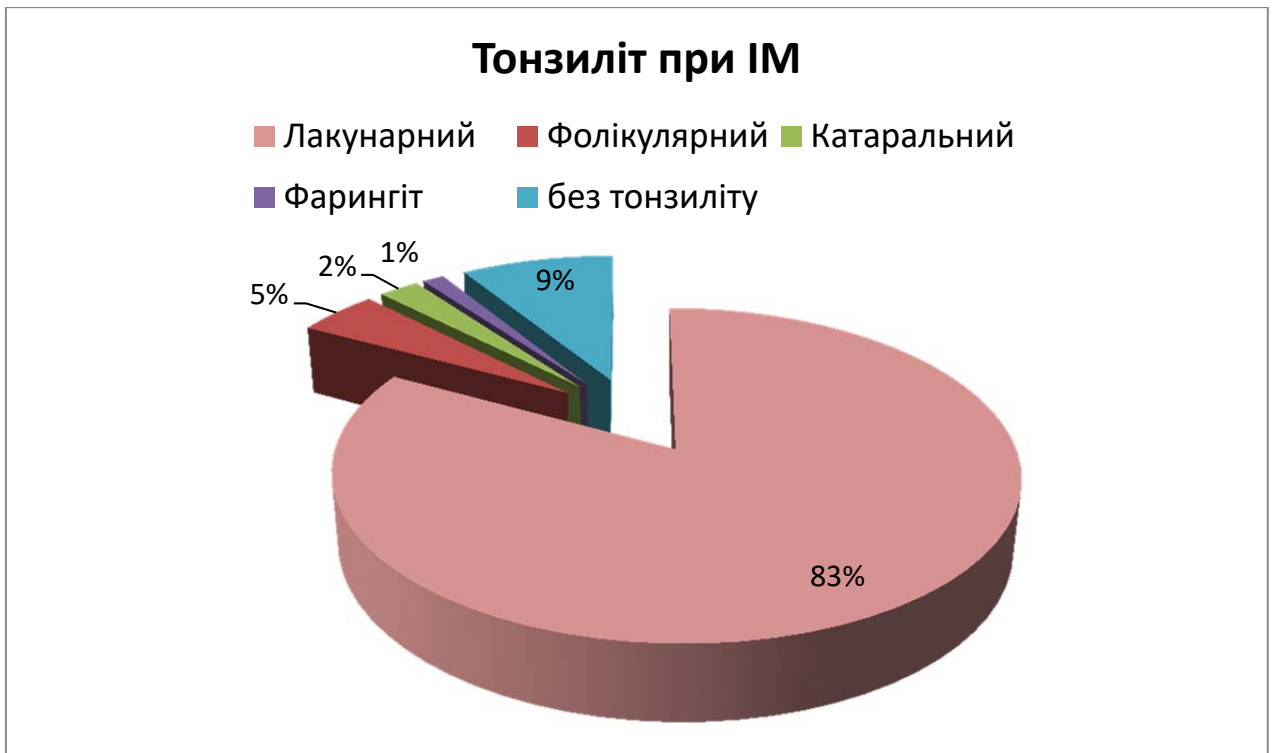


Рисунок 4.5.3. Ураження ротоглотки в дітей з інфекційним мононуклеозом

Так лакунарний тонзиліт при ВЕБ мононуклеозі спостерігали у $(85,8 \pm 3,09)\%$ дітей, ЦМВ – у $(73,5 \pm 7,57)\%$, МІКСТ – у $(92,9 \pm 1,8)\%$, та лише у $(16,7 \pm 15,2)\%$ з ВГЛ-6. Фолікулярний тонзиліт найчастіше визначали при ВГЛ-6 $(16,7 \pm 15,2)\%$ та ЦМВ $(10,5 \pm 7,03)\%$ етіології, ніж при ВЕБ і МІКСТ $((3,84 \pm 2,17)\%$ й $(3,09 \pm 1,75)\%$ відповідно), а катаральний тонзиліт тільки в дітей з ВЕБ $(3,84 \pm 2,17)\%$ і МІКСТ $(2,06 \pm 0,97)\%$ інфекцією. В той же час, фарингіт без ознак тонзиліту спостерігалось у більшості хворих ВГЛ-6 мононуклеозом $(66,67 \pm 13,6)\%$, у порівнянні з ВЕБ $(6,46 \pm 2,78)\%$, ЦМВ $(16,2 \pm 6,05)\%$ та МІКСТ $(5,07 \pm 1,49)\%$.

Збільшення печінки в хворих інфекційним мононуклеозом спостерігалось у 375 дітей $(86,75 \pm 1,67)\%$, а селезінки - у 288 $(72,0 \pm 2,21)\%$. Із них гепатомегалія при мононуклеозі ВЕБ та МІКСТ етіології була виявлена у 120 $(88,2 \pm 2,76)\%$ й 180 $(84,11 \pm 2,4)\%$ дітей відповідно, $(p < 0,05)$. При ЦМВ мононуклеозі збільшення печінки було тільки у 22 хворих $(59,4 \pm 8,44)\%$, а при ВГЛ-6 - у 4 $(33,3 \pm 13,6)\%$, $(p < 0,05)$. Перебіг захворювання без збільшення печінки спостерігалось у 25 $(13,25 \pm 1,67)\%$.

Спленомегалія при інфекційному мононуклеозі ЦМВ-етіології спостерігалась у 18 дітей (48,6±8,21)%, ВЕБ — у 88 (63,8±4,2)%, ВГЛ-6 – у 2 (16,67±15,2)%, МІКСТ — у 145 (67,0±3,4)%, ($p < 0,05$). Збільшення селезінки було відсутнє в 112 хворих (28,2±2,21)%.

Перебіг захворювання без збільшення печінки й селезінки спостерігалось у 14 (3,6±0,98)% дітей, переважно ВГЛ-6 та ЦМВ етіології (33,3% і 15,8% відповідно).

Висновки до розділу.

Таким чином, наведені данні свідчать про те, що інфекційний мононуклеоз є поліетіологічним захворюванням з типовими клінічними проявами різного ступеня виразності в залежності від збудника.

Так, для інфекційного мононуклеозу ВЕБ етіології найхарактернішими клінічними проявами є гострий початок в (79,5%) випадків, інтоксикація в (70,5%), фебрильна (40,6%) лихоманка тривалістю до 7-ми діб (61,03%), лакунарний тонзиліт (85,8%), гепатомегалія (88,2%), спленомегалія (63,8%), відносно рідко хрюпачим диханням (42,3%), пастозністю обличчя (42,6%) з переважно середньотяжким перебігом (81,7%).

Для ЦМВ мононуклеозу характерні гострий початок (89,9%), висока ступінь інтоксикації (86,5%), частіше фебрильна (36,8%) лихоманка протягом 7-ми та більше діб (56,7% і 16,6% відповідно), з частим лакунарним тонзилітом (73,3%), гепатомегалією (53,3%), спленомегалією (48,3%) та в двічі частіше, ніж при ВЕБ мононуклеозі, тяжким перебігом захворювання (29,8% і 18,3% відповідно).

Клінічні прояви мононуклеозу ВГЛ-6 етіології відрізняються, частіше за інших, виразністю лихоманки (високої 50% й фебрильної 33,3%) та її тривалістю, до 14-ти діб (50%), часткою екзантеми (33,3%), тяжким перебігом (33,3%), але з фарингітом без тонзиліту (66,6%) та більш рідким збільшенням печінки й селезінки (33,3% і 25,0% відповідно).

МІКСТ мононуклеоз, окрім гострого початку (78,3%), високого ступеню інтоксикації (79,7%) та відносно часто тяжким перебігом (29,9%), вирізняється найбільшою вірогідністю розвитку лакунарних тонзилітів (92,9%), гепатомегалії (84,1%), спленомегалії (67%), субфебрильної й фебрильної лихоманки (37,32% і 37,35% відповідно) тривалістю від 3-х до 7-ми діб (27,1% і 35,05% відповідно), але рідко «храпом» і пастозністю обличчя (32,9% і 29,4% відповідно).

Основні результати даного розділу висвітлено в наступних публікаціях: [329-337].

РОЗДІЛ 5

ОСОБЛИВОСТІ ПАРАКЛІНІЧНИХ ПРОЯВІВ ІМ В ДІТЕЙ

5.1. Інфекційний мононуклеоз ВГЛ-6 етіології

При оцінці даних гемограми дітей з ВГЛ-6 етіологією інфекційного мононуклеозу виявлено, що у 8 дітей (66,7±19,2)% зустрічався лейкоцитоз (Таблиця 5.1.1). Водночас, нейтрофіліоз спостерігався у 6 хворих дітей (50,0±14,4)% з ВГЛ-6 інфекційним мононуклеозом, а у 4 дітей відмічалась нейтропенія (33,3±13,6)%.

Таблиця 5.1.1

Характеристика показників гемограми при інфекційному мононуклеозі ВГЛ-6 етіології в дітей

Показник гемограми	ВГЛ-6		Тяжкий перебіг	
	(n=12)		(n=4)	
	абс.	%	абс.	%
Лейкоцитоз	8	66,7±19,2	3	75±21,6
Лейкопенія	2	16,7±15,2	1	25±21,6
Нейтрофіліоз	6	50,0±14,4	3	75±21,6
Нейтропенія	4	33,3±13,6	1	25±21,6
Лімфоцитоз	6	50,0±14,4	1	25±21,6
Лімфопенія	-	-	-	-
Моноцитоз	4	33,3±13,6	2	50±25,5
Анемія	-	-	-	-
Тромбоцитоз	-	-	-	-
Тромбоцитопенія	-	-	-	-
Прискорене ШОЕ	8	66,7±19,2	4	100
Атипові мононуклеари	2	16,7±15,2	1	25±21,6

Лімфоцитоз виявлено у 6 ($50,0 \pm 14,4$)% дітей з інфекційним мононуклеозом ВГЛ-6 етіології, проте лімфопенія в обстежених хворих не спостерігалась.

Підвищення рівня моноцитів виявлено у 4 ($33,3 \pm 13,6$)% хворих дітей ВГЛ-6 мононуклеозом.

Треба зазначити, що в усіх обстежених дітей з інфекційним мононуклеозом ВГЛ-6 етіології відсутні ознаки як анемії, так і тромбоцитозу та тромбоцитопенії.

Атипові мононуклеари, в кількості більше 10%, в периферичній крові виявлені у 2 хворих дітей ($16,7 \pm 15,2$)%.

Прискорене ШОЕ спостерігалось у 8 ($66,7 \pm 19,2$)% хворих з ВГЛ-6 мононуклеозом. При цьому її величина коливалась у межах від 3 до 36 мм/год.

При оцінці в дітей з інфекційним мононуклеозом ВГЛ-6 етіології біохімічних показників крові встановлено, що захворювання перебігає з підвищенням рівнів АЛТ ($33,3 \pm 19,2$)%, АСТ (25,0%) та тимолової проби ($66,67 \pm 19,2$)%, з незначним підвищенням лужної фосфатази ($16,67 \pm 19,2$)% при нормальному рівні білірубину у всіх обстежених (100%).

За даними ЕКГ в дітей з інфекційним мононуклеозом ВГЛ-6 етіології було виявлено в однієї дитини ($8,33 \pm 7,98$)% ознаки порушення процесів реполяризації міокарду, а в іншій ($8,33 \pm 7,98$)% - синусову тахікардію з неповною блокадою правої ніжки пучка Гіса.

Таким чином ВГЛ-6 інфекційний мононуклеоз характеризується лімфоцитарним лейкоцитозом (66,7%), пришвидшеним ШОЕ (66,75%) та моноцитозом (33,3%); підвищенням АЛТ (33,3%), АСТ (25,0%) та тимолової проби (66,67%) при нормальному рівні білірубину (100%) та незначним підвищенням ЛФ (16,67%); ЕКГ ознаками порушення процесів реполяризації міокарду (8,33%) та синусової тахікардії (8,33%).

5.2. Інфекційний мононуклеоз ВЕБ етіології

При оцінці даних гемограми дітей з інфекційним мононуклеозом ВЕБ етіології виявлено, що у 54 дітей (39,4±4,33)% зустрічався лейкоцитоз (Таблиця 5.2.1.).

Таблиця 5.2.1.

Характеристика показників гемограми при інфекційному мононуклеозі ВЕБ етіології в дітей

Показник гемограми	ВЕБ		Тяжкий перебіг	
	(n=136)		(n=25)	
	абс.	%	абс.	%
Лейкоцитоз	54	39,4±4,33	15	60,0±9,8
Лейкопенія	16	11,7±2,67	8	32,0±9,3
Нейтрофільоз	51	37,5±4,15	13	52,0±9,99
Нейтропенія	50	36,7±4,13	8	32,0±9,3
Лімфоцитоз	85	62,9±4,29	12	48,0±9,99
Лімфопенія	16	11,7±2,76	7	28,0±8,98
Моноцитоз	28	20,5±3,46	6	24,0±8,54
Анемія	4	2,94±1,44	4	16,0±7,33
Тромбоцитоз	21	15,4±3,09	13	52,0±9,99
Тромбоцитопенія	7	5,15±1,89	6	24,0±8,54
Прискорене ШОЕ	77	56,3±4,42	25	100
Атипові мононуклеари	33	24,4±3,8	17	68,0±9,3

Виявлено у 51 хворого (37,5±4,15)% нейтрофільоз , а у 50 дітей з ВЕБ мононуклеозом відмічалась нейтропенія (36,7±4,13)%.

Лімфоцитоз було виявлено у (62,9±4,29)% дітей, та лімфопенія спостерігалась у 16 обстежених дітей (11,7±2,76)% з інфекційним мононуклеозом ВЕБ етіології.

В той же час, підвищення рівня моноцитів виявлялось лише у 28 хворих ($20,58 \pm 3,46$)%.

При дослідженні кількості еритроцитів та величини гемоглобіну в дітей з ІМ ВЕБ етіології, у 4 з обстежуваних ($2,94 \pm 1,44$)% виявлені ознаки гіпохромної анемії.

Атипові мононуклеари в периферичній крові дітей з інфекційним мононуклеозом ВЕБ етіології, виявлені лише у 33 ($24,4 \pm 3,8$)%, а їх кількість становила від 10% до 45%.

Водночас, прискорене ШОЕ спостерігалось у 77 ($56,3 \pm 4,42$)% хворих з ВЕБ мононуклеозом. При цьому її величина коливалась у межах від 15 до 44 мм/год.

При біохімічному дослідженні крові у дітей з інфекційним мононуклеозом ВЕБ етіології було виявлено підвищення рівня білірубіну, за рахунок прямого, у ($13,1 \pm 2,88$)% дітей, аланінамінотрансферази (АЛТ) – у ($29,2 \pm 3,88$)% та аспартатамінотрансферази (АСТ) у ($29,2 \pm 3,88$)%, високі рівні лужної фосфатази (ЛФ) та тимолової проби ($48,7 \pm 4,27$)% та ($82,6 \pm 3,24$)% відповідно).

За результатами проведеного ЕКГ в дітей з інфекційним мононуклеозом ВЕБ етіології були виявлені ознаки порушення роботи серця у ($30,16 \pm 4,09$)% дітей. Серед них: порушення процесів реполяризації міокарду у ($12,7 \pm 0,97$)%, гіпертрофію обох шлуночків у ($2,38 \pm 1,35$)%, порушення серцевого ритму в вигляді синусової тахікардії у ($6,35 \pm 2,17$)%, синусової аритмії у ($2,38 \pm 1,35$)% та ектопічний нижньопредсердний ритм у ($5,56 \pm 2,03$)% дітей.

Таким чином перебіг ВЕБ інфекційного мононуклеозу супроводжується лімфоцитозом (62,9%) з моноцитозом (20,5%), $p < 0,05$; підвищенням рівня трансаміназ (АЛТ ($29,2 \pm 3,88$)% та АСТ ($29,2 \pm 3,88$)%), високим рівнем лужної фосфатази та тимолової проби (48,7% та 82,6% відповідно); ЕКГ змінами у вигляді гіпертрофії обох шлуночків ($2,38 \pm 1,35$)% та ектопічного нижньопредсердного ритму ($5,56 \pm 2,03$)%, $p < 0,05$.

5.3. Інфекційний мононуклеоз ЦМВ етіології

За даними гемограми виявлено, що у 27 дітей (73,5±7,6)% з ЦМВ етіологією інфекційного мононуклеозу зустрічався лейкоцитоз (Таблиця 5.3.1).

Таблиця 5.2.1

Характеристика показників гемограми при інфекційному мононуклеозі ЦМВ етіології в дітей

Показник гемограми	ЦМВ		Тяжкий перебіг	
	(n=37)		(n=11)	
	абс.	%	абс.	%
Лейкоцитоз	27	73,5±7,6	9	81,8±11,6
Лейкопенія	4	10,8±5,1	2	18,2±11,6
Нейтрофільоз	25	67,6±7,7	8	72,7±13,4
Нейтропенія	12	32,4±7,69	1	9,09±8,67
Лімфоцитоз	15	41,2±8,44	2	18,2±11,6
Лімфопенія	6	16,2±6,05	3	27,3±13,4
Моноцитоз	5	15,3±1,78	1	9,09±8,67
Анемія	11	29,7±7,6	8	72,7±13,4
Тромбоцитоз	3	8,1±4,48	2	18,2±11,6
Тромбоцитопенія	9	24,3±7,05	7	63,6±14,5
Прискорене ШОЕ	20	53,3±9,1	10	90,1±8,67
Атипові мононуклеари	24	64,7±8,2	5	45,5±15,02

Водночас, у 25 хворих (67,6±7,7)% з ЦМВ мононуклеозом, в гемограммі спостерігався нейтрофільоз, а у 12 дітей (32,4±7,69)% відмічалась нейтропенія.

Дослідження рівня лімфоцитів у дітей з ІМ ЦМВ етіології виявило лімфоцитоз у 15 (41,2±8,44)% обстежених дітей, а лімфопенію - у 6 (16,2±6,05)%.

В той же час, підвищення рівня моноцитів було виявлено лише у 5 обстежених дітей ($15,3 \pm 1,78$)%.

Водночас, при оцінці рівня еритроцитів було встановлено ознаки гіпохромної анемії у 11 обстежених дітей ($29,7 \pm 7,6$)% з інфекційним мононуклеозом ЦМВ етіології.

Атипові мононуклеари в периферичній крові були виявлені у 24 хворих дітей ($64,7 \pm 8,2$)%, їх кількість коливалась від 10% до 45%.

Прискорене ШОЕ спостерігалось у 20 ($53,3 \pm 9,1$)% хворих з ЦМВ мононуклеозом. При цьому її величина коливалась у межах від 10 до 50 мм/год.

При оцінці результатів біохімічного дослідження крові в дітей з ЦМВ мононуклеозом було виявлено переважно нормальний рівень білірубіну у ($97,3 \pm 2,66$)%, значне підвищення трансаміназ, як АЛТ ($29,7 \pm 7,51$)% так і АСТ ($21,62 \pm 2,83$)%, високий рівень тимолової проби ($81,1 \pm 6,44$)% та лужної фосфатази ($54,05 \pm 8,19$)%.

При проведенні ЕКГ дітям з інфекційним мононуклеозом ЦМВ етіології у ($70,0 \pm 8,37$)% хворих ми спостерігали порушення: ритму (синусова тахікардія) у ($13,3 \pm 6,19$)% дітей, процесів реполяризації у ($40,0 \pm 8,94$)%, блокада правої ніжки пучка Гіса у ($3,33 \pm 3,27$)%, короткий інтервал PQ у ($6,67 \pm 4,55$)% та помірну гіпертрофію лівого шлуночка у ($6,67 \pm 4,55$)%.

Отримані дані свідчать, що інфекційний мононуклеоз ЦМВ етіології характеризується нейтрофільним лейкоцитозом (73,5%) з атиповими мононуклеарами (64,7%) та гіпохромною анемією (29,7%), $p < 0,05$; високим рівнем ЛФ ($54,05 \pm 8,19$)% при переважно нормальному рівні білірубіну ($97,3 \pm 2,66$)% та підвищеному рівні трансаміназ (АЛТ $29,7 \pm 7,51$)% та АСТ ($21,62 \pm 2,83$)% на тлі підвищеної тимолової проби ($81,1 \pm 6,44$)%; з ЕКГ проявами порушення процесів реполяризації - ($40,0 \pm 8,94$)%, $p < 0,05$.

5.4. Інфекційний мононуклеоз МІКСТ етіології

При оцінці даних гемограми виявлено, що у 101 дитини ($46,9 \pm 3,4$)% з МІКСТ інфекційним мононуклеозом зустрічався лейкоцитоз (Таблиця 5.4.1).

Таблиця 5.4.1

Характеристика показників гемограми при інфекційному мононуклеозі МІКСТ етіології в дітей

Показник гемограми	МІКСТ		Тяжкий перебіг	
	(n=215)		(n=64)	
	абс.	%	абс.	%
1	2	3	4	5
Лейкоцитоз	101	$46,9 \pm 3,4$	56	$87,5 \pm 4,13^*$
Лейкопенія	16	$7,44 \pm 1,79$	8	$12,5 \pm 4,13$
Нейтрофільоз	85	$39,5 \pm 3,33$	43	$67,2 \pm 5,86$
Нейтропенія	123	$57,2 \pm 3,4$	20	$31,2 \pm 5,87$
Лімфоцитоз	119	$55,3 \pm 3,5$	21	$32,8 \pm 5,86$
Лімфопенія	11	$5,11 \pm 1,5$	10	$15,6 \pm 4,54^*$
Моноцитоз	24	$11,2 \pm 2,15$	5	$7,81 \pm 3,36$
Анемія	37	$17,2 \pm 2,57$	18	$28,1 \pm 5,62$
Тромбоцитоз	19	$8,8 \pm 1,93$	11	$17,2 \pm 4,69$
Тромбоцитопенія	20	$9,3 \pm 1,98$	8	$12,5 \pm 4,13$
Прискорене ШОЕ	123	$57,2 \pm 3,4$	64	100
Атипові мононуклеари	104	$48,3 \pm 3,4$	28	$43,6 \pm 6,2$

*Примітка – виявлені розбіжності між даними групами статистично значимі ($p < 0,05$).

Нейтрофільоз спостерігався у 85 хворих ($39,5 \pm 3,33$)% з інфекційним мононуклеозом МІКСТ етіології. В той же час у 123 хворих дітей відмічалась нейтропенія ($57,2 \pm 3,4$)%.

Лімфоцитоз було виявлено в 119 (55,3±3,5)% дітей, а лімфопенія визначалась у 11 дітей (5,11±1,5)% з інфекційним мононуклеозом, викликаним МІКСТ інфекцією.

Підвищення кількості моноцитів в периферичній крові виявлялося у 24 хворих дітей (11,2±2,15)% з ІМ.

Ознаки гіпохромної анемії спостерігались при мононуклеозі МІКСТ етіології у 37 обстежених дітей (17,2±2,57)%.

Атипові мононуклеари, в периферичній крові, виявлені у 104 дітей (48,3±3,4)% з інфекційним мононуклеозом, їх кількість коливалась від 5% до 70%.

Прискорене ШОЕ спостерігалось у 123 (57,2±3,4)% хворих з МІКСТ мононуклеозом. При цьому її величина коливалась у межах від 15 до 55 мм/год.

Аналіз результатів біохімічного дослідження крові дітей з МІКСТ інфекційний мононуклеоз виявив незначне підвищення рівня білірубіну у 37 хворих (17,2±2,57)%, за рахунок прямого, високий рівень підвищення трансаміназ, з переважанням рівня АСТ над АЛТ (у 100 дітей (45,7±3,39)% та у 80 (37,1±3,29)% відповідно), помірне збільшення лужної фосфатази у 86 (40,0±3,42)% та високий рівень тимолової проби у 167 (77,1±2,87)%.

При проведенні ЕКГ дітям з інфекційним мононуклеозом МІКСТ етіології ми спостерігали зміни у (47,96±3,57)% випадків, з них у (10,71±2,13)% дітей - синусову тахікардію, у (2,04±1,0)% - синусову аритмію, у (1,53±0,87)% - неповну блокаду правої ніжки пучка Гіса, у (4,59±1,49)% - короткий інтервал PQ, у (23,47±3,03)% - порушення процесів реполяризації міокарду, у (4,08±1,41)% - гіпертрофію лівого шлуночка та у (1,53±0,87)% - обох шлуночків.

Отримані дані свідчать, що МІКСТ інфекційний мононуклеоз характеризується лімфоцитозом (55,3%) з нейтропенією (57,4%), атиповими мононуклеарами (48,2%) та гіпохромною анемією (17,3%), $p < 0,05$; значним підвищенням трансаміназ, з переважанням рівня АСТ над АЛТ (45,7% та

37,1% відповідно), помірним збільшенням лужної фосфатази (40,0%) та високим рівнем тимолової проби (77,1%); ЕКГ ознаками порушення процесів реполяризації шлуночків ($23,47 \pm 3,03$)%, коротким інтервалом PQ ($4,59 \pm 1,49$)% та гіпертрофією лівого шлуночка ($4,08 \pm 1,41$)%.

5.5. Порівняльна характеристика інфекційного мононуклеозу ВЕБ, ЦМВ, ВГЛ-6 та МІКСТ етіології

При оцінці даних гемограми було встановлено, що лейкоцитоз зустрічався у 213 дітей ($51,9 \pm 2,61$)% з інфекційним мононуклеозом, з них у ($39,4 \pm 4,33$)% ВЕБ-етіології, у ($73,5 \pm 7,6$)% ЦМВ, у ($66,7 \pm 19,2$)% ВГЛ-6 та у ($47,2 \pm 3,6$)% – МІКСТ (Таблиця 5.5.1).

Таблиця 5.5.1

Порівняльна характеристика показників гемограми при інфекційному мононуклеозі в дітей в залежності від збудника

Показник гемограми	Всього дітей з ІМ уточненої етіології (n=400)		ВЕБ (n=136)	ЦМВ (n=37)	ВГЛ-6 (n=12)	МІКСТ (n=215)
	абс	%	%	%	%	%
	2	3	4	5	6	7
Лейкоцитоз	213	$51,9 \pm 2,61$	$39,4 \pm 4,33$	$73,5 \pm 7,6$	$66,7 \pm 19,2$	$46,9 \pm 3,4$
Лейкопенія	38	$9,5 \pm 1,47$	$11,7 \pm 2,67$	$10,8 \pm 5,1$	$16,7 \pm 15,2$	$7,44 \pm 1,79$
Нейтрофільоз	172	$41,9 \pm 2,43$	$37,5 \pm 4,15$	$67,6 \pm 7,7^*$	$50,0 \pm 14,4$	$39,5 \pm 3,33$
Нейтропенія	189	$46,1 \pm 2,46$	$36,7 \pm 4,13$	$32,4 \pm 7,69$	$33,3 \pm 13,6$	$57,2 \pm 3,4^*$
Лімфоцитоз	236	$57,5 \pm 2,44$	$62,9 \pm 4,29$	$41,2 \pm 8,44$	$50 \pm 20,4$	$55,3 \pm 3,5$
Лімфопенія	42	$10,2 \pm 1,49$	$11,7 \pm 2,76$	$16,2 \pm 6,05$	-	$5,11 \pm 1,5$
Моноцитоз	63	$15,3 \pm 1,78$	$20,5 \pm 3,46$	$15,3 \pm 1,78$	$33,3 \pm 13,6$	$11,2 \pm 2,15$
Анемія	52	$12,7 \pm 1,64$	$2,94 \pm 1,44$	$29,7 \pm 7,6^*$	-	$17,2 \pm 2,57$
Тромбоцитоз	33	$8,25 \pm 1,37$	$15,4 \pm 3,09$	$8,1 \pm 4,48$	-	$8,8 \pm 1,93$

Продовження таблиці

1	2	3	4	5	6	7
Тромбоцитопенія	36	9,0±1,43	5,15±1,89	24,3±7,05	-	9,3±1,98
Прискорене ШОЕ	226	56,54±2,6	56,3±4,42	53,3±9,1	66,7±19,2	57,2±3,4
Атипові мононуклеари	190	47,8±2,05	24,4±3,8*	64,7±8,2*	16,7±15,2*	48,3±3,4

*Примітка – виявлена різниця між даними групами статистично значима ($p < 0,05$).

Нейтрофілоз спостерігався у 172 хворих (41,9±2,43)%, причому в дітей з ЦМВ-інфекцією в (73,5±7,6)% випадків проти (37,5±4,15)% й (39,7±3,34)% ВЕБ і МІКСТ, $p < 0,05$. В той же час у 189 дітей (46,1±2,46)% спостерігалась нейтропенія, з них частіше при МІКСТ-інфекції у (57,4±3,4)% хворих, ніж при ВЕБ, ЦМВ та ВГЛ-6 ((36,7±4,13)%, (32,4±7,69)% і (33,3±13,6)% відповідно), $p < 0,05$.

Лімфоцитоз було виявлено у 236 (57,5±2,44%) дітей. Із них з інфекційним мононуклеозом ВЕБ етіології в (62,9±4,29)% дітей, ЦМВ – у (41,2±8,44)%, ВГЛ-6 – у (50±20,4)% та МІКСТ – у (55,3±3,5)%. Лімфопенія спостерігалась у 42 (10,2±1,49%) хворих, з них у (11,7±2,76)% дітей з ВЕБ, у (16,2±6,05)% з ЦМВ, у (5,14±1,5)% з МІКСТ інфекцією та була відсутня при ВГЛ-6.

Моноцитоз визначався у 63 (15,3±1,78)% дітей, частіше при ВГЛ-6 (33,3±13,6)% та ВЕБ (20,58±3,46)%, ніж при ЦМВ і МІКСТ інфекціях ((15,3±1,78)% й (11,2±2,15)% відповідно).

Гіпохромна анемія спостерігалась значно частіше при ЦМВ (29,7±7,61)% і МІКСТ (17,29±2,6)% мононуклеозі в порівнянні з ВЕБ інфекцією (2,94±1,44)%, $p < 0,05$. У дітей з інфекційним мононуклеозом ВГЛ-6 етіології анемія не спостерігалась.

У периферичній крові у 190 (47,8±2,05)% дітей були виявлені атипові мононуклеари в кількості від 10% до 45%. При цьому звертає на себе увагу

висока частота ($64,7 \pm 8,2$)% виявлення атипівих мононуклеарів у хворих інфекційним мононуклеозом ЦМВ-етіології, в той же час як у дітей з ВЕБ, ВГЛ-6 і МІКСТ інфекцією атипіві мононуклеари виявлені тільки в ($24,4 \pm 3,8$)%, ($16,7 \pm 15,2$)% і ($48,2 \pm 3,6$)% випадків відповідно, $p < 0,05$.

Прискорене ШОЕ спостерігалось у 226 хворих ($56,54 \pm 2,6$)%, із них у ($56,3 \pm 4,42$)% з ВЕБ, у ($53,3 \pm 9,1$)% з ЦМВ, у ($66,67 \pm 19,2$)% з ВГЛ-6 та у ($57,14 \pm 3,5$)% з МІКСТ-інфекцією. При цьому її величина коливалась у межах від 15 до 44 мм/год.

Оцінка даних біохімічного дослідження крові виявила, що ВЕБ мононуклеоз супроводжувався підвищенням рівня трансаміназ (АЛТ (29,2%) та АСТ (29,2%)), високим рівнем лужної фосфатази (48,7%) та тимолової проби (82,6%) (Рис.5.5.1.).

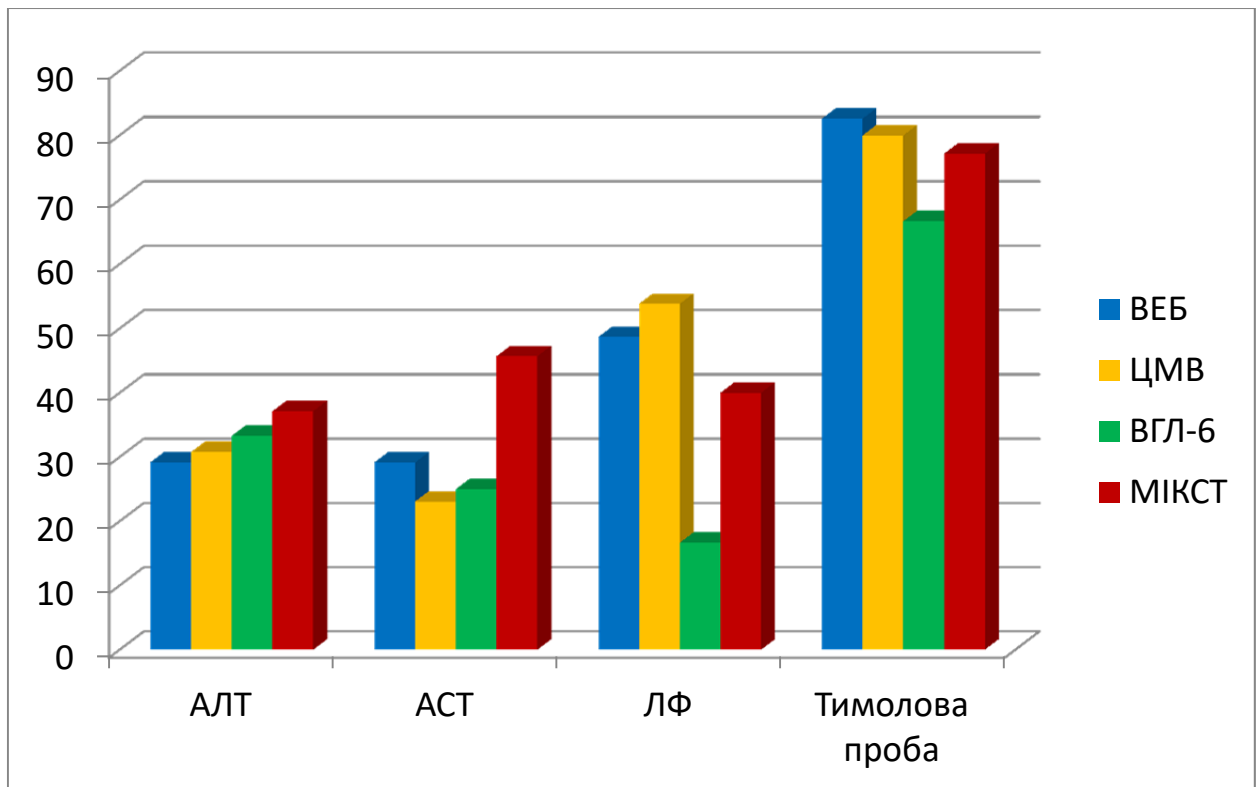


Рис. 5.5.1. Порівняння основних біохімічних показників крові.

При ЦМВ інфекційному мононуклеозі спостерігається високий рівень ЛФ (54,05%) з переважно нормальним рівнем білірубину (97,3%) та

підвищеному рівні трансаміназ (АЛТ (29,7%) і АСТ (21,62%)) на тлі підвищеної тимолової проби (81,1%).

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

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

При оцінці даних, отриманих під час проведення електрокардіограми, в дітей хворих на інфекційний мононуклеоз герпесвірусної етіології (ВЕБ, ЦМВ, ВГЛ-6, МІКСТ) було виявлено, що наявність змін на ЕКГ для інфекційного мононуклеозу ВЕБ етіології ($30,16 \pm 4,09$)% найменш характерна у порівнянні з ЦМВ та МІКСТ ($70,0 \pm 8,37$)% й ($47,96 \pm 3,57$)% відповідно), $p < 0,05$ (Таблиця 5.5.2). При цьому, на ЕКГ у дітей з ВЕБ інфекційним мононуклеозом частіше ($2,38 \pm 1,35$)% визначались ознаки гіпертрофії обох шлуночків, ніж при МІКСТ ($1,53 \pm 0,87$)%, та ектопічний нижньопредсердний ритм ($5,56 \pm 2,03$)%, $p < 0,05$.

Таблиця 5.5.2.

Найбільш часті ЕКГ зміни діяльності серця в дітей з інфекційним мононуклеозом різної етіології

Симптом	Збудник інфекційного мононуклеозу									
	ВЕБ		ЦМВ		ВГЛ-6		МІКСТ		Всього	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Синусова тахікардія	8	6,35	4	13,3	2	16,67	21	10,71	34	9,47
Ектопічний нижньопредсердний ритм	7	5,56***	-	-	-	-	-	-	7	1,94
Синусова аритмія	3	2,38	-	-	-	-	4	2,04	7	1,94

Продовження таблиці

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Порушення процесів реполяризації міокарду	16	12,7	12	40,0*	2	16,67	46	23,47**	78	21,73
Гіпертрофія лівого шлуночка	-	-	2	6,67	-	-	8	4,08	10	3,34
Гіпертрофія шлуночків	3	2,38	-	-	-	-	3	1,53	6	1,67
Короткий PQ	-	-	2	6,67	-	-	9	4,59	11	3,06
Блокада правої ніжки пучка Гіса	-	-	1	3,33	-	-	3	1,53	2	0,56
Σ	38	30,16	21	70,0****	4	33,34	94	47,96**	155	43,17

Примітка:

* - ЦМВ достовірно частіше ніж ВЕБ, $p < 0,05$;

** - достовірна різниця між МІКСТ та ВЕБ, $p < 0,05$;

*** - ВЕБ достовірно частіше в порівнянні з ЦМВ та МІКСТ, $p < 0,05$;

**** - ЦМВ достовірно частіше ніж ВЕБ та МІКСТ, $p < 0,05$.

Для інфекційного мононуклеозу ЦМВ етіології характерна наявність змін на ЕКГ у 70% дітей, $p < 0,05$. Так, за даним електрокардіограми, характерні порушення процесів реполяризації - $(40,0 \pm 8,94)\%$, $p < 0,05$.

В той же час, в зв'язку з малою кількістю спостережень (12 дітей) ми не знайшли достовірної різниці в результатах проведеного ЕКГ дослідження в дітей з інфекційним мононуклеозом ВГЛ-6 етіології.

МІКСТ інфекційний мононуклеоз проявляється порушеннями процесів реполяризації шлуночків $(23,47 \pm 3,03)\%$, $p < 0,05$; коротким інтервалом PQ $(4,59 \pm 1,49)\%$ та гіпертрофією лівого шлуночка $(4,08 \pm 1,41)\%$.

Міокардит, клінічно, було діагностовано в 3-х дітей з тяжким перебігом інфекційного мононуклеозу $(0,83 \pm 0,47)\%$. Серед них дві дитини із захворюванням МІКСТ етіології та одна дитина з ВЕБ.

Огляд хворих дітей інфекційним мононуклеозом, проведений через декілька тижнів після клінічного видужування, дозволяє говорити про зворотній розвиток кардіоваскулярних симптомів. Так, вже на 4-му тижні

після ІМ у $(83,0 \pm 1,98)\%$ дітей, при об'єктивному обстеженні, порушення з боку серця були відсутні.

Висновки до розділу.

Найбільш характерними змінами гемограми в дітей з інфекційним мононуклеозом ВЕБ етіології є лімфоцитоз ($62,9\%$), з моноцитозом ($20,3\%$) та збільшенням ШОЕ ($56,3\%$). При ЦМВ мононуклеозі спостерігаються нейтрофільний лейкоцитоз ($67,6\%$ і $73,5\%$ відповідно) з атиповими мононуклеарами ($64,7\%$), прискореним ШОЕ ($53,3\%$) та гіпохромною анемією ($29,7\%$), $p < 0,05$. ВГЛ-6 інфекційний мононуклеоз перебігає з нейтрофільним лейкоцитозом ($66,7\%$) та прискореним ШОЕ ($66,7\%$), а МІКСТ – з лімфоцитозом ($55,3\%$), нейтропенією ($57,4\%$), атиповими мононуклеарами ($48,2\%$) й схильністю до гіпохромної анемії ($17,29\%$).

Характерними показниками біохімічного дослідження крові в дітей ІМ ВЕБ етіології було підвищення рівня АЛТ ($29,2\%$) та АСТ ($29,2\%$), високий рівень лужної фосфатази ($48,7\%$) та тимолової проби ($82,6\%$). При ЦМВ спостерігався високий рівень ЛФ ($54,05\%$) з переважно нормальним рівнем білірубину ($97,3\%$) та підвищений рівень трансаміназ (АЛТ ($29,7\%$) і АСТ ($21,62\%$)) на тлі підвищеної тимолової проби ($81,1\%$). ВГЛ-6 характеризувався підвищенням АЛТ ($33,3\%$), АСТ ($25,0\%$) та тимолової проби ($66,67\%$) при нормальному рівні білірубину (100%) та незначним підвищенням ЛФ ($16,67\%$). Для МІКСТ характерним було максимально високе підвищення трансаміназ, з переважанням рівня АСТ над АЛТ ($45,7\%$ та $37,1\%$ відповідно), помірне збільшення ЛФ ($40,0\%$) та високий рівень тимолової проби ($77,1\%$).

Зміни на ЕКГ при ВЕБ інфекційному мононуклеозі ($2,38 \pm 1,35\%$) визначались ознаки гіпертрофії обох шлуночків, та ектопічний нижньопредсердний ритм ($5,56 \pm 2,03\%$), $p < 0,05$. ЦМВ інфекційний мононуклеоз характеризується порушеннями процесів реполяризації - ($40,0 \pm 8,94\%$), $p < 0,05$. Інфекційний мононуклеоз МІКСТ етіології перебігає з

порушеннями процесів реполяризації шлуночків ($23,47 \pm 3,03$)%, коротким інтервалом PQ ($4,59 \pm 1,49$)%, гіпертрофією лівого шлуночка ($4,08 \pm 1,41$)%.

Повторний огляд дітей через 4-и тижні після захворювання у ($83,0 \pm 1,98$)% засвідчив відсутність порушень роботи серця. Все це дає нам привід припустити, що в більшості випадків, де ми діагностували ураження серця, процес обмежувався тільки токсико-дистрофічними змінами.

Основні результати даного розділу висвітлено в наступних публікаціях: [329,332-337].

РОЗДІЛ 6

ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ ІНФЕКЦІЙНОГО МОНОНУКЛЕОЗУ

При порівнянні тяжкості перебігу інфекційного мононуклеозу різної етіології було виявлено, що при ВЕБ мононуклеозі, як тяжкий, стан було визначено лише у $(18,3 \pm 3,32)\%$ в порівнянні з ЦМВ – $(29,8 \pm 7,51)\%$, ВГЛ-6 – $(33,3 \pm 13,6)\%$ та МІКСТ – $(29,8 \pm 3,12)\%$, $p < 0,05$. При цьому в хлопчиків перебіг захворювання частіше був тяжким $(33,6 \pm 4,63)\%$ ніж у дівчат $(66,4 \pm 4,63)\%$, $p < 0,05$.

Проаналізувавши дані перебігу інфекційного мононуклеозу ВЕБ, ЦМВ, ВГЛ-6 та МІКСТ етіології виділилися наступні клініко-параклінічні прояви, як важливі та впливові на ступінь тяжкості клінічного перебігу захворювання, а саме: наявність проявів інтоксикації (слабкість, млявість, зниження апетиту, головокружіння, головний біль, нудота, блювання, та ін.), підвищення температури тіла, закладеність носа, тонзиліт (гіперемія слизових оболонок, збільшення мигдаликів та наявність на них нашарування), полілімфаденопатія, збільшення печінки та селезінки, деякі показники загального аналізу крові (лейкоцитоз або лейкопенія, кількість атипових мононуклеаров, швидкість зсідання еритроцитів), біохімічного дослідження (АЛТ, АСТ, ЛФ, тимолова проба), порушення серцевої діяльності. Водночас, вагомість кожної з цих ознак на розвиток тяжкого перебігу інфекційного мононуклеозу в дітей була різної.

Так, була виявлена пряма кореляційна залежність між тяжкістю перебіга ІМ та виразною тривалою лихоманкою високої сили ($r = 0,925$; $p = 0,00006$). Водночас, високу кореляційну залежність було також встановлено в дітей з тяжким перебігом інфекційного мононуклеозу та проявами інтоксикації ($r = 0,761$; $p = 0,001$), тонзиліту з нашаруваннями ($r = 0,794$; $p = 0,00002$), порушенням носового дихання ($r = 0,87$; $p = 0,002$), збільшенням розмірів селезінки ($r = 0,84$; $p = 0,0001$), при наявності

нейтрофільного лейкоцитозу ($r = 0,756$; $p=0,0004$) та порушень роботи серця (гіпертрофія міокарду) ($r = 0,72$; $p=0,002$).

Залежність середньої сили між тяжкістю захворювання була виявлена в дітей з полілімфаденопатією ($r = 0,56$; $p=0,005$), гепатомегалією ($r = 0,602$; $p=0,001$), екзантемою ($r = 0,489$; $p=0,0006$), лейкопенією ($r = 0,478$; $p=0,0002$), наявністю атипівих мононуклеарів ($r = 0,574$; $p=0,001$), підвищенням рівня АЛТ ($r = 0,642$; $p=0,0004$) та АСТ ($r = 0,589$; $p=0,0004$) та порушеннями процесів реполяризації міокарду ($r = 0,492$; $p=0,002$).

Було також встановлено зворотню залежність між віком дитини та тяжкістю перебігу інфекційного мононуклеозу ($r = - 0,58$; $p=0,0002$).

Таким чином, кореляційний аналіз виявив тенденцію залежності важкого перебігу інфекційного мононуклеозу в дітей від прояву основних клініко-параклінічних показників.

Отримані дані дозволили розробити математичну модель, побудовану на використанні методу бальної оцінки симптомів захворювання в залежності від їхньої значущості в формуванні патологічного стану дитини хворої на ІМ різної етіології (Таблиця 6.2).

Згідно з питомою вагою кожного симптому, їм присвоєно відповідну кількість балів.

Таблиця 6.1.

Питома вага симптомів ІМ (в балах)

Симптом	Максимальна кількість балів
1	2
Лихоманка	20
Тонзиліт з нашаруваннями	19
Інтоксикація	18
Полілімфаденопатія	16

Продовження таблиці

1	2
Спленомегалія	14
Гепатомегалія	12
Порушене носове дихання (хропіння)	9
Лейкоцитоз	6
Збільшення швидкості осідання еритроцитів	6
Наявність в крові атипових мононуклеарів $\geq 10\%$	6
Підвищення рівня трансаміназ (АЛТ та/або АСТ)	5
Гіпертрофія міокарда	5
Висип	4
Фарингіт	3
Лейкопенія	3
Порушення процесів реполяризації міокарду	3

Відсутність будь-якого з названих симптомів враховується за 0.

Водночас, на вагу кожного прояву впливає не тільки ступінь його виразності, а також його тривалість у хворого.

Після отримання результатів дані вносяться в математичну формулу для прогнозування тяжкості та тривалості перебігу ІМ в дітей:

$$S = \sqrt{\frac{b+(k-1) \times n}{a+0,435}} \times 10 \quad (\text{діапазон менше 10 балів відповідає легкому, 10 -}$$

29 балів – середньої тяжкості, більше 30 – тяжкому перебігу).

b – кількість балів

a – вік пацієнта

n - тривалість хвороби

k – коефіцієнт, який залежить від збудника (ВЕБ = 1,37; ЦМВ = 1,94; ВГЛ-6=1,81; МІКСТ=1,73)

Приводимо декілька клінічних прикладів використання математичної моделі при інфекційному мононуклеозі різної етіології в дітей.

Приклад 1. Мати хворої дівчинки 10-ти років звернулася до приймального відділення зі скаргами на млявість та відсутність апетиту в дитини протягом 3 днів, виразний біль у горлі з гіперемією слизових оболонок ротоглотки та нашаруваннями на мигдаликах. Лихоманка до 37,5°C спостерігається 4 доби. Закладеність носу спостерігалася на протязі 13 днів хвороби. При обстеженні виявлено полілімфаденопатію, збільшення печінки на 1 см, селезінка не збільшувалася. В загальному аналізі крові: лейкоцитів 4,3 Г/л, атипових мононуклеарів 17%, ШОЕ – 19 мм/год. За результатами ІФА та ПЛР було підтверджено гостру ВЕБ та ЦМВ інфекцію.

При емпіричній оцінці був визначений легкий ступінь захворювання.

Підраховуємо суму балів: $8+7+1+3+10+2+8+5+2+4+6=56$.

Підставляємо отриманий результат в формулу:

$$S = \sqrt{\frac{56+(1,73-1) \times 4}{10+0,435}} \times 10 = 23,8$$

Тобто, мав місце перебіг інфекційного мононуклеозу середньої тяжкості.

Приклад 2. Хвора дівчинка 6-ти років скаржилася на зниження апетиту, слабкість, підвищення температури тіла до 38°C протягом 4 днів. При обстеженні спостерігалася катаральна ангіна до 6 дня хвороби, без накладень на мигдаликах; закладеність носу до 5 дня захворювання; збільшення потиличних та підщелепних лімфатичних вузлів діаметром до 1 см; збільшення печінки на 1 см з-під ребра на протязі 3 днів хвороби. Селезінка не збільшувалася. В загальному аналізі крові: лейкоцитоз до 19,4 Г/л, атипових мононуклеарів не виявлено, ШОЕ – 20 мм/год. Біохімічний аналіз крові: загальний білірубін — 8 мкмоль/л, прямий білірубін — 2 мкмоль/л, аланінамінотрансфераза — 0,68 ммоль/л, аспартатамінотрансфераза — 0,41 ммоль/л, тимолова проба — 4,0 Од, сечовина — 5,3 ммоль/л, амілаза — 18 Од/л, глюкоза — 4,7 ммоль/л.

За результатами проведеного ІФА виявлено маркери гострої ВЕБ інфекцію (VCA IgM).

При емпіричній оцінці стан хворої було розцінено як середньотяжкий.

Підрахуємо суму балів: $7+1+6+6+5+7+3+3=38$.

Проведемо розрахунок за формулою: $S = \sqrt{\frac{38+(1,37-1)\times 5}{6+0,435}} \times 10 = 25,6$

Тобто, має місце перебіг інфекційного мононуклеозу середньої тяжкості, що співпало з емпіричною оцінкою.

Приклад 3. На 5-й день хвороби 3-річна дівчинка була госпіталізована з ознаками загальної інтоксикації, підвищенням температури до $39,0^{\circ}\text{C}$, млявістю, слабкістю, відмовою від їжі, болем в горлі, сопіння носом, нашаруваннями на мигдаликах та патологічним зсувів у гемограмі: лейкоцитоз — $16,8$ Г/л, з нейтрофіліозом (паличкоядерні — 16% , сегментоядерні — 52%), висока ШОЕ — 38 мм/год.

Під час огляду дівчинка млява, вередлива. Шкіра бліда, чиста, суха. Тургор знижений. Віки пастозні. Носове дихання відсутнє, відділяемого з носа немає. Слизова оболонка ротоглотки яскраво гіперемована, мигдалики збільшені, їх поверхня вкрита нашаруванням біло-жовтого кольору. При пальпації виявлено збільшення до $2,5$ см у діаметрі, передньо- та задньошийних, підщелепних, підпахвинних, пахвинних лімфовузлів, рухомих, не спаяних з навколишньою тканиною. Печінка на 1 см виступає з-під краю реберної дуги, селезінка не пальпується. Біохімічний аналіз крові: загальний білірубін — 10 мкмоль/л, прямий білірубін — 2 мкмоль/л, аланінамінотрансфераза — $0,75$ ммоль/л, аспаргатамінотрансфераза — $0,37$ ммоль/л, тимолова проба — $8,8$ Од, сечовина — $5,3$ ммоль/л, амілаза — 12 Од/л, глюкоза — $4,8$ ммоль/л.

ЕКГ-дослідження: частота шлуночкових скорочень — 125 за хвилину, ритм синусовий. Електрична вісь серця відхилена вправо. Неповна блокада правої ніжки пучка Гіса.

Для підтвердження діагнозу були проведені ПЛР та серологічні дослідження крові, які підтвердили гостру ЦМВ+ВГЛ-6 інфекцію

При емпіричній оцінці в приймальному відділенні перебіг у дитини був визначений як середньої тяжкості.

Підраховуємо суму балів: $10+1+8+3+12+3+5+12+11+4+3+6=78$.

Проведемо розрахунок за формулою: $S = \sqrt{\frac{78+(1,73-1)\times 6}{3+0,435}}\times 10 = 52,3$ Тобто, у дівчинки перебіг інфекційного мононуклеозу тяжкий.

Приклад 4. Хворий хлопчик 8-ми років скаржився на підвищення температури тіла до 38°C на протязі 18 днів, зниження апетиту та слабкість, біль у горлі до 16 дня хвороби. При об'єктивному обстеженні: гіперемія зберігалася 17 днів, накладення на мигдаликах – 19; закладеність носа турбувала хворого до 18 дня хвороби; лімфатичні вузли були збільшені до 1,5 см у передньо- та задньошийних, підщелепних та пахвових групах. Печінка була збільшена до +1,5 см на протязі 26 днів, селезінка не збільшувалася. В загальному аналізі крові: лейкоцитів 5,1 Г/л, атипових мононуклеарів 7%, ШОЕ – 15 мм/год. Біохімічний аналіз крові: загальний білірубін — 12 мкмоль/л, прямий білірубін — 5 мкмоль/л, аланінамінотрансфераза — 0,9 ммоль/л, аспартатамінотрансфераза — 0,45 ммоль/л, тимолова проба — 4,6 Од, сечовина — 5,1 ммоль/л, амілаза — 17 Од/л, глюкоза — 3,9 ммоль/л. Для підтвердження діагнозу були проведені ПЛР та серологічні дослідження крові, які підтвердили гостру ЦМВ інфекцію.

При емпіричній оцінці стан хворого розцінено як тяжкий.

Підраховуємо суму балів: $10+1+8+3+10+3+9+11+3+4=62$.

Проведемо розрахунок за формулою: $S = \sqrt{\frac{62+(1,94-1)\times 2}{8+0,435}}\times 10 = 27,5$ Тобто, хворий переніс інфекційний мононуклеоз середнього ступеню тяжкості.

Приклад 5. Хвора дівчинка 7-ми років була госпіталізована в лікарню на 3-й день хвороби. Пацієнтку турбувала відсутність апетиту, слабкість,

головний біль, збільшення температури тіла до 38,4°C впродовж 10 днів, біль у горлі до 12 дня хвороби, утруднення носового дихання на протязі 10 днів. При обстеженні гіперемія слизистих оболонок та накладення на мигдаликах виявлялися до 13 дня хвороби. Спостерігалася мікрополіаденія. Печінка збільшувалася на +1 см впродовж 10 днів, збільшення селезінки не спостерігалася. В загальному аналізі крові – лейкоцитоз до 11,0 Г/л, атипових мононуклеарів 7%, ШОЕ 42 мм/год. Біохімічний аналіз крові: загальний білірубін — 12 мкмоль/л, прямий білірубін — 5 мкмоль/л, аланінамінотрансфераза — 0,9 ммоль/л, аспартатамінотрансфераза — 0,45 ммоль/л, тимолова проба — 4,6 Од, сечовина — 5,1 ммоль/л, амілаза — 17 Од/л, глюкоза — 3,9 ммоль/л. ПЛР дослідження крові виявило гостру ВГЛ-6 інфекцію.

Підрахуємо суму балів: $11+2+7+3+8+2+5+8+2+6+4=58$, що відповідає середньому ступеню тяжкості клінічного перебігу інфекційного мононуклеозу.

Проведемо розрахунок за формулою: $S = \sqrt{\frac{58+(1,81-1) \times 2}{7+0,435}} \times 10 = 28,3$ Тобто, маємо збіг між результатами емпіричної та математичної оцінки стану хворого.

Оцінка прогностичної достовірності даної математичної моделі була проведена за допомогою ROC-аналізу шляхом будування графіку з характеристичною кривою, на якій визначена крпка відсічення, яка зображує значення вірогідності, після якого один клас замінюється іншим.

Результати оцінки прогностичної ефективності математичної моделі прогнозування тяжкості перебігу ІМ будь-якої етіології становлять 71,07%.

Отримані дані дозволили розробити діагностичний алгоритм (Рисунок 6.1.) інфекційного мононуклеозу різної етіології (ВЕБ, ЦМВ, ВГЛ-6 та МІКСТ) з використанням математичної моделі прогнозування тяжкості захворювання (Рисунок 6.2.).

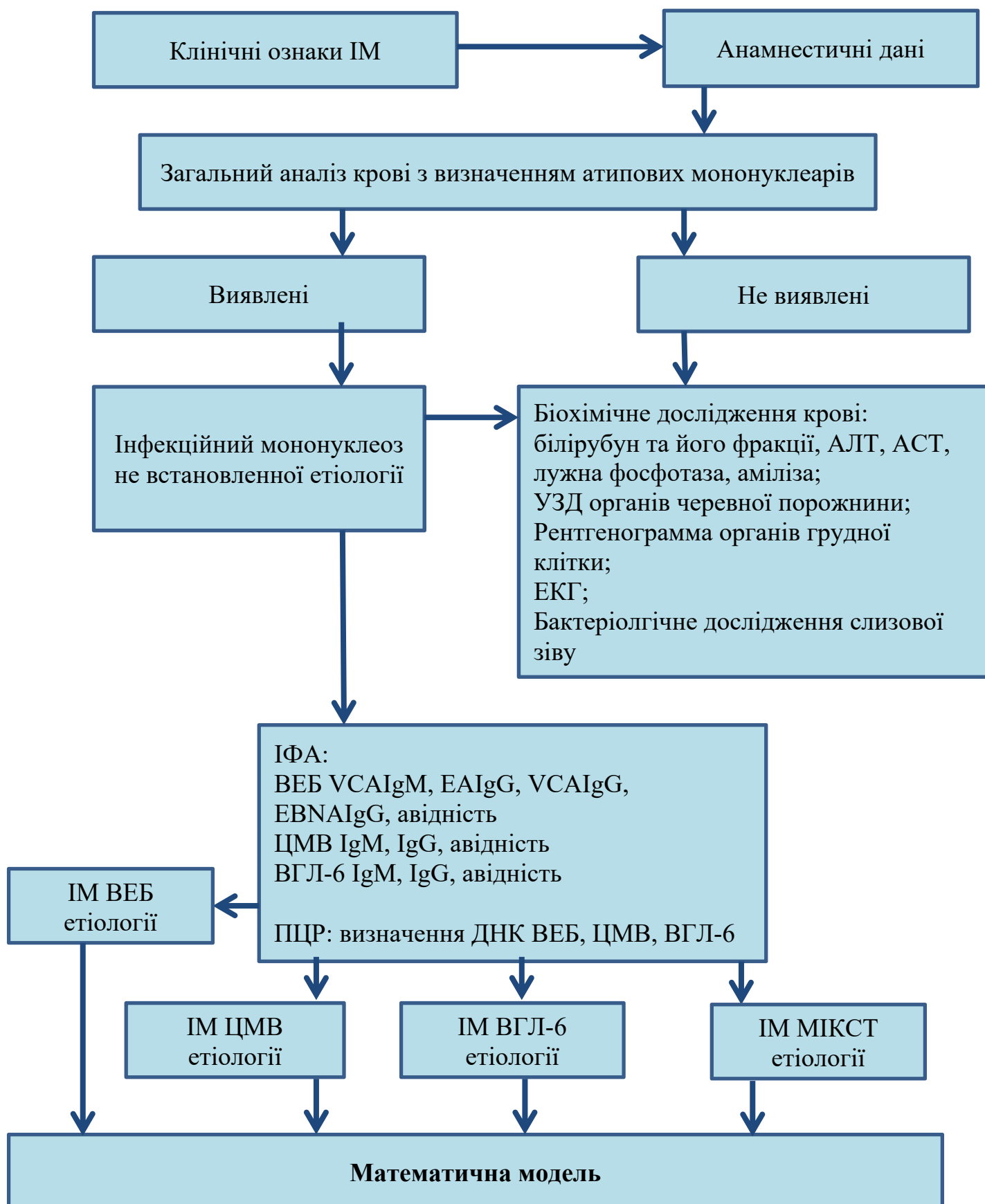


Рис. 6.1. Запропанований алгоритм діагностики ІМ у дітей

захворювання високої сили, а саме: наявність виразної тривалої лихоманки, проявів інтоксикації ($r = 0,761$; $p=0,001$), тонзиліт (гіперемія слизистих оболонок, збільшення мигдаликів та наявність на них нашарування), закладеність носа, збільшення селезінки, деякі показники загального аналізу крові (нейтрофільний лейкоцитоз), та порушення серцевої діяльності (гіпертрофія міокарду).

Водночас, не менш важливими проявами інфекційного мононуклеозу, які впливають на тяжкість перебігу є полілімфаденопатія, гепатомегалія, екзантема, лейкопенія, наявність атипичних мононуклеарів, підвищення рівня АЛТ та АСТ, порушення процесів реполяризації міокарду, проявляються кореляційною залежністю середньої сили.

В той же час, зворотній зв'язок мала залежність між віком дитини та тяжкістю перебігу інфекційного мононуклеозу ($r = - 0,58$; $p=0,0002$).

Запропонована математична модель у порівнянні з наявними алгоритмами, є універсальною, доступною для використання в клінічній діяльності лікарів, враховує вагомість всіх симптомів перебігу інфекційного мононуклеозу та не потребує складних та коштовних попередніх досліджень.

Таким чином, запропонована нами математична модель є простою, легкою в використанні, доступною, враховує найбільш характерні клініко-параклінічні симптоми інфекційного мононуклеозу різної етіології, виключає необхідність проведення складних та дорогих попередніх досліджень, її можна використовувати вже на ранніх етапах захворювання, що дозволяє вчасно та вірно оцінити стан хворого та призначити йому своєчасну адекватну терапію, попередити небажані наслідки та ускладнення хвороби, скоротити термін перебування хворої дитини в лікарні.

Основні результати даного розділу висвітлено в наступних публікаціях: [338-340].

РОЗДІЛ 7

ВДОСКОНАЛЕННЯ ТЕРАПІЇ ІМ У ДІТЕЙ

За для підвищення ефективності лікування інфекційного мононуклеозу різної етіології в дітей (ВЕБ, ЦМВ, ВГЛ-6 та МІКСТ) в комплекс лікувальних засобів було включено медичний лікарський засіб з протівірусною, протигрибковою та антибактеріальною діями гіпорамін.

До групи дослідження ввійшло 100 дітей, які мали перебіг інфекційного мононуклеозу середньої тяжкості та тяжкий. Серед них 60 дітей в віці від 3 до 12 років з інфекційним мононуклеозом, які отримували в комплексному лікуванні медичний препарат гіпорамін, та 40 дітей від 3 до 12 років, які отримували стандартну терапію інфекційного мононуклеозу відповідно до протоколу №13 наказу МОЗ №354.

В обох групах дослідження дітей з інфекційним мононуклеозу перебіг захворювання супроводжувався типовим клінічними проявами з підвищенням температури тіла, тонзилофарингітом, полілімфаденопатією, збільшенням печінки та/або селезінки та екзантемою.

У всіх хворих, основної та контрольної груп, початок захворювання був гострим.

Загальний стан 78,0% дітей з інфекційним мононуклеозом було розцінено як середньотяжкий та 22,0% як тяжкий.

Ознаки інтоксикації у вигляді млявості, слабкості, підвищеної втоми спостерігались у всіх дітей (100% основної та контрольної групи), а головний біль, нудота та блювота – у 80% дітей в групах спостереження.

Збудник інфекційного мононуклеозу було виділено у всіх дітей з досліджуваної та контрольної групи (Таблиця 7.1).

Таблиця 7.1.

**Розподіл досліджуваних груп дітей з ІМ в залежності від етіології
захворювання**

Група:	Всього (n=100)	ВЕБ		ЦМВ		ВГЛ-6		МІКСТ	
		%	абс	%	абс	%	абс	%	абс
досліджувана	60	33,3	20	8,33	5	1,67	1	56,7	34
контроль	40	35,0	14	7,5	3	2,5	1	55	22

Клінічні симптоми в дітей контрольної та основної групи за частотою та інтенсивністю були рівнозначними в обох групах (Таблиця 7.2.). Так інтоксикація, лихоманка, тонзиліт та лімфаденопатія виявлялись у всіх дітей основної та контрольної групи і в більшості хворих - гепатоспленомегалія.

Таблиця 7.2

Основні клінічні прояви ІМ у дітей основної та контрольної групи

Клінічний прояв ІМ	Основна група n=60		Контрольна група n=40		p
	абс.	%	абс.	%	
Інтоксикація	60	100	40	100	1,00
Лихоманка	60	100	40	100	1,00
Гострий тонзиліт	60	100	40	100	1,00
Лімфаденопатія	60	100	40	100	1,00
Гепатомегалія	58	(96,67±2,32)	38	(95,0±3,45)	0,958
Спленомегалія	56	(93,37±3,32)	31	(77,5±6,6)	0,196
Екзантема	6	(10,0±3,87)	3	(7,5±4,16)	0,520

Примітка: різниця між групами у тесті Мана-Вітні відсутня

Дітям основної групи окрім стандартної терапії було призначено медичний лікарський засіб гіпорамін, який вони приймали внутрішньо (одну пігулку доповного розсмоктування тримають в ротовій порожнині). Дітям у

віці від 6-ти до 12-ти років призначали по 1 пігулці 3-4 рази на день, дітям від 3-х до 6-ти років – по ½ пігулці 2-4 рази на день.

Тривалість застосування залежала від тяжкості перебігу інфекційного мононуклеозу: діти з тяжким перебігом захворювання приймали медичний лікарський засіб гіпорамін з першого дня захворювання до 3-х тижнів, а з середньотяжким – до 10 днів.

При вивченні тривалості основних клінічних симптомів інфекційного мононуклеозу в дітей основної і контрольної групи було встановлено, що в середньому інтоксикація спостерігалась у дітей основної групи протягом $(5,4 \pm 0,3)$ днів, що достовірно менше в порівнянні з контрольною групою $(7,2 \pm 0,3)$ днів, $p < 0,05$ (Таблиця 7.3.).

Лихоманка (субфебрильна, фебрильна, висока), яка супроводжувала перебіг ІМ в усіх дітей в досліджуваних групах в середньому тривала $(5,3 \pm 0,2)$ доби в дітей основної групи та $(6,5 \pm 0,2)$ діб – в контрольній, $p < 0,05$.

Гострий тонзиліт з нашаруваннями на мигдаликах у дітей з основної групи спостерігався протягом $(5,6 \pm 0,3)$ днів, а в дітей з контрольної – $(6,9 \pm 0,3)$ днів, $p < 0,05$.

Тривалість полілімфаденопатії, також мала відмінність в тривалості в дітей основної групи та контрольної ($(24,1 \pm 0,4)$ та $(28,4 \pm 0,4)$ днів відповідно), $p < 0,05$.

Збільшення печінки і селезінки було виявлено у $(96,7 \pm 2,3)\%$ й $(93,3 \pm 3,22)\%$ хворих відповідно в основній та у $(95 \pm 3,44)\%$ й $(77,5 \pm 6,6)\%$ відповідно в контрольній групі дітей. Тривалість гепатомегалії в середньому в дітей основної групи склала $(29,6 \pm 0,6)$ днів, а в контрольній $(30,9 \pm 0,6)$. Схожа тенденція була відзначена в тривалості спленомегалії у дітей основної та контрольної груп ($(27,4 \pm 0,5)$ та $(28,1 \pm 0,7)$ діб відповідно).

Таблиця 7.3.

Тривалість основних клінічних проявів інфекційного мононуклеозу в дітей при різних схемах терапії

Клінічні прояви тривалість в днях	n	Основна група	n	Контрольна група	p
Інтоксикація	60	5,4±0,3	40	7,2±0,3	p≤0,05
Лихоманка	60	5,3±0,2	40	6,5±0,2	p≤0,05
Гострий тонзиліт	60	5,6±0,3	40	6,9±0,3	p≤0,05
Полілімфаденопатія	60	24,1±0,4	40	28,4±0,4	p≤0,05
Гепатомегалія	58	29,6±0,6	38	30,9±0,6	p>0,05
Спленомегалія	56	27,4±0,5	31	28,1±0,7	p>0,05
Екзантема	6	5,1±0,3	3	5,4±0,3	p>0,05

Примітка: розрахунок проводився за χ^2 , різниця між показниками достовірна при $p<0,05$.

Результати клінічного спостереження за дітьми, які отримували в складі комплексного лікування інфекційного мононуклеозу лікарський засіб гіпорамін, свідчать про зменшення тривалості терміну перебування в стаціонарі з 14 ± 2 до 10 ± 2 днів, скорочення синдрому інтоксикації, лихоманки, тонзиліту, лімфаденопатії, в порівнянні з дітьми контрольної групи, $p<0,05$. Також спостерігалась тенденція до скорочення періоду нормалізації розмірів печінки та селезінки, однак відмінності були недостовірними ($p>0,05$).

Застосування протівірусної лікарської речовини гіпорамін в дітей з інфекційним мононуклеозом ВЕБ, ЦМВ, ВГЛ-6 типу та МІКСТ етіології різного ступеня важкості сприяє зниженню тривалості основних клінічних симптомів захворювання, поліпшує загальний стан дитини та скорочує тривалість перебування в стаціонарі з 14 ± 2 до 10 ± 2 днів.

Оцінка стану дітей в період реконвалесценції встановила, що ознаки синдрому хронічної втоми (слабкість, підвищена втомлюваність, розлади сну, головний біль, порушення апетиту, дратівливість) відмічались як в основній так і в контрольній дітей, (Таблиця 7.4.). В контрольній групі ознаки синдрому хронічної втоми загалом зустрічались у 20,0% дітей, в той же час, в дітей основної групи, які отримували гіпорамін під час лікування інфекційного мононуклеозу та після виписки, ознаки хронічної втоми спостерігались лише у 8,33% випадків, ($p < 0,05$).

Таблиця 7.4

Суб'єктивні скарги дітей через місяць після видужання

скарга	Основна група n=60		Контрольна група n=40	
	абс.	%	абс.	%
Слабкість	5	(8,33±3,57)	8	(20,0±6,32)*
Головний біль	2	(3,33±2,32)	6	(15,0±5,64)
Знижений апетит	2	(3,33±2,32)	5	(12,5±5,23)
Дратівливість	4	(6,67±3,22)	7	(17,5±3,14)
Вередливість	4	(6,67±3,22)	6	(15,0±5,64)
Підвищена стомлюваність	5	(8,33±3,57)	7	(17,5±3,14)
Розлади сну	3	(5,0±2,81)	8	(20,0±6,32)*

*Примітка – різниця між показниками достовірна, $p < 0,05$

Як видно з таблиці, слабкість (8,33±3,57)%, підвищена втомлюваність (8,33±3,57)%, розлади сну (5,0±2,81)%, головний біль (3,33±2,32)%, дратівливість (6,67±3,22)% та знижений апетит (3,33±2,32)% достовірно частіше зустрічались в дітей контрольної групи в порівнянні з основною, ($p < 0,05$). В той же час, в групі дітей, які отримували гіпорамін під час лікування ІМ та після виписки, слабкість (20,0±6,32)%, підвищена втомлюваність (17,5±3,14)%, розлади сну (20,0±6,32)%, головний біль (15,0±5,64)%, дратівливість (17,5±3,14)% та знижений апетит (12,5±5,23)% дітей, ($p < 0,05$).

Таким чином включення в комплекс лікування інфекційного мононуклеозу різної етіології (ВЕБ, ЦМВ, ВГЛ-6, МІКСТ) та різного ступеня важкості медичного препарату гіпорамін, сприяє зниженню виразності основних клінічних симптомів і скороченню їх тривалості в середньому на 1,5 – 2 дня. Застосування лікарського засобу гіпораміну знижує виникнення ускладнень інфекційного мононуклеозу різної етіології та скорочує період реконвалесценції.

Невизначеним залишається питання, щодо використання глюкокортикостероїдів (ГКС) при ІМ. До сьогодні немає чітких критеріїв використання ГКС. Так, в протоколі №13 Наказу МОЗ 354 від 2004 р., глюкокортикостероїди можна використовувати при тяжкому перебігу інфекційного мононуклеозу.

Задля перевірки обґрунтованості застосування ГКС в дітей із тяжким перебігом інфекційного мононуклеозу ми визначили за допомогою математичної моделі (Розділ 6) групу хворих (88 дітей) з результатами розрахунок більше 30, що відповідає тяжкому перебігу захворювання (група А.). Контрольну групу склали 40 дітей з тяжким перебігом ІМ визначеним імперично (ретроспективний аналіз архівних даних), в комплексному лікуванні яких не застосовувались ГКС (група Б.).

Виявленій групі дітей з тяжким перебігом ІМ ми застосовували преднізолон від 3-х до 5-ти мг/кг протягом від 7-ми до 10-ти діб двічі на день (вранці о 10:00 2/3 добової дози та ввечері о 18:00–1/3) внутрішньовенно поряд із проведенням інфузійної терапії з застосуванням реополіглюкіну, 5% розчину глюкози, 0,9% фізіологічного розчину. Преднізолон вводили в терапевтичній дозі до досягання покращення загального стану дитини до середньої тяжкості з подальшим зниженням дози на 25% в день. Середня тривалість застосування ГКС складала 8 ± 2 доби.

При порівнянні симптомів інфекційного мононуклеозу в дітей з тяжким перебігом, які отримували глюкокортикостероїди (Рис 7.1.) та контрольної групи (Рис 7.2.) були виявлені відмінності в тривалості та інтенсивності

лихоманки, інтоксикації, тонзиліту та лейкоцитозу. Отримані дані засвідчили, що в дітей, які отримували ГКС температура тіла в середньому нормалізувалась на $3,38 \pm 2,13$ добу (93,18%), а в дітей контрольної лише на $4,27 \pm 2,5$ добу (90,0%). Інтоксикація тривала в дітей з тяжким перебігом інфекційного мононуклеозу при застосуванні ГКС $3,17 \pm 1,9$ днів (90,9%), а в дітей контрольної групи - $4,15 \pm 2,5$ (87,5%). При огляді ротоглотки в пацієнтів основної та контрольної групи вже на $4,16 \pm 2,3$ (98,86%) та $4,24 \pm 2,5$ (90,0%) день відповідно, спостерігались ознаки лише фарингіту (без нашарувань на мигдаликах). Нейтрофільний лейкоцитоз виявлявся в середньому протягом $3,16 \pm 2,1$ діб (90,9%) в дітей які в комплексному лікуванні отримували ГКС та $4,68 \pm 2,6$ діб (85,0%) без їх використання.

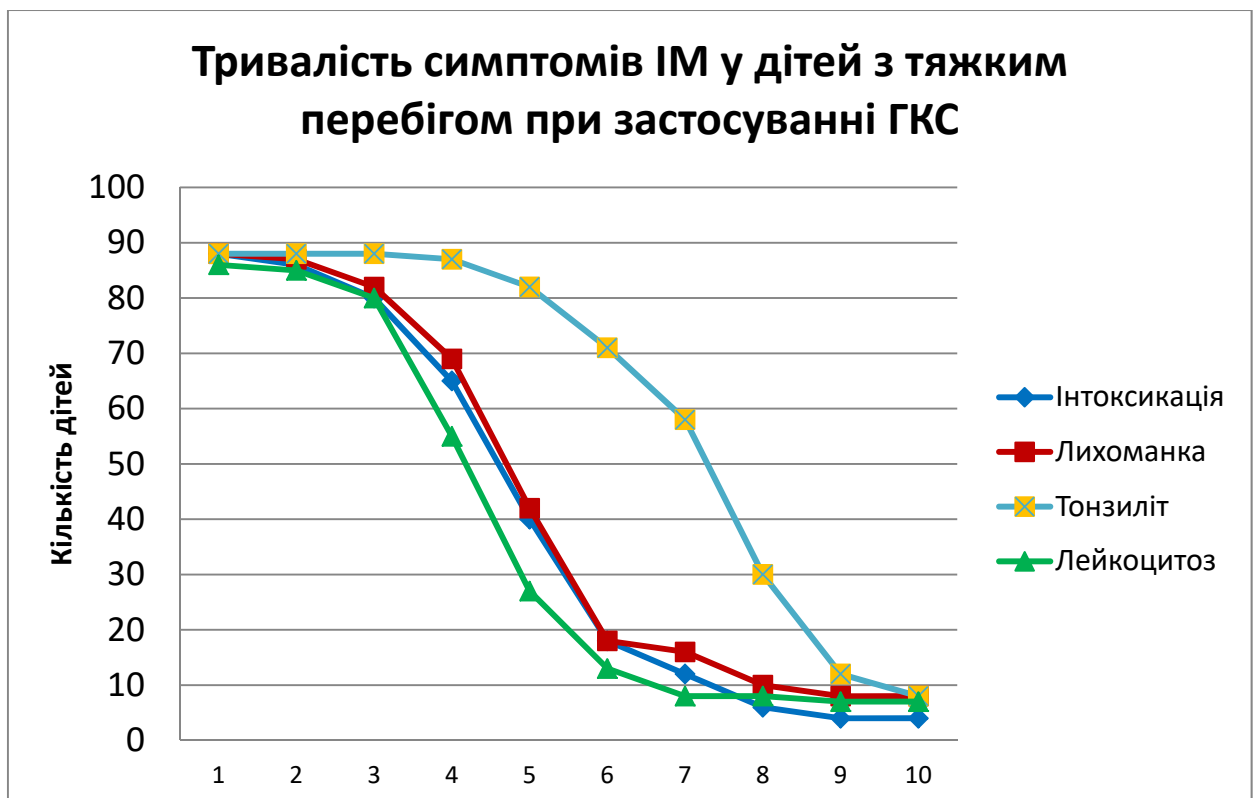


Рис 7.1. Тривалість симптомів ІМ у дітей з тяжким перебігом при застосуванні глюкокортикостероїдів (основна група спостереження).

Таким чином, як видно з Рис 7.1. в дітей з тяжким перебігом інфекційного мононуклеозу, яким призначався преднізолон в комплексній

терапії, вже на 3-тю добу лікування у 93,75% загальний стан розцінювався як середньої тяжкості, ($p < 0,05$).

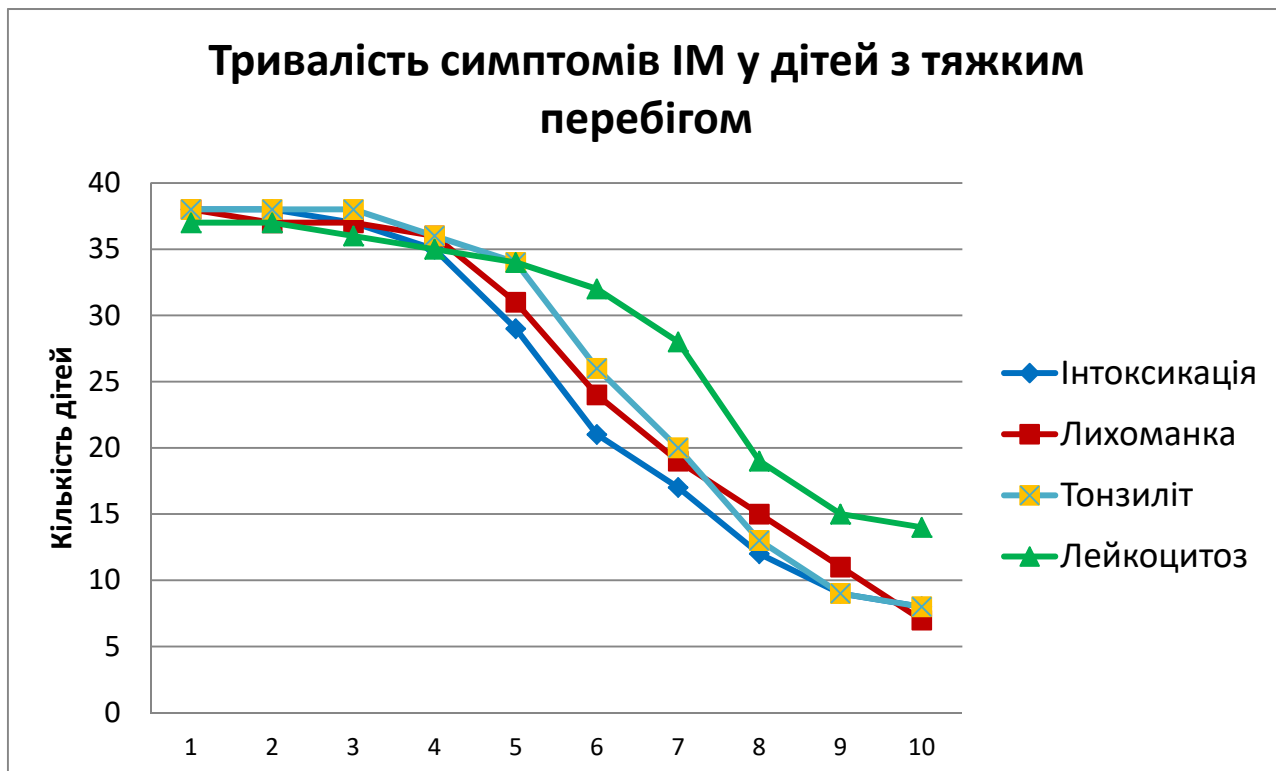


Рис. Тривалість симптомів ІМ у дітей з тяжким перебігом без використання глюкокортикостероїдів (група контролю).

Отримані дані при порівнянні тривалості симптомів тяжкого перебігу інфекційного мононуклеозу в дітей, визначеного за допомогою математичної моделі, свідчать, що застосування ГКС достовірно скорочує тривалість інтоксикації (90,9%), лихоманки (93,18%) а також зменшує лейкоцитоз (90,9%) $p < 0,05$.

Таким чином, отримання пацієнтом 30 балів і більше за математичною моделлю є достовірним критерієм для обов'язкового включення в комплексне лікування інфекційного мононуклеозу різної етіології ГКС за схемою: 3-5 мг/кг за преднізолоном на добу внутрішньовенно двічі на день (о 10:00 та 18:00 години), при цьому 2/3 дози вранці та 1/3 ввечері тривалістю від 7 до 10 днів, $p < 0,05$.

Висновки до розділу.

Результати проведеного дослідження засвідчили, що включення в комплекс терапії інфекційного мононуклеозу будь-якої етіології (ВЕБ, ЦМВ, ВГЛ-6, МІКСТ) та ступеня тяжкості в дітей медичного лікарського засобу з противірусною, протигрибковою та антибактеріальною дією гіпорамін, сприяє зниженню тривалості та виразності основних клінічних симптомів із скороченням їх в середньому на 1,5 – 2 дні.

Під час оцінки періоду реконвалесценції було встановлено, що в контрольній групі у 20,0% дітей, які отримували лише стандартну терапію протягом 1 місяця спостереження відмічались ознаки синдрому хронічної втоми (слабкість, швидка втомлюваність, потреба денного сну). В той же час, в групі дітей, які отримували гіпорамін під час лікування ІМ та після виписки, ознаки хронічної втоми спостерігались у 8,33% дітей, ($p < 0,05$).

Використання глюкокортикостероїдів при тяжкому перебігу ІМ різної етіології показало їх ефективність. Так при отриманні пацієнтом за математичною моделлю 30 балів і більше є достовірним критерієм для обов'язкового включення до комплексного лікування інфекційного мононуклеозу різної етіології (ВЕБ, ЦМВ, ВГЛ-6 та МІКСТ) глюкокортикостероїдів за схемою: від 3-х до 5-ти мг/кг на добу за преднізолоном внутрішньовенно двічі на добу (в 10:00 та 18:00), при цьому 2/3 дози вранці та 1/3 ввечері протягом 7-10 діб, $p < 0,05$.

Основні результати даного розділу висвітлено в наступних публікаціях: [339-341].

РОЗДІЛ 8

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Інфекційний мононуклеоз в дітей на протязі багатьох років залишається надзвичайно актуальною для педіатричної практики проблемою, являючи собою розповсюджену інфекційну патологію в структурі захворюваності дитячого населення.

Захворюваність інфекційним мононуклеозом в Україні за останні 10 років зростає в 15 - 20 разів і досягла 9,50 – 10,16 на 100 тис. дитячого населення [41,342].

За даними ВООЗ, вже до 18 років більше 90% жителів земної кулі інфікується одним або декількома представниками клінічно значимих герпесвірусів 4-го, 5-го та 6-го типів [5,9,73,94]. Більше того, інфікованість дітей герпесвірусом 6-го типу вже к 5-ти рокам складає 77% [4,8,10,18,19], а ЦМВ - 60% [1,7,15,16,20].

Інфекційний мононуклеоз - це поліетіологічне інфекційне захворювання, яке може бути викликане одним або декількома вірусами сімейства Herpesviridae, переважно вірусом Епштейна-Барр і цитомегаловірусом, що знайшло відображення в сучасній міжнародній статистичній класифікації 10-го перегляду (МКХ - 10), згідно з якою виділяють: ІМ, викликаний ВЕБ; ЦМВ мононуклеоз; інший ІМ та ІМ невстановлений [10].

Водночас, світовій літературі з'являються поодинокі повідомлення про типові клінічні прояви ІМ без участі вірусу Епштейна-Барр та ЦМВ [5,18,142]. За їхніми даним збудниками інфекційного мононуклеозу у дітей були герпесвіруси людини 1,2,6 типів та інші.

В дослідження було включено 400 дітей віком від 10 місяців до 12-ти років, хворих інфекційним мононуклеозом, які проходили стаціонарне лікування в одеській міській клінічній інфекційній лікарні. Всім дітям було

проведено клініко-параклінічне обстеження та підтверджено діагноз за допомогою серологічного дослідження та ПЛР.

У результаті проведених нами досліджень було встановлено, що більшість випадків інфекційного мононуклеозу в усіх вікових групах була викликана МІКСТ-інфекцією ($53,75 \pm 2,49$)% та вірусом Епштейна-Барр ($34 \pm 2,37$)%, що суперечить даним отриманим Х. Wang, К. Yang та ін. [142-144]. Водночас моноінфекція герпесвірусів 5-го та 6-го типів була збудником захворювання лише в ($9,25 \pm 1,45$)% та ($3 \pm 0,85$)% відповідно в усіх вікових групах дітей.

Встановлено, що МІКСТ інфекція, в більшості випадків, представлена одночасним перебігом ВЕБ та ЦМВ інфекції ($76,74 \pm 3,06$)%, що підтверджує дані Y. Ito, Y. Shibata-Watanabe, R. Alvarez-Lafuente, B. Aguilera та ін. [135,136]. При цьому у ($12,1 \pm 2,22$)% мала місце коінфекція герпесвірусу 6-го типу з ВЕБ, а у ($4,18 \pm 1,36$)% – з цитомегаловірусом. Водночас, інфекційний мононуклеоз з одночасним активним перебігом трьох збудників (ВЕБ, ЦМВ та ВГЛ-6) спостерігався лише у ($6,98 \pm 1,73$)% дітей.

Віковий розподіл дітей з інфекційним мононуклеозом показав, що найбільш часто хворіють діти від 4-х до 7-ми років ($46,0 \pm 2,49$)% та діти від 1-го до 3-х років ($29,5 \pm 2,28$)%. Водночас, очікуваним стало, що частка дітей перших 12 місяців після народження становила всього ($1,5 \pm 0,6$)%. Результати наших досліджень співпадають з даними літератури [31,193,196].

Водночас гендерний розподіл, хворих на інфекційний мононуклеоз дітей, виявив переважання кількості хлопчиків в усіх вікових групах, незалежно від етіологічного чинника, над кількістю дівчат ($57,3 \pm 2,57$)% та ($42,7 \pm 2,57$)% відповідно, $p < 0,05$. Дані нашого дослідження суперечать Y. Wang і J. Li, які не спостерігали гендерних особливостей серед хворих [193].

За результатами нашого спостереження, інфекційний мононуклеоз у дітей виявляється протягом всього року з різною частотою в залежності від пори року зі зростанням кількості випадків в осінньо-зимовий період (від 9,5% до 16,43%), та зниженням в літній період (від 2,29% до 8,39%).

Водночас, A.L. Brodsky та С.W. Heath виявили у студентів та школярів пік захворюваності на ІМ в жовтні, що пов'язали із більшою соціальною активністю дітей на початку навчального семестру, про що свідчать і наші дані [51,201,202].

Попри те, що J. Bennett, P. Lennon та ін. не бачать відмінностей в клінічних проявах інфекційного мононуклеозу, викликаного ВЕБ, ЦМВ, ВГЛ-6 та ін. [17,19,28,30]. Проведене нами дослідження виявило деякі особливості захворювання в залежності від збудника.

За нашими даними для інфекційного мононуклеозу ВЕБ етіології найхарактернішими клінічними проявами є гострий початок в (79,5%) випадків, інтоксикація в (70,5%), фебрильна (40,6%) лихоманка тривалістю до 7-ми діб (61,03%), лакунарний тонзиліт (85,8%), гепатомегалія (88,2%), спленомегалія (63,8%), відносно рідко хроплящим диханням (42,3%), пастозністю обличчя (42,6%) з переважно середньотяжким перебігом (81,7%). Результати спостереження відповідають літературним даним.

Дані І.Ю. Кульмінської свідчать, що інфекційний мононуклеоз ЦМВ етіології вирізняється відсутністю генералізованої лімфаденопатії, яскравого тонзиліту. Водночас, захворювання характеризується помірною лихоманкою, нездужанням, гепатоспленомегалією, збільшенням шийних лімфатичних вузлів. Можливі також головний біль, анорексія, біль в животі, відчуття нездужання [18,49,76]. Нами отримані частково протилежні дані, так для ЦМВ мононуклеозу характерні гострий початок (89,9%), висока ступінь інтоксикації (86,5%), частіше фебрильна (36,8%) лихоманка протягом 7-ми та більше діб (56,7% і 16,6% відповідно), з частим лакунарним тонзилітом (73,3%), гепатомегалією (53,3%), спленомегалією (48,3%) та в двічі частіше, ніж при ВЕБ мононуклеозі, тяжким перебігом захворювання (29,8% і 18,3% відповідно).

Герпесвірус 6-го типу, за даними С. Hurt & D. Tammaro, загалом викликає м'який, але тривалий перебіг інфекційного мононуклеозу, що характеризується в першу чергу неспецифічним збільшенням шийних

лімфатичних вузлів та лихоманкою [183]. Хвороба проявляється висипкою на шкірі, підвищенням температури, збільшенням лімфатичних вузлів, дисфункцією печінки та реакцією лейкоцитів крові [190]. Л.В. Вашура, Л.І. Брильова та А.Д. Черноусов стверджують, що ВГЛ-6 може викликати клінічні прояви інфекційного мононуклеозу тільки у дітей старшого віку, а в ранньому - протікає виключно латентно [9,14,15,92]. На противагу цьому, виявлено, що клінічні прояви мононуклеозу ВГЛ-6 етіології відрізняються, частіше за інших, виразністю лихоманки (високої 50% й фебрильної 33,3%) та її тривалістю, до 14-ти діб (50%), часткою екзантеми (33,3%), тяжким перебігом (33,3%), але з фарингітом без тонзиліту (66,6%) та більш рідким збільшенням печінки й селезінки (33,3% і 25,0% відповідно) порівняно з ВЕБ та МІКСТ етіологією.

МІКСТ, ВЕБ та ЦМВ інфекція, призводить до більш важких наслідків в результаті синергічного ефекту і тривалого впливу збудників [143,144]. Водночас нами виявлено, що МІКСТ мононуклеоз, окрім гострого початку (78,3%), високого ступеню інтоксикації (79,7%) та відносно часто тяжким перебігом (29,9%), вирізняється найбільшою вірогідністю розвитку лакунарних тонзилітів (92,9%), гепатомегалії (84,1%), спленомегалії (67%), субфебрильної й фебрильної лихоманки (37,32% і 37,35% відповідно) тривалістю від 3-х до 7-ми діб (27,1% і 35,05% відповідно), але рідко «храпом» і пастозністю обличчя (32,9% і 29,4% відповідно).

В гемограмі у дітей з інфекційним мононуклеозом ВЕБ етіології виявляється лімфоцитоз, у кількості не менше ніж 50%, та атипові мононуклеари - більше 10%, що підтверджують наші спостереження. Так, найбільш характерними змінами гемограми в дітей з інфекційним мононуклеозом є лімфоцитоз (62,9%), з моноцитозом (20,3%) та збільшенням ШОЕ (56,3%) [176,177].

При ЦМВ мононуклеозі в крові у дітей виявляють лімфоцитоз та атипові мононуклеари [49], водночас нами спостерігався нейтрофільний

лейкоцитоз (67,6% і 73,5% відповідно) з атиповими мононуклеарами (64,7%), прискореним ШОЕ (53,3%) та гіпохромною анемією (29,7%), $p < 0,05$.

Встановлено, що ВГЛ-6 інфекційний мононуклеоз перебігає з нейтрофільним лейкоцитозом (66,7%) та прискореним ШОЕ (66,7%).

МІКСТ – з лімфоцитозом (55,3%), нейтропенією (57,4%), атиповими мононуклеарами (48,2%) й схильністю до гіпохромної анемії (17,29%). Результати спостереження частково відповідають літературним даним, де серед гематологічних ускладнень інфекційного мононуклеозу частіше зустрічаються: гемолітична анемія (3%), тромбоцитопенічна пурпура (25-50%), дуже рідко - апластична анемія, панцитопенія та агранулоцитоз [32,239,253,254]

Останніми роками з'являються нові дані щодо ураження печінки при ІМ, викликане вірусами герпесу 1,2,6 і 8-го типів, як у вигляді гепатиту так і паренхіматозної реакції печінки [211,212,213]. При цьому ми спостерігали характерні зміни показників біохімічного дослідження крові в дітей. Так, ІМ ВЕБ етіології супроводжувався підвищенням рівня АЛТ (29,2%) та АСТ (29,2%), високим рівнем лужної фосфатази (48,7%) та тимолової проби (82,6%). При ЦМВ спостерігався високий рівень ЛФ (54,05%) з переважно нормальним рівнем білірубину (97,3%) та підвищений рівень трансаміназ (АЛТ (29,7%) і АСТ (21,62%)) на тлі підвищеної тимолової проби (81,1%). ВГЛ-6 характеризувався підвищенням АЛТ (33,3%), АСТ (25,0%) та тимолової проби (66,67%) при нормальному рівні білірубину (100%) та незначним підвищенням ЛФ (16,67%). Для МІКСТ характерним було максимально високе підвищення трансаміназ, з переважанням рівня АСТ над АЛТ (45,7% та 37,1% відповідно), помірне збільшення ЛФ (40,0%) та високий рівень тимолової проби (77,1%). Що підтверджує дані Modesto Dos Santos, Da Costa Arruda та ін., що зазначали характерне підвищення амінотрансфераз у 50–80 % хворих при нормальних показниках білірубину [150,152].

Описані випадки інфекційного мононуклеозу, які супроводжувались ураженням ендокарду, перикарду, міокарду, з розвитком серцевої недостатності [32,237]. Результати нашого дослідження виявила в більшості випадків деякі транзиторні порушення роботи серця у вигляді характерних змін на ЕКГ. Так, при ВЕБ інфекційному мононуклеозі ($2,38 \pm 1,35$)% визначались ознаки гіпертрофії обох шлуночків, та ектопічний нижньопредсердний ритм ($5,56 \pm 2,03$)%, $p < 0,05$. ЦМВ інфекційний мононуклеоз характеризується порушеннями процесів реполяризації - ($40,0 \pm 8,94$)%, $p < 0,05$. Інфекційний мононуклеоз МКСТ етіології перебігає з порушеннями процесів реполяризації шлуночків ($23,47 \pm 3,03$)%, коротким інтервалом PQ ($4,59 \pm 1,49$)%, гіпертрофією лівого шлуночка ($4,08 \pm 1,41$)%. Важливо зазначити, що проведений через 4-и тижні після захворювання повторний огляд дітей у ($83,0 \pm 1,98$)% засвідчив відсутність порушень роботи серця. Все це дає нам привід припустити, що в більшості випадків, де ми діагностували ураження серця, процес обмежувався тільки токсико-дистрофічними змінами. Отримані в результаті дослідження дані підтверджують думку деяких авторів, що зміни з боку серцево-судинної системи, не характерні для інфекційного мононуклеозу, та носять функціональний характер [59].

Таким чином, наведені данні свідчать про те, що інфекційний мононуклеоз є поліетіологічним захворюванням, переважно ВЕБ, ЦМВ, ВГЛ-6 етіології, з типовими клініко-параклінічними проявами різного ступеня виразності в залежності від збудника та їх асоціації.

Не дивлячись на те, що багато дослідників повідомляють про те, що немовлята та малі діти первинну інфекцію зазвичай переносять субклінічно, або без симптомів [15,31,32], в той час, як у старших дітей та підлітків, інфекційний мононуклеоз носить тяжкий перебіг [200]. На підтвердження цьому, дані нашого дослідження виявили зворотно залежність між віком дитини та тяжкістю перебігу інфекційного мононуклеозу ($r = - 0,58$; $p = 0,0002$).

Проаналізувавши дані перебігу інфекційного мононуклеозу ВЕБ, ЦМВ, ВГЛ-6 та МІКСТ етіології ми встановили кореляційний зв'язок різної сили між клінічними проявами та тяжкістю перебігу захворювання.

За результатами виділилися наступні клініко-параклінічні прояви ІМ, які мають кореляційний зв'язок на ступінь тяжкості клінічного перебігу захворювання високої сили, а саме: наявність виразної тривалої лихоманки, проявів інтоксикації ($r = 0,761$; $p=0,001$), тонзиліт (гіперемія слизистих оболонок, збільшення мигдаликів та наявність на них нашарування), закладеність носа, збільшення селезінки, деякі показники загального аналізу крові (нейтрофільний лейкоцитоз), та порушення серцевої діяльності (гіпертрофія міокарду).

Водночас, не менш важливими проявами інфекційного мононуклеозу, які впливають на тяжкість перебігу є полілімфаденопатія, гепатомегалія, екзантема, лейкопенія, наявність атипових мононуклеарів, підвищення рівня АЛТ та АСТ, порушення процесів реполяризації міокарду, проявляються кореляційною залежністю середньої сили.

На противагу наявним алгоритмам прогнозування перебігу інфекційного мононуклеозу в дітей, нами запропонована математична модель прогнозування тяжкості перебігу інфекційного мононуклеозу, яка на підставі клініко-параклінічних даних, етіології захворювання та віку дитини дає змогу швидко розрахувати тяжкість хвороби. Представлена математична модель є універсальною, доступною для використання в клінічній діяльності лікарів, враховує вагомість всіх симптомів перебігу інфекційного мононуклеозу та не потребує складних та коштовних попередніх досліджень [322,327].

Поряд з тим, запропоновано індивідуалізований алгоритм діагностики ІМ різної етіології (ВЕБ, ЦМВ, ВГЛ-6 та МІКСТ), який включає результати клініко-параклінічного обстеження, визначення збудника та розрахунку за математичною моделлю. Застосування алгоритму дає змогу визначитись з обсягом медичної допомоги.

У порівнянні з існуючими, запропонована нами математична модель є простою, легкою в використанні, доступною, враховує найбільш характерні клініко-параклінічні симптоми інфекційного мононуклеозу різної етіології, виключає необхідність проведення складних та дорогovarтісних попередніх досліджень, її можна використовувати вже на ранніх етапах захворювання, що дозволяє вчасно та вірно оцінити стан хворого та призначити йому своєчасну адекватну терапію, попередити небажані наслідки та ускладнення хвороби, скоротити термін перебування хворої дитини в лікарні [322,323,327].

Лікування інфекційного мононуклеозу у дітей все ще залишається неоднозначною проблемою. Так в протоколі №13 наказу МОЗ №354 від 2004 року за показаннями рекомендована симптоматична терапія ІМ у вигляді жарознижуючих, дезінтоксикаційних засобів, оральних антисептиків, антигістамінних препаратів та інших [296]. Так, відсутність загальноприйнятих схем лікування інфекційного мононуклеозу підштовхнуло нас до пошуку лікарського засобу для вдосконалення ефективності терапії дітей з ІМ будь-якої етіології. Для досягнення мети, нами було обрано лікарський засіб комплексної дії (протівірусна, протигрибкова, антибактеріальна, імуномодулююча) гіпорамін, який привернув увагу багатьох українських та іноземних авторів при різних інфекціях, в тому числі при герпесвірусних інфекціях (вірус простого герпесу 1/2, ВЕБ, ЦМВ, ВГЛ-6 та ін.) [316-324]. За даними цих дослідників, використання гіпораміну сприяє пришвидшенню одужання від респіраторних інфекцій, в тому числі герпесвірусних, що дає обнадійливі дані про можливість його ефективного застосування також при інфекційному мононуклеозі різної етіології в дітей. Водночас, результати проведеного нами дослідження підтвердило його ефективність в комплексній терапії і при інфекційному мононуклеозі будь-якої етіології (ВЕБ, ЦМВ, ВГЛ-6, МІКСТ) та ступеня тяжкості. Медичний лікарський засіб з протівірусною, протигрибковою та антибактеріальною дією гіпорамін, сприяє зниженню

тривалості та виразності основних клінічних симптомів із скороченням їх в середньому на 1,5 – 2 дні.

Суттєві показники ефективності комплексної терапії з використанням гіпораміну були виявлені під час оцінки періоду реконвалесценції. Невід'ємною складовою інфекційного мононуклеозу є синдром хронічної втоми. Його виразні прояви спостерігаються протягом від 1-го до 6-ти місяців після встановлення діагнозу ІМ [263,264]. Більше того, дослідження P.D. White та ін. свідчать, що при інфекційному мононуклеозі частіше (від 9% - 22% пацієнтів), ніж при інфекціях верхніх дихальних шляхів (в порівнянні 0% - 6%), виникали фізична втома та надмірна сонливість протягом кількох місяців після початку захворювання [149,264,266,267]. Так, нами було встановлено, що у 20,0% дітей контрольної групи, які отримували лише стандартну терапію протягом 1 місяця спостереження відмічались ознаки синдрому хронічної втоми (слабкість, швидка втомлюваність, потреба денного сну). В той же час, в групі дітей, які отримували гіпорамін під час лікування ІМ та після виписки, ознаки хронічної втоми спостерігались у 8,33% дітей, ($p < 0,05$).

Найбільше запитань в лікуванні ІМ постає відносно застосування глюкокортикостероїдів (ГКС), хоча в 50-60-х роках минулого століття ці препарати застосовувалися широко і, як вважалося, ефективно [3]. Водночас, сучасні протоколи лікування та рекомендації обмежують використання глюкокортикостероїдів в дітей з інфекційним мононуклеозом тяжким перебігом захворювання [239,263,313]. За результатами нашого дослідження було доведено ефективність використання глюкокортикостероїдів при тяжкому перебігу ІМ різної етіології показало. Так при отриманні пацієнтом за математичною моделлю 30 балів і більше є достовірним критерієм для обов'язкового включення до комплексного лікування інфекційного мононуклеозу різної етіології (ВЕБ, ЦМВ, ВГЛ-6 та МІКСТ) глюкокортикостероїдів за схемою: від 3-х до 5-ти мг/кг на добу за

преднізолоном внутрішньовенно двічі на добу (в 10:00 та 18:00), при цьому 2/3 дози вранці та 1/3 ввечері протягом 7-10 діб, $p < 0,05$.

Аналіз та узагальнення результатів проведеного дослідження дозволили сформулювати представлені далі висновки.

ВИСНОВКИ

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

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

2. Виявлені відмінності клінічних проявів перебігу інфекційного мононуклеозу в дітей від етіологічного чинника. Так ІМ викликаний ВЕБ проявляється гострим початком (79,5%), тривалою помірною інтоксикацією (70,5%), субфебрильною й фебрильною лихоманкою (36,1% та 40,6% відповідно) тривалістю до 7-ми діб (61,03%), полілімфаденопатією (100)%, тонзилітом (85,8%), гепатомегалією (88,2%), спленомегалією (63,8%), екзантемою (8)%, переважно середньо тяжким перебігом (81,7%), $p < 0,05$. ЦМВ мононуклеоз частіше інших характеризується гострим початком (89,9%), тяжким перебігом (29,8%), високою лихоманкою довше 7-ми днів (56,7%), $p < 0,05$. Найбільш тяжкий перебіг (33,3%), з високою лихоманкою до 14 діб (50%), переважно з екзантемою (33,3%), без тонзиліту (66,6%) характерно для ВГЛ-6, $p < 0,05$. Для МІКСТ інфекційного мононуклеозу частіше притаманні симптоми виразної інтоксикації (79,7%), тяжкий перебіг (29,9%), наявність тонзиліту (92,9%), гепатомегалії (84,1%), спленомегалії (67%), фебрильної лихоманки (37,35%) тривалістю від 3-х до 5-и днів (35,05%), $p < 0,05$.

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

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

5. Включення в комплекс лікування інфекційного мононуклеозу ВЕБ, ЦМВ, ВГЛ-6, МІКСТ етіології медичного препарату гіпорамін, сприяє зниженню виразності основних клінічних симптомів і скороченню їх тривалості в середньому на 1,5 – 2 дня, $p < 0,05$. Застосування лікарського засобу гіпораміну скорочує прояви синдрому хронічної втоми після перенесеного інфекційного мононуклеозу.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Для покращення прогнозування перебігу та ефективності терапії інфекційного мононуклеозу в дітей рекомендовано:

1. Всім пацієнтам з інфекційним мононуклеозом проводити серологічні дослідження для визначення етіології захворювання (герпесвірусних інфекцій 4,5,6 типів).
2. Використовувати таблицю питомої ваги симптомів інфекційного мононуклеозу для підрахунку балів відповідно до наявних клінічних показників.
3. Після отримання результатів дані вносяться в математичну формулу для прогнозування тяжкості та тривалості перебігу ІМ в дітей

$$S = \sqrt{\frac{b+(k-1) \times n}{a+0,435}} \times 10 \quad (\text{діапазон менше 10 балів відповідає легкому, 10 – 30}$$

балів – середньої тяжкості, більше 30 – тяжкому перебігу).

4. При отриманні за допомогою математичної моделі 30 та більше балів є об'єктивним для призначення глюкокортикостероїдів в добовій дозі 3-5 мг/кг за преднізолоном внутрішньовенно (2/3 дози вранці та 1/3 в вечері) протягом 7-10 діб.
5. Застосовувати в лікуванні інфекційного мононуклеозу в дітей, викликаного ВЕБ, ЦМВ, ВГЛ-6 та МІКСТ інфекцією, медичного лікарського засобу гіпорамін, що сприяє пришвидшенню процесу одужання в середньому на 1,5-2 дня.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Сорокман, Т. В., Попелюк Н. О. & Швигар, Л. В. (2018). Атипові форми гострої Епштейна – Барр-вірусної інфекції в дітей. *Актуальна інфектологія*, 6(2), 83-86.
2. Katz, B. Z., Reuter, C., Lupovitch, Y., Gleason, K., McClellan, D., Cotler, J., & Jason, L. A. (2019). A Validated Scale for Assessing the Severity of Acute Infectious Mononucleosis. *The Journal of pediatrics*, 209, 130–133. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2019.01.035>
3. Cherry, J., Demmler-Harrison, G. J., Kaplan, S. L., Steinbach, W. J. & Hotez, P. J. (2009). Feigin and Cherry’s textbook of pediatric infectious diseases Vol.1 (8th ed.). Philadelphia: Elsevier.
4. Gulley, M. L., & Tang, W. (2008). Laboratory assays for Epstein-Barr virus-related disease. *The Journal of molecular diagnostics : JMD*, 10(4), 279–292. <https://doi.org/10.2353/jmoldx.2008.080023>
5. Luzuriaga, K., & Sullivan, J. L. (2010). Infectious mononucleosis. *The New England journal of medicine*, 362(21), 1993–2000. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1001116>
6. Кудин, А. (2012). Некоторые вопросы терапии инфекционного мононуклеоза у детей. *Медицинский журнал*, 3, 138-143
7. Gershburg, E., & Pagano, J. S. (2005). Epstein-Barr virus infections: prospects for treatment. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 56(2), 277–281. <https://doi.org/10.1093/jac/dki240>.
8. Lajo, A., Borque, C., Del Castillo, F., & Martín-Ancel, A. (1994). Mononucleosis caused by Epstein-Barr virus and cytomegalovirus in children: a comparative study of 124 cases. *The Pediatric infectious disease journal*, 13(1), 56–60. <https://doi.org/10.1097/00006454-199401000-00012>.
9. Брылёва, Л. И., Кижло, Л. Б., Сахарова, Д. А., Емельянова, А. Н., Калинина, Э. Н, Сергеева, Э. И. & Патеюк, Ю. Н. (2013). Синдром

инфекционного мононуклеоза у детей в Забайкалье *ВРАЧ-АСПИРАНТ*,
Взято с: http://vrach-aspirant.ru/articles/infectious_diseases/12566/

10. Сорокман, Т. В., Попелюк, О. В., Парфьонова, И. В. & Зимагорова, Н. О. (2016). Особенности поражения печени при инфекционном мононуклеозе в детей. *Актуальна інфектологія*, 2(11), 177-181.
11. Краснов, В. В., Котлярова, Е. В., Обрядина, А. П., Уланова, Т. И., Астраханцева, И. В., Кузенкова, Л. А. & Щербакова, Л. И. (2007). Этиопатогенетические особенности инфекционного мононуклеоза у детей. *Детские инфекции*, 6(2), 36-38.
12. Крамарев, С. А., Выговская, О. В., Тарадий, Н. Н. & Гриневич, А. И. (2014). Лечение инфекционного мононуклеоза у детей. *Современная педиатрия*, 4(60), 55-62.
13. Permpalung, N., Ungprasert, P., Chongnarungsin, D., Okoli, A., & Nyman, C. L. (2013). A diagnostic blind spot: acute infectious mononucleosis or acute retroviral syndrome. *The American journal of medicine*, 126(9), e5–e6. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2013.03.017>.
14. Черноусов, А. Д., Егорова, Н. Ю., Гусев, Л. Н., Бойцов, В. П., Рогова, Л. А., Зонешайн, Т. П. ... Учайкин, В. Ф. (2005). Инфекционный мононуклеоз, ассоциированный с вирусами герпеса 4,5,6 типов. *Детские инфекции*, 3, 6-11.
15. Крамарев, С. А., Надрага, А. Б., Пипа, Л. В., Харченко, Ю. П., Литвененко, Н. Г., Палатная, Л. А. ... Чернышова, Л. И. (Ред.). (2013). *Инфекционные болезни у детей: учебник*. Киев: ВСИ «Медицина».
16. Lennon, P., Crotty, M., & Fenton, J. E. (2015). Infectious mononucleosis. *BMJ (Clinical research ed.)*, 350, h1825. <https://doi.org/10.1136/bmj.h1825>.
17. Turabelidze, G. (2015). Infectious mononucleosis. © BMJ Publishing Group Ltd.
18. Крамарь, Л. В. & Карпухина О. А. (2012). Оценка показателей общего анализа крови у детей при инфекционном мононуклеозе различной

этиологии. *Современные проблемы науки и образования*. Взято з: www.science-education.ru/106-7904

19. Bottieau, E., Clerinx, J., Van den Enden, E., Van Esbroeck, M., Colebunders, R., Van Gompel, A., & Van den Ende, J. (2006). Infectious mononucleosis-like syndromes in febrile travelers returning from the tropics. *Journal of travel medicine*, 13(4), 191–197. <https://doi.org/10.1111/j.1708-8305.2006.00049.x>.

20. Shah, S., & Schroeder, S. (2015). A rare case of primary EBV infection causing acute acalculous cholecystitis. *Journal of Pediatric Surgery Case Reports*, 3(7), 285-288. <https://doi.org/10.1016/j.epsc.2015.05.002>

21. Дроздов, В. (Ред.). (2009). *Ошибки диагностики и лечения инфекционного мононуклеоза у детей грудного возраста*, Материалы всероссийской научно-практической конференции: Инфекционные заболевания у детей: проблемы, поиски, решения.

22. Ahmed, A. (2014). Immunopathology of CMV Co-Infection: Review. *MOJ Immunol*, 1(3), 00017. doi.10.15406/moji.2014.01.00017

23. Dumoulin, A., & Eyer, M. (2018). Causes fréquentes de mononucléose infectieuse [Common causes of infectious mononucleosis]. *Revue médicale suisse*, 14(622), 1799–1802..

24. Харченко, Ю. П., Зарецкая, А. В., Юрченко, И. В., Мовлянова, Н. В., Слободниченко, Л. Н., Питель, А. А., & Кашинцев, С. В. (2018). Эпидемиологическая и клиничко-лабораторная характеристика инфекционного мононуклеоза у детей. *Современная педиатрия*, 4(92), 60-64.

25. Пирогова, З. И. & Рябчук, Ф. Н. (2011). Клиничко-лабораторная характеристика персистирующих форм герпес-вирусной инфекции у детей *Лечащий врач*, 8, Взято з: <http://www.lvrach.ru/2011/08/15435263>

26. Sitki-Green, D. L., Edwards, R. H., Covington, M. M., & Raab-Traub, N. (2004). Biology of Epstein-Barr virus during infectious mononucleosis. *The Journal of infectious diseases*, 189(3), 483–492. <https://doi.org/10.1086/380800>

27. Nakamura, Y., Takai, Y., Shimada, S., Nakamura, H., Tokoro, A., & Yamamoto, T. (1996). *Rinsho byori. The Japanese journal of clinical pathology*, 44(7), 659–664.
28. Каражас, Н. В., Малышев, Н. А., Рыбалкина, Т. Н. (2007). *Герпесвирусная инфекция: Методические рекомендации*. Москва:
29. Кускова, Т. К. & Белова, Е. Г. (2004). Семейство герпес-вирусов на современном этапе. *Лечащий врач*, 5, Взято з: <http://www.lvrach.ru/2004/05/4531295/>
30. Харченко Ю. П., Подгорная Т. Г., Кирпичева Н. Б., Домбровская Н. В. & Шаповалов А. Г. (2012). Оптимизация терапии герпесвирусной инфекции у детей. *Здоровье ребенка*, 3, Взято з: <http://www.mif-ua.com/archive/article/28101>
31. Bennett, N. J. (2016). Pediatric mononucleosis and Epstein-Barr virus infection. *Medscape*, Взято з: <http://emedicine.medscape.com/article/963894overview>
32. Lennon, P., Crotty, M. & Fenton, J. E. (2015). Infectious mononucleosis: clinical review. *BMJ*, doi:10.1136/bmj.h1825
33. Леженко, Г. О., Усачова, О. В., Сіліна, Є. А. & Пахольчук, Т. М. (2013). Інфекційний мононуклеоз у дітей: клініко – імунологічна характеристика. *Актуальна інфектологія*, 1(1), 56-60.
34. Крамарев, С. О. & Виговська, О. В. (2008). Клінічні прояви Епштейн-Барр вірусної інфекції у дітей. *Сучасні інфекції*, 4, 63-70.
35. Виговська О. В. (2015). *Епштейн-Барр вірусна інфекція у дітей: патогенез, клінічні форми, діагностика, лікування*. (Дис. д-ра мед. Наук). Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, Київ.
36. Pariente, M., Bartolomé, J., Lorente, S., & Crespo, M. D. (2007). Distribución por edad de los patrones serológicos de infección por el virus de Epstein-Barr: revisión de resultados de un laboratorio de diagnóstico [Age distribution of serological profiles of Epstein-Barr virus infection: review of results

from a diagnostic laboratory]. *Enfermedades infecciosas y microbiologia clinica*, 25(2), 108–110. <https://doi.org/10.1157/13098571>.

37. Ternák, G., Uj, M., Szücs, G., Bali, I., Almási, I., & Kócsi, J. (1995). Epstein-Barr-vírus markerek szeroepidemiológiai vizsgálata infektológiai osztály nem mononucleososis beteganyagában [Sero-epidemiologic study of Epstein-Barr virus markers in patients without mononucleosis at a department for infectious diseases]. *Orvosi hetilap*, 136(50), 2727–2730.

38. Pereira, M. S., Blake, J. M., & Macrae, A. D. (1969). EB virus antibody at different ages. *British medical journal*, 4(5682), 526–527. <https://doi.org/10.1136/bmj.4.5682.526>.

39. Hellwig, T., Jude, K. & Meyer, B. (2013). Management Options for Infectious Mononucleosis. *US Pharmacist*, 38(5), 38-41.

40. Лаврентьева, И. Н., Финогенова, Н. А., Мамедова, Е. А., Половцева, Т. В., Каражас, Н. В., Калугина, М. Ю. & Мушанова, С. Н. (2011). Особенности диагностики и течения герпетических инфекций, вызванных вирусами Эпштейна-Барр и герпеса человека 6 типа при нейтропениях у детей раннего возраста. *Детские инфекции*, 3, 11-14.

41. Виговська, О. В., Шадрін, В. О. & Крамарьов, С. О. (2014). Клініко-біохімічні особливості ураження печінки у дітей з Епштейна – Барр вірусною інфекцією. *Современная педиатрия*, 5, 149-151.

42. Cohen J. I. (2000). Epstein-Barr virus infection. *The New England journal of medicine*, 343(7), 481–492. <https://doi.org/10.1056/NEJM200008173430707>

43. Schuster, V., & Kreth, H. W. (1992). Epstein-Barr virus infection and associated diseases in children. I. Pathogenesis, epidemiology and clinical aspects. *European journal of pediatrics*, 151(10), 718–725. <https://doi.org/10.1007/BF01959075>

44. Crawford, D. H., Macsween, K. F., Higgins, C. D., Thomas, R., McAulay, K., Williams, H., Harrison, N., Reid, S., Conacher, M., Douglas, J., & Swerdlow, A. J. (2006). A cohort study among university students: identification of risk factors for Epstein-Barr virus seroconversion and infectious

- mononucleosis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 43(3), 276–282. <https://doi.org/10.1086/505400>
45. Niederman, J. C., Evans, A. S., Subrahmanyam, L., & McCollum, R. W. (1970). Prevalence, incidence and persistence of EB virus antibody in young adults. *The New England journal of medicine*, 282(7), 361–365. <https://doi.org/10.1056/NEJM197002122820704>
46. Dan, R., & Chang, R. S. (1990). A prospective study of primary Epstein-Barr virus infections among university students in Hong Kong. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 42(4), 380–385. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.1990.42.380>
47. de-Thé, G., Day, N. E., Geser, A., Lavoué, M. F., Ho, J. H., Simons, M. J., Sohler, R., Tukei, P., Vonka, V., & Zavadova, H. (1975). Sero-epidemiology of the Epstein-Barr virus: preliminary analysis of an international study - a review. *IARC scientific publications*, (11 Pt 2), 3–16.
48. Крамарьов, С. О., Шадрин, В. О., Євтушенко, В. В., Шпак, І. В., Большакова, Л. А. & Камінська, Т. М. (2018) Удосконалення терапії інфекційного мононуклеозу Епштейна – Барр вірусної етіології в дітей. *Актуальна інфектологія*, 6(2), 87-92.
49. Кульмінська, І. Ю. (2006). Особливості клінічного перебігу інфекційного мононуклеозу у дітей на сучасному етапі. *Врачебная практика*, 5, 36 – 38.
50. Dunmire, S. K., Hogquist, K. A., & Balfour, H. H. (2015). Infectious Mononucleosis. *Current topics in microbiology and immunology*, 390(Pt 1), 211–240. https://doi.org/10.1007/978-3-319-22822-8_9
51. Odumade, O. A., Hogquist, K. A., & Balfour, H. H., Jr (2011). Progress and problems in understanding and managing primary Epstein-Barr virus infections. *Clinical microbiology reviews*, 24(1), 193–209. <https://doi.org/10.1128/CMR.00044-10>

52. Hadinoto, V., Shapiro, M., Greenough, T. C., Sullivan, J. L., Luzuriaga, K., & Thorley-Lawson, D. A. (2008). On the dynamics of acute EBV infection and the pathogenesis of infectious mononucleosis. *Blood*, *111*(3), 1420–1427. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-06-093278>
53. Касымова, Е. Б., Башкина, О. А., Галимзянов, Х. М. & Неталиева, С. Ж. (Ред.). (2012). Инфекционный мононуклеоз у детей, ассоциированный с вирусами герпеса 4-го и 5-го типов. *Инфекционные болезни*, *3*, 44.
54. Alfieri, C., Tanner, J., Carpentier, L., Perpête, C., Savoie, A., Paradis, K., Delage, G., & Joncas, J. (1996). Epstein-Barr virus transmission from a blood donor to an organ transplant recipient with recovery of the same virus strain from the recipient's blood and oropharynx. *Blood*, *87*(2), 812–817.
55. Simon, M., Deeter, R., Shahan, B. (2003). The Effect of Valacyclovir and Prednisolone in Reducing Symptoms of EBV Illness In Children: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *International Pediatrics*, *18*. Взято з: https://www.researchgate.net/publication/237508616_The_Effect_of_Valacyclovir_and_Prednisolone_in_Reducing_Symptoms_of_EBV_Illness_In_Children_A_Double-Blind_Placebo-Controlled_Study
56. Higgins, C. D., Swerdlow, A. J., Macsween, K. F., Harrison, N., Williams, H., McAulay, K., Thomas, R., Reid, S., Conacher, M., Britton, K., & Crawford, D. H. (2007). A study of risk factors for acquisition of Epstein-Barr virus and its subtypes. *The Journal of infectious diseases*, *195*(4), 474–482. <https://doi.org/10.1086/510854>
57. Thomas, R., Macsween, K. F., McAulay, K., Clutterbuck, D., Anderson, R., Reid, S., Higgins, C. D., Swerdlow, A. J., Harrison, N., Williams, H., & Crawford, D. H. (2006). Evidence of shared Epstein-Barr viral isolates between sexual partners, and low level EBV in genital secretions. *Journal of medical virology*, *78*(9), 1204–1209. <https://doi.org/10.1002/jmv.20682>
58. Woodman, C. B., Collins, S. I., Vavrusova, N., Rao, A., Middeldorp, J. M., Kolar, Z., Kumari, A., Nelson, P., Young, L. S., & Murray, P. G. (2005). Role of

sexual behavior in the acquisition of asymptomatic Epstein-Barr virus infection: a longitudinal study. *The Pediatric infectious disease journal*, 24(6), 498–502. <https://doi.org/10.1097/01.inf.0000164709.40358.b6>

59. Харченко, Ю. П., Михайлова, А. М. & Юрченко, І. В. (2005). *Інфекційний моноклеоз у дітей*. Одеса: Одеський державний медичний Університет.

60. Блохина, Е. Б. (2003). Роль латентной инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр, в развитии лимфопролиферативных заболеваний. *Вопросы гематологии / онкологии и иммунопатологии в педиатрии*, 2(3), 65-70.

61. Vetsika, E. K., & Callan, M. (2004). Infectious mononucleosis and Epstein-Barr virus. *Expert reviews in molecular medicine*, 6(23), 1–16. <https://doi.org/10.1017/S1462399404008440>

62. Drebber, U., Kasper, H. U., Krupacz, J., Haferkamp, K., Kern, M. A., Steffen, H. M., Quasdorff, M., Zur Hausen, A., Odenthal, M., & Dienes, H. P. (2006). The role of Epstein-Barr virus in acute and chronic hepatitis. *Journal of hepatology*, 44(5), 879–885. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2006.02.006>

63. Auwaerter P. G. (1999). Infectious mononucleosis in middle age. *JAMA*, 281(5), 454–459. <https://doi.org/10.1001/jama.281.5.454>

64. Doja, A., Bitnun, A., Ford Jones, E. L., Richardson, S., Tellier, R., Petric, M., Heurter, H., & MacGregor, D. (2006). Pediatric Epstein-Barr virus-associated encephalitis: 10-year review. *Journal of child neurology*, 21(5), 384–391. <https://doi.org/10.1177/08830738060210051101>

65. Connelly, K. P., & DeWitt, L. D. (1994). Neurologic complications of infectious mononucleosis. *Pediatric neurology*, 10(3), 181–184. [https://doi.org/10.1016/0887-8994\(94\)90021-3](https://doi.org/10.1016/0887-8994(94)90021-3)

66. Юлиш, Е. И. (2012). Атеросклероз и герпесвирусные инфекции. История одной гипотезы. *Здоровье ребенка*, 5, 103-108.

67. Ходак, Л. А. & Браилко, В. И. (2015). Синтропия при ВЭБ-инфекции у детей. *Здоровье ребенка*, 4, 105-107.

68. Терьошин, В. О. & Юган, Я. Л. (2014). Сучасні аспекти патогенезу та лікування інфекційного мононуклеозу. *Інфекційні хвороби*, 2, 5-11.
69. Маврутенков, В. В. (2008). Гострі ураження нервової системи, що обумовлені герпесвірусною інфекцією Епштейна-Барр. *Український вісник психоневрології*, 13 (2/431), 21-25.
70. Britt W. (2008). Manifestations of human cytomegalovirus infection: proposed mechanisms of acute and chronic disease. *Current topics in microbiology and immunology*, 325, 417–470. https://doi.org/10.1007/978-3-540-77349-8_23
71. Novak, Z., Ross, S. A., Patro, R. K., Pati, S. K., Kumbla, R. A., Brice, S., & Voppana, S. B. (2008). Cytomegalovirus strain diversity in seropositive women. *Journal of clinical microbiology*, 46(3), 882–886. <https://doi.org/10.1128/JCM.01079-07>
72. Powers, C., & Früh, K. (2008). Rhesus CMV: an emerging animal model for human CMV. *Medical microbiology and immunology*, 197(2), 109–115. <https://doi.org/10.1007/s00430-007-0073-y>
73. Борак, В. П., Романюк, Л. Б., Кравець, Н. Я., Борак, В. Т. (2016). До питання про герпетичну інфекцію як актуальну проблему сьогодення. *Актуальна інфектологія*, 2, 53-58.
74. Марданлы, С. Г., Кирпичникова, Г. И. & Неверов, В. А. (2011). *Цитомегаловирусная инфекция. Этиология, эпидемиология, патогенез, клиника, лабораторная диагностика, лечение, профилактика*. Электрогорск: ЗАО «ЭКОлаб».
75. Maidji, E., Genbacev, O., Chang, H. T., & Pereira, L. (2007). Developmental regulation of human cytomegalovirus receptors in cytotrophoblasts correlates with distinct replication sites in the placenta. *Journal of virology*, 81(9), 4701–4712. <https://doi.org/10.1128/JVI.02748-06>
76. Симованьян, Э. Н. (Ред.). (2006). *Эффективность комплексной реабилитации детей с острой Эпштейн-Барр вирусной инфекцией*.

Материалы Всероссийской научно-практической конференции: Этапная реабилитация и профилактика инфекционных заболеваний у детей.

77. Пікуль, К. В., Ільченко, В. І., Прилуцький, К. Ю., Сосновська, Н. М., Бондаренко, Л. А., Богданович, Г. С. (2011). Особливості перебігу інфекційного мононуклеозу у дітей. *Світ медицини та біології*, 4, 137-142.

78. Varani, S., & Landini, M. P. (2011). Cytomegalovirus-induced immunopathology and its clinical consequences. *Herpesviridae*, 2(1), 6. <https://doi.org/10.1186/2042-4280-2-6>

79. Smith, W., Tomasec, P., Aicheler, R., Loewendorf, A., Nemčovičová, I., Wang, E. C., Stanton, R. J., Macauley, M., Norris, P., Willen, L., Ruckova, E., Nomoto, A., Schneider, P., Hahn, G., Zajonc, D. M., Ware, C. F., Wilkinson, G. W., & Benedict, C. A. (2013). Human cytomegalovirus glycoprotein UL141 targets the TRAIL death receptors to thwart host innate antiviral defenses. *Cell host & microbe*, 13(3), 324–335. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2013.02.003>

80. Rowshani, A. T., Bemelman, F. J., van Leeuwen, E. M., van Lier, R. A., & ten Berge, I. J. (2005). Clinical and immunologic aspects of cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients. *Transplantation*, 79(4), 381–386. <https://doi.org/10.1097/01.tp.0000148239.00384.f0>

81. Sylwester, A. W., Mitchell, B. L., Edgar, J. B., Taormina, C., Pelte, C., Ruchti, F., Sleath, P. R., Grabstein, K. H., Hosken, N. A., Kern, F., Nelson, J. A., & Picker, L. J. (2005). Broadly targeted human cytomegalovirus-specific CD4+ and CD8+ T cells dominate the memory compartments of exposed subjects. *The Journal of experimental medicine*, 202(5), 673–685. <https://doi.org/10.1084/jem.20050882>

82. Söderberg-Nauclér, C., & Nelson, J. Y. (1999). Human cytomegalovirus latency and reactivation - a delicate balance between the virus and its host's immune system. *Intervirology*, 42(5-6), 314–321. <https://doi.org/10.1159/000053966>

83. Huff JL, Eberle R, Capitanio J, Zhou SS, Barry PA (2003) Differential detection of B virus and rhesus cytomegalovirus in rhesus macaques. *J Gen Virol* 84(Pt 1): 83-92.
84. Reinke, P., Prösch, S., Kern, F., & Volk, H. D. (1999). Mechanisms of human cytomegalovirus (HCMV) (re)activation and its impact on organ transplant patients. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society*, 1(3), 157–164. <https://doi.org/10.1034/j.1399-3062.1999.010304.x>
85. Simon, C. O., Holtappels, R., Tervo, H. M., Böhm, V., Däubner, T., Oehrlein-Karpi, S. A., Kühnapfel, B., Renzaho, A., Strand, D., Podlech, J., Reddehase, M. J., & Grzimek, N. K. (2006). CD8 T cells control cytomegalovirus latency by epitope-specific sensing of transcriptional reactivation. *Journal of virology*, 80(21), 10436–10456. <https://doi.org/10.1128/JVI.01248-06>
86. Murphy, E., Dong, Yu., Grimwood, J., Schmutz, J., Dickson, M., Jarvis, M. A. & Shenk, T. E. (2003). Coding potential of laboratory and clinical strains of human cytomegalovirus. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America*, 100(25), 14976-14981. <https://doi.org/10.1073/pnas.2136652100>
87. Dunn, W., Chou, C., Li, H., Hai, R., Patterson, D., Stolc, V. ... Liu, F. (2003). Functional profiling of a human cytomegalovirus genome. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America*, 100(24): 14223-14228. <https://doi.org/10.1073/pnas.2334032100>
88. Miller-Kittrell, M., & Sparer, T. E. (2009). Feeling manipulated: cytomegalovirus immune manipulation. *Virology journal*, 6, 4. <https://doi.org/10.1186/1743-422X-6-4>
89. Лындин, А. А. (2010). Герпесвирусная инфекция и ее роль в поражении почек. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*, 6, 69–75.
90. Stern, J. L., & Slobedman, B. (2008). Human cytomegalovirus latent infection of myeloid cells directs monocyte migration by up-regulating monocyte chemotactic protein-1. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 180(10), 6577–6585. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.180.10.6577>

91. Söderberg-Nauclér, C., Fish, K. N., & Nelson, J. A. (1997). Reactivation of latent human cytomegalovirus by allogeneic stimulation of blood cells from healthy donors. *Cell*, *91*(1), 119–126. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(01\)80014-3](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(01)80014-3)
92. Вашура, Л. В. & Савенкова, М. С. (2014). Герпес 6-го типа (эпидемиология, диагностика, клиника). *Лечащий врач*. Retrieved from: <https://www.lvrach.ru/2014/11/15436088/>
93. Мелехина, Е. В., Чугунова, О. Л., Николич, А. Д., Шумилов, П. В., Акопян, А. С. & Калугина М. Ю. (2013). Течение инфекции, ассоциированной с вирусом герпеса человека 6-го типа, у детей. *Детская больница*, *4*, 3-8.
94. Bao, L., Cowan, M. J., Dunham, K., Horn, B., McGuirk, J., Gilman, A., & Lucas, K. G. (2012). Adoptive immunotherapy with CMV-specific cytotoxic T lymphocytes for stem cell transplant patients with refractory CMV infections. *Journal of immunotherapy (Hagerstown, Md. : 1997)*, *35*(3), 293–298. <https://doi.org/10.1097/CJI.0b013e31824300a2>
95. Agut, H., Bonnafous, P., & Gautheret-Dejean, A. (2015). Laboratory and clinical aspects of human herpesvirus 6 infections. *Clinical microbiology reviews*, *28*(2), 313–335. <https://doi.org/10.1128/CMR.00122-14>
96. De Bolle, L., Naesens, L., & De Clercq, E. (2005). Update on human herpesvirus 6 biology, clinical features, and therapy. *Clinical microbiology reviews*, *18*(1), 217–245. <https://doi.org/10.1128/CMR.18.1.217-245.2005>
97. Braun, D. K., Dominguez, G., & Pellett, P. E. (1997). Human herpesvirus 6. *Clinical microbiology reviews*, *10*(3), 521–567.
98. Yamanishi, K., Mori, Y., Pellett, P. E., Knipe, D. M., Howley, P. M., Cohen, J. I. & Roizman B (Ed.). (2013). *Human herpesviruses 6 and 7. Fields virology* (6th ed.). vol 2. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
99. Salahuddin, S. Z., Ablashi, D. V., Markham, P. D., Josephs, S. F., Sturzenegger, S., Kaplan, M., Halligan, G., Biberfeld, P., Wong-Staal, F. & Kramarsky, B. (1986). Isolation of a new virus, HBLV, in patients with

- lymphoproliferative disorders. *Science (New York, N.Y.)*, 234(4776), 596–601.
<https://doi.org/10.1126/science.2876520>
100. Long, S.S., Prober, Ch. & Fisher, M. (Ed.). (2017). *Principles and practice of pediatric infectious diseases*. Amsterdam: Elsevier.
101. Tesini, B. L., Epstein, L. G., & Caserta, M. T. (2014). Clinical impact of primary infection with roseoloviruses. *Current opinion in virology*, 9, 91–96.
<https://doi.org/10.1016/j.coviro.2014.09.013>
102. Human herpesvirus-6 strain groups: a nomenclature. (1993). *Archives of virology*, 129(1-4), 363–366. <https://doi.org/10.1007/BF01316913>
103. Ablashi, D., Agut, H., Alvarez-Lafuente, R., Clark, D. A., Dewhurst, S., DiLuca, D., Flamand, L., Frenkel, N., Gallo, R., Gompels, U. A., Höllsberg, P., Jacobson, S., Luppi, M., Lusso, P., Malnati, M., Medveczky, P., Mori, Y., Pellett, P. E., Pritchett, J. C., Yamanishi, K., ... Yoshikawa, T. (2014). Classification of HHV-6A and HHV-6B as distinct viruses. *Archives of virology*, 159(5), 863–870.
<https://doi.org/10.1007/s00705-013-1902-5>
104. Downing, R. G., Sewankambo, N., Serwadda, D., Honess, R., Crawford, D., Jarrett, R., & Griffin, B. E. (1987). Isolation of human lymphotropic herpesviruses from Uganda. *Lancet (London, England)*, 2(8555), 390.
[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(87\)92403-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(87)92403-2)
105. Tedder, R. S., Briggs, M., Cameron, C. H., Honess, R., Robertson, D., & Whittle, H. (1987). A novel lymphotropic herpesvirus. *Lancet (London, England)*, 2(8555), 390–392. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(87\)92404-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(87)92404-4)
106. Agut, H., Guetard, D., Collandre, H., Dauguet, C., Montagnier, L., Miclea, J. M., Baurmann, H., & Gessain, A. (1988). Concomitant infection by human herpesvirus 6, HTLV-I, and HIV-2. *Lancet (London, England)*, 1(8587), 712.
[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(88\)91520-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(88)91520-6)
107. Lopez, C., Pellett, P., Stewart, J., Goldsmith, C., Sanderlin, K., Black, J., Warfield, D., & Feorino, P. (1988). Characteristics of human herpesvirus-6. *The*

Journal of infectious diseases, 157(6), 1271–1273.
<https://doi.org/10.1093/infdis/157.6.127>

108. Yamanishi, K., Okuno, T., Shiraki, K., Takahashi, M., Kondo, T., Asano, Y., & Kurata, T. (1988). Identification of human herpesvirus-6 as a causal agent for exanthem subitum. *Lancet (London, England)*, 1(8594), 1065–1067.
[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(88\)91893-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(88)91893-4)

109. Braun, D. K., Dominguez, G., & Pellett, P. E. (1997). Human herpesvirus 6. *Clinical microbiology reviews*, 10(3), 521–567.

110. Zerr D. M. (2006). Human herpesvirus 6: a clinical update. *Herpes : the journal of the IHMF*, 13(1), 20–24.

111. Descamps, V., Tohyama, M., Shiohara T., Flamand, L., Lautenschlager, I., Krueger, G. & Ablashi, D. (Ed.). (2014). *Human herpesviruses HHV-6A, HHV-6B & HHV-7* (3rd ed.). Amsterdam: Elsevier.

112. Hall, C. B., Long, C. E., Schnabel, K. C., Caserta, M. T., McIntyre, K. M., Costanzo, M. A., Knott, A., Dewhurst, S., Insel, R. A., & Epstein, L. G. (1994). Human herpesvirus-6 infection in children. A prospective study of complications and reactivation. *The New England journal of medicine*, 331(7), 432–438.
<https://doi.org/10.1056/NEJM199408183310703>

113. Suga, S., Yoshikawa, T., Asano, Y., Nakashima, T., Yazaki, T., Fukuda, M., Kojima, S., Matsuyama, T., Ono, Y., & Oshima, S. (1992). IgM neutralizing antibody responses to human herpesvirus-6 in patients with exanthem subitum or organ transplantation. *Microbiology and immunology*, 36(5), 495–506.
<https://doi.org/10.1111/j.1348-0421.1992.tb02047.x>

114. Овчинников, В. Г. & Семенова, Т. Б. (2011). *Вирус герпеса человека б типа в практике врача. Возможности применения нацеленных аутонозодов для лечения заболеваний, ассоциированных с вирусом герпеса человека б типа*. Материалы конференции. Взято з: <https://www.herpesclinic.ru/publikacii/doklady/virus-gerpesa-cheloveka-6-tipa/>

115. Ward, K. N., Gray, J. J., & Efstathiou, S. (1989). Brief report: primary human herpesvirus 6 infection in a patient following liver transplantation from a seropositive donor. *Journal of medical virology*, 28(2), 69–72. <https://doi.org/10.1002/jmv.1890280203>
116. Kusuhara, K., Takabayashi, A., Ueda, K., Hidaka, Y., Minamishima, I., Take, H., Fujioka, K., Imai, S., & Osato, T. (1997). Breast milk is not a significant source for early Epstein-Barr virus or human herpesvirus 6 infection in infants: a seroepidemiologic study in 2 endemic areas of human T-cell lymphotropic virus type I in Japan. *Microbiology and immunology*, 41(4), 309–312. <https://doi.org/10.1111/j.1348-0421.1997.tb01206.x>
117. Aubin, J. T., Poirel, L., Agut, H., Huraux, J. M., Bignozzi, C., Brossard, Y., Mulliez, N., Roume, J., Lecuru, F., & Taurelle, R. (1992). Intrauterine transmission of human herpesvirus 6. *Lancet (London, England)*, 340(8817), 482–483. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(92\)91801-e](https://doi.org/10.1016/0140-6736(92)91801-e)
118. Hall, C. B., Long, C. E., Schnabel, K. C., Caserta, M. T., McIntyre, K. M., Costanzo, M. A., Knott, A., Dewhurst, S., Insel, R. A., & Epstein, L. G. (1994). Human herpesvirus-6 infection in children. A prospective study of complications and reactivation. *The New England journal of medicine*, 331(7), 432–438. <https://doi.org/10.1056/NEJM199408183310703>
119. Mendel, I., de Matteis, M., Bertin, C., Delaporte, B., Maguer, D., Collandre, H., & Buffet-Janvresse, C. (1995). Fulminant hepatitis in neonates with human herpesvirus 6 infection. *The Pediatric infectious disease journal*, 14(11), 993–997. <https://doi.org/10.1097/00006454-199511000-00013>
120. Hall, C. B., Caserta, M. T., Schnabel, K. C., Boettrich, C., McDermott, M. P., Lofthus, G. K., Carnahan, J. A., & Dewhurst, S. (2004). Congenital infections with human herpesvirus 6 (HHV6) and human herpesvirus 7 (HHV7). *The Journal of pediatrics*, 145(4), 472–477. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2004.06.017>
121. Получки А. К. & Малый, В. П. (Ред.). (2009). *Герпесвирусная инфекция*. Москва: Эксмо.

122. Donati, D., Akhyani, N., Fogdell-Hahn, A., Cermelli, C., Cassiani-Ingoni, R., Vortmeyer, A., Heiss, J. D., Cogen, P., Gaillard, W. D., Sato, S., Theodore, W. H., & Jacobson, S. (2003). Detection of human herpesvirus-6 in mesial temporal lobe epilepsy surgical brain resections. *Neurology*, *61*(10), 1405–1411. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000094357.10782.f9>
123. Roush, K. S., Domiati-Saad, R. K., Margraf, L. R., Krisher, K., Scheuermann, R. H., Rogers, B. B., & Dawson, D. B. (2001). Prevalence and cellular reservoir of latent human herpesvirus 6 in tonsillar lymphoid tissue. *American journal of clinical pathology*, *116*(5), 648–654. <https://doi.org/10.1309/Y2HH-B1CK-0F5L-U7B8>
124. Fox, J. D., Briggs, M., Ward, P. A., & Tedder, R. S. (1990). Human herpesvirus 6 in salivary glands. *Lancet (London, England)*, *336*(8715), 590–593. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(90\)93392-3](https://doi.org/10.1016/0140-6736(90)93392-3)
125. Okuno, T., Higashi, K., Shiraki, K., Yamanishi, K., Takahashi, M., Kokado, Y., Ishibashi, M., Takahara, S., Sonoda, T., & Tanaka, K. (1990). Human herpesvirus 6 infection in renal transplantation. *Transplantation*, *49*(3), 519–522. <https://doi.org/10.1097/00007890-199003000-00009>
126. Härmä, M., Höckerstedt, K., & Lautenschlager, I. (2003). Human herpesvirus-6 and acute liver failure. *Transplantation*, *76*(3), 536–539. <https://doi.org/10.1097/01.TP.0000069233.13409.DF>
127. Caruso, A., Rotola, A., Comar, M., Favilli, F., Galvan, M., Tosetti, M., Campello, C., Caselli, E., Alessandri, G., Grassi, M., Garrafa, E., Cassai, E., & Di Luca, D. (2002). HHV-6 infects human aortic and heart microvascular endothelial cells, increasing their ability to secrete proinflammatory chemokines. *Journal of medical virology*, *67*(4), 528–533. <https://doi.org/10.1002/jmv.10133>
128. Kondo, K., Kondo, T., Okuno, T., Takahashi, M., & Yamanishi, K. (1991). Latent human herpesvirus 6 infection of human monocytes/macrophages. *The Journal of general virology*, *72* (Pt 6), 1401–1408. <https://doi.org/10.1099/0022-1317-72-6-1401>

129. Noriega, V. M., Haye, K. K., Kraus, T. A., Kowalsky, S. R., Ge, Y., Moran, T. M., & Tortorella, D. (2014). Human cytomegalovirus modulates monocyte-mediated innate immune responses during short-term experimental latency in vitro. *Journal of virology*, *88*(16), 9391–9405. <https://doi.org/10.1128/JVI.00934-14>
130. Bale, J. F., Jr, Petheram, S. J., Souza, I. E., & Murph, J. R. (1996). Cytomegalovirus reinfection in young children. *The Journal of pediatrics*, *128*(3), 347–352. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(96\)70279-2](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(96)70279-2)
131. Coaquette, A., Bourgeois, A., Dirand, C., Varin, A., Chen, W., & Herbein, G. (2004). Mixed cytomegalovirus glycoprotein B genotypes in immunocompromised patients. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, *39*(2), 155–161. <https://doi.org/10.1086/421496>
132. Görzer, I., Kerschner, H., Jaksch, P., Bauer, C., Seebacher, G., Klepetko, W., & Puchhammer-Stöckl, E. (2008). Virus load dynamics of individual CMV-genotypes in lung transplant recipients with mixed-genotype infections. *Journal of medical virology*, *80*(8), 1405–1414. <https://doi.org/10.1002/jmv.21225>
133. Reeves, M., & Sinclair, J. (2008). Aspects of human cytomegalovirus latency and reactivation. *Current topics in microbiology and immunology*, *325*, 297–313. https://doi.org/10.1007/978-3-540-77349-8_17
134. Mocarski, E.S., Shenk, T. & Pass, R.F. (Eds.). (2007). *Fields virology* (5th ed.). USA: Lippincott Williams and Wilkins.
135. Alvarez-Lafuente, R., Aguilera, B., Suárez-Mier, M. A., Morentin, B., Vallejo, G., Gómez, J., & Fernández-Rodríguez, A. (2008). Detection of human herpesvirus-6, Epstein-Barr virus and cytomegalovirus in formalin-fixed tissues from sudden infant death: a study with quantitative real-time PCR. *Forensic science international*, *178*(2-3), 106–111. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2008.02.007>

136. Ito, Y., Shibata-Watanabe, Y., Kawada, J., Maruyama, K., Yagasaki, H., Kojima, S., & Kimura, H. (2009). Cytomegalovirus and Epstein-Barr virus coinfection in three toddlers with prolonged illnesses. *Journal of medical virology*, *81*(8), 1399–1402. <https://doi.org/10.1002/jmv.21527>
137. Abughali, N., Khiyami, A., Birnkrant, D. J., & Kumar, M. L. (2002). Severe respiratory syncytial virus pneumonia associated with primary Epstein-Barr virus infection. *Pediatric pulmonology*, *33*(5), 395–398. <https://doi.org/10.1002/ppul.10075>
138. van der Laan, N. E., Voerman, B. J., Rustemeijer, C., & van der Hoeven, K. J. (1995). Peritonitis, moderate ascites and hepatitis due to infection with Chlamydia trachomatis and Epstein-Barr virus in a young woman. Diagnosis by polymerase chain reaction from peritoneal tissue. *The Netherlands journal of medicine*, *46*(1), 41–43. [https://doi.org/10.1016/0300-2977\(94\)00053-c](https://doi.org/10.1016/0300-2977(94)00053-c)
139. Mehraein, Y., Lennerz, C., Ehlhardt, S., Zang, K. D., & Madry, H. (2004). Replicative multivirus infection with cytomegalovirus, herpes simplex virus 1, and parvovirus B19, and latent Epstein-Barr virus infection in the synovial tissue of a psoriatic arthritis patient. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*, *31*(1), 25–31. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2004.02.014>
140. Atrasheuskaya, A. V., Kameneva, S. N., Neverov, A. A., & Ignatyev, G. M. (2004). Acute infectious mononucleosis and coincidental measles virus infection. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*, *31*(2), 160–164. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2004.03.007>
141. Peng, D., Zhao, D., Liu, J., Wang, X., Yang, K., Xicheng, H., Li, Y., & Wang, F. (2009). Multipathogen infections in hospitalized children with acute respiratory infections. *Virology journal*, *6*, 155. <https://doi.org/10.1186/1743-422X-6-155>

142. Wang, X., Yang, K., Wei, C., Huang, Y., & Zhao, D. (2010). Coinfection with EBV/CMV and other respiratory agents in children with suspected infectious mononucleosis. *Virology journal*, 7, 247. <https://doi.org/10.1186/1743-422X-7-247>
143. Nilsson, C., Linde, A., Montgomery, S. M., Gustafsson, L., Näsman, P., Blomberg, M. T., & Lilja, G. (2005). Does early EBV infection protect against IgE sensitization?. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 116(2), 438–444. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.04.027>
144. Saghafian-Hedengren, S., Sundström, Y., Sohlberg, E., Nilsson, C., Linde, A., Troye-Blomberg, M., Berg, L., & Sverremark-Ekström, E. (2009). Herpesvirus seropositivity in childhood associates with decreased monocyte-induced NK cell IFN-gamma production. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 182(4), 2511–2517. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0801699>
145. Flamand, L., & Menezes, J. (1996). Cyclic AMP-responsive element-dependent activation of Epstein-Barr virus zebra promoter by human herpesvirus 6. *Journal of virology*, 70(3), 1784–1791.
146. Tai AK, Luka J, Ablashi D, Huber BT. HHV-6A infection induces expression of HERV-K18-encoded superantigen. *J Clin Virol*. 2009;46(1):47-48. doi:10.1016/j.jcv.2009.05.019
147. Di Lernia, V., & Mansouri, Y. (2013). Epstein-Barr virus and skin manifestations in childhood. *International journal of dermatology*, 52(10), 1177–1184. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2012.05855.x>
148. Auwaerter P. G. (2006). Recent advances in the understanding of infectious mononucleosis: are prospects improved for treatment or control?. *Expert review of anti-infective therapy*, 4(6), 1039–1049. <https://doi.org/10.1586/14787210.4.6.1039>
149. Godshall, S. E., & Kirchner, J. T. (2000). Infectious mononucleosis. Complexities of a common syndrome. *Postgraduate medicine*, 107(7), 175–186. <https://doi.org/10.3810/pgm.2000.06.1130>

150. Modesto Dos Santos, V., Da Costa Arruda, Z., Jr, De Farias Polcheira, M., Da Silva De Souza, D. W., Rodrigues Oliveira Santos, A. M., & Santos Corrêa Da Costa, M. (2013). Hepatitis aguda por mononucleosis infecciosa en un varón de 21 años [Acute hepatitis due to infectious mononucleosis in a 21-year-old-man]. *Revista medica de Chile*, 141(7), 917–921. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872013000700012>
151. Yang, S. I., Geong, J. H., & Kim, J. Y. (2014). Clinical characteristics of primary Epstein Barr virus hepatitis with elevation of alkaline phosphatase and γ -glutamyltransferase in children. *Yonsei medical journal*, 55(1), 107–112. <https://doi.org/10.3349/ymj.2014.55.1.107>
152. Смирнов, А. В., Чуелов, С. Б. & Россина, А. Л. (2008). Современное представление о гепатитах, вызванных вирусами семейства герпеса. *Детские инфекции*, 3, 3-13.
153. Bell, A. T., Fortune, B., & Sheeler, R. (2006). Clinical inquiries. What test is the best for diagnosing infectious mononucleosis?. *The Journal of family practice*, 55(9), 799–802.
154. Іванова, Л. А., Гарас, М. Н. & Андрійчук, Т. Р. (2016). Клініко-сонографічні показники як діагностичні критерії інфекційного мононуклеозу в дітей. *Актуальна інфектологія*, 2(11). Взято з: <http://www.mif-ua.com/archive/article/43000>
155. Нисевич, Н. И., Казарин, В. С. & Гаспарян, М. О. (1975). *Инфекционный мононуклеоз у детей*. Москва: “МЕДИЦИНА”.
156. Llopis, M., Yague, N., Poquet, I. & Tornero, C. (2014). Infectious Mononucleosis as a Cause of Severe Pseud thrombocytopenia. *Journal of Medical Cases*, 5(6), 355-356 doi:<http://dx.doi.org/10.14740/jmc1826e>
157. Колоскова, О. К., Іванова, Л. А., Белашова, О. В., Марусик, У. І. & Білейчук, Р. Ю. (2015). Особливості сучасного перебігу енцефалітів у дітей (огляд клінічних випадків). *Актуальная инфектология*, 2(7), 23-29.

158. Харченко, Ю. П. & Проскуріна, Г. О. (2006). Клінічні особливості і диференційний підхід до лікування інфекційного мононуклеозу в дітей півдня України. *Одеський медичний журнал*, 1(93), 60-63.
159. Larochelle, B., Flamand, L., Gourde, P., Beauchamp, D., & Gosselin, J. (1998). Epstein-Barr virus infects and induces apoptosis in human neutrophils. *Blood*, 92(1), 291–299.
160. Ikuta, K., Satoh, Y., Hoshikawa, Y., & Sairenji, T. (2000). Detection of Epstein-Barr virus in salivas and throat washings in healthy adults and children. *Microbes and infection*, 2(2), 115–120. [https://doi.org/10.1016/s1286-4579\(00\)00277-x](https://doi.org/10.1016/s1286-4579(00)00277-x)
161. Kasahara, Y., & Yachie, A. (2002). Cell type specific infection of Epstein-Barr virus (EBV) in EBV-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis and chronic active EBV infection. *Critical reviews in oncology/hematology*, 44(3), 283–294. [https://doi.org/10.1016/s1040-8428\(02\)00119-1](https://doi.org/10.1016/s1040-8428(02)00119-1)
162. Haaheim, L. R., Pattison, J. R. & Whitley, R. J. (Ed.). (2002). *Practical Guide to Clinical Virology*. England: John Willy & Sons Ltd.
163. Rowe, M. & Rickinson, A.B. (2001). *Epstein-Barr virus and cancer*. *Encyclopedia of life sciences*. England: Nature Publishing Group.
164. Sung, N.S. & Pagano, J.S. (2001). *Epstein-Barr virus*. *Encyclopedia of life sciences*. England: Nature Publishing Group.
165. Quintanilla-Martinez, L., Kumar, S., Fend, F., Reyes, E., Teruya-Feldstein, J., Kingma, D. W., Sorbara, L., Raffeld, M., Straus, S. E., & Jaffe, E. S. (2000). Fulminant EBV(+) T-cell lymphoproliferative disorder following acute/chronic EBV infection: a distinct clinicopathologic syndrome. *Blood*, 96(2), 443–451.
166. Ohga, S., Nomura, A., Takada, H., & Hara, T. (2002). Immunological aspects of Epstein-Barr virus infection. *Critical reviews in oncology/hematology*, 44(3), 203–215. [https://doi.org/10.1016/s1040-8428\(02\)00112-9](https://doi.org/10.1016/s1040-8428(02)00112-9)

167. Dickens, K. P., Nye, A. M., Gilchrist, V., Rickett, K., & Neher, J. O. (2008). Clinical inquiries. Should you use steroids to treat infectious mononucleosis?. *The Journal of family practice*, 57(11), 754–755.
168. Tosato G. (1987). The Epstein-Barr virus and the immune system. *Advances in cancer research*, 49, 75–125. [https://doi.org/10.1016/s0065-230x\(08\)60795-2](https://doi.org/10.1016/s0065-230x(08)60795-2)
169. Dunmire, S. K., Hogquist, K. A., & Balfour, H. H. (2015). Infectious Mononucleosis. *Current topics in microbiology and immunology*, 390(Pt 1), 211–240. https://doi.org/10.1007/978-3-319-22822-8_9
170. Кіщук, В. В., Ковальчук, В. П., Незгода, І. І. & Бобрук, С. В. (2013). Етіологічна структура тонзилофарингіту у дітей, хворих на інфекційний мононуклеоз. *Журнал вушних, носових і горлових хвороб*, 2, 31-35
171. Rea, T. D., Russo, J. E., Katon, W., Ashley, R. L., & Buchwald, D. S. (2001). Prospective study of the natural history of infectious mononucleosis caused by Epstein-Barr virus. *The Journal of the American Board of Family Practice*, 14(4), 234–242.
172. Merriam, S. C., & Keeling, R. P. (1983). Beta-hemolytic streptococcal pharyngitis: uncommon in infectious mononucleosis. *Southern medical journal*, 76(5), 575–576. <https://doi.org/10.1097/00007611-198305000-00010>
173. Hoagland R. J. (1975). Infectious mononucleosis. *Primary care*, 2(2), 295–307.
174. Дуда, О. К. & Колесник, Гостра Р. О. (2014). EBV-інфекція у дорослих. *Актуальна інфектологія*, 4, 15-21.
175. Kofteridis, D. P., Koulentaki, M., Valachis, A., Christofaki, M., Mazokorakis, E., Papazoglou, G., & Samonis, G. (2011). Epstein Barr virus hepatitis. *European journal of internal medicine*, 22(1), 73–76. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2010.07.016>
176. Ebell M. H. (2004). Epstein-Barr virus infectious mononucleosis. *American family physician*, 70(7), 1279–1287.

177. Ebell, M. H., Call, M., Shinholser, J., & Gardner, J. (2016). Does This Patient Have Infectious Mononucleosis?: The Rational Clinical Examination Systematic Review. *JAMA*, 315(14), 1502–1509. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.2111>
178. Katz B. Z. (2002). Update on chronic fatigue syndrome and Epstein-Barr virus. *Pediatric annals*, 31(11), 741–744. <https://doi.org/10.3928/0090-4481-20021101-10>
179. Учайкин, В. Ф. (2002). *Руководство по инфекционным болезням у детей*. Москва: ГЭОТАР-МЕД.
180. Cloney, D. L., Kugler, J. A., Donowitz, L. G., & Lohr, J. A. (1988). Infectious mononucleosis with pleural effusion. *Southern medical journal*, 81(11), 1441–1442. <https://doi.org/10.1097/00007611-198811000-00025>
181. Brichkov, I., Cummings, L., Fazylov, R., & Horovitz, J. H. (2006). Nonoperative management of spontaneous splenic rupture in infectious mononucleosis: the role for emerging diagnostic and treatment modalities. *The American surgeon*, 72(5), 401–404.
182. Hess R. D. (2004). Routine Epstein-Barr virus diagnostics from the laboratory perspective: still challenging after 35 years. *Journal of clinical microbiology*, 42(8), 3381–3387. <https://doi.org/10.1128/JCM.42.8.3381-3387.2004>
183. Hurt, C., & Tammaro, D. (2007). Diagnostic evaluation of mononucleosis-like illnesses. *The American journal of medicine*, 120(10), 911.e1–911.e9118. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2006.12.011>
184. Flamand, L., Lautenschlager, I., Krueger, G. & Ablashi, D. (Ed.). (2014). *Human herpesviruses HHV-6A, HHV-6B & HHV-7* (3rd ed.). Amsterdam: Elsevier.
185. Akashi, K., Eizuru, Y., Sumiyoshi, Y., Minematsu, T., Hara, S., Harada, M., Kikuchi, M., Niho, Y., & Minamishima, Y. (1993). Brief report: severe infectious mononucleosis-like syndrome and primary human herpesvirus 6 infection in an

- adult. *The New England journal of medicine*, 329(3), 168–171. <https://doi.org/10.1056/NEJM199307153290304>
186. Michou, V., Liarmakopoulou, S., Thomas, D., Tsimaratou, K., Makarounis, K., Constantoulakis, P., Angelopoulou, R., & Tsilivakos, V. (2012). Herpes virus infected spermatozoa following density gradient centrifugation for IVF purposes. *Andrologia*, 44(3), 174–180. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0272.2010.01121.x>
187. Descamps, V., Bouscarat, F., Laglenne, S., Aslangul, E., Veber, B., Descamps, D., Saraux, J. L., Grange, M. J., Grossin, M., Navratil, E., Crickx, B., & Belaich, S. (1997). Human herpesvirus 6 infection associated with anticonvulsant hypersensitivity syndrome and reactive haemophagocytic syndrome. *The British journal of dermatology*, 137(4), 605–608. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1997.tb03795.x>
188. Tohyama, M., Yahata, Y., Yasukawa, M., Inagi, R., Urano, Y., Yamanishi, K., & Hashimoto, K. (1998). Severe hypersensitivity syndrome due to sulfasalazine associated with reactivation of human herpesvirus 6. *Archives of dermatology*, 134(9), 1113–1117. <https://doi.org/10.1001/archderm.134.9.1113>
189. Shiohara, T., Iijima, M., Ikezawa, Z., & Hashimoto, K. (2007). The diagnosis of a DRESS syndrome has been sufficiently established on the basis of typical clinical features and viral reactivations. *The British journal of dermatology*, 156(5), 1083–1084. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2007.07807.x>
190. Flamand, L., Lautenschlager, I., Krueger, G. & Ablashi, D. (Ed.). (2014). *HHV-6B and HHV-7 in exanthema subitum and related skin diseases. Human herpesviruses HHV-6A, HHV-6B & HHV-7* (3rd ed.). Amsterdam: Elsevier.
191. Симованьян, Э. Н. (Ред.). (2011). *Инфекционные болезни у детей: учебное пособие*. (2-е изд.). Ростов-на-Дону: Феникс.
192. Стил, Э., Линдли, Р. & Бландэн, Р. (2002). *Что, если Ламарк прав? Иммуногенетика и эволюция*. Москва: Мир.

193. Wang, Y., Li, J., Ren, Y. Y., & Zhao, H. (2013). The levels of liver enzymes and atypical lymphocytes are higher in youth patients with infectious mononucleosis than in preschool children. *Clinical and molecular hepatology*, 19(4), 382–388. <https://doi.org/10.3350/cmh.2013.19.4.382>
194. Gao, L. W., Xie, Z. D., Liu, Y. Y., Wang, Y., & Shen, K. L. (2011). Epidemiologic and clinical characteristics of infectious mononucleosis associated with Epstein-Barr virus infection in children in Beijing, China. *World journal of pediatrics : WJP*, 7(1), 45–49. <https://doi.org/10.1007/s12519-011-0244-1>
195. Du, H. J., Zhou, L., Liu, H. T., Wang, Q., Zhan, S. B., Jia, Z. Y., Mao, N. Y., & Zeng, Y. (2008). *Zhonghua shi yan he lin chuang bing du xue za zhi = Zhonghua shiyan he linchuang bingduxue zazhi = Chinese journal of experimental and clinical virology*, 22(1), 30–32.
196. Tsai, M. H., Hsu, C. Y., Yen, M. H., Yan, D. C., Chiu, C. H., Huang, Y. C., Lin, S. J., & Lin, T. Y. (2005). Epstein-Barr virus-associated infectious mononucleosis and risk factor analysis for complications in hospitalized children. *Journal of microbiology, immunology, and infection = Wei mian yu gan ran za zhi*, 38(4), 255–261.
197. Figueira-Silva, C. M., & Pereira, F. E. (2004). Prevalence of Epstein-Barr virus antibodies in healthy children and adolescents in Vitória, State of Espírito Santo, Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 37(5), 409–412. <https://doi.org/10.1590/s0037-86822004000500008>
198. Lehane D. E. (1970). A seroepidemiologic study of infectious mononucleosis. The development of EB virus antibody in a military population. *JAMA*, 212(13), 2240–2242. <https://doi.org/10.1001/jama.212.13.2240>
199. Sumaya, C. V., Henle, W., Henle, G., Smith, M. H., & LeBlanc, D. (1975). Seroepidemiologic study of Epstein-Barr virus infections in a rural community. *The Journal of infectious diseases*, 131(4), 403–408. <https://doi.org/10.1093/infdis/131.4.403>

200. Takeuchi, K., Tanaka-Taya, K., Kazuyama, Y., Ito, Y. M., Hashimoto, S., Fukayama, M., & Mori, S. (2006). Prevalence of Epstein-Barr virus in Japan: trends and future prediction. *Pathology international*, 56(3), 112–116. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1827.2006.01936.x>
201. Leard S. E. (1972). Seasonal incidence of infectious mononucleosis. *Journal of the American College Health Association*, 21(2), 169.
202. Brodsky, A. L., & Heath, C. W., Jr (1972). Infectious mononucleosis: epidemiologic patterns at United States colleges and universities. *American journal of epidemiology*, 96(2), 87–93. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a121444>
203. Володина, О. И. (2014). Клиника и течение инфекционного мононуклеоза у детей раннего возраста. *Клиническая диагностика*, 1, 63–66.
204. Лесина, О. Н. & Курмаева, Д. Ю. (2010). Катамнез часто болеющих пациентов, перенесших инфекционный мононуклеоз и эффективность иммунореабилитации. *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки*, 2(14), 63–68.
205. Марушко, Т. В. (2013). Неревматичні кардити у дітей. *Здоров'я України, Тематичний номер (Червень)*, 44-46
206. Thacker, E. L., Mirzaei, F., & Ascherio, A. (2006). Infectious mononucleosis and risk for multiple sclerosis: a meta-analysis. *Annals of neurology*, 59(3), 499–503. <https://doi.org/10.1002/ana.20820>
207. Tao, Q., Young, L. S., Woodman, C. B., & Murray, P. G. (2006). Epstein-Barr virus (EBV) and its associated human cancers--genetics, epigenetics, pathobiology and novel therapeutics. *Frontiers in bioscience : a journal and virtual library*, 11, 2672–2713. <https://doi.org/10.2741/2000>
208. Green, M., & Michaels, M. G. (2013). Epstein-Barr virus infection and posttransplant lymphoproliferative disorder. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*, 13 Suppl 3, 41–54. <https://doi.org/10.1111/ajt.12004>

209. Маринеску, Г. (1961). *Острый инфекционный лимфоцитоз и инфекционный мононуклеоз*. Бухарест.
210. Koutsaftiki, C., Mammias, I., Kassina, S.A., Kapetanaki, A., Kotsari, E., Makri, A. & Kousouri, M. (2012). Prevalence and manifestations of infectious mononucleosis-like syndrome in a children's hospital in Greece. *Archives of Disease in Childhood*, 97(2), A1–A539. doi:10.1136/archdischild-2012-302724.0936
211. Сорокман, Т.В. (2017). Структура вірусних гепатитів у дітей раннього віку. *Актуальна інфектологія*, 5(2), 36-40.
212. Ершова, И.В. (2013). Философские и практические проблемы хронического вирусного гепатита. *Актуальная инфектология*, 1(1), 21-24.
213. Bravender T. (2010). Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, and infectious mononucleosis. *Adolescent medicine: state of the art reviews*, 21(2), 251–ix.
214. Булгарев, Е.А. (2015). *Функция печени у больных инфекционным мононуклеозом*. Материалы 7-й научно-практической конференции «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики у детей». Москва.
215. Hara, S., Hoshino, Y., Naitou, T., Nagano, K., Iwai, M., Suzuki, K., Yamamoto, K., Nagasaka, T., Morishima, T., & Kimura, H. (2006). Association of virus infected-T cell in severe hepatitis caused by primary Epstein-Barr virus infection. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*, 35(3), 250–256. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2005.07.009>
216. Leibowitz S. (1956). Probable infectious mononucleosis without positive heterophil agglutination tests. *Annals of internal medicine*, 44(4), 717–737. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-44-4-717>
217. Harries, J. T., & Ferguson, A. W. (1968). Fatal infectious mononucleosis with liver failure in two sisters. *Archives of disease in childhood*, 43(230), 480–485. <https://doi.org/10.1136/adc.43.230.480>

218. Kim, A., Yang, H. R., Moon, J. S., Chang, J. Y., & Ko, J. S. (2014). Epstein-barr virus infection with acute acalculous cholecystitis. *Pediatric gastroenterology, hepatology & nutrition*, *17*(1), 57–60. <https://doi.org/10.5223/pghn.2014.17.1.57>
219. Kottanattu, L., Lava, S., Helbling, R., Simonetti, G. D., Bianchetti, M. G., & Milani, G. P. (2016). Pancreatitis and cholecystitis in primary acute symptomatic Epstein-Barr virus infection - Systematic review of the literature. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*, *82*, 51–55. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2016.06.017>
220. Volpi A. (2004). Epstein-Barr virus and human herpesvirus type 8 infections of the central nervous system. *Herpes : the journal of the IHMF*, *11 Suppl 2*, 120A–127A.
221. Ржевська, О.О. & Ходак, Л.А. (2009). Особливості перебігу ВЕБ-менінгоенцефалітів у дітей. *Інфекційні хвороби*, *1*, 30-34.
222. Kang, S. J., Yoon, K. H., & Hwang, J. B. (2013). Epstein-barr virus infection with acute pancreatitis associated with cholestatic hepatitis. *Pediatric gastroenterology, hepatology & nutrition*, *16*(1), 61–64. <https://doi.org/10.5223/pghn.2013.16.1.61>
223. Khawcharoenporn, T., Lau, W. K., & Chokrungvaranon, N. (2008). Epstein-Barr virus infection with acute pancreatitis. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*, *12*(2), 227–229. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2007.07.001>
224. Mor, R., Pitlik, S., Dux, S., & Rosenfeld, J. B. (1982). Parotitis and pancreatitis complicating infectious mononucleosis. *Israel journal of medical sciences*, *18*(6), 709–710.
225. Everett, E. D., Volpe, J. A., & Bergin, J. J. (1969). Pancreatitis in infectious mononucleosis. *Southern medical journal*, *62*(3), 359–360.
226. Орловський, В.Ф. & Кириченко, Н.М. (2011). Ефективність L-аргініну у комплексному лікуванні загострення хронічного панкреатиту. Матеріали конференції «Гастроентерологія» (45-й вип.). Дніпропетровськ: Пороги.

227. Liu, C. L., Fan, S. T., Lo, C. M., Tso, W. K., Wong, Y., Poon, R. T., Lam, C. M., Wong, B. C., & Wong, J. (2005). Comparison of early endoscopic ultrasonography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the management of acute biliary pancreatitis: a prospective randomized study. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 3(12), 1238–1244. [https://doi.org/10.1016/s1542-3565\(05\)00619-1](https://doi.org/10.1016/s1542-3565(05)00619-1)
228. Русин, В.І., Сірчак, Є.С. & Курчак, Н.Ю. (2013). Уміст вільних амінокислот сироватки крові у хворих з хронічним панкреатитом. *Гастроентерологія*. Взято з: <http://www.mif-ua.com/archive/article/36820>
229. Horwitz, C. A., Henle, W., Henle, G., Snover, D., Rudnick, H., Balfour, H. H., Jr, Mazur, M. H., Watson, R., Schwartz, B., & Muller, N. (1986). Clinical and laboratory evaluation of cytomegalovirus-induced mononucleosis in previously healthy individuals. Report of 82 cases. *Medicine*, 65(2), 124–134. <https://doi.org/10.1097/00005792-198603000-00005>
230. Cohen, J. I., & Corey, G. R. (1985). Cytomegalovirus infection in the normal host. *Medicine*, 64(2), 100–114. <https://doi.org/10.1097/00005792-198503000-00003>
231. Farley, D. R., Zietlow, S. P., Bannon, M. P., & Farnell, M. B. (1992). Spontaneous rupture of the spleen due to infectious mononucleosis. *Mayo Clinic proceedings*, 67(9), 846–853. [https://doi.org/10.1016/s0025-6196\(12\)60822-2](https://doi.org/10.1016/s0025-6196(12)60822-2)
232. Bruu, A. L., Hjetland, R., Holter, E., Mortensen, L., Natås, O., Petterson, W., Skar, A. G., Skarpaas, T., Tjade, T., & Asjø, B. (2000). Evaluation of 12 commercial tests for detection of Epstein-Barr virus-specific and heterophile antibodies. *Clinical and diagnostic laboratory immunology*, 7(3), 451–456. <https://doi.org/10.1128/cdli.7.3.451-456.2000>
233. Chapman, A. L., Watkin, R., & Ellis, C. J. (2002). Abdominal pain in acute infectious mononucleosis. *BMJ (Clinical research ed.)*, 324(7338), 660–661. <https://doi.org/10.1136/bmj.324.7338.660>

234. Stephenson, J. T., & DuBois, J. J. (2007). Nonoperative management of spontaneous splenic rupture in infectious mononucleosis: a case report and review of the literature. *Pediatrics*, *120*(2), e432–e435. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-3071>
235. Sevier T. L. (1994). Infectious disease in athletes. *The Medical clinics of North America*, *78*(2), 389–412. [https://doi.org/10.1016/s0025-7125\(16\)30166-3](https://doi.org/10.1016/s0025-7125(16)30166-3)
236. Трисветова, Е.Л. & Бова, А.А. (2005). Диагностика и лечение миокардитов. *Медицинские новости*. 8, 20-27.
237. Жибурт, Е.Б., Серебряная, Н.Б. & Дьякова, В.В. (1997). Вирус Эпштейна-Барр у больных инфекционным эндокардитом. *Терапевтический Архив*, *69*, 42-43.
238. Ablashi, D. V., Devin, C. L., Yoshikawa, T., Lautenschlager, I., Luppi, M., Kühl, U., & Komaroff, A. L. (2010). Review Part 3: Human herpesvirus-6 in multiple non-neurological diseases. *Journal of medical virology*, *82*(11), 1903–1910. <https://doi.org/10.1002/jmv.21860>
239. Ghosal, R., Lewis, K. E., & Chandramouli, S. (2009). Infectious mononucleosis complicated by acute hepatitis and myocarditis: a response to corticosteroids. *BMJ case reports*, 2009, bcr10.2008.1083. <https://doi.org/10.1136/bcr.10.2008.1083>
240. Лобзин, Ю.В., Пилипенко, В.В., Одинак, М.М., Вознюк, И.А. & Клур, М.В. (2005). Герпетический (HSV I/II) энцефалит: алгоритмы диагностики и терапии. *Инфекции и антимикробная терапия*, *07*(4).
241. Протас, И.И. & Хмара, М.Е. (2002). Современные представления об этиологии и патогенезе герпетической инфекции центральной нервной системы. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*, *2*, 73–75.
242. Хмара, М.Е. (2005). Герпетическая инфекция ЦНС: клиноморфологические и патогенетические аспекты. *Инфекции и антимикробная терапия*, *07*(4).

243. Ющук, Н.Д., Степанченко, А.В. & Деконенко, Е.П. (2005). *Поражения нервной системы при герпетических инфекциях: учебное пособие*. Москва: Профиль.
244. Aznar Laín, G., Martínez Roig, A., Castejón Ponce, E., López Segura, N., Muñoz Almagro, C., & Bonet Alcaina, M. (2010). Meningoencefalitis por virus Epstein-Barr en niño sano [Epstein-Barr meningo-encephalitis in a healthy boy]. *Anales de pediatría (Barcelona, Spain : 2003)*, 72(6), 445–446. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2010.03.007>
245. Tselis A. C. (2014). Epstein-Barr virus infections of the nervous system. *Handbook of clinical neurology*, 123, 285–305. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53488-0.00013-4>
246. Ali, K., & Lawthom, C. (2013). Epstein-Barr virus-associated cerebellar ataxia. *BMJ case reports*, 2013, bcr2013009171. <https://doi.org/10.1136/bcr-2013-009171>
247. Bergen, D. & Grossman, H. (1976). Infectious Mononucleosis as a Cause of Acute Cerebellar Ataxia of Childhood. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 18(6), 799–802.
248. Никольский, М.А. & Радыш, М.В. (2012). Роль вирусов герпеса человека 6 и 7-го типов в возникновении фебрильных судорог у детей. *Вопросы диагностики и педиатрии*, 4(4), 46–48.
249. Yao, K., Crawford, J. R., Komaroff, A. L., Ablashi, D. V., & Jacobson, S. (2010). Review part 2: Human herpesvirus-6 in central nervous system diseases. *Journal of medical virology*, 82(10), 1669–1678. <https://doi.org/10.1002/jmv.21861>
250. Yoshikawa, T., Ohashi, M., Miyake, F., Fujita, A., Usui, C., Sugata, K., Suga, S., Hashimoto, S., & Asano, Y. (2009). Exanthem subitum-associated encephalitis: nationwide survey in Japan. *Pediatric neurology*, 41(5), 353–358. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2009.05.012>

251. Al-Zubeidi, D., Thangarajh, M., Pathak, S., Cai, C., Schlaggar, B. L., Storch, G. A., Grange, D. K., & Watson, M. E., Jr (2014). Fatal human herpesvirus 6-associated encephalitis in two boys with underlying POLG mitochondrial disorders. *Pediatric neurology*, 51(3), 448–452. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2014.04.006>
252. Никольский М.А. (2008). Клинические варианты первичной инфекции, вызванной вирусами герпеса человека 6-го и 7-го типов, у детей раннего возраста. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*, 87(4), 52–55.
253. Leach, T. C., & Sumaya, C. V. (2003). *Textbook of pediatric infectious diseases*. Philadelphia: WB Saunders.
254. Walter, R. B., Hong, T. C., & Bachli, E. B. (2002). Life-threatening thrombocytopenia associated with acute Epstein-Barr virus infection in an older adult. *Annals of hematology*, 81(11), 672–675. <https://doi.org/10.1007/s00277-002-0557-1>
255. Chan, E., & Venkataraman, G. (2016). Red cell agglutination in infectious mononucleosis. *Blood*, 127(9), 1212. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-12-684381>
256. White, P. D., Thomas, J. M., Amess, J., Crawford, D. H., Grover, S. A., Kangro, H. O., & Clare, A. W. (1998). Incidence, risk and prognosis of acute and chronic fatigue syndromes and psychiatric disorders after glandular fever. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, 173, 475–481. <https://doi.org/10.1192/bjp.173.6.475>
257. Харламова, Ф. С. (2006). Вирусы семейства герпеса и иммунитет. *Детские инфекции*, 5(3), 3–10.
258. Малашенкова, И. К. (2003). Клинические формы хронической Эпштейн-Барр вирусной инфекции: вопросы диагностики и лечения. *Лечащий врач*, 9, 23–27.
259. Дрыганова, М. Б. Мартынова, Г. П. & Куртасова, Л. М. (2011). Характеристика острого периода инфекционного мононуклеоза Эпштейна-

Барр-вирусной этиологии у детей в зависимости от индивидуальной клеточной чувствительности к интерферону α -2. *Детские инфекции*, 3, 15-17.

260. Balfour, H. H., Jr, Holman, C. J., Hokanson, K. M., Lelonek, M. M., Giesbrecht, J. E., White, D. R., Schmeling, D. O., Webb, C. H., Cavert, W., Wang, D. H., & Brundage, R. C. (2005). A prospective clinical study of Epstein-Barr virus and host interactions during acute infectious mononucleosis. *The Journal of infectious diseases*, 192(9), 1505–1512. <https://doi.org/10.1086/491740>

261. Fafi-Kremer, S., Morand, P., Brion, J. P., Pavese, P., Baccard, M., Germe, R., Genoulaz, O., Nicod, S., Jolivet, M., Ruigrok, R. W., Stahl, J. P., & Seigneurin, J. M. (2005). Long-term shedding of infectious epstein-barr virus after infectious mononucleosis. *The Journal of infectious diseases*, 191(6), 985–989. <https://doi.org/10.1086/428097>

262. Yao, Q. Y., Rickinson, A. B., & Epstein, M. A. (1985). A re-examination of the Epstein-Barr virus carrier state in healthy seropositive individuals. *International journal of cancer*, 35(1), 35–42. <https://doi.org/10.1002/ijc.2910350107>

263. Hickie, I., Davenport, T., Wakefield, D., Vollmer-Conna, U., Cameron, B., Vernon, S. D., Reeves, W. C., Lloyd, A., & Dubbo Infection Outcomes Study Group (2006). Post-infective and chronic fatigue syndromes precipitated by viral and non-viral pathogens: prospective cohort study. *BMJ (Clinical research ed.)*, 333(7568), 575. <https://doi.org/10.1136/bmj.38933.585764.AE>

264. Candy, B., Chalder, T., Cleare, A. J., Wessely, S., White, P. D., & Hotopf, M. (2002). Recovery from infectious mononucleosis: a case for more than symptomatic therapy? A systematic review. *The British journal of general practice : the journal of the Royal College of General Practitioners*, 52(483), 844–851.

265. Devanur, L. D., & Kerr, J. R. (2006). Chronic fatigue syndrome. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*, 37(3), 139–150. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2006.08.013>

266. White, P. D., Thomas, J. M., Kangro, H. O., Bruce-Jones, W. D., Amess, J., Crawford, D. H., Grover, S. A., & Clare, A. W. (2001). Predictions and associations of fatigue syndromes and mood disorders that occur after infectious mononucleosis. *Lancet (London, England)*, *358*(9297), 1946–1954. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)06961-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)06961-6)
267. White, P. D., Thomas, J. M., Amess, J., Grover, S. A., Kangro, H. O., & Clare, A. W. (1995). The existence of a fatigue syndrome after glandular fever. *Psychological medicine*, *25*(5), 907–916. <https://doi.org/10.1017/s0033291700037399>
268. Hempel, S., Chambers, D., Bagnall, A. M., & Forbes, C. (2008). Risk factors for chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: a systematic scoping review of multiple predictor studies. *Psychological medicine*, *38*(7), 915–926. <https://doi.org/10.1017/S0033291707001602>
269. Zerr, D. M., Komaroff, A. L., Flamand, L., Lautenschlager, I., Krueger, G., & Ablashi, D. (Ed.). (2014). *Cognitive dysfunction from HHV-6A and HHV-B. Human herpesviruses HHV-6A, HHV-6B & HHV-7 (3rd ed.)*. Amsterdam: Elsevier.
270. Zhang, L., Gough, J., Christmas, D., Matthey, D. L., Richards, S. C., Main, J., Enlander, D., Honeybourne, D., Ayres, J. G., Nutt, D. J., & Kerr, J. R. (2010). Microbial infections in eight genomic subtypes of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis. *Journal of clinical pathology*, *63*(2), 156–164. <https://doi.org/10.1136/jcp.2009.072561>
271. Lerner, A. M., Beqaj, S. H., Deeter, R. G., & Fitzgerald, J. T. (2007). Valacyclovir treatment in Epstein-Barr virus subset chronic fatigue syndrome: thirty-six months follow-up. *In vivo (Athens, Greece)*, *21*(5), 707–713.
272. Kogelnik, A. M., Loomis, K., Hoegh-Petersen, M., Rosso, F., Hischer, C., & Montoya, J. G. (2006). Use of valganciclovir in patients with elevated antibody titers against Human Herpesvirus-6 (HHV-6) and Epstein-Barr Virus (EBV) who were experiencing central nervous system dysfunction including long-standing

fatigue. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*, 37 Suppl 1, S33–S38. [https://doi.org/10.1016/S1386-6532\(06\)70009-9](https://doi.org/10.1016/S1386-6532(06)70009-9)

273. Buchwald, D., Cheney, P. R., Peterson, D. L., Henry, B., Wormsley, S. B., Geiger, A., Ablashi, D. V., Salahuddin, S. Z., Saxinger, C., Biddle, R., Kikinis, R., Jolesz, F. A., Folks, T., Balachandran, N., Peter, J. B., Gallo, R. C., & Komaroff, A. L. (1992). A chronic illness characterized by fatigue, neurologic and immunologic disorders, and active human herpesvirus type 6 infection. *Annals of internal medicine*, 116(2), 103–113. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-116-2-103>

274. Patnaik, M., Komaroff, A. L., Conley, E., Ojo-Amaize, E. A., & Peter, J. B. (1995). Prevalence of IgM antibodies to human herpesvirus 6 early antigen (p41/38) in patients with chronic fatigue syndrome. *The Journal of infectious diseases*, 172(5), 1364–1367. <https://doi.org/10.1093/infdis/172.5.1364>

275. Ablashi, D. V., Zompetta, C., Lease, C., Josephs, S. F., Balachandra, N., Komaroff, A. L., Krueger, G. R., Henry, B., Lukau, J., & Salahuddin, S. Z. (1991). Human herpesvirus 6 (HHV6) and chronic fatigue syndrome (CFS). *Canada diseases weekly report = Rapport hebdomadaire des maladies au Canada*, 17 Suppl 1E, 33–40.

276. Kimura, H., Hoshino, Y., Kanegane, H., Tsuge, I., Okamura, T., Kawa, K., & Morishima, T. (2001). Clinical and virologic characteristics of chronic active Epstein-Barr virus infection. *Blood*, 98(2), 280–286. <https://doi.org/10.1182/blood.v98.2.280>

277. Барычева, Л. Ю., Голубева, М. В. & Волкова, А. В. (2012). Характеристика нейтрофильных гранулоцитов при Эпштейна-Барр вирусном мононуклеозе. *Детские инфекции*, 4, 29-32

278. Vernon, S. D., Whistler, T., Cameron, B., Hickie, I. B., Reeves, W. C., & Lloyd, A. (2006). Preliminary evidence of mitochondrial dysfunction associated with post-infective fatigue after acute infection with Epstein Barr virus. *BMC infectious diseases*, 6, 15. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-6-15>

279. Buchwald, D. S., Rea, T. D., Katon, W. J., Russo, J. E., & Ashley, R. L. (2000). Acute infectious mononucleosis: characteristics of patients who report failure to recover. *The American journal of medicine*, *109*(7), 531–537. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(00\)00560-x](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(00)00560-x)
280. Lambore, S., McSherry, J., & Kraus, A. S. (1991). Acute and chronic symptoms of mononucleosis. *The Journal of family practice*, *33*(1), 33–37.
281. Streblov, D. N., Orloff, S. L., & Nelson, J. A. (2001). Do pathogens accelerate atherosclerosis?. *The Journal of nutrition*, *131*(10), 2798S–2804S. <https://doi.org/10.1093/jn/131.10.2798S>
282. Caserta, M. T., McDermott, M. P., Dewhurst, S., Schnabel, K., Carnahan, J. A., Gilbert, L., Lathan, G., Lofthus, G. K., & Hall, C. B. (2004). Human herpesvirus 6 (HHV6) DNA persistence and reactivation in healthy children. *The Journal of pediatrics*, *145*(4), 478–484. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2004.06.016>
283. Luppi, M., Barozzi, P., Maiorana, A., Marasca, R., & Torelli, G. (1994). Human herpesvirus 6 infection in normal human brain tissue. *The Journal of infectious diseases*, *169*(4), 943–944. <https://doi.org/10.1093/infdis/169.4.943>
284. Luppi, M., Barozzi, P., Morris, C., Maiorana, A., Garber, R., Bonacorsi, G., Donelli, A., Marasca, R., Tabilio, A., & Torelli, G. (1999). Human herpesvirus 6 latently infects early bone marrow progenitors in vivo. *Journal of virology*, *73*(1), 754–759.
285. Andre-Garnier, E., Milpied, N., Boutolleau, D., Saiagh, S., Billaudel, S., & Imbert-Marcille, B. M. (2004). Reactivation of human herpesvirus 6 during ex vivo expansion of circulating CD34+ haematopoietic stem cells. *The Journal of general virology*, *85*(Pt 11), 3333–3336. <https://doi.org/10.1099/vir.0.80319-0>
286. Reynaud, J. M., Jégou, J. F., Welsch, J. C., & Horvat, B. (2014). Human herpesvirus 6A infection in CD46 transgenic mice: viral persistence in the brain and increased production of proinflammatory chemokines via Toll-like receptor 9. *Journal of virology*, *88*(10), 5421–5436. <https://doi.org/10.1128/JVI.03763-13>

287. Horvat, B., Berges, B. K., & Lusso, P. (2014). Recent developments in animal models for human herpesvirus 6A and 6B. *Current opinion in virology*, *9*, 97–103. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2014.09.012>
288. Кускова, Т. К. & Белова, Е. Г. 2004 (). Семейство герпесвирусов на современном этапе. *Лечащий Врач*, *5*, 611.
289. Fotheringham, J., Donati, D., Akhyani, N., Fogdell-Hahn, A., Vortmeyer, A., Heiss, J. D., Williams, E., Weinstein, S., Bruce, D. A., Gaillard, W. D., Sato, S., Theodore, W. H., & Jacobson, S. (2007). Association of human herpesvirus-6B with mesial temporal lobe epilepsy. *PLoS medicine*, *4*(5), e180. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0040180>
290. Luppi, M., Marasca, R., Barozzi, P., Artusi, T., & Torelli, G. (1993). Frequent detection of human herpesvirus-6 sequences by polymerase chain reaction in paraffin-embedded lymph nodes from patients with angioimmunoblastic lymphadenopathy and angioimmunoblastic lymphadenopathy-like lymphoma. *Leukemia research*, *17*(11), 1003–1011. [https://doi.org/10.1016/0145-2126\(93\)90049-q](https://doi.org/10.1016/0145-2126(93)90049-q)
291. Zhou, Y., Attygalle, A. D., Chuang, S. S., Diss, T., Ye, H., Liu, H., Hamoudi, R. A., Munson, P., Bacon, C. M., Dogan, A., & Du, M. Q. (2007). Angioimmunoblastic T-cell lymphoma: histological progression associates with EBV and HHV6B viral load. *British journal of haematology*, *138*(1), 44–53. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2007.06620.x>
292. Baron, E. J., Miller, J. M., Weinstein, M. P., Richter, S. S., Gilligan, P. H., Thomson, R. B., Jr, Bourbeau, P., Carroll, K. C., Kehl, S. C., Dunne, W. M., Robinson-Dunn, B., Schwartzman, J. D., Chapin, K. C., Snyder, J. W., Forbes, B. A., Patel, R., Rosenblatt, J. E., & Pritt, B. S. (2013). A guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2013 recommendations by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM)(a). *Clinical infectious diseases : an*

official publication of the Infectious Diseases Society of America, 57(4), e22–e121.
<https://doi.org/10.1093/cid/cit278>

293. Vouloumanou, E. K., Rafailidis, P. I., & Falagas, M. E. (2012). Current diagnosis and management of infectious mononucleosis. *Current opinion in hematology*, 19(1), 14–20. <https://doi.org/10.1097/MOH.0b013e32834daa08>

294. Bauer, C. C., Aberle, S. W., Popow-Kraupp, T., Kapitan, M., Hofmann, H., & Puchhammer-Stöckl, E. (2005). Serum Epstein-Barr virus DNA load in primary Epstein-Barr virus infection. *Journal of medical virology*, 75(1), 54–58. <https://doi.org/10.1002/jmv.20237>

295. Ward K. N. (2005). The natural history and laboratory diagnosis of human herpesviruses-6 and -7 infections in the immunocompetent. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*, 32(3), 183–193. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2004.11.008>

296. Про затвердження Протоколів діагностики та лікування інфекційних хвороб у дітей. №354 протокол 13. (2004).

297. De Paor, M., O'Brien, K., Fahey, T., & Smith, S. M. (2016). Antiviral agents for infectious mononucleosis (glandular fever). *The Cochrane database of systematic reviews*, 12(12), CD011487. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011487.pub2>

298. Tynell, E., Aurelius, E., Brandell, A., Julander, I., Wood, M., Yao, Q. Y., Rickinson, A., Akerlund, B., & Andersson, J. (1996). Acyclovir and prednisolone treatment of acute infectious mononucleosis: a multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *The Journal of infectious diseases*, 174(2), 324–331. <https://doi.org/10.1093/infdis/174.2.324>

299. Jenson H. B. (2004). Virologic Diagnosis, Viral Monitoring, and Treatment of Epstein-Barr Virus Infectious Mononucleosis. *Current infectious disease reports*, 6(3), 200–207. <https://doi.org/10.1007/s11908-004-0009-2>

300. Torre, D., & Tambini, R. (1999). Acyclovir for treatment of infectious mononucleosis: a meta-analysis. *Scandinavian journal of infectious diseases*, *31*(6), 543–547. <https://doi.org/10.1080/00365549950164409>
301. Казмирчук, В. Е., & Мальцев, Д. В. (2010). Ретроспективный анализ применения препарата Гепримун-6 у пациентов с инфекцией, вызванной вирусом герпеса 6 типа. *Клін. імунологія, алергологія, інфектологія*, (5-6), 34–35.
302. Ma, C., Wong, C. K., Wong, B. C., Chan, K. C., Lun, S. W., Lee, N., Wu, J., Cockram, C. S., Chan, P. K., & Tang, J. W. (2009). Cytokine responses in a severe case of glandular fever treated successfully with foscarnet combined with prednisolone and intravenous immunoglobulin. *Journal of medical virology*, *81*(1), 99–105. <https://doi.org/10.1002/jmv.21383>
303. Balfour, H. H., Jr, Hokanson, K. M., Schacherer, R. M., Fietzer, C. M., Schmeling, D. O., Holman, C. J., Vezina, H. E., & Brundage, R. C. (2007). A virologic pilot study of valacyclovir in infectious mononucleosis. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*, *39*(1), 16–21. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2007.02.002>
304. Adams, L. A., Deboer, B., Jeffrey, G., Marley, R., & Garas, G. (2006). Ganciclovir and the treatment of Epstein-Barr virus hepatitis. *Journal of gastroenterology and hepatology*, *21*(11), 1758–1760. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2006.03257.x>
305. Milone, M. C., Tsai, D. E., Hodinka, R. L., Silverman, L. B., Malbran, A., Wasik, M. A., & Nichols, K. E. (2005). Treatment of primary Epstein-Barr virus infection in patients with X-linked lymphoproliferative disease using B-cell-directed therapy. *Blood*, *105*(3), 994–996. <https://doi.org/10.1182/blood-2004-07-2965>
306. Rafailidis, P. I., Mavros, M. N., Kapaskelis, A., & Falagas, M. E. (2010). Antiviral treatment for severe EBV infections in apparently immunocompetent patients. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American*

- Society for Clinical Virology*, 49(3), 151–157.
<https://doi.org/10.1016/j.jcv.2010.07.008>
307. Cardamakis, E., Relakis, K., Kotoulas, I. G., Michopoulos, J., Metallinos, K., Mantouvalos, H., & Tzingounis, V. (1998). Treatment of recurrent genital herpes with interferon alpha-2alpha. *Gynecologic and obstetric investigation*, 46(1), 54–57. <https://doi.org/10.1159/00000999>
308. Ablashi, D. V., Berneman, Z. N., Williams, M., Strayer, D. R., Kramarsky, B., Suhadolnik, R. J., Reichenbach, N., Hiltzges, P., & Komaroff, A. L. (1994). Ampligen inhibits human herpesvirus-6 in vitro. *In vivo (Athens, Greece)*, 8(4), 587–591.
309. Cyran, E. M., Rowe, J. M., & Bloom, R. E. (1991). Intravenous gammaglobulin treatment for immune thrombocytopenia associated with infectious mononucleosis. *American journal of hematology*, 38(2), 124–129. <https://doi.org/10.1002/ajh.2830380210>
310. Provan, D., Arnold, D. M., Bussel, J. B., Chong, B. H., Cooper, N., Gernsheimer, T., Ghanima, W., Godeau, B., González-López, T. J., Grainger, J., Hou, M., Kruse, C., McDonald, V., Michel, M., Newland, A. C., Pavord, S., Rodeghiero, F., Scully, M., Tomiyama, Y., Wong, R. S., ... Kuter, D. J. (2019). Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood advances*, 3(22), 3780–3817. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000812>
311. Roy, M., Bailey, B., Amre, D. K., Girodias, J. B., Bussièrès, J. F., & Gaudreault, P. (2004). Dexamethasone for the treatment of sore throat in children with suspected infectious mononucleosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, 158(3), 250–254. <https://doi.org/10.1001/archpedi.158.3.250>
312. Ganzel, T. M., Goldman, J. L., & Padhya, T. A. (1996). Otolaryngologic clinical patterns in pediatric infectious mononucleosis. *American journal of otolaryngology*, 17(6), 397–400. [https://doi.org/10.1016/s0196-0709\(96\)90073-3](https://doi.org/10.1016/s0196-0709(96)90073-3)

313. Rezk, E., Nofal, Y. H., Hamzeh, A., Aboujaib, M. F., AlKheder, M. A. & Al Hammad, M. F. (2015). Steroids for symptom control in infectious mononucleosis. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2015(11), CD004402. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004402.pub3>
314. Калька, Н. М. (2015). *Профілактика і подолання синдрому хронічної втоми у працівників ОВС: навчально-методичний посібник*. Львів: ЛьвДУВС.
315. Каспрук, Н. М. (2016). Імуномодулююча терапія синдрому хронічної втоми з метаболічним синдромом. *Международный эндокринологический журнал*, 2(74), 76-79.
316. Чукаев, С. А. & Роднаева, О. А. (2009). Оценка спектра антиоксидантной активности гипорамина in vitro. *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*, 2, 140-142.
317. Шипулина, Л. Д. (2000). *Исследование антивирусной активности и других биологических свойств гипорамина — нового противовирусного препарата*. Труды ВИЛАР. Химия, технология, медицина: Москва.
318. Ершова, И. Б. (2014). Эффективность гипорамина (Эребра) в лечении и профилактике вирусных заболеваний у детей. *Здоровье ребенка*, 8(59), 110-113.
319. Герасимов, С. В., Белова, Г. А., Павук, Г. Л., Сенюк, І. М., Стрекаліна, Ю. І. & Цапок, А. А. (2014). Нові підходи до лікування гострої респіраторної вірусної інфекції у дітей. *Современная педиатрия*, 4(60), 111-114.
320. Крючко, Т. О., Кушнерева, Т. В., Остапенко, В. П. & Коленко, І. О. (2014). Проблемні питання амбулаторного ведення дітей з гострими респіраторними вірусними інфекціями. *Современная педиатрия*, 8, 65-69.
321. Krepkova, L. V., Bortnikova, V. V., Dzhavakhyan, M. A. & Sokol'skaya, T. A. (2009). Toxicological characterization of new medicinal forms of hiporamin (gel and liniment). *Pharmaceutical Chemistry Journal volume* 43(6), 350-351.
322. Иванова, В. В., Родионова, О. В. & Букина А. А. (2001). Инфекционный мононуклеоз: Клиника, новые подходы к диагностике и лечению. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*, 1, 56 – 61.

323. Huynh, G. (2010). Mathematical models of Epstein-Barr virus infection and associated diseases. (Master's thesis). The University of Utah.
324. Усачова, О. В. (2017). Роль ентеровірусних інфекцій у розвитку уязвимих захворювань у дітей: клініко-епідеміологічні особливості, можливості медикаментозної корекції. *Современная педиатрия*, 5(85), 19-24.
325. Gill, N.S., Sharma, R., Arora, R. & Bali, M. (2012). Antioxidant and Antibacterial Activity of Hippophae rhamnoides Methanolic Leaf Extracts from Dry Temperate Agro-climatic Region of Himachal Pradesh. *Journal of Plant Sciences*, 7(5), 194-200.
326. Харченко, Ю. П., Зарецька, А. В., Слободніченко, Л. М. & Юрченко, І. В. (2015). Особливості клінічного перебігу інфекційного мононуклеозу у дітей залежно від етіології. *Лікарська справа*, 1-2, 162-164.
327. Харченко, Ю. П., Зарецька, А. В., Юрченко, І. В., Ерєменко, С. А. & Гудзь, В. А. (2016). Клинико-эпидемиологическая характеристика инфекционного мононуклеоза у детей в одесском регионе. *Academic science – problems and achievements VIII*. 3, 38-42.
328. Зарецька, А. В. (Ред.). (2017). *Епідеміологія та особливості етіологічної структури інфекційного мононуклеозу в дітей*, Матеріали науково-практичної конференції (тринадцяті Марзєєвські читання) Актуальні питання гігієни та екологічної безпеки України, 17. Київ: ДУ «ІГЗ НАМНУ».
329. Харченко, Ю. П., Зарецька, А. В., Юрченко, І. В., Мовлянова, Н. В., Слободніченко, Л. Н., Питель, А. А., & Кашинцев, С. В. (2018). Эпидемиологическая и клинико-лабораторная характеристика инфекционного мононуклеоза у детей. *Современная педиатрия*, 4(92), 60-64.
330. Харченко, Ю. П., Зарецька, А. В. & Брошков, М. М. (2019). Особенности течения инфекционного мононуклеоза различной этиологии у детей. *Georgian Medical News*, 2(287), 51-56.
331. Kharchenko, Yu. P., Zaretska, A. V., Yurchenko, I. V., Buyko, O. O., Lavryukova, S. Ya. & Pasternachenko, N. S. (2019). Characteristics of children's

infectious mononucleosis of herpes virus etiology. *Одеський медичний журнал*, 6, 56-60.

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

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

334. Зарецкая, А.В. (Ред.). (2018). *Клинико-лабораторная характеристика инфекционного мононуклеоза у детей*, The development of medical sciences: conference Proceedings. Brno, The Czech republic: European Network for Academic Integrity.

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

336. Зарецька, А.В. (Ред.). (2018). *Вплив етіологічного чинника інфекційного мононуклеозу на функціональний стан печінки у дітей*, Матеріали конференції для молодих вчених. Одеса: ОНМедУ.

337. Зарецька, А.В. (Ред.). (2018). *Стан серцевої діяльності у дітей хворих на інфекційний мононуклеоз герпесвірусної етіології*, *Perspectives of science and education 4th International youth conference*. New York, USA: SLOVO\WORD.

338. Zaretska, A. (Eds.). (2019). *The influence of the etiology of infectious mononucleosis on clinical manifestation in children*, Topical issues of the development of modern science. Sofia, Bulgaria: Accent.

339. Харченко, Ю. П., Зарецкая, А. В., Юрченко, И. В. & Лаврюкова, С.Я. (2018). *Особенности клинических проявлений инфекционного мононуклеоза*

микст-етиології у ребенка 3 лет жизни. *Актуальная инфектология*, 6(1), 69-72.

340. Харченко, Ю. П., Зарецкая, А. В., Юрченко, І. В. & Пастерначенко, Н.С. (2019). Атиповий важкий перебіг інфекційного мононуклеозу змішаної етіології в дитини 3-х років. *Одеський медичний журнал*, 4/5 (174/175), 44-47.

341. Харченко, Ю. П., Зарецкая, А. В., Гудзь, В. А., Слободниченко, Л. Н. & Целух, В. А. (2017). Влияние этиологического полиморфизма на клинические проявления и терапию инфекционного мононуклеоза у детей. *Современная педиатрия*, 3(83), 68-74.

342. Центр громадського здоров'я населення України МОЗ України. Взято з: https://phc.org.ua/pages/diseases/other_social_diseases/infectious-morbidity-of-the-population-of-ukraine

343. Пермякова, А. В., Львова, И. И. & Дерюшева, А.Ю. (2017). О возрастных особенностях инфекционного мононуклеоза. *Пермский медицинский журнал*, 34(5), 63-68.

ДОДАТОК А
ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини, присвячена 85-річчю з дня заснування студентського наукового товариства ОНМедУ» для молодих вчених та студентів *(22-24 квітня 2015 р., Одеса)*.
2. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини, присвячена 150-річчю з дня народження Д.К. Заболотного» для молодих вчених та студентів *(21-22 квітня 2016 р., Одеса)*
3. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини, присвячена 100-річчю з дня народження І.Г. Герцена» для молодих вчених та студентів *(27-28 квітня 2017 р., Одеса)*.
4. Науково-практична конференція з міжнародною участю присвячена пам'яті Б.Я. Резника «Новітні технології в педіатричній науці, практиці та освіті» *(12-13 квітня 2018р., Одеса)*.
5. Науково-практична конференція «Актуальні питання гігієни та екологічної безпеки України» тринадцяті мразєєвські читання *(19-20 жовтня 2018 р., Київ)*
6. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини, присвячена 100-річчю з дня народження С.І. Корхова» для молодих вчених та студентів *(19-20 квітня 2018 р., Одеса)*
7. Науково-практична конференція присвячена 90-річчю з дня народження академіка Б.Я. Резника «Новітні технології в педіатричній науці, практиці та освіті» *(11-12 квітня 2019р., Одеса)*.

ДОДАТОК Б**ПЕРЕЛІК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ НАУКОВИХ ПРАЦЬ ЗА
ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

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

педиатрия, 3(83), 68-74 (Дисертантом проведено клінічне спостереження за тематичними хворими, здійснено дослідження, статистичну обробку, аналіз та узагальнення отриманих результатів, сформульовано висновки).

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

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

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

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

11. Харченко, Ю. П., Зарецкая, А. В., Юрченко, И. В. & Лаврюкова, С.Я. (2018). *Особенности клинических проявлений инфекционного мононуклеоза микст-этиологии у ребенка 3 лет жизни. Актуальная инфектология, 6(1), 69-72. (Дисертантом проведено клінічне спостереження за тематичними хворими, аналіз отриманих результатів, сформульовано висновки).*

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

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

(Дисертантом проведено клінічне спостереження за тематичним хворим, аналіз отриманих результатів обстеження, сформульовано висновки).

20. Zaretska, A. (Eds.). (2019). *The influence of the etiology of infectious mononucleosis on clinical manifestation in children, Topical issues of the development of modern science*. Sofia, Bulgaria: Accent

21. Kharchenko, Yu. P., Zaretska, A. V., Yurchenko, I. V., Buyko, O. O., Lavryukova, S. Ya. & Pasternachenko, N. S. (2019). Characteristics of children's infectious mononucleosis of herpes virus etiology. *Одеський медичний журнал*, 6, 56-60. *(Дисертантом проведено клінічне спостереження за тематичними хворими, проведено статистичну обробку, аналіз та узагальнення отриманих даних сформульовано висновки).*

ДОДАТОК В

АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

ЗАТВЕРДЖУЮ

Голова комісії Дніпровської МКЛ №1

Івашина В.І.

" ___ " _____ 2019



АКТ

про впровадження в лікувальний процес

1. **Назва впровадження:** Засіб прогнозування важкості перебігу інфекційного мононуклеозу ВЕБ, ЦМВ, ВГЛ-6 та МІКСТ етіології в дітей на підставі сукупних клінічних та лабораторних проявів.
2. **Ким та коли запропоновано:** Харченко Ю.П., Зарецька А.В. 2019 р. (Кафедра дитячих інфекційних хвороб ОНМедУ)
3. **Джерело інформації:** дані літератури, власні спостереження.
4. **Результати застосування методу:**
загальна кількість спостережень за період з 03.2019 по 06.2019
 позитивні (кількість спостережень) – 65
 невизначені (кількість спостережень) – 2
 заперечні (кількість спостережень) - 0
5. **Ефективність впровадження:** Засіб прогнозування важкості перебігу інфекційного мононуклеозу ВЕБ, ЦМВ, ВГЛ-6 та МІКСТ етіології в дітей на підставі сукупних клінічних та лабораторних проявів дозволяє передбачити перебіг захворювання з можливістю призначення своєчасної адекватної терапії для прискорення процесів одужання та попередження розвитку ускладнень.
6. **Зауваження та пропозиції:** Рекомендується до широкого впровадження в практику охорони здоров'я.

" 26 " 09 2019

Відповідальний за впровадження:

Заступник голови комісії:

О.О.Єрмолаєва

"ЗАТВЕРДЖУЮ"

Проректор з наукової
та лікувальної роботи ДМА,
д.м.н.професор Мамчур В.Й.

" " 2019

АКТ
про впровадження в педагогічний процес

1. **Назва впровадження:** Спосіб прогнозування перебігу інфекційного мононуклеозу герпесвірусної етіології (ВЕБ, ЦМВ, ВГЛ-6 та МІКСТ) в дітей на підставі сукупності клініко-лабораторних показників.
2. **Ким та коли запропоновано:** Харченко Ю.П., Зарецька А.В. 2019 р. (Кафедра дитячих інфекційних хвороб ОНМедУ)
3. **Джерело інформації:** дані літератури, власні спостереження.
4. **Результати застосування методу:**
загальна кількість спостережень за період з 10.2016 по 06.2019
 позитивні (кількість спостережень) – 60
 невизначені (кількість спостережень) – 2
 заперечні (кількість спостережень) - 0
5. **Ефективність впровадження:** Спосіб прогнозування перебігу інфекційного мононуклеозу герпесвірусної етіології (ВЕБ, ЦМВ, ВГЛ-6 та МІКСТ) в дітей на підставі сукупності клініко-лабораторних показників дозволить студентам точніше оцінювати стан хворих, визначати ризик розвитку несприятливого перебігу та виникнення ускладнень.
6. **Зауваження та пропозиції:** Рекомендується до широкого впровадження в педагогічний процес у вищих навчальних закладах III-IV рівня акредитації

" 5 " XI 2019Відповідальний за впровадження:
Завідувач кафедри педіатрії №1 ДМА,
д.мед.н., професор

Абатуров О.Є.

"ЗАТВЕРДЖУЮ"

Проректор з науково-педагогічної роботи ХНМУ



АКТ

про впровадження в педагогічний процес

1. **Назва впровадження:** Спосіб прогнозування важкості перебігу інфекційного мононуклеозу ВЕБ, ЦМВ, ВГЛ-6 та МІКСТ етіології в дітей на підставі сукупності клініко-лабораторних проявів.
2. **Ким та коли запропоновано:** Харченко Ю.П., Зарецька А.В. 2019 р. (Кафедра дитячих інфекційних хвороб ОНМедУ)
3. **Джерело інформації:** дані літератури, власні спостереження.
4. **Результати застосування методу:**
загальна кількість спостережень за період з 10.2016 по 06.2019
 позитивні (кількість спостережень) – 59
 невизначені (кількість спостережень) – 2
 заперечні (кількість спостережень) - 0
5. **Ефективність впровадження:** Спосіб прогнозування важкості перебігу інфекційного мононуклеозу ВЕБ, ЦМВ, ВГЛ-6 та МІКСТ етіології на підставі сукупності клініко-лабораторних показників дозволить студентам точніше оцінювати важкість захворювання в дітей та визначити ризик розвитку несприятливого перебігу та розвитку ускладнень.
6. **Зауваження та пропозиції:** Рекомендується до широкого впровадження в педагогічний процес у вищих навчальних закладах III-IV рівня акредитації

" 29 " жовтня 2019

Відповідальний за впровадження:
 Завідувач кафедри дитячих
 інфекційних хвороб ХНМУ, проф.

Кузнецов С.В.

ЗАТВЕРДЖУЮ

Голова комісії Дніпровської МКЛ №1
Івашина В.І.

" " _____ 2019



АКТ

про впровадження в лікувальний процес

1. **Назва впровадження:** Спосіб комплексного лікування інфекційного мононуклеозу в дітей, викликаного ВЕБ, ЦМВ, ВГЛ-6 та МІКСТ інфекцією, з включенням в терапію захворювання медичного лікарського засобу гіпорамін.
2. **Ким та коли запропоновано:** Харченко Ю.П., Зарецька А.В. 2019 р. (Кафедра дитячих інфекційних хвороб ОНМедУ)
3. **Джерело інформації:** дані літератури, власні спостереження.
4. **Результати застосування методу:**
загальна кількість спостережень за період з 11.2016 по 06.2019
 позитивні (кількість спостережень) – 59
 невизначені (кількість спостережень) – 1
 заперечні (кількість спостережень) - 0
5. **Ефективність впровадження:** Спосіб комплексного лікування інфекційного мононуклеозу в дітей, викликаного ВЕБ, ЦМВ, ВГЛ-6 та МІКСТ інфекцією, з включенням в терапію захворювання медичного лікарського засобу гіпорамін, що сприяє пришвидшенню процесу одужання, попереджує розвиток ускладнень та скорочує строки лікування дітей в стаціонарі.
6. **Зауваження та пропозиції:** Рекомендується до широкого впровадження в практику охорони здоров'я.

" 26 " 09 _____ 2019


Відповідальний за впровадження:

Заступник голови комісії:  О.О.Єрмолаєва

ЗАТВЕРДЖУЮ
 Директор
 Кухар Д.Г.

КНП ХОР «ОБЛАСНА ДИТЯЧА ІНФЕКЦІЙНА КЛІНІЧНА ЛІКАРНЯ» м. Харків

" " " 2019



АКТ
про впровадження в лікувальний процес

1. **Назва впровадження:** Спосіб лікування інфекційного мононуклеозу в дітей, викликаного ВЕБ, ЦМВ, ВГЛ-6 та МІКСТ інфекцією, з використанням у комплексній терапії захворювання медичного лікарського засобу гіпорамін.
2. **Ким та коли запропоновано:** Харченко Ю.П., Зарецька А.В. 2019 р. (Кафедра дитячих інфекційних хвороб ОНМедУ)
3. **Джерело інформації:** дані літератури, власні спостереження.
4. **Результати застосування методу:**
 загальна кількість спостережень за період з 11.2016 по 06.2019
 позитивні (кількість спостережень) – 60
 невизначені (кількість спостережень) – 0
 заперечні (кількість спостережень) - 0
5. **Ефективність впровадження:** Спосіб лікування інфекційного мононуклеозу в дітей, викликаного ВЕБ, ЦМВ, ВГЛ-6 та МІКСТ інфекцією, з використанням в комплексній терапії захворювання медичного лікарського засобу гіпорамін сприяє пришвидшенню процесу одужання, попереджує розвиток ускладнень та скорочує строки лікування.
6. **Зауваження та пропозиції:** Рекомендується до широкого впровадження в практику охорони здоров'я.

Дата 31.10.2019

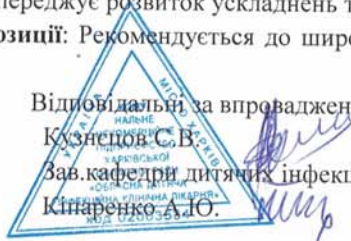
Відповідальні за впровадження:

Кузнецов С.В.

Зав. кафедри дитячих інфекційних хвороб ХНМУ, професор

Кінаренко А.Ю.

Зав. відділенням №3 КНП ХОР «ОДІКЛ»



ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор КНП «Міська клінічна
інфекційна лікарня» Одеської міської радиЛаврішкова С.Я. 


" 21 " _____ 2019



АКТ

про впровадження в лікувальний процес

1. **Назва впровадження:** Спосіб комплексного лікування інфекційного мононуклеозу різної етіології в дітей (ВЕБ, ЦМВ, ВГЛ-6 та МІКСТ) з включенням до стандартних терапевтичних заходів медичного лікарського засобу гіпорамін.
2. **Ким та коли запропоновано:** Харченко Ю.П., Зарецька А.В. 2019 р. (Кафедра дитячих інфекційних хвороб ОНМедУ)
3. **Джерело інформації:** дані літератури, власні спостереження.
4. **Результати застосування методу:**
загальна кількість спостережень за період з 03.2019 по 06.2019
 позитивні (кількість спостережень) – 61
 невизначені (кількість спостережень) – 1
 заперечні (кількість спостережень) - 0
5. **Ефективність впровадження:** Спосіб комплексного лікування інфекційного мононуклеозу різної етіології в дітей (ВЕБ, ЦМВ, ВГЛ-6 та МІКСТ) з включенням до стандартних терапевтичних заходів медичного лікарського засобу гіпорамін сприяє пришвидшенню процесу одужання, попереджує розвиток ускладнень та скорочує строки лікування дітей.
6. **Зауваження та пропозиції:** Рекомендується до широкого впровадження в практику охорони здоров'я.

" 20 " червня 2019Відповідальний за впровадження:
Завідувачка 10 відділення ОМКІЛ

 Бошкова Л.К.

ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор КНП «Одеська обласна
дитяча клінічна лікарня»
Одеської обласної ради



АКТ

про впровадження в лікувальний процес

1. **Назва впровадження:** Спосіб прогнозування перебігу важкості інфекційного мононуклеозу різної етіології в дітей на підставі сукупності клінічних та лабораторних ознак захворювання.
 2. **Ким та коли запропоновано:** Харченко Ю.П., Зарецька А.В. 2019 р. (Кафедра дитячих інфекційних хвороб ОНМедУ)
 3. **Джерело інформації:** дані літератури, власні спостереження.
 4. **Результати застосування методу:**
загальна кількість спостережень за період з 03.2019 по 06.2019
 позитивні (кількість спостережень) – 63
 невизначені (кількість спостережень) – 2
 заперечні (кількість спостережень) - 0
 5. **Ефективність впровадження:** Спосіб прогнозування перебігу важкості інфекційного мононуклеозу різної етіології в дітей на підставі сукупності клінічних та лабораторних ознак захворювання дозволяє передбачити перебіг захворювання з можливістю призначення своєчасної оптимальної терапії для прискорення процесів одужання та попередження розвитку ускладнень.
 6. **Зауваження та пропозиції:** Рекомендується до широкого впровадження в практику охорони здоров'я.
- " 11 " 11 2019

Відповідальний за впровадження:
Заступник генерального директора
з медичної частини

Косюга Т. А.



КНП ХОР «ОБЛАСНА ДИТЯЧА ІНФЕКЦІЙНА КЛІНІЧНА ЛІКАРНЯ» м. Харків

" " 2019

АКТ
про впровадження в лікувальний процес

1. **Назва впровадження:** Спосіб прогнозування важкості перебігу інфекційного мононуклеозу в дітей, викликаного ВЕБ, ЦМВ, ВГЛ-6 та МІКСТ інфекцією, на підставі сукупності клініко-лабораторних показників.
2. **Ким та коли запропоновано:** Харченко Ю.П., Зарецька А.В. 2019 р. (Кафедра дитячих інфекційних хвороб ОНМедУ)
3. **Джерело інформації:** дані літератури, власні спостереження.
4. **Результати застосування методу:**
загальна кількість спостережень за період з 03.2019 по 06.2019
 позитивні (кількість спостережень) – 65
 невизначені (кількість спостережень) – 3
 заперечні (кількість спостережень) - 0
5. **Ефективність впровадження:** Спосіб прогнозування важкості перебігу інфекційного мононуклеозу, викликаного ВЕБ, ЦМВ, ВГЛ-6 та МІКСТ інфекцією, в дітей на підставі сукупності клініко-лабораторних показників дозволяє передбачити перебіг захворювання з можливістю призначення своєчасної адекватної терапії для прискорення процесів одужання та попередження розвитку ускладнень.
6. **Зауваження та пропозиції:** Рекомендується до широкого впровадження в практику охорони здоров'я.

Дата 31.10.2019

Відповідальні за впровадження:

Кузнецов С.В.

Зав. кафедри дитячих інфекційних хвороб ХНМУ, професор

Кішаренко А.Ю.

Зав. відділенням №3 КНП ХОР «ОДІКЛ»

ЗАТВЕРДЖУЮ
 Директор КНП «Міська клінічна
 інфекційна лікарня» Одеської міської ради
 Лаврюкова С.В.

" 11 " вересня 2019



АКТ
про впровадження в лікувальний процес

1. **Назва впровадження:** Засіб прогнозування перебігу інфекційного мононуклеозу різної етіології в дітей, на підставі сукупних клініко-лабораторних провів.
2. **Ким та коли запропоновано:** Харченко Ю.П., Зарецька А.В. 2019 р. (Кафедра дитячих інфекційних хвороб ОНМедУ)
3. **Джерело інформації:** дані літератури, власні спостереження.
4. **Результати застосування методу:**
 загальна кількість спостережень за період з 03.2019 по 06.2019
 позитивні (кількість спостережень) – 67
 невизначені (кількість спостережень) – 3
 заперечні (кількість спостережень) - 0
5. **Ефективність впровадження:** Засіб прогнозування перебігу інфекційного мононуклеозу різної етіології в дітей, на підставі сукупних клініко-лабораторних провів дозволяє передбачити перебіг захворювання з можливістю призначення своєчасної адекватної терапії для прискорення процесів одужання та попередження розвитку ускладнень.
6. **Зауваження та пропозиції:** Рекомендується до широкого впровадження в практику охорони здоров'я.

" 10 " вересня 2019

Відповідальний за впровадження:
 Завідувач 19-го відділення

Кузьмінський О.В.