

ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

На правах рукопису

ЗАРЕЦЬКА АЛІНА ВЯЧЕСЛАВІВНА

УДК: 616.98:578.825.11/.13 – 07

«ЕПІДЕМІОЛОГІЯ, ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ТА
ДІАГНОСТИКИ ІНФЕКЦІЙНОГО МОНОНУКЛЕЗУ У ДІТЕЙ,
ВИКЛИКАНОГО РІЗНИМИ ЗБУДНИКАМИ ТА ЇХ АСОЦІАЦІЯМИ»

14.01.10 – педіатрія

Магістерська робота на здобуття
наукового ступеню магістра медицини

Науковий керівник:
завідувач кафедри дитячих
інфекційних хвороб,
д.мед.н., проф. Харченко Ю.П.

ЗМІСТ

	Стор.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	4
ВСТУП	5
РОЗДІЛ 1. Огляд літератури	10
1.1. Клініко – епідеміологічні особливості інфекційного мононуклеозу	10
1.1.1. Вірус Епштейна-Барр як етіологічний чинник інфекційного мононуклеозу	13
1.1.2. Роль цитомегаловірусу в розвитку інфекційного мононуклеозу у дітей	17
1.1.3. Особливості інфекційного мононуклеозу, викликаного мікст інфекцією.....	19
1.2. Сучасні методи діагностики інфекційного мононуклеозу ..	21
РОЗДІЛ 2. Матеріали та методи дослідження.....	25
2.1. Загальна характеристика досліджуваних хворих на інфекційний мононуклеоз	25
2.2. Клінічні, параклінічні та лабораторно-інструментальні методи досліджень	26
2.3. Статистична обробка результатів	27
РОЗДІЛ 3. Основні результати досліджень.....	28
3.1. Епідеміологічні особливості інфекційного мононуклеозу у дітей	28
3.2. Особливості клінічного перебігу ІМ у дітей.	32
3.2.1. Клінічна картина інфекційного мононуклеозу у дітей	33
3.2.2. Особливості клінічної картина інфекційного мононуклеозі в залежності від етіології	36
3.3. Лабораторні особливості інфекційного мононуклеозу у	

	3
дітей викликаного ЦМВ інфекцією, ВЕБ та мікст-інфекцією.....	44
3.3.1. Особливості гемограми у дітей з інфекційним мононуклеозом в залежності від етіології.....	45
РОЗДІЛ 4. Узагальнення результатів.....	49
ВИСНОВКИ	53
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	55

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АІ – індекс авідності

АТ – антитіла

ВЕБ – вірус Епштейна-Барр

ГВІ – герпесвірусні інфекції

ГРВІ – гострі респіраторні вірусні інфекції

ГЕБВІ – гостра Епштейна-Барр вірусна інфекція

ЗАК – загальний аналіз крові

ІМ – інфекційний мононуклеоз

ІФА – імуноферментний аналіз

ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція

ХЕБВІ – хронічна Епштейна-Барр вірусна інфекція

ЦМВ – цитомегаловірус

ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів

ВСТУП

Актуальність теми. В інфекційній патології людини за останні роки все більшого значення набувають герпесвірусні інфекції (ГВІ) [1-4]. На сучасному етапі відомо більше 80 представників сімейства герпесвірусів, та тільки 8 із них патогенні для людини [5].

Для представників герпетичної інфекції притаманна убіквітарність – можливість знаходження в різних середовищах організму та пантропність - здатність вражати різні органи та системи [5].

За даними ВООЗ, серед вірусних захворювань смертність від герпетичної інфекції знаходиться на другому місці (15,8%), поступаючись гепатиту (35,8%) [4].

У більшості випадків, в результаті першого контакту імунокомпетентної людини з герпесвірусом відмічаються мінімальні клінічні симптоми, або захворювання перебігає в нетяжкій формі з наступним видужуванням та латентним носійством [2].

Серед дитячої популяції ГВІ широко розповсюджена [1]. У дітей до 5 років герпетичні інфекції частіше клінічно перебігають безсимптомно, але можливе зараження і в підлітковому віці. Окрім безсимптомного перебігу у близько 30% інфікованих дітей інфекція може маніфестувати у вигляді синдрому гострого мононуклеозу [2].

Збільшення захворюваності на інфекційний мононуклеоз (ІМ) пов'язано не тільки з покращенням якості діагностики, а також із реальним ростом захворюваності як серед представників дорослого так і дитячого населення [6].

За останні роки знання про інфекційний мононуклеоз значно розширились. Інфекційний мононуклеоз у дітей, сьогодні, залишається важливою медико-соціальною проблемою [7]. За даними різних авторів, інфікованість населення у світі коливається у межах 50 – 90% [2]. Рівень інфікованості дорослого населення України — майже 100 %, а дитячого —

більше ніж 50 % [8]. Показники захворюваності на інфекційний мононуклеоз в Україні за останні два роки коливались в межах 9,38 - 9,56 на 100 тис. населення. Вірусна інфекція Епштейна — Барр досить поширена серед дорослих та дітей. За даними ВООЗ, щороку вірусом Епштейна — Барр інфікується від 16 до 800 чоловік на 100 тисяч населення, понад 50 % дітей перших 10 років життя і 80–90 % дорослих мають специфічні до вірусу антитіла як маркер попереднього інфікування [8]. У представників заможних шарів населення економічно розвинутих країн інфікування відбувається частіше всього у віці 14-15 років, а населення країн, що розвиваються, вже до 3-5 років інфіковано до 70-100% [9]. Незгасаюча увага до захворювання обумовлена поліетіологічністю збудників, різноманітними шляхами передачі інфекції, системними ураженнями внутрішніх органів, схильністю до довготривалого і хронічного перебігу. При проведенні диференціальної діагностики захворювання виникають складнощі, у зв'язку з неспецифічною маніфестною реакцією організму на інфекційний процес, викликаний взаємодією макроорганізму на різні патогени.

ІМ відноситься до числа персистентних вірусних інфекцій, патогенетичну основу якого формує пролиферативна реакція лімфоїдної тканини на інфекційне вплив [5].

Найбільша сприйнятливість у дітей до герпетичних інфекцій спостерігається у віці старше 5 місяців (коли перестають циркулювати захисні материнські IgG) до 3-х років [2].

ІМ є однією з форм герпесвірусної інфекції (ЕБВ, ЦМВ або герпесвірус 6-го типу) та виникає як первинна інфекція у пацієнтів імунокомпетентних чи у пацієнтів з імуною супресією, або як реактивація у імуносупресивних хворих [10].

Слід відзначити, що діти, які перехворіли на інфекційний мононуклеоз, мають схильність до рецидивуючих гострих респіраторних інфекцій та інфекційно-запальних захворювань ротової порожнини [5].

Результати сучасних імунологічних досліджень дозволяють розглядати ІМ як своєрідний маркер імунодефіцитного стану організму. Доведено, що діти, які перенесли ІМ, частіше хворіють на лімфогранулематоз, лімфолейкоз [11].

Саме тому виправдано вивчення епідеміології, особливостей клінічного перебігу та лабораторної діагностики інфекційного мононуклеозу викликаного різними збудниками та їх асоціаціями у дітей.

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

Мета і завдання дослідження

Метою даних досліджень стало вивчення епідеміології, особливостей перебігу та удосконалення ранньої клініко-лабораторної діагностики інфекційного мононуклеозу у дітей, в залежності від етіологічного фактору.

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

1. Вивчити захворюваність на інфекційний мононуклеоз протягом року та етіологічну структуру на сучасному етапі у дітей.
2. Виявити особливості клінічного перебігу інфекційного мононуклеозу, викликаного вірусом Епштейна-Барр, цитомегаловірусу та їх асоціаціями у дітей.
3. Вивчити особливості результатів лабораторного обстеження дітей, хворих на інфекційний мононуклеоз
4. Порівняти результати гемограми дітей при інфекційному мононуклеозі викликаного різними збудниками.

Об'єкт дослідження: діти, хворі на інфекційний мононуклеоз.

Предмет дослідження: клінічні прояви та показники загально-клінічних лабораторних даних інфекційного мононуклеозу на тлі кліматичних та екологічних чинників.

Методи дослідження:

1. Клінічні методи (опитування, огляд, пальпація, перкусія, аускультация, антропометричні виміри).
2. Лабораторні методи дослідження:
 - загальний аналіз крові з підрахунком тромбоцитів у сироватці крові та з визначенням кількості атипичних мононуклеарів;
 - біохімічний аналіз крові з дослідженням функції печінки;
 - імуноферментний аналіз з визначенням титрів специфічних IgM та IgG, їх авідності, до CMV, EBV;
 - ідентифікація антигенів ВЕБ та ЦМВ у крові, слині та сечі при допомозі молекулярно-генетичного методу (ПЛР).
3. Інструментальні методи дослідження (рентгенографія органів грудної клітини, УЗД- органів черевної порожнини, ЕКГ, ЕхоКГ).
4. Вивчення поточної та архівної медичної документації.

Наукова новизна одержаних результатів

Вперше було встановлено питому вагу та частоту інфекційного мононуклеозу у дітей протягом декількох років дослідження.

Вперше в практиці дитячих інфекційних хвороб було вивчено особливості перебігу інфекційного мононуклеозу, викликаного ВЕБ-інфекцією, ЦМВ та їх асоціаціями. Доведено, що вираженість клінічних проявів захворювання залежить від етіології хвороби.

Виявлені особливості клініко-лабораторних показників перебігу інфекційного мононуклеозу в залежності від статі.

Практичне значення одержаних результатів

Розроблено диференційно-діагностичні ознаки інфекційного мононуклеозу в залежності від етіології хвороби (ВЕБ, ЦМВ, мікст ВЕБ+ЦМВ) та вікових факторів; виявлені лабораторні особливості гемограми при інфекційному мононуклеозі.

Встановлена етіологічна структура інфекційного мононуклеозу в одеському регіоні.

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 магістерської. 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).

Публікації. За темою магістерської роботи опубліковано 5 наукових праць, у тому числі 1 стаття у науковому фаховому виданні, затвердженому ДАК України, тези – 4.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Клініко – епідеміологічні особливості інфекційного мононуклеозу

Як захворювання ІМ відомий ще з 1885 року, коли його як «ідіопатичне запалення шийних залоз» описав М.Ф. Філатов. Полісимптомність цієї нозології та труднощі диференціальної діагностики яскраво ілюструє наявність великої кількості назв (більше ніж 60), які в різні роки було дано цьому захворюванню. У даний час загальноприйнятою є назва «інфекційний мононуклеоз» [8].

Раніше вважалось, що збудником ІМ служить виключно вірус Епштейна - Барр (ВЕБ). Однак накопичення клінічного досвіду та удосконалення методів ранньої лабораторної діагностики ІМ дозволили виявити різноманіття як клінічних проявів, так і етіологічних варіантів інфекції. ІМ – поліетіологічне інфекційне захворювання, клініко-гематологічний синдром якого можуть викликати деякі віруси із сімейства *Herpesviridae*, але найчастіше це вірус Епштейна-Барр та цитомегалловірус (ЦМВ), або їх мікст-інфекція [12]. Що знайшло відображення у сучасній міжнародній статистичній класифікації 10-го перегляду (МКБ – 10), згідно з якою виділяють: ІМ, викликаний ВЕБ; цитомегалловірусний мононуклеоз; інший ІМ та ІМ невстановлений [13].

За даними різних авторів, від 54,11 до 86,2% випадків ІМ обумовлені вірусами Епштейна-Барра, етіологічними чинниками решти випадків можуть бути інші представники групи герпесвірусів [14].

Накопичення клінічного досвіду та вдосконалення методів лабораторної діагностики ІМ дозволили виявити різноманіття клінічних проявів та етіологічних варіантів інфекції. Численні дослідження довели, що клініко-гематологічний синдром мононуклеозу здатні викликати віруси герпесу, серед яких найчастіше ВЕБ та вірус цитомегалії [12, 13].

Особливості клінічного перебігу та наслідки ІМ формуються в залежності від характеру імунної відповіді [7].

Згідно з даними сучасних дослідників, мішенню ВЕБ і інших герпетичних вірусів служать імунокомпетентні клітини крові - лімфоцити, моноцити / макрофаги і нейтрофіли, функціональна активність яких, як відомо, тісно пов'язана з особливостями їх морфоструктури [12].

Первинна репродукція збудників відбувається у епітеліоцитах ротової частини глотки та навколоушних слинних залоз [14].

В процесі репродукції збудники не чинять деструктивного впливу на клітини, і правомірно припустити, що патоморфологічні зміни у місці первинної локалізації обумовлені нищівною дією на клітини, марковані вірусними антигенами, імунних чинників та діяльністю бактеріальної флори ротоглотки [14].

Захворювання характеризується гарячковим станом, ангіною, екзантемою, збільшенням лімфатичних вузлів, печінки та селезінки. ІМ може супроводжуватись лейкоплакією в ротовій порожнині в імуноскомпроментованих пацієнтів [15].

У всіх дітей, хворих на ІМ, спостерігаються прояви тонзилофарингіту. У розвитку якого, безумовно, провідну роль відіграє активізація опортуністичної бактеріальної мікрофлори, що завжди щільно заселяє слизову оболонку ротоглотки, на тлі імунодефіциту, виклика-ного герпесвірусною інфекцією [14].

У розвитку фарингіту та ангіни у дітей, хворих на інфекційний мононуклеоз, приймає участь бактеріальна умовнопатогенна мікрофлора, що колонізує слизову оболонку глотки. У видовому складі збудників переважають мікроорганізми родів *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Candida* [14].

Віруси мають прямий цитопатогенний ефект до імунокомпетентних клітин, індукують поліклональну активацію лімфоцитів та посилюють їх

апоптоз [7]. В результаті формується латентно перебігаюча, важка для діагностики через атиповість клінічних проявів патологія з високим ризиком формування органічних уражень центральної нервової системи (ЦНС) та серцево-судинної системи (ССС). Здатність до пожиттєвого персистування в імунокомпетентних клітинах інфікованої дитини, різноманіття клінічних проявів герпесвірусних інфекцій та зростаюча недостатність імунореактивності часто не дозволяє пов'язати виявлені маркери інфекції із захворюванням що розвилось [16].

Інфекційний мононуклеоз, викликаний вірусом Епштейна – Барр, та мононуклеозо подібний синдром викликаний іншими вірусами, особливо цитомегаловірусом та ВІЧ, часто клінічно не відрізняються тому потребують серологічного визначення [17].

Основним проявом ІМ, визначаючим його сутність та назву, є зміни периферійної крові, які виникають на першому тижні хвороби та досягають максимуму в період її розпалу. Це помірний лейкоцитоз, збільшення кількості одноядерних елементів крові (лімфоцитоз), помірне підвищення ШОЕ [9, 13]. Найхарактернішою ознакою інфекційного мононуклеозу є наявність атипових мононуклеарів, які з'являються в розпал хвороби і зберігаються 2-3 тижні. Більш ніж у 50% хворих з ІМ виявляється помірне тромбоцитопенія з відсутністю, в більшості випадків, вагомих наслідків [18], або тромбоцитоз [9].

При ІМ у дітей виникають зміни поверхневої архітекτονіки лімфоцитів і моноцитів, в кровотоці з'являються атипові форми лимфоцитарних клітин з перехідним типом поверхневого мікрорельєфу. Зазначені зміни зберігаються в фазу реконвалесценції і в віддаленому періоді (через 16 - 18 міс.) Після хвороби [12].

Для верифікації діагнозу необхідно спиратись на ретельний аналіз анамнестичних, епідеміологічних, клінічних даних та на результати параклінічних лабораторних досліджень. А також, на наявність змін в паренхіматозних органах, які можна виявити за допомогою УЗД [11].

За даними літератури встановлено, що на інфекційний моноклеоз частіше хворіють діти з несприятливим преморбідним фоном, що мають в анамнезі часті ГРВІ, тонзиліти, алергічні прояви, рахіт, пневмонії, пологові травми [5, 11].

Було встановлено, що період з 1 по 3 місяць є прогностично значимими щодо можливого формування неспроможності чи клітиноопосередкованого імунітету, результатом чого є рецидивуючий перебіг ІМ, схильність до частих респіраторних вірусних інфекцій, або гуморального імунітету та формуванням хронічних вогнищ бактеріальної інфекції [19].

За даними різних авторів результатом ІМ можуть бути видужування, безсимптомне вірусоносійство, латентна інфекція, хронічна форма інфекції, онкологічний лімфопроліферативний процес, аутоімунні захворювання, синдром хронічної втомленості, розрив селезінки та інші [7, 20, 21].

1.1.1. Вірус Епштейна-Барр як етіологічний чинник інфекційного моноклеозу.

Епштейн-Барр вірусна інфекція є однією із найпоширеніших інфекцій у світі. Рівень інфікованості дорослого населення складає майже 90 – 100%, а дитячого, за даними різних авторів, - від 50 до 80% [8, 19, 22]. Перша зустріч з ВЕБ залежить від соціальних умов. У країнах, які розвиваються, або в соціально несприятливих родинах більшість дітей інфікується до 3-х років, а все населення – до повноліття [11]. У розвинутих країнах інфікування ВЕБ може відбутися пізніше [19, 23]. Первинне інфікування ВЕБ у більшості випадків залишається непоміченим, та лише у 1/6 частини дітей спостерігаються клінічні прояви захворювання у вигляді інфекційного моноклеозу [8, 19, 23, 24].

Медико-соціальна значущість захворювання обумовлена широким розповсюдженням збудника, його потенційною онкогенністю та позитивною персистенцією в організмі людини [25].

ВЕБ-інфекція широко поширена серед населення, причому первинне інфікування, як правило, відбувається в антенатальному або дитячому віці, але маніфестація ВЕБ-інфекції у вигляді виразних клінічних проявів інфекційного мононуклеозу в більшості випадків відбувається в шкільному віці при різного роду імунopatологічних реакціях [1].

Активації інфекції сприяють не сприятливі соціальні умови, як фактори зниження загального та місцевого імунітету [19, 23].

Інфекційний мононуклеоз, викликаний ВЕБ, займає одне з провідних місць у структурі повітряно – крапельних інфекцій у дітей [25, 26, 27]. Також доведено, що ВЕБ інфекція може передаватись оральним, генітальним, трансфузійним, трансплантаційним та трансплацентарним шляхами [5]. У літературі є повідомлення про можливість розвитку внутрішньоутробної ВЕБ-інфекції [19].

ВЕБ відноситься до родини *Herpesviridae*, підродини *Gammaherpesvirinae* (герпесвірус 4-го типу), роду *Lymphocryptovirus*. Він є представником онкогенних ДНК-вмістких вірусів. Всі γ -герпесвіруси характеризуються тропізмом до В- та Т-лімфоцитів, лімфоїдних клітин, в яких вони здатні розмножуватися і персистувати впродовж тривалого часу, також вони викликають літичну форму інфекції в епітеліоїдних клітинах і фібробластах [19, 28, 29].

Основною мішенню для вірусу Епштейна–Барр є В-лімфоцити. Інфіковані вірусом клітини В-клітини здобувають можливість до безмежної проліферації, так званої іморталізації («клітинного безсмертя»), та синтезують велику кількість гетерофільних антитіл (поліклональна активація) [5, 30].

Як і всі герпесвіруси, ВЕБ здійснює потужну імуносупресивну дію, викликаючи порушення імунної відповіді по клітинному та гуморальному типу, цитокінового статусу, факторів вродженої резистентності [2, 26, 28].

За останніми даними в процесі хронічної персистенції в клітинах епітелію та В-лімфоцитів вірус Епштейна-Барр викликає імуносупресію з

можливим розвитком імунодефіцитних, проліферативних та аутоімунних захворювань [2].

Рівень вільної ДНК вірусу в крові прямо корелює з тяжкістю ІМ і супроводжується наростанням вірусного навантаження з наростанням тяжкості захворювання. Згідно з даними літератури, передбачається, що однією з можливих причин переходу гострої ВЕБ-інфекції в хронічну форму є високе вірусне навантаження при гострій інфекції [7].

ВЕБ має великий набір генів, що дають йому можливість уникати імунного контролю організму, тому порушення будь-якого елементу імунної відповіді призводить до активного розмноження ВЕБ та розвитку однієї з численних клінічних форм Епштейна-Барр інфекції [11].

До механізмів імуносупресії ВЕБ відносять: пізній ген вірусу – BCRF1, який кодує білок на 70% гомологічний до ІЛ-10 та інгібує продукцію γ -інтерферону; білок BARF1 – є рецептором колонієстимулюючого фактору (КСФ) та опосередковано блокує γ -інтерферон через зниження КСФ, що порушує вихід стовбурових клітин з депо; білок BHRF-1 – є кондуктором синтезу bcl-2, який в свою чергу блокує апоптоз; LMP-1 – є білком, який стимулює синтез bcl-2 і, як результат, білок A20, який також блокує апоптоз [2].

ВЕБ може також уражати епітелій ротоглотки, протоків слинних залоз, шийки матки, шлунково-кишкового тракту, ендотелій судин, гладком'язових клітин [30].

Після зараження ВЕБ довічно персистує в лімфоцитах та контролюється ланками клітинного імунітету [11]. В літературі є також повідомлення про можливість інфікування вірусом імунокомпетентних клітин – Т-лімфоцитів (CD3), клітин природних кілерів (NK-клітини CD16), макрофагів, моноцитів та нейтрофілів [8, 19, 29].

Імунні порушення викликані тропізмом ВЕБ до імунокомпетентних клітин, часто носить стійкий характер, та навіть за легких форм

захворювання зберігаються близько 3 місяців, а за середньотяжких та тяжких – до року і навіть довше [31].

В гострому періоді ІМ цей вірус провокує підвищення утворення гетерофільних антитіл проти різних антигенів, порушує антитілоутворення, пригнічує інтерферогенез, блокує переключення синтезу ІдМ на ІgG і сприяє підвищенню рівня ІgМ у периферичній крові. Внаслідок реплікації вірусу в мононуклеарних клітинах крові, що не контролюються імуніцитами, реалізується «вислизання» його з-під імуніологічного нагляду [19, 30].

Перебіг ІМ супроводжує ураження лимфоїдної ретикулоедотеліальної системи, тому у всіх хворих в патологічний процес майже одночасно залучаються лімфатичні вузли, печінка та селезінка [22, 27, 32].

Основними клінічними симптомами хвороби є синдром інтоксикації, тривала лихоманка, системна лімфаденопатія, гепатомегалія, спленомегалія, ураження ротоглотки, гострий тонзиліт, синдром екзантеми, та гематологічні зміни (у вигляді лейкоцитозу, лімфоцитозу, та поява атипівих мононуклеарів) [8, 19, 33].

Аналіз мікробного пейзажу слизової оболонки ротоглотки хворих на ІМ показує, що у дітей з ВЕБ-мононуклеозом превалює грампозитивна мікрофлора — стрептококи та стафілококи (*Str.pneumoniae*, *Str.pyogenes*, *S.aureus*). Ці умовно-патогенні для слизових оболонок ротової порожнини збудники на тлі зниження у дітей фагоцитарної активності нейтрофілів стають чинниками бактеріального ураження мигдаликів, обтяжуючи перебіг основного захворювання [8].

Серед реакцій печінки на ВЕБ спостерігаються зміни у вигляді як паренхіматозної реакції, так і гепатиту. Також можуть розвиватись холецистит, холангіт, ендотеліт. Близько 20% хворих мали довготривале, не пов'язане з будь-якою іншою патологією, збільшення печінки. Біохімічні показники мають повільний регрес, тому такі пацієнти потребують довготривалого спостереження [32, 34].

Маніфестація ВЕБ інфекції у вигляді інфекційного мононуклеозу може ускладнюватись ураженням печінки, слизової оболонки шлунка, тканини нирок, лімфоїдного апарату[1].

Деякі дослідники вказують на можливий розвиток цирозу печінки, але на думку більшості, для ІМ ВЕБ етіології не характерні розростання сполучної тканини та циротичні зміни [6, 22].

1.1.2. Роль цитомегаловірусу в розвитку інфекційного мононуклеозу у дітей.

Цитомегаловірус є глобально розповсюдженим вірусним захворюванням, з поширенням інфекції, за різними оцінками, від 80% до 90% населення [35, 36]. Більшість населення інфікуються в ранньому віці, що в результаті призводить до латентного перебігу інфекції [37].

ЦМВ є ДНК вірусом, який належить до сімейства β -герпесвірусів, і може викликати важке захворювання з високим рівнем захворюваності та смертності у пацієнтів з ослабленим імунітетом. Серед інфекційних причин вроджених вад переважає ЦМВ [35,37].

У більшості (більше 90%) дітей та дорослих перебігає без симптомів та після закінчення періоду вірусовиділення приймає характер латентної інфекції [38]. Набута цитомегаловірусна інфекція на відміну від вродженої відносно рідше приймає генералізований характер, а в більшості має прояви мононуклеозоподібного синдрому [39].

Сутність проблеми ЦМВ-інфекції полягає в тому, що вона належить до так званих опортуністичних інфекцій, клінічні прояви яких можливі в умовах первинного або вторинного імунодефіциту [1].

Імунна система не може знищити вірус, а лише переносить вірусну інфекцію [35]. Завдяки здатності до інгібування утворення РНК, ЦМВ має можливість до зриву імунної відповіді організму, запобігаючи антигенному механізму і блокуючи апоптоз [40]. Ці механізми можуть призвести до реактивації латентної інфекції, що часто спостерігаються у пацієнтів з

імуносупресією [35, 41]. ЦМВ може персистувати в деяких рідинах організму (кров, слина, слюзи, сеча, виділення статевих залоз та грудне молоко) протягом всього життя людини у вигляді латентної інфекції. Активна реплікація ЦМВ відбувається безперервно, тому при пригніченні імунітету можлива реактивація вірусу, про що свідчить часте виникнення ЦМВ інфекції після трансплантації [42], та ЦМВ-специфічна Т-клітинна відповідь [35].

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 [35]. Велика кількість клітин-господаря, виступають в якості головних резервуарів ЦМВ інфекції, включаючи моноцити, фібробласти, мієлоїдні клітини, епітеліальні та ендотеліальні. Після зараження клітини, вірусна реплікація починається протягом перших 12-24 годин, з цитопатического ефекту [35].

ЦМВ має досить виражений тропізм до ендотелію. Пошкоджені ендотеліальні клітини постійно виявляються у крові при активній або реактивованій ЦМВ-інфекції. Пошкодження ендотелію судин має власне патогенетичне значення у формуванні уражень різних органів, так як викликає ішемію або крововиливу в різні тканини [1,43].

На даний час існує три форми активної ЦМВ-інфекції: а) первинна інфекція, коли вірус заражає ЦМВ-наївні клітини; б) ендогенна інфекція у CMV- серопозитивних осіб, у яких відбувається реактивація латентної інфекції; і в) екзогенна реінфекція у попередньо інфікованих, які вражаються інфекцією іншого штаму [35]. У всіх інфікованих осіб встановлена або вірусна персистенція, або хронічна продукція, або латентна інфекція, у яких відбувається обмежена експресія вірусного гена [35,39].

У незначної частини інфікованих ЦМВ з'являються клінічні симптоми — сіалоаденіт, т.ч. збільшення слинних залоз (частіше кутощелепних) та моноклеозоподібний синдром [38].

Мононуклеозоподібний синдром характеризується помірною лихоманкою, знедужанням, гепатоспленомегалією, збільшенням шийних лімфатичних вузлів. Тонзиліт спостерігається рідше [35, 38].

При дослідженні периферичної крові виявляють лімфоцитоз та атипові мононуклеари. Від інфекційного мононуклеозу, викликаного вірусом Епштейна-Бара, хвороба відрізняється відсутністю генералізованої лімфаденопатії, яскравого тонзиліту, негативними реакціями гетероагглютинації [38].

В той же час у дитини поступово підвищується температура тіла, з'являються біль в горлі, збільшення шийних лімфатичних вузлів, а також печінки та селезінки, можливий головний біль, анорексія, біль в животі, характерно відчуття нездужання. Слизова оболонка ротоглотки з помірною гіперемією, набрякла, мигдалики збільшені, але наліт зустрічається рідко [39].

Встановлена також важлива роль ЦМВ інфекції у розвитку синдрому лімфаденопатії у дітей [39, 44].

ЦМВ-мононуклеоз може протікати як моноінфекція, так і виникати на тлі загострення ВЕБ-інфекції [39].

1.1.3. Особливості інфекційного мононуклеозу, викликаного мікст інфекцією.

Мікст інфекція, з декількома штамами герпесвірусу, зустрічається у різних груп пацієнтів, включаючи як імунокомпетентних осіб так і імуноскомпроментованих [35, 37, 45]. На даний час залишається невідомим патогенез та довгостроковий специфічний ефект при одночасному зараженні декількома типами вірусу[35].

Вірус Епштейна-Барр (EBV) як і ЦМВ, є інфекціями здатними викликати інфекційний мононуклеоз, що характеризується лихоманкою, фарингітом і збільшення лімфатичних вузлів [46]. Обидва віруси виявляють здатність зберігатися в латентній формі після первинного інфікування [35,

46,47] з можливістю реактивації, за умови імуносупресії. ВЕБ є найбільш поширеною причиною ІМ, але первинна ЦМВ-інфекція викликає близько 7% випадків ІМ з виникненням симптомів, які майже не відрізнятимуться від перебігу ВЕБ [35, 48].

Іноді у дітей зустрічається Ко-інфекція ЦМВ і ВЕБ. ВЕБ / ЦМВ може інфікувати імунокомпетентних пацієнтів одночасно з іншими агентами, в тому числі респіраторно-синцитіальним вірусом (RSV), Chlamydia пневмонії, вірус герпесу людини 6 або 7, вірус кору та ін., також було встановлено, що імунокомпетентні діти, які інфіковані ВЕБ/ЦМВ, страждають водночас і від мікст-інфекцій з іншими агентами [35, 49].

У дітей, які інфіковані первинно як ВЕБ так і ЦМВ-інфекцією, як правило, представлені типові прояви ІМ разом з високою частотою виникнення гепатомегалії (57,1%), спленомегалією (57,1%) і порушення функції печінки (80,0%). Частота Ко-інфекції з іншими патогенами висока, до 100%, поширеність мультипатогенної інфекції близько 80%, що вище, ніж у дітей з моно ВЕБ або ЦМВ-інфекцією [50]. ВЕБ і ЦМВ ко-інфекція може мати синергічний вплив на алерген-специфічну реакцію В-клітин і продукцію цитокінів НК-клітин [51, 52]. ВЕБ і ЦМВ Ко-інфекція призводить до більш патологічних наслідків в результаті синергічного ефекту і тривалого впливу. Все ще залишається погано дослідженим перебіг декількох інфекцій, який супроводжується ВЕБ / ЦМВ-інфекціями, що є відносно рідкісним, і потребує додаткових досліджень.

1.2. Сучасні методи діагностики інфекційного мононуклеозу

Висока частота інфікування та поліморфізм клінічних проявів герпесвірусних інфекцій (вірусом простого герпесу – ВПГ 1 та 2 типів, ЦМВ, вірусом Епштейна-Барр, вірусом герпесу 6-го типу) у дітей із зростаючою тенденцією цих захворювань до перебігу в стертих, та субклінічній формах визначають труднощі сучасної діагностики у більшості

пацієнтів [52], та диктує необхідність вдосконалення діагностики цих інфекцій з уточненням фази інфекційного процесу [44].

Деякі труднощі сучасної діагностики інфекційного мононуклеозу, викликані поліморфізмом клінічних проявів захворювання, можуть призводити до діагностичних помилок на догоспітальному етапі, особливо у дітей раннього віку [53]. Разом з тим, все частіше відмічається наявність мікст-інфекції. Створення асоціацій збудників змінює клінічну картину та перебіг захворювання, що очікувано призводить до труднощів в діагностиці, визначаючих тактику лікування та результат захворювання [44].

Основними методами лабораторної діагностики ІМ є: загально-клінічні, інструментальні, мікроскопічні, вірусологічні, молекулярно-генетичні та імунохімічні (серологічні) [38].

Використовують загальний аналіз крові (визначення кількості еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів, ретикулоцитів, підрахунок лейкоцитарної формули, визначення концентрації гемоглобіну, ШОЕ, обчислення кольорового показника та гематокриту (Ht), з підрахунком атипових мононуклеарів) [13], загальний аналіз сечі, біохімічне дослідження крові з визначенням функції печінки, кал на кишкову групу.

Вивчення кількісних показників білої крові у хворих на ІМ в гострий період захворювання дозволяє виявити підвищення (порівняно з нормою) загальної кількості лейкоцитів, абсолютного числа лімфоцитів і атипових мононуклеарів [12].

У хворих ЦМВ інфекцією, ураженні вірусом клітини (гігантські клітини з великим ядром – «совині очі») легко десквамуються у просвіт протоків уражених залозистих органів та можуть легко виявлятися в осадах сечі, слини, ліквору, шлункових промивних вод, цервікального слизу, та інших секретах та екскретах, слід вважати надійним та доступним методом позитивної діагностики вродженої та набутої ЦМВ-інфекції [38, 39, 54].

Серед інструментальних методів дослідження використовують УЗД органів черевної порожнини, рентгенографією легень та придаткових пазух носа та легень, ЕКГ, ЕхоКГ [9, 33, 39].

Для скринінгового виявлення гострого захворювання на інфекційний мононуклеоз викликаний вірусом Епштейн – Барр, можливе визначення геторофільних антитіл, але його чутливість складає лише 75% на протязі першого тижня хвороби та в подальшому може зростати до 85% [17].

Матеріалом для ПЛР служать кров, ліквор, слина, мазки зі слизової ротоглотки, біоптати органів та ін. Чутливість ПЛР при ВЕБ інфекції (70-75%) нижче, ніж при інших герпесвірусних інфекціях (95-100%). Це пов'язано з появою ВЕБ в біологічних рідинах лише при імуноопосередкованому лізисі інфікованих В-лімфоцитів [33].

Найбільш поширеним методом діагностики герпесвірусів є метод імуноферментного аналізу (ІФА).

Серологічна діагностика включає виявлення в сироватці крові методом ІФА ІgМ та ІgG-антитіл кількісним методом до ВЕБ та ЦМВ [39, 52].

Вірус Епштейна-Барра має декілько антигенів VCA (вірус капсидний антиген), EA (ранній антиген) та NA (нуклеарний антиген) [8, 9, 28, 33].

За допомогою імуноферментного аналізу визначають антитіла (АТ) до антигенів ВЕБ (ІgМ до VCA, ІgМ до EA та ІgG до Na), що дозволяє здійснити лабораторну діагностику ВЕБ і визначити період інфекційного процесу [8, 33, 39].

Антитіла класу ІgМ до VCA з'являються одночасно з клінікою гострої Епштейн-Барр вірусної інфекції (ГЕБВІ), зберігаються протягом 2-3 міс, повторно синтезуються при реактивації ВЕБ. Тривала персистенція високих титрів цих антитіл характерна для хронічної Епштейн-Барр вірусної інфекції (ХЕБВІ), ВЕБ-індукованих пухлин, аутоімунних захворювань [9, 33, 39].

Антитіла класу ІgG до EA досягають високого титру на 3-4-й тижні ГЕБВІ, зникають через 2-6 міс. Вони з'являються при реактивації, відсутні

при атипівій формі ВЕБ. Високі титри антитіл даного класу виявляють при ХЕБВІ, ВЕБ-індукованих онкологічних та аутоімунних захворюваннях.

Антитіла класу IgG до EBNA з'являються через 1-6 міс після первинної інфекції. Потім їх титр зменшується і зберігається протягом усього життя [28, 33, 39].

Велике значення має дослідження авідності АТ класу IgG (міцності зв'язування антигену з АТ). При первинній інфекції спочатку синтезуються антитіла з низькою авідності (індекс авідності (ІА) менше 30%). Для пізньої стадії первинної інфекції характерні антитіла із середньою авідністю (ІА - 30-49%). Високоавідні антитіла утворюються через 1-7 міс після інфікування ВЕБ [33, 39].

Серологічними маркерами активної фази ВЕБ є АТ IgM до VCA та антитіл IgG до EA, низька і середня авідність АТ IgG до маркерів неактивної фази, АТ IgG до EBNA [8, 28, 33, 39].

При виборі найбільш значущих лабораторних показників для виявлення інфекції у дітей раннього віку, необхідно брати до уваги, що на інфекційний агент діти першого року життя відповідають переважно продукцією IgM. Вміст сироваткового IgM у дітей досягає таких значень як у дорослих лише до 3-5 років. Антитіла класу IgG у дітей перших місяців життя представлені материнськими імуноглобулінами. Рівні IgG1 та IgG3 досягають значень дорослих до 8-ми років, а IgG2 та IgG4 – до 10-12 років [2]. Встановлено, що у інфікованих ВЕБ дітей у віці до 4-х років рівень специфічних VCA-АТ у сироватці крові в 2-4 рази нижче, ніж у дорослих хворих [54]. У дітей до 3-х місячного віку за даними Кравченко Л. В. специфічний IgM методом ІФА може не виявлятися, навіть при клінічно вираженій інфекції [55]. На перший план в діагностиці інфекцій у дітей раннього віку виходять методи виявлення антигену та ДНК збудника в різних середовищах організму [2].

Вирішальне значення для підтвердження діагнозу ЦМВ має виявлення в крові у хворих специфічних антитіл класу IgM до цитомегаловірусу (анти-ЦМВ IgM) [39, 56].

В якості діагностичних критеріїв ІМ з активним перебігом є доцільною оцінка наявності антигенів («ранніх білків») або ДНК герпесвірусів, а також специфічних IgM та IgA [44].

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

2.1. Загальна характеристика досліджуваних хворих на інфекційний мононуклеоз

Робота проводилась на базі одеської міської клінічної інфекційної лікарні впродовж 2014-2015 рр. Було проаналізовано результатів обстеження 207 випадків захворювання на ІМ, з яких 116 ретроспективно (за даними архівних матеріалів). В умовах стаціонару було проведено поглиблено клініко-лабораторне обстеження 89 дітей. Із 207 дітей лабораторно діагноз інфекційного мононуклеозу було підтверджено у 194 (93,71%±2,84). Серед госпіталізованих 126 хлопчиків (60,86%±) та 81 дівчинка (39,14%±). Вік хворих склав від 11 місяців до 13 років.

Із 207 дітей з підозрою на ІМ було госпіталізовано 117 дітей (56,52%). Інших дітей було госпіталізовано з наступними попередніми діагнозами: лакунарна ангіна – у 74 дитини (35,73%±3,29), фолікулярна ангіна - у 4 дітей (1,93%±0,97), скарлатина – у 4 (1,93%±0,97), та у однієї дитини (0,48%±) – лихоманка нез'ясованої етіології. Що зайвий раз засвідчує не специфічність симптомів ІМ на ранніх етапах захворювання.

У більшості дітей (59,42%±2,96) спостерігався не сприятливий 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 інш. Також у 8-ми дітей (11,76%±3,90), у віковій групі до 3-х років, спостерігався ускладнений акушерський анамнез.

2.2. Клінічні, параклінічні та лабораторно-інструментальні методи досліджень

Діагноз ІМ встановлювався на основі результатів загальноклінічних даних та лабораторних досліджень, і підтверджувався виявленням антитіл до ВЕБ та ЦМВ імуноферментним аналізом на базі бактеріологічної лабораторії одеської міської інфекційної лікарні.

Всім пацієнтам було виконано загальноклінічне обстеження згідно з наказом МОЗ України від 09.07.2004 № 354 "Протокол діагностики та лікування інфекційного мононуклеозу у дітей", та включало: клінічні методи (опитування, огляд, пальпація, перкусія, аускультация), лабораторні методи дослідження (загальний аналіз крові з підрахунком тромбоцитів у сироватці крові та з визначенням кількості атипових мононуклеарів; біохімічний аналіз крові з дослідженням функції печінки: загальний білірубін та його фракції, АлТ, АсТ, Тимолова проба, лужна фосфатаза, амілаза).

Для верифікації діагнозу використовували імуноферментний аналіз з визначенням титрів специфічних IgM та IgG, їх авідності, до CMV, EBV у крові. Виявляли профіль антитіл до вірусу Епштейна-Барра: 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). Для виявлення IgM та IgG до цитомегаловірусу використовувались тест системи: «DIA®-CMV-IgM», «DIA®-CMV-IgG», «DIA®-CMV-IgG-av» (виробництва «НВК ДІАПРОФ-МЕД», Україна).

При ВЕБ-інфекції фазу активної реплікації вірусу визначали при виявленні IgM анти VCA та/або IgG анти EA, а реактивацію за наявності тих же серологічних маркерів на фоні IgG анти NA.

При ЦМВ інфекції, фазу активної реплікації вірусу визначали по наявності специфічних IgM та (або) н / а IgG, процес реактивації інфекції - при наявності IgM на фоні в / а IgG.

Інструментальні методи дослідження включали - рентгенографія органів грудної клітини, кісток черепа, УЗД- органів черевної порожнини, УЗД-лімфатичних вузлів, ЕКГ та ЕхоКГ.

2.3. Статистична обробка результатів

Для статистичного аналізу було використано метод випадкового відбору хворих, що забезпечило репрезентативність вибірки. Дослідження носило ретроспективний характер з використанням дизайну типу «випадок - контроль».

Аналіз результатів дослідження здійснювався з використанням параметричних та не параметричних методів і використанням програм «Microsoft Excel», та пакета прикладних програм Statistica 6.0 (StatSoft Inc.), на персональному комп'ютері, 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 $p < 0,05$.

Оцінка достовірності відмінностей проводилась за t-критерієм (Стюдента).

РОЗДІЛ 3

ОСНОВНІ РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

3.1. Епідеміологічні особливості ІМ у дітей

Серед обстежених 207 дітей до 1-го року було – 3 ($1,45 \pm 0,83$), у віці від 1-го до 3-х років – 65 ($31,4\% \pm 3,228$), від 3-х до 7-ми років – 104 ($50,2\% \pm 3,47$) та старших 7-ми років – 35 ($16,9\% \pm 2,6$) (Таблиця 3.1). Таким чином, ІМ частіше зустрічався серед дітей молодшого та дошкільного віку (172 дитини $81,64\% \pm 2,69$), і в край рідко серед дітей першого року життя. Хлопчиків було майже в 1,5 рази більше ніж дівчат ($60,86\% \pm 3,41$ и $39,74\% \pm 3,41$ відповідно, при $p < 0,05$).

Таблиця 3.1

Вікові особливості дітей, хворих на ІМ

Діти	до 1-го року		до 3-х років		3-7 років		старше 7-ми р.	
	n	%	n	%	n	%	n	%
хлопчики	2	$66,6 \pm 27,2$	34	$52,3 \pm 6,19^*$	64	$61,5 \pm 4,77$	26	$74,3 \pm 7,38$
дівчата	1	$33,4 \pm 27,2$	31	$47,7 \pm 6,19$	40	$38,5 \pm 4,77$	9	$25,7 \pm 7,38^*$
всього	3	$1,45 \pm 0,83^{**}$	65	$31,4 \pm 3,2^{**}$	104	$50,2 \pm 3,4^{**}$	35	$16,9 \pm 5,2^{**}$

Примітка:

* -відмінності достовірні між віковими групами до 3-х та старше 7-ми років, $p < 0,05$

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

Як видно з таблиці, в усіх вікових групах кількість хлопчиків достовірно переважала кількість дівчат. Цікавим є, що у віковій групі дітей старше 7-ми років кількість хлопчиків майже на половину перевищувала кількість дівчат (48,6%).

Етіологічний фактор хвороби вдалось встановити у 194 дітей. Серед них ВЕБ було виявлено у 78 дітей (40,2%±3,52), ЦМВ – у 19 (9,79%±2,13), мікст-інфекція – у 97 (50%±3,58) хворих (Рис 3.1).

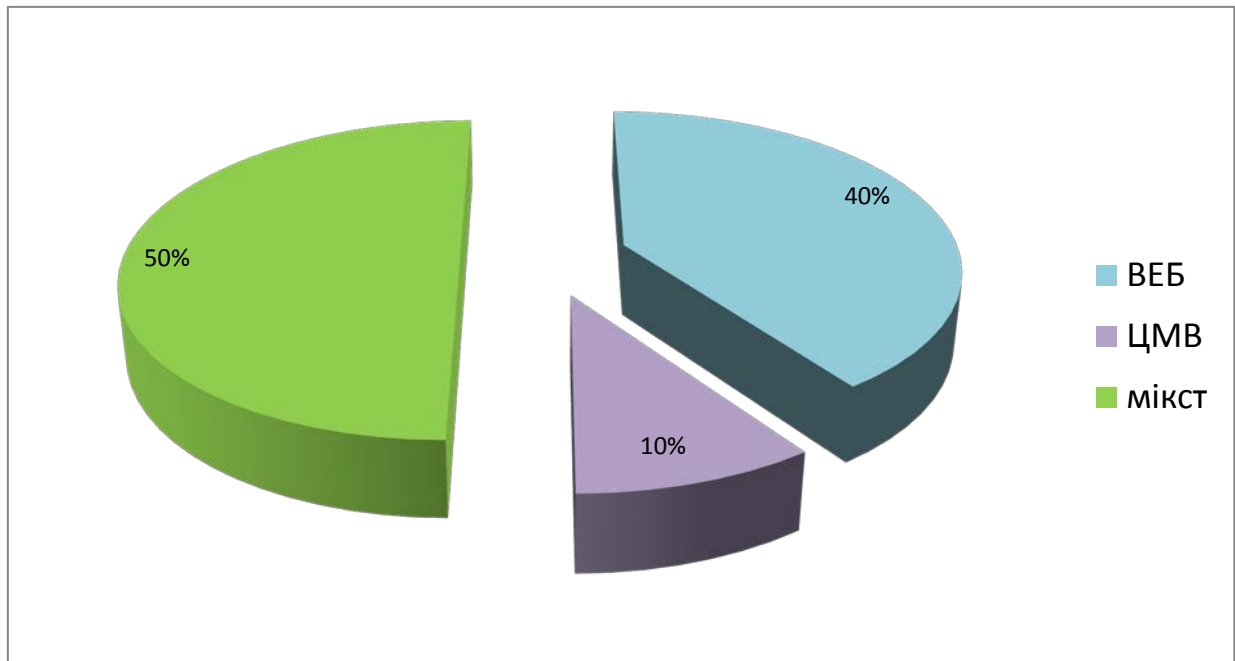


Рис 3.1 . Етіологічна структура захворюваності на ІМ у дітей

Загальна структура захворюваності 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		мікст-інфекція	
	n	%	n	%	n	%
хлопчики	45	57,7±5,59	12	63,2±12,47	59	60,8±4,95
дівчата	33	42,3±5,59	7	46,8±12,47	38	39,2±4,95
всього	78	40,2±3,52	19	9,79±2,13*	97	50±3,58

Примітка:

* – виявлені відмінності між даними групами статистично значимі (p<0,05)

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

При оцінюванні сезонності інфекційного мононуклеозу за 3-и роки спостережень (Рис 3.2) було виявлено, що випадки ІМ реєструються протягом всього року (спостерігаються коливання захворюваності від 2,29% до 8,39% в літній період, та від 9,5% до 16,43% в осінньо-зимовий період).

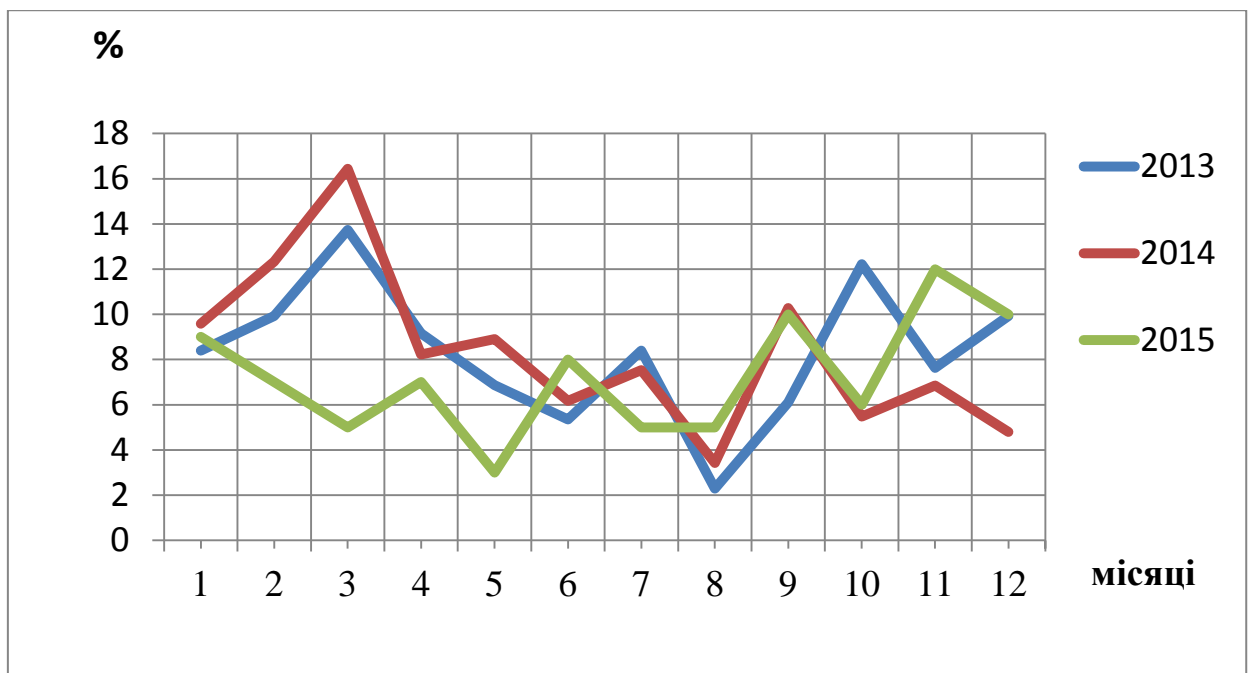


Рис 3.2. Захворюваність дітей на ІМ протягом 3-х років

Так, в 2013-2014 рр. найбільша кількість хворих на ІМ дітей була госпіталізована у березні ($13,74\%$ та $16,43\%$ відповідно), а в 2015р. - у грудні ($13,79\%$). Найменша захворюваність протягом 2013-2014рр. спостерігалась у червні ($2,29\%$ та $3,42\%$ відповідно), а в 2015р. – у травні ($3,44\%$), (Рис 3.3).

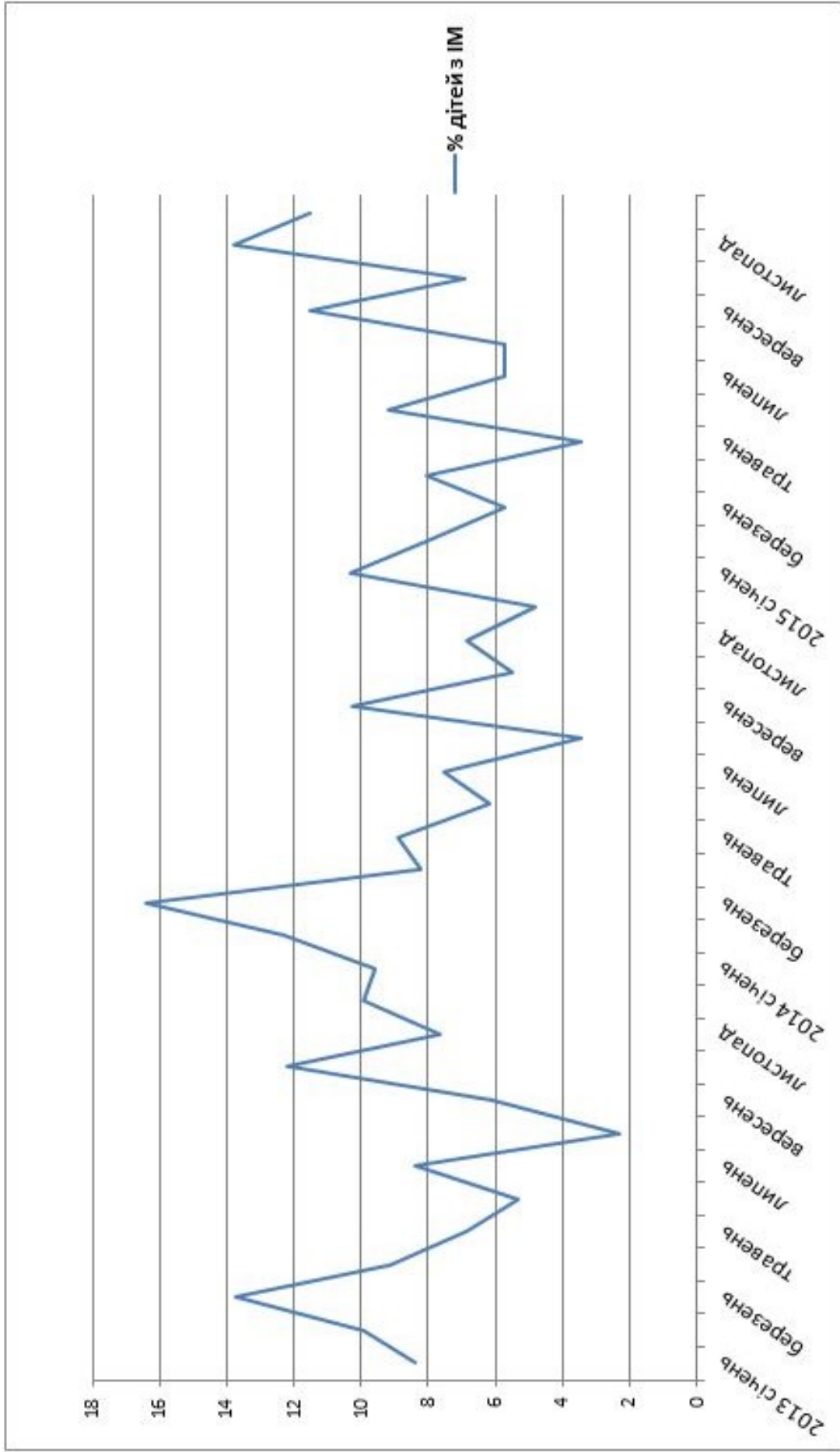


Рис 3.3. Динаміка захворюваності дітей на інфекційний мононуклеоз протягом 3-х років

3.2. Особливості клінічного перебігу ІМ у дітей

Інфекційний мононуклеоз характеризується поліморфізмом клінічних проявів, що створює деякі труднощі в сучасній діагностиці захворювання та призводить до діагностичних помилок при виставленні попереднього діагнозу, особливо у дітей раннього віку.

У $79,9\% \pm 2,87$ хворих клінічна картина ІМ характеризувалась гострим початком, лихоманкою, інтоксикацією, та виникненням основних симптомів інфекційного мононуклеозу. У більшості випадків загальна тяжкість хвороби була розцінена як середньоважка $78,9\% \pm 2,9$ (Таблиця 3.3). А у $20,1\% \pm 2,87$ випадків мав місце поступовий початок захворювання з продромальними симптомами у вигляді млявості, зниження апетиту, субфебрилітет, незначне збільшення регіонарних лімфатичних вузлів).

Таблиця 3.3

Розвиток та ступінь важкості ІМ в залежності від збудника захворювання

Клінічні ознаки	Етіологія								
	ВЕБ (n=78)		ЦМВ (n=19)		Мікст-інфекція (n=97)		Всього (n=194)		
	n		n		n		n		
Початок захворювання:									
-гострий	62	$79,5 \pm 4,6$	17	$89,9 \pm 7,0$	76	$78,3 \pm 4,2$	155	$79,9 \pm 2,9$	
-поступовий	16	$20,5 \pm 4,6$	2	$10,1 \pm 7,0$	21	$21,7 \pm 4,2$	39	$20,1 \pm 2,9$	
Важкість:									
-середня ступінь	63	$80,7 \pm 4,4$	18	$94,7 \pm 5,1$	62	$63,9 \pm 4,8^*$	153	$78,9 \pm 2,9$	
-важка ступінь	15	$19,3 \pm 4,4$	1	$5,3 \pm 5,12^*$	35	$36,1 \pm 4,8$	41	$21,1 \pm 2,9$	

Примітка:

* - відмінність достовірна між групами ВЕБ, ЦМВ і мікст, $p < 0,05$

3.2.1 Клінічна картина інфекційного мононуклеозу у дітей

Клінічна картина ІМ у госпіталізованих дітей у більшості випадків зберігала свої типові риси, такі як: лихоманка, тонзиліт, полілімфаденопатія, гепатолієнальний синдром (Рис 3.4).

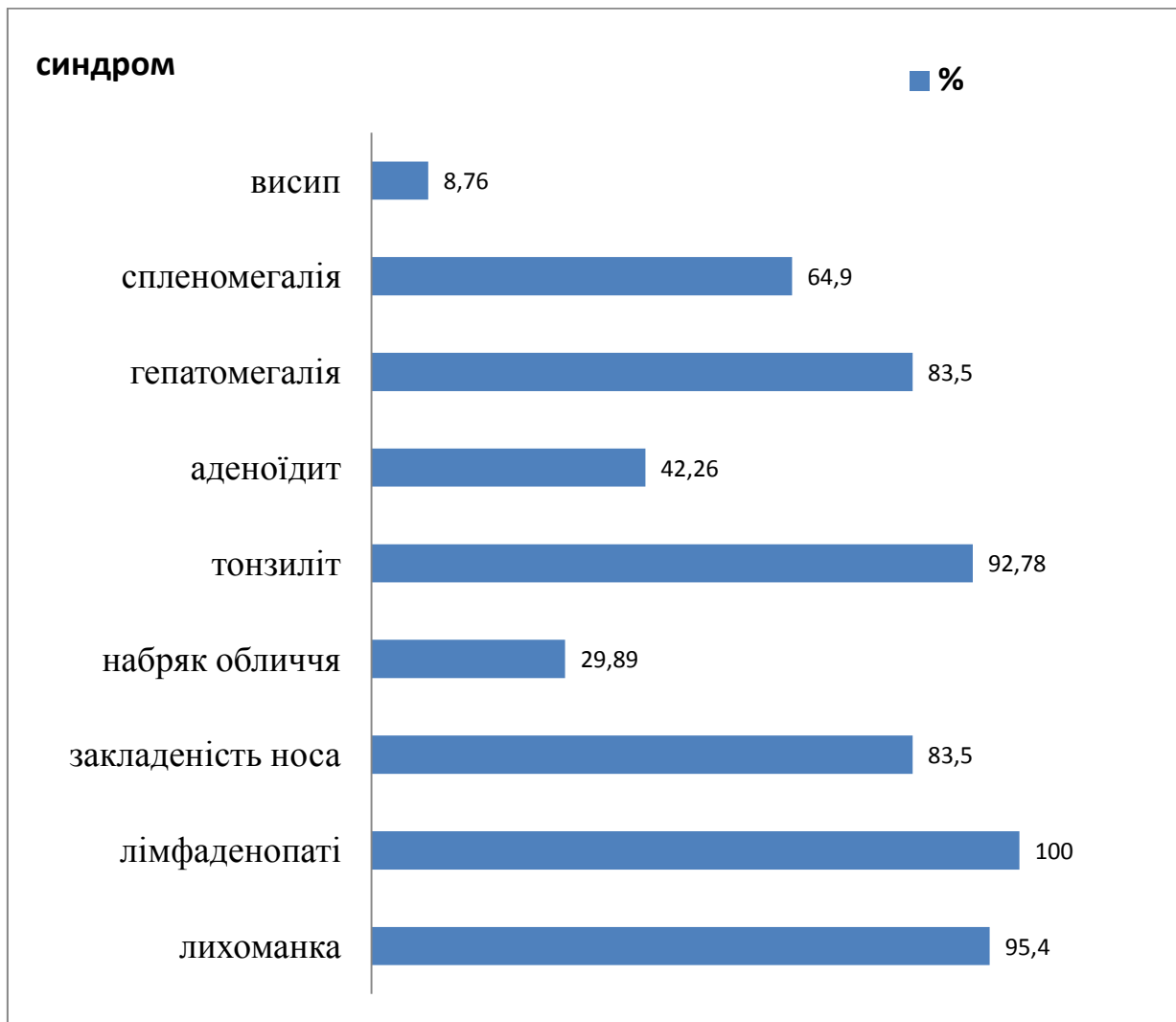


Рис 3.4 Частота основних клінічних симптомів ІМ

Ознаки інтоксикації у вигляді млявості, слабкості, підвищеної стомлюваності спостерігались у 100% хворих, а головний біль, нудота та блювота – у 79,9%.

Лихоманкою супроводжувався перебіг захворювання у 185 дітей (95,4%±1,5), водночас серед дівчат гіпертермія спостерігалась частіше ніж серед хлопчиків (у 98,7%±1,27 та 93,1%±2,32 відповідно), (Таблиця 3.4).

Таблиця 3.4

Частота зустрічаємості основних клінічних симптомів інфекційного мононуклеозу в залежності від статі

Клінічний симптом	Всього (n=194)		з них:			
			дівчата (n=78)		хлопчики(n=116)	
	абс	%	абс	%	абс	%
Лихоманка:	185	95,4±1,5	77	98,7±1,27*	108	93,1±2,32
Тонзиліт (по типу лакунарної ангіни)	155	79,9±2,87	58	74,4±4,94	97	83,6±3,42*
Лімфаденопатія	194	100	78	100	116	100
Гепатомегалія	162	83,5±2,66	67	85,9±3,94	95	81,9±3,57
Спленомегалія	126	64,9±3,42	50	64,1±5,43	76	65,5±4,41
Висип	17	8,76±2,02	4	5,1±2,48*	13	11,2±2,92

Примітка:

*– виявлені відмінності між статистично значимі між групами дівчата і хлопчики, (p<0,05).

У більшості дітей спостерігалась субфебрильна температура тіла - 42,26% дітей, фебрильна – у 36,08%, висока – у 18,04% та взагалі не спостерігалось підвищення температури – у 4,6%. Перебіг захворювання без підвищення температури спостерігався у 3,62% дітей. Слід відзначити, що у всіх дівчат гострий період супроводжувався гіпертермією. Тривалість лихоманки у всіх дітей коливався від 1-го до 18 днів (в середньому 5,67±3,65

днів), (Рис 3.5). Частіше всього тривалість складала від 2-х до 5-ти днів (60,24%), а у незначної частини дітей (7,23%), тривалість періоду лихоманки була більше 2-х тижнів.

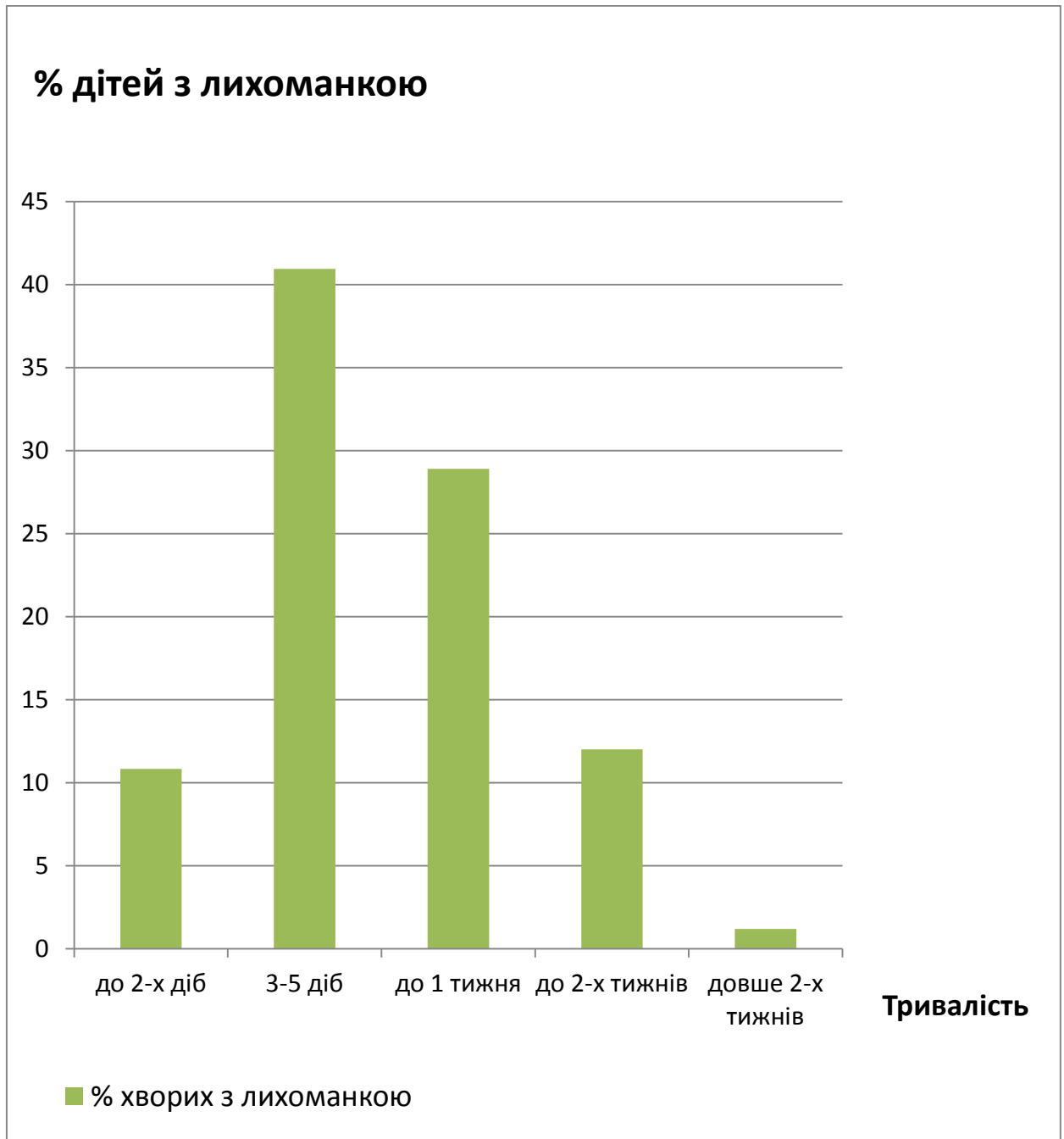


Рис 3.5 Тривалість лихоманки у дітей

Збільшення лімфатичних вузлів виявлялося у всіх хворих (100%), з них: збільшення лімфовузлів підщелепної групи – у 78,2% дітей,

передньошийних та/або задньошийних – у 70,9%, пахвинних – у 42,3%. Полілімфаденопатія спостерігалась лише у 17,14% дітей. В деяких випадках спостерігалось збільшення підпахвинних, надключичних та підключичних лімфовузлів (5,6%).

Ураження носоглотки відмічалось у 100% хворих, набряк обличчя та повік – у 29,89%±3,28, храпіння у вісні – у 37,17% , виділення з носа - у 50,6%, утруднення носового дихання – у 83,5%. Відсутність носового дихання зустрічалась в 20,5% випадків. У 7,5% дітей відмічалось загострення хронічного аденоїдиту.

Тонзиліт супроводжував перебіг ІМ у 91,7%±3,94 (при $p < 0,05$). У більшості дітей спостерігалися ознаки гострого тонзиліту з нашаруваннями 79,9%±2,87. У частини дітей (14,8%±2,85) дітей тонзиліт супроводжувався лише набряком, першінням в горлі, болем при ковтанні, гіперемією слизової оболонки ротоглотки, зернистістю м'якого піднебіння і дужок, збільшенням мигдалин.

Збільшення печінки та селезінки спостерігалось у 96,4% хворих на ІМ. При цьому, гепатомегалія спостерігалась у 162 хворих (83,5%±2,66), а спленомегалія виявлена у 64,9%±3,42дітей.

У 13 дітей (6,7%±1,7) на шкірі відмічався кіреподібний плямисто-папульозні висипання, та у 4-х дітей (1,93%±0,97) – скарлатиноподібні висипання.

3.2.2 Клінічна картина ІМ в залежності від етіології

Клінічна симптоматика у дітей хворих на ІМ викликаного різними збудниками мала деякі особливості (Таблиця 3.5).

Таблиця 3.5

Частота основних клінічних симптомів інфекційного мононуклеозу в залежності від збудника

Клінічний симптом	ВЕБ (n=78)		ЦМВ (n=19)		Мікст-інфекція (n=97)	
	n	%	n	%	n	%
Лихоманка:	74	94,8±2,49	17	89,5±7,04	94	96,9±1,75
Тонзиліт	70	89,7±3,43	16	84,2±8,29	90	92,7±2,63
Лімфаденопатія:	78	100	19	100	97	100
-	20	25,65±4,94	3	15,8±8,36*	32	32,9±4,77
генералізована						
- ізольоване збільшення підщелепних та шийних лімфовузлів	58	74,35±4,94	16	84,2±8,36	65	68,1±4,77*
Гепатомегалія	69	88,5±3,61	11	57,9±11,3**	82	84,5±3,67
Спленомегалія	50	64,1±5,36	9	47,4±11,4	65	67,1±4,76
висип	7	8,97±3,23	-	-	10	10,3±3,08

Примітка:

* - відмінність достовірна між групами ЦМВ і мікст, $p < 0,05$

** - відмінності достовірні між групами ВЕБ і ЦМВ, та ЦМВ і мікст, $p < 0,05$

Лихоманка спостерігалась у 95,4% хворих з ІМ, та частіше супроводжувала перебіг захворювання ВЕБ і мікст-інфекції (94,8%±2,49 та 96,9%±1,75 відповідно). Було встановлено, що при ЦМВ інфекції високі цифри лихоманки (вище 39,0° С) зустрічаються рідше (10,52%±7,03), ніж при ІМ ВЕБ або мікст-етіології (15,38%±4,08 та 21,64%±4,18), (Рис 3.6). В той же час при ЦМВ та мікст-інфекції частота фебрильної та субфебрильної

лихоманки була майже однаковою ($36,84\% \pm 11,06$ та $37,83\% \pm 4,92$ відповідно), а при ВЕБ інфекції частота субфебрильної температури була частіше ($40,62\% \pm 5,56$) ніж фебрильної ($37,5\% \pm 5,48$).

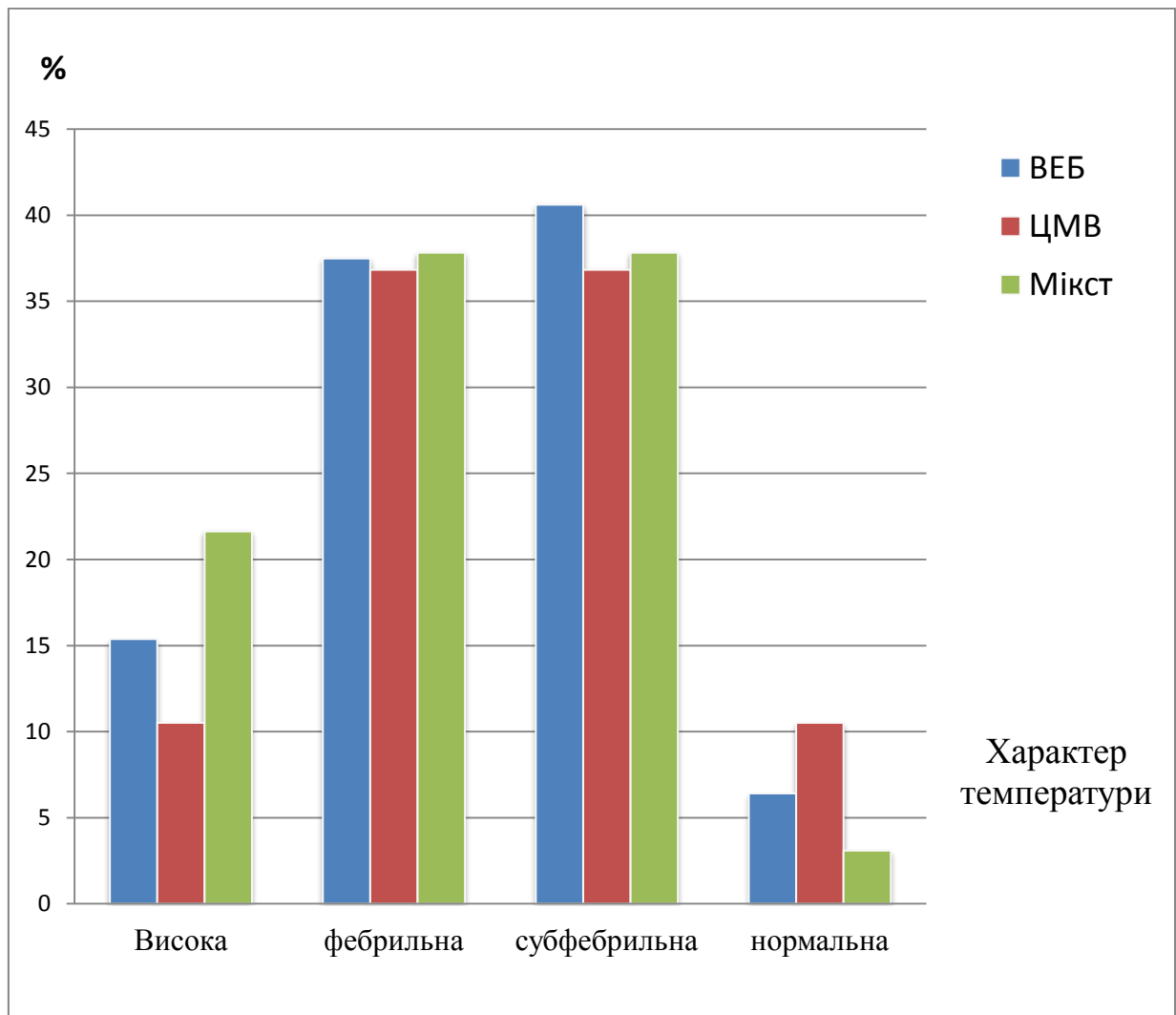


Рис 3.6 Характер гіпертермії в залежності від етіології захворювання

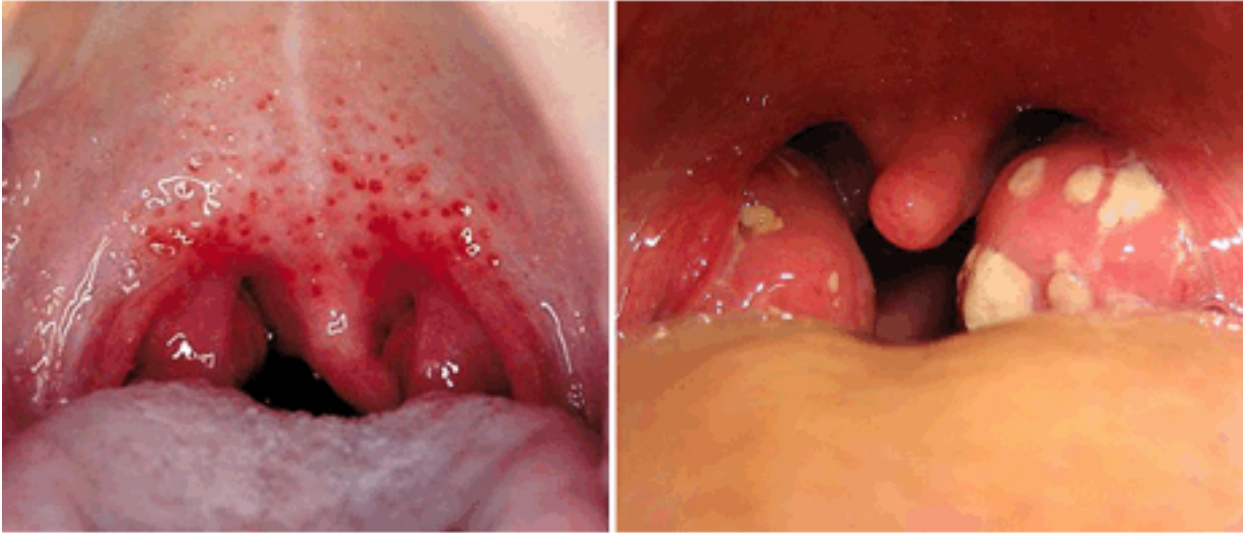
Збільшення лімфатичних вузлів виявлялося у 100% хворих. Системний характер, у вигляді полілімфаденопатія, спостерігався у 28,35% дітей, та більш характерна для ВЕБ та мікст-інфекції ($25,6\% \pm 4,94$ та $32,9 \pm 4,77$ відповідно). Переважне збільшення лімфовузлів підщелепної групи відмічалось у 71,2% дітей, передньошийних та / або задньошийних - у 69,07%, пахових - у 42,3%. Так само спостерігалось збільшення пахвинних, надключичних і підключичних лімфовузлів.

Ураження носоглотки зустрічалось не залежно від збудника у 100% хворих, набряк обличчя та повік частіше виявляється при мікст-інфекції (38,14%±4,9), хропіння уві сні частіше відмічається при ВЕБ і мікст-інфекції у 42,3%±5,58 та 32,9%±4,77 відповідно, в той час як при ЦМВ – лише у 15,8%±7,85. Виділення з носа зустрічалось не залежно від збудника приблизно у 50,0% дітей, а утруднення носового дихання супроводжувало перебіг хвороби у 71,79%±5,09 дітей з ВЕБ, у 84,2%±8,34 – з ЦМВ та у 84,57%±3,67 з мікст-інфекцією.

У більшості дітей з ВЕБ (85,8%±3,94) та мікст-інфекцією (89,7%±3,08) спостерігалися ознаки гострого тонзиліту з нашаруваннями у 92,78%±1,85 (Рис 3.7, Рис 3.9), (Малюнок 3.1). У частини дітей (7,22%±1,85) тонзиліт супроводжувався лише набряком, першінням в горлі, болем при ковтанні, гіперемією слизової оболонки ротоглотки, зернистістю м'якого піднебіння і дужок, збільшенням мигдалин.



Рис 3.7 Ураження ротоглотки при ІМ ВЕБ-етіології



Малюнок 3.1 Ураження ротоглотки дітей з ІМ

Частіше ураження ротоглотки у вигляді фарингіту, та тонзиліту без нашарувань зустрічається при ЦМВ інфекційному мононуклеозі ($15,7\% \pm 8,34$ та $10,5\% \pm 7,03$ відповідно), (Рис 3.8).

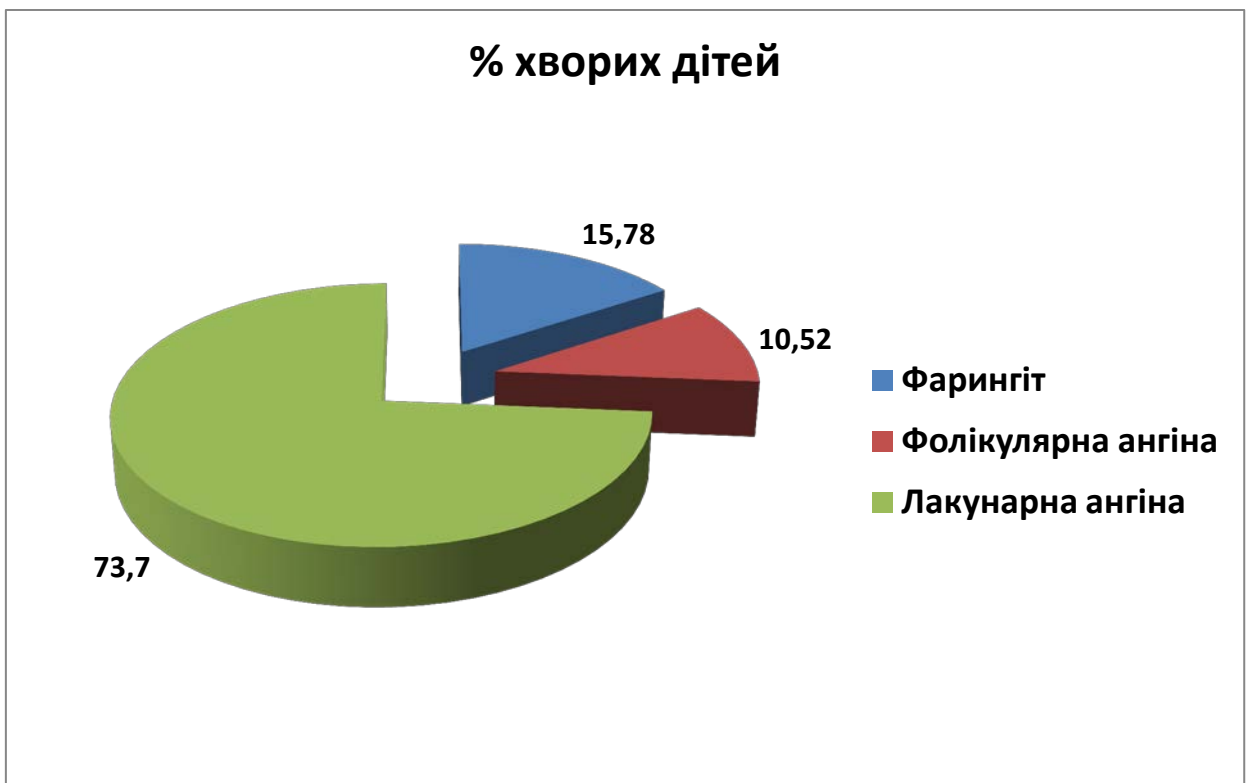


Рис 3.8 Ураження ротоглотки при ЦМВ інфекційному мононуклеозі

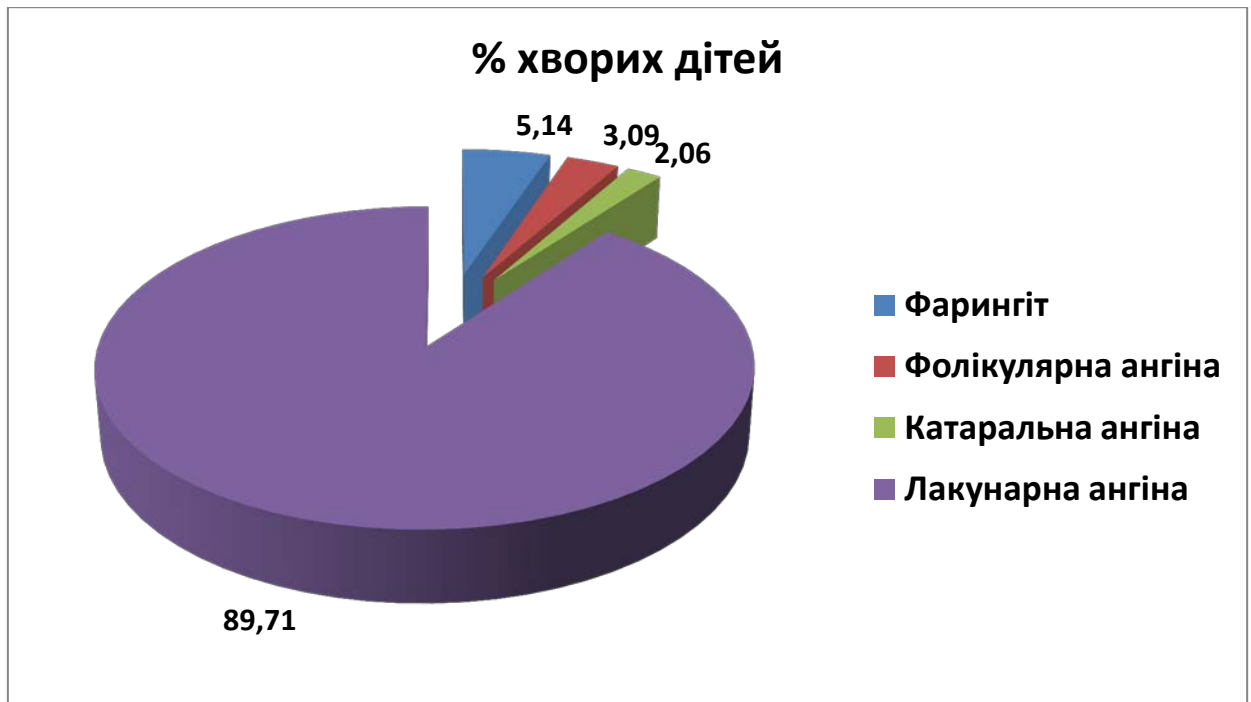


Рис 3.9 Ураження ротоглотки при мононуклеозі мікст-етіології (ВЕБ+ЦМВ)

В той же час риносинусит без ознак ураження ротоглотки зустрічався лише при ВЕБ-мононуклеозі ($6,46\% \pm 2,78$). Фолікулярна ангіна супроводжувала перебіг ІМ ВЕБ та мікст-етіології приблизно з однаковою частотою ($3,84\% \pm 2,17$ та $3,09\% \pm 1,75$ відповідно).

Гострий аденоїдит спостерігався у $42,26\% \pm 3,54$ дітей, а загострення хронічного аденоїдиту - у $7,73\% \pm 1,91$ (Рис 3.10).

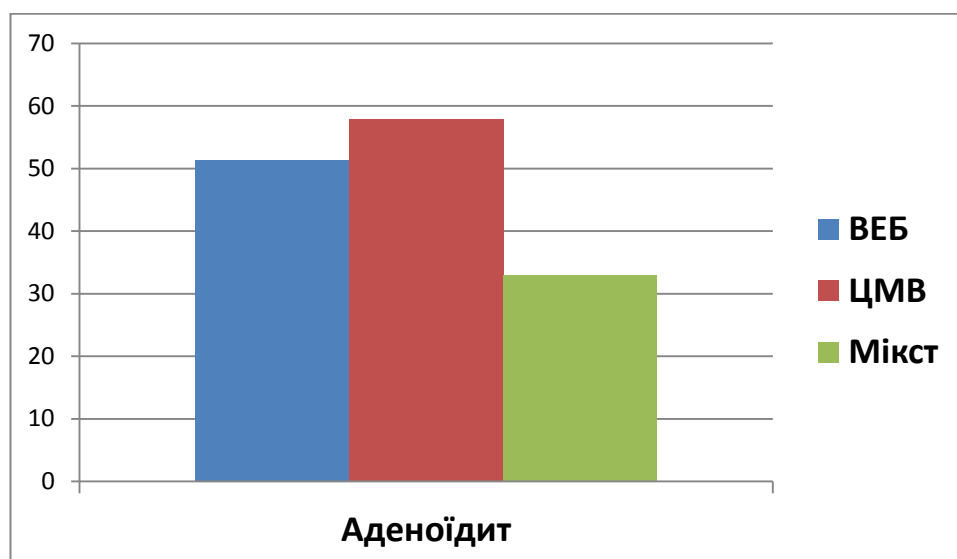


Рис 3.10 Частота гострого аденоїдиту, в залежності від етіологічного чинника

Більш часто, гострий аденоїдит супроводжував перебіг інфекційного мононуклеозу ЦМВ та ВЕБ етіології (відповідно $57,89\% \pm 11,3$ та $51,28\% \pm 5,6$ дітей). В той же час, при перебігу мікст-інфекції, гострий аденоїдит спостерігався лише у $32,98\% \pm 4,77$ дітей з інфекційним мононуклеозом.

Збільшення печінки та/або селезінки спостерігалось у $96,3\%$ хворих в гострому періоді ІМ. Гепатомегалія спостерігалася у 162 хворих ($83,5\% \pm 2,66$). В той же час, при ЦМВ мононуклеозі збільшенням печінки супроводжувався перебіг захворювання у $57\%,9 \pm 11,3$ ($p < 0,05$) хворих, а при ВЕБ і мікст-інфекції, частота гепатомегалії становила $88,5\% \pm 4,08$ та $84,5\% \pm 2,62$ дітей відповідно (Рис 3.11). Спленомегалія клінічно виявлена у $60,82\% \pm 3,5$ дітей. При цьому ЦМВ-інфекція спленомегалією супроводжувала перебіг у $47,4\% \pm 11,4$ дітей, при ВЕБ – у $64,69\% \pm 4,84$ і при мікст-інфекції – у $67,1\% \pm 4,64$.

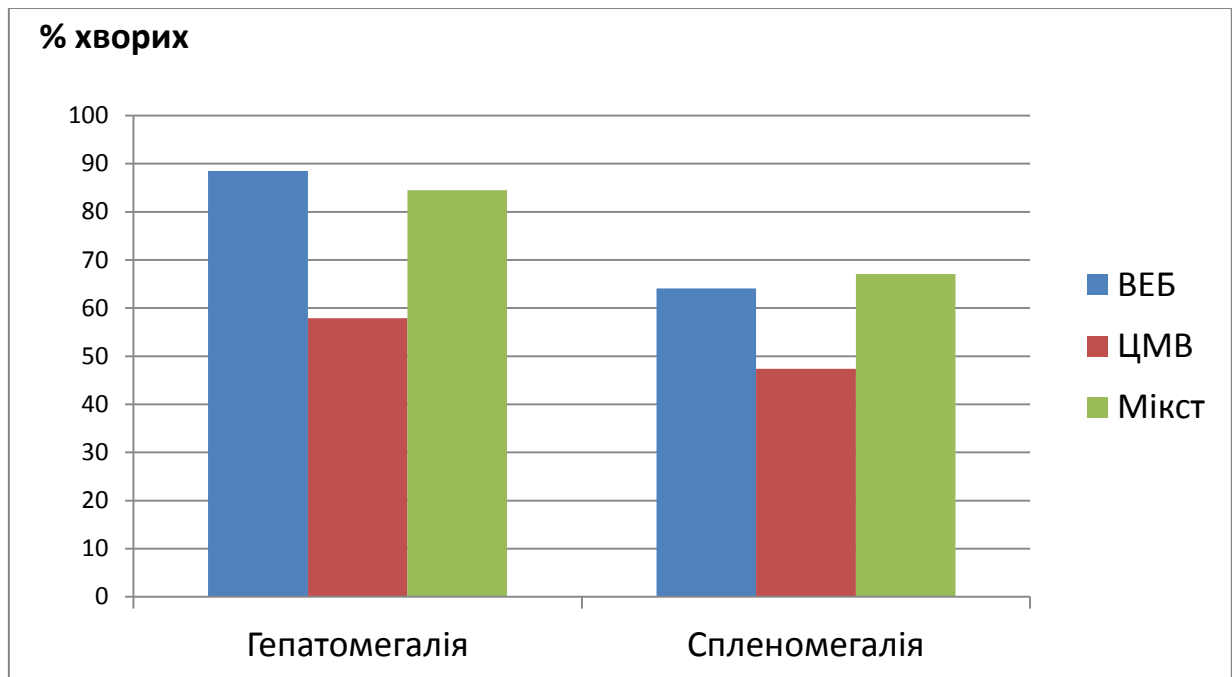


Рис 3.11 Частота збільшення печінки та селезінки в залежності від етіології

У 13 дітей ($6,7\% \pm 1,79$) відзначали кіреподібні висипання, плямисто-папульозного характеру, а у $1,93\% \pm 0,98$ дітей - скарлатиноподібний висип. При ВЕБ інфекційному мононуклеозі висипання зустрічалися у $8,97\% \pm 3,23$,

при мікст-інфекції - у $10,3\% \pm 3,08$ дітей (Малюнок 3.2). У дітей з ЦМВ ІМ, які перебували під нашим спостереженням, перебіг хвороби не супроводжувався висипанням.



Малюнок 3.2 Висип дитини з ІМ

3.3. Лабораторні особливості ІМ у дітей викликаного ЦМВ інфекцією, ВЕБ та мікст-інфекцією

При оцінці даних загальноклінічних лабораторних досліджень було виявлено, що лейкоцитоз зустрічається більш ніж у половини дітей $51,5\% \pm 3,58$ з інфекційним мононуклеозом, в той же час лейкопенія спостерігалась у $3,6\% \pm 1,33$ дітей. Кількість лейкоцитів коливалось від 2×10^9 г/л до $38,7 \times 10^9$ г/л, та в середньому становила $12,9 \pm 6,7 \times 10^9$ г/л. Нейтрофіліозом супроводжувався перебіг ІМ у $45,87\% \pm 3,57$ дітей, а нейтропенією - у $43,29\% \pm 3,55$. Паличкоядерний зсув відзначався у $39,69\% \pm 3,51$ дітей та у $96,9\% \pm 1,24$ зникав протягом тижня.

Лімфоцитоз спостерігався у $57,7\% \pm 3,54$ дітей з ІМ (в середньому становив $65,2 \pm 7,5\%$), а лімфопенія – у $10,82\% \pm 2,23$. Моноцитоз виявлявся значно рідше, лише у $17,01\% \pm 2,69$ дітей.

Прискорення ШОЕ спостерігалось у $43,29\% \pm 3,55$ хворих, його величина коливалася в межах від 1 до 44 мм/год (в середньому його величина становила $13,72 \pm 9,7$ мм/год).

При оцінці деяких біохімічних показників крові було виявлено, що частота підвищення АЛТ і АСТ визначалась у $32,86\% \pm 3,92$ та $37,76\% \pm 4,05$ дітей відповідно. Показник тимолової проби був підвищений у $82,51\% \pm 3,17$ дітей (підвищення більш ніж в 2 рази відзначалось в $41,25\% \pm 4,11$ випадків, а у $3,49\% \pm 1,53$ - в 4 рази). Також у $15,38\% \pm 2,99$ дітей перебіг ІМ супроводжувався підвищенням рівня амілази.

Одним з патогномонічних ознак інфекційного мононуклеозу є атипові мононуклеари, частота їх виявлення у дітей, які перебували під нашим спостереженням склала $47,9\% \pm 3,58$. Їх кількість коливалось в широких межах, від 3 до 49% (в середньому $18,2\% \pm 11,5\%$). Більш ніж у половини дітей ($55,2\% \pm 3,56$) кількість атипових мононуклеарів перевищувало 10%, і лише у $10,3\% \pm 2,18$ дітей їх кількість не перевищувала 5% в периферичній крові.

3.3.1 Особливості гемограми у дітей з ІМ в залежності від етіології

Нами був проведений аналіз гемограм спостережуваних дітей з урахуванням етіології захворювання. Отримані дані представлені в таблиці 3.6.

Таблиця 3.6

Частота виявлення патологічних змін показників ЗАК при інфекційному мононуклеозі різної етіології

Патологічні зміни гемограми	ВЕБ		ЦМВ		мікст-інф	
	n	%	n	%	n	%
лейкоцитоз	31	39,74	14	73,68*	56	57,73
лейкопенія	-	-	2	10,52	5	5,15
нейтрофіліоз	45	57,69	7	36,84	39	40,2
нейтропенія	29	37,17	10	52,63	56	57,73**
лімфоцитоз	49	62,82	10	52,63	53	54,63
лімфопенія	9	11,53	3	15,78	5	5,15
моноцитоз	16	20,51	2	10,52	15	15,46
П/я зсув вліво	40	51,28	5	26,31	34	35,05
еритроцитоз	16	20,51**	-	-	7	7,21
еритропенія	-	-	-	-		-
Підвиш. Гемоглобіну	14	17,94	-	-	15	15,46
Анемія	2	2,56***	5	26,31	19	19,58
Тромбоцитопенія	9	11,53	1	5,26	6	6,18
Прискорення РОЕ	33	42,3	7	36,84	44	45,36
Атипові мононуклеари	19	24,35*	12	63,15*	47	48,45

Примітка:

*– відмінність достовірна між групами ВЕБ і ЦМВ, $p < 0,05$;

**– відмінність достовірна між групами ВЕБ і мікст, $p < 0,05$;

***– відмінність достовірна між групами ВЕБ і ЦМВ, та ВЕБ і мікст $p < 0,05$

Оцінка даних таблиць показала, що при мононуклеозі ВЕБ-етіології лейкоцитоз відзначався у $39,74\% \pm 5,54$ хворих, лейкопенія не відзначалась. Кількість лейкоцитів коливалася в широких межах - від $4,7 \times 10^9$ г/л до $29,0 \times 10^9$ г/л (в середньому становило $12,2 \pm 6,2 \times 10^9$ г/л). Зниження сегментоядерних нейтрофілів відзначалося у $37,17\% \pm 5,47$ дітей (в середньому до $18,7 \pm 6,2\%$). Характерною зміною периферичної крові, для ІМ ВЕБ-етіології, було виявлення нейтрофільоза ($57,69\% \pm 5,59$ хворих). Паличкоядерний зсув вліво відзначався більш ніж у половини пацієнтів з ІМ, викликаним ВЕБ ($51,28\% \pm 5,62$).

Відсотковий вміст лімфоцитів в периферичній крові у дітей був різноманітним і коливалось від 14,0 до 76,0%. Лімфоцитоз, при порівнянні з нормальними віковими показниками, був виявлений у $62,8\% \pm 5,47$ обстежених, лімфопенія - у $11,4\% \pm 3,59$. Наростання моноцитів відзначалося у $20,5\% \pm 4,57$ дітей.

Наявність у периферичній крові атипових мононуклеарів при інфекційному мононуклеозі Епштейн-Барр вірусної етіології зустрічалось тільки в $24,2\% \pm 4,84$ випадків. Їх кількість була різноманітною і коливалась в межах від 6 до 37%.

Крім перерахованих змін лейкоцитарної формули, для Епштейн-Барр вірусної інфекції були характерні і специфічні зміни «червоної» крові. Так, еритроцитоз, пов'язаний зі згущенням крові на тлі тривалої і вираженої інтоксикації, відзначався у $20,5\% \pm 4,57$ хворих, підвищення гемоглобіну (в середньому до $147 \pm 4,9$ г / л) - у $17,4\% \pm 4,29$. Гіпохромна анемія різного ступеня виявлялася у $2,9\% \pm 1,9$ дітей.

Прискорення ШОЕ відзначалося у $42,8\% \pm 5,6$ дітей при ВЕБ-інфекції. Значення даного показника були різноманітними і коливалися від 3 до 38 мм / год, у середньому становили $14,35 \pm 8,9$ мм / год.

Характерними особливостями мононуклеозу ЦМВ-етіології в загальному аналізі крові можна назвати лейкоцитоз з підвищенням лейкоцитів у середньому до $19,9 \pm 9,5 \times 10^9$ г/л у $73,68\% \pm 10,1$ дітей. Зсув формули вліво, при цьому, спостерігався у третини хворих, а нейтропенія більше ніж у половини ($52,63\% \pm 11,4$ дітей). Лімфоцитоз в середньому становив $67,25 \pm 4,9\%$ і виявлявся у $52,6\% \pm 11,45$ хворих. Анемією легкого ступеня супроводжувався перебіг ІМ у $26,3\% \pm 10,1$ дітей. Прискорення ШОЕ зустрічалось у $37,5\% \pm 11,1$, і в середньому становило $16,0 \pm 10,3$ мм / ч.

Звертала на себе увагу висока частота зустрічаємості атипичних мононуклеарів у периферичній крові у хворих ЦМВ мононуклеозом ($62,5\% \pm 11,1$), їх кількість коливалася в широких межах від 3 до 32%, і в переважній більшості (80% випадків) перевищувало 10%.

Інфекційний мононуклеоз, обумовлений поєднаним інфікуванням ВЕБ і ЦМВ інфекціями, характеризується, так само як і при моноінфекції, лейкоцитозом більш ніж у половини хворих ($57,5\% \pm 5,01$). Зсув формули вліво зустрічався частіше ніж при ІМ ЦМВ-етіології (спостерігався у $35,0\% \pm 4,45$ дітей), але не рідше ніж при ВЕБ-інфекції. Більш характерною ознакою при мікст-інфекції можна назвати нейтропенію, яка виявлялась у $57,5\% \pm 5,01$ дітей. В той же час як при ЦМВ-мононуклеозі, так і при ВЕБ-інфекції, більш характерний нейтрофіліоз із зсувом формули вліво.

Лімфоцитоз, при мікст-інфекції, зустрічається більш ніж у половини дітей ($54,6\% \pm 5,05$), що частіше ніж при ЦМВ-інфекції, але рідше в порівнянні з ВЕБ. Кількість лімфоцитів коливалась від 23 до 79%, і в середньому становило $58,6 \pm 6,6\%$. Моноцитоз спостерігався в $15,4\% \pm 3,67$ випадків і зникав протягом тижня.

Для мікст-інфекції були характерні і специфічні зміни «червоної» крові. Так, еритроцитоз відзначався у $7,5\% \pm 2,67$ хворих, підвищення гемоглобіну (в середньому до $147,4 \pm 3,2$ г / л) - у $15,0\% \pm 3,6$. Гіпохромна анемія переважно легкого ступеня виявлялась у $19,58\% \pm 4,02$ дітей.

Прискорення ШОЕ відзначалося у $45,3\% \pm 5,05$ дітей з мікст-інфекцією, що спостерігається частіше ніж при моноінфекції ВЕБ і ЦМВ. Значення даного показника були різноманітними і коливалися від 1 до 35 мм / год, у середньому становлячи $12,68 \pm 9,5$ мм / год.

Атипові мононуклеари були виявлені у $48,45\% \pm 5,07$ дітей, їх кількість становила від 3 до 49% (в середньому $19,6\% \pm 12,3$). Більш ніж у половини з них (в 65,2% випадків) кількість атипових мононуклеарів було вище 10%.

Таким чином частота зустрічаємості більшості показників лабораторного дослідження периферичної крові при мікст-інфекції характеризується проміжними значеннями в порівнянні з моноінфекцією ІМ ВЕБ- і ЦМВ-етіології.

РОЗДІЛ 4

УЗАГАЛЬНЕННЯ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

На інфекційний мононуклеоз хворіють дорослі та діти різного віку, однак частіше захворювання зустрічалось в групі дітей молодшого та дошкільного віку (172 дитини $81,64\% \pm 2,69$). В край рідко ІМ реєструється у дітей першого року життя, це обумовлено ізолюваністю дітей цієї вікової групи від дитячих колективів та наявністю циркулюючих захисних материнських ІgG до збудників захворювання.

Етіологічний фактор хвороби вдалось встановити у $93,7\%$ дітей, у яких було діагностовано ІМ. За даними різних авторів, від 54 до 86% випадків інфекційного мононуклеозу обумовлені вірусами Епштейна-Барра, етіологічними чинниками решти випадків можуть бути інші представники групи герпесвірусів та їх асоціації. Результатом нашого дослідження було встановлено, що ІМ ВЕБ етіології виявляється у 78 дітей ($40,2\% \pm 3,52$), ЦМВ – у 19 ($9,79\% \pm 2,13$), а мікст-інфекція – у 97 ($50\% \pm 3,58$) хворих. Таким чином, в одеському регіоні у дітей в етіології інфекційного мононуклеозу превалює мікст-інфекція (ВЕБ+ЦМВ) – близько половини випадків, в той час як ізолюваний ВЕБ-мононуклеоз зустрічається дещо рідше ($40,2\%$).

При вивченні гендерних відмінностей інфекційного мононуклеозу було встановлено, що хворіють як хлопчики так і дівчата. Проте, данні нашого дослідження виявили, що кількість хлопчиків переважає кількість дівчат на 15-16% не залежно від етіологічного чинника захворювання.

При вивченні циркуляції збудників інфекційного мононуклеозу було виявлено, що випадки захворювання реєструються протягом всього року, так спостерігались коливання захворюваності від $2,29\%$ до $8,39\%$ в літній періоді, та від $9,5\%$ до $16,43\%$ в осінньо-зимовий період. Таким чином можна говорити, що для інфекційного мононуклеозу в Одеській області більш притаманна осінньо-зимова сезонність захворювання.

У $79,9\% \pm 2,87$ хворих клінічна картина ІМ характеризувалась гострим початком, лихоманкою, інтоксикацією, та виникненням основних симптомів інфекційного мононуклеозу. А у $20,1\% \pm 2,87$ випадків мав місце поступовий початок захворювання з продромальними симптомами у вигляді млявості, зниження апетиту, субфебрилітет, незначне збільшення регіонарних лімфатичних вузлів).

При оцінці ступеню важкості захворювання було встановлено, що в більшості випадків загальна важкість хвороби була розцінена як середньоважка $78,9\% \pm 2,9$.

Клінічна картина у більшості дітей з ІМ зберігала свої типові симптоми. Так лихоманка зустрічалась у більшості дітей не залежно від етіології збудника.

Збільшення лімфатичних вузлів виявлялося у 100% хворих. Системний характер, у вигляді полілімфаденопатії, спостерігався у $28,35\%$ дітей, та був більш характерним для ВЕБ та мікст-інфекції ($25,6\% \pm 4,94$ та $32,9 \pm 4,77$ відповідно).

Збільшення печінки та селезінки є однією з характерних ознак інфекційного мононуклеозу, та спостерігалось у $96,3\%$ хворих дітей в гострому періоді захворювання. Проте, для ІМ ЦМВ етіології, збільшення печінки супроводжувало перебіг захворювання лише у $57\%,9 \pm 11,3$ ($p < 0,05$) хворих, водночас при ВЕБ і мікст-інфекції, частота гепатомегалії була статистично достовірно вищою і становила $88,5\% \pm 4,08$ та $84,5\% \pm 2,62$ відповідно. Спленомегалія клінічно виявлена у $60,82\% \pm 3,5$ дітей з ІМ. Також було встановлено, що при ЦМВ-інфекції частота спленомегалії була нижчою ніж при ВЕБ або мікст-інфекції, та супроводжувала перебіг у $47,4\% \pm 11,4$ дітей.

Висип спостерігався приблизно з однаковою частотою при ВЕБ та мікст-інфекції ($8,975\% \pm 3,23$ та $10,3\% \pm 3,08$ відповідно). Водночас, у дітей з ЦМВ інфекцією не спостерігалось екзантеми.

При оцінці гемограми дітей з ІМ звертало на себе увагу, що при інфекційному мононуклеозі ВЕБ етіології частіше ніж при мікст-інфекції зустрічався еритроцитоз (відзначався у 20,0% хворих), що може бути пов'язане зі згущенням крові на тлі тривалої і вираженої інтоксикації. Проте перебіг ЦМВ-мононуклеозу, у групі досліджуваних дітей, не супроводжувався збільшенням кількості еритроцитів периферичної крові.

При оцінці даних загальноклінічних лабораторних досліджень білої крові, було встановлено, що лейкоцитозом супроводжується перебіг інфекційного мононуклеозу ВЕБ, ЦМВ та мікст етіології. Виявлено, що лейкоцитоз зустрічається більш ніж у половини дітей $51,5\% \pm 3,58$ з ІМ, в той же час лейкопенія спостерігалась у $3,6\% \pm 1,33$ дітей. Коливання кількості лейкоцитів спостерігалось в широких межах, від 2×10^9 г/л до $38,7 \times 10^9$ г/л, та в середньому становило $12,9 \pm 6,7 \times 10^9$ г/л.

Водночас, при мононуклеозі ВЕБ-етіології лейкоцитоз відзначався лише у $39,74\% \pm 5,54$ хворих, а випадки лейкопенії, взагалі не відзначались. Кількість лейкоцитів коливалася в широких межах - від $4,7 \times 10^9$ г/л до $29,0 \times 10^9$ г/л (в середньому становило $12,2 \pm 6,2 \times 10^9$ г/л). В той же час, при мононуклеозі ЦМВ-етіології в загальному аналізі крові лейкоцитоз у 73,68% дітей, з підвищенням лейкоцитів у середньому до $19,9 \pm 9,5 \times 10^9$ г/л, можна назвати характерною особливістю захворювання.

Також було виявлено, що атипові мононуклеари дещо частіше зустрічаються при ЦМВ-мононуклеозі (63,15%) на відміну від ВЕБ та мікст-інфекції (24,35% та 48,45% відповідно).

Загалом, частота більшості показників лабораторного дослідження периферичної крові при мікст-інфекції характеризується проміжними значеннями в порівнянні з моноінфекцією ІМ ЕБВ- і ЦМВ-етіології.

Найбільш характерною ознакою при мікст-інфекції можна назвати нейтропенію, яка виявлялася у 57,5% дітей. У той час як при ЦМВ-мононуклеозі, так і ЕБВ-інфекції, більш характерним був нейтрофіліоз із зсувом формули вліво.

Тромбоцитопенія достовірно частіше супроводжувала перебіг ІМ ВЕБ етіології (11,53%) ніж при ЦМВ та мікст-інфекції (5,26% та 6,18% відповідно).

ВИСНОВОК

Дослідження присвячене актуальній проблемі сучасної педіатрії а саме виявленню особливостей епідеміологічного процесу та клінічного перебігу ІМ в залежності від етіології збудника у дітей віком до 14 років, госпіталізованих в інфекційну лікарню.

1. Випадки ІМ реєструються протягом року: від 2,29% до 8,39% в літній період, з підвищенням захворюваності в осінньо-зимовий період (9,5% – 16,43%).
2. Найбільш часто на ІМ хворіють діти перших 7-ми років життя (81,64%±2,69). Проте, частка дітей першого року життя становила 1,43%±0,83. Встановлено, хлопчики в 1,5 рази хворіють частіше за дівчат (60,86%±3,41 та 39,74%±3,41 відповідно, $p<0,05$).
3. У більшості випадків (50%±3,58) хвороба була викликана мікст-інфекцією (ВЕБ+ЦМВ), у 40,2%±3,52 – вірусом Епштейна-Барр, у 9,79%±2,13 – цитомегаловірусом.
4. Порівняння клініки ІМ, викликаного різними збудниками, показало збереження типових симптомів захворювання у 79,9%±2,87 хворих які мали гострий початок, лихоманку, інтоксикацію, тонзиліт, лімфаденопатію, гепатоспленомегалію. Висип зустрічався у 8,76%±2,02, $p<0,05$. Генералізована лімфаденопатія та гепатомегалія достовірно рідше зустрічались при ЦМВ-мононуклеозі (15,8%±8,36 та 57,9%±11,3 відповідно, $p<0,05$). ІМ ЦМВ-етіології не супроводжувався виникненням екзантеми.
5. При порівнянні гемограми дітей з ІМ було встановлено, що для ЦМВ мононуклеозу переважно є характерним лейкоцитоз з нейтропенією та лімфоцитозом, при наявності атипівих мононуклеарів та анемією легкого ступеню. В той же час, для ВЕБ більш характерним є нейтрофіліоз з паличкоядерним зсувом формули вліво (39,74%±5,54),

моноцитозом, еритроцитозом ($20,51\% \pm 4,57$ дітей, при $p < 0,05$) і тромбоцитопенією ($11,53\% \pm 3,61$, при $p < 0,05$). Для мікст-інфекції характерним є лейкоцитоз з нейтропенією, лімфоцитозом ($54,6\% \pm 5,05$), наявністю атипових мононуклеарів та прискорення ШОЕ.

СПИСОК ОПРАЦЬОВАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Клинико-лабораторная характеристика персистирующих форм герпес-вирусной инфекции у детей [Электронный ресурс] / З.И. Пирогова, Ф.Н. Рябчук // Лечащий врач. – 2011. – №8. – Режим доступа: <http://www.lvrach.ru/2011/08/15435263>
2. Лаврентьева И. Н. Особенности диагностики и течения герпетических инфекций, вызванных вирусами Эпштейна-Барр и герпеса человека 6 типа при нейтропениях у детей раннего возраста / И. Н. Лаврентьева, Н. И. Финогенова, Е. А. Мамедова и др. // Детские инфекции. – 2011. – №3. – С. 11-14
3. Панченко Л.О., Торяник І.І. Попова Н.Г. Сучасні клініко-вірусологічні аспекти герпесвірусної інфекції // Інфекційні хвороби. - 2005. - №4. - С. 96-99.
4. Куксова Т. К. Семейство герпес-вирусов на современном этапе [Электронный ресурс] / Т. К. Куксова, Е. Г. Белова // Лечащий врач. – 2004. – №5. Режим доступа: <http://www.lvrach.ru/2004/05/4531295>
5. Касымова Е. Б. Инфекционный мононуклеоз у детей, ассоциированный с вирусами герпеса 4-го и 5-го типов / под. ред. Е. Б. Касымова, О. А. Башкина, Х. М. Галимзянов, С. Ж. Неталиева // Инфекционные болезни. -2012.-№3.-с.44
6. Виговська О. В. Клініко-біохімічні особливості ураження печінки у дітей з Епштейна – Барр вірусною інфекцією / О. В. Виговська, В. О. Шадрін, С. О. Крамарьов // Современная педиатрия. – 2014. – № 5 – С. 149-151
7. Крамарьов С. А. Лечение инфекционного мононуклеоза у детей / С. А. крамарьов, О. В. Выговская, Н. Н. Тарадий, А. И. Гриневич // Современная педиатрия. – 2014. – №4. – С. 55-62

8. Леженко Г.О. Інфекційний мононуклеоз у дітей: клініко – імунологічна характеристика //Г.О. Леженко, О.В. Усачова, Є.А. Сіліна, Т.М. Пахольчук // Актуальная инфектология, - 2013. - №1(1). – С. 56-60
9. Пікуль К. В. Особливості перебігу інфекційного мононуклеозу у дітей / К. В. Пікуль, В. І. Ільченко, Н. М. Сосновська та інш. // світ медицини та біології. – 2011. – №4. – С. 137-142
10. Климова Р.Р. Сравнительный анализ частоты встречаемости маркеров герпесвирусных инфекций в клинических материалах у детей с различными инфекционными патологиями / Р. Р. Климова, И. А. Сотников, Е. В. Чичев, Н. Ю. Егорова и др. // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2014. – №4. – С. 33-38.
11. Кульмінська І.Ю. Особливості клінічного перебігу інфекційного мононуклеозу у дітей на сучасному етапі / І.Ю. Кульмінська // Врачебная практика. – 2006. - № 5. – С. 36 – 38
12. Уразова О.И. Особенности поверхностной архитектоники мононуклеаров крови при инфекционном мононуклеозе у детей /О.И. Уразова, В.В. Новицкий, А.П. Помагаева // Гематология и трансфузиология. – 2005. – т. 50. – № 5. – С. 17 – 22
13. Крамарь Л.В., Карпухина О.А. Оценка показателей общего анализа крови у детей при инфекционном мононуклеозе различной этиологии [Электронный ресурс] // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 6. – Режим доступа: www.science-education.ru/106-7904
14. Кіщук В. В. Етіологічна структура тонзилофарингіту у дітей, хворих на інфекційний мононуклеоз / В. В. Кіщук, В. П. Ковальчук, І. І. Незгода, С. В. Бобрук // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – 2013. – №2. – С. 31-35
15. Di Lernia V, Mansouri Y. Epstein-Barr virus and skin manifestations in childhood / Int J Dermatol. – 2013. – Oct;52(10):1177-84. doi: 10.1111/j.1365-4632.2012.05855.x. Review.

16. Харченко Ю. П. Оптимизация терапии герпесвирусной инфекции у детей [Электронный ресурс]/ Харченко Ю.П., Подгорная Т.Г., Кирпичева Н.Б., Домбровская Н.В., Шаповалов А.Г. //Здоровье ребенка. – 2012. – №3. – Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/28101>
17. A Diagnostic Blind Spot: Acute Infectious Mononucleosis or Acute Retroviral Syndrome // Nitipong Permpalung, MD Patompong Ungprasert, MD Daych Chongnarungsin, MD Amara Okoli, MB, BS, MPH Charles L. Hyman, MD / The American Journal of Medicine, Vol 126, No 9, September 2013. p. e5-e6.
18. Marina Llopis, Nuria Yague. Infectious Mononucleosis as a Cause of Severe Pseudothrombocytopenia/ Marina Llopis, Nuria Yague, Inmaculada Poquet, Carlos Tornero // J Med Cases. 2014;5(6):355-356 doi: <http://dx.doi.org/10.14740/jmc1826e>
19. Крамарев С.О. Клінічні прояви Епштейн-Барр вірусної інфекції у дітей //С.О. Крамарев, О.В. Виговська // Сучасні інфекції, - 2008. - №4. – С.63-70
20. Инфекционные болезни у детей: учебное пособие / Э.Н.Симованьян и др.; под ред. Симованьян Э.Н. - Изд. 2-е, доп. и перераб. - Ростов-на-Дону: Феникс, 2011. С.630
21. Стил Э., Линдли Р., Бландэн Р. Что, если Ламарк прав? Иммуногенетика и эволюция. — М.: Мир, 2002. — 237 с
22. Виговська О. В. Клініко-біохімічні особливості ураження печінки у дітей з Епштейна-Барр вірусною інфекцією / О.В. Виговська, В.О. Шадрін, С.О. Крамарьов //Современная педиатрия. – 2014. – №5. – С. 149-151
23. Юлиш Е.И., Волосовец А.П. Врожденные и приобретенные TORCH-инфекции у детей. – Донецк: Регина, 2005. – 216 с.
24. Малашенкова И.К., Дидковский Н.А., Сарсания Ж.Ш. и др. Клинические формы хронической Эпштейн-Барр-вирусной инфекции: вопросы диагностики и лечения // Лечащий врач. – 2003. - №9. – С. 32-28
25. Дрыганова М. Б. Характеристика острого периода инфекционного мононуклеоза Эпштейна-Барр-вирусной этиологии у детей в

зависимости от индивидуальной клеточной чувствительности к интерферону α -2 / М. Б. Дрыганова, Г. П. Мартынова, Л. М. Куртасова // Детские инфекции. – 2011. – №3. – С. 15-17

26. Характеристика острого периода инфекционного мононуклеоза Эпштейна-Барр-вирусной этиологии у детей в зависимости от индивидуальной чувствительности к интерферону α -2 / М.Б. Дрыганова, Г.П. Мартынова, Л.М. Куртасова // Детские инфекции. – 2011. – №3. – С. 15-17

27. Юлиш Е.И. Атеросклероз и герпесвирусные инфекции. История одной гипотезы / Е.И. Юлиш // Здоровье ребенка. — 2012. — № 5. — С. 103-108.

28. Харченко Ю.П., Михайлова А.М., Юрченко І.В. Інфекційний мононуклеоз у дітей. – Одеса: Одес. держ. мед. Ун-т, 2005. – 112 с. – Рос. Мова

29. Блохина Е.Б. Роль латентной инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр, в развитии лимфопролиферативных заболеваний // Вопросы гематологии / онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2003. – Т.2. - №3. – С. 65-70

30. Клінічні особливості і диференційний підхід до лікування інфекційного мононуклеозу в дітей півдня України // Ю. П. Харченко, Г. О. Проскуріна // Одеський медичний журнал. – 2006. – № 1 (93). – С. 60-63.

31. Характеристика нейтрофильных гранулоцитов при Эпштейна-Барр вирусном мононуклеозе / Л.Ю. Барычева, М.В. Голубева, А.В. Волкова // Детские инфекции. – 2012. – №4. – С. 29-32

32. Ходак Л.А. Синтропия при ВЭБ-инфекции у детей / Л.А. Ходак, В.И. Браилко // Здоровье ребенка. – 2015. – №4. – С. 105-107

33. Эпштейна-Барра вирусная инфекция у детей: современные подходы к диагностике и лечению [Электронный ресурс] / Э. Н. Симованьян, В. Б. Денисенко, Л. Ф. Бовтало, А. В. Григорян // Лечащий врач. – 2007. – №7. – Режим доступа: <http://www.lvrach.ru/2007/07/4535466>

34. Дуда О.К. Гостра EBV-інфекція у дорослих / О.К. Дуда, Р.О. Колесник // Актуальна інфектологія. — 2014. — № 4. — С. 15-21.
35. Ahmed A (2014) Immunopathology of CMV Co-Infection: Review. *MOJ Immunol* 1(3): 00017. DOI: 10.15406/moji.2014.01.00017
36. Britt W (2008) Manifestations of human cytomegalovirus infection: proposed mechanisms of acute and chronic disease. *Curr Top Microbiol Immunol* 325: 417-470.
37. Powers C, Fruh K (2008) Rhesus CMV: an emerging animal model for human CMV. *Med Microbiol Immunol* 197(2): 109-115.
38. Цитомегаловирусна інфекція. Етіологія, епідеміологія, патогенез, клініка, лабораторна діагностика, лікування, профілактика /С.Г. Марданлы, Г.И. Кирпичникова, В.А. Неверов. — Електрогорск: ЗАО «ЭКОлаб», 2011. — 32 с.
39. Учайкин В. Ф. Руководство по инфекционным болезням у детей. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. – 824 с.
40. Smith W, Tomasec P, Aicheler R, Loewendorf A, Nemcovicova I, et al. (2013) Human cytomegalovirus glycoprotein UL141 targets the TRAIL death receptors to thwart host innate antiviral defenses. *Cell Host Microbe* 13(3): 324-335.
41. Rowshani AT, Bemelman FJ, van Leeuwen EM, van Lier RA, ten Berge IJ (2005) Clinical and immunologic aspects of CMV infection in solid organ transplant recipients. *Transplantation* 79(4): 381-386.
42. 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.
43. Лындин А. А. Герпесвирусная инфекция и ее роль в поражении почек // Рос. вест. перинат. и педиатрии. 2010. № 6. С. 69–75.
44. Особенности течения герпесвирусных инфекций у детей / Т. И. Долгих, Е. Ю. Минакова // Детские инфекции – 2012. – №3. – С. 56-58

45. Noriega VM, Haye KK, Kraus TA, Kowalsky SR, Ge Y, et al. (2014) Human cytomegalovirus modulates monocyte-mediated innate immune responses during short-term experimental latency in vitro. *J Virol* 88(16): 9391-9405.
46. Mocarski ES, Shenk T, Pass RF (2007) Cytomegaloviruses. In: KnipeDM, Howley PM, Griffin DE, Lamb RA, Martin MA, et al. (Eds.), *Fields virology* (5th edn), Lippincott Williams and Wilkins, USA, 2: pp. 2701-2773.
47. Cohen JI (2000) Epstein-Barr virus infection. *N Engl J Med* 343(7): 481-492.
48. Soderberg-Naucler C, Nelson JY (1999) Human cytomegalovirus latency and reactivation - a delicate balance between the virus and its host's immune system. *Intervirology* 42(5-6): 314-321.
49. Alvarez-Lafuente R, Aguilera B, Suarez-Mier MA, Morentin B, Vallejo G, et al. (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 Sci Int* 178(2-3): 106-111.
50. 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 J* 7: 247.
51. Nilsson C, Linde A, Montgomery SM, Gustafsson L, Nasman P, et al. (2005) Does early EBV infection protect against IgE sensitization? *J Allergy Clin Immunol* 116(2): 438-444.
52. Возможности современной диагностики герпесвирусных инфекций у детей / А. Г. Боковой, И. В. Ковалев, Л. Ф. Маккавеева и др. // *Детские инфекции* – 2013. – №2. – С. 8-11
53. Курмаева Д. Ю. Клиническая характеристика инфекционного мононуклеоза и сравнительный анализ эффективности лечения противовирусными препаратами [Текст]: автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.01.09/ Куриаева Джамиля Юсупова; Пензинский институт усовершенствования врачей. – М., 2013. – 23с.

54. Sumaya C. V., Jenson H. B. / In: Manual of Clinical Lab. Immunology. Ed. Rose Nr, Masario E. C. et al. – Chapter, 1992. – V. 85. – P. 568-575.

55. Кравченко Л. В. Состояние иммунной системы у детей первых трех месяцев жизни с герпесвирусной инфекцией // Педиатрия. – 2008. – Т. 87 №1. – С. 52-58

56. Christopher Hurt, MD, Dominick Tammaro, MD. (2007) Diagnostic Evaluation of Mononucleosis-Like Illnesses. The American journal of medicine. Volume 120, Issue 10, Pages 911.e1–911.e8