

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ ТА НАУКИ УКРАЇНИ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МЕДИЧНИЙ ІНСТИТУТ

Абдуллаєва Наргіз Фархад кизи

УДК 616.98-039.1:578.825:616.428-07-08-053.2(043.3)

**Клініко-епідеміологічні особливості перебігу
інфекційного мононуклеозу в дітей**

14.01.10 – педіатрія

Робота на здобуття кваліфікаційного ступеня магістра

Науковий керівник:

Бинда Тетяна Парфеніївна
кандидат медичних наук, доцент,
кафедри педіатрії післядипломної
освіти з курсами пропедевтики
педіатрії і дитячих інфекцій

Суми-2016

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	3
ВСТУП.....	4
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	9
1.1. Сучасні уявлення про інфекційний мононуклеоз.....	9
1.2. Стан імунної системи та противірусна і імунокорегуюча терапія при інфекційному мононуклеозі в дітей.....	19
РОЗДІЛ 2. ОБ'ЄКТ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	29
2.1. Загальна характеристика обстежених дітей.....	29
2.2. Методи дослідження.....	30
РОЗДІЛ 3. КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ІНФЕКЦІЙНОГО МОНОНУКЛЕОЗУ В ДІТЕЙ НА СУЧАСНОМУ ЕТАПІ.....	31
РОЗДІЛ 4. АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	49
ВИСНОВКИ.....	57
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	59
СПИСОК ДРУКОВАНИХ РОБІТ.....	60
СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ.....	61

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АлАТ – аланінамінотрансфераза
АсАТ – аспартатамінотрансфераза
АТМ – атипіві монопуклеари
ВЕБ – вірус Епштейна-Барр
ВІЛ – вірус імунодефіциту людин
ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я
ГВ – герпесвірус
ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота
ЕБВІ – Епштейна-Барр вірусна інфекція
ЕКГ – електрокардіографія
ІМ – інфекційний монопуклеоз
ІФА – імуноферментний аналіз
ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція
СМДКЛ – Сумська міська дитяча клінічна лікарня
ЦНС – центральна нервова система
ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів

ВСТУП

Актуальність проблеми.

Останніми роками герпетична інфекція привертає увагу дослідників усього світу. Серед них маловивченим залишається вірус Епштейна-Барр (ВЕБ), що спричиняє інфекційний мононуклеоз (ІМ) [4, 13, 17, 34, 75, 102]. Природна сприйнятливість людини до вірусу Епштейна-Барр (ВЕБ) висока (вірус уражає 80–100 % населення планети), причому перше інфікування відбувається у ранньому дитячому віці (90–95 %). Захворюваність на гостру форму ЕБВІ в різних регіонах світу коливається від 40 до 80 випадків на 100 тис. населення [73, 100]. Збільшення кількості хворих на ІМ на даний час в усьому світі пов'язано з поліпшенням якості діагностики, зростанням числа пацієнтів, високим рівнем знань лікарів у питанні діагностики цього захворювання [110].

Щороку вірусом Епштейна-Барр інфікується від 16 до 800 осіб на 100 тисяч населення, понад 50 % дітей перших 10 років життя [58, 108]. Рівень інфікованості дорослого населення України – майже 100 %, а дитячого – більше ніж 50 % [15].

На думку ВООЗ, на даний час мова йде про пандемію : від 65 % до 90% дорослого та дитячого населення планети інфіковано герпесвірусами, причому у 50% із них відзначають рецидивуючий перебіг захворювання [6, 13, 73, 77]. У дітей частіше виникає первинна інфекція, яка перебігає у формі мононуклеозу або мало- та безсимптомно [15, 92, 114, 132, 141]. Останніми роками відбувається збільшення кількості атипових форм клінічного перебігу ІМ [16].

Ураження багатьох органів і систем, неодночасна і в різній послідовності поява основних симптомів, а також різний ступінь їх прояву в динаміці хвороби може призводити до діагностичних помилок на догоспітальному етапі [98]. Інфекційний мононуклеоз може призводити до розвитку загрозливих ускладнень (полінейропатія, тромбоцитопатія,

міокардит), а у дітей з імунодефіцитом – до генералізації процесу. Небезпечні наслідки хвороби у вигляді лімфопроліферативних захворювань (лімфома, лейкоплакія, лімфогранулематоз) та автоімунні стани (системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит) спонукають учених до вивчення цієї інфекційної хвороби [114, 119, 132].

Сучасні дослідження показують, що перенесена в анамнезі ВЕБ-інфекція є одним із факторів ризику порушення імунологічної реактивності та переходу дитини в групу часто хворіючих дітей [14]. Після перенесеної інфекції нове покоління В-клітин містить декілька генокопій ВЕБ у латентній формі, у результаті чого вірус може тривало персистувати в організмі, викликаючи імунодефіцитний стан і підвищувати ризик розвитку онкогематологічних захворювань [110, 121]. На сьогодні доведена участь ВЕБ у розвитку лімфоми Беркіта, назофарингеальної карциноми, волосатої лейкоплакії [32].

Отже, на сучасному етапі розвитку медичної науки інфекційний мононуклеоз (ІМ), викликаний вірусом Епштейна-Барр (ВЕБ), залишається важливою проблемою педіатричної практики. Це обумовлено широкою циркуляцією збудника ВЕБ серед населення, тропізмом його до клітин імунної системи, поліморфізмом клінічних симптомів, можливістю розвитку загрозливих ускладнень та генералізації процесу в дітей з імунодефіцитом, небезпечними наслідками хвороби у вигляді лімфопроліферативних захворювань та автоімунних станів, а також відсутністю препаратів етіотропної терапії та профілактики. Крім того, зважаючи, що це захворювання частіше виникає в дитячому віці, актуальним залишається поглиблене вивчення перебігу інфекційного мононуклеозу в дітей різних вікових категорій, так як це питання рідко стає предметом дослідження.

Мета дослідження – визначити особливості перебігу гострого інфекційного мононуклеозу Епштейна-Барр вірусної етіології у дітей різного віку на підставі вивчення динаміки клініко-лабораторних показників.

Задачі роботи:

1. Вивчити клініко-епідеміологічні особливості перебігу гострої Епштейна-Барр вірусної інфекції у дітей на сучасному етапі.
2. Встановити гендерні та вікові особливості клінічного перебігу інфекційного мононуклеозу в дітей.
3. Оцінити показники клінічного аналізу крові у дітей різного віку на сучасному етапі.

Об'єкт дослідження

Гостра Епштейна-Барр вірусна інфекція.

Предмет дослідження – клініко-епідеміологічні особливості та лабораторні зміни при інфекційному мононуклеозі в дітей.

Методи дослідження.

1. Клінічні методи дослідження.
2. Лабораторні методи дослідження (клінічний аналіз крові, біохімічний аналіз крові на печінкові проби).
3. Аналітико-статистичні методи дослідження.

Наукова новизна роботи.

Розширені уявлення про клініко-епідеміологічні особливості перебігу гострої Епштейна-Барр вірусної інфекції у дітей на сучасному етапі. Встановлені вікові особливості епідеміології, клінічного перебігу ІМ, викликаного Епштейна-Барр вірусом, у дітей. При цьому у більшості (94,3 %) госпіталізованих хворих діагностована середньотяжка форма хвороби, тоді як тяжка форма тільки у 5,7 % дітей. Уточнені лабораторні показники, що характерні для гострого інфекційного мононуклеозу ЕБВ етіології у дітей у віці від 1 місяця до 18 років. Встановлено що зміни лабораторних показників (лімфоцитоз, атипові мононуклеари) найбільш характерні для підлітків.

Практичне значення одержаних результатів. Отримані дані можуть бути використані в роботі лікарів-педіатрів, дитячих інфекціоністів та сімейних лікарів. Виявлені клініко-епідеміологічні та лабораторні особливості перебігу гострої ЕБВ інфекції у дітей дозволять оптимізувати

діагностику захворювання та будуть сприяти покращанню медичного забезпечення дітей з ІМ і підвищенню їх якості життя.

Особистий внесок здобувача. Робота виконана на кафедрі педіатрії післядипломної освіти з курсами пропедевтики педіатрії і дитячих інфекцій, та КУ «СМДКЛ Св. Зінаїди». Основний об'єм досліджень виконано особисто автором, у тому числі:

1. Проаналізована та систематизована сучасна наукова література з даної проблеми.
2. Визначені мета, задачі та об'єм досліджень.
3. Підчас курації дітей з інфекційним мононуклеозом вивчені клініко-епідеміологічні особливості перебігу цієї патології.
4. Проведений забір сироватки крові та слини в дітей з інфекційним мононуклеозом для дослідження у цих біологічних середовищах ДНК вірусу та специфічних антитіл – IgM до капсидного антигену, IgG – до ядерного антигену Епштейна-Барр вірусу методом імуноферментного аналізу.
5. Проведена статистична обробка, інтерпретація, узагальнення і викладення результатів дослідження.
6. Сформульовані висновки та практичні рекомендації.

Апробація результатів дослідження. Матеріали магістерської роботи обговорювались на засіданнях III Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених «Актуальні питання теоретичної та практичної медицини» (Суми, 2015), 69 наукової конференції студентів-медиків з міжнародною участю «Вопросы современной медицинской науки» (Самарканд, 2015), III Міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих учених «Пріоритети та перспективи молодіжної науки» (м. Чернівці, 2016), IV Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених «Актуальні питання теоретичної та практичної медицини» (Суми, 2016), Всеукраїнської науково-практичної конференції «Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти» (Суми, 2016).

Обсяг і структура роботи.

Робота викладена на 77 сторінках друкованого тексту, складається зі вступу, огляду літератури, клінічної характеристики обстежених дітей та опису матеріалів і методів дослідження, розділу власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, списку друкованих робіт, списку літератури (142 літературних джерела, викладених на 16 сторінках).

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Сучасні уявлення про інфекційний мононуклеоз

Актуальність проблеми інфекційного мононуклеозу обумовлена загальною інфікованістю ВЕБ, зростанням захворюваності (в Україні за останні 5 років у 6 разів), великою варіабельністю клінічного перебігу хвороби, поліорганністю ураження, складністю специфічної діагностики, здатністю уражати імунну систему та можливістю формування хронічного перебігу імунодефіцитного стану з довічною персистенцією в організмі людини. Обов'язкова реєстрація випадків указаної хвороби в Росії введена з 1990 р., а в Україні – з 1992 р. [28, 54, 68, 79, 128]. ІМ є найбільш характерним типовим проявом герпесвірусних інфекцій [13]. На сьогодні це одна з найпоширеніших і найвідоміших форм первинної вірусної інфекції Епштейна-Барр [4, 17, 34, 52, 75, 102].

Природна сприйнятливість людини до ВЕБ висока (вірус вражає 80–100 % населення планети), причому первинне інфікування ВЕБ у 90–95 % відбувається у ранньому дитячому віці (до трьох років). Захворюваність на гостру форму ЕБВІ в різних регіонах світу коливається від 40 до 80 випадків на 100 тис. населення [73, 100]. Збільшення кількості хворих на ІМ на даний час в усьому світі пов'язано з поліпшенням якості діагностики, зростанням числа пацієнтів, високим рівнем знань лікарів у питанні діагностики цього захворювання [110]. Крім цього, враховуючи невисоку контагіозність збудника, це може бути пов'язано і з активністю збудника [93].

За даними ВООЗ до 90 % дорослого і дитячого населення планети інфіковано герпесвірусами [3, 6, 13, 50]. Щороку вірусом Епштейна-Барр інфікується від 16 до 800 осіб на 100 тисяч населення, понад 50 % дітей перших 10 років життя і 80–90 % дорослих мають специфічні до вірусу антитіла як маркер попереднього інфікування [58, 108]. Рівень інфікованості

дорослого населення України – майже 100 %, а дитячого – більше ніж 50 % [15].

Час, коли вперше інфікується дитина, напряму залежить від соціальних умов. У країнах, які розвиваються, або в соціально-несприятливих родин, інфікування дітей відбувається здебільшого до 3-х років, решта – до повноліття. У розвинутих країнах інфікування ВЕБ може відбуватися пізніше. Джерелом інфікування є секрет із ротоглоки, який виділяється у хворого або вірусоносія. Основним механізмом передачі є повітряно-крапельний. Вірус потрапляє до організму здорової дитини з інфікованою слиною, часто під час поцілунку матір'ю своєї дитини, тому, інколи, ІМ називають «хворобою поцілунків». Нерідко діти можуть заражатися даним вірусом через іграшки, ослинені хворою дитиною або вірусоносієм. Не виключені гемотрансфузійний та статевий шляхи передачі інфекції. У літературі є описані випадки передачі ВЕБ від матері до плоду через плаценту – вертикальний шлях передачі. Останнє не виключає того, що вірус може бути причиною внутрішньоутробних аномалій. Контагіозність при ВЕБ-інфекції помірною, що, ймовірно, пов'язано з низькою концентрацією вірусу в слині. Поширення інфекції також, можливе, і при спільному користуванні посудом і білизною хворими та здоровими людьми. Фактори, що призводять до зниження загального та місцевого імунітету, сприяють активації інфекції [43, 53].

Розвиток епідемічного процесу відбувається в основному за рахунок стертих і атипових форм хвороби (40–45%). Поширенню інфекції у популяції сприяють скупченість. Захворювання частіше зустрічається у вигляді спорадичних випадків серед дітей дошкільного віку, організованих у дитячі колективи.

Для захворювання характерна сезонність зі значним весняним піком і незначним збільшенням числа випадків у жовтні. Характерні епідемічні підйоми кожні 6–7 років [1].

Первинне інфікування вірусами сімейства герпесвірусів у 60–90 % відбувається в ранньому дитячому віці [33]. На інфекційний мононуклеоз переважно хворіють діти: їх частка в сумарній захворюваності досягає 65–80%. Виняток становлять діти перших 6–7 місяців життя, які захищені материнськими антитілами [60]. Деякі автори відзначають, що материнські антитіла, які у більшості випадків зникають у віці 4-х місяців, можуть запобігати розвитку ІМ у ранньому віці. Первинне інфікування може статися у 2–3 місяці з розвитком синдромокомплексу ІМ у дітей у віці 6 місяців [104, 118, 128].

На думку ВООЗ, на даний час мова йде про пандемію : від 65 % до 90% дорослого та дитячого населення планети інфіковано герпесвірусами (ГВ), причому у 50% із них відзначають рецидивуючий перебіг захворювання [7]. Більшість людей інфікуються ще в ранньому дитинстві. Антитіла до ВЕБ виявляють у 15 % дітей до 1-го року, а до трьох років 20–70 % стають його носіями. Доведено, що вік інфікування залежить від соціально-економічних умов, урбанізації, скупченості населення, тощо. У розвинених державах інфікованість дітей спостерігається у більш пізньому віці, а поширеність інфекції нища, ніж у країнах, що розвиваються [43].

Інфекція, викликана ВЕБ, отримала свою назву на честь канадських учених Мішеля Епштейна та Евелін Барр, які в 1964 р. виділили вірус із пухлини (лімфоми) Беркітта і культивували його. Причинний взаємозв'язок ВЕБ та ІМ встановлено у 1964 р., коли серонегативний працівник лабораторії захворів на мононуклеоз та набув ВЕБ антитіла. Уперше описано це захворювання під назвою «ідіопатичне запалення лімфатичних залоз» російським педіатром Н. Ф. Філатовим у 1884 р. Лихоманкою Пфейффера назвали це захворювання на честь німецького педіатра Е. Пфейффера у 1889 р., який описав спалах цієї інфекції. І лише у 1961 р. на Міжнародному з'їзді інфекціоністів захворювання отримало назву «інфекційний мононуклеоз» [43].

Вірус Епштейна-Барр – один із найбільш поширених вірусів людини, відноситься до сімейства герпес-вірусів, підродини – гамма-герпесвірусів (4-й тип), містить ДНК у вигляді подвійної спіралі, характеризується значним тропізмом до В-лімфоцитів, у яких тривало персистує [16, 141]. Зрілий вірус має сферичну форму. Він містить двонитковий ДНК-геном, капсид, протеїн, ліпідну зовнішню оболонку. Усередині капсиду, що має ікосаедральну форму та складається зі 162 капсомерів, міститься двониткова ДНК. Між зовнішньою оболонкою і капсидом знаходиться білковий шар. Ліпопротеїновий шар зовнішньої оболонки вірусу представлений у вигляді шипоподібних виступів. Зовнішня оболонка містить типоспецифічні, а нуклеокапсид вірусу – групоспецифічні білки. Розмір вірусу – 150–200 нм. Це один із великих вірусів [39].

ВЕБ має специфічні антигени: капсидний (VCA), ядерний (NA), ранній (EA), мембранний (MA) [29, 47, 82]. За необхідності встановлення фази захворювання (гостра, латентна та хронічна активна ВЕБ-інфекція) визначають час появи цих антигенів і/або антитіл до них, так як їх біологічна значущість різна. Після первинного інфікування спочатку з'являються антитіла до ранніх антигенів (EA, VCA), потім – до ядерного (NA). Уже в гостру фазу хвороби у пацієнтів реєструються Ig M до раннього та капсидного антигена. Саме ці антитіла є маркерами гострої форми інфекційного мононуклеозу. На другому–третьому тижні хвороби з'являються Ig G до EA та VCA. Тривалість антитіл до антигенів різна. Антитіла класу G до VCA зберігаються упродовж усього життя, а до EA тільки 6 місяців, а потім поступово зникають із крові [21, 22, 53].

Вхідні ворота для ВЕБ – слизова оболонка верхніх дихальних шляхів. Вірус проникає в лімфоїдну тканину, інфікує В-лімфоцити, розвивається поліклональна активація В-лімфоцитів, дисемінація збудника у складі В-лімфоцитів. Синтез антитіл у відповідь на антигенну стимуляцію знижений. У першу чергу ВЕБ уражає лімфоїдні органи (мигдалики, печінку, селезінку). Далі відбувається утворення клону сенсibiliзованих цитотоксичних CD8-

клітин, послідовний синтез антитіл до VCA-, EA- і EBNA-антигенів вірусу. Унаслідок порушення імунної відповіді, функціональної активності факторів уродженої резистентності (нейтрофілів, макрофагів, NK-клітин, системи інтерферону) формується вторинний імунодефіцитний стан [73].

Через специфічні рецептори CD21 вірус здатен інфікувати інші клітини – Т-лімфоцити, натуральні кілери, макрофаги, нейтрофіли [15, 114, 132, 141]. Отже, основною його мішенню є В- та Т-лімфоцити, рідше він уражає епітеліоцити, клітини природних кілерів (NK-клітини), макрофаги, моноцити, нейтрофіли. У цих клітинах вірус розмножується і здатний персистувати впродовж тривалого часу [19, 25]. С. О. Крамарьов і співав. (2014) при вивченні стану імунної системи при ЕБВ інфекції виявили зміни з боку експресії диференційованих маркерів, що характеризують стан Т- и В-клітинного імунітету, які були розцінені авторами як прояви імунної дисфункції за Т-клітинним типом і прояви значної активації противірусного захисту, більше за В-клітинним типом [44]. На думку Т. О. Чеботарьової (2016) вірус спричиняє імуносупресію: знижує кількість лімфоцитів, Т-хелперів, натуральних кілерів, викликає дисбаланс Th1/Th2 [93]. Тривала персистенція вірусу в організмі людини та ураження клітин імунної системи спричиняє розвиток дисбалансу її функціонування, стає чинником імуноопосередкованих хвороб і онкогематологічних захворювань [10, 88, 132]. І, незважаючи на активну участь імунної системи, ВЕБ може зберігатися в організмі після латентного або маніфестного ІМ довічно і захворювання може приймати хронічний рецидивуючий перебіг, а також трансформуватися в імунодефіцитний стан [13, 119]. Сучасні дослідження показують, що перенесена в анамнезі ВЕБ-інфекція є одним із факторів ризику порушення імунологічної реактивності та переходу дитини в групу часто хворіючих дітей [14].

Первинна інфекція, яка частіше виникає в дитячому віці, перебігає або у формі моноклеозу, або мало- та безсимптомно [15, 92, 114, 132, 141]. ЕБВІ у дітей, незалежно від збудника і віку, є синдромокомплексом, що

включає тривалу лихоманку, системну лімфаденопатію, гострий тонзиліт, гострий аденоїдит, гепатомегалію, спленомегалію, характерні гематологічні зміни крові у вигляді лейкоцитозу, лімфоцитозу, моноцитозу, наявності специфічних клітин - атипових мононуклеарів або віроцитів [16, 17, 36, 106]. Проте «клінічні маски» ІМ дуже різноманітні і залежать від віку хворих. У дітей перших 3–4 років життя – це гостре респіраторне захворювання з мононуклеозоподібним синдромом», тоді як у підлітків типова клінічна картина ІМ виникає у 40–45 % хворих. У більшості дітей первинна інфекція характеризується асимптомною сероконверсією або проявляється легкими катаральними симптомами. У 10–20 % вона проходить у вигляді клінічно маніфестного ІМ, після якого надалі в 15–25 % дітей може відзначатися перехід у хронічну форму [1, 43, 45, 134].

Початок захворювання може бути гострим (60–70 %) або поступовим. Незважаючи на гострий початок хвороби, весь клінічний симптомокомплекс, властивий ІМ, зазвичай розвивається не відразу [31, 106].

Температура тіла у хворих ІМ упродовж перших 2–5 днів частіше буває субфебрильною, а у період розпалу піднімається вище 38 °С у 83 % дітей і утримується упродовж перших 2-х тижнів хвороби, іноді – 1 місяць [6, 13, 50, 60].

У половини хворих, поряд із лихоманкою, раннім клінічним проявом захворювання є гострий тонзиліт. У таких дітей первинним діагнозом буває ангіна [57, 104, 124]. У клінічній картині 85 % таких дітей на мигдаликах з'являються різні нашарування. Піднебінні мигдалики набряклі, нальоти можуть бути білувато-жовтуватого або брудно-сірого кольору, легко знімаються, тканина мигдаликів після зняття нальоту зазвичай не кровоточить. Гіперемія ротоглотки помірна, біль у горлі незначний [13, 60]. Тонзиліт може бути катаральним, лакунарним або виразково-некротичним із утворенням фібринозних плівок, що потребує диференціальної діагностики з дифтерією ротоглотки [107, 140]. Нашарування на мигдаликах зберігаються значно довше, ніж при бактеріальній ангіні [125]. У 2/3 дітей, поряд із

виділенням того чи іншого мікроорганізму, відмічається наростання до нього титрів антитіл, що безперечно свідчить про етіологічну роль виділених мікробів [113].

Часте виникнення гострого тонзиліту можна пояснити тропізмом ВЕБ до лімфоїдної тканини, зниженням місцевої імунологічної реактивності мигдаликів, які приймають участь у виробленні антитіл [135].

Часто в перші дні хвороби з'являється утруднене носове дихання і збільшення шийних лімфатичних вузлів [52, 72, 124]. Лімфатичні вузли збільшуються симетрично, вони болючі але рухливі, розміри їх варіюють від дрібної горошини до волоського горіха або курячого яйця [13, 60, 75]. Іноді у вигляді «пакетів», «ланцюжків». Шкірні покриви над ними не змінені. Набряку підшкірної клітковини навколо них немає, але у 23 % дітей виявляється пастозність. У результаті шийної лімфаденопатії може виявлятися лімфостаз, що призводить до одутловатості обличчя, пастозності повік [125]. Найчастіше вражаються задньошийні і потиличні лімфатичні вузли, але зустрічається і генералізоване збільшення [13, 60, 75].

Поступовий початок хвороби зустрічається значно рідше [4, 22, 98]. При цьому впродовж декількох днів (2–5 днів) діти скаржаться на загальне нездужання з наступним підвищенням температури тіла і появою тих або інших характерних для ІМ симптомів [107].

Важливою ознакою ІМ є генералізована лімфаденопатія, особливо у поєднанні з ураженням мигдаликів, розвитком гепатиту [6, 139].

При ІМ можлива висипка на шкірі. Частота екзантеми в дітей складає 13–15 %. Поява висипки у хворих частіше виявляється при застосуванні антибактеріальної терапії (ампіцилін) [130], пеніцилін, азитроміцин [112], що пов'язано зі збільшеним синтезом АТ гетерогенної специфічності в основному ІgM. Причиною появи висипки є адсорбція циркулюючих імунних комплексів, що утворюються, на стінках малих артеріол [117].

На даний час є роботи, в яких показано відсутність зв'язку між прийомом антибіотиків і розвитком висипки у хворих ІМ [57].

Частіше висипка буває ексудативного характеру, рідше – геморагічного, з локалізацією на обличчі, тулубі, кінцівках, включаючи долоні та підошви. Екзантема не має улюбленої локалізації і з'являється на 5–10-й день захворювання, іноді в більш пізні терміни. Тривалість висипки зазвичай складає біля 1 тижня, іноді її терміни є більш короткі. Зворотній розвиток відбувається поступово, можливе лущення. У деяких хворих спостерігаються повторні хвилі появи висипки, які супроводжуються еозинофілією та іншими гематологічними змінами, що не пов'язані з основним захворюванням [57, 117]. Необхідно відмітити, що ІМ не відноситься до обов'язкових екзантемних інфекцій, тому висипка – не постійна ознака [12, 98].

У хворих можуть виявлятися васкуліти, міалгії, а у тяжких випадках – ДВЗ-синдром [12, 98].

При ІМ уражаються майже всі органи. Виділяють вісцеральні форми з ураженням окремих органів (нервові, легеневі, серцеві, шлунково-кишкові, печінкові, ниркові). З боку нервової системи при ІМ трапляються випадки розвитку серозного менінгіту, енцефаліту, поліневриту (синдром Гійєна-Барре), мієліту, невриту черепних нервів, мозочкової атаксії, підгострого склерозувального паненцефаліту, психозу та лімфоми ЦНС.

При ІМ виявляють незначне послаблення серцевих тонів, тахікардію, іноді систолічний шум, які зникають по мірі видужання. На ЕКГ спостерігаються скороминучі зміни, що трактують як «інфекційне серце». У літературі описані випадки міокардитів та перикардитів. Також з ІМ пов'язують розвиток орхіту, простатиту, інтерстиційного нефриту, гломерулонефриту, панкреатиту, артритів [6, 43, 127].

Ураження багатьох органів і систем, неодночасна і в різній послідовності поява основних симптомів, а також різний ступінь їх прояву в динаміці хвороби може призводити до діагностичних помилок на догоспітальному етапі [98]. Останніми роками відбувається збільшення кількості атипових форм клінічного перебігу ІМ [16]. Вирішальне значення у

підтвердженні діагнозу в таких випадках відводиться лабораторній діагностиці. Вірусні антигени можуть бути виявлені в лімфоїдних тканинах, слині, іноді – у периферійній крові, якщо рівень інфікованих клітин білої крові високий. Для цього використовують методи гібридизації ДНК та ПЛР [43, 55]. Типовими гематологічними змінами, важливими для діагностики ІМ, є підвищення мононуклеарних клітин (абсолютного і відносного числа лімфоцитів і моноцитів), поява атипових мононуклеарів (АМ) [31, 63].

Імунологічні дослідження свідчать, що ранні АТМ – це В-лімфоцити, іморталізовані ВЕБ. Морфологічно В-клітини нагадують плазматичні і містять специфічні імуноглобуліни в цитоплазмі. Більшу частину АТМ у пізні терміни клінічних проявів відносять до Т-лімфоцитів. 25% від загального числа Т-лімфоцитів складають CD8 + лімфоцити, 7% – CD4 + лімфоцити і 4% CD16 + лімфоцити (NK-клітини). Вони відповідальні за лізис інфікованих В-лімфоцитів і регулюють поліклональну секрецію імуноглобулінів інфікованими клітинами. АТМ з'являються на 2-му тижні захворювання, зберігаються упродовж 1–2 тижнів, іноді до 4–12 тижнів [22].

Інфекційний мононуклеоз традиційно вважають лімфопроліферативним захворюванням доброякісного характеру, що проходить циклічно. Виділяють гострий перебіг захворювання – до 3-х місяців, затяжний від 3-х до 6-ти місяців, хронічний – більше 6 місяців [110].

Можливі кілька варіантів закінчення гострого інфекційного процесу. Після первинної ВЕБІ спостерігається персистенція ВЕБ в організмі. Вона може клінічно не проявлятися (безсимптомне вірусоносійство або латентна форма ЕБВІ). Проте можлива реактивація ЕБВІ, що призводить до розвитку різних клінічних форм : хронічна рецидивна ЕБВІ, онкологічний лімфопроліферативний процес (лімфома, назофарингеальна карцинома, лейкоплакія язика, лейкоплакія слизових ротової порожнини, рак шлунка, рак кишечника), автоімунні захворювання (системний червоний вовчак, васкуліт, ревматоїдний артрит, синдром Шегрена, неспецифічний виразковий коліт), розрив селезінки [11, 43, 110, 122]. У більшості дітей ІМ проходить

гладко, усі характерні симптоми зникають або зазнають значного зворотного розвитку через 3–4 тижні хвороби, рідше – на 2-му тижні захворювання [4, 31, 60, 75, 104]. Але у деяких хворих можливий розвиток загрозливих ускладнень (міокардит, полінейропатія, тромбоцитопатія), а у імуноскомпрометованих дітей – генералізація процесу, небезпечні наслідки хвороби у вигляді лімфопроліферативних захворювань та автоімунних станів [114, 119, 132].

Клінічні прояви впродовж півроку і більше після попередньої гострої інфекції у вигляді персистуючої або повторної лихоманки, втоми, фарингіту, гепатиту, головного болю, депресії без ознак ревматологічних, онкологічних та інших захворювань розцінюються як хронічний ІМ [1].

На сьогодні встановлена роль ВЕБ у розвитку синдрому хронічної втоми, автоімунних, неврологічних захворювань, злоякісних новоутворень, ВЕБ-асоційованого гемофагоцитарного синдрому; а також є відомості щодо можливої ролі вірусу в патогенезі нефритів [110, 121, 137]. Після перенесеної інфекції нове покоління В-клітин містить декілька генокопій ВЕБ у латентній формі, у результаті чого вірус може тривало персистувати в організмі, викликаючи імунодефіцитний стан і підвищувати ризик розвитку онкогематологічних захворювань [110, 121]. Вченими доведена участь ВЕБ у розвитку лімфоми Беркіта, назофарингеальної карциноми, волосатої лейкоплакії [34].

Отже, широка циркуляція збудника ВЕБ серед населення, тропізм його до клітин імунної системи, поліморфізм клінічних симптомів інфекційного мононуклеозу, можливість розвитку загрозливих ускладнень (міокардит, полінейропатія, тромбоцитопатія) та генералізації процесу в дітей з імунодефіцитом, небезпечні наслідки хвороби у вигляді лімфопроліферативних захворювань та автоімунних станів обумовлюють актуальність проблеми.

1.2. Стан імунної системи та противірусна і імунокорегуюча терапія при інфекційному мононуклеозі в дітей

На сьогодні лікування хворих ВЕБ-інфекцією залишається актуальною проблемою і є дуже складним, тому що використання сучасних противірусних препаратів не призводить до повної елімінації вірусу. Тривала персистенція збудника викликає негативну імунну перебудову: пригнічення реакцій клітинного імунітету, пригнічення факторів неспецифічного захисту організму, що проявляються у зниженні α - і γ -інтерферонпродукуючої здатності лейкоцитів, гіпоглобулінемії, сенсibiliзації до антигенів вірусу [1]. В основі EBV-інфекції лежить імунологічний парадокс: вірус інфікує В-лімфоцити і персистує у клітинах-представниках імунної системи [120, 133].

Клінічні прояви і патогенез інфекції є результатом імунного поєдинку між інфікованими В-лімфоцитами і цитотоксичними лімфоцитами. EBV володіє сильною імуносупресивною дією, викликаючи порушення імунної відповіді [109, 142]. 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 ЕБВ інфекції у хронічну форму є високе вірусне навантаження при гострій інфекції [33, 48]. Отже, зменшення вірусного навантаження в крові шляхом призначення противірусних препаратів може зменшити ймовірність переходу інфекції у хронічну форму, розвитку ЕБВ асоційованої В-клітинної лімфопроліферації в імунокомпроментованих пацієнтів із ІМ [48, 131].

Ще у 2006 р. О. П. Кудін визнав, що покази для імунокорекції та, у разі необхідності, тактика її проведення залишаються маловивченими, а існуючі підходи до терапії носять рекомендаційний характер. Разом із цим наявність вторинного імунодефіцитного стану після ІМ якщо і не вимагає обов'язкового призначення імуновідновної терапії в усіх хворих, проте є підставою для проведення планового контролю за імунологічними

показниками кожні 3 місяці, щонайменше впродовж року. За відсутності нормалізації (або тенденції до нормалізації) показників роботи імунної системи може постати питання про імунокорекцію [49].

Формування імунітету при ЕБВІ є складним і багатокомпонентним процесом, що включає як компенсаторну (відповідь на персистуючий антиген), так і неадекватну регуляцію вірусспецифічної імунної відповіді [92, 116, 123]. В умовах слабого імунологічного контролю не тільки не можлива повна елімінація внутрішньоклітинного розташування вірусу, але і складаються сприятливі умови для поширення вірусу від клітини до клітини по міжклітинним мостикам або екстрацелюлярним шляхам [123, 136]. Вірус здатен інфікувати і тривало персистувати в імунокомпетентних клітинах, унаслідок чого виключається можливість елімінації збудника і повної санації організму, складаються умови для розвитку імунопатологічних реакцій з ураженням різних органів і систем і клінічній маніфестації імунодефіциту [110, 122, 123, 136]. У випадку виходу з під імунного контролю латентно інфікованих В-лімфоцитів відбувається поліклональна проліферація, що призводить до лімфопроліферативних захворювань [111].

Тому лікування ВЕБ-інфекції потребує індивідуального, комплексного підходу з урахуванням патогенетичних особливостей захворювання, наявних імунологічних змін, ступеня тяжкості хвороби, віку дитини, клінічних особливостей, тощо [35, 99].

Метою лікування є швидка інволюція симптомів, зниження активності вірусу, попередження несприятливих наслідків захворювання [16, 35].

Принципами терапії даного захворювання є комплексний характер, застосування етіотропних препаратів, безперервність, тривалість та послідовність лікувальних заходів, контроль клініко-лабораторних показників [73].

Але, незважаючи на появу нових противірусних препаратів, проблема лікування інфекції, що спричинена вірусом Епштейна-Барр, залишається

актуальною. Суперечливою є клінічна ефективність багатьох препаратів, недосконалі схеми лікування [68].

На думку багатьох дослідників, хворим не потрібно призначати противірусні препарати [47, 126, 129].

Інші дослідники вважають, що тільки дітям, які мають ефективний тип імунної відповіді, немає необхідності призначати противірусні препарати, їм достатньо симптоматичної терапії. При тяжких формах ІМ, навіть із ефективним типом імунної відповіді, показані противірусні препарати (ацикловір, валацикловір) або препарати інтерферонів [15, 39].

Враховуючи короткий цикл реплікації герпетичних вірусів і швидкий розвиток цитопатичного ефекту, противірусні препарати слід призначати якомога раніше (з перших годин клінічних проявів інфекційного процесу), адже вони діють на вірус, що реплікується, а не на персистуючий в гангліях у період латенції [56].

Сьогодні для лікування ІМ застосовують наступні противірусні і імуномодулюючі препарати – інозин пранобекс (ізопрінозин) [73], аномальні нуклеозиди (вальтрекс, ацикловір), арбідол [21, 81], препарати ІФН – рекомбіантний ІФН α -2 β [2], віферон [64], кіпферон [84], генферон лайт [59], реаферон-ЄС-ліпінт, інтерферони для в/м введення (реаферон-Є, реальдірон [84]; індуктори ІФН – аміксин [73], циклоферон [76, 97], неовір [73] та надмалі дози антитіл до γ -ІФН (анаферон дитячий) [86, 87, 94].

Перед практичними лікарями завжди стоїть проблема індивідуального вибору препарату для кожного пацієнта. Непродумані рішення у даній області не тільки призводять до неефективного витрачання коштів, а й завдають істотної шкоди пацієнтам [70].

Найбільш дискусійним залишається питання про призначення противірусної терапії хворим із ЕБВІ. На даний час відомий великий перелік препаратів, які є інгібіторами ВЕБ реплікації у культурі клітин [115].

За даними E. Gershburg, J. S. Pagano (2005) усі сучасні «кандидати» для лікування ЕБВІ можуть бути розділені на дві групи:

I. Препарати, що пригнічують активність ДНК-полімерази ВЕБ:

1. циклічні аналоги нуклеозидів (ацикловір, ганцикловір, пенцикловір, валацикловір, валганцикловір, фамцикловір);
2. ациклічні аналоги нуклеотидів (цидофовір, адефовір);
3. аналоги пірофосфатів (фоскарнет (фоскавір), фосфоноацетилова кислота);
4. оксо-дигідрохінолін (можливо).

II. Різні сполуки, які не інгібують ДНК-полімеразу (механізм вивчається) : марібавір, бета-L-5 урацилйододіоксолан, індолокарбазол [115].

Однак проведений мета-аналіз двох рандомізованих контрольованих випробувань за участю 339 хворих ЕБВ ІМ, які отримували ацикловір (Зовіракс), показав неефективність препарату [138]. Одна з можливих причин ховається у циклі розвитку ВЕБ, при якому ДНК вірусу має лінійну або циркулярну (епісома) структуру і розмножується в ядрі клітини господаря. Активна реплікація вірусу відбувається при продуктивній (літичній) стадії інфекційного процесу (ДНК ВЕБ лінійної форми). При гострій ЕБВІ і активації хронічної ЕБВІ відбувається цитолітичний цикл розвитку вірусу, при якому він запускає експресію власних ранніх антигенів і активує деякі гени клітин макроорганізму, продукти яких беруть участь у реплікації ВЕБ. При латентній ЕБВІ ДНК вірусу має вигляд епісоми (круговий суперспіральний геном), що знаходиться в ядрі. Циркулярний геном ДНК ВЕБ характерний для CD21+ лімфоцитів, у яких навіть при первинному інфікуванні вірусом практично не спостерігається літичної стадії інфекційного процесу, а ДНК відтворюється у вигляді епісоми синхронно з клітинним поділом інфікованих клітин. Загибель уражених ВЕБ В-лімфоцитів пов'язана не з опосередкованим вірусом цитолізмом, а з дією цитотоксичних лімфоцитів [115].

При призначенні протівірусних препаратів при ЕБВ лікар повинен пам'ятати, що їх клінічна ефективність залежить від правильного трактування клінічних проявів хвороби, стадії інфекційного процесу і циклу

розвитку вірусу на цій стадії. Однак не менш важливим є і той факт, що більшість симптомів ЕБВІ пов'язані не з прямою цитопатичною дією вірусу в інфікованих тканинах, а з опосередкованою імунопатологічною відповіддю ВЕБ-інфікованих В-лімфоцитів, що циркулюють у крові і знаходяться у клітинах уражених органів. Саме тому аналоги нуклеозидів (ацикловір, ганцикловір та ін.), інгібітори полімерази (фоскарнет), що пригнічують реплікацію ВЕБ і зменшують уміст вірусу в слині (але не санують її повністю) [115] не впливають на тяжкість і тривалість симптомів ЕБВ ІМ.

У дітей, що мають імунну дисфункцію та імунну недостатність при ІМ, показано застосування в гострому періоді захворювання комбінованої противірусної терапії з одночасним використанням ациклічних нуклеозидних аналогів і препаратів інтерферону. Дослідники вважають, що така терапія направлена на попередження розвитку хронічної форми захворювання і виникнення ВЕБ-асоційованих лімфопроліферативних захворювань і аутоімунної патології [30, 48, 69, 74].

На думку В. В. Кононенко (2003) при EBV-інфекції необхідно призначати противірусні препарати, а саме ганцикловір (цимевен), зважаючи на резистентність збудника до ацикловіру або валацикловіру, особливо при рецидиві EBV-інфекції [38]. На сьогодні існує досвід застосування в якості етіотропної терапії при ВЕБ-інфекції ганцикловіру. L. A. Adams et al. (2006) повідомляють про успішне лікування ганцикловіром хворих, які перенесли трансплантацію печінки, що ускладнилася гепатитом і енцефалітом ВЕБ-етіології [103]. L. Barkholt et al. (2005) також встановили формування вірусологічної ремісії при ВЕБ-гепатиті на тлі лікування ганцикловіром у реципієнта трансплантата печінки [105].

Останніми роками широко застосовуються у комплексній терапії ІМ препарати інтерферонів та індукторів інтерферонів [24]. Інтерферони належать до цитокінів, представлені сімейством білків, що володіють противірусною, імуномодулюючою, протипухлинною та іншими видами активності [23, 24]. Крім того, введення інтерферону дозволяє

«розвантажити» уражені клітини і тому компенсувати їх нездатність до продукції власного інтерферону в необхідних кількостях [2].

Важливою перевагою препаратів інтерферону є їх здатність впливати на імунну систему при застосуванні в невисоких терапевтичних дозах. Крім того, вони добре поєднуються з іншими лікарськими засобами, у тому числі з антибіотиками, мають мінімальний ризик небажаних ефектів при ректальному введенні і можуть призначатися дітям будь-якого віку [83, 91]. Однак підхід до проведення протівірусної та імуномодулюючої терапії ІМ у дітей повинен бути диференційованим і залежати, перш за все, від тяжкості захворювання. На думку деяких авторів, при легких формах ІМ у хворих підвищене вироблення власного прозапального цитокіну - α -інтерферону, достатнє для блокади репродукції вірусу, тому етіотропна терапія у даному випадку не показана. При середньотяжких і тяжких формах, що супроводжуються значним вірусним навантаженням, синтез інтерферонів в організмі хворих знижується, що призводить до порушення клітинних механізмів протівірусного захисту, у зв'язку з чим зростає ризик переходу ВЕБ-інфекції у хронічну форму. У таких випадках уже в гострому періоді ІМ виправдане призначення препаратів інтерферону [83, 91].

У роботах російських вчених доведено терапевтичну ефективність застосування при ІМ віферону, генферону, інтерферону альфа-2 β (реаферон-СС-ліпінт) [5, 59, 78, 83, 85, 91]. І. П. Баранова та співав. (2014) вважають, що включення рекомбінантного інтерферону α -2 β у комплексну терапію ІМ призводить до швидкого зменшення клінічних проявів, нормалізації показників крові, скорочення середньої тривалості перебування у стаціонарі і має імунокорегуючий ефект. Застосування рекомбінантного інтерферону α -2 β безпечно і не викликає побічних реакцій. Рекомбінантний інтерферон α -2 β у формі ректальних супозиторіїв може бути рекомендований для лікування дітей, хворих на ІМ [5].

В Україні ефективність інтерферону при ІМ досліджував С. О. Крамарьов і співав. (2013), які встановили, що рекомбінантний ІФН

альфа-2b у вигляді ректальної форми (лаферобіон) є ефективним засобом при лікуванні ІМ Епштейна-Барр вірусної етіології в дітей. Препарат має високу та помірну клінічну ефективність і володіє противірусною активністю при ЕБВІ в дітей [45].

Перевагами застосування препаратів інтерферону в лікуванні ІМ є:

- противірусна активність по відношенню до всіх герпес-вірусів;
- відсутність формування резистентних штамів вірусів;
- патогенетичний механізм дії, а саме вони заповнюють дефіцит власних інтерферонів, підсилюють цитотоксичність макрофагів і лімфоцитів, так як при ІМ розвиваються імунодефіцитні стани;
- можливість їх застосовувати для комбінованої терапії [93].

Інша група препаратів, а саме індуктори інтерферону є найбільш "строкатим" сімейством високо- і низькомолекулярних природних і синтетичних сполук. Індуктори інтерферону не володіють антигенністю, а синтез ендогенних інтерферонів при їх призначенні, збалансований, що знижує ймовірність розвитку побічних ефектів [67]. У дитячій практиці широко застосовується такий лікарський засіб як циклоферон (метилглюкамін акрідонацетат). Включення циклоферону до схеми лікування інфекційного мононуклеозу в дітей призводить до активації імунітету і, як результат, більш швидкого припинення активної реплікації вірусу, а отже, попереджає можливість розвитку хронічної форми захворювання [46, 51]. На фоні терапії циклофероном первинної ЕБВІ спостерігається статистично достовірне скорочення термінів перебування хворих у стаціонарі в середньому на 3 ліжко-дня. Включення в терапію ІМ циклоферону у поєднанні з віфероном призводить до зменшення проявів і тривалості симптомів інтоксикації, температурної реакції, гепато-, спленомегалії, лімфопроліферативного синдрому. На тлі застосування циклоферону спостерігається менша частота розвитку післяінфекційної анемії [96]. Він добре переноситься хворими, високоефективний при місцевому та системному застосуванні в якості монотерапії та при поєднанні з

протівірусними хіміопрепаратами, посилюючи і пролонгуючи їх терапевтичний ефект [32].

Поєднане застосування препаратів циклоферону і Генферону лайт у дітей, у порівнянні з базисною терапією, призводить до прискорення розрішення клінічних проявів ІМ, нормалізації показників крові, імунологічних порушень і скороченню середньої тривалості перебування хворого в стаціонарі [9].

Призначення Гропринозину в комплексному лікуванні хворих на ІМ також сприяє більш швидкій позитивній динаміці основних клінічних симптомів захворювання, насамперед тривалості інтоксикаційного синдрому, лихоманки, змін у носоглотці, нашарувань на мигдаликах, зменшенні розмірів лімфовузлів, зникненні їх болісності при пальпації, зменшенні виразності гепато- і спленомегалії. При серологічному дослідженні і проведенні ПЛР відзначено зниження частоти виявлення анти-EBV-VCA IgM та ДНК EBV у крові. Побічних реакцій при лікуванні хворих на ІМ препаратом Гропринозин не зафіксовано [42].

Одним із препаратів, що має протівірусну та імуномодулювальну дію, і, разом із тим, не має мутагенного і тератогенного ефекту є протепфлазид. Він відповідає існуючим вимогам щодо канцерогенної безпеки, і, при прийманні per os, відноситься до 4 класу токсичності (мало шкідливі речовини) [26, 65, 66, 71]. А. І. Глей (2005) вважає, що протепфлазид є ефективним при лікуванні гострої та хронічної EBV-інфекції у вигляді монотерапії. Його застосування призводить до більш швидкої позитивної динаміки патологічного процесу порівняно з базовим лікуванням. Вірусемія через 2 місяці після одужання від гострого EBV-мононуклеозу на тлі застосування протепфлазиду зберігається у значно меншій кількості хворих порівняно з пацієнтами, що отримують базове лікування [20]. На фоні прийому Протепфлазиду також відмічається більш швидке припинення синдрому цитолізу гепатоцитів, який є проявом значної тяжкості перебігу ІМ. Отримані результати свідчать про ефективність препарату протепфлазид у комплексній терапії ІМ у дітей, яка

проявляється позитивною динамікою з боку клінічних симптомів захворювання [80].

На відміну від ациклічних нуклеозидів, флавозид ефективний у будь-якій стадії інфекції, а не тільки в момент реплікації, не викликає розвитку резистентних штамів, при тривалому застосуванні не призводить до імуносупресії, а навпаки, має властивості імунокоректора, індуктора інтерферогенезу і фагоцитозу, ефективний як протирецидивний препарат при ІМ [27, 40, 115]. Результати порівняльного клінічного дослідження, в якому вивчали ефективність застосування флавозиду в комплексній терапії ІМ у дітей з урахуванням клінічного та імунологічного статусу показали, що використання препарату дозволяє скоротити середню тривалість перебування у стаціонарі, зменшити тривалість температурного періоду, знизити ступінь прояву інфекційної інтоксикації, зменшити тривалість проявів ураження лімфатичної системи, частоту гепатоспленомегалії. Флавозид пригнічує активну реплікацію вірусу і має значний імуномодулюючий і антиоксидантний ефекти [89]. Включення препарату до комплексу лікування при хронічній активній формі Епштейна-Барр вірусної інфекції (ХВЕБ) у стадії реактивації у дітей підвищує ефективність лікування, значно впливає на рівень вірусної активності і не викликає побічної дії [41].

Для підвищення протівірусної активності індукторів, яка слабша, ніж у препаратів ІФН, необхідно індивідуалізувати їх підбір із урахуванням особливостей перебігу захворювання, стану клітинного імунітету, системи ІФН. Для підвищення ІФН-індукуючого ефекту можна одночасно призначати два індуктори ІФН, які стимулюють синтез ендогенного ІФН різними шляхами або різними клітинами. У випадку впливу на один тип клітин-продуцентів препарати мусять мати різні механізми ІФН-продукуючої дії. Індуктори ендогенного ІФН необхідно приймати з певною частотою для уникнення попадання в рефрактерну фазу імунної відповіді, тобто таким чином, щоб стимулюючий вплив одного не співпадав із рефрактерним періодом, зумовленим дією іншого [56].

Анаферон дитячий – препарат нового класу імуномодуляторів з противірусною активністю – ефективний у лікуванні хворих на ІМ. Анаферон дитячий добре переноситься, не має побічних ефектів під час лікування [94, 95].

Якщо ІМ проходить у тяжкій генералізованій формі, ускладненій вторинною бактеріальною інфекцією, у якості замісної терапії можливе застосування стандартних внутрішньовенних імуноглобулінів, що містять ІgG (нормального людського імуноглобуліну) і збагаченого імуноглобулінового препарату з високим умістом ІgM до бактеріальних збудників – пентаглобін [93].

Включення імунокоригуючих препаратів до комплексу лікувальних заходів при первинній ЕБВІ є клінічно та економічно обґрунтованим [96]. Проте, на думку інших дослідників, імуностимулятори при ВЕБ не рекомендовано застосовувати, так як вони можуть викликати погіршення стану [62]. Можливо, це обумовлено тим, що зміни імунного статусу організму, спричинені ВЕБ-інфекцією, неоднозначні і поряд із ознаками імунодефіциту має місце й активація імунної відповіді, у зв'язку з чим імуномодулювальна терапія може зробити несприятливий стимулювальний вплив на інфекційний процес [101].

Таким чином, лікування гострої ЕБВ інфекції залишається актуальною проблемою і потребує індивідуального підходу з урахуванням патогенетичних особливостей захворювання, наявних імунологічних змін, ступеню тяжкості хвороби, віку дитини, клінічних особливостей тощо. Удосконалення методів лікування інфекційного мононуклеозу має важливе практичне і наукове значення, так як сприятиме гладкому періоду реконвалесценції з наступним видужанням 100% пацієнтів.

РОЗДІЛ 2

ОБ'ЄКТ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Загальна характеристика обстежених дітей.

Робота виконана в медичному інституті Сумського державного університету на кафедрі педіатрії післядипломної освіти з курсами пропедевтики педіатрії і дитячих інфекцій (завідувач кафедри, професор, д. мед. н. Сміян О. І.).

Під спостереженням перебувало 106 дітей віком від 1 міс. до 18 років, хворих на гостру ЕБВІ, що отримували лікування в інфекційних відділеннях №1 і №3 КУ «СМДКЛ Св. Зінаїди» упродовж 2011-2015 років.

За віком діти були поділені на 5 груп:

- 1 група (1 міс. – 11 міс. 29 днів) – 2 (1,9±1,3 %) дітей;
- 2 група (1 рік – 2 роки 11 міс. 29 днів) – 44 (41,5±4,8 %) дитини;
- 3 група (3 роки – 5 років 11 міс. 29 днів) – 26 (24,5±4,2 %) дітей;
- 4 група (6 років – 13 років 11 міс. 29 днів) – 27 (25,5±4,3 %) дітей;
- 5 група (14 років – 17 років 11 міс. 29 днів) – 7 (6,6±2,4 %) дітей.

Дівчаток було 42 (39,6 %), хлопчиків - 64 (60,4%, $p < 0,01$).

Критерії включення в дослідження:

- діти, що хворі на інфекційний мононуклеоз Епштейна-Барр вірусної етіології, етіологічно підтверджений даними клініко-лабораторного обстеження
- вік дітей від 1 місяця до 18 років.

Критерії виключення:

- ІМ неуточненої етіології;
- вік дітей до 1 місяця;
- наявність у хворих тяжких соматичних захворювань, вад розвитку, тощо);

- наявність мікстинфекцій (вірусні гепатити, скарлатина, гострі кишкові інфекції).

Клінічне обстеження дітей проводилося упродовж усього періоду госпіталізації, починаючи з моменту поступлення і до виписки.

При госпіталізації усі діти отримували базисну терапію, яка включала антибактеріальні, антигістамінні препарати, ентеросорбенти, симптоматичну і місцеву терапію, за необхідності – дезінтоксикаційну інфузійну терапію з включенням глюкозо-сольових розчинів) та імунокорегуючу терапію (гропринозин, циклоферон, анаферон дитячий та їх комбінації). Усі препарати призначалися у стандартних вікових дозах.

2.2. Методи дослідження хворих

Верифікацію діагнозу здійснювали на підставі даних анамнезу, типової клінічної картини захворювання, лабораторного обстеження (клінічного аналізу крові, біохімічного аналізу крові на печінкові проби), результатів ПЛР (визначення ДНК вірусу в крові та слині) і серологічного дослідження (виявлення специфічних антитіл – IgM до капсидного антигену, IgG - до ядерного антигену Епштейна-Барр вірусу методом імуноферментного аналізу).

Статистична обробка результатів

Результати клініко-лабораторних досліджень оброблялись методом статистики, розраховувалися середня арифметична (M), середнє квадратичне відхилення (σ), середня помилка середньої арифметичної (m). Достовірність різниці результатів (p) оцінювалася по критерію Стьюдента (t).

Розрахунки проводилися на персональному комп'ютері за допомогою програм „Microsoft Excel” адаптованих для медико-біологічних досліджень.

РОЗДІЛ 3

КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ІНФЕКЦІЙНОГО МОНОНУКЛЕОЗУ В ДІТЕЙ НА СУЧАСНОМУ ЕТАПІ

З метою вивчення клініко-епідеміологічних особливостей перебігу ІМ у дітей на сучасному етапі під наглядом знаходилося 106 дітей (64 хлопчики і 42 дівчинки) з різним ступенем тяжкості захворювання віком від 1 міс. до 18 років, що перебували на стаціонарному лікуванні в інфекційних відділеннях №1 і №3 КУ «СМДКЛ Св. Зінаїди» упродовж 2011-2015 років.

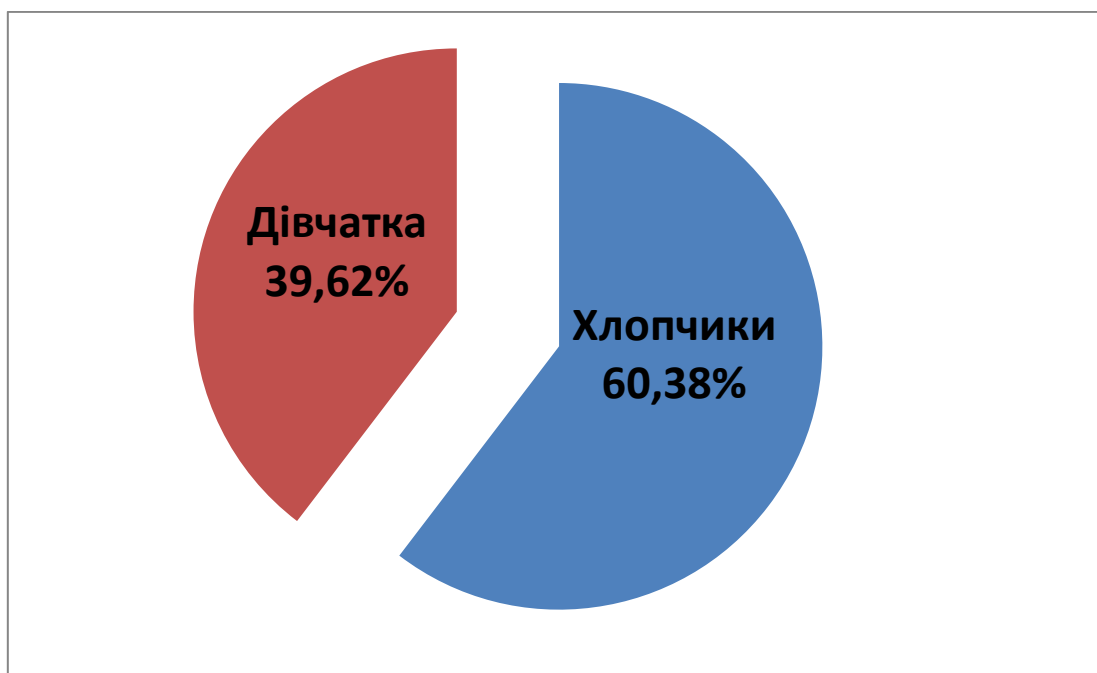


Рис. 3.1. Розподіл дітей за статтю.

При порівнянні захворюваності дітей на ІМ у залежності від статі встановлено, що хлопчики хворіли у 1,5 рази частіше, ніж дівчатка ($60,4 \pm 4,8$ % і $39,6 \pm 4,8$ % відповідно, $p < 0,01$) (рис. 3.1).

За віком діти були поділені на 5 груп (рис. 3.2.).

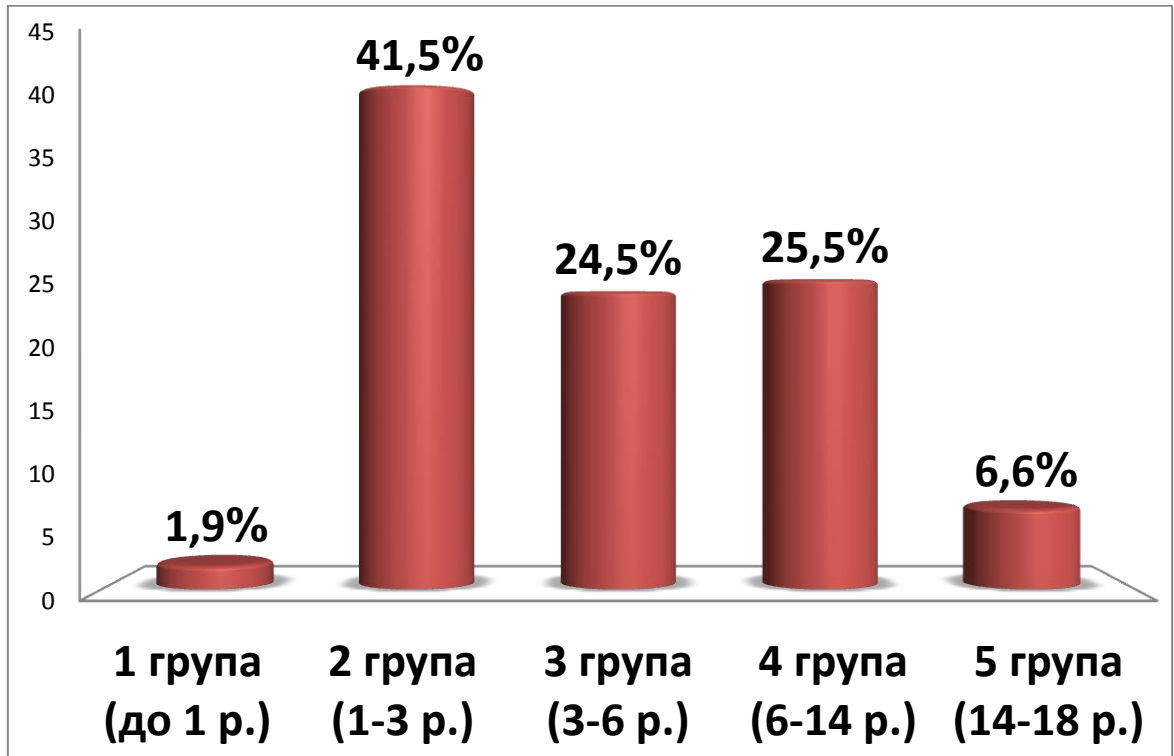


Рис. 3.2. Розподіл дітей за віком.

При аналізі отриманих даних видно, що частіше хворіли на ІМ діти у віці від 1 до 6 років життя – 70 ($63,6 \pm 2,36\%$, $p < 0,001$), а серед цієї вікової категорії чисельно переважали діти у віці від 1-го до 3-х років ($41,51 \pm 4,81\%$; $p < 0,05$). На другому місці за частотою захворювання знаходились діти у віці від 3-х років до 6 років і з 6-ти до 14 років ($p < 0,05$). У грудному ($1,89 \pm 1,3\%$) і підлітковому віці ($6,60 \pm 2,4\%$) діти хворіли рідко ($p < 0,001$).

Розподіл дітей, хворих на інфекційний моноклеоз, за віком і статтю наведений у таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

Розподіл дітей за віком і статтю

Вік дітей	Всього		Хлопчики		Дівчатка	
	N	P±s	N	P±s	N	P±s
1	2	3	4	5	6	7
до 1 року	2	$1,9 \pm 1,3$	1	$1,6 \pm 1,6$	1	$2,4 \pm 2,4$

Продовження таблиці 3.1						
1	2	3	4	5	6	7
1-3 р.	44	41,5±4,8	28	43,8±6,3	16	38,1±7,6
3-6 р.	26	24,5±4,2	16	25,0±5,5	10	23,8±6,7
6-14 р.	27	25,5±4,3	14	21,9±5,2	13	30,9±7,2
14-18 р.	7	6,6±2,4	5	7,8±3,4	2	4,8±3,3
Всього	106		64	60,4±4,8	42	39,6±4,8

При аналізі захворюваності у віковому аспекті залежно від статі достовірної різниці встановлено не було ($p > 0,05$).

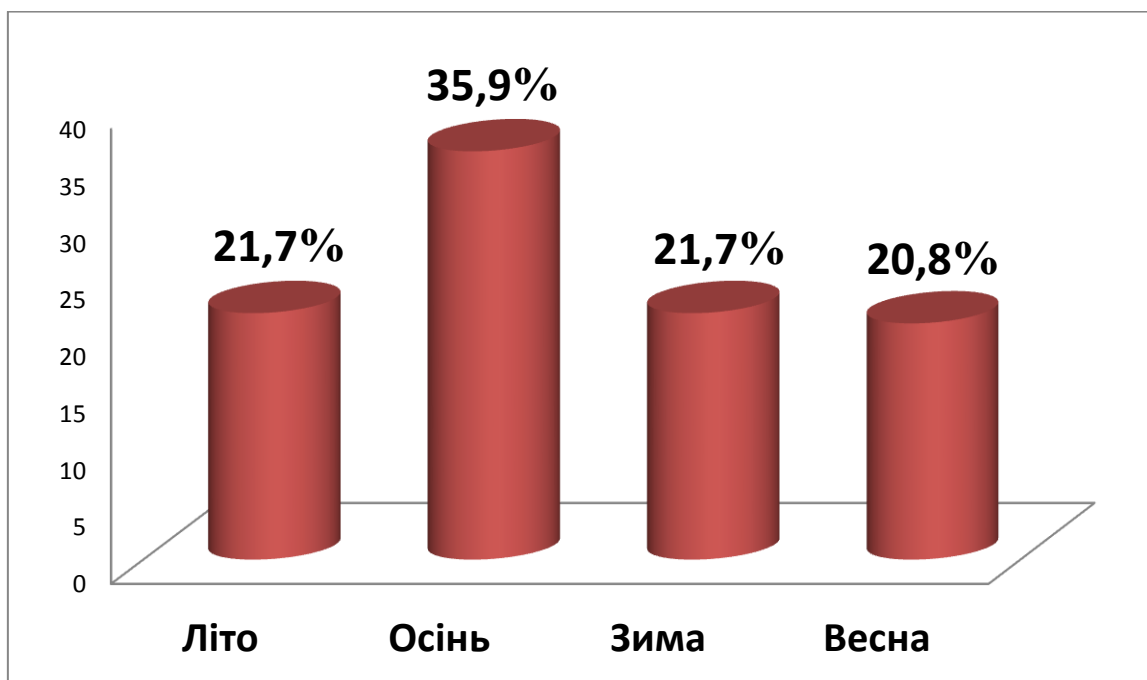


Рис. 3.3. Характеристика сезонності захворювання дітей на інфекційний мононуклеоз.

Пік захворювання приходився на осінь ($p < 0,05$) (рис.3.3).

При аналізі сезонності захворювання у віковому аспекті встановлено, що діти раннього віку восени хворіли частіше, ніж зимою, а діти у віці від

6-ти до 14 років – восени частіше, ніж весною. В інші сезони року захворюваність дітей на ІМ була однаковою (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Характеристика сезонності захворювання на інфекційний мононуклеоз дітей залежно від віку

Пора року	1 група (n=2)		2 група (n=44)		3 група (n=26)		4 група (n=27)		5 група (n=7)		Всього (n=106)	
	N	P±s	N	P±s	N	P±s	N	P±s	N	P±s	N	P±s
Літо	0		11	25,0 ± 6,6	5	19,2 ± 7,9	6	22,2 ± 8,2	1	14,3 ± 14,29	23	21,7 ± 4,02
Осінь	0		16	36,4 ± 7,3	9	34,6 ± 9,5	11	40,7 ± 9,6	2	28,6 ± 18,4	38	35,9 ± 4,7
Зима	1	50 ± 50	7	15,9 ± 5,6	5	19,2 ± 7,9	6	22,2 ± 8,2	4	57,1 ± 20,2	23	21,7 ± 4,0
Весна	1	50 ± 50	10	22,7 ± 6,4	7	26,9 ± 8,9	4	14,8 ± 6,9	0		22	20,8 ± 4,0

У 94,3 % дітей діагностувалась середньотяжка форма захворювання і тільки у 6 хворих (5,7 %) – тяжка, $p < 0,001$) (рис. 3.4).

Гострий початок захворювання виявлявся у 98 (92,5±2,6 %) дітей, і тільки 7,5 % хворих – поступовий початок, $p < 0,001$) (рис. 3.5).

Аналіз скарг і даних об'єктивного обстеження в дітей з ІМ до початку лікування, незалежно від ступеня тяжкості й віку, показав, що в усіх дітей (100,0 %) спостерігався інтоксикаційний синдром. Ступінь його прояву залежав від тривалості і тяжкості захворювання і характеризувався загальною

слабкістю, квалістю, нездужанням ($49,1 \pm 4,9$ %), зниженням апетиту ($45,3 \pm 4,9$ %), наявністю головного болю ($42,5 \pm 4,8$ %), нудоти ($35,8 \pm 4,7$ %).

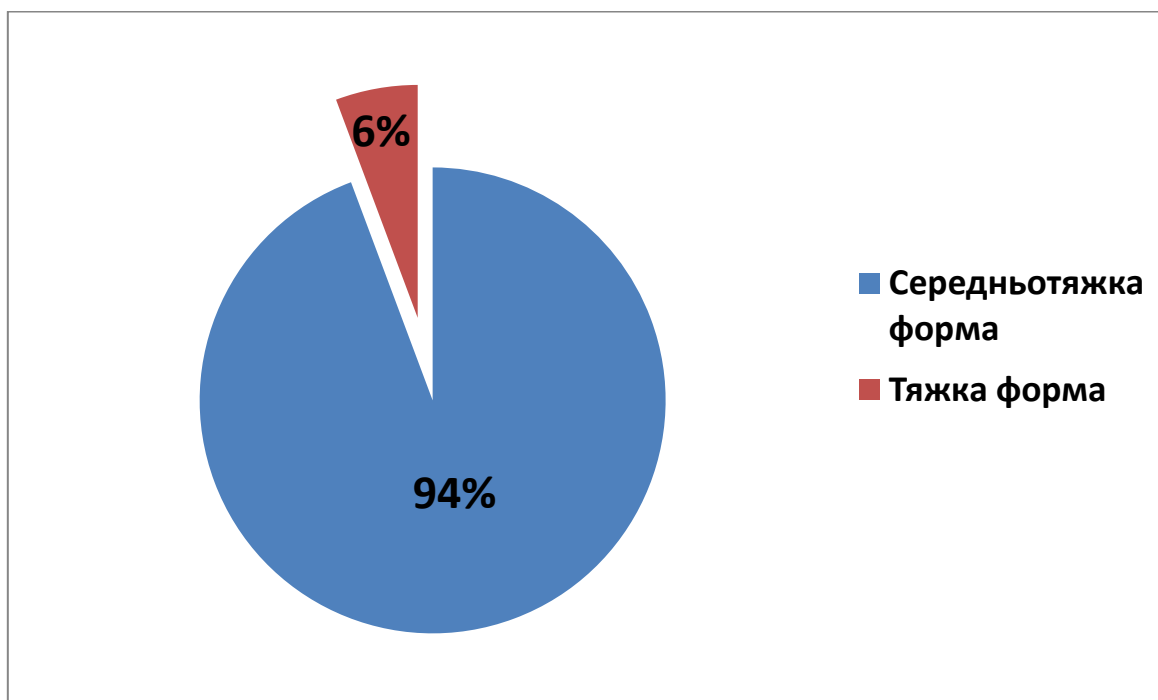


Рис. 3.4. Характеристика ступеня тяжкості захворювання.

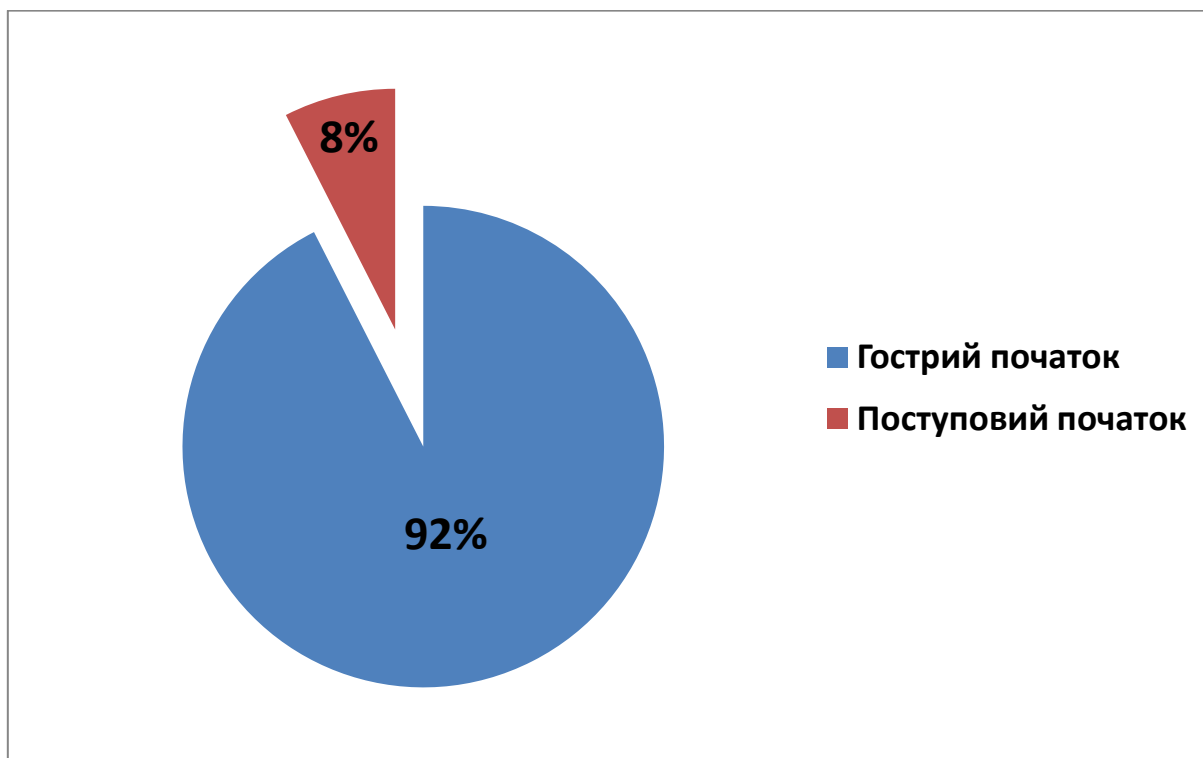


Рис. 3.5. Характеристика початку захворювання.

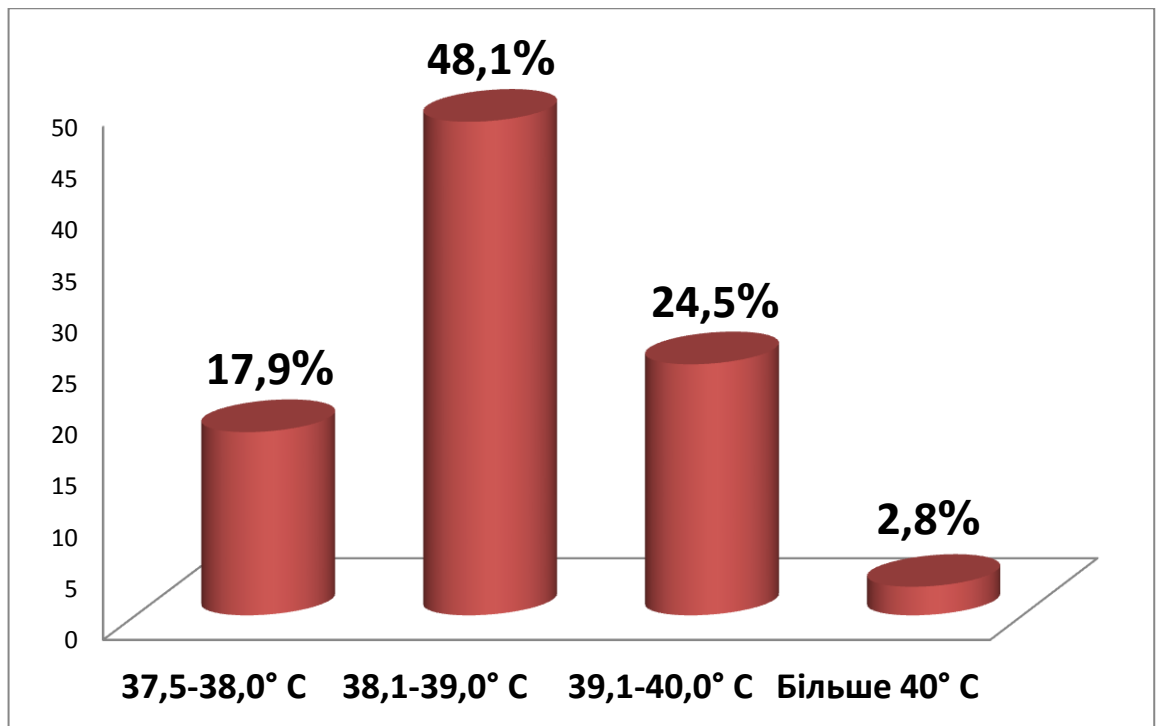


Рис. 3.5. Характеристика гарячки в дітей при захворюванні на інфекційний мононуклеоз.

Гарячка як один із перших і головних симптомів виявлялася у 99 (93,4±2,4 %) хворих дітей. Тривалість її до госпіталізації становила в середньому 5,1 ± 3,1 дня. Захворювання починалося гостро, з підвищення температури до 37,5–38° C у 19 (17,9±3,4 %), 38,1–39° C – у 51 (48,1±4,9 %), 39,1-40,0° C – у 26 (24,5±4,2 %), більше 40,0° C – у 3 (2,8±1,6 %) дітей. Нормальна температура тіла мала місце у 6,6 ± 2,4 % хворих.

Таблиця 3.3

Характеристика гарячки в дітей з інфекційним мононуклеозом залежно від віку

Температура тіла	1 група		2 група		3 група		4 група		5 група		Всього	
	N	P±s	N	P±s	N	P±s	N	P±s	N	P±s	N	P±s
1	2	3	4	5	67	8	9	10	11	12	13	14
37,5–38° C	2	100	10	22,7 ± 6,4	5	19,2 ± 7,9	1	3,7 ± 3,7	1	14,3 ± 14,3	19	17,9 ± 3,4

Продовження таблиці 3.3													
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
38,1–39° С	0		19	43,2 ± 7,6	14		53,9 ± 10,0	16	±	2	28,6 ± 18,4	51	± 4,9
39,1–40,0° С	0		12	27,3 ± 6,8	4		15,4 ± 7,2	6	±	4	57,1 ± 20,2	26	± 4,2
більше 40,0° С	0		0		1		3,9 ± 3,9	2	±	0		3	± 1,6

При аналізі ступеня температури тіла в дітей різних вікових груп встановлено, що у дітей до 1 року життя температура була невисокою і у 100 % дітей підвищувалася до 38°С. У дітей у віці від 1 до 3-х років достовірно частіше виявлялася температура тіла у межах від 38,1–39° С – 43,2 % дітей ($p < 0,05$). Подібна закономірність виявлялася у дітей віком від 3-х до 6-ти років (53,9 %, $p < 0,01$) і від 6 до 14 років (59,3 %, $p < 0,01$). У підлітків не виявлялася температура тіла вище 40°С.

Одним із характерних клінічних симптомів було ураження лімфоїдної тканини. Виключення склали тільки діти першого року життя. Системна лімфаденопатія виявлялася у 56 (52,8±4,9 %) хворих. У 80 (75,5±4,2 %) дітей збільшувалися підщелепні лімфатичні вузли, однаково часто з 1-го року до 14 років (90,9±4,4 %; 76,9±8,4 %; 70,4±9,0 % відповідно, $p > 0,05$) і рідше у дітей старше 14 років (28,6±18,4 %, $p < 0,05$). Задньошийні лімфатичні вузли збільшувалися у 15 (14,2±3,4 %) хворих, причому однаково часто у дітей з 3-х до 6-ти років і з 7 до 14 років (23,1±8,4 % і 33,3±9,3 % відповідно, $p > 0,05$). У 39,6±4,8 % дітей виявлялися конгломерати збільшених лімфатичних вузлів. Також були збільшені й інші групи лімфатичних вузлів (пахвові, пахвинні, підщелепні) – у 40 (37,7±4,7 %).

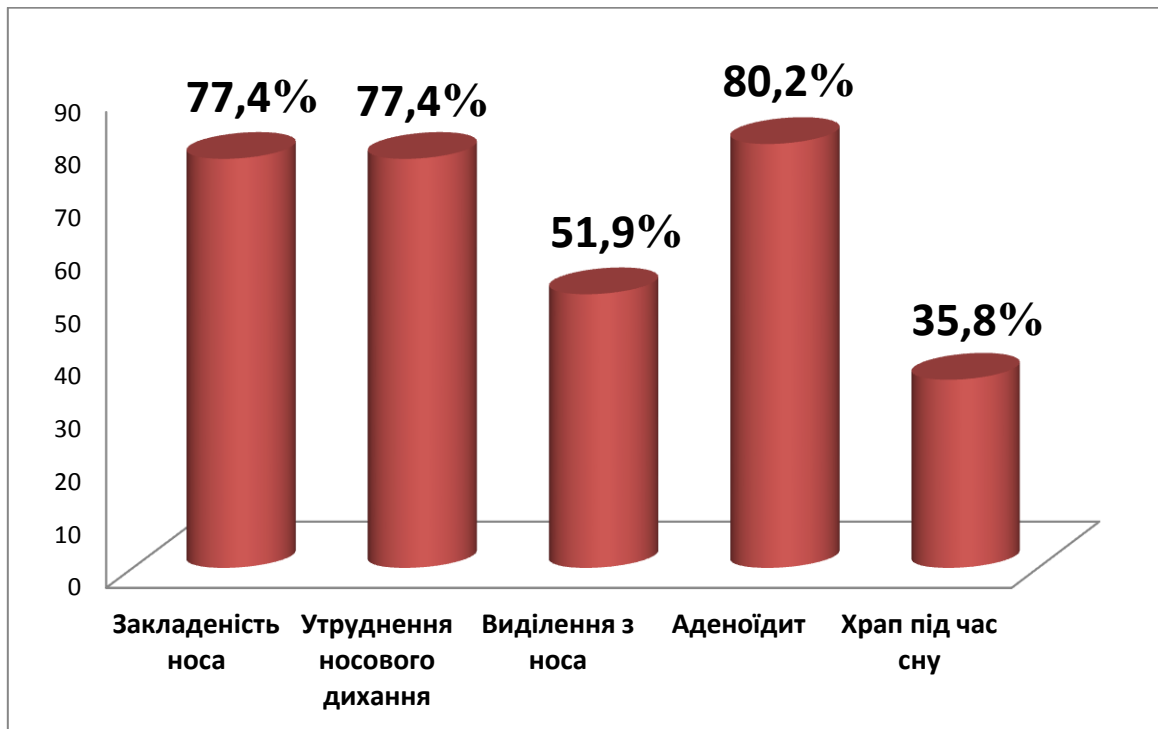


Рис. 3.6. Характеристика ураження носогорла в дітей при захворюванні на інфекційний мононуклеоз.

Ураження носогорла є досить характерним проявом ІМ. Аденоїдит діагностувався у 80,2 % дітей. Такі симптоми як закладеність носа, утруднення носового дихання однаково часто виявлялися у дітей з ІМ (77,4 %). Виділення з носа відмічалися у більше половини хворих (51,9 %) і тільки у 1/3 (35,8 %) дітей виявлявся храп під час сну (рис. 3.6.).

Ураження носогорла в дітей з інфекційним мононуклеозом залежно від віку представлено в табл. 3.4. При аналізі вікових особливостей було встановлено, що виділення з носа були характерні для 100 % дітей грудного віку, тоді як в інших вікових групах даний симптом виявлявся достовірно рідше ($p < 0,05$).

Таблиця 3.4

Ураження носогорла в дітей з інфекційним мононуклеозом залежно від віку

Симптоми	1 група n=2		2 група n=44		3 група n=26		4 група n=27		5 група n=7		Всього n=106	
	N	P±s	N	P±s	N	P±s	N	P±s	N	P±s	N	P±s
Закладеність носа	2	100	36	81,8 ± 5,9	24	92,3 ± 5,3	16	59,3 ± 9,6	4	57,1 ± 20,2	82	77,4 ± 4,1
Утруднення носового дихання	2	100	36	81,8 ± 5,9	24	92,3 ± 5,3	16	59,3 ± 9,6	4	57,1 ± 20,2	82	77,4 ± 4,1
Виділення з носа	2	100	40	90,9 ± 4,4	18	69,2 ± 9,2	14	51,9 ± 9,8	1	14,3 ± 14,3	55	51,9 ± 4,9
Аденоїдит			40	90,9 ± 4,4	21	80,8 ± 7,9	21	77,8 ± 8,2	3	42,9 ± 20,2	85	80,2 ± 3,9
Храп під час сну			14	31,8 ± 7,1	16	61,5 ± 9,7	7	25,9 ± 8,6	1	14,3 ± 14,3	38	35,8 ± 4,7

Запалення глоткового мигдалика в дітей першого року життя не діагностувалося, у дітей раннього, переддошкільного і молодшого шкільного віку даний симптом виявлявся однаково часто, а у підлітковому віці аденоїдит виявлявся майже у 2 рази рідше, ніж у дітей раннього віку ($p < 0,05$).

Храп під час сну достовірно частіше виявлявся у дітей віком від 3-х до 6-ти років ($61,5 \pm 9,7$ %, $p < 0,05$).

Склерит та кон'юнктивіт мали місце у 12 ($11,3 \pm 3,1$ % дітей).

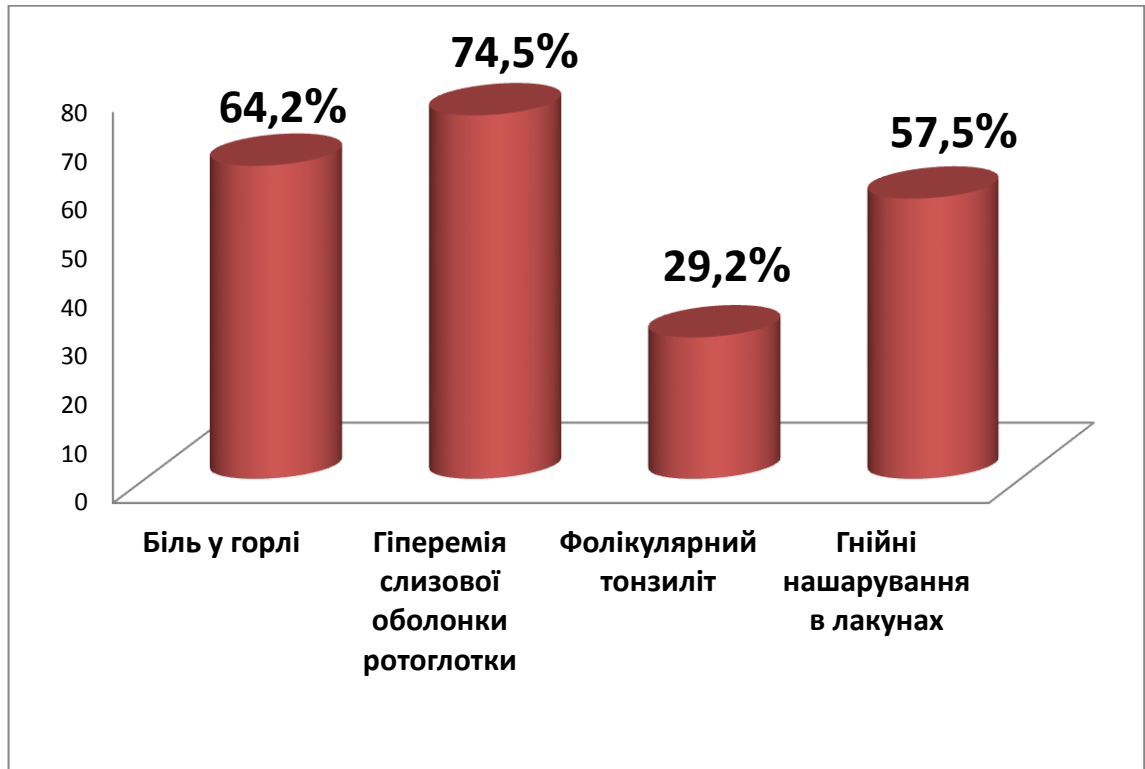


Рис. 3.7. Ураження ротоглотки в дітей з інфекційним мононуклеозом

Ураження ротоглотки виявлялося у всіх дітей у вигляді болю в горлі при ковтанні (64,2 %), гіперемії слизової оболонки ротоглотки (74,5 %), інфільтрації та зернистості м'якого піднебіння і дужок, зернистості задньої стінки глотки (65,1 %), а через 3–4 дні на мигдаликах з'являлися нашарування – розвивався тонзиліт. На момент госпіталізації нашарування на мигдаликах спостерігалися у 86,8 % хворих дітей, із яких у 57,5 % дітей гнійні нашарування виявлялися в лакунах, у 29,2 % – нашарування мали фолікулярний характер і у 13,2 % – «сиркоподібний» характер (рис.3.7.).

При аналізі симптомів ураження ротоглотки у віковому аспекті встановлено, що біль при ковтанні був відсутній у дітей 1-го року та достовірно рідше виявлявся у дітей 1-ї групи, ніж у дітей 3-ї, 4-ї і 5-ї (50,0 %, 76,9 %, 74,1 %, 85,7 % відповідно, $p < 0,05$. Гіперемія слизової

оболонки ротоглотки і нашарування на мигдаликах однаково часто виявлялися в дітей різних вікових груп (табл. 3.5.).

Таблиця 3.5

Ураження ротоглотки в дітей з інфекційним мононуклеозом
залежно від віку

Симптоми	1 група n=2		2 група n=44		3 група n=26		4 група n=27		5 група n=7		Всього n=106	
	N	P±s	N	P±s	N	P±s	N	P±s	N	P±s	N	P±s
Біль у горлі при ковтанні	0		22	50,0 ± 7,6	20	76,9 ± 8,4	20	74,1 ± 8,6	6	85,7 ± 14,3	68	64,2 ± 4,7
Гіперемія слизової оболонки ротоглотки	2	100	31	70,5 ± 7,0	20	76,9 ± 8,4	22	81,5 ± 7,6	6	85,7 ± 14,3	79	74,5 ± 4,3
Фолікуляр- ний тонзиліт			17	38,6± 7,4	5	19,2 ± 7,9	7	25,9 ± 8,6	2	28,6 ± 18,4	31	29,2 ± 4,4
Лакунарний тонзиліт	0		20	45,5 ± 7,6	17	65,4 ± 9,6	19	70,4 ± 9,0	5	71,4 ± 18,4	61	57,5 ± 4,8

При бактеріологічному обстеженні посіву з мигдаликів була виявлена патогенна мікрофлора : у 10,4 % хворих – *St. aureus*; у 8,5 % – *Str. pyogenus*; у 2,8 % – *Str. mitis*, у 1,9 % – *Str. pneumonia*; у 2,8 % – гриби роду *Candida*; у решти хворих були негативні результати.

Постійним симптомом була гепатомегалія. Вона мала місце в усіх (100%) дітей. Печінка достовірно частіше була збільшена на 2–3 см, ніж на 4–5 см (60,4 % і 33,0 %, $p < 0,001$). Значне збільшення печінки (більше 5 см) виявлялося тільки у 6,6 % пацієнтів (рис. 3.8.).

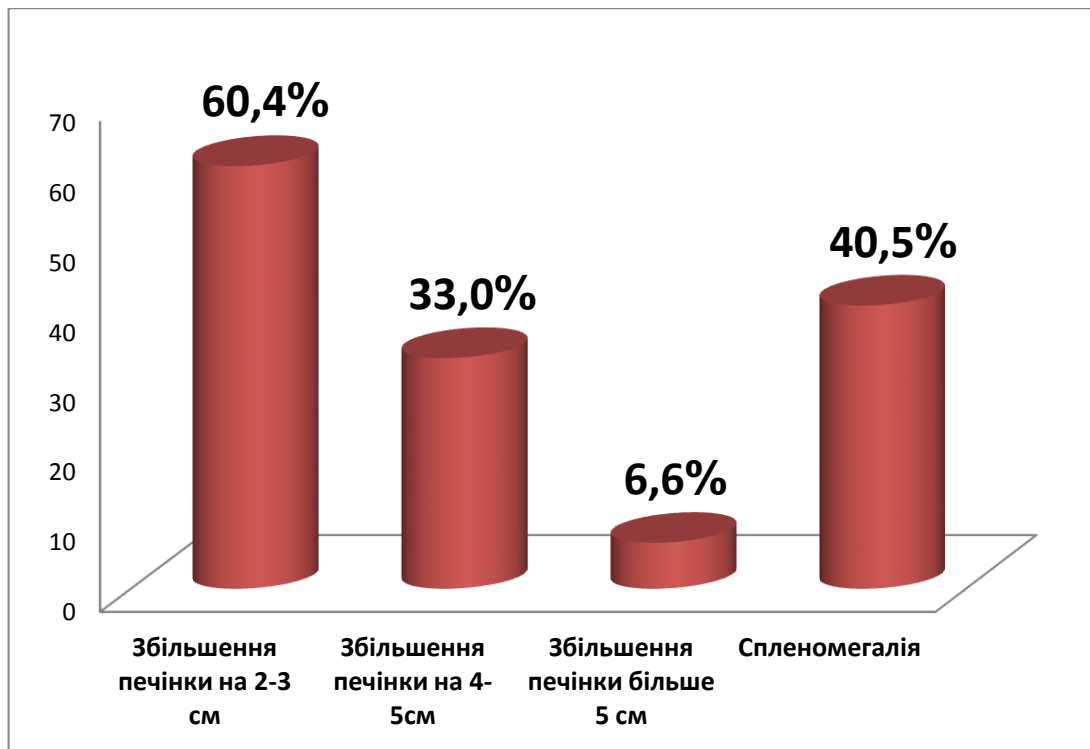


Рис. 3.8. Характеристика гепатоспленомегалії при інфекційному мононуклеозі в дітей.

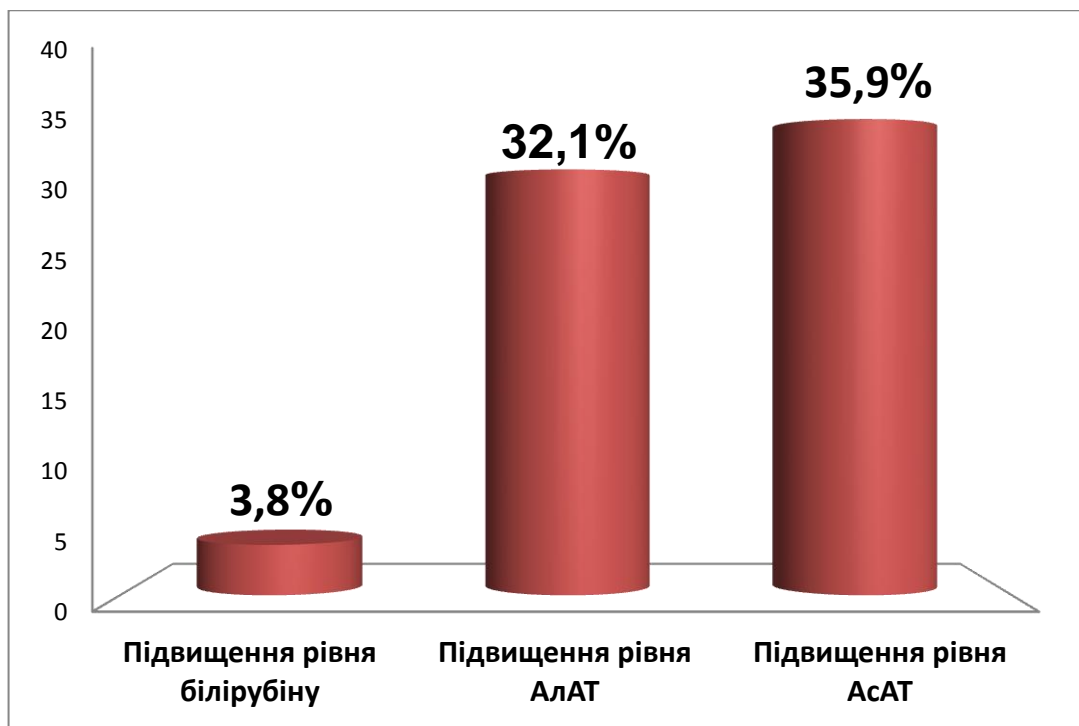


Рис. 3.9. Характеристика функціонального стану печінки при інфекційному мононуклеозі в дітей.

У той же час підвищення рівня АсАТ у гострий період ІМ мало місце у 38 (35,9 %) пацієнтів, а АлАТ – у 34 (32,1 %), тоді як підвищення білірубіну – тільки у 4 (3,8 %) дітей (рис. 3.9.).

Таблиця 3.6

Ураження печінки і селезінки в дітей з інфекційним мононуклеозом
залежно від віку

Симптоми	1 група n=2		2 група n=44		3 група n=26		4 група n=27		5 група n=7		Всього n=106	
	N	P±s	N	P±s	N	P±s	N	P±s	N	P±s	N	P±s
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Збільшення печінки на 2–3 см	0		25	56,8 ± 7,6	17	65,4 ± 9,5	18	66,7 ± 9,3	4	57,1 ± 20,2	64	60,4 ± 4,8
Збільшення печінки на 4–5 см	2	100	16	36,4 ± 7,3	7	26,9 ± 8,9	8	29,6± 18,4	2	28,6 ± 18,4	35	33,0 ± 4,6
Збільшення печінки більше 5 см	0		3	6,8 ± 3,8	2	7,7 ± 5,4	1	3,7 ± 3,7	1	14,3 ± 14,3	7	6,6 до± 2,4
Підвищення рівня білірубіну	0		0		0		2	7,4 ± 5,1	2	28,6 ± 18,4	4	3,8 ± 1,9
Підвищення рівня АлАТ	1	50 ± 50	10	22,7± 6,4	7	26,9 ± 8,9	12	44,4 ± 9,8	4	51,1 ± 20,2	34	32,1 ± 4,6
Підвищення рівня АсАТ	1	50 ± 50	12	27,3 ± 6,8	10	38,5 ± 9,7	11	40,7 ± 9,6	4	51,1 ± 20,2	38	35,9 ± 4,7

Продовження таблиці 3.6.												
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Спленомегалія	0		12	27,3± 6,8	17	65,4 ± 9,5	11	40,7 ± 9,6	3	42,9 ± 20,2	43	40,6 ± 4,8

Достовірної різниці між розмірами печінки у дітей різних вікових груп встановлено не було (табл. 3.6.). При цьому підвищення рівня білірубіну виявлялося у дітей старше 6 років, а підвищення рівня трансаміназ виявлялося однаково часто у різні вікові періоди.

Спленомегалія виявлялася у 40,6 % хворих, причому в групі дітей з 3-х до 6-ти років частіше, ніж у дітей з 1 до 3-х років (65,4 % і 27,3 %, $p < 0,01$).

Біль у животі спостерігався в 11 дітей (10,4 %). Найбільш часто він локалізувався в епігастральній ділянці, ділянці правого підребер'я. Біль був помірним і мав непостійний характер.

Екзантема виявлялася у 23 (21,7 ± 4,0 %) хворих, причому з однаковою частотою в різних вікових групах. Серед них у 17 (73,9 %) висипка на шкірі мала зв'язок із антибактеріальною терапією (частіше з прийомом ампіциліну або його похідних). У 6 (26,1 %) пацієнтів екзантему можна віднести до проявів самого інфекційного мононуклеозу.

У більшості хворих висипка з'являлася на 3–5-й день (3,7±2,6 дня) від початку лікування і зберігалася упродовж 7–14 днів (7±2,9 дня). Переважала плямисто-папульозна інтенсивна висипка, середніх розмірів, розташована по всій поверхні тіла. У трьох дітей екзантема набула геморагічного характеру.

Симптоми ураження серцево-судинної системи виявлені у 39 (36,8 %) хворих. Вони проявлялися помірною тахікардією, глухістю серцевих тонів, появою систолічного шуму різної інтенсивності.

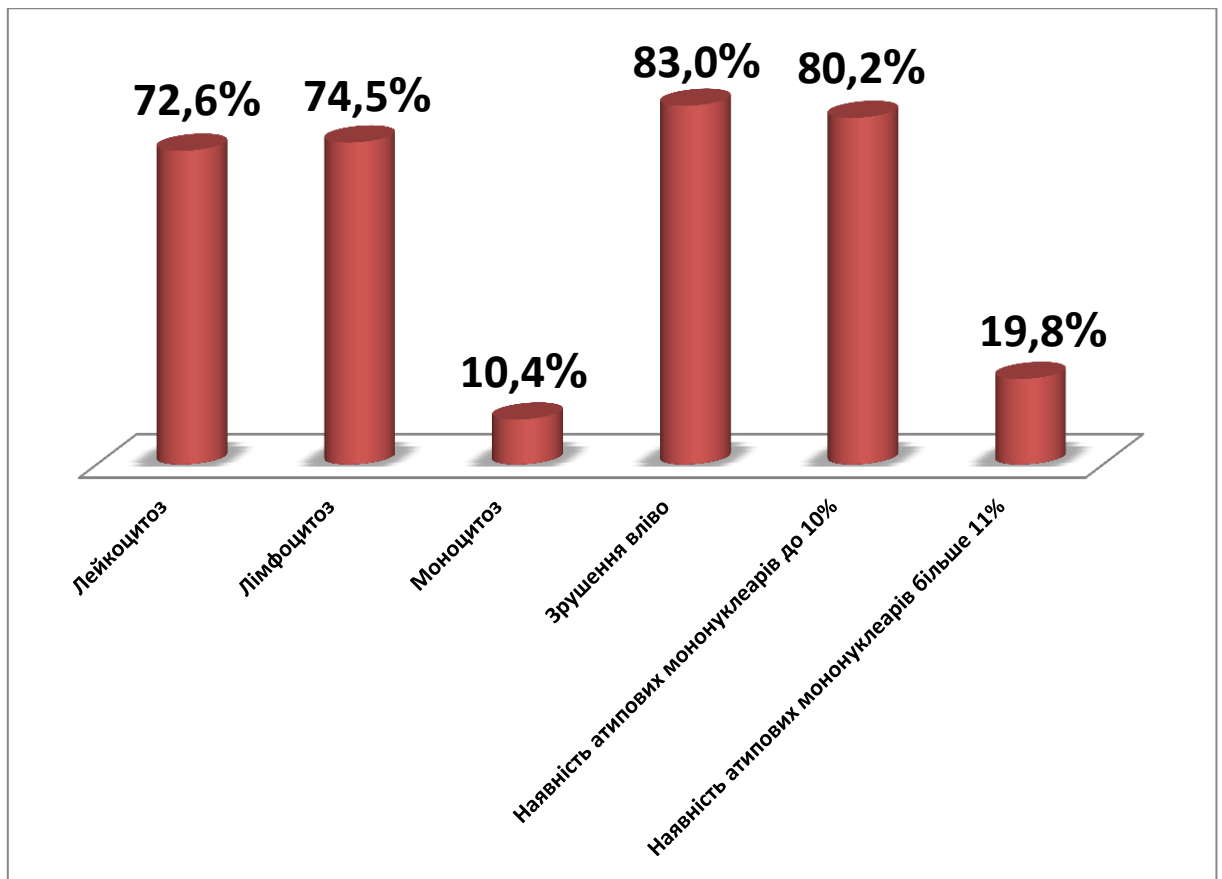


Рис. 3.10. Характеристика змін у клінічному аналізі крові при інфекційному мононуклеозі в дітей.

У клінічному аналізі крові лейкоцитоз виявлявся у 77 (72,6±4,4 %) дітей (рис. 3.10.). При аналізі даного показника у віковому аспекті – найбільш часто у дітей з 1-го до 3-х років (90,9±4,4 %, $p < 0,01$). Зрушення вліво в клінічному аналізі крові виявлялося у 88 (83,03,7 %) пацієнтів, найбільш часто у дітей перших 3-х років життя (100 % і 93,2 %) (табл. 3.7).

Лімфоцитоз визначався у 79 (74,5±4,2 %) дітей, однаково часто в різні вікові періоди, за виключенням підлітків, у яких даний показник був характерний для 100 % хворих (табл. 3.7).

Моноцитоз було діагностовано у 11 (10,4±3,0 %) хворих, незалежно від віку. Виключення склали діти 1-го року життя, у яких дані відхилення в аналізі крові не виявлялися (табл. 3.7). ШОЕ була підвищена в усіх хворих і складала $32,0 \pm 4,8$ мм/год (рис. 3.10.).

Таблиця 3.7

Характеристика змін у клінічному аналізі крові в дітей з інфекційним
мононуклеозом залежно від віку

Симптом	1 група n=2		2 група n=44		3 група n=26		4 група n=27		5 група n=7		Всього n=106	
	N	P±s	N	P±s	N	P±s	N	P±s	N	P±s	N	P±s
лейкоцитоз	1	50 ± 50	40	90,9 ± 4,4	15	57,7 ± 9,9	8	66,7 ± 9,3	4	57,1 ± 20,2	77	72,6 ± 4,4
лімфоцитоз	1	50 ± 50	30	68,2 ± 7,1	18	69,2 ± 9,2	23	85,2 ± 6,9	7	100	79	74,5 ± 4,2
моноцитоз	0		4	9,1 ± 4,4	3	11,5 ± 6,4	3	11,1 ± 6,2	1	14,3 ± 14,3	11	10,4 ± 3,0
зрушення вліво	2	100	41	93,2 ± 3,8	18	69,2 ± 9,2	21	77,8 ± 8,1	6	75,7 ± 14,3	88	83,0 ± 3,7
наявність атипових мононук- леарів (до 10%)	2	100	40	90,9 ± 4,4	21	80,8 ± 7,9	22	81,5 ± 7,6	0		85	80,2 ± 3,9
наявність атипових мононук- леарів (більше 11%)	0		4	9,1 ± 4,4	5	19,2 ± 7,9	5	18,5 ± 7,6	7	100	21	19,8 ± 3,9

Атипові мононуклеари виявлялися в усіх хворих дітей (від 6 до 54 %), але їх кількість у переважної більшості дітей була до 10 % ($80,2 \pm 3,9$ % і $19,2 \pm 3,9$ %, $p < 0,001$) (рис. 3.10.). У 100 % підлітків АМН становили більше 10 % (табл. 3.7).

Отже, поліморфізм клінічних проявів ІМ викликає певні труднощі у своєчасній діагностиці захворювання і призводить до діагностичних помилок на догоспітальному етапі, особливо в дітей раннього віку.

Гендерний фактор не впливає на клінічні особливості захворювання, гематологічні і біохімічні показники.

Опорними клінічними ознаками ІМ є гарячка ($93,4 \pm 2,4$ %), системна лімфаденопатія ($52,8 \pm 4,9$ %), ураження носогорла, а саме аденоїдит (80,2 %), ураження ротоглотки у вигляді гнійного тонзиліту (86,8 %); гепатомегалія (100%) із підвищенням рівня АсАТ (35,9 %) і АлАТ (32,1 %), спленомегалія (40,6 %) і рідше екзантема ($21,7 \pm 4,0$ %).

У клінічному аналізі крові при даному захворюванні виявляються лейкоцитоз ($72,6 \pm 4,4$ %), зрушення вліво ($83,03,7$ %), моноцитоз ($10,4 \pm 3,0$ %), атипові мононуклеари (100 %), підвищення ШОЕ (100 %).

Віковими особливостями інфекційного мононуклеозу є:

- для дітей першого року життя – субфебрильна температура тіла, відсутність ураження лімфоїдної тканини і запалення носоглоткового мигдалика, наявність виділень із носа (100 %), у клінічному аналізі крові – зрушення вліво (100 %) та відсутність моноцитозу.
- у дітей у віці від 1 до 3-х років – температура тіла у межах $38,1-39^{\circ}\text{C}$ (43,2 %, $p < 0,05$), часте ураження підщелепних лімфатичних вузлів ($90,9 \pm 4,4$ %), а у клінічному аналізі крові - лейкоцитоз ($90,9 \pm 4,4$ %, $p < 0,01$), зрушення вліво (93,2 %).
- у дітей у віці з 3-х до 6-и років – температура тіла у межах $38,1-39,0^{\circ}\text{C}$ (53,9 %, $p < 0,01$), збільшення підщелепних і задньошийних

лімфатичних вузлів ($76,9 \pm 8,4$ % і $23,1 \pm 8,4$ % відповідно), храп під час сну ($61,5 \pm 9,7$ %, $p < 0,05$), спленомегалія (65,4 %).

- у дітей у віці від 6 до 14 років – температура тіла в межах від $38,1^{\circ}\text{C}$ до $39,0^{\circ}\text{C}$ (59,3 %, $p < 0,01$). збільшення підщелепних і задньошийних лімфатичних вузлів ($70,4 \pm 9,0$ % і $33,3 \pm 9,3$ % відповідно).

- у підлітків – субфебрильна і фебрильна температура тіла, а в клінічному аналізі крові – лімфоцитоз (100 %), наявність атипівих мононуклеарів більше 10 % (100 %).

РОЗДІЛ 4

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Робота виконана в Сумському державному університеті, медичному інституті на кафедрі педіатрії післядипломної освіти з курсами пропедевтики педіатрії і дитячих інфекцій (завідувач кафедри, професор, д. мед. н. Сміян О. І.).

Серед інфекційної патології дитячого віку ІМ займає значне місце [4, 13, 17, 34, 75, 102]. Беручи до уваги те, що останніми роками відмічається зростання захворюваності на дану патологію [77], а саме захворювання характеризується великою варіабельністю клінічного перебігу, поліорганністю ураження, можливістю формування хронічного перебігу та розвитку імунодефіцитного стану з довічною персистенцією збудника в організмі людини, складністю специфічної діагностики [28, 68, 79, 128] на сучасному етапі розвитку медичної науки поглиблене вивчення данного захворювання є актуальним.

Метою роботи було визначити особливості перебігу гострого інфекційного мононуклеозу Епштейна-Барр вірусної етіології в дітей різного віку на підставі вивчення динаміки клініко-лабораторних показників.

Задачі роботи:

1. Вивчити клініко-епідеміологічні особливості перебігу гострої Епштейна-Барр вірусної інфекції в дітей на сучасному етапі.
2. Встановити гендерні та вікові особливості клінічного перебігу інфекційного мононуклеозу в дітей.
3. Оцінити показники клінічного аналізу крові в дітей різного віку на сучасному етапі.

Під спостереженням перебувало 106 дітей (64 хлопчики і 42 дівчинки) віком від 1 міс. до 18 років, хворих на гостру ЕБВ-інфекцію, що перебували на лікуванні в інфекційних відділеннях №1 і №3 КУ «СМДКЛ Св. Зінаїди» упродовж 2011-2015 років.

За віком діти були поділені на 5 груп:

- 1 група (1 міс. – 11 міс. 29 днів) – 2 (1,9±1,3 %) дітей;
- 2 група (1 рік – 2 роки 11 міс. 29 днів) – 44 (41,5±4,8 %) дитини;
- 3 група (3 роки – 5 років 11 міс. 29 днів) – 26 (24,5±4,2 %) дітей;
- 4 група (6 років – 13 років 11 міс. 29 днів) – 27 (25,5±4,3 %) дітей;
- 5 група (14 років – 17 років 11 міс. 29 днів) – 7 (6,6±2,4 %) дітей.

Критерії включення у дослідження:

- діти, що хворі на інфекційний мононуклеоз Епштейна-Барр вірусної етіології, етіологічно підтверджений даними клініко-лабораторного обстеження;

- вік дітей від 1 місяця до 18 років.

Критерії виключення:

- ІМ неуточної етіології;
- вік хворих до 1 місяця;
- наявність у хворих тяжких соматичних захворювань, вад розвитку, тощо);
- наявність мікстинфекцій (вірусні гепатити, скарлатина, гострі кишкові інфекції).

При госпіталізації усі діти отримували базисну терапію, яка включала антибактеріальні, антигістамінні препарати, ентеросорбенти, симптоматичну і місцеву терапію, за необхідності – дезінтоксикаційну інфузійну терапію з включенням глюкозо-сольових розчинів) та імунокорегуючу терапію (гропринозин, циклоферон, анаферон дитячий, інтерферони та їх комбінації). Усі препарати призначалися у стандартних вікових дозах.

Верифікацію діагнозу здійснювали на підставі даних анамнезу, типової клінічної картини захворювання, лабораторного обстеження (клінічного аналізу крові, біохімічного аналізу крові на печінкові проби), результатів ПЛР (визначення ДНК вірусу в крові та слині) і серологічного дослідження (виявлення специфічних антитіл – IgM до капсидного антигену,

IgG – до ядерного антигену Епштейна-Барр вірусу методом імуноферментного аналізу).

Отримані цифрові показники обробляли методом варіаційної статистики.

При порівнянні захворюваності дітей на ІМ у залежності від статі встановлено, що хлопчики хворіли у 1,5 рази частіше, ніж дівчатка ($60,4 \pm 4,8$ % і $39,6 \pm 4,8$ % відповідно, $p < 0,01$). Результати наших досліджень співпадають із дослідженнями О. О Карпухіної (2011) [37].

Частіше хворіли на ІМ діти у віці від 1 до 6 років життя – 70 ($63,6 \pm 2,36$ %, $p < 0,001$), а серед цієї вікової категорії чисельно переважали діти у віці від 1-го до 3-х років ($41,51 \pm 4,81$ %; $p < 0,05$). На другому місці за частотою захворювання знаходились діти у віці від 3-х років до 6 років і з 6-ти до 14 років ($p < 0,05$). У грудному ($1,89 \pm 1,3$ %) і підлітковому віці ($6,60 \pm 2,4$ %) діти хворіли рідко ($p < 0,001$). Проте при аналізі захворюваності у віковому аспекті залежно від статі достовірної різниці встановлено не було ($p > 0,05$). Наші дані співпадають із результатами багатьох дослідників [92, 114, 141].

За даними літератури для ІМ характерна сезонність з вираженим весняним піком і незначним збільшенням числа випадків у жовтні [1]. За результатами наших досліджень пік захворювання приходився на осінь ($35,9 \pm 4,7$ %, $p < 0,05$). При аналізі сезонності захворювання у віковому аспекті встановлено, що діти раннього віку восени хворіли частіше, ніж зимою, а діти у віці від 6 до 14 років – восени частіше, ніж весною. В інші сезони року захворюваність дітей на ІМ була однаковою.

У сучасних умовах зберігаються класичні симптоми захворювання [4]. У 94,3 % дітей діагностувалась середньотяжка форма захворювання і тільки у 6 хворих (5,7 %) – тяжка, $p < 0,001$.

Останніми роками при ІМ зберігається гострий початок захворювання [31, 106]. У нашому дослідженні також встановлено у переважної більшості дітей гострий початок захворювання ($92,5 \pm 2,6$ %, $p < 0,001$).

Аналіз скарг і даних об'єктивного обстеження в дітей з ІМ до початку лікування, незалежно від ступеня тяжкості й віку, показав, що в усіх дітей (100,0 %) спостерігався інтоксикаційний синдром. Ступінь його прояву залежав від тривалості та тяжкості захворювання і характеризувався загальною слабкістю, кволістю, нездужанням ($49,1 \pm 4,9$ %), зниженням апетиту ($45,3 \pm 4,9$ %), наявністю головного болю ($42,5 \pm 4,8$ %), нудоти ($35,8 \pm 4,7$ %).

Температура тіла у хворих на інфекційний мононуклеозом є характерним симптомом [6, 13, 50]. Даний симптом виявлявся у 99 ($93,4 \pm 2,4$ %) хворих дітей. Тривалість температури до госпіталізації становила в середньому $5,1 \pm 3,1$ дня. Захворювання починалося гостро, з підвищення температури до $37,5$ – 38° C у 19 ($17,9 \pm 3,4$ %), $38,1$ – 39° C – у 51 ($48,1 \pm 4,9$ %), $39,1$ – $40,0^\circ$ C – у 26 ($24,5 \pm 4,2$ %), більше $40,0^\circ$ C – у 3 ($2,8 \pm 1,6$ %) дітей. Нормальна температура тіла мала місце у $6,6 \pm 2,4$ % хворих.

При аналізі ступеня підвищення температури тіла в дітей різних вікових груп встановлено, що в дітей до першого року життя температура була невисокою і у 100 % дітей підвищувалася лише до 38° C. У дітей у віці від 1-го до 3-х років достовірно частіше виявлялася температура тіла у межах $38,1$ – 39° C – 43,2 % дітей ($p < 0,05$). Подібна закономірність виявлялася у дітей віком від 3-х до 6-и років (53,9 %, $p < 0,01$) і від 6 до 14 років (59,3 %, $p < 0,01$). У підлітків не виявлялася температура тіла вище 40° C.

Одним із характерних клінічних симптомів було ураження лімфоїдної тканини. Виключення склали тільки діти 1-го року життя. За даними літератури найчастіше вражаються задньошийні і потиличні лімфатичні вузли, але зустрічається і генералізоване збільшення [13, 60, 75].

Результати наших досліджень показали, що системна лімфаденопатія виявлялася у 56 ($52,8 \pm 4,9$ %) хворих. У 80 ($75,5 \pm 4,2$ %) дітей збільшувалися підщелепні лімфатичні вузли, однаково часто з 1-го року до 14 років ($90,9 \pm 4,4$ %; $76,9 \pm 8,4$ %; $70,4 \pm 9,0$ % відповідно, $p > 0,05$) і рідше у дітей старше 14 років ($28,6 \pm 18,4$ %, $p < 0,05$). Задньошийні лімфатичні вузли

збільшувалися у 15 ($14,2 \pm 3,4$ %) хворих, причому однаково часто у дітей з 3-х до 6 років і з 7 до 14 років ($23,1 \pm 8,4$ % і $33,3 \pm 9,3$ % відповідно, $p > 0,05$). У $39,6 \pm 4,8$ % дітей спостерігалися конгломерати збільшених лімфовузлів. Також були збільшені й інші групи лімфовузлів (пахвові, пахвинні, підщелепні) – у 40 ($37,7 \pm 4,7$ %).

Ураження носогорла є досить характерним проявом ІМ. Аденоїдит діагностувався у 80,2 % дітей. Такі симптоми як закладеність носа, утруднення носового дихання однаково часто виявлялися у дітей з ІМ (77,4 %). Виділення з носа відмічалися у більше половини хворих (51,9 %) і тільки у 1/3 (35,8 %) дітей виявлявся храп під час сну.

При аналізі вікових особливостей було встановлено, що виділення з носа були характерні у 100 % дітей грудного віку, тоді як у інших вікових групах даний симптом виявлявся достовірно рідше ($p < 0,05$).

Запалення глоткового мигдалика у дітей до 1 року не діагностувалося. У дітей раннього, переддошкільного і молодшого шкільного віку даний симптом виявлявся однаково часто, а у підлітковому віці аденоїдит виявлявся майже у 2 рази рідше, ніж у дітей раннього віку ($p < 0,05$).

Храп під час сну достовірно частіше виявлявся тільки у дітей віком від 3-х до 6-ти років ($61,5 \pm 9,7$ %, $p < 0,05$).

Склерит та кон'юнктивіт мали місце у 12 ($11,3 \pm 3,1$ %) дітей.

За даними літератури у половини хворих, поряд із лихоманкою, раннім клінічним проявом захворювання є гострий тонзиліт [57, 104, 124]. Ураження ротоглотки проявлялося у дітей у вигляді болю в горлі при ковтанні (64,2 %), гіперемії слизової оболонки ротоглотки (74,5 %), інфільтрації та зернистості м'якого піднебіння, дужок, зернистості задньої стінки глотки (65,1 %), а через 3–4 дні на мигдаликах з'являлися нашарування – розвивався гнійний тонзиліт.

Часте виникнення гострого тонзиліту можна пояснити тропізмом ВЕБ до лімфоїдної тканини, зниженням місцевої імунологічної реактивності мигдаликів, які приймають участь у виробленні антитіл [135].

На момент госпіталізації нашарування на мигдаликах спостерігалися у 86,8 % хворих дітей, із яких у 57,5 % дітей гнійні нашарування виявлялися в лакунах, у 29,2 % – нашарування мали фолікулярний характер і у 13,2 % – «сиркоподібний» характер.

При аналізі симптомів ураження ротоглотки у віковому аспекті встановлено, що біль при ковтанні був відсутній у дітей 1-го року та достовірно рідше виявлявся у дітей 1-ї групи, ніж у дітей 3-ї, 4-ї і 5-ї (50,0 %, 76,9 %, 74,1 %, 85,7 % відповідно, $p < 0,05$). Гіперемія слизової оболонки ротоглотки і нашарування на мигдаликах однаково часто виявлялися у дітей різних вікових груп.

Результати наших досліджень співпадають з даними літератури щодо характеру тонзиліту. Тонзиліт може бути як катаральним, так і лакунарним [107, 140].

На ураження печінки при ІМ вказують багато авторів [6, 14, 83, 90, 91]. Результати наших досліджень показали, гепатомегалія була постійним симптомом ІМ. Вона мала місце в усіх (100 %) дітей. Печінка достовірно частіше була збільшена на 2–3 см, ніж на 4–5 см – (60,4 % і 33,0 %, $p < 0,001$). Значне збільшення печінки (більше 5 см) виявлялося тільки у 6,6 % пацієнтів. Достовірної різниці між розмірами печінки в дітей різних вікових груп встановлено не було.

У той же час підвищення рівня АсАТ у гострий період ІМ мало місце у 38 (35,9 %) пацієнтів, а АлАТ – у 34 (32,1 %), тоді як підвищення білірубіну – тільки у 4 (3,8 %) дітей. При цьому підвищення рівня білірубіну виявлялося у дітей старше 6 років, а підвищення рівня трансаміназ виявлялося однаково часто в різні вікові періоди.

Спленомегалія виявлялася у 40,6 % хворих, причому в групі дітей з 3-х до 6-ти років частіше, ніж у дітей з 1-го до 3-х років (65,4 % і 27,3 %, $p < 0,01$).

Біль у животі спостерігався у 11 (10,4 %) дітей. Найбільш часто біль локалізувався в епігастральній ділянці, області правого підребер'я. Біль був помірним і мав непостійний характер.

Екзантема виявлялася у 23 хворих ($21,7 \pm 4,0$ %), причому з однаковою частотою у різних вікових групах. Серед них у 17 (73,9 %) дітей висипання на шкірі мали зв'язок з антибактеріальною терапією (частіше з прийомом ампіциліну або його похідних). У 6 (26,1 %) пацієнтів екзантему можна віднести до проявів самого інфекційного мононуклеозу. Не часте виявлення висипки при ІМ можна пояснити тим, що ІМ не відноситься до обов'язкових екзантемних інфекцій, тому висипка – це непостійна ознака [12, 98].

У більшості хворих висипка з'являлася на 3–5-й день ($3,7 \pm 2,6$ дня) від початку лікування і зберігалася упродовж 7–14 днів ($7 \pm 2,9$ дня). Характер її у переважної більшості дітей був плямисто-папульозний, середніх розмірів, локалізувалася вона на всій поверхні тіла. У 3-х дітей висипка була геморагічного характеру.

Симптоми ураження серцево-судинної системи виявлені у 39 (36,8 %) хворих. Вони проявлялися помірною тахікардією, глухістю серцевих тонів, появою систолічного шуму різної інтенсивності.

У клінічному аналізі крові лейкоцитоз виявлявся у 77 ($72,6 \pm 4,4$ %) дітей. При аналізі даного показника у віковому аспекті – найбільш часто у дітей з 1-го до 3-х років ($90,9 \pm 4,4$ %, $p < 0,01$). Зрушення вліво в клінічному аналізі крові виявлялося у 88 (83,03,7 %) пацієнтів, найбільш часто в дітей перших 3-х років життя (100 % і 93,2 %).

Лімфоцитоз визначався у 79 ($74,5 \pm 4,2$ %) дітей, однаково часто в різні вікові періоди, за виключенням підлітків, у яких даний показник виявлявся у 100 % хворих.

Моноцитоз було діагностовано у 11 ($10,4 \pm 3,0$ %) хворих, незалежно від віку. Виключення склали діти 1-го року життя, у яких дані відхилення в аналізі крові не виявлялися.

ШОЕ була підвищена в усіх хворих і складала $32 \pm 4,8$ мм/год.

Атипові мононуклеари виявлялися в усіх хворих дітей (від 6 до 54 %), але їх кількість у переважної більшості дітей була до 10 % ($80,2 \pm 3,9$ % і $19,2 \pm 3,9$ %, $p < 0,001$). У підлітків АМН становили більше 10 %.

Отже, поліморфізм клінічних проявів ІМ викликає певні труднощі у своєчасній діагностиці захворювання і призводить до діагностичних помилок на догоспітальному етапі, особливо в дітей раннього віку [5]. Вирішальне значення у підтвердженні діагнозу в таких випадках відводиться лабораторній діагностиці. Типовими гематологічними змінами, важливими для діагностики ІМ, є підвищення мононуклеарних клітин (абсолютного і відносного числа лімфоцитів і моноцитів), поява атипівих мононуклеарів (АМ) [31, 63].

За результатами дослідження встановлено, що хлопчики на інфекційний мононуклеоз хворіють у 1,5 рази частіше, ніж дівчатка. Захворювання частіше виявляється в дітей у віці від 1 року до 6 років життя, а серед цієї вікової категорії чисельно переважають діти у віці від 1-го до 3-х років. На другому місці за частотою захворювання знаходяться діти у віці від 3-х років до 6 років і з 6-ти до 14-ти років. У грудному і підлітковому віці діти хворіють рідко. Пік захворювання приходить на осінь. Захворювання частіше розпочинається гостро (92,5 %, $p < 0,001$) і має середню ступінь тяжкості (94,3 %, $p < 0,001$).

Опорними клінічними ознаками ІМ залишається гарячка, системна лімфаденопатія, ураження носогорла, а саме аденоїдит, закладеність носа, утруднення носового дихання, виділення з носа, храп під час сну; ураження ротоглотки у вигляді болю в горлі при ковтанні, гіперемії слизової оболонки ротоглотки, інфільтрації та зернистості м'якого піднебіння і дужок, зернистості задньої стінки глотки, гнійного тонзиліту; гепатомегалія з підвищенням рівня АсАТ, АлАТ; спленомегалія і рідше екзантема. У клінічному аналізі крові при даному захворюванні виявляється лейкоцитоз, зрушення вліво, моноцитоз, атипіві мононуклеари, підвищення ШОЕ.

Встановлено, що розвиток інфекційного мононуклеозу має вікові особливості.

Наявність і спектр типових клінічних симптомів захворювання та гематологічних змін при ІМ не залежать від статі пацієнтів.

ВИСНОВКИ

1. ІМ частіше діагностувався у віці від 1 до 6 років життя; хлопчики хворіли у 1,5 рази частіше, ніж дівчатка ($60,4 \pm 4,8$ % і $39,6 \pm 4,8$ %, $p < 0,01$), а пік захворювання приходився на осінь ($35,9 \pm 4,7$ %, $p < 0,05$);

2. Захворювання частіше розпочиналося гостро ($92,5 \pm 2,6$ %, $p < 0,001$) і мало середню ступінь тяжкості ($94,3$ %, $p < 0,001$). Опорними клінічними ознаками ІМ були гарячка, системна лімфаденопатія, ураження носогорла, а саме аденоїдит, ураження ротоглотки у вигляді гнійного тонзиліту; гепатомегалія з підвищенням рівня АсАТ і АлАТ, спленомегалія та зміни у клінічному аналізі крові (лейкоцитоз, зрушення вліво, моноцитоз, атипові мононуклеари, підвищення ШОЕ). Гендерний фактор не впливав на клінічні особливості захворювання, гематологічні і біохімічні показники;

3. Віковими особливостями інфекційного мононуклеозу були:

- для дітей першого року життя – субфебрильна температура тіла, відсутність ураження лімфоїдної тканини і запалення носоглоткового мигдалика, наявність виділень із носа (100 %), у клінічному аналізі крові – зрушення вліво (100 %) та відсутність моноцитозу;

- у дітей у віці від 1 до 3-х років – температура тіла у межах $38,1$ – $39,0$ ° С ($43,2$ %, $p < 0,05$), часте ураження підщелепних лімфатичних вузлів ($90,9 \pm 4,4$ %), а у клінічному аналізі крові – лейкоцитоз ($90,9 \pm 4,4$ %, $p < 0,01$), зрушення вліво ($93,2$ %);

- у дітей у віці з 3-х до 6-и років – температура тіла у межах $38,1$ – $39,0$ ° С ($53,9$ %, $p < 0,01$), збільшення підщелепних і задньошийних лімфатичних вузлів ($76,9 \pm 8,4$ % і $23,1 \pm 8,4$ % відповідно), храп під час сну ($61,5 \pm 9,7$ %, $p < 0,05$), спленомегалія ($65,4$ %);

- у дітей у віці від 6 до 14 років – температура тіла у межах $38,1$ ° С до $39,0$ ° С ($59,3$ %, $p < 0,01$). збільшення підщелепних і задньошийних лімфатичних вузлів ($70,4 \pm 9,0$ % і $33,3 \pm 9,3$ % відповідно);

- у підлітків – субфебрильна і фебрильна температура тіла, а в клінічному аналізі крові – лімфоцитоз (100 %), наявність атипівих мононуклеарів більше 10 % (100 %).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Отримані дані можуть бути використані в роботі лікарів-педіатрів, дитячих інфекціоністів та сімейних лікарів. Виявлені клініко-епідеміологічні та лабораторні особливості перебігу гострої ЕБВ інфекції у дітей дозволять оптимізувати діагностику захворювання та будуть сприяти покращанню медичного забезпечення дітей з ІМ і підвищенню якості життя.

При встановленні діагнозу «гострий інфекційний моноклеоз ЕБВ етіології» доцільно враховувати, що останніми роками у дітей різного віку у період розпалу захворювання виявляється всі опорні синдроми захворювання, але їх прояви у різні вікові групи є дещо відмінними.

СПИСОК ДРУКОВАНИХ РОБІТ

1. Абдуллаева Н. Ф. Поражение печени при инфекционном мононуклеозе у детей / Н. Ф. Абдуллаева // Материалы 69 научной конференции студентов-медиков с международным участием «Вопросы современной медицинской науки». – Самарканд, 2015. – С. 145.
2. Абдуллаева Н. Ф. Особливості клінічного перебігу інфекційного мононуклеозу в дітей / Н. Ф. Абдуллаева // Всеукраїнський медичний журнал молодих вчених Хист: III Міжнародний медико-фармацевтичний конгрес студентів і молодих учених «Пріоритети та перспективи молодіжної науки». – Чернівці, 2016. – С. 384.
3. Абдуллаева Н. Ф. Досвід використання Гропринозину в комплексній терапії інфекційного мононуклеозу в дітей / Н. Ф. Абдуллаева // Збірник тез доповідей IV Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих учених «Актуальні питання теоретичної та практичної медицини». – Суми: СумДУ, 2016. – С. 176.
4. Бинда Т. П. Клініко-епідеміологічні особливості перебігу інфекційного мононуклеозу в дітей / Т. П. Бинда, Н. Ф. Абдуллаева // Збірник тез доповідей III Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених «Актуальні питання теоретичної та практичної медицини». – Суми: СумДУ, 2015. – С. 236.
5. Бинда Т. П. Особливості перебігу інфекційного мононуклеозу на сучасному етапі в дітей різних вікових груп / Т. П. Бинда, Н. Ф. Абдуллаева // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції «Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти». – Суми : СумДУ, 2016.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Арова А. А. «Клинические маски» инфекционного мононуклеоза, пути терапевтической коррекции / А. А. Арова, Л. В. Крамарь, О. А. Карпухина // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2011. – № 2. – С. 26–31.
2. Арова А. А. Комплексная оценка функционального состояния печени в остром периоде инфекционного мононуклеоза у детей / А. А. Арова, Л. В. Крамарь, О. А. Карпухина // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2011. – № 1. – С. 21–24.
3. Бабаченко И. В. Возрастные особенности и оптимизация диагностики хронических герпесвирусных инфекций у часто болеющих детей / И. В. Бабаченко // Детские инфекции. – 2010. – Т. 3. – № 9. – С. 7–10.
4. Баннова С. Л. Возрастные клиничко-иммунологические аспекты инфекционного мононуклеоза Эпштейна – Барр вирусной этиологии на современном этапе / С. Л. Баннова // автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб. – 2010. – 21 с.
5. Баранова И. П. Инфекционный мононуклеоз: клиника, диагностика, лечение рекомбинантным интерфероном α -2 β / И. П. Баранова, Д. Ю. Курмаева, О. Н. Лесина // Фарматека. – 2014. – № 1. – С. 40–44.
6. Баранова И. П. Клиничко-лабораторная характеристика гепатита при инфекционном мононуклеозе / И. П. Баранова, Д. Ю. Курмаева // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2012. – Т. 22. – № 2. – С. 26–31.
7. Баранова И. П. Клинические особенности инфекционного мононуклеоза в зависимости от возраста и этиологии заболевания / И. П. Баранова, Д. Ю. Курмаева, О. Н. Лесина // Детские инфекции. – 2010. – Т. 9. – № 4. – С. 25–28.
8. Баранова И. П. Современные особенности течения и новые возможности терапии инфекционного мононуклеоза / И. П. Баранова // Эффективная фармакотерапия. – 2014. – № 24. – С. 20–22.

9. Баранова И. П. Сравнительный анализ эффективности противовирусной терапии при инфекционном мононуклеозе у детей / И. П. Баранова., Д. Ю. Курмаева // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2013. – Т. 76. – № 8. – С. 47–49.
10. Бачинська І. Ю. Інфекційний мононуклеоз: клінічні варіанти, особливості лабораторної діагностики / І. Ю. Бачинська, Л. Б. Канюк, Я. В. Парасюк, Г. П. Штабура, Г. М. Депутат, Г. П. Блонар // Медицина транспорту України. – 2012. – № 1. – С. 100–103.
11. Блохина Е. Б. Роль латентной инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр, в развитии лимфопролиферативных заболеваний / Е. Б. Блохина // Вопр. гематол. онкол. и иммунопатол. в педиатрии. – 2003. – Т. 2. – № 3. – С. 65–70.
12. Богадельников И. В., Кубышкин А. В., Лобода М. В. / Под ред. И. В. Богадельникова, А. В. Кубышкина, М. В. Лободы // Справочник по инфекционным болезням у детей. К. – Симферополь. – 2008. – 432 с.
13. Боковой А. Г. Герпесвирусные инфекции у детей / А. Г. Боковой. – М.: Медицина. – 2008. – 142 с.
14. Боковой А. Г. Герпесвирусные инфекции у детей: диагностика, клиника, лечение. Роль в формировании контингента часто болеющих детей. Герпесвирусные гепатиты у детей / А. Г. Боковой // Педиатрия. – 2012. – № 91 (3). – С. 136–142.
15. Виговська О. В. Аспекти патогенезу хронічної форми Епштейна-Барр вірусної інфекції у дітей / О. В. Виговська, С. О. Крамарев, Н. М. Тарадій // VII Конгрес педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії» – К., 2011. – С. 213–218.
16. Возіанова Ж. І. Інфекційний мононуклеоз, спричинений вірусом Епштейна-Барр / Ж. І. Возіанова, А. І. Глей // Мистецтво лікування. – № 5. – 2005. – С. 8–12.
17. Волоха А. П. Епштейна-Барр вірусна інфекція у дітей / А. П. Волоха, Л. І. Чернишова // Сучасні інфекції. – 2003. – № 4. – С. 79–93.

18. Выговская О. В. Инфекционный мононуклеоз Эпштейна-Барр вирусной этиологии у детей: вопросы этиологии, патогенеза, иммуногенеза, лечения / О. В. Выговская, С. А. Крамарев, В. О. Дорошенко, И. В. Шпак // Практикуючий лікар. – 2012. – № 4 (4). – С. 29–34.
19. Глей А. І. Інфекційний мононуклеоз, етіологічні та клінічні особливості / А. І. Глей // Дис. ... канд. мед. наук: 14.01.13. – К. – 2009. – 25 с.
20. Глей А. І. Протефлазид у лікуванні хворих на інфекційний мононуклеоз, спричинений вірусом Епштейна-Барр / А. І. Глей // Сучасні інфекції. – 2005. – № 3–4. – С. 121–124.
21. Гусева Л. Н. Лечение Эпштейна-Барр вирусного мононуклеоза у детей на современном этапе / Л. Н. Гусева, Н. Ю. Егорова, Н. А. Гусева, Е. А. Фомичева, П. С. Адеишвили // Детские инфекции. – 2010. – № 3. – С. 28–34.
22. Егорова Н. Ю. Инфекционный мононуклеоз у детей: диагностика, лечение и наблюдение в катamnезе / Н. Ю. Егорова, Л. Н. Гусева, Н. А. Гусева, П. С. Адеишвили, Л. Н. Оксамитная, Н. Л. Вальтц, В. Ф. Учайкин // Педіатрія. – 2008. – С. 73–79.
23. Ершов Ф. И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств) / Ф. И. Ершов, М. Г. Романцов. – Москва, ГЭОТАР-Медиа. – 2005. – 368 с.
24. Ершов Ф. И. Лекарственные средства, применяемые при вирусных заболеваниях / Ф. И. Ершов, М. Г. Романцов // Руководство для врачей. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 368 с.
25. Железнякова Г. Ф. Апоптоз и иммунный ответ у детей с острым инфекционным мононуклеозом / Г. Ф. Железнякова, Л. И. Васякина, Н. Е. Монахова и др. // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2000. – № 4. – С. 87–94.

26. Загородняя С. Д. Действие протефлазида на вирус Эпштейна-Барр / С. Д. Загородняя, А. В. Головань, Г. В. Баранова, Н. В. Нестерова // Микробиол. жур.– 2009. – № 1. – С. 57–61.
27. Звіт про доклінічне дослідження безпечності препарату-генерику Флавозід / Інститут екогігієни і токсикології ім. Л. І. Медведя. – К. – 2004.
28. Иванова В. В. Иммунопатогенез инфекционной болезни у детей / В. В. Иванова, Г. Ф. Железникова, И. В. Шилова // Детские инфекции. – 2005. – Т. 4. – № 1. – С. 6–11.
29. Иванова В. В. Инфекционный мононуклеоз / В. В. Иванова, О. В. Тихомирова, М. Н. Сорокина, О. В. Родионова // Инфекционные болезни у детей Под ред. В. В. Ивановой. М.: ООО "Медицинское информационное агентство", 2002. – С. 312–323.
30. Иванова В. В. Инфекционный мононуклеоз: тактика терапии больных с нелегким течением заболевания / В. В. Иванова, Э. Г. Камальдинова, А. С. Левина // Информационное письмо для педиатров. – Санкт-Петербург, 2004. – 24 с.
31. Иванова В. В. Современное представление об инфекционном мононуклеозе / В. В. Иванова, И. В. Бабаченко, А. С. Левина // Материалы конференции «Старые» и «новые» инфекции у детей в современных условиях. – СПб., 2011. – С. 39–47.
32. Исаков В. А. Герпесвирусная инфекция / В. А. Исаков, С. Б. Рыбалкин, М. Г. Романцов // Рекомендации для врачей. – СПб., 2006. – 96 с.
33. Исаков В. А. Герпесвирусные инфекции человека : рук-во для врачей / В. А. Исаков, Е. И. Архипова, Д. В. Исаков. – СПб.: СпецЛит, 2013. – 670 с.
34. Исаков В. А. Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей / Под ред. В. А. Исакова. – СПб.: СпецЛит, 2006. – 303 с.

- 35.Исаков В. А. Современная терапия герпесвирусных инфекций : рук-во для врачей / В. А. Исаков, С. А. Сельков, Л. К. Мошетова, Г. М. Чернакова. – СПб., М., 2004. – 168 с.
- 36.Казмірчук В. Є. Епштейн-Барр вірусна інфекція. Імунопатогенез. Клініка. Лікування : метод. реком. / під ред. В. Є. Казмірчук. – К., 2004. – 28 с.
- 37.Карпухина О. А. Клинико-лабораторные особенности инфекционного мононуклеоза у детей, проживающих в г. Волгограде / О. А. Карпухина, Л. В. Крамарь // Мат. 69-й открытой научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины». – Волгоград, 2011. – С.171–172.
- 38.Кононенко В. В. Епштейна-Барра інфекція з ураженням нервової системи: клініка, діагностика, класифікація та лікування / В. В. Кононенко // Український нейрохірургічний журнал – № 1.– 2003. – С. 105–110.
- 39.Крамарев С. А. Инфекционный мононуклеоз у детей:вопросы иммунопатогенеза и лечения / С. А. Крамарев, О. В. Выговская // Здоров'я України. – 2011. – №12. – С. 57–58.
- 40.Крамарев С. А. Опыт использования препарата Флавозид при Эпштейна-Барр вирусной инфекции у детей / С. А. Крамарев, О. В. Выговская. // Современная педиатрия.– 2011. – № 5. – 39 с.
- 41.Крамарев С. О. Використання препарату «Флавозід» у комплексному лікуванні хронічної активної Епштейна-Барр вірусної інфекції у дітей / С. О. Крамарев, О. В. Виговська, Л. О. Палатна, Л. А. Большакова, О. В. Головач, Л. О. Токар // Современная педиатрия – № 3(20). – 2008. – С. 111–114.
- 42.Крамарев С. О. Ефективність застосування препарату Гропринозин у комплексному лікуванні хворих на інфекційний мононуклеоз / С. О. Крамарев, О. В. Виговська, Л. О. Палатна, І. В. Шпак // Новости

- медицины и фармации. –2007.– № 1 (205). Режим доступа:
<http://www.health-ua.org/archives/health/1618.html>.
43. Крамарев С. О. Інфекція, спричинена вірусом Епштейна-Барр: клінічні варіанти, діагностика, принципи терапії / С. О. Крамарев, О. В. Виговська // Мистецтво лікування.– 2005. – № 10 (26). С. 64–69.
44. Крамарьев С. А. Лечение инфекционного мононуклеоза у детей / С. А. Крамарьев, О. В. Выговская, Н. Н. Тарадий, А. И Гриневич // Современная педиатрия – № 4(60). – 2014. – С. 55–60.
45. Крамарьев С. О. Лікування інфекційного мононуклеозу Епштейна-Барр вірусної етіології у дітей із застосуванням рекомбінантного інтерферону α -2b ректальної форми / С. О. Крамарьев, О. В. Виговська // Современная педиатрия.– 2013. – № 2. – С. 30–35.
46. Краснов В. В. Инфекционный мононуклеоз, клиника, диагностика, современные принципы лечения / В. В. Краснов // Вестн. Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И. И. Мечникова. – 2009. – № 1. – С. 148 – 153.
47. Краснов В. В. Инфекционный мононуклеоз. Клиника, диагностика, современные принципы лечения / В. В. Краснов, А. И. Шиленок, Л. А. Кузенкова, Н. И. Кубышева. – СПб., Н. Новгород, 2003. – 44 с.
48. Кудин А. П. Лечение Эпштейн-Барр вирусной инфекции у детей / А. П. Кудин // [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://wwwbsmu.by>.
49. Кудин А. П. Эта "безобидная" вирус Эпштейна-Барр инфекция. Ч. 2. / А. П. Кудин // Острая ВЭБ-инфекция: эпидемиология, клиника, диагностика, лечение // Мед. новости. – 2006. – Т. 8, – № 1. – С. 25–31.
50. Курмаева Д. Ю. Клиническая характеристика инфекционного мононуклеоза и сравнительный анализ эффективности лечения противовирусными препаратами: автореф. дис.... канд. мед. наук. / Д. Ю. Курмаева. – М., 2013. – 24 с.

51. Курмаева Д. Ю. Терапевтическая эффективность различных форм циклоферона при лечении инфекционного мононуклеоза у детей / Д. Ю. Курмаева, И. П. Баранова // Антибиотики и химиотерапия. – 2011. – Т. 56. – № 9–10. – С. 33–36.
52. Левина А. С. Клинико-иммунологическая эффективность иммуномодулирующих препаратов при инфекционном мононуклеозе у детей / А. С. Левина // автореф. дис. ... канд. мед. наук – СПб., 2006. – 22 с.
53. Леженко Г. О. Інфекційний мононуклеоз у дітей: клініко-імунологічна характеристика / Г. О. Леженко, О. В. Усачова, Є. А. Сіліна, Т. М. Пахольчук // Актуальна інфектологія. – 2013. – № 1. – С. 103–124.
54. Литвиненко Н. Г. Епштейна–Барр вірусна інфекція / Н. Г. Литвиненко // Інфекційні хвороби у дітей / За ред. С. О. Крамарєва. – К. : МОРІОН. – 2003. – С. 56–68.
55. Марков И. С. Диагностика и лечение герпетических инфекций и токсоплазмоза / И. С. Марков // – К.: Артк, 2002. – С. 108–117, 132–141.
56. Матейко Г. Б. Герпесвірусні інфекції: раціональні підходи до лікування і діагностики / Г. Б. Матейко // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2013. – № 8 (67). – С. 23–30.
57. Михайлова Т. А. Совершенствование дифференциальной диагностики инфекционного мононуклеоза герпесвирусной этиологии у детей / Т. А. Михайлова / автореф. дис. ... канд. мед. наук Тюмень. – 2008. – С. 23.
58. Никольский И. С. Инфекция, вызываемая вирусом Эпштейна-Барр: иммунопатогенез, клиника и лечение / И. С. Никольский // Мистецтво лікування. – 2006. – № 3(29). – С. 23–28.
59. Овчинникова Т. А. Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики: материалы X конгресса детских

- инфекционистов России / Т. А. Овчинникова, Е. С. Гасилина., С. М. Китайчик. – Москва, 2011. – 84 с.
60. Педиатрия: Национальное руководство: в 2 т. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – Т. 2. – 1000 с.
61. Петрова Е. В. Особенности течения инфекционного мононуклеоза у детей на современном этапе (диагностика, лечение, реабилитация) / Е. В. Петрова // Автореф. дис... канд. мед. наук. – Самара.– 2003. – 24 с.
62. Пікуль К. В. Особливості перебігу інфекційного мононуклеозу у дітей / К. В. Пікуль, В. І. Ільченко, К. Ю. Прилуцький // Мир медицины и биологии. – 2011. – № 4. – С. 137–142.
63. Помогаева А. П. Цитотоксические Т-лимфоциты и НК-клетки крови у детей, больных инфекционным мононуклеозом разной этиологии / А. П. Помогаева, Н. Р. Слепичева, О. И. Уразова // Материалы конференции «Старые» и «новые» инфекции у детей в современных условиях. – СПб., 2011. – С. 229–231.
64. Потарская Е. В. Клинические особенности течения Эпштейна-Барр вирусной инфекции у детей, перенесших инфекционный мононуклеоз / Е. В. Потарская, А. П. Помогаева, О. И. Уразова // Вопросы современной педиатрии. – 2006. – Т. 5. – № 5. – С. 90–93.
65. Проведення додаткових доклінічних досліджень нових форм препарату «Протефлазід»: Звіт. – К.: Ін-т епідеміології і інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України, 2003.
66. Протефлазид. Информационно-методические материалы для практикующих врачей // НПК «Экофарм». – Киев, 2004. – 40 с.
67. Романцов М. Г. Применение Циклоферона при социально значимых заболеваниях у детей и подростков / М. Г. Романцов, Л. Г. Горячева, А. А. Шульдякова, А. Л. Коваленко // Санкт-Петербург. – 2010.

68. Романцов М. Г. Противовирусные и иммуотропные препараты в детской практике / М. Г. Романцов, Л. Г. Горячева, А. П. Коваленко // руководство для врачей, – Санкт-Петербург, 2008. – 123 с.
69. Романцова М. Г. Противовирусная терапия инфекционных болезней детского возраста / М. Г. Романцова, Т. В. Сологуб // Сборник научных статей. – М. – 2006. – 84 с.
70. Рудакова А. В. Фармакоэкономический анализ в организации централизованного лекарственного обеспечения / А. В. Рудакова // Фарминдекс-Практик. – 2004. – № 6. – С. 47–52.
71. Савельев В. Г. Эффективність застосування протепфлазиду у хворих на вірусні гепатити / В. Г. Савельєв, В. В. Бондарєва // Хіміотерапія та імунокорекція інфекційних хвороб. Матеріали науково-практичної конференції і пленуму Асоціації інфекціоністів України. Тернопіль, 2005. – С. 85–86.
72. Савенкова М. С. Лимфаденопатия и лимфаденит у детей: диагностика и лечение / М. С. Савенкова [и др.] // Трудный пациент. – 2008. – Т. 6. – № 12. – С. 5–9.
73. Симованьян Э. Н. Эпштейна-Барр вирусная инфекция у детей: современные подходы к диагностике и лечению / Э. Н. Симованьян, Л. Ф. Бовтало, А. В. Григорян, В. Б. Денисенко // Лечащий врач. – 2007. – № 7. – С. 36–41.
74. Скрипченко Н. В. Иммунология вирусных инфекций у детей / Н. В. Скрипченко // Учебное пособие под ред. Н. В. Скрипченко. – СПб., 2011. – 40 с.
75. Собчак Д. М. ВЭБ-инфекция (этиология, патогенез, клиника, диагностика и лечение) / Д. М. Собчак // Н. Новгород: Изд-во НИЖГМА, 2010. – 72 с.
76. Тимченко В. Н. Новый иммунокорректор циклоферон для педиатрической практики / В. Н. Тимченко, Л. Г. Горячева, М. Г. Романцов. – СПб., 2000. – 63 с.

- 77.Тимченко В. Н. Клиника, диагностика и лечение инфекционного мононуклеоза Эпштейна-Барр вирусной этиологии у детей в современных условиях / В. Н. Тимченко, З. Л. Сертакова, М. В. Качанова, О. В. Булина, Т. М. Чернова, С. Л. Баннова, Ю. А. Заболотнева, С. А. Тарасов // Методические рекомендации. СПб., 2010. – 32 с.
- 78.Уразова О. И. Виферон в терапии детей с инфекционным мононуклеозом / О. И. Уразова // Герпес 2009.– № 2. – С. 24–26.
- 79.Уразова О. И. Клинико-гематологические и цитогенетические проявления инфекционного мононуклеоза у детей / О. И. Уразова, В. В. Новицкий, А. П. Помогаева // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2004. – № 3. – С. 34–39.
- 80.Усачова О. В. Використання препарату Протефлазід при інфекційному мононуклеозі у дітей / О. В. Усачова., О. М. Фірюліна, О. В. Анікіна, О. В. Самойленко // Репродуктивное здоровье женщиныю. – 2005. – № 4. – С. 192–194.
- 81.Учайкин В. Ф. Информация о профилактической и терапевтической эффективности препарата арбидол при гриппе, других острых респираторных вирусных инфекциях, ротавирусной инфекции, инфекционном мононуклеозе у детей / В. Ф. Учайкин // М., 2005.
- 82.Учайкин В. Ф. Руководство по инфекционным болезням у детей / В. Ф. Учайкин // М.: ГЕОТАР-МЕД. – 2002. – 524 с.
- 83.Учайкин В. Ф. Эпштейна–Барр вирусный гепатит у детей / В. Ф. Учайкин, А. В. Смирнов, С. Б. Чуелов и др. // Материалы VII конгресса педиатров–инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики у детей». – М., 2008. – 148 с.
- 84.Феклисова Л. В. Клиника, диагностика и лечение инфекционного мононуклеоза у детей / Л. В. Феклисова, Л. А. Галкина, С. П. Казакова. – М., 2004. – С. 37–47.

85. Феклисова Л. В. Применение отечественного препарата «Кипферон®», суппозитории для вагинального или ректального введения» в комплексной терапии инфекционного мононуклеоза у детей / Л. В. Феклисова // РМЖ.– 2008. – № 6. – С. 414–416.
86. Фомин В. В. О возможных механизмах гиперчувствительности немедленного типа при инфекционном мононуклеозе у детей / В. В. Фомин, Е. Е. Удилова // Уральский медицинский журнал.– 2007. – Т. 3, – № 31. – С. 14–20.
87. Фомин В. В. Патогенетическое обоснование иммунокорректирующей терапии при инфекционном мононуклеозе у детей / В. В. Фомин, Я. Б. Бейкин, Е. Е. Удилова [и др.] // Детские инфекции.– 2006. – № 3. – С. 23–26.;
88. Харламова Ф. С. Вирусы семейства герпеса и иммунитет / Ф. С. Харламова, Н. Ю. Егорова, Л. Н. Гусева // Детские инфекции. – 2006. – Т. 5. – № 3. – С. 3–9.
89. Харченко Ю. П. Застосування препарату флавозід при інфекційному мононуклеозі у дітей / Ю. П. Харченко, Г. А. Шаповалова // Совр. педиатрия. – 2007. – № 4. – С. 115–118.
90. Хмилевская С. А. Изменение функционального состояния печени при Эпштейна-Барр вирусном мононуклеозе у детей / С. А. Хмилевская, И. А. Зайцева, Е. В. Михайлова // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2009. – Т. 5. – № 4. – С. 572–577.
91. Хмилевская С. А. Особенности функционального состояния печени при различных вариантах Эпштейна–Барр вирусной инфекции у детей / С. А. Хмилевская, И. А. Зайцева, Е. В. Михайлова // Инфекционные болезни. – 2010. – Т. 8. – № 2. – С. 30–35.
92. Хмилевская С. А. Эпштейна-Барр вирусная инфекция у детей: Особенности цитокинового ответа и иммунопатологические реакции / С. А. Хмилевская, И. А. Зайцева, Е. В. Михайлова // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2009. – Т. 5. – № 2. – С. 222–226.

93. Чеботарева Т. А. Клинические рекомендации по лечению инфекционного мононуклеоза / Т. А. Чеботарева // Здоровье Казахстана. – 2016. – № 3. – Режим доступа: http://health-kz.com/arhiv/05_36_maj_2015/klinicheskie_rekomendacii_po_lecheniyu_infekcionnogo_mononukleoz/
94. Чуйкова К. И. Эффективность лечения инфекционного мононуклеоза анафероном детским / К. И. Чуйкова, Л. А. Журавлева // Детские инфекции. – 2006. – № 3. – С. 66–69.
95. Шваб И. А. Эффективность применения Анаферона детского в комплексной терапии инфекционного мононуклеоза у детей / И. А. Шваб, К. И. Чуйкова, Л. А. Журавлева, З. В. Сахаровская // Сибирский онкологический журнал. – 2005. – № (13). – С. 33–35
96. Шведова Н. М. Инфекционный мононуклеоз у детей: клинико-лабораторное обоснование и экономическая эффективность применения иммунокорректоров / Н. М. Шведова, Е. В. Михайлова, Ю. С. Цека, Т. К. Чудакова // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2013. – Т. 9. – № 3. – С. 512–517.
97. Шведова Н. М. Клинико-экономическое обоснование иммунокорректирующей терапии при Эпштейна-Барр вирусном мононуклеозе у детей / Н. М. Шведова, Е. В. Михайлова, С. А. Хмилевская // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2010. – Т. 73. – № 6. – С. 36–40.
98. Шевченко Л. Ю. Особливості перебігу інфекційного мононуклеозу у дорослих / Л. Ю. Шевченко, Т. В. Покровська, В. І Бельдій, Т. І. Алексанян // Інфекційні хвороби. – 2005. – № 3. – С. 25–28.
99. Шестакова И. В. Лечить или не лечить Эпштейна-Барр вирусную инфекцию: подробный обзор различных тактик / И. В. Шестакова // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2013. – № 3. – С. 12–23.

100. Шестакова И. В. Современные подходы к лечению Эпштейна-Барр вирусной инфекции у взрослых / И. В. Шестакова, Н. Д. Ющук // Лечащий врач. – 2011. – № 2. – С. 98–103.
101. Шуляк В. І. Клініко-лабораторні показники ефективності стандартної та імуномодулювальної терапії у хворих на інфекційний мононуклеоз / В. І. Шуляк, О. М. Філюріна, О. В. Анікіна // Хіміотерапія та імунокорекція інфекційних хвороб. Матеріали науково-практичної конференції і пленуму Асоціації інфекціоністів України. Тернопіль. – 2005. – С. 105–106.
102. Юліш Е. І. Вроджені та набуті TORCH-інфекції у дітей / Е. І. Юліш, О. П. Волосовець // Донецьк: Регіна. – 2005. – 216 с.
103. Adams L. A. Ganciclovir and the treatment of Epstein-Barr virus hepatitis / L. A Adams, B. Deboer, G. Jeffrey et al. // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2006. – № 21. – P. 1158–1160.
104. Arvin A. Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis / A. Arvin [et al.] // Cambridge University Press. – 2007. – P. 1408.
105. Barkholt L. OKT3 and ganciclovir treatments are possibly related to the presence of Epstein-Barr virus in serum after liver transplantation / L. Barkholt, A. Linde, K. I. Falk // Transpl. Int. – 2005. – №18 (7). – P. 835–843.
106. Bottieau E. Infectious mononucleosis-like syndromes in febrile travelers returning from the tropics / E. Bottieau [et al.] // J. Travel. Med. – 2006. – V. 13. – № 4. – P. 191–197.
107. Cengiz A. B. Infectious mononucleosis in Turkish children / A. B. Cengiz [et al.] // Turk. J. Pediatr. – 2010. – V. 52. – № 3. – P. 245–254.
108. Chan C. W. Epstein-Barr virus-associated infectious mononucleosis in Chinese children / C. W. Chan, A. K. Chiang, R. H. Chan, A. S. Lau // Pediatr. Infect. Dis. J. – 2003. – № 22. – P. 974–978.

109. Cohen J. I. Epstein-Barr virus infection / J. I. Cohen // *N. Engl. J. Med.* –2000. – № 343. – P. 81.
110. Cohen J. I. Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disease in nonimmunocompromised hosts: a status report and summary of an international meeting, 8-9 September 2008 / J. I. Cohen, H. Kimura, S. Nakamura S. [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2009. – V. 20. – № 9. – P. 1472–1482.
111. Crawford D. H. A cohort study among university students: identification of risk factors for Epstein-Barr virus seroconversion and infectious mononucleosis / D. H. Crawford, K. F. Macsween, C. D. Higgins // *Clin. Infect. Dis.* – 2006. – V. 43. – P. 276–282.
112. Dakdouki G. K. Azythromycin-induced rash in infectious mononucleosis / G. K. Dakdouki, K. H. Obeid, S. S. Kanj // *Scand. J. Infect. Dis.* – 2002. – V. 34. – № 12. – P. 939–941.
113. Fota-Markowska H. Profile of microorganisms isolated in nasopharyngeal swabs from the patients with acute infectious mononucleosis / H. Fota-Markowska [et al.] // *Wiad Lek.* – 2002. – V. 55. – № 3–4. – P. 150–157.
114. Gärtner B. EBV viral load detection in clinical virology / B. Gärtner, J. K. Preiksaitis // *J. Clin. Virol.* – 2010. – V. 48. – P. 82–90.
115. Gershburg E. Epstein-Barr infections: prospects for treatment / E. Gershburg, J. S. Pagano // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* – 2005. – V. 56. – № 2. – P. 277–281.
116. Guerreiro M. Human peripheral blood and bone marrow EBV-specific T-cell repertoire in latent infection reveals distinct memory T-cell subsets / M. Guerreiro // *Eur. J. Immun.* – 2010. – № 15. – P. 1566.
117. Ikediobi N. I. Cutaneous manifestations of Epstein-Barr virus infection / N. I. Ikediobi, S. K. Tyring // *Dermatol Clin.* – 2002. – V. 20. – № 2. – P. 283–289.

118. Imran M. Maternal and perinatal factors associated with hospitalised infectious mononucleosis in children, adolescents and young adults: record linkage study / M. Imran [et al.] // *BMC Infect Dis.* – 2011. – V. 11. – P. 51.
119. Ito Y. Cytomegalovirus and Epstein–Barr virus coinfection in three toddlers with prolonged illnesses / Y. Ito, Y. Shibata–Watanabe, J. Kawada, K. Maruyama, H. Yagasaki, S. Kojima, H. Kimura // *J. Med. Virol.* – 2009. – № 81. – P. 1399–1402.
120. Jabs W. J. The primary and memory immune response to Epstein-Barr virus infection in vitro is characterized by a divergent production of IL-1beta/IL-6 and IL-10. / W. J Jabs // *Scand. J. Immunol.* – 2000. – №52. – P. 304.
121. Kasahara Y. Cell type specific infection of Epstein-Barr virus (EBV) in EBV-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis and chronic active EBV infection / Y. Kasahara, A. Yachie // *Critic rev. oncol.* – 2002. – V. 44. – № 3. – P. 283–294.
122. Kawa K. Epstein-Barr virus-associated diseases in humans / K. Kawa // *Inf. J. Hematol.* – 2000. – V. 71. – P. 108–117.
123. Kimura H. Prognostic factors for chronic active Epstein-Barr virus infection / H. Kimura // *J. Infec. Dis.* – 2003. – № 4. – P. 527.
124. Kutuya N. Pharyngitis of infectious mononucleosis: computed tomography findings / N. Kutuya [et al.] // *Radiat. Med.* – 2008. – V. 26. – № 4. – P. 248–251.
125. Li Z. Y. Analysis of primary symptoms and disease spectrum in Epstein-Barr virus infected children / Z. Y. Li, J. G. Lou, J. Chen // *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* – 2004. – V. 42. – № 1. – P. 20–22.
126. Mark H. Epstein-Barr Virus Infectious Mononucleosis / H. Mark // *Physician.* – 2004. – Oct. 1. – № 70 (7). – P. 1279–1287.
127. Meyer P. Acute inflammatory polyradiculoneuropathy and membranous glomerulonephritis following Epstein-Barr virus primary

- infection in a 12-year-old girl / P. Meyer [et al.] // Arch. Pediatr. – 2010. – V. 17. – № 11. – P. 1535–1539.
128. Mossman K. L. Herpesviruses and the innate immune response / K. L. Mossman, A. A. Ashkar // Viral. Immunol. – 2005. – V. 18. – № 2. – P. 267–281.
129. Okano M. Advanced therapeutic and prophylactic strategies for Epstein-Barr virus infection in immunocompromised patients / M. Okano, G. Gross // Expert. Rev. Anti. Infect. Ther. – 2007. – V. 5. – № 3. – P. 403–413.
130. Renn C. N. Amoxicillin-induced exanthema in young adults with infectious mononucleosis: demonstration of drug-specific lymphocyte reactivity / C. N. Renn [et al.] // Br. J. Dermatol. – 2002. – V. 147. – № 6. – P. 1166–1170.
131. Roy M. Dexamethasone for the treatment of sore throat in children with suspected infectious mononucleosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial / M. Roy, B. Bailey, D. K. Amre // Archiv. Pediatric Adolescent Med. – 2004. – V. 158. – P. 250–254.
132. Scherrenburg J. Detailed analysis of Epstein-Barr virus-specific CD4+ and CD8+ T cell responses during infectious mononucleosis / J. Scherrenburg, E. R. Piriou, N. M. Nanlohy, D. van Baarle // Clin. Exp. Immunol. – 2008. – № 153. – P. 231–239.
133. Shannon-Lowe C. D. Resting B cells as a transfer vehicle for Epstein-Barr virus infection of epithelial cells / C. D. Shannon-Lowe, B. Neuhierl, G. Baldwin, A. B. Rickinson, H-J. Delecluse // Microbiology. – 2006. – № 19. – P. 7201.
134. Sirakov M. Biology of Epstein-Barr virus during infectious mononucleosis / M. Sirakov et al. // J. Infect. Dis. – 2004. – Feb 1. – № 189 (3). – P. 483–492.
135. Stenfors L. E. Noticeable differences in bacterial defence on tonsillar surfaces between bacteria-induced and virus-induced acute tonsillitis /

- L. E. Stenfors, H. M. Bye, S. Raisanen // *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* – 2003. – V. 67. – № 10. – P. 1075–1082.
136. Sugaya N. Quantitative analysis of Epstein-Barr virus (EBV)-specific CD8+ T cells in patients with chronic active EBV infection / N. Sugaya // *J Infect Dis.* – 2004. – № 5. – P. 985.
137. Thracker E. L. Infectious mononucleosis and risk for multiple sclerosis: a metaanalysis / E. L. Thracker, F. Mirzaei, A. Ascherio // *Ann. Neurol.* – 2006. – V. 59. – № 3. – P. 499–503.
138. Torre D. Acyclovir for treatment of infectious mononucleosis: a meta-analysis / D. Torre, R. Tambini // *Scand. J. Infect. Dis.* – 1999. – № 31. – P. 543–547.
139. Ulug M. Acute hepatitis: a rare complication of Epstein-Barr virus (EBV) infection / M. Ulug [et al.] // *J. Infect. Dev. Ctries.* – 2010. – V. 28. – № 4 (10). – P. 668–673.
140. Wakiguchi H. Infectious mononucleosis / H. Wakiguchi [et al.] // *Japan. J. Clinic. Med.* – 2006. – V. 64, № 3. – P. 625–629.
141. Wang X. Coinfection with EBV/CMV and other respiratory agents in children with suspected infectious mononucleosis / X. Wang, Kun Yang, Cong Wei, Yuan Huang, Dongchi Zhao // *Virology Journal.* – 2010. – № 7. – P. 247.
142. Zhang X. N. Immune evasion strategies of the human gamma-herpesviruses: implications for viral tumorigenesis / X. N Zhang // *J. Med. Virol.* – 2012. – № 2. – P.72.