

«EXPERTO CREDE»

**КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНІ
ОСОБЛИВОСТІ УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ У
ДІТЕЙ З МОНО- ТА МІКСТ-ВАРІАНТАМИ
ПЕРЕБІГУ ІНФЕКЦІЙНОГО
МОНОНУКЛЕОЗУ**

ЗМІСТ

ВСТУП	3
РОЗДІЛ 1. ОСОБЛИВОСТІ УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ ЗОНИ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ МОНО- ТА МІКСТ-ВАРІАНТАМИ ПЕРЕБІГУ ІНФЕКЦІЙНОГО МОНОНУКЛЕОЗУ	7
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ	17
РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ	19
ВИСНОВКИ	30
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ...	31

ВСТУП

Актуальність теми. Вважається, що близько 90-95 % населення Землі інфіковано хоча б одним вірусом родини Herpesviridae. Тому є всі підстави вважати, що герпетичні агенти – це найбільш розповсюджені віруси в людській популяції, що зумовлює необхідність достатньої інформованості практичних лікарів про клінічну картину інфекцій, спричинених цими збудниками, та можливості сучасної діагностики й лікування даних захворювань. [1].

За даними ВООЗ, у структурі інфекційної патології смертність в результаті захворювань, зумовлених герпесвірусами, займає друге місце після грипу. За останні роки помітно виросла цікавість до інфекційних захворювань, що спричинюються саме герпесвірусами. З одного боку, це пов'язано зі зменшенням рівня захворюваності раніше широко розповсюдженими захворюваннями (кір, паротит, дифтерія та ін.), утворилася «ніша», що заповнюється іншими, раніше менш актуальними інфекціями. З іншого боку, збільшується прошарок людей з імунодефіцитними станами. І, нарешті, поява і впровадження в широку лікарську практику сучасних засобів діагностики дозволило краще виявляти такі інфекції [21].

Серед цих хвороб неабияку цікавість представляє інфекція імунної системи – інфекційний мононуклеоз (ІМ). За даними ВООЗ щороку вірус Ебштейна-Барр (ЕБВ) інфікує від 16 до 800 осіб на 100 тис. населення, більше 50% дітей перших 10 років життя; 80-90% дорослих мають специфічні до вірусу антитіла (АТ) як маркер попереднього інфікування. Від 50 до 75% випадків первинної EBV-інфекції у дітей супроводжуються проявами ІМ. Захворюваність на цю патологію невинно зростає як у всьому світі, так і в Україні: протягом останніх 10 років вона зросла більше ніж удвічі (І.І. Незгода, С.В. Бобрук, 2016) З іншого боку, Україні захворювання, особливо хронічні форми, спричинені цим вірусом, гіподіагностовані, хоча, по-перше, це досить розповсюджений в людській популяції герпесвірус. По-друге, на сьогодні практикуючі лікарі володіють

досить обмеженою інформацією про патогенез і клініку хронічних форм хвороб, спричинених цим інфекційним агентом, тому в них відсутні належні знання про сучасні принципи діагностики і лікування таких інфекцій. По-третє, EBV не супроводжується специфічною висипкою під час реактивації, тому діагностика епізоду лише за клінічними ознаками, як це буває під час інфекцій, спричинених HSV-1, HSV-2 і VZV, часто є неможливою, а для підтвердження діагнозу необхідне проведення сучасних лабораторних тестів, які недоступні багатьом медичним закладам нашої країни (І.І. Незгода, С.В. Бобрук, 2016). На сьогодні встановлено, що ВЕБ асоційований із низкою онкологічних, переважно лімфопроліферативних та аутоімунних захворювань. Збудник захворювання характеризується довічною персистенцією в організмі людини із ризиком реактивації вірусу. До останнього часу розвиток ІМ пов'язували виключно з вірусом Епштейна-Барр (EBV). З появою сучасних методів діагностики стало зрозумілим, що ІМ, окрім EBV, може бути викликаний і іншими збудниками, переважно представниками родини герпесвірусів (CMV, HHV-6 типу), які зумовлюють особливості специфічної клінічної симптоматики. Носіями цих вірусів є більше 90% населення світу, однак, гостра форма захворювання більше характерна для дитячого віку [17].

Разом із тим, моноклеозоподібний синдром можуть викликати і віруси герпесу людини 8-го типу (HHV-8), та віруси простого герпесу 1-го та 2-го типу (HSV-1, HSV-2) (Bennet, 2016). Для збудників ІМ характерними є багаточисельність шляхів передачі, загальна варіабельність, убіквітарність, висока контагіозність, латентність, низька імуногенність, тропність до шкіри та слизових, клітин нервової та імунної системи, вісцеротропність, асоціація з розвитком хронічних рецидивуючих запальних процесів, онкогенність та відносна резистентність до терапії. Однак, у 32% випадків причину захворювання встановити не вдається. Тому і виникла нагальна потреба у вивченні клінічної симптоматики ІМ різної етіології у дітей. Таким чином, у актуальній для сучасності проблемі ІМ залишається досить великий перелік питань, що потребують вивчення (Yang Y., Gao F. 2020)

Мета дослідження: Оцінити клініко-морфологічні зміни печінки у дітей з інфекційним мононуклеозом шляхом з'ясування ролі моно- та мікст-асоціацій вірусів герпесу у взаємозв'язку з незалежними клініко-діагностичними предикторами.

Завдання:

1. З'ясувати клінічні особливості ураження печінки у дітей з моно- та мікст-етіологічним варіантом перебігу інфекційного мононуклеозу;
2. З'ясувати лабораторно-інструментальні особливості ураження печінки у дітей з моно- та мікст-асоційованим перебігом інфекційного мононуклеозу.
3. З'ясувати морфологічні особливості змін печінки у пацієнтів з інфекційним мононуклеозом;
4. Визначити незалежні клінічні предиктори ураження печінки у хворих на інфекційний мононуклеоз;
5. Оцінити відносний ризик ураження печінки залежно від клінічних предикторів.

Об'єктом дослідження є особливості ураження печінки у дітей з моно- та мікст-варіантами перебігу інфекційного мононуклеозу.

Предметом дослідження слугували клініко-біохімічні показники, результати інструментального та патоморфологічного дослідження пацієнтів.

Методи дослідження:

1. клінічного анкетування;
2. загально-клінічного обстеження;
3. лабораторного обстеження (ЗАК, печінкові та ниркові проби);
4. ІФА (виявлення маркерів герпетичних вірусів – EBV, CMV, HHV-6);
5. ПЛР (з виявленням генетичного матеріалу вірусів та встановлення вірусного навантаження);
6. УЗД ОЧП (оцінка морфометричних та ехоакустичних параметрів печінки);
7. патогістологічний (ретроспективна оцінка змін печінки у секційному матеріалі, отриманому територіального патолого-анатомічного бюро за період з 2000-2020 рр.).

8. статистичного аналізу (методи параметричної статистики, метод кореляційного та регресійного аналізу, оцінка достовірності з використанням парного Т-тесту Стьюдента, оцінка шансів в супряжених парних таблицях «2x2»).

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше були проаналізовані можливі клініко-морфологічні особливості ураження печінки у дітей з моно- та мікст-варіантами перебігу інфекційного мононуклеозу; встановлено незалежні клінічні предиктори ураження печінки у хворих на інфекційний мононуклеоз; оцінено відносний ризик ураження печінки залежно від клінічних предикторів.

Практичне значення отриманих результатів. Основні положення наукової роботи викладені та обговорені на конференції студентів та молодих вчених із міжнародною участю «Перший крок в науку-2020» (м. Вінниця, 2020).

Перспективи подальших досліджень. Проведення подальших наукових досліджень із дослідженням імуноцитокінового профілю, імунологічних особливостей із оцінкою Т- та В- клітинного імунітету, оцінки регенерації та гіперпластичних змін печінки у хворих із ураженням печінки на тлі ІМ зумовленого моно- чи мікст-герпетичним варіантом дозволить детальніше зрозуміти патогенез ураження гепатобіліарної зони при ІМ у дітей.

РОЗДІЛ 1

ОСОБЛИВОСТІ УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ МОНО- ТА МІКСТ-ВАРІАНТАМИ ПЕРЕБІГУ ІНФЕКЦІЙНОГО МОНОНУКЛЕОЗУ

Інфекційний мононуклеоз (ІМ) поширений убіквітарно, так на сьогодні в світі реєструється від 50 до 100 випадків захворювання на 100 000 населення (Vadoothker S., 2018).

У 95% випадків типового інфекційного мононуклеозу фактором розвитку патології вважається інфекція, зумовлена вірусом Епштейна-Барр (ЕБВ-інфекція). Втім, останнім часом у літературі фіксуються повідомлення про типові клінічні прояви інфекційного мононуклеозу викликаного іншими збудниками та негативними маркерами активного перебігу ЕБВ. Але більшість дослідників в наукових працях вказують помилковість думки, що ІМ може бути поліетіологічним захворюванням і наполягають на коректності введення терміну «мононуклеозоподібний синдром» в яких слід включити всі патологічні стани, які мають клінічну картину інфекційного мононуклеозу, але етіологічним фактором яких не є вірус Епштейна-Барр [23].

Доведено, що вірус Епштейна-Барр грає велику, але не ключову роль у виникненні ІМ у дітей. Оскільки мононуклеоз може бути викликаний як моноінфекціями ЕБВ, ЦМВ, ВГЛ-6 так і їх асоціаціями (мікст-варіант перебігу ІМ).

Герпесвіруси здатні латентно персистувати в уражених клітинах довготривало без ініціювання будь-яких клінічних проявів, даючи можливість вірусам довічно зберігатися в організмі.

Можливість довічного персистування в імунокомпетентних клітинах інфікованого організму, варіабельність клінічних проявів герпесвірусних інфекцій та недостатність імунореактивності часто не дозволяє пов'язати досліджені маркери інфекції з патологією, що розвинулася.

Вірус Епштейна-Барр (ЕБВ, EBV)

Епштейна-Барр вірусна інфекція є прикладом однієї з найбільш поширених інфекційних патологій в світі. Рівень ураженості нею дорослого населення сягає

95% , а дитячого, за даними різних авторів - від 50 до 80% (Cherry, J., Demmler-Harrison, 2009) Максимальний рівень захворюваності припадає на дітей в віці від 3 до 10 років, які як правило переносять захворювання в маніфестній формі (Смирнов А.В., 2008).

Перший контакт з ВЕБ залежить від соціальних умов середовища. В тих країнах, що розвиваються, або за наявності соціально несприятливих умов більша частина дітей інфікується до 3-х років, а все населення інфікується до повноліття. Основний шлях передачі даної інфекції повітряно-крапельний, але вірус може також передаватись парентерально, що вказує на те, що збудник присутній у пам'яті В-клітин крові. Інфікування може реалізуватись при трансплантації гематопоетичних клітин, або органів.

За даними Крамарева С.О., у етіологічній структурі внутрішньоутробної інфекції виділяється роль вірусу Епштейна-Барр (2011). Втім, виокремити чинники ризику зараження ВЕБ неможливо внаслідок високої інфікованості населення в світі.

Вірус Епштейна-Барр (герпесвірус 4-го типу) є представником онкогенних ДНК-вмісних вірусів та має літичний і латентний життєвих цикли. Літична інфекція тропна до орофарингеальних В-клітин в криптах мигдаликів. Циркуляція В-клітин ініціює поширення збудника в організмі, що проявляється враженням печінки, селезінки та лімфатичних вузлів викликаючи формування імунної відповіді до збудника.

Як і для всіх γ -герпесвірусів, для вірусу Епштейн-Барр характерним є тропізм до В- та Тлімфоцитів, лімфоїдних клітин, в яких він здатен персистувати впродовж тривалого часу. Ключовою мішенню вірусу є В-лімфоцити. Будучи інфікованими даним вірусом, вони отримують можливість розвитку так званої іморталізації, що супроводжується синтезом гетерофільних антитіл (Виговська, О. В., Шадрін, В. О. , Крамарев С.О., 2014).

У підлітків та дорослих первинна інфекція перебігає у вигляді лихоманки нез'ясованої етіології та гепатиту. В той же час, у дітей, інфекція може проявлятись неврологічними порушеннями без типових клінічних ознак

інфекційного мононуклеозу. Опортуністичний характер збудника пояснює його можливість персистувати в організмі довічно.

Посідаючи друге місце після вірусів гепатиту за можливостями пошкоджувати печінку, вірус Епштейна-Бар здатний сприяти виникненню гострого гепатиту з фульмінантним перебігом, який може супроводжуватись розривом селезінки і закінчитись летально. При ВЕБ-гепатиті превалює синдром цитолізу, безжовтяничні форми з довготривалим збереженням порушень ферментативної функції печінки (Виговська, О. В., Шадрін, В. О., Крамарев С.О., 2014).

Відомо, що важливу роль у розвитку хронічної EBV-інфекції грає порушення регуляції імунної відповіді Т-хелперами 1 і 2 типів. Доведено, що Th1 секретують IFN- γ і відповідають за клітинний імунітет, а Th2 секретують IL-4, який стимулює продукцію імуноглобулінів, перш за все IgE. Реплікація вірусу призводить до руйнування клітин і ушкодження лімфоретикулярного апарату (печінки, селезінки, В-лімфоцитів периферійних лімфовузлів) з розвитком в подальшому віремії. Клінічно це проявляється гіперплазією лімфоїдної тканини у гострій фазі захворювання. Ураження печінки як правило є безсимптомним, але у 16,0-90,0% випадків з підвищенням рівня трансаміназ і порушенням структурно-функціонального стану організму в цілому, зміни у печінці зберігаються від 6-8 місяців до 3-5 років (Noriega, V. M., Naue, 2014).

Цитомегаловірусна інфекція (CMV)

Цитомегаловірус (CMV, ЦМВ) також є глобально поширеним збудником інфекційного мононуклеозу (Ahmed, A. 2014). Рівень поширеності інфекції серед населення, за різними оцінками, складає близько 80% . Більшість населення вражається в ранньому віці. Зокрема у 60% дітей впродовж перших 5 років життя виявляють антитіла до даного збудника. Вроджена ЦМВ-інфекція спостерігається в 1-3% новонароджених дітей, та є небезпечною, оскільки викликає розвиток вроджених вад (Ahmed, A. , 2014).

Основними шляхами передачі цитомегаловірусу є повітряно-краплинний, контактний, статевий а також трансплацентарний. Після реактивації в організмі

вірус здатен виділятися із будь-якими секретами організму. Згідно з результатами досліджень у 90% інфікованих дітей цитомегаловірусна інфекція перебігає безсимптомно, та після закінчення періоду вірусовиділення зберігається в організмі латентній формі (Britt W 2008).

ЦМВ (CMV) є ДНК-вмісним герпесвірусом 5-го типу, який здатен ініціювати розвиток важкої патології з високим рівнем контагіозності та смертності у пацієнтів з імунодефіцитом. Імунна система не може елімінувати вірус. А за рахунок здатності пригнічувати синтез РНК, вірус має змогу пригнічувати імунну відповідь організму, що в подальшому слугує причиною реактивації латентної інфекції. ЦМВ може персистувати в різноманітних рідинах організму у вигляді латентної інфекції. Реплікація вірусу відбувається безперервно, саме тому в стані імуносупресії можливий розвиток реактивації вірусу.

Більшість вірусних білків потенційно здатні змінювати клітинну відповідь організму. ЦМВ експресує велику кількість генів, що здатні змінювати вроджені і набуті імунні реакції (Britt W, 2008).

Ураження печінки при мононуклеозі ЦМВ етіології може проявлятися важким гепатитом з жовтухою та гранулематозом печінки, що пояснюється тропністю CMV до епітелію жовчовивідних шляхів, печінки, клітин Купфера [29].

Головними резервуарами ЦМВ інфекції в організмі є моноцити, мієлоїдні клітини фібробласти, епітеліальні та ендотеліальні клітини. Вражені клітини в крові виявляються при активній, чи реактивованій інфекції. При даній інфекції у формуванні уражень різних органів, зокрема печінки, значну роль відіграє саме пошкодження ендотелію судин, що й зумовлює ініціацію вторинного імунологічно-опосередкованого ураження органів та систем організму, у тому числі лімфатичних вузлів, печінки та селезінки (Кудин А. 2012)

Вірус герпесу людини 6-го типу (HHV-6)

Ураженість HHV-6 типу вельми поширена по всьому світу та сягає 60% у дітей до 3-х років, і 90-95% серед дорослого населення (Борак, В. П., Романюк,

Л. Б., 2016) Інфікування відбувається як правило на першому або другому році життя, та близько 95% дорослого населення має антитіла до HHV-6. Досліджено, що майже всі діти інфікуються даним збудником до 3-х річного віку і персистенція в організмі в подальшому зберігається на все життя. Вірус має здатність до реактивації, а також викликає у дітей різного віку як гострі, так і хронічні форми захворювання. Герпесвірус 6-го типу представлений двома видами, що мають відмінності за тропізмом, молекулярними та біологічними особливостями, епідеміологічним характеристикам та клінічними проявами (Борак, В. П., Романюк, Л. Б., 2016).

Деякі дослідники вважають, що від 9% до 30% випадків інфекційного моноклеозу, негативного відносно антитіл до вірусу Епштейна-Барр, зумовлені HHV-6 типу (Пікуль, К. В., Ільченко, 2011) Часто первинна інфекція може перебігати як гепатит (в тому числі і в фульмінантній формі), тромбоцитопенія, гемофагоцитарний синдром, гастроентерит, або міокардит (Зарецька А.В., 2014).

В ранній фазі дане захворювання зазвичай перебігає як латентна інфекція, а найвища ступінь сероконверсії виникає на 6 - 8 місяці захворювання.. В більшості випадків інфікування реалізовується повітряно-краплинним шляхом. Можливе зараження і при трансплантації органів. Мішенями для даного вірусу є тканини багатьох органів, в тому числі мозок, слинні залози, нирки, печінка, органи та тканини імунної системи. ВГЛ-6 латентно інфікує моноцити й макрофаги різних тканин, в тому числі і гепатоцитів з яких згодом відбувається його реактивація і персистенція з розвитком гострого гепатиту (Кускова В.О., 2004). Якщо ВГЛ-6 інфекція поєднується з іншими герпесвірусними інфекціями, особливо з ЦМВ, то ризик реактивації підвищується, встановлена залежність між реактивацією ВГЛ-6 та рівнем вірусного навантаження і важкістю перебігу ЦМВ інфекції (Powers, С., & Früh, К., 2008).

Мікст-герпетична інфекція

Комбінована маніфестація клінічних симптомів, спричинених 2-ма та більше представниками родини герпесвірусів зустрічається в різних за

імунологічним статусом групах пацієнтів. Як ВЕБ і ЦМВ, так і HHV-6 проявляють свої властивості зберігатися в клітинах організму людини в латентному стані, після первинного інфікування, та здатністю до реактивації [31]. За даними науковців, частота поєданого перебігу ЦМВ та ВЕБ з іншими збудниками дуже висока (до 100%), а поширеність мультипатогенної інфекції майже 80%, що частіше у порівнянні з дітьми із моно-ВЕБ або CMV-інфекцією. HHV-6 може викликати реактивацію вірусу Епштейна-Барр з латентного стану, а також експресію ендогенного ретровірусу K-18 і сприяє зростанню реплікації ЦМВ в крові (С.О. Крамарев, 2013) За твердженнями дослідників мішенями для герпесвірусів 4, 5, 6-го типів є тканини багатьох органів, включаючи мозок, мигдалики, слинні залози, нирки, печінку, лімфатичні вузли, ендотеліальні клітини та моноцити/макрофаги. Саме цим і зумовлено різноманіття та вираженість клініко-параклінічних проявів та ускладнень ІМ у дітей (Powers, C., & Früh, K., 2008).

Клінічні особливості ІМ, спричиненого ВЕБ, CMV, HHV-6 і їх мікст-варіантами у дітей

Типовими проявами інфекційного мононуклеозу у дітей є: симптоми інтоксикації, лихоманка полілімфаденопатія, фарингіт, тонзиліт, гепатомегалія, спленомегалія, висип і атиповий лімфоцитом. Лихоманка різниться в межах 38 – 39°C, може сягати 40°C і триває до двох тижнів. Тонзиліт є найбільш частою ознакою гострого перебігу захворювання Полілімфаденопатія при даній патології проявляється збільшенням передніх і задніх шийних, підщелепних, підпахвинних та пахвинних лімфовузлів.

Збудники ІМ ініціюють враження лімфоїдної ретикулоендотеліальної системи, тому у всіх хворих до патологічного процесу залучається печінка [23]. Водночас, на думку науковців гепатомегалія та спленомегалія не є специфічною ознакою ІМ для підтвердження діагнозу (Hurt, C., & Tammaro, D., 2007) Висипання є доволі рідкісним явищем при даній патології та виникає приблизно в 3-15% пацієнтів. Ексудативний характер висипу відрізняється значним поліморфізмом. Навідміну від нього, ампіцилін-асоційоване макуло-папульозне

висипання виникає практично у 100% пацієнтів з інфекційним мононуклеозом ВЕБ етіології на 7–10 день після призначення препарату.

У дівчат можуть розвиватись генітальні виразки, що помилково можуть бути розцінені як генітальний герпес. Ключовим проявом інфекційного мононуклеозу, що визначає його сутність і назву є зміни в периферичній крові: помірний лейкоцитоз, зростання кількості одноядерних елементів (лімфоцитоз), підвищення ШОЕ, а також наявність атипичних мононуклеарів, які з'являються в розпал хвороби і зберігаються 2-3 тижні. Більш ніж у 50% хворих з інфекційним мононуклеозом виявляють помірну тромбоцитопенію або тромбоцитоз [16].

На даний час немає єдиної думки щодо особливостей клінічних проявів інфекційного мононуклеозу, викликаного різними збудниками. Так, J. Bennett, P. Lennon та ін. не вбачають відмінностей в клінічних ознаках інфекційного мононуклеозу, спричиненого ВЕБ, ЦМВ, HHV-6 та ін. (2013) В той же час В.П. Борак і Л.Б. Романюк вказують на вагомі відмінності в вираженості і різноманітності клінічних проявів від типових шкірно-слизових до небезпечних для життя вісцеральних уражень, що викликаються різними збудниками ІМ (2018).

Вірус Епштейна-Барр, цитомегаловірусна інфекція та герпесвірус 6-го типу викликають інфекційний мононуклеоз, що проявляється типовими клінічними проявами, а саме лихоманкою, фарингітом і лімфаденопатією. В організмі кожен з цих вірусів здатен зберігатися в латентній формі тривалий час. ЦМВ-мононуклеоз може протікати як моноінфекція, так і виникати на тлі загострення ВЕБ-інфекції [18]. У дітей, які інфіковані первинної ВЕБ та ЦМВ інфекцією, як правило спостерігаються типові прояви інфекційного мононуклеозу з високою частотою виникнення гепатоспленомегалії та порушення функцій печінки. Мікст-герпетичний варіант перебігу, ВЕБ та ЦМВ-інфекція, призводить до більш важких наслідків в результаті синергічного ефекту і тривалого впливу збудників. Мікст-форми герпесвірусної інфекції або їх поєднання з внутрішньоклітинними збудниками мають найбільш несприятливий перебіг. Все ще залишається погано

дослідженим перебіг інфекційного мононуклеозу викликаного кількома збудниками, який супроводжується ВЕБ, ЦМВ та HHV-6 інфекціями.

Особливості ураження гепатобіліарної зони вірусами інфекційного мононуклеозу

Останніми роками з'являються нові дані щодо враження печінки, викликаного вірусами герпесу 1,2,4,5,6 і 8-го типів, при цьому зміни проявляються як у вигляді гепатиту так і паренхіматозної реакції печінки. При ВЕБ-гепатиті переважає синдром цитолізу, безжовтяничні форми з тривалим збереженням порушень функції печінки [15].

За даними літератури найбільший відсоток випадків вірусного гепатиту у дітей першого року життя викликається ЦМВ. Його основними клінічними ознаками є розвиток тривалої жовтяниці, холестазу, ранній початок хвороби зі зростанням рівня трансаміназ та розвитком гепатолієнального синдрому. Різняться і думки щодо частоти гепатомегалії. Характерним є підвищення амінотрансфераз. Незначне підвищення активності печінкових ензимів та рівня білірубіну свідчать про транзиторне порушення функціональної здатності печінки при ІМ. У 20 % хворих гепатомегалія спостерігається довго, з повільним регресом біохімічних показників (Gulley, M. L., & Tang, W., 2015) Важке ураження печінки з розвитком жовтяничної форми гепатиту пов'язано з інфікуванням в печінці місцевих Т- і Т/НК-лімфоцитів, що ініціюють клітинно- опосередкований цитоліз гепатоцитів (Gulley, M. L., & Tang, W. 2015). Деякі дослідники вказують на можливий розвиток цирозу печінки. Також в літературі описані випадки серологічно підтвердженого інфекційного мононуклеозу, що ускладнився розвитком печінкової коми із масивним некрозом печінки [17].

Перебіг інфекційного мононуклеозу може ускладнитись акалькульозним холециститом. Це ускладнення, як правило, досить м'яке і розрішується самостійно. Також може розвинутих холецистит, холангіт, ендотеліт. Акалькульозний холецистит може бути проявом атипичного перебігу первинної ВЕБ інфекції (Смирнов, А. В., Чуелов, С. Б. & Россина 2014). З віком ризик ураження печінки на тлі перебігу мікст- герпетичного варіанту перебігу ІМ у

пацієнтів зростає (Wang, X., Yang, K., 2008)

Часто гематологічні ускладнення ІМ асоційовані із ураженням печінки, виникненням гемофагоцитарного синдрому, ураженням кісткового мозку. Серед гематологічних ускладнень інфекційного мононуклеозу найчастіше зустрічаються: гемолітична анемія, тромбоцитопенія, вкрай рідко - апластична анемія та агранулоцитоз. Тяжка тромбоцитопенія виникає менше ніж у 1% хворих на інфекційний мононуклеоз, для ІМ більш характерна помірна тромбоцитопенія тривалістю до 6 тижнів. Доволі рідкісним ускладненням інфекційного мононуклеозу є коагуляція еритроцитів, що виникає на третьому тижні захворювання, та триває близько 2-х тижнів (Noriega, V. M., Naye, 2011).

Патогенетичні механізми ураження печінки у хворих на ІМ

Руйнування гепатоцитів при ІМ індуковане дією вільних радикалів, котрі беруть участь в перекисному окисненні ліпідів. У хворих з ІМ виявляються антитіла до супероксиддисмутази, що забезпечує антиоксидантний вплив. Як наслідок, вільні радикали накопичуються в гепатоцитах і ініціюють деструкцію клітин з подальшим розвитком холестазу. (В.Е. Казмирчук, Д.В. Мальцев, 2011).

Вагому роль в патогенезі гепатиту при ІМ грають імунологічні механізми. Велике значення має зміна кількості імунокомпетентних клітин, а саме Т-хелперів, при цьому ураження печінки за аутоімунним механізмом не є ключовим, що підтверджено високим рівнем Т-супресорів. (К.І. Коляда, В.М. Козько, Н.Ф. Меркулова, 2007). Згідно з літературою морфологічно у таких пацієнтів виявляється портальна, перипортальна і синусоїдальна лімфоцитарна інфільтрація, проліферація клітин Купфера і каналців жовчно-видільних шляхів. (Дроздов, В., 2011). Все це відбувається на тлі як ізольованих, так і зливних вогнищ некрозу та формуванням гранульом. Печінкові дольки інфільтровані великими мононуклеарними клітинами, структура печінки збережена. Виявляють деяку подібність зі змінами, що властиві вірусному гепатиту. Структура печінки при цьому збережена. (Дроздов, В., 2011).

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Основним напрямком дослідження було визначення клініко-морфологічні особливості ураження печінки у дітей з моно- та мікст-варіантом перебігу ІМ.

Методологія науково-дослідницької роботи включає детальну верифікацію клініко-морфологічних змін печінки, включаючи результати лабораторного обстеження (ЗАК, печінкові та ниркові проби), біохімічні показники, що свідчать про ураження печінки (АЛТ, АСТ, показники загального, прямого та непрямого білірубину) та даних інструментальних методів дослідження (ультразвукове обстеження органів черевної порожнини, УЗД ОЧП), а також аналіз гістологічних змін печінки при інфікуванні збудниками інфекційного мононуклеозу.

Для вирішення поставлених у роботі завдань на базі обласного лікувально-профілактичного закладу та приватного медичного закладу в результаті ретроспективного огляду проаналізовано 60 карт стаціонарних хворих з моно- та мікст-варіантом перебігу інфекційного мононуклеозу із ураженням печінки.

Також на базі регіонального патологоанатомічного бюро проаналізовано патогістологічний матеріал 8 померлих хворих зі змінами печінки внаслідок цитопатогенної та лімфотропної дії герпетичних вірусів в період з 2000-2020 рр.

Клінічно та анамнестично у всіх обстежених були виключеними інфекційні захворювання іншої етіології, загострення хронічних неспецифічних запальних процесів, спадкові та психічні захворювання, а також зловживання алкоголем, прийом гепатотоксичних та мієлотоксичних ліків.

Діагноз інфекційного мононуклеозу різної етіології був виставленим згідно класифікації, наведеної у МКХ-10, та був підтвердженим позитивними результатами ІФА та ПЛР.

Під час збору даних дослідження відбувалася оцінка якісних та кількісних результатів. Статистична обробка матеріалів дослідження здійснювалася з

використанням методів параметричної статистики, оцінки достовірності з використанням парного Т-тесту Стьюдента, оцінки шансів в супряжених парних таблицях 2x2 та ступеню вірогідності (p) із використанням пакету програм «Statistica 10.0». Додатково був проведений кореляційно-регресивний аналіз із отриманими результатами з метою визначення напрямку та сили зв'язку між величинами.

РОЗДІЛ 3

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У ході наукового дослідження було обстежено 60 пацієнтів із ІМ із моно- (EBV) та мікст-варіантом перебігу (EBV, CMV, HHV-6, HHV-7), які перебували на диспансерному обліку у лікувально-профілактичних закладах, серед яких у 53% (n=32) визначався гепатит на тлі ІМ, а у 47% (n=28) - ознак гепатиту не було виявлено (рис.1).

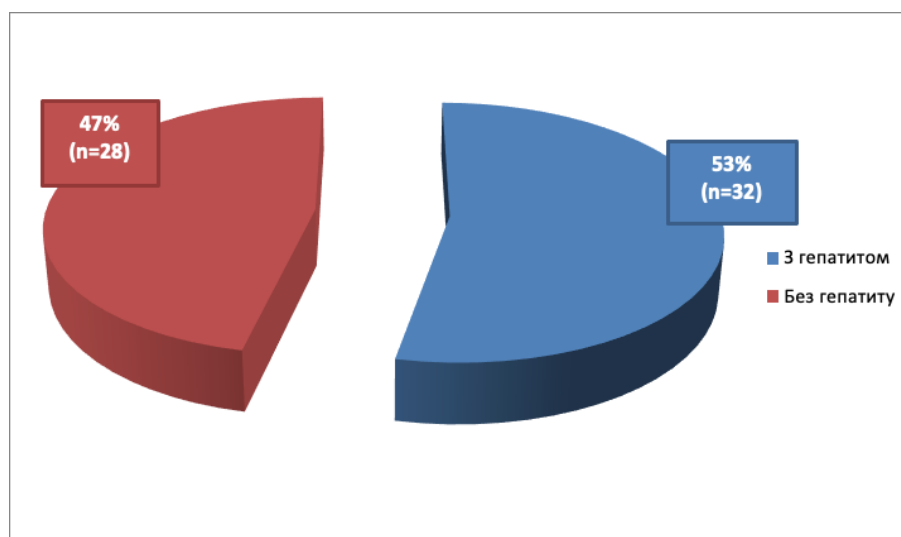
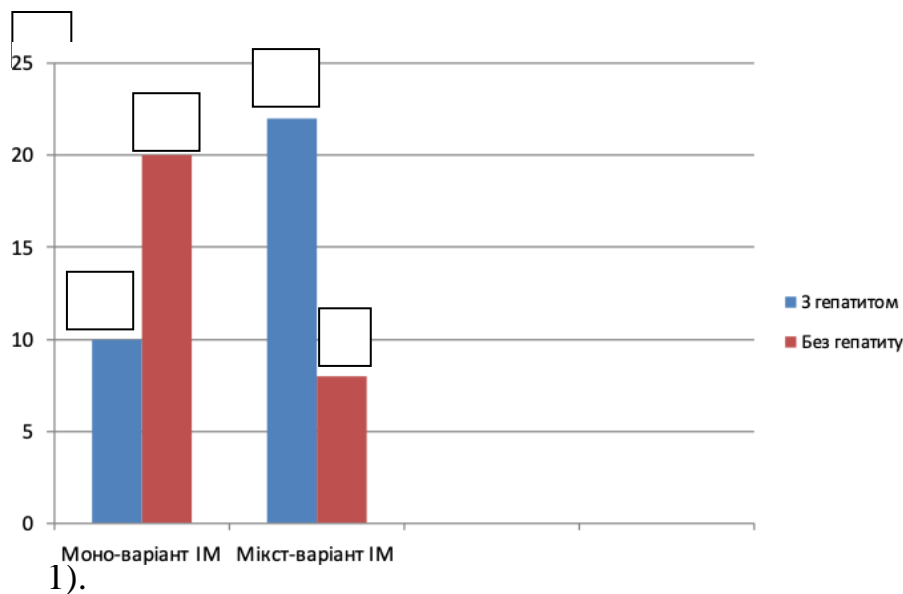


Рис.1. Розподіл хворих із діагнозом ІМ в залежності від наявності чи відсутності гепатиту.

Серед обстежених пацієнтів з моно-варіантом перебігу ІМ у 34% (n=10) випадках було виявлено ураження печінки у формі гепатиту, в 66% (n=20) випадках - ознак гепатиту не виявлено. На відміну від моно-варіанту ІМ, у хворих із мікст-варіантом перебігу у 73% (n=22) випадках був виявленим гепатит, у 27% (n=8) ІМ перебігав без ураження печінки (рис.2).

Варто зазначити, що подальше дослідження та статистичний аналіз проводили з групою дітей, у яких виник гепатит на тлі моно- (n=10) та мікст-асоційованого ІМ (n=22).



оно- та асоційованих

М становив $6,3 \pm 1,05$ років,

М був наступним: чоловіча відповідно у групі із мікст-зчатка - 54,6% (n=12) (таб.

Таблиця 1. Розподіл пацієнтів залежно від віку та статі (M±m).

Критерій	Моно-варіант ІМ (n=10)	Мікст-асоційований ІМ (n=22)
Вік	$6,3 \pm 1,05$	$11,4 \pm 1,2^{**}$
Стать		
• чол.	7 (70%)	10 (45,4%)
• жін.	3 (30%)	12 (54,6%)

Примітка: ** - дані достовірні з $p < 0,01$.

Відносний ризик розвитку гепатиту у пацієнтів із мікст-асоційованим варіантом перебігу ІМ є вищим у 2,2 рази у порівнянні із хворими із моно-варіантом перебігу (RR=2,2 CI 1.2691 3.8138; $p=0,0050$).

Серед хворих із мікст-асоційованим варіантом перебігу ІМ у 75% обстежених (n=16) методом ІФА та ПЛР визначались EBV, CMV, у 13% (n=3) - етіологічним фактором ІМ була асоціація EBV та HHV-6, у 8% (n=2) – асоціація (EBV, CMV, HHV-6,7), у 4% (n=1) – поєднання CMV із HHV- 6 (рис. 3).

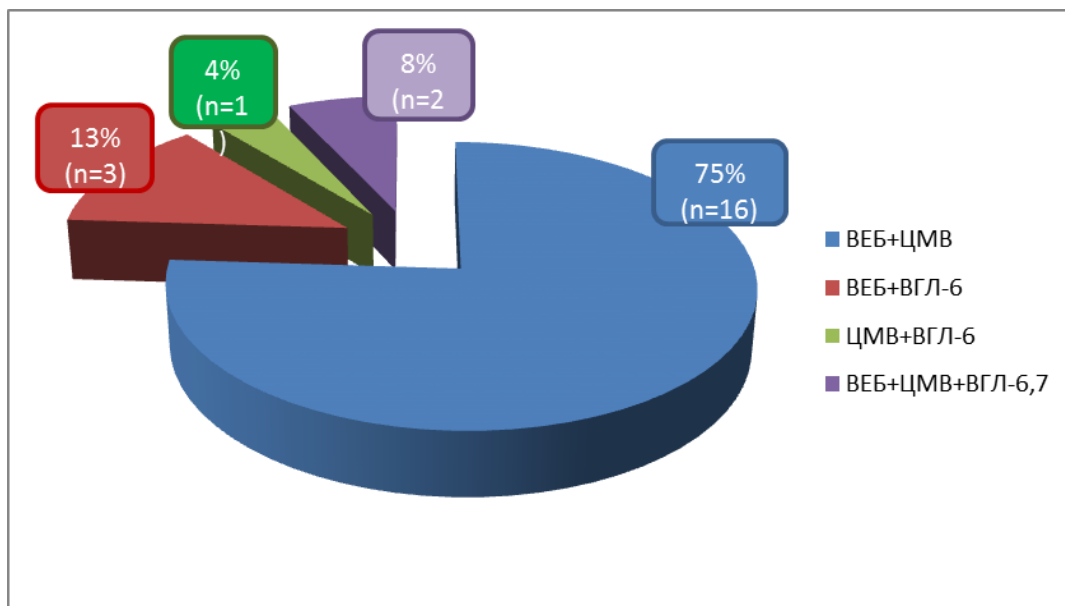


Рис.3. Розподіл хворих із мікст-асоційованим ІМ залежно від етіологічного чинника (%).

Варто зазначити, що у хворих з моно- та мікст-асоційованим ІМ преморбідний фон переважно був обтяженим супутньою анемією, перенесеними інфекційними захворюваннями в анамнезі (кір, вітряна віспа), частими епізодами ГРВІ, соматичними захворюваннями гепатобіліарної зони (хронічний гастроуденіт, функціональні розлади жовчовивідних шляхів, хронічний панкреатит та ін.) (таб.2).

Таблиця 2. Розподіл хворих із моно- та мікст-асоційованим ІМ в залежності від обтяженого преморбідного фону та перенесеної супутньої патології.

Перенесені захворювання	Моно-ІМ (n=10)		Мікст-асоційований ІМ (n=22)	
	Абс.	%	Абс.	%
Часті ГРВІ	4	40	8	36,4

Тонзиліти	2	20	10	45,4
Перенесені інфекційні хвороби	3	30	12	54,5
Супутня анемія	5	50	15	68,2
Соматичні захворювання гепатобіліарної зони	4	40	10	45,4

А. Клінічні особливості перебігу моно- та мікст-асоційованого ІМ.

З'ясувавши особливості вікового, статевого розподілу, наявності супутньої патології хворих із ІМ, зумовленого моно- та мікст-асоціацією герпетичних вірусів, проаналізовані особливості клінічного перебігу ІМ у даних груп пацієнтів (таб. 3).

У процесі наукового дослідження встановлено, що у групі дітей з мікст-варіантом ІМ тривалість утрудненого дихання ($5,3 \pm 0,36$ діб) було довшим, ніж у групі із моно-варіантом перебігу ІМ ($4,2 \pm 0,4$ діб) ($p < 0,05$). Подібна тенденція визначається із симптомом лихоманки, так тривалість лихоманки у пацієнтів із мікст-варіантом ІМ становила $6,4 \pm 0,3$ діб, що було достовірно довшим у порівнянні із хворими із моно-варіантом ІМ ($4,4 \pm 0,6$ діб) ($p < 0,05$).

Варто зазначити, що ознаки тонзиліту у групі пацієнтів із мікст-варіантом ІМ ($10,6 \pm 0,7$ діб) мали місце довше, ніж у групі пацієнтів із моно-варіантом ІМ ($7,4 \pm 0,9$ діб) ($p < 0,05$). Наявність лімфаденопатії визначалася триваліше у пацієнтів із мікст-асоційованим ІМ ($13,7 \pm 0,5$ діб), порівняно із моно-варіантом перебігу ІМ ($10,8 \pm 0,6$ діб) ($p < 0,05$).

Стосовно симптомів ураження гепатобіліарної зони, достовірної різниці між їх маніфестацією між групами порівняння не встановлено.

Пацієнти із мікст-асоційованим ІМ перебували на стаціонарному лікуванні достовірно довше ($7,2 \pm 0,6$ ліжко-днів), ніж із моно-варіантом ІМ ($5,2 \pm 0,4$ ліжко-днів) ($p < 0,05$).

Поряд з тим, тривалість випадку хвороби у в групі з мікст-варіантом ІМ була достовірно вищою порівняно з групою з моно-варіантом ІМ, та становила $14,8 \pm 0,9$ дні, порівняно з $10,4 \pm 1,2$ днів групі з моно-варіантом ІМ ($p < 0,05$).

Таблиця 3. Особливості клінічного перебігу ІМ у дітей в залежності від етіології (M±m).

Критерій	Моно-варіант ІМ (n=10)	Мікст-асоційований ІМ (n=22)
Тривалість симптомів (у днях)		
Утруднення носового дихання	4,2± 0,4	5,3± 0,36*
Тривалість тонзиліту	7,4±0,9	10,6±0,7*
Тривалість лімфаденопатії л/в	10,8±0,6	13,7±0,5*
Тривалість лихоманки	4,4±0,6	6,4±0,3**
Наявність симптомів ураження гепатобіліарної зони (абс.)		
Зниження апетиту	6 (60%)	17 (77,3%)
Дискомфорт у правому підребер'ї	4 (40%)	16 (72,7%)
Збільшення печінки	5 (50%)	18 (81,8%)
Збільшення селезінки	6 (60%)	16 (72,7%)
Тривалість госпіталізації (л/д)	5,2± 0,4	7,2±0,6**
Тривалість випадку хвороби (д)	10,4±1,2	14,8± 0,9**

Примітка:

* - дані достовірні з $p < 0,05$ з урахуванням парного t-тесту Стьюдента.

** - дані достовірністю $p < 0,01$ з урахуванням парного t-тесту Стьюдента.

В. Особливості лабораторно-інструментальних даних у хворих на ІМ.

З'ясувавши особливості клінічної симптоматики моно- та мікст-асоційованого ІМ, провели аналіз лабораторних особливостей у групах порівняння (таб.4). Встановлено, що рівень загального білірубину був вищим у групі пацієнтів з мікст-інфекцією ІМ становив $17,9 \pm 1,8$ мкмоль/л, відповідно $11,8 \pm 1,4$ мкмоль/л при моно-інфекції ІМ ($p < 0,05$). За результатами біохімічного дослідження визначено, що у пацієнтів з моно-варіантом перебігу ІМ рівень трансаміназ в крові був достовірно нижчим, порівняно з мікст-інфекцією, та становив відповідно для

АЛТ - $48,42 \pm 6,5$ МО/л, а при мікст-інфекції - $76,58 \pm 5,2$ МО/л ($p < 0,05$); для АСТ - $37,18 \pm 3,4$ МО/л, а при ІМ, зумовленим мікст-варіантом - $54,29 \pm 4,2$ МО/л ($p < 0,05$). Щодо гематологічних показників встановлено, що рівень тромбоцитів був достовірно вищим в пацієнтів з моно-варіантом ІМ та становив $154,9 \pm 6,8 \cdot 10^9$ /л, у порівнянні з $129,5 \pm 4,2 \cdot 10^9$ /л у групі з мікст-варіантом ІМ ($p < 0,05$). Рівень атипівих мононуклеарів у в групі з мікст-варіантом ІМ ($19,8 \pm 1,2\%$) був достовірно вищим, порівняно з групою з моно-варіантом ІМ ($16,2 \pm 0,8\%$) ($p < 0,05$).

Таблиця 4. Особливості лабораторних показників у хворих із моно- та мікст-асоційованим варіантом перебігу ІМ (M±m).

Критерій	Моно-варіант ІМ (n=10)	Мікст-інфекція ІМ (n=22)
Загальний білірубін (мкмоль/л)	$11,8 \pm 1,4$	$17,9 \pm 1,8^*$
АЛТ (МО/л)	$48,42 \pm 6,5$	$76,58 \pm 5,2^{**}$
АСТ (МО/л)	$37,18 \pm 3,4$	$54,29 \pm 4,2^{**}$
Рівень тромбоцитів	$154,9 \pm 6,8^{**}$	$129,5 \pm 4,2$
Рівень атипівих мононуклеарів (%)	$16,2 \pm 0,8$	$19,8 \pm 1,2^*$

Примітка:

* - дані достовірні з $p < 0,05$ з урахуванням парного t-тесту Стьюдента.

** - дані достовірністю $p < 0,01$ з з урахуванням парного t-тесту Стьюдента.

З'ясувавши особливості клінічної симптоматики та лабораторних даних, ми поставили за мету дослідити глибину ураження печінки за допомогою УЗД (таб. 5). При оцінці морфометричних показників печінки та селезінки за допомогою УЗ-дослідження було встановлено, що розмір правої та хвостатої долі печінки був більшим у пацієнтів з мікст-варіантом інфекційного мононуклеозу (розмір правої долі, в рази більше відносно вікової норми - $1,21 \pm 0,03$ р., порівняно з $1,08 \pm 0,04$ р. при моно-варіанті перебігу хвороби, розмір хвостатої долі, в рази більше відносно вікової норми - $1,14 \pm 0,03$ р., порівняно з $1,06 \pm 0,05$ р. при моно-варіанті перебігу хвороби) ($p < 0,05$).

Достовірно встановлено, що розмір селезінки відносно вікової норми також був більшим в пацієнтів з мікст-варіантом перебігу ІМ ($1,24 \pm 0,03$) порівняно з моно-інфекцією ($1,12 \pm 0,05$) ($p < 0,05$).

В обох досліджуваних групах спостерігались зміни ехо-акустичних показників печінки, зокрема зміна ехогенності печінки та посилення судинного компоненту. Останній компонент був більш вираженим серед пацієнтів з мікст-варіантом перебігу ІМ (72,7% (n=16)), на відміну від пацієнтів із моно- ІМ (30% (n=3)) ($p < 0,05$).

Таблиця 5. Морфометричні параметри органів черевної порожнини у хворих з моно- та мікст-асоційованим ІМ й гепатитом (за даними УЗД ОЧП) ($M \pm m$).

Критерій	Моно-варіант ІМ (n=10)	Мікст-інфекція ІМ (n=22)
УЗД ОЧП (морфометричні показники)		
Розмір правої долі печінки (рази, відносно вікової норми)	$1,08 \pm 0,04$	$1,21 \pm 0,03^*$
Розмір хвостатої долі печінки (рази, відносно вікової норми)	$1,06 \pm 0,05$	$1,14 \pm 0,03$
Розмір селезінки (рази, відносно вікової норми)	$1,12 \pm 0,05$	$1,24 \pm 0,03^*$
УЗД ОЧП (ехоакустичні показники)		
Зміна ехогенності печінки	8 (80%)	17 (77,3%)
Посилення судинного компоненту	3 (30%)	16 (72,7%)*

Примітка:

* - дані достовірні з $p < 0,05$ з урахуванням парного t-тесту Стьюдента.

C. Кореляційний аналіз.

З використанням пакету програм «Statistica 10.0», проведений кореляційний аналіз за методом Спірмена, який встановив, що у пацієнтів, хворих на ІМ виникнення гепатиту достовірно корелює із рівнем супутньої анемії ($r=0,561$;

прямий сильний зв'язок $p < 0,05$), частими ГРВІ в анамнезі ($r = 0,46$; прямий помірний зв'язок $p < 0,05$), інфекційними захворюваннями в анамнезі ($r = 0,54$; прямий сильний зв'язок $p < 0,05$), соматичними захворюваннями в анамнезі (ураження гепатобіліарної зони) ($r = 0,51$; прямий сильний зв'язок $p < 0,05$), а також жіночою статтю ($r = 0,42$; прямий помірний зв'язок $p < 0,05$), віком > 10 років ($r = 0,44$; прямий помірний зв'язок $p < 0,05$).

При багатофакторному аналізі, шляхом формування моделі логістичної регресії, встановлено, що незалежними предикторами виявились наявність супутньої анемії ($\beta = 0,38$; $p = 0,004$), жіноча стать ($\beta = -0,21$; $p = 0,009$) та вік > 10 років ($\beta = 0,34$; $p = 0,0001$). Факторна логістична модель була достовірною із коефіцієнтом детермінації $R^2 = 50\%$ (таб. 6).

Таблиця 6. Оцінка кореляційних зв'язків між незалежними діагностичними предикторами у хворих із гепатитом, що виник на тлі ІМ (багатофакторний логістичний регресивний аналіз).

	Beta	Стандартне відхилення Beta	t	p
Intercept			1,05264	0,281054
Супутня анемія	0,38	0,133447	2,87149	0,004666
Часті ГРВІ, тонзиліти в анамнезі	-0,12	0,124973	-0,95581	0,356248
Інфекційні захворювання (в анамнезі)	-0,05	0,106939	-0,47038	0,651801
Соматичні захворювання (ураження гепатобіліарної)	0,15	0,097870	1,56292	0,126892

зони)				
Жіноча стать	-0,21	0,074006	-2,66651	0,008187
Вік >10 років	0,34	0,075035	4,467581	0,000026

D. Патоморфологічні особливості ураження печінки у хворих на ІМ.

За результатами ретроспективного дослідження патогістологічного матеріалу 8 померлих, ознаки EBV-ураження печінки визначалось у 62,5% (n=5), CMV-інфекції – 25% (n=2) та HHV-6 – у 12,5% (n=1).

У процесі дослідження виявлено, що вагомими гістологічними особливостями гепатиту, зумовленого вірусом Епштейн-Барра є розвиток активного лімфоцитарного запалення та формування синусоїдального лімфоцитозу у вигляді патогномічного феномену «нитки бісеру» (рис 4).

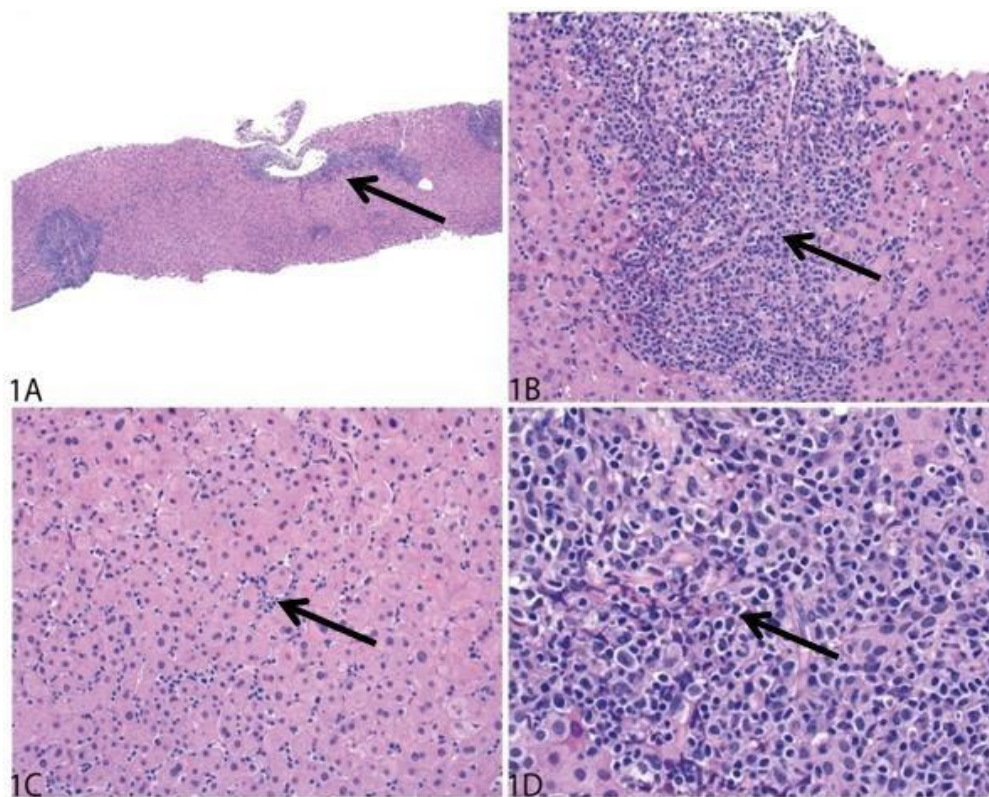


РИС. 4 Класичні гістологічні особливості гепатиту, зумовленого вірусом Епштейна-Барра (зabarвлення - гематоксилін-еозин, вихідні збільшення $\times 4$ (A), $\times 20$ (B і C) та $\times 40$ (D)) A. Портальне та долелімфоцитарне запалення. B. Щільний портальний лімфоцитарний інфільтрат розливається в часточки з мінімальними гепатоцелюлярними ушкодженнями. C. Синусоїдальний

лімфоцитоз, що утворює візерунок «нитка бісеру». D. Більш високе збільшення, що показує зрілі лімфоцити, розсіяні атипівні лімфоцити та поодинокі плазматичні клітини.

Крім того, були виявлені менш-поширені гістологічні особливості гепатиту, зумовленого EBV-інфекцією, зокрема розвиток ендотеліїту, формування мікрогранульом, та розвиток явища еритрофагоцитозу в ретикуло-ендотеліальній системі печінки (рис 5).

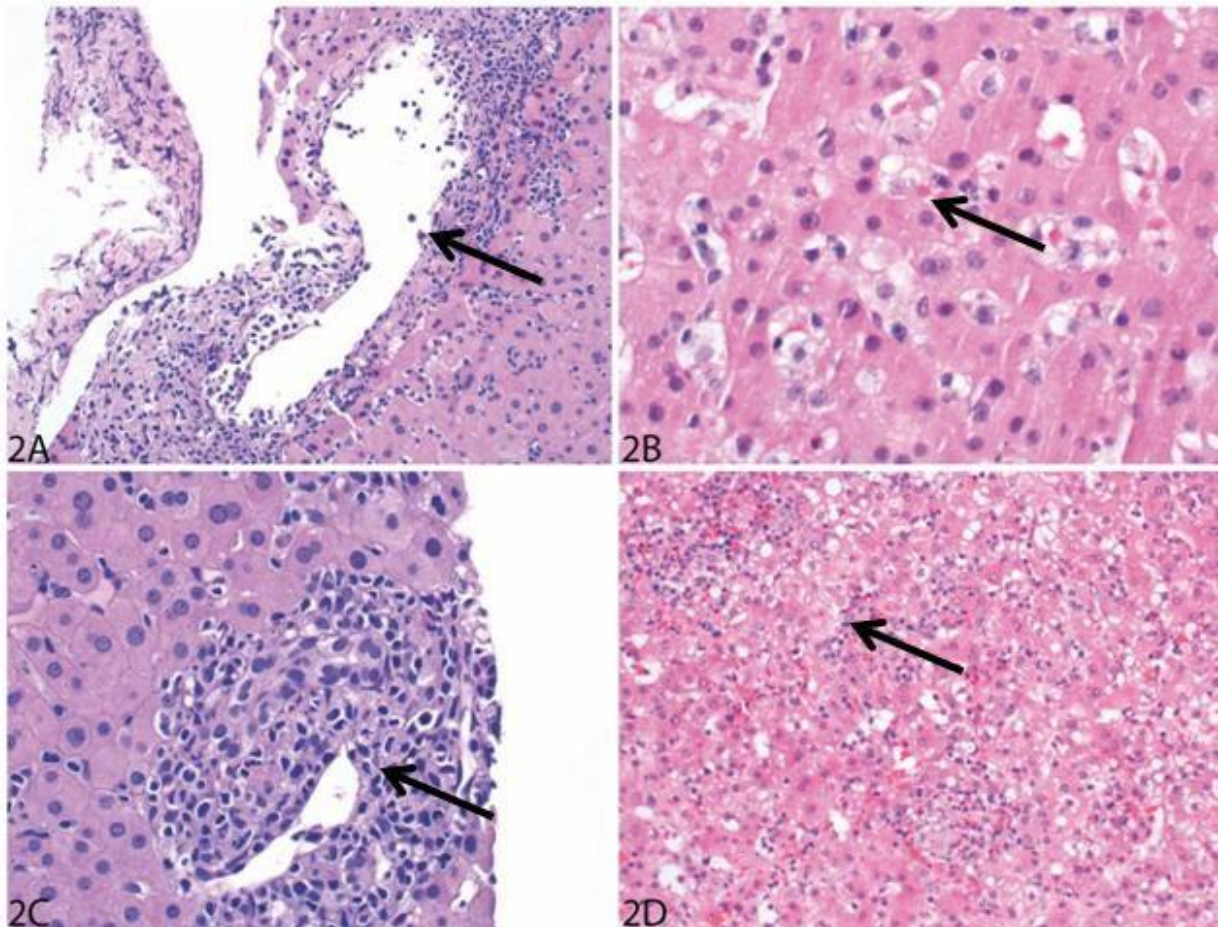


РИС. 5 Менш поширені гістологічні особливості гепатиту, індукованого вірусом Епштейна-Барра (EBV). (зabarвлення гематоксилін-еозин, вихідні збільшення $\times 10$ (A і D), $\times 20$ (B) та $\times 40$ (C)). A. Ендотеліт. B. Клітини Купфера, що демонструють еритрофагоцитоз. C. Портальнезапалення з ураженням жовчних проток. D. Мікрогранульоми EBV на тлі лобулярної форми.

Характерними патогістологічними змінами печінки при гепатиті, індукованому цитомегаловірусною інфекцією, є наявність включень вірусу в клітинах з формування патогномонічного феномену «совиного ока» (рис. 6.)

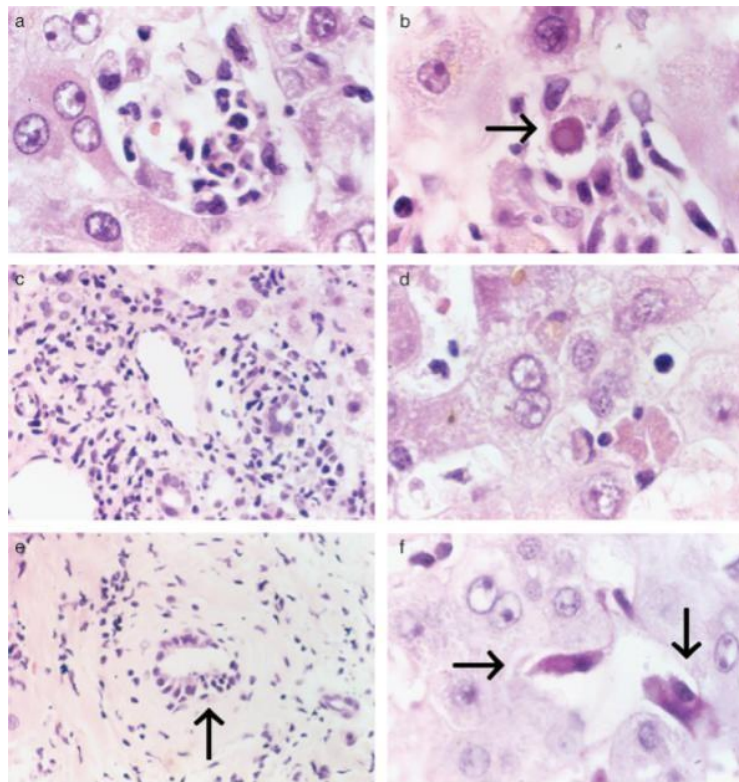


РИС. 6 Патогістологічна характеристика змін у біоптатах печінки при CMV-інфекції. (забарвлення гематоксилін-еозин , вихідні збільшення A, B, D, Fx1000; C, E x 400). А. Мікроабсцес. В. Включення вірусу. С. Лімфоцитарний інфільтрат у портальних трактах. D. Вакуольна дистрофія гепатоцитів. Е. Холангіт (лімфоцитарна інфільтрація епітелію жовчної протоки). F. Реакція клітин Купфера.

Характерними особливостями гепатиту, індукованого вірусом герпесу людини 6 типу є формування перипортального некрозу гепатоцитів (рис. 7).

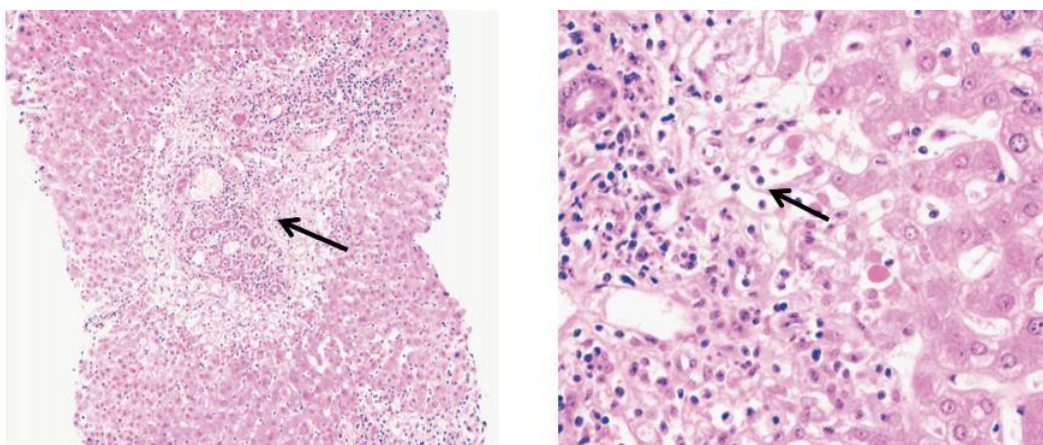


РИС. 7 Гепатит, асоційований з HHV-6 інфекцією (забарвлення гематоксилін-еозин, вихідні збільшення A, ×100; B, ×400). Перипортальний некроз гепатоцитів.

ВИСНОВКИ

1. Характерними ознаками ІМ, як з моно- так й мікст-асоційованого ІМ є: лихоманка, утруднене носове дихання, тонзиліт, лімфаденопатія. Слід зазначити, що для хворих із мікст-варіантом ІМ тривалість вказаних симптомів була достовірно вищою, у порівнянні із пацієнтами моно- ІМ ($p < 0,05$). Разом з тим, хворі із мікст-варіантом ІМ перебували у стаціонарі достовірно довше, ніж хворі із моно- ІМ ($p < 0,05$).
2. У хворих із мікст-варіантом ІМ рівень загального білірубіну, АЛТ, АСТ був достовірно вищим, порівняно із хворими із моно-варіантом ІМ ($p < 0,05$). Щодо гематологічних показників, встановлено, що рівень тромбоцитів був вищим у хворих з моно-варіантом ІМ ($154,9 \pm 6,8 * 10^9 / \text{л}$), порівняно із хворими з мікст-варіантом ІМ ($129,5 \pm 4,2 * 10^9 / \text{л}$) ($p < 0,05$). У хворих із мікст-асоційованим ІМ рівень атипових мононуклеарів ($19,8 \pm 1,2\%$) був достовірно вищим, порівняно із хворими із моно-варіантом ІМ ($16,2 \pm 0,8\%$) ($p < 0,05$).
3. При оцінці морфометричних показників печінки та селезінки встановлено, що розмір правої долі печінки становив $1,21 \pm 0,03$, що в рази більше, порівняно з $1,08 \pm 0,04$ р. при моно-варіанті ($p < 0,05$). Розмір хвостатої долі $1,14 \pm 0,03$ в рази більше, порівняно з $1,06 \pm 0,05$ при моно-варіанті ІМ ($p < 0,05$). Визначено, що розмір селезінки відносно вікової норми також був більшим в пацієнтів з мікст-варіантом перебігу ІМ ($1,24 \pm 0,03$) порівняно з моно-інфекцією ($1,12 \pm 0,05$) ($p < 0,05$).
4. Гістологічними особливостями гепатиту, зумовленого вірусом Епштейн-Барра є розвиток активного лімфоцитарного запалення та формування синусоїдального лімфоцитозу у вигляді патогномічного феномену «нитки бісеру». Характерними патогістологічними змінами печінки при CMV-гепатиті є наявність включень вірусу в клітинах з формування патогномічного феномену «совиноного ока». Особливостями гепатиту, індукованого HHV-6 типу є формування перипортального некрозу гепатоцитів.
5. При багатофакторному аналізі, шляхом формування моделі логістичної

регресії, встановлено, що незалежними предикторами є наявність супутньої анемії ($\beta=0,38$; $p=0,004$), жіноча стать ($\beta=-0,21$; $p=0,009$) та вік >10 років ($\beta=0,34$; $p=0,0001$).

6. Відносний ризик розвитку гепатиту у пацієнтів із мікст-асоційованим варіантом перебігу ІМ є вищим у 2,2 рази у порівнянні із хворими із моно-варіантом перебігу ($RR=2,2$ CI 1.2691 3.8138; $p=0,0050$).

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Борак, В. П., Романюк, Л. Б., Кравець, Н. Я., Борак, В. Т. (2016). До питання про герпетичну інфекцію як актуальну проблему сьогодення. *Актуальная инфектология*, 2, 53-58.
2. Брылёва, Л. И., Кижло, Л. Б., Сахарова, Д. А., Емельянова, А. Н., Калинина, Э. Н, Сергеева, Э. И. Патеюк, Ю. Н. (2013). Синдром инфекционного мононуклеоза у детей в Забайкалье
http://vrach-aspirant.ru/articles/infectious_diseases/12566/
3. Вашура, Л. В. & Савенкова, М. С. (2014). Герпес 6-го типа (эпидемиология, диагностика, клиника). *Лечащий врач*. Retrieved from: <https://www.lvrach.ru/2014/11/15436088/>
4. Виговська, О. В., Шадрін, В. О. & Крамарьов, С. О. (2014). Клініко-біохімічні особливості ураження печінки у дітей з Епштейна – Барр вірусною інфекцією. *Современная педиатрия*, 5, 149-151
5. Дроздов, В. (Ред.). (2009). Ошибки диагностики и лечения инфекционного мононуклеоза у детей грудного возраста, *Материалы всероссийской научно-практической конференции: Инфекционные заболевания у детей: проблемы, поиски, решения*.
6. Зарецька, А. В. Епідеміологія, сучасні особливості діагностики, клінічного перебігу, корекції патологічних зрушень та прогноз інфекційного мононуклеозу герпесвірусної етіології в дітей
7. Крамарев, С. А., Надрага, А. Б., Пипа, Л. В., Харченко, Ю. П., Литвененко, Н. Г., Палатная, Л. А. ... Чернышова, Л. И. (Ред.). (2013). *Инфекционные болезни у детей: учебник*. Киев: ВСИ «Медицина».
8. Краснов, В. В., Котлярова, Е. В., Обрядина, А. П., Уланова, Т. И., Астраханцева, И. В., Кузенкова, Л. А. & Щербакова, Л. И. (2007). Этиопатогенетические особенности инфекционного мононуклеоза у детей. *Детские инфекции*, 6(2), 36-38.
9. Кудин, А. (2012). Некоторые вопросы терапии инфекционного

мононуклеоза у детей. Медицинский журнал, 3, 138-143

10. Казмирчук В.Е. Диагностика и лечение инфекции, вызванной Эпштейна-Барр вирусом (вирусом герпеса человека 4типа) / В.Е. Казмирчук, Д.В. Мальцев // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. - 2011. - О 4 (43). - С. 69-75
11. К.І. Коляда, В.М. Козько, Н.Ф. Меркулова та ін. Клініко- імунологічні паралелі інфекційного мононуклеозу різного ступеня тяжкості // Інфекційні хвороби. - 2007. - О 1. - С. 10-13. 53.
12. Кускова, Т. К. &Белова, Е. Г. (2004). Семейство герпес-вирусов на современном этапе. Лечащий врач, 5, Взято з: <http://www.lvrach.ru/2004/05/4531295/>
13. І.І. Незгода, С.В. Бобрук Клініко-лабораторна характеристика проявів інфекційного мононуклеозу у дітей - Інфекційні хвороби, 2016
14. Пікуль, К. В., Ільченко, В. І., Прилуцький, К. Ю., Сосновська, Н. М., Бондаренко, Л. А., Богданович, Г. С. (2011). Особенности перебігу інфекційного мононуклеозу у дітей. Світ медицини та біології, 4, 137-142.
15. Смирнов, А. В., Чуелов, С. Б. & Россина, А. Л. (2008). Современное представление о гепатитах, вызванных вирусами семейства герпеса. Детские инфекции, 3, 3-13
16. Ahmed, A. (2014). Immunopathology of CMV Co-Infection: Review. MOJ Immunol, 1(3), 00017. doi.10.15406/moji.2014.01.00017
17. Cherry, J., Demmler-Harrison, G. J., Kaplan, S. L., Steinbach, W. J. &Hotez, P. J. (2009). Feiginand Cherry's textbook of pediatric infectious diseases Vol.1 (8th ed.). Philadelphia: Elsvier.
18. Bennett, N. J. (2016). Pediatric mononucleosis and Epstein-Barr virus infection. Medscape, Взято з: <http://emedicine.medscape.com/article/963894overview>
19. Bottieau, E., Clerinx, J., VandenEnden, E., VanEsbroeck, M., Colebunders, R., VanGompel, A., &VandenEnde, J. (2006). Infectious mononucleosis-like syndromes in febrile travelers returning from the tropics. Journal

- of travel medicine, 13(4), 191–197. <https://doi.org/10.1111/j.1708-8305.2006.00049.x>
20. Britt W. (2008). Manifestations of human cytomegalovirus infection: proposed mechanisms of acute and chronic disease. *Current topics in microbiology and immunology*, 325, 417–470. https://doi.org/10.1007/978-3-540-77349-8_23
 21. De Paschale M. Serological diagnosis of Epstein-Barr virus infection: Problems and solutions *World J. Virol.* – 2012. – Vol. 1. – P. 31-43)
 22. Gershburg, E., & Pagano, J. S. (2005). Epstein-Barr virus infections: prospects for treatment. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 56(2), 277–281. <https://doi.org/10.1093/jac/dki240>
 23. Gulley, M. L., & Tang, W. (2008). Laboratory assays for Epstein-Barr virus related disease. *The Journal of molecular diagnostics: JMD*, 10(4), 279–292. <https://doi.org/10.2353/jmoldx.2008.080023>
 24. Hoagland R. J. Infectious mononucleosis. Primary care, 2(2), 295– 307..
 25. Hurt, C., & Tammaro, D. (2007). Diagnostic evaluation of mononucleosislike illnesses. *The American journal of medicine*, 120(10), 911.e1–911.e9118. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2006.12.011>
 26. Lennon, P., Crotty, M., & Fenton, J. E. (2015). Infectious mononucleosis. *BMJ (Clinical research ed.)*, 350, h1825. <https://doi.org/10.1136/bmj.h1825>.
 27. Luzuriaga, K., & Sullivan, J. L. (2010). Infectious mononucleosis. *The New England journal of medicine*, 362(21), 1993–2000. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1001116>
 28. Noriega, V. M., Haye, K. K., Kraus, T. A., Kowalsky, S. R., Ge, Y., Moran, T. M., & Tortorella, D. (2014). Human cytomegalovirus modulates monocyte-mediated innate immune responses during short-term experimental latency in vitro. *Journal of virology*, 88(16), 9391–9405. <https://doi.org/10.1128/JVI.00934-14>
 29. Novak, Z., Ross, S. A., Patro, R. K., Pati, S. K., Kumbla, R. A., Brice, S., & Boppana, S. B. (2008). Cytomegalovirus strain diversity in seropositive women. *Journal of clinical microbiology*, 46(3), 882–886. <https://doi.org/10.1128/JCM.01079-07>

30. Powers, C., & Früh, K. (2008). Rhesus CMV: an emerging animal model for human CMV. *Medical microbiology and immunology*, 197(2), 109–115. <https://doi.org/10.1007/s00430-007-0073-y>
31. Shah, S., & Schroeder, S. (2015). A rare case of primary EBV infection causing acute calculous cholecystitis. *Journal of Pediatric Surgery Case Reports*, 3(7), 285-288. <https://doi.org/10.1016/j.epsc.2015.05.002>
32. Yang Y., Gao F. Clinical characteristics of primary and reactivated Epstein-Barr virus infection in children // *Journal of medical virology*. – 2020.)
33. Wang, X., Yang, K., Wei, C., Huang, Y., & Zhao, D. (2010). Coinfection with EBV/CMV and other respiratory agents in children with suspected infectious mononucleosis. *Virology journal*, 7, 247. <https://doi.org/10.1186/1743-422X-7-247>

