

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
дополнительного профессионального образования «Российская медицинская
академия непрерывного профессионального образования»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

ДЕМИНА Ольга Игоревна

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ
ИНФЕКЦИОННОГО МОНОНУКЛЕОЗА
РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ У ДЕТЕЙ**

14.01.09 – инфекционные болезни

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
ЧЕБОТАРЕВА Татьяна Александровна,
доктор медицинских наук, доцент

Научный консультант:
КУЗНЕЦОВА Софья Алексеевна,
кандидат физико-математических наук

Москва – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	14
1.1. История.....	14
1.2. Характеристика герпесвирусов.....	17
1.3. Клиническая характеристика инфекционного мононуклеоза, вызванного различными возбудителями	20
1.4. Диагностика герпесвирусных инфекций	22
1.5. Влияние этиологии, возраста и состояния преморбидного фона на клиническую характеристику инфекционного мононуклеоза у детей, на риск неблагоприятного течения и исхода герпесвирусных инфекций. Изученные аспекты	27
1.6. Метод клеточного биочипа в оценке иммунитета и перспективы применения при инфекционном мононуклеозе	28
Резюме	30
Глава 2. СОСТАВ БОЛЬНЫХ И МЕТОДИКИ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	31
2.1. Объем клинических наблюдений и характеристика пациентов, вошедших в исследование.....	31
2.2. Методы исследования.....	44
2.3. Методы математической и статистической обработки результатов исследования.....	48
Глава 3. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИНФЕКЦИОННОГО МОНОНУКЛЕОЗА У ДЕТЕЙ	49
3.1. Анализ гендерных, возрастных и клиническо-лабораторных особенностей инфекционного мононуклеоза	49
3.2. Анализ клинико-лабораторных особенностей инфекционного мононуклеоза, обусловленного вирусом Эпштейна – Барр и другими герпесвирусами	61
Глава 4. КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ВИРУСОЛОГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ВЕРИФИКАЦИИ ЭТИОЛОГИИ ИНФЕКЦИОННОГО МОНОНУКЛЕОЗА	71
4.1. Значимость применения метода ИФА для верификации герпесвирусов	71
4.2. Значимость применения метода ПЦР для верификации герпесвирусов	73
4.3. Совместное применение методов ИФА и ПЦР. Анализ совпадения и несовпадения результатов	78
Глава 5. КЛИНИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ВАРИАНТОВ ИММУНОПАТОГЕНЕЗА ПРИ ИНФЕКЦИОННОМ МОНОНУКЛЕОЗЕ ПРИ ОЦЕНКЕ ИММУНИТЕТА МЕТОДОМ КЛЕТОЧНОГО БИОЧИПА.....	84
5.1. Анализ отклонений в иммунной системе при инфекционном мононуклеозе .	84

5.2. Анализ прогностических возможностей клеточного биочипа	89
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	92
Выводы	93
Практические рекомендации.....	95
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	96

ВВЕДЕНИЕ

В структуре инфекционных заболеваний как детского, так и взрослого населения высок уровень инфицирования вирусами герпеса. В сфере интересов инфекционистов особый интерес обнаруживается к одному из клинических проявлений герпесвирусной инфекции – инфекционному мононуклеозу (ИМ), заболеванию, протекающему как классически (типично), что широко описано в отечественной и в зарубежной литературе, так и атипичному, протекающему под маской других заболеваний: при поступлении в стационар в направительном диагнозе звучат такие заболевания, как ОРВИ, ангина, крапивница, лимфаденит, тогда как при дальнейшем наблюдении диагноз меняется на инфекционный мононуклеоз (ИМ). Согласно приказу Минздрава СССР № 654 от 13.12.1989 был введен обязательный статистический учет инфекционного мононуклеоза, однако в последние годы информации по заболеваемости этой нозологической формой в сводных данных Роспотребнадзора нет, можно лишь уточнить сведения по заболеваемости в конкретной республике по Российской Федерации. На данный момент ИМ не входит в перечень заболеваний, подлежащих обязательному учету в виде экстренного извещения, согласно приказу Министерства здравоохранения РФ и Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека от 10 октября 2013 г. № 726н/740 «Об оптимизации системы информирования о случаях инфекционных и паразитарных болезней».

Этиологическая структура ИМ разнообразна, что отражено в международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ-10): мононуклеоз, вызванный вирусом Эпштейна – Барр (В27.0); цитомегаловирусом (В27.1), другой инфекционный мононуклеоз (В27.8), неуточненный инфекционный мононуклеоз (В27.9). На современном этапе благодаря развитию диагностических тестов значимыми возбудителями являются вирус Эпштейна – Барр (ВЭБ), цитомегаловирус (ЦМВ), вирус герпеса человека VI типа (ВГЧ 6), которые могут вызывать синдромокомплекс ИМ по одиночке (моноинфекция), при совместном действии, при первич-

ной встрече с возбудителем или при реактивации уже существующей хронической герпесвирусной инфекции.

Актуальность темы исследования

Инфекционный мононуклеоз (ИМ) – полиэтиологическое заболевание, которое вызывается вирусами из группы герпес (Новосад Е. В., Шамшева О. В., 2005; Черноусов А. Д. и др., 2005; Иванова В. В., Симованьян Э. Н., 2006; Мелехина Е. В., 2020). Герпесвирусы повсеместно распространены в человеческой популяции. По данным ВОЗ инфицированность населения герпесвирусами высокая: вирусами простого герпеса составляет 70–100%, варицелла-зостер вирусом – более 95%, вирусом Эпштейна – Барр (ВЭБ) 85–95%, цитомегаловирусом (ЦМВ) 60–85%, вирусом герпеса человека 6 (ВГЧ 6) 20–100% (Шарипова Е. В., Бабаченко И. В., 2013; Соловей Н. В. и др., 2016). Инфицированность детей раннего возраста высокая, в том числе – у пациентов с неврологическими заболеваниями, бактериальной инфекцией. Более того, проблема приобретает значимость уже к первому году жизни (Харламова Ф. С., 2017, Краснов В. В., 2014). Частота выявления моно-этиологического инфекционного мононуклеоза колеблется от 27,5 до 39,5%, в остальных случаях выявляют ассоциации герпес-вирусов (Шарипова Е. В., Бабаченко И. В., 2013). Таким образом, возможно одновременное участие нескольких вирусов в качестве этиологических факторов болезни как в виде сочетанной (микст) первичной инфекции, так и в виде комбинированной, когда первичное инфицирование вирусом является триггером реактивации персистирующего в организме. Несмотря на типичную клиническую картину ИМ, отмечаются ее особенности, которые обусловлены не только полиэтиологичностью заболевания, возрастом больных, но и вариантом инфекции – реактивированной или первичной. Результаты единичных исследований (Хмилевская С. А., 2010, Харламова Ф. С., 2017) неоднозначны, что определяет актуальность комплексного исследования для решения этой задачи.

Верификация этиологически значимого возбудителя/возбудителей ИМ в рутинной практике проводится методами иммуноферментного анализа (ИФА), полимеразной цепной реакции (ПЦР), являющимися взаимодополняющими. Михай-

ловой Т. А. в 2008 году доказано, что сходство клинических проявлений моно- и микст-вариантов герпесвирусной инфекции на ранних этапах заболевания определяет необходимость обязательного комплексного применения ПЦР, ИФА и/или иммуноблотинга для оценки доминирующего этиологического фактора ИМ и определения стадии инфекционного процесса. Однако, остаются не разработанными количественные критерии метода ПЦР, определяющие диагностическую значимость при инфекционном мононуклеозе.

Картина периферической крови при инфекционном мононуклеозе характеризуется лейкоцитозом (до $10\text{--}20 \times 10^9/\text{л}$) с лимфоцитозом и появлением, особенно при ИМ Эпштейна – Барр вирусной (ВЭБ) этиологии, атипичных мононуклеаров – «широкоплазменных лимфоцитов, монолимфоцитов», которые имеют морфологическую разнородность (Кишкун А. А., 2009). Оценка атипичных мононуклеаров с помощью рутинной гемограммы недостаточно информативна и часто приводит к гиподиагностике типичных форм ИМ. Использование проточной цитометрии при высокой стоимости метода не позволяет выявлять морфологические особенности клеток. Совместить морфологическое исследование и иммунофенотипирование возможно при использовании метода клеточного биочипа (Кузнецова С. А. и др., 2016), который внедрен в практику диагностики онкогематологических заболеваний для определения доли различных функциональных групп лейкоцитов периферической крови с целью оценки характера и выраженности иммунного ответа. В области инфекционных болезней, в частности, при инфекционном мононуклеозе, данный метод не применялся; не разработаны количественные и качественные критерии оценки характера и выраженности иммунного ответа при различных этиологических вариантах данной нозологической формы, а также – клиническая интерпретация его результатов.

Неблагоприятным исходом первого эпизода инфекционного мононуклеоза является формирование хронического герпесвирусного заболевания (Антонова М. В., Кашуба Э. А., Дроздова Т. Г. и др., 2017), однако предикторы его риска не определены. Согласно современным данным об ИМ, наиболее вероятными прогностическими параметрами могут служить этиология заболевания, характер (фа-

за) инфекционного процесса, клинико-лабораторные особенности, в том числе – иммунного ответа ребенка. Установление их диагностической значимости в прогнозировании исхода ИМ является актуальной задачей.

Таким образом, высокая распространенность герпесвирусных инфекций у детей, отсутствие четких как клинических, так и лабораторных критериев диагностики первичной и реактивированной инфекции, необходимых для определения оптимальной терапии и профилактики неблагоприятного исхода инфекционного мононуклеоза определяют актуальность темы исследования.

Степень разработанности темы исследования

Особенности клинической картины инфекционного мононуклеоза изучались отдельными исследователями (Мартынова Г. П. и др., 2015; Дутлова Д. В., Уразова О. И., Помогаева А. П., 2016, Бабаченко И. В., Мельник О. В., Левина А. С., 2012), однако до настоящего времени не определены как клинические, так и лабораторные критерии диагностики заболевания, вызванного первичной, реактивированной и ассоциированной с несколькими герпесвирусами инфекцией.

В практической медицине для подтверждения активных герпесвирусных инфекций при ИМ наиболее часто используется определение специфических иммуноглобулинов класса М (IgM), а верифицировать ДНК этиологического агента возможно методом полимеразной цепной реакции (Тихомиров Д. С. и др., 2015, Каражас Н. В. и др., 2017). Однако в настоящее время нет количественных критериев, позволяющих оценить диагностический уровень выявленной вирус-специфической ДНК в клиническом материале, в частности в мононуклеарах периферической крови у пациентов с инфекционным мононуклеозом

Количественная оценка атипичных мононуклеаров в периферической крови внедрена в практику, но не отвечает современным представлениям о возможностях оценки иммунного ответа при ИМ. Метод клеточного биочипа позволяет одновременно оценивать морфологию и иммунофенотип АМ, при этом возможности этого метода для диагностики и прогнозирования ИМ, не определены.

Таким образом, не разработаны клинические и лабораторные критерии дифференциальной диагностики инфекционного мононуклеоза различной этиоло-

гии, не установлена клиническая значимость метода клеточного биочипа для комплексной оценки характера иммунного ответа при различных этиологических вариантах этого заболевания, не определена роль особенностей иммунного ответа в формировании исхода заболевания.

Цель исследования

Повышение эффективности диагностики и прогнозирования исхода инфекционного мононуклеоза различных этиологических вариантов заболевания у детей.

Задачи исследования

1. Выявить особенности клинической картины и результатов параклинического обследования при инфекционном мононуклеозе различной этиологии у детей.
2. Оценить диагностическую значимость серологических и молекулярно-генетических методов исследования в острый период инфекционного мононуклеоза.
3. Установить значение морфологических особенностей лимфоцитов и их количественных значений в крови в острый период инфекционного мононуклеоза различной этиологии для диагностики заболевания и прогноза его течения.
4. Определить клиническое и прогностическое значение оценки иммунного ответа при инфекционном мононуклеозе у детей методом клеточного биочипа.
5. Разработать критерии дифференциальной диагностики и прогноза формирования хронического герпесвирусного заболевания при инфекционном мононуклеозе различной этиологии у детей.

Научная новизна

Выявлены критерии неблагоприятного исхода инфекционного мононуклеоза, основанные на оценке клинических симптомов заболевания, определения доли клеток с морфологией атипичных мононуклеаров от всех лимфоцитов и показателя иммунорегуляторного индекса с помощью метода клеточного биочипа.

Доказано, что основным фактором риска формирования хронического течения ВЭБ-инфекции является моно-этиологический вариант инфекционного мононуклеоза. При этом дополнительным критерием риска является первичная ВЭБ-инфекция. Гендерный признак, возраст и преморбидный фон не влияют на тя-

жесть инфекционного мононуклеоза и риск неблагоприятного исхода в хроническую инфекцию.

Установлено, что число атипичных мононуклеаров в периферической крови, определяемых в рутинной гемограмме с помощью световой микроскопии мазка, не является диагностическим критерием типичного варианта инфекции.

Впервые выявлена взаимосвязь изменения относительного и абсолютного числа нейтрофилов при инфекционном мононуклеозе различной этиологии в разгар заболевания с развитием неспецифических бактериальных осложнений, определен вклад их оценки с 3-го по 10-ый дни болезни в оптимизацию диагностики.

Впервые на основании количественного и качественного анализа лимфоцитов периферической крови методом клеточного биочипа у пациентов с инфекционным мононуклеозом установлено, что атипичный мононуклеар является CD8+цитотоксическим лимфоцитом, а доля CD8+ атипичных мононуклеаров среди лимфоцитов периферической крови и значение иммунорегуляторного индекса (CD4+/CD8+) отражают фазу инфекционного процесса.

Теоретическая и практическая значимость

Результаты исследования объясняют особенности клинического течения инфекционного мононуклеоза различной этиологии. Полученные данные об иммунных клетках с характерной морфологией атипичного мононуклеара и вариантах соотношений различных групп лимфоцитов дополняют существующие научные данные об иммунопатогенезе различных этиологических вариантов инфекционного мононуклеоза и являются обоснованием нового дифференциально-диагностического критерия фазы инфекционного процесса.

Проведенное исследование выявило, что пациентам с инфекционным мононуклеозом показано комплексное обследование, включающее применение двух методов этиологической расшифровки (прямого – ПЦР и опосредованного – ИФА), оценку клинических маркеров первичной ВЭБ-инфекции и результатов определения количественного и качественного анализа лимфоцитов периферической крови с помощью метода клеточного биочипа. Анализ показателей иммунного ответа у детей с инфекционным мононуклеозом, включающий их одновре-

менную количественную оценку и соотношение, особенно при первичной ВЭБ-инфекции, способствуют раннему прогнозированию неблагоприятного исхода заболевания в хроническую инфекцию, что является патогенетическим обоснованием совершенствования тактики ведения пациентов. Установленный в разгар заболевания при инфекционном мононуклеозе нейтрофилез, как характерный лабораторный признак, является научным обоснованием сроков назначения антибактериальной терапии.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Особенности клинической картины инфекционного мононуклеоза у детей определяются этиологией первичной инфекции: при Эпштейна – Барр вирусной моноинфекции доминирует спленомегалия, микст-инфекция вирусом Эпштейна – Барр и другими герпесвирусами отличается наличием затрудненного носового дыхания и гепатомегалией. Инфекционный мононуклеоз, ассоциированный с вирусом герпеса человека 6 не имеет отличительных клинических особенностей. Данные клинические критерии могут быть рекомендованы для дифференциальной диагностики этиологии заболевания.

2. Уровень атипичных мононуклеаров в периферической крови при всех этиологических вариантах инфекционного мононуклеоза не различается, относительный и абсолютный нейтрофилез в крови является характерным лабораторным признаком разгара инфекционного мононуклеоза и не зависит от этиологического варианта болезни. Данные показатели не могут быть использованы в качестве критериев дифференциальной диагностики этиологических вариантов заболевания.

3. Основными факторами риска хронического течения инфекции при инфекционном мононуклеозе являются первичная инфекция вирусом Эпштейна – Барр в моно-этиологическом варианте, доля клеток с морфологией атипичных мононуклеаров $<7,4\%$ от всех лимфоцитов, связавшихся моноклональными антителами к CD8⁺ (%CD8⁺ AM от CD45RA) и показатель иммунорегуляторного индекса $>1,2$ по данным метода клеточного биочипа.

4. Комплексная оценка характерных клинических симптомов, результатов молекулярно-генетических и серологических тестов этиологической расшифровки и морфологических особенностей лимфоцитов, их количественных значений, определяемых методом клеточного биочипа, позволяет установить фазу инфекционного процесса и прогнозировать риск формирования хронического течения инфекции при инфекционном мононуклеозе у детей.

Степень достоверности результатов

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием параметрических и непараметрических методов исследования с использованием пакетов программ IBM SPSS Statistics 24. Для первичной подготовки таблиц и промежуточных расчетов был использован пакет Excel. Достоверность различий определялась на уровне значимости 0,05. Достоверность различия частот определяли при помощи критерия хи-квадрат Пирсона, двустороннего критерия Фишера, использовали z-test. Также определялись относительный риск (ОР) и отношения шансов (ОШ), U-тест Манна – Уитни и ROC-анализ результатов, оптимальные пороговые значения в ROC-анализе были определены с использованием индекса Юдена (максимизирующего сумму чувствительности и специфичности). Данные представлены в виде средних величин и среднеквадратичной ошибки отклонения ($M \pm m$), медианы и межквартильного размаха.

Апробация работы состоялась 11.03.2021 на расширенном заседании кафедр детских инфекционных болезней, инфекционных болезней ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, инфекционных болезней у детей ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедры инфекционных болезней Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», клинического отдела инфекционной патологии ФБУН Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, лаборатории биофизики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Федерального государственного бюджетного

учреждения науки «Центра теоретических проблем физико-химической фармакологии» Российской академии наук, научной лаборатории вирусной безопасности трансфузий крови и компонентов ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава.

Основные положения диссертации доложены на III Московском Городском Съезде педиатров «Трудный диагноз» в педиатрии», Москва, 4–6 октября 2017 года; XVI Конгрессе детских инфекционистов России, Москва, 13–15 декабря 2017 года, 7th Congress of the European Academy of paediatric societies, Paris, France, 30 октября – 3 ноября 2018 года; Научно-практической конференции ГБУЗ «ДГКБ им. З.А.Башляевой ДЗМ», Москва, 18 декабря 2019 года; XVIII Конгрессе детских инфекционистов в России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики» 12–14 декабря 2019 года; XII Всероссийской научно-практической конференции «Инфекционные аспекты соматической патологии у детей» 24 сентября 2020 года; XIX Конгрессе детских инфекционистов с международным участием 17–19 декабря 2020 года.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование соответствует формуле специальности 14.01.09 Инфекционные болезни и областям исследования п. 1 «Изучение свойств возбудителей и их взаимодействие с организмом человека, иммунологические, патоморфологические, биохимические, патофизиологические изменения в организме в процессе болезни, лечения и развития постинфекционного иммунитета»; п. 2 «Клинические проявления инфекционного процесса, повреждения и нарушения функции различных органов и систем, особенности течения заболевания во всех возрастных группах, в различных условиях окружающей среды и в сочетании с другими болезнями. Прогнозирование течения инфекционного заболевания и его исходов» и п. 3 «Диагностика инфекционных болезней с использованием клинических, микробиологических, генетических, иммунологических, биохимических, инструментальных и других методов исследования, дифференциальная диагностика с другими болезнями инфекционной и неинфекционной природы».

Публикации. По теме диссертации опубликовано 10 научных работ, из них 4 в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендо-

ванных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

Объём и структура диссертации.

Диссертация изложена на 122 страницах печатного текста, включает в себя введение, обзор литературы, 5 глав с изложением материалов и результатов собственных исследований, заключение, выводы, практических рекомендации, список литературы. Диссертация проиллюстрирована 14 рисунками, 2 клиническими примерами, 36 таблицами. В библиографический указатель включено 220 источника, из них 153 отечественных и 67 зарубежных.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Рост заболеваний, вызванных герпесвирусами неуклонно растет, инфицирование происходит уже на первых годах жизни, что обуславливает актуальность изучения герпес-ассоциированных заболеваний [9, 21, 45, 85, 153]. Часто отмечаются микст-герпесвирусные инфекции, при первичном инфицировании возможны бессимптомные формы инфекции или же неспецифичная клиническая картина, возможно развитие инфекционного мононуклеоза, как типичного симптомокомплекса [2, 24, 45, 49, 73, 82].

Инфекционный мононуклеоз по современным представлениям является полиэтиологическим заболеванием, инфекция характеризуется специфическим симптомокомплексом, включающим лихорадку, тонзиллит, лимфаденопатию, увеличение печени и селезенки и лимфоцитоз с появлением атипичных мононуклеаров в гемограмме.

1.1. История

В конце IX века Н.Ф. Филатовым описан синдром «идиопатического аденигита», позже Р. Пфейффером «железистой лихорадки» и уже в 1920 году Т. Sprunt и F. Evans предложили термин «Инфекционный мононуклеоз» [159]. В настоящий момент ИМ связывают не только с инфицированием ВЭБ, но и с другими герпесвирусами – ЦМВ (открыты в 1956 г. М.Г. Смитом) и ВГЧ 6 (R. F. Jarrett обнаружил его в 1956 г. На настоящий момент в международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ–10) отражена полиэтиологичность инфекционного мононуклеоза, и часть авторов связывают ИМ с инфицированием вирусами гриппа, аденовирусами, токсоплазмой гонди, вирусами гепатита А, В и С, микоплазмами, хламидиями [155, 178, 183, 184, 190, 191], и хотя не все авторы согласны с тем, что данные возбудители вызывают именно ИМ, а не мононуклеозоподобный синдром [100], главная роль ВЭБ и других герпесвирусов в этиологии ИМ не вызывает сомнений [6, 23, 30, 59, 97, 99, 122, 126, 154, 162, 190, 207]. Наряду с моноэтиологией инфекционного мононуклеоза на современном этапе рассматривается сочетанное участие герпесвирусов в качестве этиологического фактора заболевания

[22, 30, 56, 57, 170, 217]. Несмотря на активное развитие специальных лабораторных исследований, процент неуточненного мононуклеоза остается высоким: от 2,9% до 32% [23, 37, 70, 81].

ИМ развивается при первичной встрече с возбудителем, при реактивации хронической инфекции [216]. Симптомокомплекс ИМ при реактивации ВЭБ среди детского населения встречается от 18,2% до 84,6% случаев (при моно-ВЭБ-этиологии) [44, 76]; при первичной или реактивированной ЦМВ инфекции также возникает ИМ, нередко реактивация вируса обнаруживается при сочетанной этиологии заболевания (совместно с ВЭБ-инфекцией в фазе реактивации) [70, 164].

Сочетанная герпесвирусная инфекция, стресс, сопутствующие острые респираторные заболевания, а также определенные патогены (например, *Porphyrromonas endodontalis* и масляная кислота, выделяемая им) могут быть причиной реактивации ВЭБ, утяжелять течение инфекции и влиять на клиническую картину заболевания [31, 39, 120, 136, 199]. В условиях коморбидности, препараты, применяемые в терапии основного заболевания (группа иммунодепрессантов, аллопуринол, сульфасалазин, противосудорожные, тетрациклин и амоксициллин из группы антибактериальных препаратов, нестероидные противовоспалительные средства средства), тяжелые бактериальные инфекции также могут вызывать реактивацию герпесвирусных инфекций [101, 121, 205].

ИМ у 50% населения отмечается в детском (а именно в дошкольном) или подростковом возрасте, отечественными и зарубежными авторами отмечается рост заболеваемости в раннем возрасте [38, 39, 73, 80, 142, 158, 165, 197, 211, 220, 204], однако для детей грудного возраста данный симптомокомплекс не характерен [110]. Для цитомегаловирусного ИМ случаев характерно поражение детей первых 4 лет жизни до 50% случаев, в т.ч. реактивированной ЦМВ-инфекцией. По некоторым данным у детей дошкольного и раннего в 27,6–68% выявляется ВЭБ-ассоциированный ИМ [4, 33, 39, 76, 113, 142, 165].

Наличие типичного симптомокомплекса позволяет установить диагноз ИМ. Мнение о влиянии от фазы или этиологии инфекции на клиническую картину разнится: часть авторов склонны считать, что при ИМ, вызванном реактивиро-

ванными герпесвирусами развивается атипичная форма инфекции, другие же пишут о типичности клинических проявлений вне зависимости от фазы или этиологии инфекции [22, 43, 50, 76, 87, 105, 208]. Атипичная картина выявляется чаще в семейных очагах инфекции, статистических данных ее распространения нет [75, 90, 93].

Характерным симптомом при ИМ является появление экзантемы. При биопсии выявляется инфильтрация лимфоидных клеток, которые окружают дермальные капилляры, а также вакуолярная дегенерация базального слоя эпидермиса с включениями редких лимфоидных клеток [193, 206]. Неспецифический васкулит характерен для ВГЧ 6 инфекции, что может проявляться пятнистой, пятнисто-папулезной, геморрагической сыпью [29, 102].

Для типичной формы ИМ характерен экссудативный или неэкссудативный фарингит/тонзиллит [5, 50, 53, 58, 90, 130]. Тонзиллит с наложениями, к сожалению, в практической деятельности принимают за стрептококковый фарингит. По данным масс-спектрометрии микробных маркеров отмечается увеличение условно-патогенных бактерий в ротоглотке, также имеется зависимость между выделением патогенов (*Strept. Pneumonia*, *Staph. aureus*, *Pseudomonas*, *Candida albicans*, *Staph. Epidermidis*, *Staph. Pyogenes*, *Kl. Pneumoniae*, β -гемолитического стрептококка) и фибринозно-гнойным поражением миндалин. Тонзиллит/фарингит без наложений сходен с вирусным фарингитом и может быть выявлен при ВЭБ-ассоциированном ИМ [62, 147].

При исследовании лимфоидно-ретикулярной ткани обнаруживается ее наполнение атипичными мононуклеарами, бласт-трансформированными клетками, что ведет к функциональным нарушениям и возможным развитием гепатита и кардиомиопатии, аритмии, коронарита [67, 79, 85, 94, 114, 116, 141, 149], степень органических нарушений возможно коррелирует с репликативной активностью вируса и тяжестью заболевания [63, 88, 138], особенностями клеточного звена иммунитета [52], вплоть до гепатоцеллюлярной карциномы [55]. Однако чаще синдром цитолиза и гипербилирубинемия у детей до 7 лет не выражен, а у подростков и

взрослых при смешанном ИМ гепатит может выявляться в 20,5% случаев [10, 107, 146, 211].

Как уже было отмечено ранее, не всегда манифестная инфекция вызывает ИМ, характерный симптомокомплекс может развиваться только у 18% пациентов [76], у остальных развивается бессимптомная певично-латентная инфекция) или же острые респираторно-подобные заболевания [189]. Среди детей раннего возраста распространено такое заболевание, как «внезапная экзантема», по-другому называемая «шестая болезнь» (Код по МКБ-10: B08.2), могут развиваться фебрильные судороги или отмечаться лихорадка [102, 131].

Большинством отечественных и иностранных исследователей отмечено, что ИМ является самокупирующимся заболеванием (в течение 1-3 месяцев), однако, согласно отечественной классификации, отраженной в протоколах оказания медицинской помощи, различают затяжное течение болезни (более 3 месяцев) и хроническое (более 6 месяцев) [41, 75, 77, 153, 181, 190, 200, 202]. Для описания хронической формы ИМ, указанного в классификации авторами могут использоваться разные термины: хроническое течение ИМ с периодами реактивации [6], хронический моноклеоз [20, 103], ИМ, вызванный реактивацией инфекции [70, 76], хроническое рецидивирующее течение ИМ [82]. В зарубежной литературе употребляется термин хроническая активная ВЭБ-инфекция (chronic active Epstein-Barr virus infectious – CAEBV) [135, 195, 213], в понятие которой включается персистенция постинфекционной астении и сохранение маркеров активной ВЭБ-инфекции [78].

1.2. Характеристика герпесвирусов

Вирус Эпштейна – Барр

В 1984 года из тканей пациента с лимфомой Беркитта М.А. Epstein, B.G. Achong, Y.M. Barr выделили и описали данный вирус [174].

По классификации вирус Эпштейна – Барр относится к подсемейству гамма-герпесвирусов, семейству *Herpesviridae*, является вирусом герпеса человека 4 (Human herpes virus – HHV-4) [51, 119]. Вирусный геном состоит из двуспираль-

ной линейной ДНК, кодирует более 80 белков, регулирующих экспрессию вирусной ДНК во время репликации вируса [209]. Вирус окружен капсидом с диаметром 120–150 нм и оболочкой, в составе которой содержатся липиды. В суперкапсиде имеются гликопротеиновые комплексы (gp350, 85, 25 и 42), которые способствуют проникновению вируса в клетки: gp350, взаимодействует с рецептором CD21, связывается с В-клетками, после чего другой гликопротеин gp42 связывается с МНС класса II, в дальнейшем вирус сливается с клеточной мембраной [40, 209]. Для проникновения в эпителиальные клетки вирус образуются конъюгаты В-клетки с эпителием [209]. Антитела к gp350 являются основным компонентом сыворотки человека, нейтрализующим инфекцию [187].

ВЭБ является В-лимфотропным. Вирус сохраняется в покоящихся В-клетках памяти в течение всей жизни хозяина в непатогенном состоянии, которое также ускользает от иммунного ответа, заражает наивные В-клетки в лимфоэпителии миндалин и активирует их с помощью программы транскрипции роста. Эти клетки мигрируют в герминативный центр лимфатического узла, где они переключаются на более ограниченную программу транскрипции, с помощью которой сохраняются в клетках памяти. Для выхода инфицированные клетки памяти возвращаются в лимфоэпителий, где они иногда дифференцируются в плазматические клетки, активирующие репликацию вируса. Высвобожденный вирус может либо заразить более наивные В-клетки, либо остаться в эпителии для распространения. Этот цикл инфекции и спокойное состояние В-клеток памяти обеспечивают пожизненную персистенцию на очень низком уровне времени [212].

Также вирус реплицируется в В-лимфоцитах, нейтрофилах, лимфобластных клетках, в CD4⁺ Т-клетках, CD8⁺ Т-клетках, моноцитах, макрофагах, нейтрофилах, естественных киллерах [51, 137, 175, 176]. Ранние дифференцированные НК-клетки, чье количество увеличивается во время литической ВЭБ-инфекции, могут напрямую распознавать клетки-мишени, в которых происходит репликация вируса [160].

С помощью определения антител к антигенам вируса (поверхностным – VCA – Viral capsid antigen; ранним – EA – early antigen, ядерным – NA – nucleus antigen, -1, -2) возможно определить фазу инфекционного процесса [40, 124].

Выделяют 4 типа латентности от антигенов экспрессируемых ВЭБ: EBNA-3A, -3B, -3C и –LP, LMP-1, -2A и -2B, EBER-1, -2, BamH1A (BART) [115, 173, 214]. Для здоровых носителей характерны I и II типы латентности [214]. Также сообщается о наличии двух штаммов ВЭБ: ВЭБ-1 и ВЭБ-2, причем, ВЭБ-2 демонстрирует уникальный клеточный тропизм для Т-клеток в отличие от ВЭБ-1 [176].

Цитомегаловирус является бета-герпесвирусом, семейства, вирус герпеса человека 5 (Human herpes virus – HHV-5). Среди всех герпесвирусов его ДНК является самой крупной.

В внешней оболочке содержатся гликопротеины, из них Гликопротеин В и гликопротеин Н формируют гуморальный иммунитет, за счет нейтрализующего действия антител. В инфекционном процессе важную роль играет белок тегумента (pp71), который может располагаться в цитоплазме (что определяет благоприятный исход инфекции – латенцию) или же проникать в ядро, что влечет за собой манифестную инфекцию или реактивацию. [8]. В организме вирус поражает естественные киллеры, В-лимфоциты, CD8⁺ и CD4⁺ Т-лимфоциты, отмечено, что низкий уровень естественных киллеров определяет тяжелое течение инфекции [8].

Вирус герпеса человека 6

В 1986 году был открыт вирус герпеса человека 6 – ВГЧ 6 (Human herpes virus 6 type – HHV-6). На современном этапе существует разделение двух различных видов – HHV-6A и HHV-6B. Геном также состоит из линейной двуцепочечной ДНК. In vitro ВГЧ 6 способен заражать широкий спектр клеточных линий, причем эта способность выше для ВГЧ 6A. С помощью тетрамерного вирусного комплекса лиганда (состоящего из гликопротеинов Н (gH), L (gL), Q1, (gQ1), Q2 (gQ2) вирус прикрепляется к рецепторам клетки, соединяется с мембраной. Далее ДНК вируса выделяется в плазму ядра [131, 155, 177]. Описана способность к хромосомной интеграции вируса в теломеру хромосомы человека, также имеются данные об интеграции ВЭБ в участки хромосом (однако, в отличие от ВГЧ 6 в не-

теломерные) [131, 143, 177]. По современным данным ЦМВ не обладает способностью хромосомной интеграции. ВГЧ 6 поражает CD4-T клетки, также другие T-клеточные линии, размножение происходит в моноцитах, макрофагах, естественных киллерах, астроцитах, мегакариоцитах, эмбриональных клетках [129].

1.3. Клиническая характеристика инфекционного мононуклеоза, вызванного различными возбудителями

Инфекционный мононуклеоз, ассоциированный с вирусом Эпштейна – Барр

Симптомокомплекс ИМ развивается не у всех детей, инфицированных ВЭБ. По данным иностранных исследователей на реализацию ИМ влияет генетическая предрасположенность, а также многократный контакт с источником инфекции. Полиморфизм ряда генов (например, кодирующих IL1-β и антагонист рецепторов IL1 (IL-1Rα) связаны с и тяжестью им у детей [185]. По современным данным наибольший удельный вес в структуре ИМ занимает реактивированная ВЭБ-инфекция [76].

Для данного этиологического варианта ИМ, обусловленного первичной ВЭБ-инфекцией, описано типичное течение ИМ с подострым началом. Помимо характерных симптомов ИМ возможно выявление дополнительных: синдром экзантемы, обнаружение экзантемы на слизистой полости рта, одутловатость лица и пастозность век, ринит, диарея [135]. Гепатомегалия встречается у 7,45%–100% пациентов [43, 99, 152], полилимфаденопатия у 86–92% [91], сыпь – у 8,97–23,9% [148, 162, 152]. Характер сыпи описан чрезвычайно разнообразно: пятнистая, пятнисто-папулезная, геморрагическая, имеет склонность к слиянию [40, 43, 103, 151]. Применение лекарственных препаратов стимулируют репликативную активность вируса, а также появление экзантемы в 60% случаях (особенно группа аминопенициллинов) [16, 19, 71]. Однако появление сыпи возможно и на фоне отсутствия антибактериальной терапии [60, 74, 148, 177]. В гемограмме отмечается лейкоцитоз у 43,3% обследованных (до 13,48-16,3 $\times 10^9/\text{л}$), относительная нейтропения в 39,4% случаев (при нормальных абсолютных значениях нейтрофилов), возможна абсолютная нейтропения до 0,675 $\times 10^9/\text{л}$), нейтрофилез у 38% пациентов

, лимфоцитоз у 21,2% пациентов (до 68,1%), тромбоцитопения более чем у половины больных, повышение СОЭ у подавляющего числа пациентов (до 25 мм/ч) [25, 27, 43, 81, 99, 118, 133, 137].

Реактивированная ВЭБ-инфекция вызывает клиническую картину ИМ в 27,6%-68% случаев [76, 133]. Особенность клинической картины обуславливается длительной лихорадкой при отсутствии других ярких симптомов (быстрое купирование тонзиллита, отсутствии выраженной гипертрофии миндалин и гепатоспленомегалии, лимфаденопатия отмечается лишь у 22,2% больных [133]. Данные авторов по поводу формирования воспаления небной миндалины разнятся. Однако для реактивированной инфекции характерны осложнения в 25,7% случаев, обнаружение сопутствующих вирусных инфекций, в 2,6 раза чаще в периоде реконвалесценции отмечается астено-вегетативный синдром. При реактивации хронической ВЭБ часто обнаруживаются другие герпесвирусы [151].

У детей дошкольного возраста при ИМ, ассоциированном с реактивированной ВЭБ-инфекцией отмечается наиболее выраженная тяжесть заболевания. У детей младше года и подростков тяжелое течение практически не обнаруживается. Для ИМ у детей раннего возраста характерен тромбоцитоз; ускорение СОЭ – для группы детей дошкольного возраста, абсолютный нейтрофилез ($45,0 \pm 4,4 \times 10^9/\text{л}$ – $56,2 \pm 5,6 \times 10^9/\text{л}$), редко отмечается аденоидит, выражена лимфаденопатия. Реактивированной инфекции у детей грудного возраста не отмечалось, а наибольшая заболеваемость приходилась на дошкольный возраст [133].

Инфекционный мононуклеоз, ассоциированный с цитомегаловирусом. В 89,9% случаев отмечается острое начало заболевания, тяжелое течение, обращает на себя выраженный симптом интоксикации. Более чем у половины отмечалась классическая клиническая картина ИМ, но с более длительными сохраняющимися симптомами в сравнении с ВЭБ-ассоциированным ИМ [23, 192]. Некоторые авторы указывают на атипичное течение ИМ у детей до 3-х лет [35]. Исследователи описывают выраженную гепатомегалию, но отмечают более редкую спленомегалию в отличие от ВЭБ-ассоциированного ИМ – 4,2–50,8% [43, 81, 112], а иностранные авторы не выявили разницы в частоте гепатомегалии [162]. Отмечается редкое развитие сыпи,

увеличение мезентериальных лимфоузлов с болью в животе, ухудшение лимфодренажа лицевой и парорбитальной областях (что ведет за собой отечность век), частое развитие лимфаденопатии – до 75,7% случаев [99, 162]. Описано, что ИМ мононуклеоз, развившийся вследствие реактивированной ЦМВ-инфекции возникает в 39-51% случаев. А.В. Пермяков с соавт. (2019г.) отмечают, что ИМ, ассоциированном с реактивированной ЦМВ-инфекцией клиническая картина чаще атипичная, характеризуется лимфаденопатией и длительной лихорадкой [113].

Инфекционный мононуклеоз, ассоциированный с вирусом герпеса человека 6. Наряду с ВЭБ одним из частых возбудителей ИМ является ВГЧ 6 [131], по разным данным ВГЧ 6 ассоциированный ИМ может развиваться в 18–83% случаев инфицирования [34]. Отмечено, что клиническая картина ИМ, вызванного данным этиологическим агентом сохраняет свои типичные черты [65, 92, 104]. Реже наблюдается тонзиллит, гепато- и спленомегалия [92], однако появление сыпи остается характерным признаком [152]. В связи с тропностью ВГЧ 6 к эндотелиоцитам и развитием микроангиопатий [67, 149], экзантема является частым проявлением при данном варианте ИМ. Считается, что ВГЧ 6 способствует перекрестной реакции популяции Т-клеток и лекарственных препаратов, что ведет за собой активацию цитотоксических CD8⁺ лимфоцитов, способствуя повреждению тканей [168]. Типичная клиническая картина инфекционного мононуклеоза может развиваться и при реактивации ВГЧ 6, в том числе и при сочетанной инфекции с ВЭБ и ЦМВ [108]. Отмечено, что при сочетанной инфекции ВЭБ и ВГЧ 6 отмечаются выраженные лабораторные изменения [15].

1.4. Диагностика герпесвирусных инфекций

На современном этапе несмотря на внедрение прогрессивных технологий в лабораторную диагностику сохраняются сложности в интерпретации результатов этиологической диагностики ИМ. Нередки ошибки в постановке диагноза на догоспитальном этапе при развитии неполного синдромакомплекса или отсутствием характерных изменений в гемограмме [7, 60, 72, 109]. Несмотря на классическую

клиническую картину инфекционного мононуклеоза, без лабораторных тестов невозможно определение этиологически значимого возбудителя заболевания [68].

С 1972 года в практике применяется метод иммуноферментного анализа (ИФА), с помощью которого в сыворотке крови выявляются специфические антитела к антигенам вирусов с возможностью уточнения фазы инфекционного процесса [40, 54, 124]. Первичная инфекция характеризуется появлением IgM с отсутствием выделения Ig класса G, тогда как дополнительное присутствие IgG указывает на реактивацию инфекции.

Ig класса M, вырабатываемые к ЦМВ выявляются до 6-9 месяцев при первичной и реактивированной инфекции. Соответственно, без применения дополнительных специальных лабораторных исследований судить о фазе инфекционного процесса невозможно [48].

К сожалению, в Российской Федерации на современном этапе нет стандартизированных тест-систем, которые позволяли бы выявлять анти-ВГЧ 6 IgM.

Также при использовании опосредованных методов лабораторной диагностики могут возникнуть ложноотрицательные и ложноположительные результаты в связи с антигенным сходством цитомегаловируса с другими герпесвирусами, неспецифической реакции реактивности из-за интерференции и перекрестности с ревматоидным фактором или аутоантителами, а также возможное наличие гипогаммаглобулинемии [95, 215].

Для определения исходов манифестной инфекции (клиническое выздоровление, латентная инфекция, трансформирующий тип инфекции) важным является обнаружение анamnестических IgG, уточнение фазы инфекции, однако данное суждение справедливо больше для ВЭБ, нежели для других обсуждаемых герпесвирусов.

Спектр определяемых антител для обнаружения ВЭБ-инфекции в России и за рубежом состоит из определения антител к капсидному, раннему, ядерному антигену [180]. Для диагностики ВЭБ-инфекции важным является обнаружение IgM VCA (антитела к вирусному капсидному антигену – Viral capsid antigen). Они начинают образовываться от начала инфицирования и до 4–6 недель [40, 71, 98].

Обнаруживаться тест-системами начинают уже с первых симптомов болезни, наибольшее их выделение происходит на 2–3 неделе, тогда же, когда и появляются антитела к ранним антигенам ВЭБ (EA – early antigen). Их максимум обнаруживается на 3–4 неделе с постепенным снижением титра к 3–6 месяцу [71, 98]. Уже в период реконвалесценции начинают обнаруживаться антитела к ядерным антигенам ВЭБ – IgG EBNA (уже через 1–3 месяца с момента заражения), их концентрация достигает максимум к периоду клинического выздоровления [196]. Антитела IgG VCA и IgG EBNA циркулируют в организме пожизненно.

Также в практике используется определение индекса авидности антител для стадирования (первичная или реактивированная) ЦМВ-инфекции, метод основан на определении степени прочности соединения комплекса антиген-антитело [125, 144]. Необходимо помнить, что данный вид исследования справедлив только для иммунокомпетентных детей. Для диагностики активности инфекционного процесса у иммунокомпроментированных пациентов используют оценивают уровень IgG, превышающий диагностический уровень в 4 раза и более. При появлении наряду с IgM высокоавидных IgG свидетельствует о реактивации инфекции, тогда как изолированное выделение высокоавидных IgG не может быть интерпретировано, как литическая инфекция [44]. Индекс авидности остается низким в течение 3 месяцев после первичной инфекции [186]. На настоящий момент существуют данные, что определение уровня авидности антител не всегда надежен, что ограничивает его использование в рутинной практике [42].

Международного стандарта для определения международных единиц (IU), уровня защитных антител до 2017 года не существовало. По данным документов ВОЗ выявлялись отличия пороговых значений антител для верификации ЦМВ-инфекции, что значительно влияло на результаты интерпретации. Лишь в 2017 году Wissel N. и соавт. стандартизировали их применение [219].

Обнаружение специфических IgG не позволяет без дополнительных обследований определить фазу инфекционного процесса, в дополнение к этому нет возможности различить ВГЧ 6А и ВГЧ 6В инфекцию, что может быть важно для

дальнейшего изучения особенностей проявления данной вирусной инфекции [182].

Особое место в диагностике занимает применение метода иммуноблота, в принципе работы которого лежит определение протеин-протеинового взаимодействия. Это позволяет выявить антитела к определенным вирусным антигенам и их детерминантам: определение белков p22, gp125 и p19 в составе капсидного (VCA), p79 в составе ядерного (NA) и p93, p45, p43 в составе раннего (EA) антигенов ВЭБ [32, 42, 98, 215].

На ранних сроках манифестной инфекции ЦМВ с помощью данного метода можно определить IgM и IgG антитела к ранним белкам (MIE) и pp65, а уже после 6 месяцев – выявляются антитела к белкам тегумента pp150 и гликопротеинов (gB1 или gB2). Длительная персистенция pp150 может свидетельствовать о реинфекции.

В силу своей технической сложности и высокой стоимости метод иммуноблота для диагностики фазы ЦМВ-инфекции вошел в рутинную практику лишь в области дифференциальной диагностики врожденной и приобретенной инфекции и у лиц с нарушенным гуморальным звеном иммунитета, что позволяет стадировать инфекционный процесс, а также в качестве референсных тестов [1, 128, 215].

Также в диагностике герпесвирусных инфекций активно используется выявление вирусной ДНК с определением ее концентрации методом полимеразно-цепной реакции (ПЦР). Чувствительность и специфичность метода составляет почти 100%. Но за счет высокой чувствительности невозможно отличить здоровое носительство вируса от активной инфекции. При попадании ДНК ВЭБ в лимфоидную клетку и депонировании ее в эписомальном виде с последующим делением клетки наличие минимального количества ДНК вируса может указывать на латентную инфекцию, а не активную репликацию [194].

При этом, при ВЭБ-инфекции вирус выходит из тропных клеток только при их лизисе (иммуноопосредованном), а, поскольку герпесвирусы тропны к клеткам одних и тех же линий, есть риск возникновения вирусной интерференции и, как след-

ствие, снижению определяемой вирусной нагрузки при использовании тестов [36], тогда как для ВГЧ 6 и ЦМВ, наоборот, характерно взаимное сосуществование [3].

На настоящий момент применение лишь прямого метода не оправданно, поскольку нет данных о минимальных значениях виремии ВЭБ для разграничения здорового носительства инфекции от активной фазы. При совместном использовании прямых и опосредованных методах можно более тонко стадировать ВЭБ-инфекционный процесс: отсутствие определяемых анамнестических антител в сочетании минимального количества ДНК ВЭБ в крови указывает на первичную инфекцию [127, 139].

При обнаружении виремии и антигенов вируса (например, методом непрямой реакции иммунофлюоресценции) и выявления изолированного IgM указывают на раннюю стадию инфекции [26].

Несмотря на указание множества авторов на использование количественного определения вирусной нагрузки методом ПЦР, на настоящий момент не разработаны критерии диагностического уровня ДНК герпесвирусов, определяемых в инфицированных В-лимфоцитах у взрослого и детского населения при ИМ [64, 98, 111, 115].

К тому же использование разных локусов для взятия материала для исследования может приводить к разной интерпретации результатов [201]. Например, при ЦМВ-ИМ репликация вируса происходит в лимфоцитах крови, и обнаружение виремии заставляет думать об иммунодефицитном состоянии и тяжелой патологии, обусловленной данным вирусом. [123]. Это знание используется в транслантологии, поскольку даже у серонегативных пациентов ЦМВ обнаруживается в мононуклеарах периферической крови [198]. При выделении ДНК ВЭБ и ВГЧ 6 необходимо помнить, что обнаружении высокой вирусной нагрузки в цельной крови может свидетельствовать о случайном попадании ДНК при лизисе клеток, а не только при активной репликации вируса и выделения его из лимфоидной ткани, что свидетельствует о предпочтительном определении вирусной ДНК в мононуклеарах периферической крови, в частности, при ИМ [155, 166].

Определение вирусной нагрузки ЦМВ в слюне может быть важным для обследования часто-болеющих детей для уточнения генеза инфекций верхних дыхательных путей, однако отсутствие виремии ЦМВ на фоне выявления ДНК вируса в слюне не может служить лабораторным признаком активной инфекции [111, 134].

1.5. Влияние этиологии, возраста и состояния преморбидного фона на клиническую характеристику инфекционного мононуклеоза у детей, на риск неблагоприятного течения и исхода герпесвирусных инфекций. Изученные аспекты

По существующей классификации ИМ может характеризоваться негладким течением, а именно появлением маркеров цитолиза, холестаза, присоединения специфических осложнений ИМ (мононуклеозный гепатит, разрыв селезенки и др.).

Затяжное течение ИМ с последующей реактивацией и формированием хронического течения герпесвирусной инфекции является (в отличие от паст-инфекции, т.е. клинического выздоровления) неблагоприятным исходом, может развиваться в 15–25% случаях [77].

Иммунный фон организма, особенности анамнеза, наличие сопутствующих заболеваний могут повлиять на реактивацию герпесвирусных инфекций. Известно, что у детей в возрасте до 7 лет, а также указанием в анамнезе на перинатальную энцефалопатию, частые острые респираторные заболевания, отягощенный акушерский анамнез их матерей, а также наличие хронических инфекций ЛОР-органов, сопутствующие герпесвирусные инфекции, аллергические заболевания, прием лекарственных препаратов могут быть фактором риска реактивации ВЭБ-инфекции [69, 77, 101, 106, 117, 151, 205]. У детей после перенесенного манифестного ИМ в 36,3% случаев отмечается хроническая ВЭБ-инфекция по данным Симованьян Э.Н. с соавт. (2016 г.). По данным Мартыновой Г.П. с соавт (2017г.) известно, что ИМ, ассоциированный с первичной моно-ВЭБ-инфекцией также свидетельствует о повышенном риске последующего хронического течения инфекции, чего не наблюдается при инфицировании другими герпесвирусами [135].

Уровень вирусной нагрузки может быть показателем иммунного ответа на ВЭБ-инфекцию, а выяснить корреляцию исходной вирусной нагрузки с тяжестью

заболевания и исходом ИМ в хроническое течение ВЭБ-инфекции не представляется возможным [204, 169].

Хронические герпесвирусные инфекции могут повлечь за собой развитие вторичного иммунодефицита, нарушения клеточно-фагоцитарного звена иммунитета, уровня синтеза интерферона, что в свою очередь является риском для реактивации возбудителей [46, 47, 89, 132].

1.6. Метод клеточного биочипа в оценке иммунитета и перспективы применения при инфекционном мононуклеозе

Метод клеточных биочипов вошел в современную медицину в сфере генетических исследований, диагностики лейкозов, диагностики инфекционных заболеваний (например, малярии), как быстрый и высокочувствительный метод [96, 150].

Учитывая влияние герпесвирусов на иммунную систему, наиболее информативными показателями является исследование лимфоцитов периферической крови с целью определения их иммунофенотипа и морфологических особенностей. В диссертационном исследовании Хвастуновой А.Н. показано преимущество применения клеточного биочипа в сравнении с проточной цитометрией для характеристики пораженных и нормальных лимфоцитов, а именно в отсутствии ошибок в трактовке данных анализов, что неизбежно появляется при независимом друг от друга исследовании морфологии и цитохимической активности другими методами [140].

Клеточный биочип, применяемый в ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России при диагностике онкогематологических заболеваний, представляет из себя иммобилизованные на прозрачной подложке антитела, с которыми связываются клетки крови (лимфоциты) с помощью поверхностных антител, с возможностью их дальнейшего морфологического исследования. В сравнении с плотностью связывания лимфоцитов в мазке, плотностью связывания биочипа с суспензией лимфоцитов превышает в сотни раз, что достигается за счет инкубации биочипа с суспензией. Таким образом, на биочипе обнаруживаются даже редко встречающиеся клетки крови [140]

Поскольку при ИМ основной мишенью является иммунная клетка (лимфоцит), которая созревает (меняется) под действием герпесвирусов, «выбрасывая» на свою поверхность различные CD, а также меняясь внешне, для полноценного исследования, как иммунной характеристики клетки (принадлежность к определенному классу CD), так и морфологии эффективно применение метода клеточного биочипа, поскольку он позволяет оценить иммунные клетки в этих двух направлениях (иммунофенотип и морфология), таким образом, применение данного метода возможно для оценки иммунного статуса [61, 156].

По современным данным ИМ характеризуется лимфоцитозом из-за появления большого количества атипичных лимфоцитов, которые являются преимущественно CD8⁺ Т-клетками, представляющими собой ответ на вирус и играющими ведущую роль в контроле над репликацией ВЭБ, снижением иммунорегуляторного индекса по сравнению со здоровыми детьми, повышением НК-клеток [12, 13, 18, 66, 84, 104, 145, 157] нагрузка ДНК ВЭБ связана с тяжестью заболевания и количеством CD8⁺ клеток. Причем, при первичной ВЭБ инфекции происходит увеличение пулы раннедифференцированных НК-клеток, тогда как ЦМВ-инфекция индуцирует экспансию позднедифференцированных [218]. Именно НК-клетки при ВЭБ-инфекции позволяют снизить вирусную нагрузку, подавляя репликацию инфицированных В-клеток [188].

Субпопуляции лимфоцитов изучались с помощью проточной цитометрии у взрослых пациентов и у детей [11, 171]. При ВЭБ-инфекции помимо увеличения количества цитотоксических Т-лимфоцитов (которые действуют против антигенов вируса) дополнительно может расти число Т-хелперов (CD4⁺ Т-клеток), которые могут выполнять функцию непосредственной элиминации зараженных клеток, и В-клеток, однако их рост их уровня отмечается не в первые недели заболевания [210]. По мере снижения вирусной нагрузки часть Т-лимфоцитов погибает, часть превращается в клетки памяти [14].

Появление в периферической крови атипичных мононуклеарных клеток впервые описано в 1923 году [167]. Поскольку не существовало метода прямой корреляции атипичной морфологии лимфоцитов с экспрессией поверхностных

маркеров, специфичных для клонов, клеточное происхождение атипичных мононуклеарных клеток четко не установлено, но считается, что они являются результатом иммунного ответа на ВЭБ-инфекцию и являются частью резкого роста цитотоксических CD8⁺ Т-клеток, специфичных для литических и ранних EBV, наблюдаемых в первые недели после клинического начала ИМ вне зависимости от возраста пациентов [203, 210].

В критериях постановки диагноза «Инфекционный мононуклеоз», как в отечественных, так и зарубежных, упоминается о необходимости выявления в гемограмме атипичных мононуклеаров более 10% от всех лимфоцитов [172], однако эти критерии не применимы к детям, так как количество атипичных мононуклеаров на таком уровне обнаруживается только у 7,8–55,4% детей с ВЭБ-ассоциированным ИМ [17, 28, 58, 161, 163, 179].

Резюме

В заключении хотелось отметить тот факт, что несмотря на разнообразие этиологических вариантов инфекционного мононуклеоза и фазы инфекции на старте его клинических проявлений, картина заболевания сохраняет свои типичные черты, как в клинических, так и в гематологических проявлениях. Однако при ИМ часто выявляются дополнительные симптомы, что требует углубленного обследования пациента. Необходимо помнить, что от правильной интерпретации этиологически значимого агента и давности инфицирования зависит прогноз заболевания, что влечет за собой необходимость правильной интерпретации комплекса специальных лабораторных тестов. Применение в рутинной практике метода клеточного биочипа, как дополнительного метода исследования, может помочь уточнить этиологию и фазу инфекции, что также влияет на определение дальнейшего прогноза заболевания, формирования диспансерных групп наблюдения, персонализированной тактики лечения и наблюдения каждого ребенка.

Глава 2. СОСТАВ БОЛЬНЫХ И МЕТОДИКИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена в ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академии непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ректор – доктор медицинских наук, профессор, профессор РАН, член-корреспондент РАН Сычев Д. А.). Обследование, наблюдение проводилось на базе инфекционных отделений ГБУЗ «Детской городской клинической больницы им. З. А. Башляевой ДЗМ» (гл. врач – Османов И. М., зав. отделениями – Ермакова М. Н., Попова В. В., Макарова Е. И., Соловьева С. Д.).

Этиологическая расшифровка инфекционного мононуклеоза проводилась в отделе вирусологической диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (старший научный сотрудник к. б. н. Тихомиров Д. С., заведующий отделом вирусологической диагностики д. м. н. Туполева Т. А.).

Исследования иммунофенотипа атипичного мононуклеара проводились в лаборатории биофизики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ведущий научный сотрудник к. ф-м. н. Кузнецова С. А., старший научный сотрудник к. б. н. Федянина О. С.).

Проведение статистического анализа и математического моделирования проводилось руководителем отдела аналитики ОАО «Астон Консалтинг» к. б. н. Дмитриевой Наталией Юрьевной, научным сотрудником лаборатории медико-физических исследований ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского» Глазковым А. А.

2.1. Объем клинических наблюдений и характеристика пациентов, вошедших в исследование

Под наблюдением находилось 107 детей за период 2013–2018 гг. в возрасте от 3 месяцев до 17 лет, госпитализированные в инфекционные отделения ГБУЗ

«ДГКБ им. З. А. Башляевой ДЗМ» в период разгара заболевания. Глубина катамнестического наблюдения от 2 до 6 лет.

Контингент для исследования подбирали методом случайной выборки. Дизайн исследования: обсервационное когортное проспективное.

Критериями включения в исследование послужили:

- диагноз инфекционный мононуклеоз, первый эпизод;
- период начальных проявлений (продромальный) и разгара;
- госпитализация ребенка в стационар;
- согласие пациента и его официального представителя на исследование;
- возраст пациентов от 6 месяцев до 18 лет обоих полов.

Критериями невключения являлись:

- упоминание в анамнезе на ранее перенесенное мононуклеозоподобное заболевание;
- несогласие пациента и/или его официального представителя пациента на исследование;
- возраст пациентов младше 6 месяцев и старше 18 лет;
- первичный иммунодефицит;
- сопутствующие инфекционные заболевания (ВИЧ, парентеральные гепатиты);
- сопутствующие тяжелые соматические заболевания в стадии декомпенсации (сахарный диабет любого типа, пороки развития органов и систем, системные воспалительные заболевания, нарушения обмена веществ);
- наследственные генетические заболевания;
- получение иммунных лекарственных препаратов менее чем за 1 месяц до госпитализации в стационар;

Критерии исключения:

- отсутствие активной герпесвирусной инфекции (при наличии клинических проявлений ИМ) по данным этиологической расшифровки;
- досрочная выписка пациента по настоятельной просьбе родителей;

- отказ пациента и/или его официального представителя от участия в исследовании в процессе его проведения;
- неполный спектр анализов, верифицирующих возбудитель,
- назначение терапии до включения пациента в исследование.

Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом.

При проведении исследования пациенты и их официальные представители были ознакомлены с этапами исследования, изложенными в брошюре пациента, подписывали добровольное информированное согласие на включение в исследование, согласие на использование персональных данных.

Диагноз «Инфекционный мононуклеоз» устанавливался на основании анамнестических данных, клинической картины заболевания и последующим подтверждением лабораторными методами исследования с учетом классификации инфекционного мононуклеоза, согласно международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ-10), предусматривающей этиологическую верификацию:

V27.0 – Мононуклеоз, вызванный гамма-герпетическим вирусом (Мононуклеоз, вызванный вирусом Эпштейна–Барр);

V27.1 – Цитомегаловирусный мононуклеоз;

V27.8 – Другой инфекционный мононуклеоз;

V27.9 – Инфекционный мононуклеоз неуточненный.

На догоспитальном этапе правильно установленный диагноз инфекционный мононуклеоз составлял 16,4% (18 человек), из них только у 6 человек (5,5%) диагноз был основным, а не в качестве варианта для дифференциальной диагностики. Наиболее часто встречающийся диагноз при поступлении в стационар у детей, включенных в исследование, был представлен как острая респираторная инфекция – 38,2% (42 человека) в различных топических вариантах (Рисунок 2.1.1).



Рисунок 2.1.1 – Структура диагнозов при поступлении в стационар

Из всех пациентов, поступивших в стационар диагноз «Инфекционный мононуклеоз», как единственный диагноз, так и в составе других нозологий звучал у 18 человек (16,8%), «Мононуклеозоподобный синдром» у 8 человек (7,5%). Структура дифференциальных диагнозов представлено на Рисунке 2.1.2.

Современный спектр лабораторных исследований, применяемый для верификации этиологически значимого возбудителя инфекционного мононуклеоза, позволяет установить этиологический агент и фазу инфекционного процесса (первичная инфекция, реактивация).

Указанные критерии явились дополнительными для формирования 12 групп сравнения детей с ИМ, где на предварительном этапе вариант инфекции – моноинфекция, смешанная и комбинированная инфекция – нами рассматривался, наряду с этиологией ИМ, как основной критерий (Таблица 2.1.1).

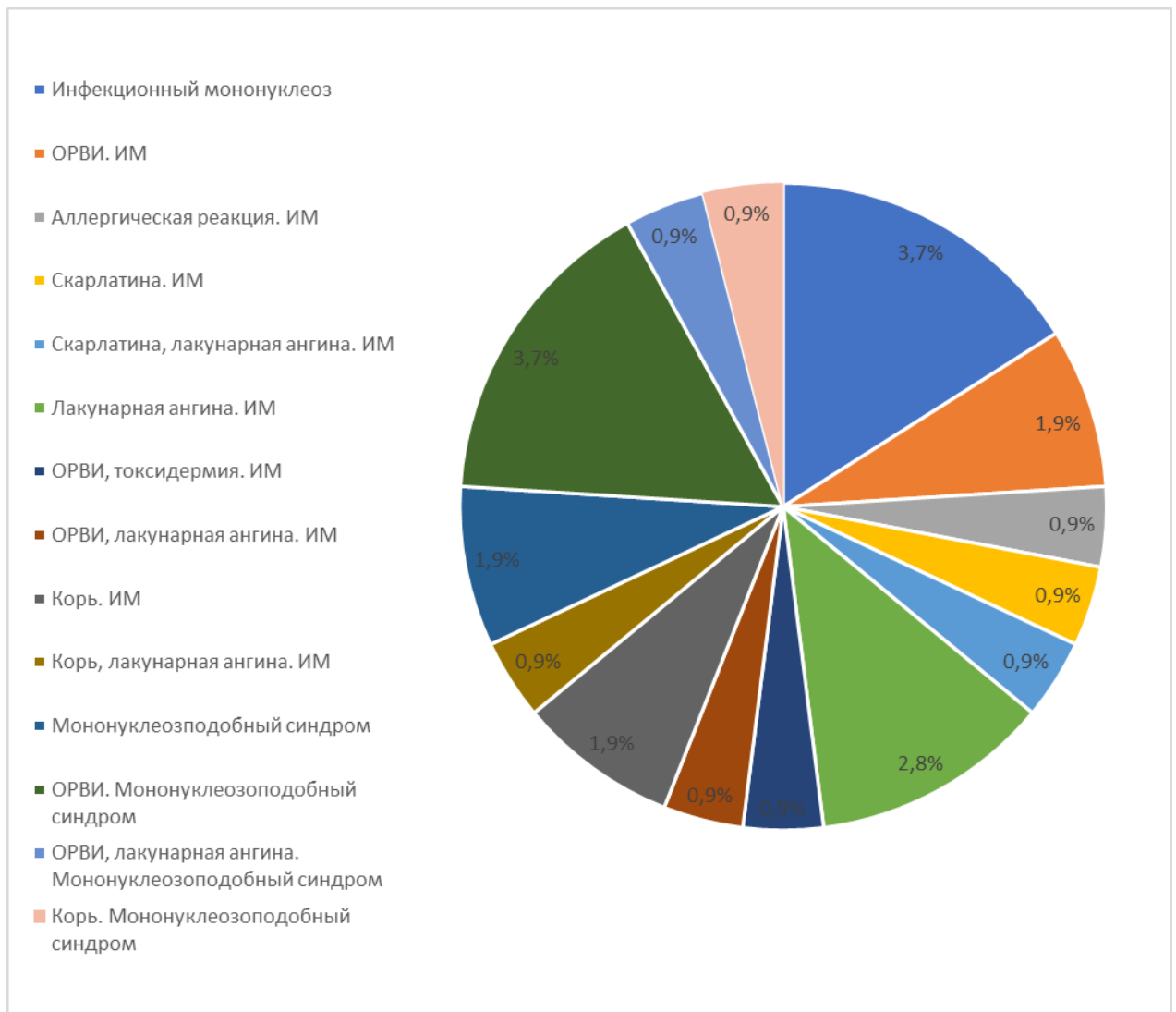


Рисунок 2.1.2 – Структура дифференциальных диагнозов при поступлении в стационар детей с инфекционным мононуклеозом

Таблица 2.1.1 – Этиологическая структура инфекционного мононуклеоза

№ группы	Вариант инфекции		Кол-во пациентов, чел.	Всего, %
1.	Моно	ВЭБ первичная	29	27,1
2.		ВЭБ реактивация	16	15,0
3.		Активная ВГЧ 6	23	21,5
4.	Смешанная	ВЭБ первичная и ЦМВ первичная	4	3,7
5.	Комбинированная	ВЭБ реактивация и ЦМВ первичная	1	1,9
6.		ВЭБ Первичная и ЦМВ реактивация	5	4,7
7.		ВЭБ первичная, активная ВГЧ 6	11	10,3
8.		ВЭБ реактивация, активная ВГЧ 6	10	9,4
9.		ЦМВ реактивация, активная ВГЧ 6	2	1,9
10.		ВЭБ первичная, ЦМВ реактивация, активная ВГЧ 6	1	0,9
11.		ВЭБ реактивация, ЦМВ реактивация, активная ВГЧ 6	1	0,9
12.		ВЭБ первичная, ЦМВ первичная, активная ВГЧ 6	4	3,7
Всего, чел			107	100

Также дети были распределены на следующие возрастные группы согласно классификации Н. П. Гундобина: грудной возраст (6–12 мес.), ранний детский (от 12 мес. до 3 лет), дошкольный (от 3 до 7 лет), младший школьный (от 7 до 12 лет), подростковый (старший школьный) возраст (от 12 до 18 лет). Мальчики составили 54,2%, девочки – 45,8% (Таблица 2.1.2).

Таблица 2.1.2 – Анализ общей популяции пациентов

<i>Характеристика</i>		<i>Чел.</i>	<i>% детей</i>
Пол	Женский	49	45,8
	Мужской	58	54,2
	Всего	107	100,0
Возраст	Грудной	5	4,7
	Ранний	29	27,1
	Дошкольный	36	33,6
	Младший школьный	16	15,0
	Старший школьный	21	19,6
	Всего	107	100,0

Клинико-anamнестический анализ состояния обследуемых детей (форма № 112, форма № 30) показал следующее: 45 детей (42,0%) из них до начала заболевания были здоровы (группа здоровья I и II) и у них не отмечались какие-либо отягощения в анамнезе. А у 39 детей (36,5%) – хронические соматические заболевания: врожденный порок сердца – 2 (1,9%), нефропатия – 2 (1,9%), учет по эпизоду пиелонефрита – 1 (0,9%), врожденное расширение чашечно-лоханочной системы – 1 (0,9%), гемолитическая анемия – 1 (0,9%), нейтропения – 2 (1,9%), перенесенный рахит – 1 (0,9%), тимомегалия – 1 (0,9%), эпилепсия – 1 (0,9%), фебрильные судороги в анамнезе – 1 (0,9%), аллергические диагнозы – 25 (23,4%). Также у этой группы пациентов отмечался отягощенный материнский акушерско-гинекологический анамнез у 12 человек (11,2%): угроза прерывания беременности – 5 (4,7%), герпесвирусная инфекция у матери во время беременности – 2 (1,9%), отслойка плаценты – 1 (0,9%), оперативное рождение путем кесарева сечения – 7 (6,5%), выраженный токсикоз во время беременности – 2 (1,9%); отягощенный перинатальный анамнез у 2 детей (1,9%): кровоизлияния в головной мозг – 1 (0,9%), аспирационная пневмония – 1 (0,9%).

К моменту реализации инфекционного мононуклеоза и на его фоне обострений хронических заболеваний не зарегистрировано, кроме ребенка с нефропатией – протеинурия, купировавшаяся к моменту выписки из стационара. Дети с отягощенным инфекционным анамнезом – 26 человек (24,3%): частые ОРВИ – 7 человек (6,5%), дети с частыми ОРВИ, осложняющиеся бактериальной инфекцией (в т. ч. пневмонией) – 17 человек (16,0 %), аденоидиты, дети, перенесшие ангину в анамнезе. Среди группы детей с отягощенным инфекционным анамнезом выделилась группа здоровых детей (6 человек – 5,6%) и группа детей с хроническими соматическими заболеваниями – 20 человек (18,7%). 1 ребенок (0,9%) с расширением чашечно-лоханочной системы, 1 (0,9%) с врожденным пороком сердца, 1 человек (0,9%) с хроническим гастритом в ремиссии, 15 человек с аллергологическими диагнозами (14,0%), отягощенный ранний анамнез у 1 человека (0,9%) – аспирационная пневмония в перинатальном периоде. 14 человек (12,7%) с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом у матери: гипоксия плода во время беременности – 2 (1,9%), угроза прерывания беременности – 8 (7,5%), нефропатия во время беременности – 1 (0,9%), рождение путем кесарева сечения – 5 (4,7%), выраженный токсикоз матери во время беременности – 3 (2,8%). Анамнестическая структура представлена на Рисунке 2.1.3.

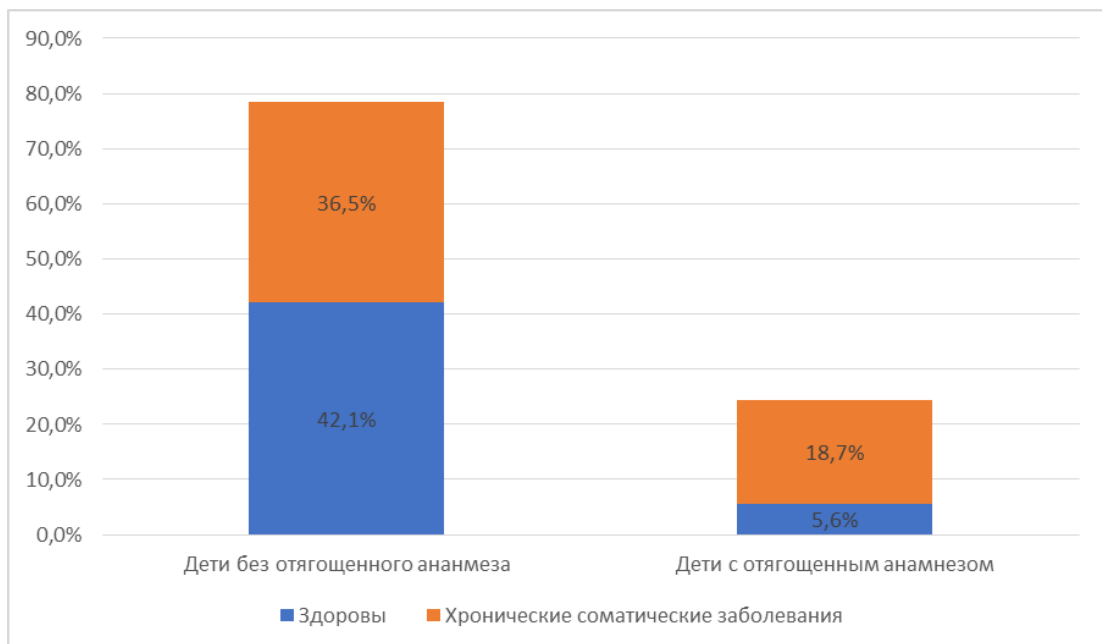


Рисунок 2.1.3 – Исходное состояние здоровья детей с инфекционным мононуклеозом

В целом, отмечалось подострое начало инфекционного мононуклеоза у подавляющего числа детей – 90,7% (97 пациентов), у остальных 9,4% (10) детей – острое начало болезни.

С целью выявления клинических особенностей инфекционного мононуклеоза в продромальный период и период разгара заболевания нами были оценены основные и дополнительные симптомы (Таблица 2.3).

Таблица 2.1.3 – Клинико-лабораторная характеристика всей когорты пациентов с инфекционным мононуклеозом

	<i>Клинико-лабораторный признак</i>	<i>Чел.</i>	<i>%</i>	
<i>Основные симптомы</i>				
Клинические симптомы	Гепатомегалия	60	56,0	
	Спленомегалия	44	41,1	
	Лимфаденопатия	Нет	24	22,4
		Генерализованная	35	32,7
		Заднешейные	9	8,4
		Две группы лимфоузлов	39	36,5
	Тонзиллит с наложениями	38	35,5	
	<i>Дополнительные симптомы</i>			
	Заложенность носа	79	73,8	
	Головная боль	11	10,3	
	Выраженная вялость	50	46,7	
	Бледность кожных покровов	76	71,0	
	Боли в горле	33	30,8	
	Боли в животе	18	16,8	
	Диарея	26	24,3	
Виды сыпи (экзантемы)	Нет сыпи	65	60,8	
	Мелкопятнистая	10	9,4	
	Пятнистая	5	4,7	
	Пятнисто-папулёзная	25	23,4	
	Геморрагическая	1	0,9	
	Анулярная	1	0,9	
Связь экзантемы с антибактериальной терапией	Нет	9	27,3	
	Есть	24	72,7	

Продолжение таблицы 2.1.3

	<i>Клинико-лабораторный признак</i>	<i>Чел.</i>	<i>%</i>
<i>Лабораторные показатели</i>			
Лейкоциты крови	Норма	35	32,7
	Лейкоцитоз	69	64,5
	Лейкопения	3	2,8
Абсолютная нейтропения		5	5,8
Лимфоциты крови	Норма	51	47,7
	Лимфоцитоз	37	34,6
	Лимфопения	19	17,8
Тромбоциты крови	Норма	79	73,8
	Тромбоцитоз	16	15,0
	Тромбопения	12	11,2
Моноциты крови	Норма	64	59,8
	Моноцитоз	43	40,2
Ускорение СОЭ	Норма	48	49,0
	Ускорение	50	51,0
Синдром цитолиза	Нет	21	35,0
	За счёт АЛТ	2	3,3
	За счёт АСТ	11	18,3
	За счёт АЛТ и АСТ	16	26,7
Синдром холестаза (уровень билирубина, Щелочной фосфатазы):	Нет	20	33,3
	Есть	40	66,7

К основным клиническим симптомам инфекционного мононуклеоза относятся лихорадка, лимфаденопатия, тонзиллит, гепатоспленомегалия, лимфаденопатия; появление атипичных мононуклеаров в анализе крови в концентрации 10% и более является опорным лабораторным признаком [75]. К дополнительным симптомам относятся такие как экзантема, энантема, одутловатость лица, пастозность век, ринит, диарея, синдром цитолиза. Учитывая указание в анамнезе на отягощение по аллергии у 40 детей (37,4%), нами исключалась ассоциация приема антибиотика с возникновением сыпи, как проявления аллергической реакции. Вместе с тем известно, что генез экзантемы при инфекционном мононуклеозе имеет иммуноопосредованный характер. Из числа детей, имевших связь экзантемы с антибактериальной терапией (24 ребенка – 57,1%), больше трети (10 детей) были с отягощенным аллергическим анамнезом, что не исключало её инфекционно-аллергический генез. Дизайн исследования не предполагал более глубокой трактовки.

Критерии тяжести заболевания оценивались, опираясь на клинические рекомендации и данные Тимченко В. Н. с соавт. (2015г.). Среди форм тяжести ИМ у детей, включенных в исследование, преобладала среднетяжелая, что отмечалось в 78,5% (84) случаев (Рисунок 2.1.4).

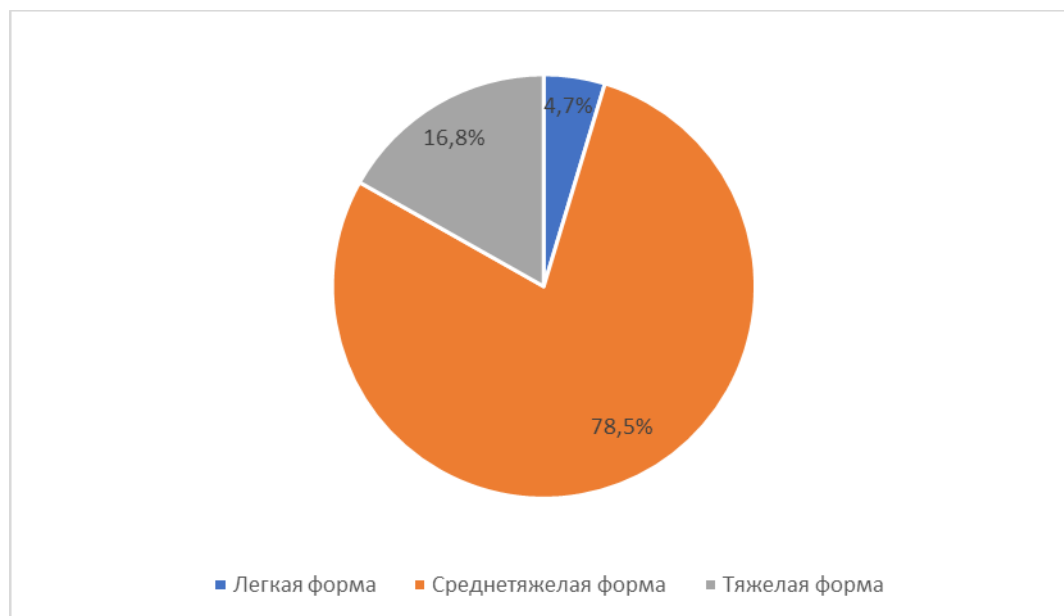


Рисунок 2.1.4 – Характеристика форм тяжести у детей с инфекционным мононуклеозом

У всех обследованных детей инфекционный мононуклеоз протекал гладко, типичных осложнений, как ранних, так и поздних не отмечалось. У 39 пациентов (36,5%) в период разгара заболевания отмечался лабораторный синдром цитолиза и гепатомегалия, что является проявлением инфекционного мононуклеоза. Тем не менее у 37 детей (34,6%) отмечалось развитие неспецифических осложнений, их структура представлена в Таблице 2.1.4.

У 91 ребенка (85,0%) заболевание завершилось благоприятно клиническим выздоровлением, все симптомы заболевания подверглись обратному развитию при сохранении лабораторных критериев past-инфекции (клиническое выздоровление). У 16 детей (15,0%) имел место неблагоприятный исход в виде хронической инфекции: 8 пациентов после перенесенной первичной ВЭБ-инфекции, 3 пациента после реактивации ВЭБ-инфекции, 1 ребенок после сочетанной ВЭБ первичной и ЦМВ первичной инфекции, 1 пациент после ВЭБ первичной и ВГЧ 6 инфекции, 2 ребенка

после перенесенной ВЭБ реактивации и ВГЧ 6 инфекции, 1 пациент после комбинированной инфекции ВЭБ реактивации, ЦМВ реактивации, ВГЧ 6.

Таблица 2.1.4 – Неспецифические осложнения инфекционного мононуклеоза по всей когорте пациентов

<i>Осложнения</i>	<i>N</i>	<i>%</i>
Нагноение лимфатических узлов	9	8,4
Реактивная панкреатопатия	12	11,2
Очаговая пневмония	6	5,6
Бронхит	4	3,7
Отит	9	8,4
Синусит	3	2,8
Пиелонефрит	2	1,97
Артропатия	1	0,9
Энтероколит	1	0,9

В катамнезе у 3 детей (2,8%) – 2 ребенка с клиническим выздоровлением и у 1 ребенка с хронизацией инфекции – в сроки от 2 до 4 недель от периода реконвалесценции установлены семейные очаги инфекции, проявляющиеся у близких членов семьи (младшие братья 3 и 5 лет, мать, ухаживающая за ребенком) в виде атипичной формы инфекционного мононуклеоза.

Учитывая многочисленность групп сравнения (1-12) и отсутствие на преаналитическом этапе статистических различий по полу, возрасту, клинико-лабораторным критериям ИМ, последующий анализ мы проводили в 5 группах сравнения, представленных в таблице 2.5, где основными критериями были выбраны этиология ИМ (ВЭБ, ЦМВ и ВГЧ 6) и определение фазы инфекционного процесса – реактивация или первичная инфекция – на основании лабораторных маркеров для ВЭБ и ЦМВ (для ВГЧ 6 лабораторные маркеры, позволяющие определять фазу инфекционного процесса, не определялись из-за технических трудностей – тесты в отношении анти-ВГЧ 6 IgM не сертифицированы в Российской Федерации).

Таблица 2.1.5 – Группы сравнения с учетом этиологии инфекционного мононуклеоза и фазы инфекционного процесса

№ группы	Этиология/фаза инфекции	Количество пациентов, чел.	Всего, %
1.	ВЭБ первичная (моно)	29	27,1
2.	ВЭБ реактивация(моно)	16	15,0
3.	ВЭБ первичная и ЦМВ первичная; ВЭБ первичная, ЦМВ первичная, ВГЧ 6; ВЭБ первичная и ЦМВ реактивация; ВЭБ первичная, ЦМВ реактивация, ВГЧ 6; ВЭБ первичная и ВГЧ 6 активная	25	23,4
4.	ВЭБ реактивация, ВГЧ 6 активная; ВЭБ реактивация и ЦМВ первичная; ВЭБ реактивация, ЦМВ реактивация, ВГЧ 6 активная	12	11,2
5.	ВГЧ 6 инфекция активная (моно); ВГЧ 6 инфекция активная, ЦМВ реактивация	25	23,4
	Итого	107	100

Возрастная характеристика пациентов в группах сравнения представлена на Рисунке 2.1.5.

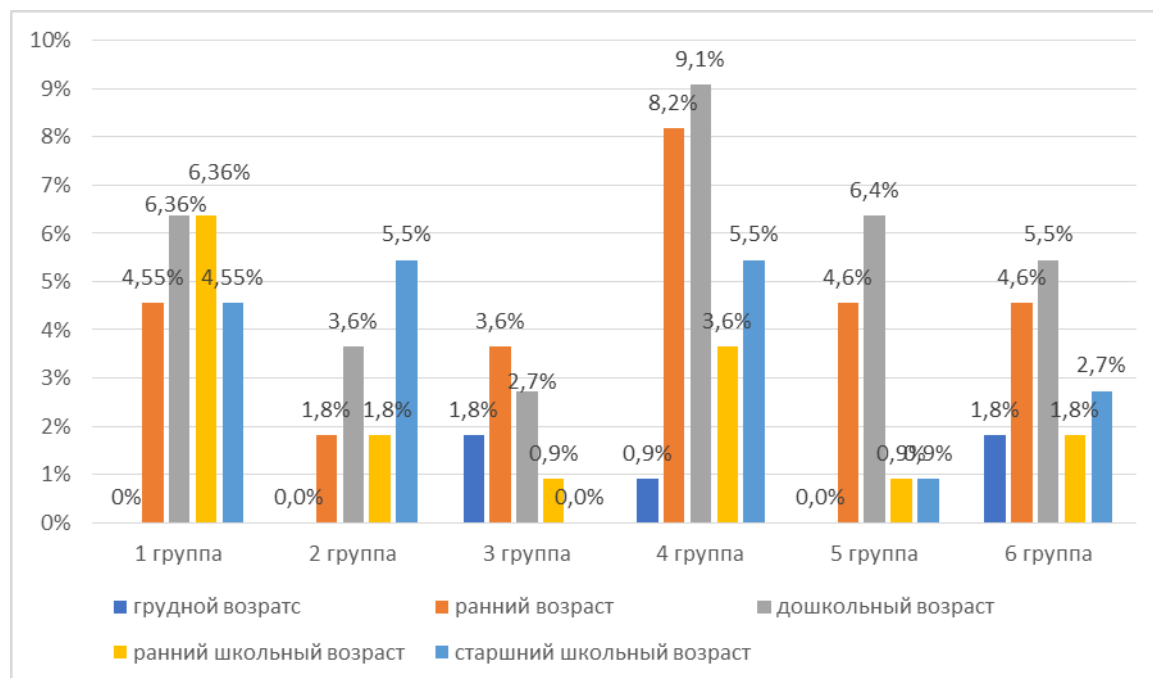


Рисунок 2.1.5. Возрастное распределение пациентов в группах сравнения

В группах сравнения отмечалось преобладание пациентов со среднетяжелой формой заболевания. Неблагоприятный исход в виде хронизации инфекции не ре-

гистрировался при реактивированной ЦМВ-инфекции и ВГЧ 6 инфекции (Таблица 2.1.6).

Таблица 2.1.6 – Характеристика пациентов групп сравнения по форме тяжести и исходу заболевания

№ группы	Форма тяжести ИМ		№ группы	Клинический исход			
	Чел.	%		Чел.	%		
1.	Легкая	2	1,9	1.	Клиническое выздоровление	21	19,6
	Среднетяжелая	19	17,8		Исход в хроническое течение инфекции	8	7,5
	Тяжелая	8	7,5				
2.	Легкая	0	0,0	2.	Клиническое выздоровление	13	12,2
	Среднетяжелая	15	14,0		Исход в хроническое течение инфекции	3	2,8
	Тяжелая	1	0,9				
3.	Легкая	1	0,9	3.	Клиническое выздоровление	23	21,5
	Среднетяжелая	20	18,7		Исход в хроническое течение инфекции	2	1,9
	Тяжелая	4	3,7				
4.	Легкая	0	0,0	4.	Клиническое выздоровление	9	8,4
	Среднетяжелая	11	10,3		Исход в хроническое течение инфекции	3	2,8
	Тяжелая	1	0,9				
5.	Легкая	2	1,9	5.	Клиническое выздоровление	25	23,4
	Среднетяжелая	19	17,8		Исход в хроническое течение инфекции	0	0,0
	Тяжелая	4	3,7				
Итого:		107	100	Итого:		107	100

При анализе исходов герпесвирусной инфекции после перенесенного ИМ было выявлено 16 детей (15,0 %) с переходом инфекции в хроническую форму. В группе 5 не было ни одного случая хронизации инфекции по данным катамнеза.

Таблица 2.1.7 – Распределение исхода инфекционного мононуклеоза

	Количество детей в группе	Клиническое выздоровление (чел/%)	Исход в хроническое течение инфекции (чел/%)	p
Группа 1	29	21/72,4%	8/27,6%	0,039*
Группа 2	16	13/81,3%	3/18,8%	
Группа 3	25	23/92,0%	2/8,0%	
Группа 4	12	9/75,0%	3/25,0%	
Группа 5	25	25/100,0%	0/0,0%	
<i>Примечание.</i> * – критерий хи-квадрат Пирсона				

Нами была определена достоверная разница в исходе ИМ в виде клинического выздоровления и переход в хроническое течение герпесвирусной инфекции

($p = 0,039$), наибольший интерес представляет распределение в Группе 1, представленной первичной моно-ВЭБ инфекцией ($p < 0,05$, z-тест; $p = 0,026$, критерий хи-квадрат Пирсона) и в Группе 5 ($p = 0,021$, точный двусторонний критерий Фишера).

2.2. Методы исследования

Клинические методы исследования включали: анамнез с акцентом на уточнение особенностей перинатального и раннего развития, частоты респираторных инфекций и их осложнений, соматического статуса, аллергологической напряженности. Соматический осмотр проводился по традиционной схеме. По показаниям дети были консультированы дерматологом, отоларингологом, хирургом.

Катамнестическое наблюдение проводилось в течение 2–6 лет после выписки из стационара и включало в себя телефонные визиты, анализ медицинской документации.

Лабораторные методы исследования

Клинический анализ крови (на 1-е и 5-е сутки от момента госпитализации, что соответствовало периоду начальных проявлений и периоду разгара): определялся гемоглобин (г/л), клеточный состав крови (количество эритроцитов, лейкоцитов, эозинофилов, атипичных мононуклеаров) и СОЭ (мм/ч).

Морфологически атипичные мононуклеары представляют из себя крупные клетки с бледно-голубым окрашиванием вакулизированной цитоплазмы с удлиненным или суженным ядром с крупным ядерным хроматином [204].

Биохимический анализ крови: забор крови выполняли утром натощак после 12-часового голодания. Исследования проводили в сыворотке на автоматическом анализаторе. Нормальным считали значения: для аланинаминотрансферазы – 5–42 Ед/л, для аспаратаминотрансферазы – 5–37 Ед/л, для общего билирубина – 2–21 мкмоль/л, для прямого билирубина – 0,25–4,3 мкмоль/л, для щелочной фосфатазы – 64–258 Ед/л, для С-реактивного белка – 0–10 мг/л.

Проведение экспресс-теста на стрептококк: экспресс-тест (СтрептАтест) проводился согласно инструкции к медицинскому изделию.

Также детям проводились: рентгенограмма органов грудной клетки и придаточных пазух носа, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и лимфатических узлов, консультации ЛОР-врача и хирурга.

Вирусологическая верификация возбудителя включала в себя следующие методы: методом мультиплексной полимеразной цепной реакции (ПЦР) с детекцией в режиме реального времени количественно определяли ДНК возбудителей ИМ (ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ 6) в мононуклеарах периферической крови. На преаналитическом этапе проводили обработку периферической крови согласно следующему алгоритму: из 250 мкл образцов, собранных в пробирки с калиевой солью этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА) для предотвращения коагуляции, отмывали фракцию мононуклеарных клеток с помощью реагента «ГЕМОЛИТИК» (РУ № ФСР 2010/09505 от 09.04.19, ООО «АмплиСенс»). Полученный клеточный осадок разбавляли 100 мкл плазмы этого же образца крови и полученную суспензию использовали для выделения ДНК с помощью набора реагентов «АмплиПрайм ДНК-сорб-В» (РУ № ФСР 2012/14019 от 02.09.2013 г., ООО «НекстБио»). После выделения ДНК проводили мультиплексную ПЦР с помощью набора реагентов «АмплиСенс EBV/CMV/HHV6-скрин-FL» (РУ № ФСР 2010/09502 от 21.02.2019) производства ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора и ООО «НекстБио». Концентрацию вирусных геномов выражали в логарифмах (lg) копий ДНК вируса на 10^5 ядродержащих клеток. Так же методом твердофазного непрямого иммуноферментного анализа проводили серологические исследования сыворотки или плазмы крови больных на наличие противовирусных иммуноглобулинов классов М и G. Для ЦМВ качественно определяли наличие IgM с помощью набора реагентов «ЦМВ-IgG-ИФА-БЕСТ» (РУ № ФСР 2012/13930) производства ООО «ВЕКТОР БЕСТ» и титр IgG с помощью набора реагентов «ВектоЦМВ-IgG» (РУ № ФСР 2012/13834, ООО «ВЕКТОР БЕСТ»). Для ВЭБ в качественном формате определяли наличие IgM к вирусному капсидному антигену с помощью набора реагентов «ВектоВЭБ-VCA-IgM» (РУ № РЗН 2013/1279, ООО «ВЕКТОР БЕСТ»), IgG к раннему антигену ВЭБ (IgG-EA) с помощью набора реагентов «ВектоВЭБ-EA-IgG» (РУ № РЗН 2013/1274, ООО «ВЕКТОР БЕСТ») и концентрацию IgG к

ядерному антигену 1-го типа ВЭБ (IgG-EBNA-1) с помощью набора реагентов «ВектоВЭБ-NA-IgG» (РУ № РЗН 2013/1273, ООО «ВЕКТОР БЕСТ»). Титр специфических противовирусных IgG к ЦМВ, соответствующий разведению 1 : 3200 и выше, был определен как превышающий нормальные значения. Концентрация IgG-EBNA-1 менее 5 условных единиц (у. е.) определялась, как отрицательный результат, а более 60 у. е. была определена как высокая. Наличие антител класса G к ЦМВ, а также IgG-ENBA-1 в крови пациентов расценивалось как факт инфицирования соответствующим вирусом (латентная инфекция). Наличие IgM и/или IgG-EA расценивали как серологический маркер активной инфекции. Наличие серологических и молекулярных (ДНК) маркеров активной инфекции при наличии G к ЦМВ и/или IgG-ENBA-1 расценивали, как реактивацию. Детекция маркеров активной инфекции при отсутствии IgG к ЦМВ или IgG-EBNA-1 расценивалось как наличие первичной инфекции.

Для углубленной оценки морфологии и иммунофенотипа атипичных мононуклеаров использовался метод клеточного биочипа. У пациентов производился забор венозной крови в количестве 8–10 мл в пробирку с ЭДТА, аккуратно перемешивалась, не встряхивая, доставлялась в охлажденном виде в лабораторию в первые 2 суток для дальнейшего анализа.

Метод применяется в онкогематологии в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева для диагностики лейкозов. В частности, при диагностике волосатоклеточного лейкоза в диссертации Хвастуновой Алины Николаевны (2015 г.) результаты, полученные методом клеточного биочипа, сравнивались с результатами стандартных методов: морфологическое исследование мазков крови и проточной цитофлуориметрией. Данные, полученные с помощью биочипа, коррелировали с данными проточной цитометрии. Клеточный биочип в инфектологии для определения иммунофенотипа атипичных мононуклеаров применялся впервые.

Анализ методом клеточного биочипа проводился следующим образом: антитела к CD антигенам лейкоцитов иммобилизовались на прозрачной подложке. Суспензия лейкоцитов наносилась на биочип для инкубации. Лейкоциты оседали на поверхность биочипа и реагируют с иммобилизованными антителами. Клетки

фиксируются и окрашивались для морфологического исследования. Согласно современным данным, атипичные мононуклеары являются активированными Т-лимфоцитами, активированными по CD8⁺ дифференцировочным кластерам (cluster of differentiation, CD).

Приготовление биочипа. На покровные стекла 22×22 мм и толщиной 0,2 мм из пластифицированного поливинилхлорида (Fisher Scientific, USA) наносятся растворы моноклональных мышинных антител к CD (CD2, CD3, CD4, CD8, CD14, CD16, CD19, CD45, CD56) в карбонат/бикарбонатном буфере, pH 9,4–9,6, в концентрации 0,25–0,50 мг/мл по 1 мкл/пятно, затем помещается во влажную камеру и выдерживается 14 ч при +4 °С, высушивается и инкубируется в течение часа с 6% BSA (бычий сывороточный альбумин) в PBS (фосфатный буфер) при комнатной температуре, ополаскивается дистиллированной водой, высушивается и хранится при +4 °С. Мононуклеары периферической крови получают путем центрифугирования в градиенте плотности. Суспензию мононуклеаров наносят на биочип, инкубируют 45 мин при 4 °С без перемешивания, отмывают от неспецифически связавшихся клеток, высушивают и окрашивают по Паппенгейму.

Оценка относительной плотности связывания мононуклеаров со всеми антителами, входящими в биочип: производится подсчет количества клеток в поле зрения при увеличении 200× и определяется отношение получившегося количества клеток для каждого из антител к количеству клеток, связавшемуся на анти-CD45 (положительный контроль). Полученная относительная плотность связывания клеток с каждым из антител принимается за меру доли клеток, положительных по соответствующему антигену, в исследуемой суспензии мононуклеаров. Далее производится морфологический анализ мононуклеаров, связавшихся с антителами на биочипе, при увеличении 1000× для определения доли среди них атипичных мононуклеаров. Для характеристики иммунный ответ пациента на возбудитель инфекционного мононуклеоза, используется доля CD8⁺ АМ – доля клеток с морфологией атипичных мононуклеаров среди всех клеток, связавшихся на биочипе с анти-CD8, умноженная на относительную плотность связывания клеток с анти-CD8, нормированную на плотность связывания с анти-CD45

(%CD8+ AM от CD45RA), что является аналогом процента атипичных мононуклеаров в периферическом мазке крови.

Методом оценивался иммунорегуляторный индекс (CD4/CD8), процент CD4 клеток, процент CD8 клеток, процент CD19 клеток, %CD8+ AM от CD45RA.

Для углубленной оценки морфологии и иммунофенотипа атипичных мононуклеаров использовался метод клеточного биочипа. В качестве нормативных параметров клеточного иммунитета использованы референсные интервалы здоровых детей с учетом возрастных особенностей становления системы иммунитета в группах (контроль):

- от 1 года до 7 лет (1-7 лет) включительно;
- с 7 лет одного дня до 18 лет включительно (>7-18 лет).

2.3. Методы математической и статистической обработки результатов исследования

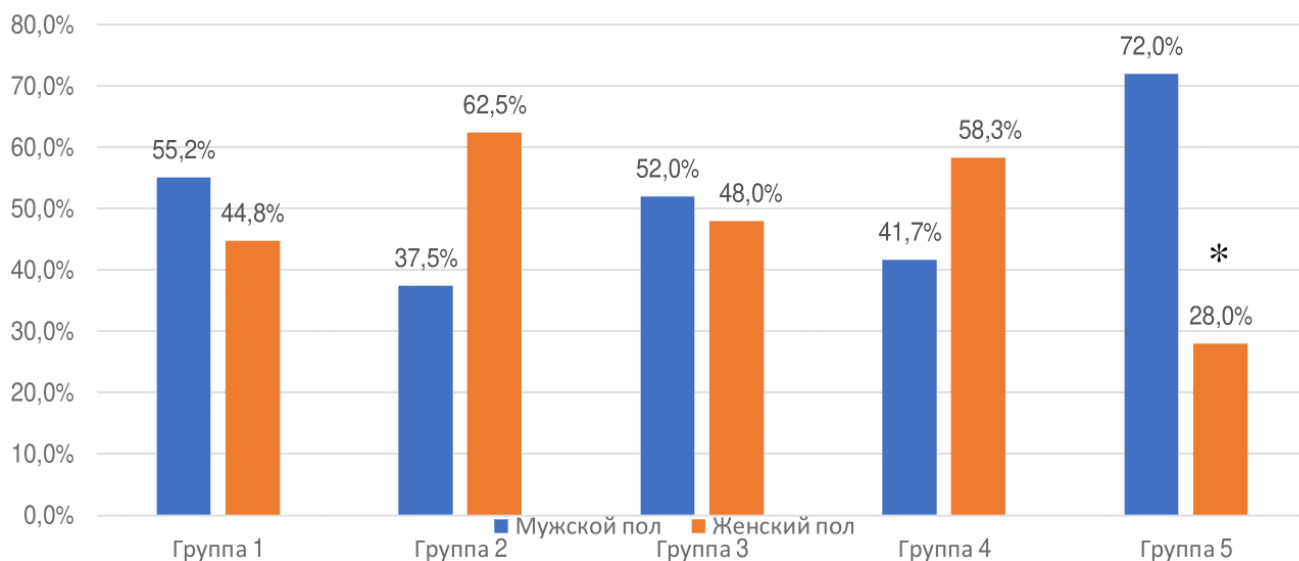
Статистическая обработка результатов проводилась с использованием параметрических и непараметрических методов исследования с использованием пакетов программ IBM SPSS Statistics 24. Для первичной подготовки таблиц и промежуточных расчетов был использован пакет Excel. Достоверность различий определялась на уровне значимости 0,05. Достоверность различия частот определяли при помощи критерия хи-квадрат Пирсона, двустороннего критерия Фишера, использовали z-test. Также определялись относительный риск (ОР) и отношения шансов (ОШ), U-тест Манна – Уитни и ROC-анализ результатов, оптимальные пороговые значения в ROC-анализе были определены с использованием индекса Юдена (максимизирующего сумму чувствительности и специфичности). Использовались непараметрические методы с вычислением средних величин и среднеквадратичной ошибки отклонения ($M \pm m$), межквартильного размаха.

Глава 3. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИНФЕКЦИОННОГО МОНОНУКЛЕОЗА У ДЕТЕЙ

3.1. Анализ гендерных, возрастных и клиническо-лабораторных особенностей инфекционного мононуклеоза

Анализ гендерных особенностей пациентов с ИМ не выявил достоверных различий между группами (по критерию хи-квадрат Пирсона). В Группе 5 у мальчиков в 2,6 раза чаще, чем у девочек при ИМ моно-ВГЧ 6 этиологии (12 мальчиков, 72%, против 5 девочек, 28%, $p < 0,05$).

Учитывая отсутствие достоверных гендерных различий внутри групп, представленных этиологией с участием ВЭБ (Группа 1, Группа 2, Группа 3, Группа 4), можно констатировать, что при данной этиологии ИМ встречается с одинаковой частотой, как у мальчиков, так и у девочек (Рисунок 3.1.1).



Примечание. * – различия между исследуемыми группами ($n = 107$)

Рисунок 3.1.1 – Соотношение пола пациентов при инфекционном мононуклеозе разной этиологии

Анализ возрастной структуры инфекционного мононуклеоза среди всех обследованных детей показал явное доминирование детей в возрасте 2–3 лет (Рисунок 3.1.2). Медиана возраста больных ИМ составила 3 года (LQ: 2 года – UQ: 7 лет). Пик встречаемости инфекционного мононуклеоза ($n = 107$) наблюдался в возрасте 2 года (19 детей, 17,8%) и 3 года (20 детей, 18,9%), что отражено на Рисунке 3.1.2.

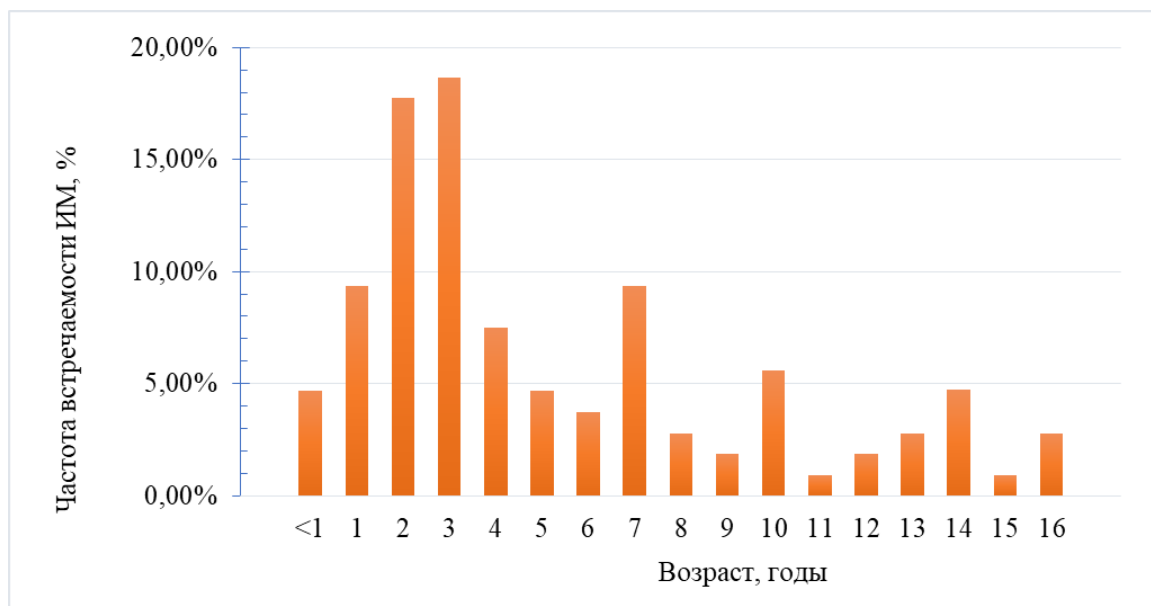


Рисунок 3.1.2 – Возрастная структура пациентов с инфекционным мононуклеозом

Медиана возраста больных ИМ по группам была представлена:

- 1) Группа 1 – 5 лет (LQ: 3 года – UQ: 8 лет);
- 2) Группа 2 – 6,5 лет (LQ: 3 года – UQ: 11,25 лет);
- 3) Группа 3 – 3 года (LQ: 2 года – UQ: 7лет);
- 4) Группа 4 – 3 года (LQ: 2,0 года – UQ: 3,5 лет);
- 5) Группа 5 – 3 года (LQ: 1 год – UQ: 5 лет)

Поскольку ИМ – полиэтиологическое заболевание, мы проанализировали частоту развития ИМ различной этиологии в возрастных группах (Рисунок .3.1.3).

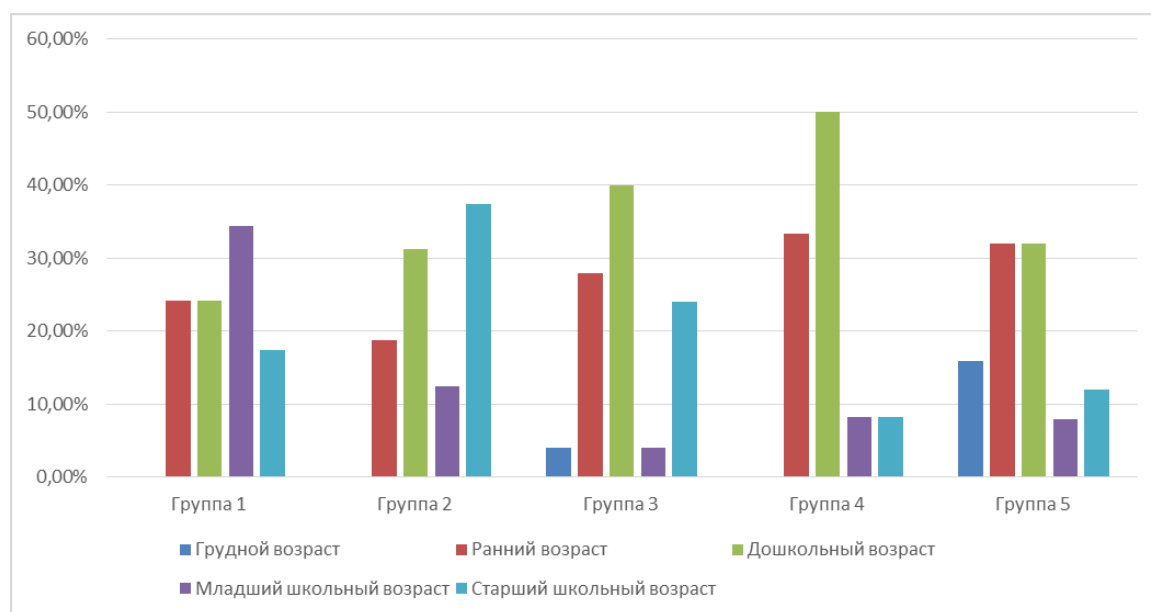


Рисунок 3.1.3 – Распределение по возрасту пациентов с инфекционным мононуклеозом различной этиологии

Таблица 3.1.1 – Распределение встречаемости инфекционного мононуклеоза по возрастам в этиологических группах

	<i>n</i>	<i>Медиана возраста</i>	<i>Гистограмма</i>
Группа 1	29	5,0	<p>группа 1</p>
Группа 2	16	6,5	<p>группа 2</p>
Группа 3	25	3,0	<p>группа 3</p>
Группа 4	12	3,0	<p>группа 4</p>
Группа 5	25	3,0	<p>группа 5</p>

В Группе 1 преобладали дети младшего школьного возраста – 10 человек (34,5%), для реактивированной моно-ВЭБ-инфекции характерно 2 возрастных пика – в дошкольном и старшем школьном возрасте: 5 человек (31,3%) и 6 человек (37,5%) соответственно. Наибольшая частота встречаемости ИМ у детей дошкольного возраста наблюдалась в Группе 3 – 10 человек (40,0%). В Группе 5 от-

мечалось равное количество детей раннего и дошкольного возрастов – 8 пациентов (32,0%). Анализ клинических особенностей ИМ в группах, различных по этиологии с учетом фазы инфекционного процесса представлен в Таблице 3.1.2.

Таблица 3.1.2 – Клинические особенности инфекционного мононуклеоза с учетом этиологических групп

Клинико-лабораторный признак		Группа 1, n = 29	Группа 2, n = 16	Группа 3, n = 25	Группа 4, n = 12	Группа 5, n = 25
		(чел. / %)	(чел. / %)	(чел. / %)	(чел. / %)	(чел. / %)
Симптомы основные						
Гепатомегалия		18 / 62,0%	8 / 50,0%	17 / 68,0%*	9 / 64,3%	8 / 44,4%*
Спленомегалия		17 / 58,6%*	3 / 18,8%*	11 / 44,0%	6 / 50,0%	7 / 28,0%*
Лимфаденопатия	Мелкие шейные лимфоузлы	3 / 10,4%**	5 / 31,3%	3 / 12,0%	4 / 33,3%	9 / 36,0%*
	Генерализованная	12 / 41,4%	3 / 18,8%	10 / 40,0%	4 / 33,3%	6 / 24,00%
	Заднешейная	3 / 10,4%	0 / 0,0%	4 / 16,0%	0 / 0,0%	2 / 8,0%
	Лимфоузлы заднешейные и переднешейные	11 / 37,9%	8 / 50,0%	8 / 32,0%	4 / 33,3%	8 / 32,0%
Тонзиллит с наложениями		12 / 41,4%	8 / 50,0%	11 / 44,0%	2 / 16,7%	5 / 20,0%
Симптомы дополнительные						
Затрудненное носовое дыхание		22 / 75,896%	13 / 81,3%	23 / 92,0%*	7 / 58,3%*	14 / 56,0%*
Головная боль		3 / 10,4%	4 / 25,0%	2 / 8,0%	1 / 8,3%	0 / 0,0%
Вялость		15 / 51,7%	8 / 50,0%	14 / 56,0%	5 / 41,7%	8 / 32,0%
Бледность кожных покровов		22 / 75,9%	11 / 68,8%	18 / 72,0%	9 / 75,0%	16 / 64,0%
Боли в горле		9 / 31,0%	6 / 37,5%	10 / 40,0%	2 / 16,7%	6 / 24,0%
Боли в животе		5 / 17,2%	5 / 31,3%	3 / 12,0%	3 / 25,0%	2 / 8,0%
Диарея		4 / 13,8%	4 / 25,0%	4 / 16,0%	3 / 25,0%	11 / 44,0%
Экзантема	Мелкопятнистая	3 / 10,4%	2 / 12,5%	2 / 8,0%	1 / 8,3%	1 / 4,0%
	Пятнистая	1 / 3,5%	0 / 0,0%	2 / 8,0%	0 / 0,0%	2 / 8,0%
	Пятнисто-папулезная	4 / 13,8%	5 / 31,3%	7 / 28,0%	4 / 33,3%	5 / 20,0%
	Геморрагическая	0 / 0,0%	0 / 0,0%	0 / 0,0%	0 / 0,0%	1 / 4,0%
	Анулярная	0 / 0,0%	0 / 0,0%	0 / 0,0%	0 / 0,0%	1 / 4,0%
<i>Примечание.</i> * – достоверность различий < 0,05						

Наиболее значимыми дифференциально-диагностическими критериями являются следующие: гепатомегалия, спленомегалия, наличие симптома «затрудненного носового дыхания». Частота гепатомегалии значительно различается в Группе 3 и Группе 5: у 17 детей (68,0%) и 8 (44,4%) соответственно, $p = 0,028$. Спле-

номегалия чаще встречается при ИМ, обусловленном первичной ВЭБ-инфекцией, представленной в Группе 1, обнаруживается у 58,6% (17 детей) и достоверно различается с частотой спленомегалии в Группе 2 (18,8%, 3 ребенка) и в Группе 5 (28,0%, 7 пациентов), $p = 0,013$ и $p = 0,031$ соответственно.

При ИМ, ассоциированным с первичной ВЭБ-инфекцией в сочетании с другими герпесвирусами (Группа 3), частота симптома «затрудненное носовое дыхание» достоверно отличается от частоты при ИМ, обусловленным реактивированной сочетанной ВЭБ-инфекцией или инфекцией ВГЧ 6: 23 (92,0%) ребенка по сравнению с 7 (58,3%) в Группе 4 и 14 (56,0%) в Группе 5, $p = 0,025$ и $p = 0,0045$ соответственно. Проведенный анализ позволяет трактовать наличие затрудненного носового дыхания в пользу ИМ, обусловленного первичной ВЭБ-инфекцией в составе микст-этиологических вариантов заболевания. Частота обнаружения множественных мелких лимфоузлов во всех группах достоверно выше в Группе 5 – у 9 человек (36,0%), нежели в Группе 1 – у 3 детей (10,4%), $p = 0,046$. Других достоверных различий в клинических проявлениях ИМ в анализируемых группах нами не установлено не было.

Особенности гемограммы и биохимического анализа крови при ИМ представлены в Таблице 3.1.3. Установлено, что среднее содержание относительного числа нейтрофилов в Группе 1 составляет $35,89 \pm 3,99\%$ и значимо отличается от среднего содержания относительного числа нейтрофилов в Группе 2 – $63,75 \pm 4,66\%$ (t-критерий Стьюдента равен 4,54; достоверная разница между группами составляет $p_{1-2} = 0,000061$), также отличается от Группы 3 – $50,00 \pm 5,30\%$ (t-критерий Стьюдента равен 2,17; достоверная разница между группами составляет 0,036), Группы 4 – $62,5 \pm 6,33\%$ (t-критерий Стьюдента 3,59, $p_{1-4} = 0,0011$), Группы 5 – $51,56 \pm 5,81\%$ (t-критерий Стьюдента 2,30, $p_{1-5} = 0,027$). Анализ по абсолютным величинам нейтрофилов у пациентов исследуемых групп подтвердил указанные выше различия (Таблица 3.1.3).

Абсолютное число нейтрофилов значимо различалось у пациентов Группы 1 и Группы 2 ($4701,98 \pm 619,86$ и $9252,31 \pm 1303,39$ соответственно, t-критерий Стьюдента 3,53, $p_{1-2} = 0,0011$), а также достоверные различия установлены между

анализируемыми величинами у детей с ИМ в Группе 1 и Группе 4 ($9507,30 \pm 2516,33$, t-критерий Стьюдента 2,58, $p_{1-4} = 0,015$). Учитывая известную взаимосвязь нейтрофилии с наличием бактериальной инфекции, нами были проанализированы следующие клиничко-лабораторные параллели: соотношение синдрома фарингита/тонзиллита с учетом характера наложений и частотой трансформации налетов в гнойные с микробиологическим подтверждением бактериального генеза тонзиллита.

Таблица 3.1.3 – Лабораторные признаки в исследуемых группах детей с инфекционным мононуклеозом

Показатель	Результат				
	Группа 1, n = 29	Группа 2, n = 16	Группа 4, n = 25	Группа 5, n = 12	Группа 6, n = 25
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	n = 24 / $14,00 \pm 1,18 \times 10^9/\text{л}$	n = 15 / $13,46 \pm 1,43 \times 10^9/\text{л}$	n = 20 / $13,69 \pm 1,12 \times 10^9/\text{л}$	n = 10 / $13,23 \pm 2,65 \times 10^9/\text{л}$	n = 18 / $11,29 \pm 1,58 \times 10^9/\text{л}$
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	n = 24 / $267,67 \pm 22,85 \times 10^9/\text{л}$	n = 15 / $273,4 \pm 22,85 \times 10^9/\text{л}$	n = 20 / $262,65 \pm 19,12 \times 10^9/\text{л}$	n = 10 / $316,7 \pm 35,51 \times 10^9/\text{л}$	n = 18 / $238,67 \pm 17,59 \times 10^9/\text{л}$
Нейтрофилы, %	n = 24 / $35,89 \pm 3,99\%*$	n = 15 / $63,75 \pm 4,66\%*$	n = 20 / $50,00 \pm 5,30\%*$	n = 10 / $62,5 \pm 6,33\%*$	n = 18 / $51,56 \pm 5,81\%*$
Нейтрофилы, кл/мкл	n = 24 / $4701,98 \pm 619,86*$	n = 15 / $9252,31 \pm 1303,39*$	n = 20 / $7133,55 \pm 51205,22$	n = 10 / $9507,30 \pm 2516,33*$	n = 18 / $6382,49 \pm 1390,57$
Лимфоциты, %	n = 24 / $40,33 \pm 3,55\%*$	n = 15 / $26,09 \pm 3,78\%*,**$	n = 20 / $37,15 \pm 4,22\%$	n = 10 / $27,9 \pm 4,76\%$	n = 18 / $39,96 \pm 5,27\%**,$
Моноциты, %	n = 24 / $6,7 \pm 0,80\%$	n = 15 / $7,16 \pm 0,50\%$	n = 19 / $7,16 \pm 0,84\%$	n = 10 / $7,4 \pm 1,18\%$	n = 18 / $6,93 \pm 0,63\%$
СОЭ, мм/ч	n = 24 / $13,38 \pm 2,27$ мм/ч	n = 14 / $20,71 \pm 3,71$ мм/ч	n = 20 / $17,9 \pm 2,43$ мм/ч	n = 10 / $18,4 \pm 4,76$ мм/ч	n = 17 / $14,53 \pm 2,68$ мм/ч
АлТ Ед/л	n = 16 / $137,13 \pm 36,6$ Ед/л	n = 9 / $56,44 \pm 22,54$ Ед/л	n = 14 / $58,93 \pm 20,55$ Ед/л	n = 8 / $82,38 \pm 39,79$ Ед/л	n = 13 / $57,85 \pm 18,49$ Ед/л
АсТ Ед/л	n = 16 / $106,81 \pm 23,70$ Ед/л*	n = 9 / $36,78 \pm 11,98$ Ед/л*	n = 14 / $59,93 \pm 11,09$ Ед/л	n = 8 / $82 \pm 24,46$ Ед/л	n = 13 / $55 \pm 17,74$ Ед/л
Общий билирубин мкмоль/л	n = 15 / $10,35 \pm 1,57$ мкмоль/л*	n = 7 / $6,16 \pm 0,66$ мкмоль/л	n = 13 / $6,31 \pm 0,78$ мкмоль/л*	n = 7 / $15,85 \pm 11,03$ мкмоль/л	n = 12 / $7,67 \pm 1,21$ мкмоль/л
Прямой билирубин мкмоль/л	n = 14 / $2,85 \pm 0,35$ мкмоль/л*	n = 6 / $2,33 \pm 0,33$ мкмоль/л	n = 9 / $1,67 \pm 0,24$ мкмоль/л*	n = 6 / $8,33 \pm 6,94$ мкмоль/л	n = 12 / $2,17 \pm 0,37$ мкмоль/л
Щелочная фосфатаза Ед/л	n = 11 / $454 \pm 54,54$ Ед/л	n = 7 / $356,27 \pm 62,49$ Ед/л	n = 11 / $500,18 \pm 108,21$ Ед/л	n = 8 / $481,5 \pm 101,04$ Ед/л	n = 10 / $493 \pm 61,94$ Ед/л
СРБ (мг/л)	n = 8 / $42,69 \pm 17,16$ мг/л	n = 3 / $9,17 \pm 5,40$ мг/л	n = 3 / $10,7 \pm 5,01$ мг/л	—	
<i>Примечание: * – достоверность различий $p < 0,05$</i>					

Распределение частоты развития фарингита/тонзиллита и частоты неспецифических инфекционно-воспалительных осложнений во всех группах было оди-

наковым. Патологическая микрофлора в посевах из ротоглотки у всех обследованных пациентов не обнаруживалась.

При оценке биохимического анализа крови выявлены следующие особенности: в Группе 1 уровень АСТ составляет $106,81 \pm 23,70$ Ед/л по сравнению с Группой 2 – $36,78 \pm 11,98$ Ед/л (t-критерий Стьюдента равен 2,12; $p = 0,045$), выше уровень общего билирубина ($10,35 \pm 1,57$ мкмоль/л) и прямого билирубина ($2,85 \pm 0,35$ мкмоль/л) по сравнению с Группой 3 ($6,31 \pm 0,78$ мкмоль/л, t-критерий Стьюдента 2,20; $p = 0,037$ и $1,67 \pm 0,24$ мкмоль/л, t-критерий Стьюдента 2,49; $p = 0,021$ соответственно).

Установлены достоверные различия изменения уровня нейтрофилов (% отн. показатель) в сторону нейтрофилеза в Группе 2 относительно уровня данного показателя в Группе 1. Учитывая известную взаимосвязь нейтрофилеза с наличием бактериальной инфекции, нами были проанализированы следующие клиничко-лабораторные параллели: соотношение синдрома фарингита/тонзиллита с учетом характера наложений и трансформации налетов в гнойные при подтверждении бактериальной ангины по обнаружению бактериальных патогенов (в том числе УПБ) в посевах из ротоглотки у пациентов с частотой неспецифических инфекционно-воспалительных осложнений, таких как нагноение лимфатических узлов, пневмония, отит, синусит, пиелонефрит, бронхит, энтероколит. Распределение частоты выявления признака «тонзиллит с наложениями» (Таблица 3.1.2) и частоты неспецифических инфекционно-воспалительных осложнений как в группах 1 и 2, так и других было одинаковым (Рисунок 3.1.4).

Вместе с тем, в Группе 2 при исследовании биологических субстратов у пациентов с тонзиллитом бактериологическим методом выявлено, что бактериальная флора представлена была в 100% случаев условно-патогенными бактериями (УПБ) и грибами – *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus sp.*, *Streptococcus viridans*, и грибами – *Candida albicans*: в группе 2 у 4 человек (28,6%) по сравнению с Группой 1 у 2 человек (18,2%), $p > 0,05$, что в 1,6 раза чаще и может косвенно свидетельствовать о более выраженном снижении местного иммунитета при реактивации ВЭБ-инфекции, а установленное в нашем исследовании достоверное по-

вышение абсолютного числа нейтрофилов при формировании бактериальных осложнений у пациентов исключительно в этой группе демонстрирует важность уточнения фазы инфекции для дифференцированной практической рекомендации по тактике назначения антибиотиков детям с ИМ. Патологической микрофлоры в посевах из ротоглотки не обнаруживалось у всех обследованных пациентов.

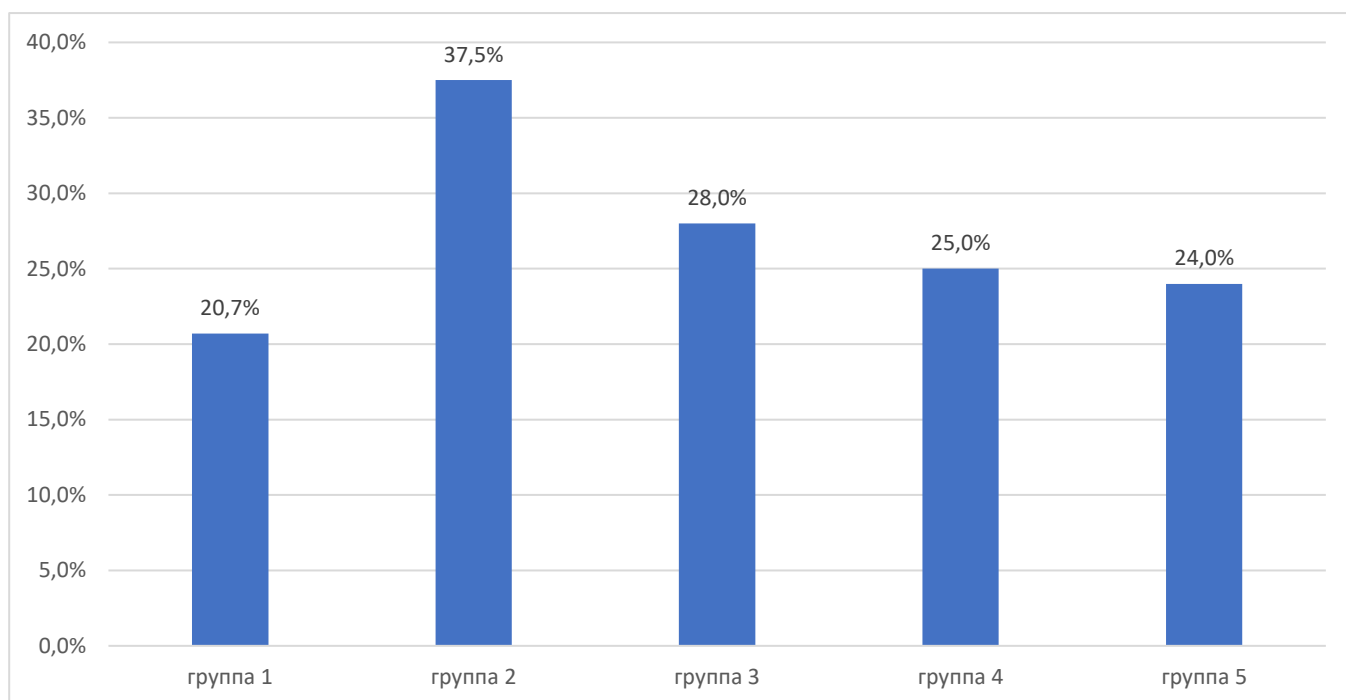
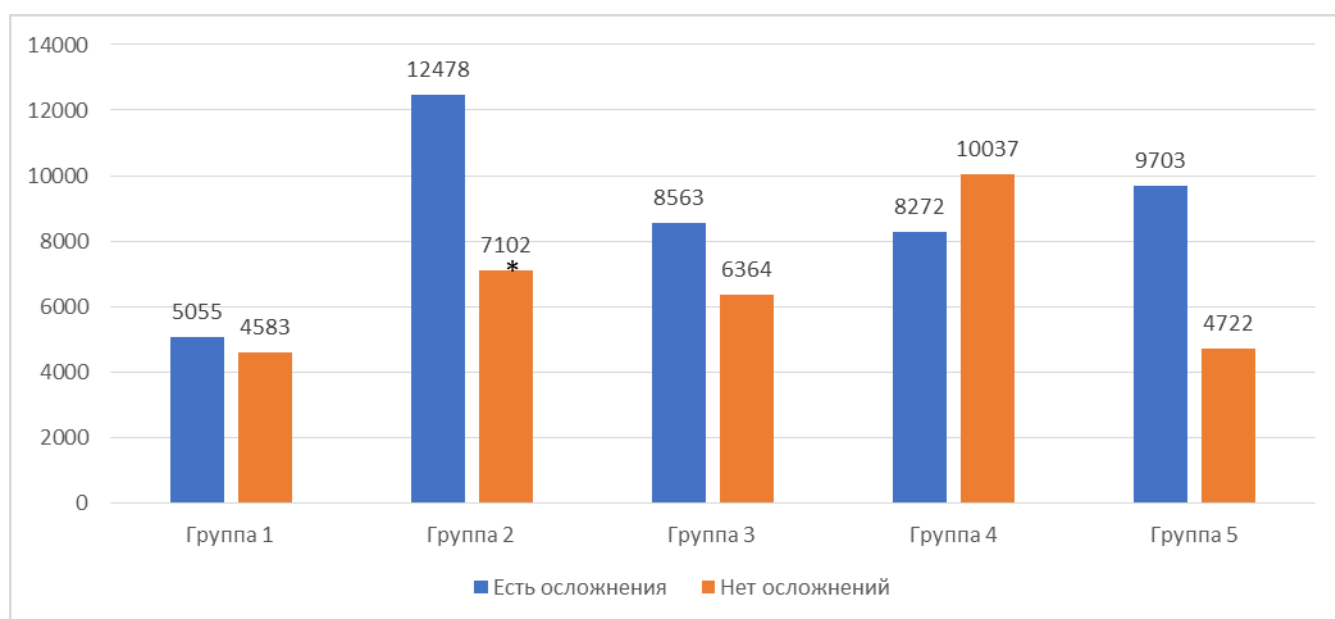


Рисунок 3.1.4 – Распределение частоты неспецифических инфекционно-воспалительных осложнений в этиологических группах ($p > 0,05$)

У пациентов в Группе 2, 3, 4 и 5 при неосложненном течении ИМ нейтрофилез в общем анализе крови отмечался в 53,85–85,71% случаев. 1/3 пациентов в Группе 1 характеризовались аналогичным отклонением показателя нейтрофилов. Осложненное течение ИМ у пациентов всех анализируемых групп сопровождалось нейтрофилезом в общем анализе крови у 66,7–100% пациентов. По средним величинам достоверным оказалось различие только в Группе 2 – у детей с неосложненным течением ИМ уровень относительного числа нейтрофилов был $55,79 \pm 6,50\%$, с осложненным течением – $75,70 \pm 1,86\%$ (Значение t-критерия Стьюдента составляет 2,43; $p = 0,03$). Кратность увеличения уровня нейтрофилов по сравнению с возрастной нормой в Группе 1 и Группе 2 при сравнении показателей у детей с осложнениями и без них не отличалась (в 1,58 раза и 1,36 раза соот-

ответственно). При развитии пневмонии было установлено, что в Группе 1 чаще отмечался нейтрофилез, чем в Группе 2 (соответственно 2,09 и 1,27, $p > 0,05$), что согласуется с данными о снижении иммунной реактивности организма при реактивации хронической ВЭБ.

Уровень нейтрофилов в общем анализе крови являлся достоверным дифференциальным лабораторным признаком формирования инфекционно-воспалительных осложнений только в группе с изолированной ВЭБ-инфекцией в стадии реактивации (Рисунок 3.1.5).



Примечание: * – $p < 0,05$

Рисунок 3.1.5 – Абсолютные значения содержания нейтрофилов (кл/мкл) в общем анализе крови в этиологических группах при наличии и отсутствии неспецифических инфекционно-воспалительных осложнений

В Группе 1 у детей с ИМ, протекавшим без осложнений, средний уровень абсолютного числа нейтрофилов составил $4584,48 \pm 689,08$ кл /мкл, тогда как при осложненном течении – $5054,5 \pm 1481,03$ кл/мкл. В Группе 2 у детей с неосложненным течением ИМ уровень абсолютного числа нейтрофилов был $7102,07 \pm 1542,68$ кл/мкл, с осложненным течением – $12477,68 \pm 1646,94$ кл/мкл, что достоверно выше в 1,76 раз (t-критерий Стьюдента 2,31, $p = 0,038$). Кратность увеличения уровня нейтрофилов в первой и второй группе при сравнении показателей без осложнений и при присоединении была сопоставима (в 1,1 раз и 1,76 раза соответствен-

но). Оценка взаимосвязи между относительным нейтрофилезом в клиническом анализе крови и частотой осложнений проведена статистическим анализом Отношения Шансов (ОШ) и представлена в Таблице 3.1.4.

Таблица 3.1.4 – Взаимосвязь относительного нейтрофилеза с частотой неспецифических бактериальных осложнений у детей с инфекционным мононуклеозом

<i>Показатели крови, n = 90 человек</i>	<i>Наличие/отсутствие осложнений</i>	<i>Число человек / %</i>	<i>ОШ (95%-й ДИ)</i>	<i>P</i>
Отсутствие нейтрофилеза, n = 36 (40%)	Есть осложнения	8 / 8,9%	2,406 (0,926 / 6,253)	0,0715
	Нет осложнений	28 / 31,1%		
Наличие нейтрофилеза, n = 54 (60%)	Есть осложнения	22 / 24,5%		
	Нет осложнений	32 / 35,6%		

Проведенный анализ показал, что лабораторный показатель повышенного числа нейтрофилов характеризует как осложненное, так и неосложненное течение ИМ у детей. Учитывая установленные в исследовании сроки развития бактериальных неспецифических осложнений ИМ – 5 дней (LQ: 3 дня – UQ: 9,5 дней) при наличии повышения числа нейтрофилов в гемограмме в сочетании с дополнительными клиническими маркерами бактериальных осложнений или без таковых, целесообразно расширить диагностический алгоритм. Наиболее оптимальными для дополнительного обследования пациентов, являются сроки, начиная с 3-го дня от начала заболевания. Показано проведение консультации отоларинголога, рентгенографии органов грудной клетки, рентгенографии придаточных пазух носа, ультразвукового исследования органов мочевой системы. Отсутствие достоверной взаимосвязи гематологического маркера повышенного числа нейтрофилов с наличием бактериального очага может явиться научным обоснованием дальнейших исследований для разработки стратегии применения антибиотиков при ИМ у детей. Выбор тактики немедленного или отсроченного назначения антибиотика при ИМ, по-видимому, должен решаться в пользу последней при детекции бактериального неспецифического осложнения. Дополнительным клиническим обоснованием выбора тактики антибактериальной терапии при ИМ является взаимосвязь возникновения токсико-аллергического (иммунноопосредованного) кожного синдрома в присутствии ряда антибиотиков. В нашем исследовании частота возникновения экзантемы на фоне антибактериальной терапии составила от 16 до 32% случаев при разно-этиологических

вариантах ИМ. При этом обоснованность назначения антибиотика составила не более чем у 14% пациентов с экзантемой.

В большинстве отечественных работ показано влияние фазы инфекционного процесса на клинические особенности ИМ. В отдельных работах, в частности, И. В. Бабаченко и Е. В. Шариповой (2012 год), а также В. Б. Котловой с соавт. (2015 год) отмечается идентичность клинической картины ИМ при первичном инфицировании и реактивации герпесвирусов, что и подтверждает наше исследование.

В зарубежных источниках ИМ авторы ассоциируют преимущественно с вирусом Эпштейна – Барр, что нам позволило углубленный анализ проводить в группах детей:

- 1) Группа I – этиологически представлена ВЭБ;
- 2) Группа II – этиологически представлена другими герпесвирусами.

В первую группу вошло 82 человека, во вторую – 25 человек (Рисунок 3.1.6).

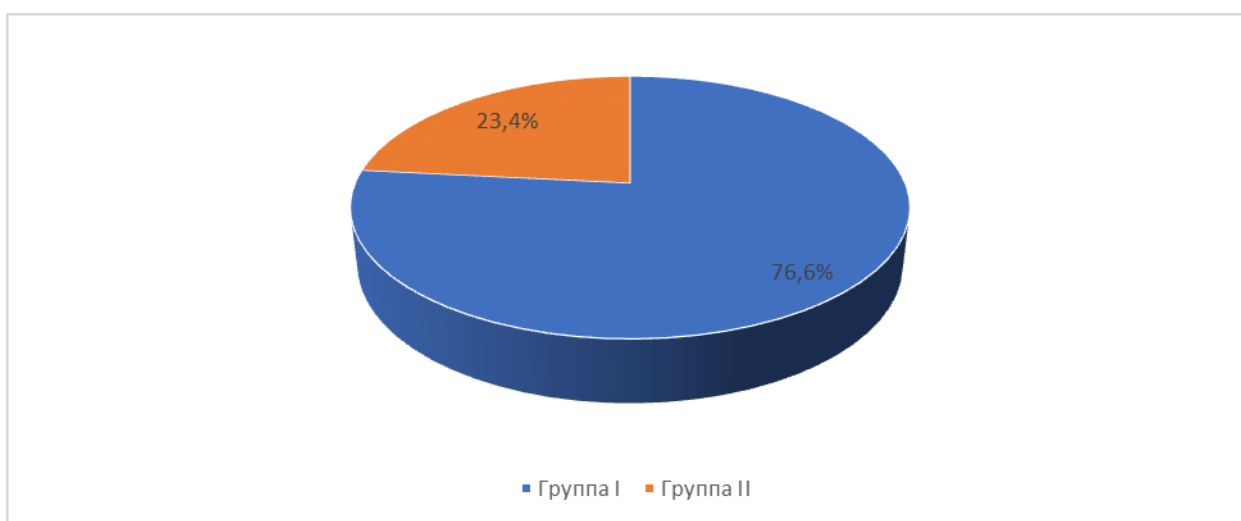


Рисунок 3.1.6 – Распределение пациентов по группам по наличию ВЭБ-инфекции в этиологии инфекционного мононуклеоза

На диаграмме видно, что в структуре ИМ преобладает ВЭБ, как этиологический агент (76,6%).

Анализ по половозрастным признакам отражен в Таблице 3.1.5. Углубленный анализ подтвердил достоверную разницу по гендерному признаку, позволяющую утверждать о преобладании у мальчиков ИМ, этиологически представлен-

ного другими герпесвирусами, тогда как девочки чаще болеют ИМ, ассоциированным с ВЭБ ($p < 0,042$).

Таблица 3.1.5 – Анализ по половозрастным критериям инфекционного мононуклеоза этиологически представленного ВЭБ и другими герпесвирусами

Показатель		Частота встречаемости (чел. / %)		* <i>p</i>
		Группа I (n = 82)	Группа II (n = 25)	
Пол	Мужской	40 / 48,8%	18 чел. / 72,0%	*0,042
	Женский	42 / 51,2%	7 чел. / 28,0%	
Распределение по полу разная в двух группах. В Группе II доля лиц мужского пола достоверно выше, чем в Группе I (уровень значимости $p = 0,042$)				
Возраст	Грудной (до 1 года)	1 чел. / 1,2%	4 чел. / 16,0%	*0,024
	Во Группе II группа доля детей грудного возраста достоверно выше, чем в Группе I (уровень значимости $p < 0,05$)**			
	Ранний (1–3 года)	21 чел. / 25,6%	8 чел. / 32,0%	
	Дошкольный (3–7 лет)	28 чел. / 34,2%	8 чел. / 32,0%	
	Младший школьный (7–12 лет)	14 чел. / 17,0%	2 чел. / 8,0%	
	Старший школьный (12–18 лет)	18 чел. / 22,0 %	3 чел. / 12,0%	
	$R_{\text{грудной-ранний}} < 0,05^{**}$ $R_{\text{грудной-дошкольный}} < 0,05^{**}$ $R_{\text{грудной-младший школьный}} < 0,05^{**}$ $R_{\text{грудной-старший школьный}} < 0,05^{**}$ $R_{\text{дошкольный-младший школьный}} < 0,05^{**}$	$R_{\text{ранний-младший школьный}} < 0,05^{**}$ $R_{\text{дошкольный-младший школьный}} < 0,05^{**}$		
<i>Примечание.</i> * – достоверность различий (критерий хи-квадрат Пирсона); ** – достоверность различий (z-test) и точный критерий Фишера				

Непараметрический метод анализа с использованием критерия хи-квадрат Пирсона установил достоверную разницу в Группях I и II по возрастному критерию ($p < 0,024$). При этом дети грудного возраста болеют ИМ, этиологически представленным ВЭБ достоверно реже по сравнению с детьми других возрастных групп ($p < 0,05$). Также достоверная разница обнаруживалась при сравнении дошкольного и младшего школьного возраста у детей с ИМ, этиологически представленного ВЭБ ($p < 0,05$). Особый интерес представляют данные анализа, показывающие, что ИМ, ассоциированный с другими герпесвирусами у грудных детей сопоставим с другими возрастными группами и достоверно чаще регистрируется по сравнению с ИМ, этиологически представленным ВЭБ, у грудных детей ($p = 0,010$). Пик заболеваемости ИМ, этиологически представленным ВЭБ, на возраст от 1 года до 7 лет (59,8%) – в структуре ИМ, этиологически представленным ВЭБ.

3.2. Анализ клинико-лабораторных особенностей инфекционного мононуклеоза, обусловленного вирусом Эпштейна – Барр и другими герпесвирусами

Проведен анализ влияния этиологии на клинические проявления ИМ: остроту начала, степень тяжести, наличие или отсутствие неспецифических осложнений (Таблица 3.2.1).

Таблица 3.2.1 – Клинические признаки ИМ этиологически представленного ВЭБ и другими герпесвирусами

Признак		Группа I (N = 82)	Группа II (N = 25)	P
Острота начала заболевания	Острое	9 / 11,0 %	1 / 4,0%	> 0,05
	Подострое	73 / 89,0%	24 / 96,0%	
Степень тяжести	Легкая	3 / 3,7%	2 / 8,0%	> 0,05
	Среднетяжелая	65 / 79,3%	19 / 76,0%	
	Тяжелая	14 / 17,0%	4 / 16,0%	
Неспецифические осложнения	Есть	22 / 26,8%	6 / 24,0%	> 0,05
	Нет	60 / 73,2%	19 / 76,0%	

Основными клиническим симптомами инфекционного мононуклеоза является лихорадка, гепатоспленомегалия, лимфаденопатия, тонзиллит. К дополнительным симптомам относятся: заложенность носа, головная боль, вялость (как проявление инфекционного токсикоза), боли в горле, боли в животе, диарея. Частота регистрации основных и дополнительных симптомов ИМ, обусловленного ВЭБ, и ИМ, обусловленного другими герпесвирусами, представлена в Таблице 3.2.2.

Как видно из Таблицы 3.2.2, к клинико-лабораторным особенностям ИМ, обусловленного вирусом Эпштейна–Барр, относятся гепатомегалия, заложенность носа и лейкоцитоз. Частота встречаемости гепатомегалии в Группе I составляет 62,2% (51 человек), что достоверно чаще, чем в Группе II, $p = 0,021$. Особенность влияния ВЭБ на частоту представленности признака «заложенность носа» при ИМ нами проанализирована ранее и достоверно подтверждается при углубленном анализе: 79,3% (65 детей) в Группе I против 56% (14 пациентов) в Группе II, $p = 0,021$. Развитие диареи не характерно для ИМ, обусловленного ВЭБ, тогда как в Группе II регистрируется достоверно чаще – 44% (11 детей) и 18,3% (15 детей) в Группе I, $p = 0,009$.

Таблица 3.2.2 – Клинико-лабораторные особенности инфекционного мононуклеоза, имеющего ВЭБ в качестве этиологического агента (единственного или в составе других герпесвирусов)

Клинико-лабораторный признак		Группа 1	Группа 2	P
		N = 82 (чел. / %)	N = 25 (чел. / %)	
Симптомы основные				
Гепатомегалия		51 / 62,2%	9 / 36,0%	0,021*
Спленомегалия		37 / 45,1%	7 / 28,0%	>0,05
Лимфаденопатия	Мелкие шейные лимфоузлы	15 / 18,3%	9 / 36,0%	>0,05
	Генерализованная	29 / 35,4%	6 / 24,0%	
	Заднешейные	7 / 8,5%	2 / 8,0%	
	Обе группы лимфоузлов	31 / 37,8%	8 / 32,0%	
Тонзиллит с наложениями		33 / 40,2%	5 / 20,0%	>0,05
Симптомы дополнительные				
Заложенность носа		65 / 79,3%	14 / 56,0%	0,021*
Головная боль		10 / 12,2%	0 / 0,0%	> 0,05
Выраженная вялость		42 / 51,2%	8 / 32,0%	> 0,05
Бледность кожных покровов		60 / 73,2%	16 / 64,0%	> 0,05
Боли в горле		27 / 32,9%	6 / 24,0%	> 0,05
Боли в животе		16 / 19,5%	2 / 8,0%	> 0,05
Диарея		15 / 18,3%	11 / 44,0%	0,009*
Экзантема	Нет сыпи	50 / 39,0%	15 / 60,0%	>0,05
	Мелкопятнистая	9 / 11,0%	1 / 4,0%	
	Пятнистая	3 / 3,0%	2 / 8,0%	
	Пятнисто-папулёзная	20 / 24,4%	5 / 20,0%	
	Геморрагическая	0 / 0,0%	1 / 4,0%	
	Анулярная	0 / 0,0%	1 / 4,0%	
<i>Примечание.</i> * – достоверность различий (критерий хи-квадрат Пирсона)				

Анализ по исходу заболевания имел следующие особенности, а именно – не представлялось возможным достоверно точно по клинико-анамнестическим критериям дифференцировать реактивацию вируса на фоне паст-инфекции с обострением хронической инфекции. В связи с чем, первичной точкой для оценки исхода ИМ являлся эпизод заболевания как критерий включения в наше исследование. Катамнестическое наблюдение установило, что неблагоприятный исход

ИМ с формированием хронической инфекции достоверно преобладает в Группе I (Таблица 3.2.3).

Таблица 3.2.3 – Частота неблагоприятного исхода инфекционного мононуклеоза, обусловленного ВЭБ и ИМ, обусловленного другими герпесвирусами

Исход заболевания	Группа I (n = 82)	Группа II (n = 28)	p
	(чел. / %)	(чел. / %)	
Клиническое выздоровление	66 / 80,5%	25 / 100,0%	0,02
Исход в хроническое течение инфекции	16 / 19,5%	0 / 0,0%	

Нами были проанализирован риск неблагоприятного исхода ИМ с помощью анализа Отношений Шансов (ОШ) и Отношений Рисков (ОР), что отражено в Таблице 3.2.4.

Таблица 3.2.4 – Риск неблагоприятного исхода инфекционного мононуклеоза в зависимости от этиологии

Этиологический вариант ИМ	Клиническое выздоровление, чел (%)	Исход в хроническое течение инфекции, чел (%)	ОШ (95%-й ДИ)	ОР (95%-й ДИ)
		p = 0,021 (точный двусторонний критерий Фишера)		p = 0,081
Группа I. ИМ, с присутствием ВЭБ (первичная или реактивированная), n = 82	66 (80,5%)	16 (19,5%)	0,079 (0,005/1,367)	0,805 (0,724/0,895)
Группа II. ИМ, обусловленный другой этиологией, n = 25	25 (100,0%)	0 (0,0%)		

Проведенный анализ показал, что этиологический вариант ИМ в виде ВЭБ-инфекции является фактором риска хронического течения по сравнению с другими этиологическими вариантами заболевания: анализ ОР показывает, что в группе I исход в виде клинического выздоровления наступает реже, чем в группе II, где шансы на выздоровление выше и по показателю ОШ. При этом первичный моно-ВЭБ ИМ является наиболее неблагоприятным прогностическим этиологическим вариантом – 21 пациент (72,4%) с исходом в клиническое выздоровление по сравнению с 8 детьми (27,6%) с исходом в хроническое течение инфекции, ОШ при сравнении с другими этиологическими вариантами ИМ составило 0,3000 (95%-й ДИ 0,1004–0,8964), p = 0,03.

Полученный результат имеет значение для обоснования внедрения в клиническую практику обязательной этиологической расшифровки ИМ и представляет научный и практический интерес для дальнейших исследований и разработки тактики ведения острого периода и периода реконвалесценции пациентов с разноэтиологическими вариантами ИМ.

Наибольший удельный вес ВЭБ в этиологии ИМ, а также частота формирования хронической инфекции в исходе заболевания данной этиологии обусловили поиск клиничко-лабораторных критериев, имеющих диагностическую значимость верификации диагноза ВЭБ-ассоциированного ИМ (Таблица 3.2.5).

Таблица 3.2.5 – Критерии вероятной взаимосвязи этиологии инфекционного мононуклеоза с ВЭБ

<i>Критерий</i>	<i>Группа детей с ИМ с присутствием ВЭБ (n = 82), абс. (%)</i>	<i>ИМ другой этиологии (n = 25), абс. (%)</i>	<i>Отношение шансов (95%-й ДИ)</i>	<i>P</i>
Женский пол	42 (51,2%)	7 (28,0%)	2,7 (1,019 / 7,155)	0,046*
Лимфаденопатия	67 (81,7%)	16 (64,0%)	2,513 (0,934 / 6,763)	0,068
Фарингит/тонзиллит	33 (40,2%)	5 (20,0%)	2,694 (0,920 / 7,892)	0,071
Гепатомегалия	51 (62,2%)	9 (36,0%)	2,925 (1,153 / 7,418)	0,024*
Спленомегалия	37 (45,1%)	7 (28,0%)	2,114 (0,797 / 5,608)	0,133
Затрудненное носовое дыхание	65 (79,2%)	14 (56,0%)	3,004 (1,158 / 7,793)	0,024*
Диарея	15 (18,3%)	11 (44,0%)	0,285 (0,108 / 0,750)	0,011*
Наличие лейкоцитоза	58 (70,7%)	11 (44,0%)	3,076 (1,223 / 7,733)	0,017*

В группе I значимо чаще встречается женский пол (51,2% против 28,0% соответственно, $p = 0,046$), гепатомегалия (62,2% против 36,0% соответственно, $p = 0,024$), затрудненное носовое дыхание (79,23% против 56,0% соответственно, $p = 0,024$), лейкоцитоз (70,7% и 44,0% соответственно, $p = 0,017$). Диарея достоверно не является патогномичным признаком ВЭБ-ассоциированного ИМ и встречается в 18,3% случаев ($p = 0,011$).

Клинический пример № 1

Ребенок А., 2 года. История болезни № 63310. Диагноз при поступлении: ОРВИ, Лакунарная ангина. ИМВП.

Поступила 15.11.2017 на 10-й день болезни. Заболела остро: 06.10.2017, отмечался подъем температуры тела до 38,5 °С, появилось подкашливание. 11.11.2017 у ребенка появились жалобы на «боль во рту», отказ от еды. Осмотрена педиатром, назначен аугментин (в течение 4 дней) без положительного эффекта. 15.11.2017 на фоне сохраняющейся фебрильной лихорадки появилась отечность лица. Со второго дня пребывания в стационаре у ребенка отмечалась пятнисто-папулезная сыпь на коже лица, тела и конечностей.

Из анамнеза известно, что ребенок от I беременности, протекавшей без особенностей, I родов срочных оперативных родов. Инфекционный анамнез: редкие ОРВИ, однократно осложнившиеся острым бронхитом, потребовавшим применение антибактериальной терапии.

При поступлении состояние среднетяжелое, субфебрильная лихорадка. Отмечались: симптомы интоксикации (снижение аппетита, бледность, периорбитальный цианоз, гиподинамия), одутловатость лица, значительная заложенность носа, гнусавый оттенок голоса, синдром тонзиллита (гипертрофия миндалин II ст., наложения белого цвета в лакунах), лимфопролиферативный синдром (мягкие множественные лимфоузлы затылочные 0,5 см, заднешейные до 0,8 см, переднешейные до 1,5–2 см, подмышечные до 0,5 см, паховые до 0,8 см), гепатомегалия до 2,0 см. Частота дыхания – 23 в мин, Частота сердечных сокращений 120 в минуту.

В клиническом анализе крови отмечался лейкоцитоз, лимфоцитоз, относительная нейтропения, анемия при поступлении с нормализацией гемограммы через 5 дней в динамике и появлением атипичных мононуклеаров и нарастания СОЭ. Общий анализ крови (от 15.11.2017): эритроциты – $3,8 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 109 г/л, лейкоциты – $13,0 \times 10^9/л$, сегментоядерные – 26,9%, моноциты – 11,5%, лимфоциты – 61,6%, тромбоциты – $344 \times 10^9/л$, атипичные мононуклеары 0%, СОЭ 10 мм/ч. Общий анализ крови (от 20.11.2017): эритроциты – $3,67 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 105 г/л, лейкоциты – $10,0 \times 10^9/л$, палочкоядерные – 2%, сегментоядерные – 34%, эозинофилы – 4%, моноциты – 0%, лимфоциты – 54%, тромбоциты – $304 \times 10^9/л$, атипичные мононуклеары 6%, СОЭ 24 мм/ч.

По данным биохимического анализа крови от 17.11.2017г. – АСТ 73 Ед/л, АЛТ 44 Ед/л, ЩФ 170 мкмоль/л, билирубин общ. 6 мкмоль/л, СРБ 4,0 мг/л. В течение 5 дней синдром цитолиза купирован (биохимический анализ крови от 17.11.2017 – АСТ 28 мкмоль/л, АЛТ 32 Ед/л.

По данным ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости от 20.11.2017 отмечаются эхопризнаки гепатомегалии, диффузных изменений поджелудочной железы.

По данным ИФА крови: EBV-VCA IgM – положительно, EBV-EA IgG – отрицательно, EBV-NA IgG – 0 у.е.; CMV IgM – отрицательно, CMV IgG – отрицательно.

По данным ПЦР крови: ДНК ЦМВ – не обнаружено; ДНК ВЭБ – обнаружено, менее 2,7 Ig; ДНК ВГЧ 6 – обнаружено, менее 2,7 Ig.

Учитывая данные анамнеза (острое начало заболевания с фебрильной температуры, болями в горле, отказом от еды, отсутствие эффекта от антибактериальной терапии пероральным защищенным амоксициллином, присоединении экзантемы на фоне приема антибиотика), данные объективного осмотра (симптомы интоксикации в снижения аппетита, бледности кожных покровов, вялости; основных и дополнительных симптомов: одутловатость лица, выраженная заложенность носа, гнусавость голоса, тонзиллит с наложениями в лакунах, гипертрофия миндалин, лимфопролиферативный синдром), данные лабораторных методов исследования (клинический анализ крови – лейкоцитоз на 10-е сутки заболевания, появление атипичных мононуклеаров в динамике на 15-е сутки болезни; биохимический анализ крови – синдром цитолиза; наличие маркеров герпесвирусов в крови), был выставлен клинический диагноз: Инфекционный мононуклеоз, обусловленный сочетанной инфекцией (первичная ВЭБ и ВГЧ 6), среднетяжелая форма.

Проводилась терапия: инфузионная терапия глюкозо-солевыми растворами № 6 (в т. ч. с дексаметазоном № 2), Цефотаксим 600 мг 3 раза в день внутримышечно, затем внутривенно (15.11.2017 – 22.11.2017), интерферон альфа-2b 150 тыс. МЕ по 1 суппозиторию 2 раза в день 15.11.2017 – 22.11.2017.), супрастин, хлоропирамин внутривенно (18.11.2017 – 22.11.2017), пробиотики, энтеросорбен-

ты, местная обработка зева мирамистином. Пациент выписан с выздоровлением: лихорадка купирована на 8-е сутки госпитализации, в биохимическом анализе крови положительная динамика по синдрому цитолиза, нормализация клинического анализа крови, купирование сыпи, разрешение тонзиллита.

Клинический пример № 2

Ребенок М, 3 года. История болезни № 31322. Диагноз при поступлении: Лакунарная ангина. Скарлатина. Мононуклеозоподобный синдром? Токсико-аллергическая реакция.

Поступила 13.09.2013 на 7-й день болезни. 07.09.2013. отмечался подъем температуры тела до 38,5 °С. кашель, насморк. С 09.09.2013 амбулаторно получала цефазолин внутримышечно. 12.09.2013 появилась сыпь на лице и теле.

Из анамнеза известно, что ребенок переносил острые респираторные заболевания до 7-8 раз в год, бронхит, ангину. Наблюдается ЛОР-врачом по поводу аденоидов. Отягощен аллергоанамнез: пищевая аллергия на белок коровьего молока.

При поступлении состояние среднетяжелое, фебрильно лихорадит. Отмечались: выраженные симптомы интоксикации (вялость, снижение аппетита, периорбитальный цианоз), синдром экзантемы (сливная пятнисто-папулезная сыпь на коже лица и тела), синдром тонзиллита (гипертрофия миндалин до III степени с белыми наложениями в лакунах), выраженная заложенность носа с небольшим серозным отделяемым, гиперемия миндалин с гипертрофией I степени, лимфопролиферативный синдром (лимфоузлы заднешейные до 0,5 см, подчелюстные до 1,5 см), гепатомегалия до 3,5 см, спленомегалия до 1,0 см. Частота дыхания – 24 в мин, частота сердечных сокращений 115 в минуту.

В клиническом анализе крови отмечался лейкоцитоз, нейтрофилез, появление атипичных мононуклеаров на 14-й день болезни в динамике. Общий анализ крови (от 13.09.2013): эритроциты – $3,8 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 115 г/л, лейкоциты – $13,8 \times 10^9/л$, сегментоядерные – 65%, моноциты – 8%, лимфоциты – 27%, тромбоциты – $221 \times 10^9/л$, атипичные мононуклеары 0%, СОЭ 35 мм/ч. Общий анализ крови (от 20.09.2013): эритроциты – $4,37 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 133 г/л, лейкоциты – $11,2 \times 10^9/л$, палочкоядерные – 2%, сегментоядерные – 29%, моноциты – 7%,

лимфоциты – 53%, тромбоциты – $472 \times 10^9/\text{л}$, атипичные мононуклеары 9%, СОЭ 32 мм/ч.

По данным ИФА крови: EBV-VCA IgM – положительно, EBV-EA IgG – отрицательно, EBV-NA IgG – 66 у.е.; CMV IgM – отрицательно, CMV IgG – положительно, 1 : 6400.

По данным ПЦР крови: ДНК ЦМВ – обнаружено, менее 2,7 lg; ДНК ВЭБ – обнаружено, 3,54 lg; ДНК ВГЧ 6 – не обнаружено.

Учитывая данные анамнеза (острое начало заболевания с умеренным фебрилитетом, жалобами на кашель, насморк, сыпью на 4-е сутки применения парентерального антибиотика), данные объективного осмотра (выраженные симптомы интоксикации; основных и дополнительных симптомов: выраженная заложенность носа, катаральный тонзиллит, гипертрофия миндалин, лимфопролиферативный синдром, гепатоспленомегалия), данные лабораторных методов исследования (клинический анализ крови – клиническом анализе крови отмечался лейкоцитоз, нейтрофилез, появление атипичных мононуклеаров на 14-й день болезни в динамике; наличие маркеров герпесвирусов в крови), был выставлен клинический диагноз: Инфекционный мононуклеоз, обусловленный сочетанной инфекцией (реактивация ВЭБ и реактивация ЦМВ), среднетяжелая форма.

Проводилась терапия: цефазолин 500 мг 3 раза в день внутримышечно (13.09.2013 – 19.09.2013), интерферон альфа-2b 500 тысяч МЕ по 1 суппозиторию 2 раза в день (13.09.2013 – 19.09.2013), антигистаминные препараты, местная обработка зева мирамистином, пробиотики, в нос деконгестанты, местно. Пациент выписан с выздоровлением: температура тела нормализовалась на 3-и сутки госпитализации, сыпь разрешилась на 5-е сутки, тонзиллит купирован.

Клинический пример № 3

Ребенок А., 2 года. История болезни № 39499. Диагноз при поступлении: Инфекционный энтерит. Лакунарная ангина.

Поступила 12.11.2013 на 5-й день болезни. 08.11.2013 отмечался подъем температуры до $40,0\text{ }^\circ\text{C}$, появился жидкий стул до 4 раз в сутки, боли в горле. По-

лучала симптоматическую терапию жаропонижающими средствами, нифуроксазид, амоксициллин с клавулановой кислотой без положительного эффекта.

Из анамнеза известно, что ребенок переносил острые респираторные заболевания. Аллергоанамнез отягощен: пищевая аллергия на белок коровьего молока.

При поступлении состояние среднетяжелое, субфебрильно лихорадила. Отмечались: симптомы интоксикации (вялость, резкое снижение аппетита, бледность, периорбитальный цианоз), гнойное отделяемое из обоих глаз, гиперемия конъюнктив, выраженная заложенность носа без отделяемого, синдром тонзиллита (гипертрофия миндалин II степени с белыми налетами в лакунах), диарея. Частота дыхания – 24 в мин, Частота сердечных сокращений 116 в минуту.

В клиническом анализе крови отмечался лейкоцитоз, относительный нейтрофилез. Общий анализ крови (от 12.11.2013) эритроциты – $3,7 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 113 г/л, лейкоциты – $14,8 \times 10^9/л$, сегментоядерные – 62%, моноциты – 9%, лимфоциты – 22%, тромбоциты – $244 \times 10^9/л$, атипичные мононуклеары 0%, СОЭ 30 мм/ч.

По данным ИФА крови: EBV-VCA IgM – отрицательно, EBV-EA IgG – отрицательно, EBV-NA IgG – 0 у.е.; CMV IgM – отрицательно, CMV IgG – положительно, 1 : 6400.

По данным ПЦР крови: ДНК ЦМВ – не обнаружено; ДНК ВЭБ – не обнаружено; ДНК ВГЧ 6 – обнаружено, менее 2,7 lg.

Учитывая данные анамнеза (острое начало заболевания с высокой лихорадки, болями в горле, жидким стулом, отсутствие эффекта от антибактериальной терапии пероральным защищенным амоксициллином), данные объективного осмотра (симптомы интоксикации в виде снижения аппетита, бледности кожных покровов, вялости; основных и дополнительных симптомов: тонзиллит с налетами в лакунах, гипертрофия миндалин, гнойный конъюнктивит, выраженная заложенность носе без отделяемого диарея), данные лабораторных методов исследования (клинический анализ крови – лейкоцитоз с нейтрофилезом; наличие маркеров герпесвирусов в крови), был выставлен клинический диагноз: Инфекционный мононуклеоз, обусловленный активной ВГЧ 6, среднетяжелая форма.

Проводилась терапия: цефазолин 400 мг 3 раза в день внутримышечно (13.11.2013 – 19.11.2013), интерферон альфа-2b 500 тысяч МЕ по 1 суппозиторию 2 раза в день (13.11.2013 – 19.11.2013), в нос деконгестанты, туалет глаз фурацилином, в конъюнктивальный мешок местно левомецетиновые капли, пробиотики, ферментные препараты. Пациент выписан с выздоровлением: температура тела нормализовалась на 3-и сутки, тонзиллит купирован.

Глава 4. КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ВИРУСОЛОГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ВЕРИФИКАЦИИ ЭТИОЛОГИИ ИНФЕКЦИОННОГО МОНОНУКЛЕОЗА

4.1. Значимость применения метода ИФА для верификации герпесвирусов

Для детекции этиологического агента герпесвирусных инфекций в рутинной практике часто используется ИФА и ПЦР, как по отдельности, так и совместно, метод ИФА позволяет не только обнаруживать активную инфекцию, но и выявить фазу инфекционного процесса.

Учитывая преобладание ВЭБ в этиологической структуре анализируемой выборки пациентов с ИМ (82 ребенка – 76,6%), нами, в первую очередь, было проанализировано распределение маркеров различных фаз активной ВЭБ инфекции. Фаза инфекционного процесса может быть установлена при исследовании панели противовирусных антител методом ИФА (Таблица 4.1.1).

Таблица 4.1.1 – Распределение маркеров активной ВЭБ-инфекции

	<i>Дети с положительным IgM VCA EBV</i>	<i>Дети с сомнительным IgM VCA EBV</i>	<i>Дети с положительным IgG EA EBV</i>	<i>Дети с сомнительным IgG EA EBV</i>
	Чел. / %	Чел. / %	Чел. / %	Чел. / %
Первичная ВЭБ				
Группа 1, n = 29	22 / 75,9%	2 / 6,9%	12 / 41,4%	1 / 3,5%
	24 / 82,8%		13 / 44,8%	
Группа 3, n = 25	23 / 92,0%	0 / 0,0%	9 / 36,0%	0 / 0,0%
	23 / 92,0%		9 / 36,0%	
Реактивированная ВЭБ				
Группа 2, n = 16	6 / 37,5%	1 / 6,3%	1 / 6,3%	1 / 6,3%
	7 / 43,8%		2 / 12,50%	
Группа 4, n = 12	7 / 58,3%	1 / 8,3%	1 / 8,3%	0 / 0,0%
	8 / 66,7%		1 / 8,3%	

Частота обнаружения антител к VCA и EA белкам ВЭБ, свидетельствующих об активной ВЭБ-инфекции, различалась при первичной и реактивированной инфекции. Маркер IgM VCA при первичной моно-ВЭБ инфекции (группа 1) выявляется у большего числа детей (24 ребенка, 82,8%), чем в группе 2, представленной реактивированной моно-ВЭБ инфекцией – 7 детей (43,8%), достоверность $p < 0,05$

(z-тест). Также достоверно чаще IgM VCA ВЭБ обнаруживается при ИМ, обусловленном первичной ВЭБ-инфекцией в сочетании с другими герпесвирусами по сравнению с другими этиологическими вариантами: в группе 2 у 6 детей (43,8%) и группе 3 у 23 детей (92,0%) соответственно, $p < 0,05$, z-тест.

При оценке частоты выявления IgG EA EBV достоверная разница отмечается между Группой 1 (13 детей, 44,8%) и Группой 2 (2 ребенка, 12,5%), Группой 1 и Группой 4 (1 ребенок, 8,3%), а также между Группой 3 и Группой 4 ($p < 0,05$, z-тест). В целом, при ИМ, обусловленном первичной ВЭБ-инфекцией, IgM VCA EBV выявлялись у 87,0% и IgG EA EBV у 40,8% пациентов по сравнению с 53,6% и 10,7% пациентов с ИМ, обусловленном реактивацией ВЭБ, $p < 0,05$ и $p < 0,05$ соответственно (z-тест), что ограничивает возможность интерпретации результатов указанных лабораторных тестов при реактивированной ВЭБ-инфекции в пользу активности инфекции при изолированном применении метода ИФА.

Анализ уровня концентрации IgG-EBNA1-ВЭБ (>5 у.е.) в возрастном аспекте представлен в Таблице 4.1.2.

Таблица 4.1.2 – Диагностическое значение сывороточной концентрации IgG-EBNA1- ВЭБ у детей с реактивированной инфекцией

Концентрация IgG-EBNA1- ВЭБ, у.е.	Возраст, чел / %					Всего
	Грудной	Ранний	Дошкольный	Младший школьный	Старший школьный	
До 40	0 / 0,0%	3 / 50,0%	1 / 16,7%	1 / 16,7%	1 / 16,7%	6 / 100,0%
40–110	0 / 0,0%	2 / 20,0%	4 / 40,0%	1 / 10,0%	3 / 30,0%	10 / 100,0%
>110	0 / 0,0%	2 / 16,7%	6 / 50,0%	1 / 8,3%	3 / 25,0%	12 / 100,0%
<i>Примечание: * – достоверность различий $p < 0,05$ (z-тест)</i>						

Высокая концентрация IgG-EBNA1-ВЭБ (> 110 у.е.) встречается в группе дошкольников – 6 детей (50,0%) чаще, чем в группе младшего школьного возраста – 1 ребенок (8,3%). Закономерностей реактивации ВЭБ от уровня протективных антител не выявлено.

Распределение серологических маркеров ЦМВ-инфекции у обследованных детей с ИМ, в этиологии которых был представлен данный возбудитель, представлено в Таблице 4.1.3.

Таблица 4.1.3 – Распределение маркеров активной ЦМВ-инфекции в этиологических группах

Группа	Вариант инфекции	Количество детей с положительным IgM CMV	Количество детей с сомнительным IgM CMV
		Чел. / %	Чел. / %
Группа 3	Первичная ЦМВ-инфекция, n = 8	8 / 100%	0 / 0%
	Реактивированная ЦМВ-инфекция, n = 6	3 / 50%	3 / 50%
Группа 4	Первичная ЦМВ-инфекция, n = 1	1 / 100%	0 / 0%
	Первичная ЦМВ-инфекция, n = 1	1 / 100%	0 / 0%
Группа 5	Реактивированная ЦМВ-инфекция, n = 2*	1 / 50%	0 / 0%

Примечание. $p > 0,05$; * – у одного ребенка в Группе 5 не было выявлено антител класса IgM, однако на основании наличия у него титра IgG CMV и выявления вирусной нагрузки по результатам ПЦР в крови ребенок был отнесен к группе реактивированной вирусной инфекции.

В этиологической структуре ИМ цитомегаловирусная инфекция представлена у малого числа детей, выявить закономерности частоты появления маркеров активной инфекции при первичном инфицировании и реактивации вируса не представляется возможным.

Таблица 4.1.4 – Возрастное распределение носителей IgG-ЦМВ у детей с верифицированной ЦМВ инфекцией

Разведение IgG-ЦМВ	Возраст					Всего
	Грудной	Ранний	Дошкольный	Младший школьный	Старший школьный	
	Чел. / %	Чел. / %	Чел. / %	Чел. / %	Чел. / %	
1 : 1600	0 / 0%	0 / 0%	0 / 0%	0 / 0%	1 / 100%	1 / 100%
1 : 6400	0 / 0%	1 / 50%	0 / 0%	0 / 0%	1 / 50%	2 / 100%
> 1 : 1280	1 / 50%	0 / 0%	1 / 50%	0 / 0%	0 / 0%	2 / 100%

Примечание: $p > 0,05$

При анализе носителей IgG-ЦМВ в возрастном аспекте не выявлено различия между группами, что говорит об инфицировании детей цитомегаловирусом вне зависимости от их возраста.

4.2. Значимость применения метода ПЦР для верификации герпесвирусов

Метод ПЦР в диагностике герпесвирусных инфекций основан на определении фрагментов вирусной ДНК в различных биологических материалах. Нами

был проанализирован уровень вирусной нагрузки ВЭБ в крови в зависимости от возраста пациентов с ИМ данной этиологии (Таблица 4.2.1).

Таблица 4.2.1 – Распределение вирусной нагрузки ВЭБ (кровь) среди детей с ИМ разных возрастных групп

<i>Диапазон вирусной нагрузки у детей с ВЭБ-инфекцией</i>				<i>*p</i>
Возрастная группа	n	< 2,7 lg	> 2,7 lg	
		Чел / %	Чел / %	
Грудной	1 чел.	0 / 0,0%	1 / 100,0%	p>0,05*
Ранний	14 чел.	12 / 85,7%	2 / 14,3%	
Дошкольный	26 чел.	20 / 76,9%**	6 / 23,0%**	
Младший школьный	11 чел.	6 / 54,6%	5 / 45,5%	
Старший школьный	15 чел.	13 / 86,7%	2 / 13,3%	
Всего	67 чел.	51 / 76,1%	16 / 23,9%	
		P _{дошкольный-младший школьный} < 0,05**		

Примечание. * – достоверность различий (критерий хи-квадрат Пирсона); ** – достоверность различий (z-test)

В возрастном аспекте наблюдалась достоверная разница частоты выявления ДНК ВЭБ (в количестве < 2,7 lg) между группой дошкольного и младшего школьного возраста (20 человек – 76,9% и 6 человек – 54,6% соответственно), $p < 0,05$.

Между группами с разной вирусной нагрузкой была выявлена достоверная разница в группе школьного возраста в обнаружении уровня виремии: у 20 человек (76,9%) ВЭБ выделен в количестве < 2,7 lg, и только у 6 человек (23,0%) в количестве > 2,7 lg ($p < 0,05$). Между остальными группами не было достоверной разницы в уровне виремии (менее или более 2,7 lg), таким образом, целесообразно применение качественных (как качественных, так и количественной) методики. Во всех группах (кроме группы младшего школьного возраста имеется тенденция к более частому выделению вируса в количестве менее 2,7 lg). В любом возрасте любое обнаружение копий вируса, независимо от концентрации, имеет диагностическое значение. Более подробное распределение вирусной нагрузки по возрастам в зависимости от этиологии и фазы инфекционного процесса представлено в Таблице 4.2.2.

Таблица 4.2.2 – Распределение уровня вирусной нагрузки ВЭБ типа внутри этиологических групп по возрастным группам

Этиологическая группа	Возрастная группа	Результат анализа	
		< 2,7 lg	> 2,7 lg
		Чел / %	Чел / %
Группа 1	Грудной	0 / 0,0%	0 / 0,0%
	Ранний	3 / 23,0%	1 / 16,7%
	Дошкольный	5 / 38,5%	1 / 16,7%
	Младший школьный	3 / 23,0%	2 / 33,3%
	Старший школьный	2 / 15,4%	2 / 33,3%
Всего положительно		13 / 100,0%	6 / 100,0%
Группа 2	Грудной	0 / 0,0%	0 / 0,0%
	Ранний	1 / 8,3%	0 / 0,0%
	Дошкольный	4 / 33,3%	0 / 0,0%
	Младший школьный	2 / 16,7%	0 / 0,0%
	Старший школьный	5 / 41,7%	0 / 0,0%
Всего положительно		12 / 100,0%	0 человек
Группа 4	Грудной	0 / 0,0%	1 / 16,7%
	Ранний	6 / 31,6%	3 / 50%
	Дошкольный	7 / 36,8%	2 / 33,3%
	Младший школьный	1 / 5,3%	0 / 0,0%
	Старший школьный	5 / 26,3%	0 / 0,0%
Всего положительно		19 / 100,0%	6 / 100,0%
Группа 5	Грудной	0 / 0,0%	0 / 0,0%
	Ранний	2 / 28,6%	1 / 25,0%
	Дошкольный	4 / 57,1%	2 / 50,0%
	Младший школьный	0 / 0,0%	1 / 25,0%
	Старший школьный	1 / 14,3%	0 / 0,0%
Всего положительно		7 / 100%	4 / 100%
	Всего	51 человек	16 человек
<i>Примечание: значимость $p > 0,05$</i>			

В Группе 2 не отмечалось ни одного человека с вирусной нагрузкой более 2,7 lg. В целом, во всех этиологических группах уровень вирусной нагрузки в большинстве случаев был в пределах менее 2,7 lg (51 человек – 76,1%), и только у 16 человек (23,9%) нагрузка превышала 2,7 lg ($p < 0,05$, z-тест).

Поскольку частота выявления ДНК ЦМВ была крайне низкой, выявить закономерности распределения уровня вирусной нагрузки у детей не представлялось возможным. В Группе 3 у одного человека (грудной возраст) вирусная нагрузка выявлена в количестве более 2,7 lg. В группе 4 не было ни одного ребенка, у которого подтвердилась бы ЦМВ-инфекция методом ПЦР. В группе 5 у од-

ного ребенка (также грудного возраста) методом ПЦР обнаруживалась вирусная нагрузка на уровне менее 2,7 lg.

ВГЧ 6 широко представлен, как этиологический агент ИМ у детей разного возраста. Анализ распределения вирусной нагрузки ВГЧ 6 в разных возрастных группах представлен в таблице 4.2.3.

Таблица 4.2.3 – Распределение уровня вирусной нагрузки ВГЧ 6 среди детей разных возрастных групп

Возрастная группа	N Чел / %	Результат анализа	
		< 2,7 lg Чел / %	> 2,7 lg Чел / %
Грудной	6 / 100,0%	5 / 83,3%	1 / 16,7%
Ранний	15 / 100,0%	15 / 100,0%	0 / 0,0%
Дошкольный	20 / 100,0%	20 / 100,0%	0 / 0,0%
Младший школьный	4 / 100,0%	4 / 100,0%	0 / 0,0%
Старший школьный	8 / 100,0%	7 / 87,5%	1 / 12,5%
Всего	53 / 100,0%	51 / 96,3%	2 / 3,7%
		$P_{\text{грудной-ранний}} < 0,05^{**}$ $P_{\text{грудной-дошкольный}} < 0,05^{**}$ $P_{\text{дошкольный-старший школьный}} < 0,05^{**}$	
<i>Примечание.</i> * – достоверность различий (критерий хи-квадрат Пирсона) > 0,05; ** – достоверность различий (z-test)			

Примечательно, что среди детей, у которых не была выявлена ДНК ВГЧ 6 не оказалось ни одного ребенка грудного возраста. Также наблюдалась достоверная разница частоты выявления ДНК ВГЧ 6 (в количестве < 2,7 lg) между группами грудного и раннего возраста (5 детей – 9,8% и 15 детей – 29,4% соответственно), между группой детей грудного и дошкольного возраста (5 детей – 9,8% и 20 детей 39,2% соответственно), а также между дошкольниками и старшими школьниками (20 детей – 39,2% и 7 детей – 13,7% соответственно), $p < 0,05$.

Между группами с разной вирусной нагрузкой не было достоверной разницы, однако во всех возрастных группах у детей с ВГЧ 6, также как и при выявлении ВЭБ имеется тенденция к выделению генома ВГЧ 6 в количестве < 2,7 lg. Таким образом, любое обнаружение вирусной ДНК при наличии клинических проявлений инфекции диагностически значимо.

ВГЧ 6 в структуре ИМ может быть представлен, как моно-варианте, так и в составе смешанной инфекции (Таблица 4.2.4).

Таблица 4.2.4 – Возрастное распределение вирусной нагрузки ВГЧ 6 в этиологических группах

Этиологическая группа	Возрастная группа	Концентрация ДНК ВГЧ 6	
		< 2,7 lg	> 2,7 lg
		Чел / %	Чел / %
Группа 3	Грудной	0 / 0,0%	1 / 100,0%
	Ранний	3 / 20,00%	0 / 0,0%
	Дошкольный	7 / 46,7%	0 / 0,0%
	Младший школьный	1 / 6,7%	0 / 0,0%
	Старший школьный	4 / 26,7%	0 / 0,0%
Всего человек:		15 / 100,0%	1 / 100,0%
Группа 4	Грудной	0 / 0,0%	0 / 0,0%
	Ранний	4 / 36,4%	0 / 0,0%
	Дошкольный	5 / 45,5%	0 / 0,0%
	Младший школьный	1 / 9,1%	0 / 0,0%
	Старший школьный	1 / 9,1%	0 / 0,0%
Всего человек:		11 / 100,0%	0 / 100,0%
Группа 5	Грудной	4 / 16,7%	0 / 0,0%
	Ранний	8 / 33,3%	0 / 0,0%
	Дошкольный	8 / 33,3%	0 / 0,0%
	Младший школьный	2 / 8,3%	0 / 0,0%
	Старший школьный	2 / 8,3%	1 / 100%
Всего человек:		24 / 100,0%	1 / 100,0%

Во всех возрастных группах количество копий ВГЧ 6 было в диапазоне до 2,7 lg (кроме пациента грудного возраста в Группе 3 со смешанной герпесвирусной инфекцией (первичная ВЭБ, первичная ЦМВ, ВГЧ 6 инфекция) с вирусной нагрузкой более 2,7 lg и одного человека старшего школьного возраста в Группе 6 с моно-ВГЧ 6 инфекцией, у которого отмечалась высокая вирусная нагрузка (до 89 000 копий/10⁵ клеток – 4,95 lg).

Поскольку наиболее частыми возбудителями ИМ являются ВЭБ и ВГЧ 6, нами была проанализирована связь между выявлением ДНК этих герпесвирусов методом ПЦР (Таблица 4.2.5).

Анализ с применением критерия хи-квадрат Пирсона показал, достоверная разница при оценке наличия/отсутствия вирусной нагрузки появляется лишь в

комплексной анализе обоих герпесвирусов, что свидетельствует о том, что частоты выявления ДНК ВЭБ и ДНК ВГЧ 6 методом ПЦР не являются взаимно независимыми ($p < 0,001$).

Таблица 4.2.5 – Анализ частоты выявления ДНК вируса Эпштейна-Барр и ДНК вируса герпеса человека 6 методом ПЦР

Концентрация вирусной ДНК		ВЭБ						Значение p
		< 2,7 lg		> 2,7 lg		отрицательно		
		n	%	n	%	n	%	
ВГЧ 6	< 2,7 lg	16	32,0%	4	25,0%	30	73,2%	< 0,001*
	> 2,7 lg	0	0,0%	1	6,3%	1	2,4%	
	Отрицательно	35	70,0%	11	68,8%	9	22,0%	
<i>Примечание.</i> * – критерий хи-квадрат Пирсона								

Анализ поставленной нами нулевой гипотезы об отсутствии влияния вирусов на детекцию в мононуклеарах периферической крови с применением критерия хи-квадрат Пирсона ее опроверг и показал, что частоты выявления ДНК ВЭБ и ДНК ВГЧ 6 методом ПЦР не являются взаимно независимыми ($p < 0,001$). Выявление одного из вирусов уменьшает шанс выявить другой вирус, что также подтверждено анализом отношения шансов – ОШ = 0,133; 95%-й ДИ от 0,0537 до 0,3273, $p < 0,0001$.

4.3. Совместное применение методов ИФА и ПЦР. Анализ совпадения и несовпадения результатов

Для выявления причин несовпадения двух верифицирующих возбудитель методов нами проведен анализ в этиологических группах. Совпадающие результаты по данным ИФА и ПЦР не учитывались (Таблица 4.3.1).

В нашем исследовании мы выявили, что наибольший процент расхождений результатов верификации возбудителей, полученных двумя методами, обнаруживается при выявлении ЦМВ: в Группе 3 при присутствии маркеров первичной ЦМВ инфекции (ИФА) в 7 случаях из 8 результат (87,5%) не совпадает с результатами ПЦР. Аналогичная картина встречается в этой же группе у детей с реактивированной ЦМВ инфекцией (ДНК ЦМВ не выявлена методом ПЦР у 6 человек (100%) при профиле серологических маркеров, соответствующих реактивирован-

ной инфекции. В Группе 4 у детей с первичной (1 человек) и реактивированной (1 человек) ЦМВ инфекцией (по данным ИФА) также нет совпадения с результатами ПЦР в 100% случаев. В Группе 5 из 2 человек с реактивированной ЦМВ инфекцией (ИФА) ДНК ЦМВ методом ПЦР выявлена только у одного человека (50%).

Таблица 4.3.1 – Распределение случаев несовпадения результатов анализа методами ИФА и ПЦР

№ группы	Этиологический агент и фаза инфекции	Количество несовпадений	Отрицательный результат в методе ИФА	Отрицательный результат в методе ПЦР
		Чел. / %	Чел. / %	Чел. / %
1	ВЭБ первичная (n = 29)	9 / 31,0%	4 / 13,8%	5 / 17,2%
2	ВЭБ реактивированная (n = 16)	11 / 68,8%	9 / 56,3%	2 / 12,5%
3	ВЭБ первичная (n = 25)	7 / 28,0%	2 / 8,0%	5 / 20,00%
	ЦМВ первичная (n = 8)	7 / 87,50%	0 / 0,0%	7 / 87,5%
	ЦМВ реактивация (n = 6)	6 / 100,0%	0 / 0,0%	6 / 100,0%
4	ВЭБ реактивированная (n = 12)	7 / 58,33%	4 / 33,33%	3 / 25,0%
	ЦМВ первичная (n = 1)	1 / 100,0%	0 / 0,0%	1 / 100,0%
	ЦМВ реактивированная (n = 1)	1 / 100,0%	0 / 0,0%	1 / 100,0%
5	ЦМВ реактивация (n = 2)	1 / 50,0%	0 / 0,0%	1 / 50,0%

Также высокий процент расхождений результатов отмечается в группах с реактивированной ВЭБ инфекцией (Группа 2 и Группа 4). В Группе 2 у 11 человек (68,8%) результаты ИФА и ПЦР не совпали: у 9 детей (56,3%) не было маркеров активной ВЭБ инфекции при наличии анamnестических титров (ИФА) и параллельного обнаружения вирусной нагрузки (ПЦР), а у 2 детей (12,5%) при наличии профиля серологических маркеров реактивированной инфекции методом ПЦР ДНК ВЭБ не выявлена. В Группе 4 у 7 человек (58,3%) также отмечается несовпадение результатов примерно в равном распределении: у 4 человек (33,33%) по данным ИФА нет маркеров реактивированной ВЭБ инфекции, у 3 человек (25%) нет вирусной нагрузки по данным ПЦР.

В таблице 4.3.2 нами показано, что применение только одного из методов может повлечь за собой недовыявление лабораторных маркеров, тогда как сочетанное применение методов, направленных на разные мишени (в нашем исследо-

вании – ИФА и ПЦР), позволяет с наименьшей погрешностью обнаружить вероятного возбудителя ИМ.

Таблица 4.3.2 – Сравнительный анализ совместного и отдельного использования вирусологических методов диагностики инфекционного мононуклеоза ВЭБ этиологии

Лабораторный метод/результат	ПЦР		P
	положительно	отрицательно	
ИФА			
Первичная	38 / 56,7%	10 / 25,0%	0,002
Реактивированная	10 / 14,9%	5 / 12,5%	
Отсутствие ВЭБ-инфекции	19 / 28,4%	25 / 62,5%	
<i>Примечание:</i> p – уровень значимости различий между группами (критерий Хи-квадрат)			

При совместном применении двух методов (ИФА и ПЦР) для верификации ВЭБ оба метода показали положительный результат в 71,6% случаев (48 образцов), только в одном из методов положительный результат получен в 34 образцах: 19 случаев (28,4%) положительно в ПЦР при отсутствии маркеров, определяемых методом ИФА и 15 случаев (27,5%) – отсутствие вирусной ДНК при положительном результате в тесте ИФА.

Таблица 4.3.3 – Сравнительный анализ совместного и отдельного использования вирусологических методов диагностики инфекционного мононуклеоза ЦМВ этиологии

Лабораторный метод/результат	ПЦР		P	
	положительно	отрицательно		
ИФА-маркеры активной ЦМВ-инфекции*	положительно	2 (10,0%)	18 (90,0%)	p > 0,05**
	отрицательно	0 (0,0%)	87 (100,0%)	
<i>Примечание:</i> * – расшифровка этиологии проводилась при совместном применении тестов (ИФА + ПЦР); ** – точный критерий Фишера				

При верификации вируса цитомегалии метод ПЦР показал более низкую применимость, поскольку маркеры активной фазы инфекции в большинстве случаев были обнаружены методом ИФА (20 случаев), из которых в 2 так же была выявлена вирусная ДНК методом ПЦР (9,1%), а у 39 из них (81,8%) вирус в крови не выделялся. Однако применение метода ПЦР совместно с методом ИФА позво-

ляет исключать диагностические ошибки в случае сомнительного серологического анализа.

Таблица 4.3.4 – Зависимость уровня вирусной нагрузки ВЭБ от результатов его идентификации методом ИФА

	<i>ИФА ВЭБ выявлен: ВЭБ первичная/реактивация</i>	<i>ИФА ВЭБ не выявлен</i>	<i>ВСЕГО</i>	<i>p</i>
>2,7 lg	15 (31,3%)	1 (5,3%)	16	< 0,05*
< 2,7 lg	33 (68,8%)	18 (94,7%)	51	
Всего	48	19	67	
<i>Примечание: * – точный критерий Фишера</i>				

При анализе вирусной нагрузки было показано, что при концентрации ДНК ВЭБ менее 2,7 lg вероятность выявить ВЭБ с помощью ИФА была значимо ниже, что обуславливает необходимость применения обоих методов для верификации вируса (ОР 1,4489; 95% ДИ от 1,1409 до 1,8399, $p = 0,0024$).

Нами был проведен сравнительный анализ эффективности отдельного применения методов ИФА и ПЦР для каждого из вирусов: ВЭБ и ЦМВ по группам (Таблица 4.3.5).

Таблица 4.3.5 – Анализ совпадения положительных результатов ИФА и ПЦР по группам при отдельной расшифровке методов

<i>№ группы</i>	<i>Вирус</i>	<i>ИФА</i>	<i>ПЦР</i>		<i>P</i>
			положительно	отрицательно	
Группа 1	ВЭБ (n = 29)	положительно	20 / 69,0 %	5 / 17,2%	> 0,05
		отрицательно	4 / 13,8%	0 / 0,0%	
Группа 2	ВЭБ (n = 16)	положительно	5 / 31,3%	2 / 12,5%	> 0,05
		отрицательно	9 / 56,3%	0 / 0,0%	
Группа 3	ВЭБ (n = 25)	положительно	18 / 72,0%	5 / 20,0%	> 0,05
		отрицательно	2 / 8,0%	0 / 0,0%	
Группа 4	ВЭБ (n = 12)	положительно	5 / 41,7%	3 / 25,0%	> 0,05
		отрицательно	4 / 33,3%	0 / 0,0%	
	ЦМВ (n = 4)	положительно	0 / 0,0%	4 / 100,0%	–
Группа 5	ЦМВ (n = 2)	положительно	1 / 50,0%	1 / 50,0%	–
<i>Примечание: p – уровень значимости различий между группами (Точный критерий Фишера)</i>					

В Группе 4 при верификации ЦМВ отмечалось полное несовпадение результатов ИФА и ПЦР (ни у одного пациента с реактивацией ЦМВ по данным

ИФА не было вирусемии по данным ПЦР). В Группе 3 только у одного из пациентов (5,3%) с активной ЦМВ инфекцией (ИФА) в крови обнаруживалась вирусная нагрузка по данным ПЦР.

Для выяснения корреляции уровня вирусемии и профиля серологических маркеров герпесвирусов нами был проанализирован уровень вирусной нагрузки у пациентов, положительных по ИФА (Таблица 4.3.6).

Таблица 4.3.6 – Сравнительный анализ вирусной нагрузки у пациентов с положительным анализом на герпесвирусы методом ИФА вирусом (при совместной расшифровке методов)

№ группы	Этиология и фаза инфекционного агента (подтверждено ИФА)	Уровень вирусной нагрузки	
		< 2,7 lg	>2,7 lg
Группа 1	ВЭБ первичная (n = 25)	12 / 48,0%	8 / 32,0%
Группа 2	ВЭБ реактивированная (n = 7)	4 / 57,1%	1 / 14,3%
Группа 3	ВЭБ первичная (n = 23)	14 / 60,9%	4 / 17,4%
	ЦМВ первичная (n = 8)	0 (0,0%)	1 / 12,5%
	ЦМВ реактивация (n = 6)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Группа 4	ВЭБ реактивированная (n = 8)	3 / 37,5%	2 / 25,0%
	ЦМВ первичная (n = 1)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	ЦМВ реактивированная (n = 1)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Группа 5	ЦМВ реактивированная (n = 2)	1 / 50,0%	0 (0,0%)

В Группе 1 при совместном использовании методов ИФА и ПЦР у большей части пациентов – 12 человек (48,0%) – в крови обнаруживается менее 2,7 lg вирусной ДНК, а у 8 человек (32,0%) более высокая концентрация более 2,7 lg. У детей Группы 2, у которых отмечалась реактивированная ВЭБ инфекция, возбудитель был выявлен обоими методами (7 человек), отмечался только один результат ПЦР с количеством копий вируса более 2,7 lg. В Группе 3 у детей с реактивированной ВЭБ инфекцией в большем числе случаев – у 14 (60,9%) в крови обнаруживалось менее 2,7 lg ДНК ВЭБ, тогда как концентрация более 2,7 lg только у 4 детей (17,4%).

При верификации ЦМВ у детей из Группы 3 из 8 человек с первичной ЦМВ-инфекцией вирус в крови выявлен только у 1 пациента (12,5%), причем вирусная нагрузка методом ПЦР определялась в диапазоне более 2,7 lg. Из 6 детей с реактивацией ЦМВ (ИФА) не было ни одного результата ПЦР, выявившего вирусемиию.

В Группе 4 из 8 детей с реактивированной ВЭБ инфекцией (по данным ИФА) вирусная нагрузка отмечается у 5 человек, из них у 3 детей (37,5%) вiremия отмечалась в диапазоне менее 2,7 lg вирусной ДНК, а у 2 человек (25,0%) – более 2,7 lg вирусной ДНК. В этой же группе первичная и реактивированная ЦМВ-инфекция была выделена только методом ИФА, без обнаружения вирусного генома.

В Группе 5 реактивированная ЦМВ инфекция методом ИФА выявлена у 2 человек, у одного из них наблюдалась вiremия в количестве менее 2,7 lg вирусной ДНК.

Для верификации этиологического агента могут использоваться разные методы лабораторной диагностики. В зависимости молекулярной мишени, на которой основан метод, фазы инфекции и времени от начала инфекции, тот или иной метод может быть более информативным. Тем не менее, применение разных методов даёт наиболее полную диагностическую информацию. Однако зачастую в рутинной практике используется только один из методов, что может приводить к диагностическим ошибкам.

Глава 5. КЛИНИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ВАРИАНТОВ ИММУНОПАТОГЕНЕЗА ПРИ ИНФЕКЦИОННОМ МОНОНУКЛЕОЗЕ ПРИ ОЦЕНКЕ ИММУНИТЕТА МЕТОДОМ КЛЕТОЧНОГО БИОЧИПА

5.1. Анализ отклонений в иммунной системе при инфекционном мононуклеозе

С помощью клеточного биочипа можно анализировать клеточный состав периферической крови сразу в двух аспектах: выявлять их кластер дифференцировки – cluster of differentiation (CD), а также учитывать морфологию клеток. При анализе результатов исследования иммунного статуса детей с инфекционным мононуклеозом от 1 года до 7 лет установлены наиболее значимые отклонения при первичной моно-ВЭБ этиологии и представлены были повышением доли CD8+ клеток, HLA-клеток, доли CD8+ клеток с морфологией атипичного мононуклеара от всех лимфоцитов, и доли атипичных мононуклеаров от всех CD8+-клеток. Установленные изменения свидетельствуют о выраженной активации противовирусного ответа при первичной встрече с вирусом Эпштейна – Барр (1 и 3 группы) по сравнению с характером иммунологических реакций при реактивации ВЭБ и при других герпесвирусных возбудителях ИМ. Аналогичные изменения иммунного статуса установлены в исследуемых группах детей в возрасте старше 7 лет, что позволило проводить дальнейший анализ в целом в группах сравнения, различающихся по этиологии ИМ. Морфология атипичного мононуклеара, визуализируемая методом клеточного биочипа, представлена на Рисунке 5.1.1.

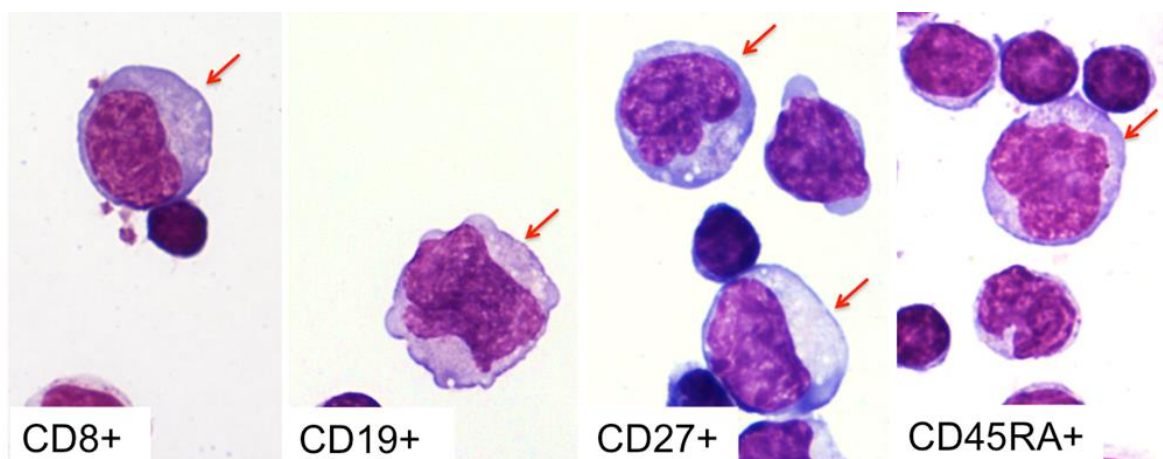


Рисунок 5.1.1 – Вид атипичных мононуклеаров, положительных по разным дифференцировочным кластерам

Нами установлено, что клетки с морфологией атипичных мононуклеаров в подавляющем большинстве положительно по CD8+, то есть относятся к цитотоксическим Т-лимфоцитам.

Особенности клеточного состава суспензии мононуклеаров периферической крови в изучаемых группах представлены в Таблице 5.1.1.

Таблица 5.1.1 – Показатели клеточного иммунитета детей с инфекционным мононуклеозом в исследуемых группах (метод клеточного биочипа)

Показатель	Результат				
	Группа 1, n = 29	Группа 2, n = 16	Группа 3, n = 25	Группа 4, n = 12	Группа 5, n = 25
Доля CD4+, %	n = 26 / 21,8±2,50%	n = 12 / 28,1±3,77%	n = 25 / 26,4±2,64%	n = 11 / 29,1±4,38%	n = 19 / 30,9±2,79%
Доля CD8+, %	n = 26 / 42,0±4,29%***	n = 12 / 21,7±3,07%*	n = 25 / 33,5±3,94%	n = 11 / 25,5±3,85%	n = 19 / 18,9±1,50%**
<i>Примечание.</i> * – достоверность различий в группе 1 и группе 2, p < 0,05; ** – достоверность различий в группе 1 и группе 5, p < 0,05					
Доля CD19+, %	n = 26 / 13,1±1,59%*	n = 12 / 16,9±2,17%	n = 25 / 12,5±1,54%**	n = 11 / 21,9±3,11%***	n = 19 / 18,8±1,81%
<i>Примечание.</i> * – достоверность различий в группе 1 и группе 3, p < 0,05; ** – достоверность различий в группе 1 и группе 4, p < 0,05					
Доля HLA-DR+, %	n = 26 / 63,7±5,71%***	n = 12 / 31,8±3,65%*	n = 23 / 47,3±4,28%	n = 11 / 37,3±5,65%**	n = 8 / 34,0±2,96%***
<i>Примечание.</i> * – достоверность различий в группе 1 и группе 2, p < 0,05; ** – достоверность различий в группе 1 и группе 4, p < 0,05; *** – достоверность различий в группе 1 и группе 5, p < 0,05					
Доля CD8+ AM от CD45RA+, %	n = 26 / 15,3±2,51%***	n = 10 / 2,2±0,55%*	n = 24 / 11,9±2,81%	n = 8 / 3,3±1,08%	n = 16 / 2,8±0,55%**
<i>Примечание.</i> * – достоверность различий в группе 1 и группе 2, p < 0,05; ** – достоверность различий в группе 1 и группе 5, p < 0,05					
Доля AM от CD8+, %	n = 26 / 32,5±4,05%*	n = 10 / 9,1±1,21%*	n = 24 / 30,6±3,84%**	n = 9 / 15,6±3,68%	n = 13 / 11,4±1,74%***
<i>Примечание.</i> * – достоверность различий в группе 1 и группе 2, в группе 1 и группе 5 p < 0,05; ** – достоверность различий в группе 3 и группе 2, в группе 3 и группе 5, p < 0,05;					
CD4/CD8	n = 26 / 0,8±0,15*	n = 12 / 1,4±0,16	n = 25 / 1,0±0,14**	n = 11 / 1,5±0,14	n = 19 / 1,7±0,17***
<i>Примечание.</i> * – достоверность различий в группе 1 и группе 3, p < 0,05; ** – достоверность различий в группе 1 и группе 5, p < 0,05					

При анализе данных нами было обнаружено, что Группа 1 достоверно отличается от других групп по следующим показателям нескольким показателям. Среднее содержание CD8-клеток (т.е. доля всех клеток, связавшихся с моноклональными мышиными антителами к CD8+ среди всех клеток, помещенных на биочип) в Группе 1 (42,0±4,29%) было достоверно больше, чем в Группе 2 и Группе 5 (21,7±3,07% и

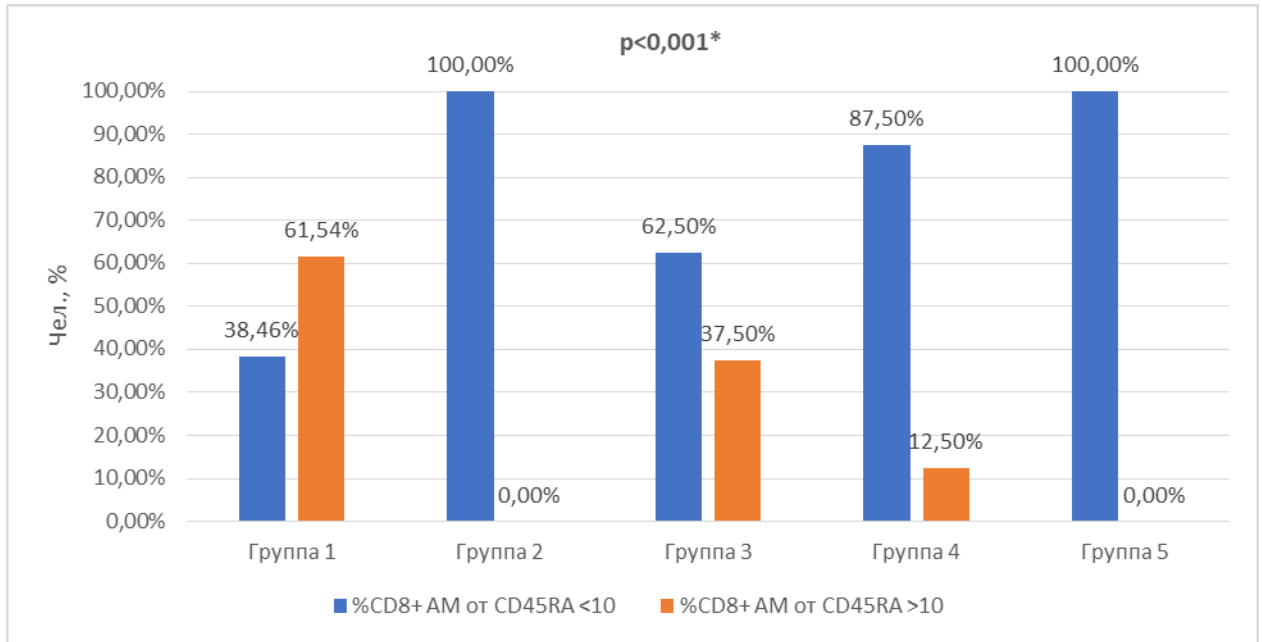
18,92±1,50% соответственно), $p < 0,05$; высокий средний уровень HLA (63,7±5,71%) по сравнению с Группой 2 (31,9±3,65%), Группой 4 (37,3±5,65%), Группой 5 (34,0±2,96%), $p < 0,05$. Интерес представляет доля клеток от всех лимфоцитов с морфологией атипичных мононуклеаров, связавшихся моноклональными антителами к CD8+ (%CD8+ АМ от CD45RA). Установлены достоверные различия среднего уровня CD8+АМ от CD45RA в Группе 1 (15,3±2,51%) от Группы 2 (2,2±0,55%) и Группы 5 (2,8±0,55%), $p < 0,05$. Также имеются достоверные различия в доле атипичных мононуклеаров с характерной морфологией, среди тех клеток, кто связался с моноклональными мышиными антителами к CD8+ (%АМ от CD8). Наибольшее число этих клеток выявлен в группах с первичной ВЭБ инфекцией – Группы 1 и 3 (32,5±4,05 и 30,6±3,84) и значимо отличалось от числа клеток в Группе 2 (9,1±1,21%) и Группе 5 (11,4±1,74%), $p < 0,05$. Для Группы 4 характерным является повышение среднего уровня CD19-клеток (21,9±3,11%) относительно Группы 1 (13,1±1,59) и Группы 3 (12,5±1,54%), $p < 0,05$.

Нами было обнаружено, что между группами имеется достоверная разница в значении иммунорегуляторного индекса (ИРИ). В Группе 5 он имел достоверно большее значение (1,7±0,17%), чем в группах, представленных первичной ВЭБ (в моно-варианте и при сочетании с другими герпесвирусами). В Группе 1 его значение составило 0,881±0,15%, в группе 3 – 1,0±0,14%, $p < 0,05$. Снижение показателя ИРИ ниже нормативного (норма для здоровых детей Московского региона 1,0–1,6) может служить дополнительным диагностическим критерием в пользу первичной ВЭБ-этиологии инфекционного мононуклеоза.

Доля CD4-клеток значимо не различалась во всех группах.

Различия в доле различных подгрупп иммунных клеток составили более чем в 2 раза для доли CD8+ и HLA-DR+ и от 3 до 7 раз при сравнении по группам по доле атипичных мононуклеаров от всех CD8+ клеток в группах 1 и 3, что позволяет применить метод клеточного биочипа как дополнительный при клинической интерпретации этиологии ИМ в пользу первичной ВЭБ моно- или комбинированной с другими герпесвирусами этиологии заболевания, а также реактивированной ВЭБ-инфекции и реактивированной ЦМВ-инфекций в комбинации с ВГЧ 6, ха-

рактирующихся низким уровнем HLA-DR+-клеток и доли (%) атипичных мононуклеаров от CD8+. Учитывая тот факт, что согласно отечественной классификации инфекционного мононуклеоза (Нисевич Н. И., Учайкин В. Ф.) для диагностики важным лабораторным критерием является обнаружение АМ в концентрации более 10% в периферической крови, мы провели анализ диагностической значимости метода клеточного биочипа в исследуемых группах (Рисунок 5.1.2).



Примечание: * – критерий хи-квадрат Пирсона

Рисунок 5.1.2 – Процент атипичных мононуклеаров по данным клеточного биочипа (CD8+ АМ от CD45RA) по группам

При сопоставлении двух методов выявления АМ различия также были значимыми (Рисунок 5.1.2). Наиболее показательными эти различия установлены в группе детей с долей клеток от всех лимфоцитов с морфологией атипичных мононуклеаров, связавшихся моноклональными антителами к CD8+ (%CD8+ АМ от CD45RA) < 10%, обнаруженных методом клеточного биочипа. В большинстве случаев отмечалось отсутствие атипичных мононуклеаров в периферической крови, определяемых в рутинном клиническом анализе, в разгар заболевания – в группе 1 – 72,7% пациентов, в группе 2 – 86,7%, в группе 3 – 61,5%, в группе 4 – 100% пациентов и в группе 5 – 94,4%. Это позволяет трактовать результаты метода клеточного биочипа как более чувствительные по отношению к данному параметру, особенно у пациентов с реактивированными герпесвирусами в этиологии ИМ.

Дальнейшие сопоставления нами проводились в этиологических группах ИМ, представленного первичной моно-ВЭБ инфекцией и другими вариантами герпесвирусных инфекций.

Таблица 5.1.2 – Показатели клеточного состава детей с инфекционным мононуклеозом первичной моно-ВЭБ этиологией и с другими вариантами инфекционного мононуклеоза

Показатель	Результат		p
	ИМ, обусловленный первичной ВЭБ (Группа 1, Группа 3)	ИМ, обусловленный другими вариантами (Группы 2, 4, 5)	
Доля CD4, %	n = 51 / 24,9±1,83%	n = 42 / 29,6±1,97%	< 0,05
Доля CD8, %	n = 51 / 37,8±2,95%	n = 42 / 21,4±1,51%	< 0,05
CD4/CD8	n = 51 / 0,9±0,10	n = 42 / 1,6±0,10	< 0,05
Доля CD19, %	n = 51 / 12,8±1,10%	n = 42 / 19,7±1,36%	< 0,05
Доля CD38, %	n = 36 / 51,2±4,28%	n = 34 / 40,1±4,35%	< 0,05
Доля HLA, %	n = 49 / 56,0±3,79%	n = 41 / 34,21±2,23%	< 0,05
Доля CD27, %	n = 9 / 72,2±6,30%	n = 3 / 56,2±15,19%	> 0,05
Доля CD28, %	n = 9 / 9,7±2,92%	n = 2 / 20,8±15,2%	> 0,05
Доля CD8+ AM от CD45RA, %	n = 50 / 13,7±1,88%	n = 34 / 2,7±0,39%	< 0,05
Доля AM от CD8, %	n = 50 / 31,6±2,77%	n = 32 / 11,9±1,34%	< 0,05
Доля AM от CD27, %	n = 9 / 29,4±6,98%	n = 3 / 21,0±7,77%	> 0,05
Доля AM от CD28, %	n = 9 / 6,9±1,99%	n = 2 / 7,5±4,50%	> 0,05
Доля CD27 + AM от CD45RA, %	n = 9 / 21,0±4,23%	n = 2 / 9,8±4,3%	> 0,05
Доля CD28 + AM от CD45RA, %	n = 9 / 1,0±0,37%	n = 2 / 2,2±2,08%	> 0,05
Доля CD19 + AM, %	n = 48 / 8,9±1,15%	n = 7 / 12,6±1,51%	> 0,05
Доля CD19 + AM 45RA, %	n = 47 / 1,2±0,23%	n = 6 / 2,7±0,18%	< 0,05

У пациентов с ИМ, вызванным первичной ВЭБ инфекцией, достоверно ниже средняя доля CD4-клеток (24,9±1,83%) и значение ИРИ менее 1,2 (средний уровень 0,9±0,10) по сравнению с группой ИМ, представленной другими вариантами (29,6±1,97% и 1,6±0,10 соответственно), t-критерий Стьюдента 2,06 и 4,75, p = 0,042 и p < 0,00001 соответственно. Также отмечается снижение средней доли CD19 клеток (12,8±1,10%) и доли CD19+ атипичных мононуклеаров от всех лим-

фоцитов ($1,2 \pm 0,23\%$) в отличие от группы ИМ, не связанной с первичной ВЭБ-инфекцией ($19,7 \pm 1,36\%$ и $2,7 \pm 0,18\%$ соответственно), t-критерий Стьюдента 3,68 и 2,07, $p = 0,00039$ и $p = 0,04$ соответственно. Вероятно, данное отклонение в иммунном статусе детей с ВЭБ-этиологией ИМ свидетельствует о цитопатическом действии как самого возбудителя, тропного к В-лимфоцитам, так и высоком противовирусном потенциале цитотоксических клеток CD8+ и AM от CD8+, направленном на клетки инфицированные CD19+ лимфоциты, при этой инфекции. Подтверждением данной гипотезы могут служить следующие установленные нами отклонения в клеточном звене иммунитета пациентов с ИМ, обусловленным первичной ВЭБ-инфекцией – доля CD8+ клеток достоверно выше – $37,8 \pm 2,95\%$ против $21,4 \pm 1,51\%$ (t-критерий Стьюдента 4,65, $p = 0,00001$); также выше доля CD38+ клеток – $51,2 \pm 4,28\%$ против $40,1 \pm 4,35\%$ (t-критерий Стьюдента 1,83, $p = 0,07$); для HLA-DR+ клеток – $56,0 \pm 3,79\%$ против $34,21 \pm 2,23\%$ (t-критерий Стьюдента 4,72, $p < 0,00001$); доля CD8+ клеток с морфологией атипичных мононуклеаров от всех лимфоцитов – $13,7 \pm 1,88\%$ против $2,7 \pm 0,39\%$ (t-критерий Стьюдента 4,74, $p < 0,00001$); доля клеток с морфологией AM среди всех CD8+ клеток, $31,6 \pm 2,77\%$ против $11,9 \pm 1,34\%$ (t-критерий Стьюдента 5,42, $p = 0,0000006$).

Таким образом, метод клеточного биочипа может применяться как дополнительный при диагностике этиологии ИМ, ассоциированного с первичной ВЭБ-инфекцией в случаях затруднений интерпретации других лабораторных методов (ПЦР и ИФА) и с целью углубленной оценки клеточного иммунного ответа у пациентов с отсутствием AM в общем анализе крови при ИМ любой этиологии.

5.2. Анализ прогностических возможностей клеточного биочипа

В главе 3 мы нами были выявлены риски неблагоприятного исхода ИМ (с помощью отношения рисков и отношения шансов) в когорте пациентов с первичной ВЭБ инфекцией (в составе моноинфекции) по сравнению с другими этиологическими вариантами заболевания. Нами проведен анализ прогностической значимости оценки иммунного ответа методом клеточного биочипа в отношении неблагоприятного исхода ИМ (Таблица 5.2.1).

Таблица 5.2.1 – Результаты статистического ROC-анализа показателя иммунорегуляторного индекса по данным клеточного биочипа

<i>CD4+/CD8+</i>	<i>p, критерий Манна – Уитни</i>	<i>AUC*, ROC-анализ</i>	<i>Оптимальный порог отсечения</i>
Первичная ВЭБ/реактивированная ВЭБ	0,00000008	0,81	1,1
Первичная ВЭБ инфекция / другие этиологические варианты	5E-11	0,72	1,1
Клиническое выздоровление/хроническое течение первичной ВЭБ инфекции	0,02	0,81	1,2
<i>Примечание. AUC* – площадь под ROC-кривой</i>			

Доказано, что при инфекционном мононуклеозе, обусловленном первичной ВЭБ-инфекцией иммунорегуляторный индекс $< 1,1$, тогда как при инфекционном мононуклеозе, вызванным другими вариантами $CD4+/CD8+ > 1,1$ (чувствительность и специфичность 78%, $p = 0,00000008$).

Доказано, что для первичной ВЭБ-инфекции с исходом в клиническое выздоровление характерен иммунорегуляторный индекс $< 1,2$ (чувствительность этого критерия 17%, специфичность – 77%, $p = 0,02$).

Результаты статистического ROC-анализа показателя доли $CD8+$ AM $CD45RA$ по данным клеточного биочипа для групп пациентов со значительным различием по критерию Манна – Уитни (Таблица 5.2.2).

Таблица 5.2.2 – Результаты статистического ROC-анализа показателя доли $CD8+$ AM $CD45RA$ по данным клеточного биочипа

<i>Доля CD8+ AM CD45RA</i>	<i>p, критерий Манна – Уитни</i>	<i>AUC*, ROC-анализ</i>	<i>Оптимальный порог отсечения</i>
Первичная ВЭБ/реактивированная ВЭБ	0,000000001	0,81	4,6%
Первичная ВЭБ инфекция/другие этиологические варианты	1E-15	0,84	4,6%
Клиническое выздоровление/хроническое течение первичной ВЭБ инфекции	0,02	0,74	7,4%
<i>Примечание. AUC* – площадь под ROC-кривой</i>			

При инфекционном мононуклеозе, обусловленном первичной ВЭБ-инфекцией, доля $CD8+$ AM $CD45RA > 4,6\%$, тогда как для других вариантов инфекционного мононуклеоза (реактивированная ВЭБ и другие герпесвирусы) доля

CD8+ AM CD45RA < 4.6% (чувствительность – 78%, специфичность – 86%, $p = 0,000000001$).

Для первичной ВЭБ-инфекции с исходом в хроническую инфекцию доля CD8+ AM CD45RA > 7.4%, (чувствительность этого критерия 67%, специфичность – 67%, $p = 0,02$).

Характерной особенностью иммунного ответа детей на первичную ВЭБ-инфекцию является гиперпродукция Т-цитотоксических лимфоцитов, установленная у 85% обследованных детей как с моно-ВЭБ, так и комбинированной с другими герпесвирусами первичной ВЭБ-этиологией ИМ. Низкие показатели CD8+ клеток при повышении индекса ИРИ регистрируются у пациентов с неблагоприятным исходом ИМ в хроническое течение инфекции. Наиболее выраженная взаимосвязь установлена при прогнозировании риска неблагоприятного исхода в хроническую инфекцию при первичной ВЭБ-этиологии ИМ у детей, что отражено в разработанном нами алгоритме (Рисунок 5.2.1) и убедительно доказывает прогностическую ценность метода клеточного биочипа в группе наибольшего риска неблагоприятного исхода заболевания.

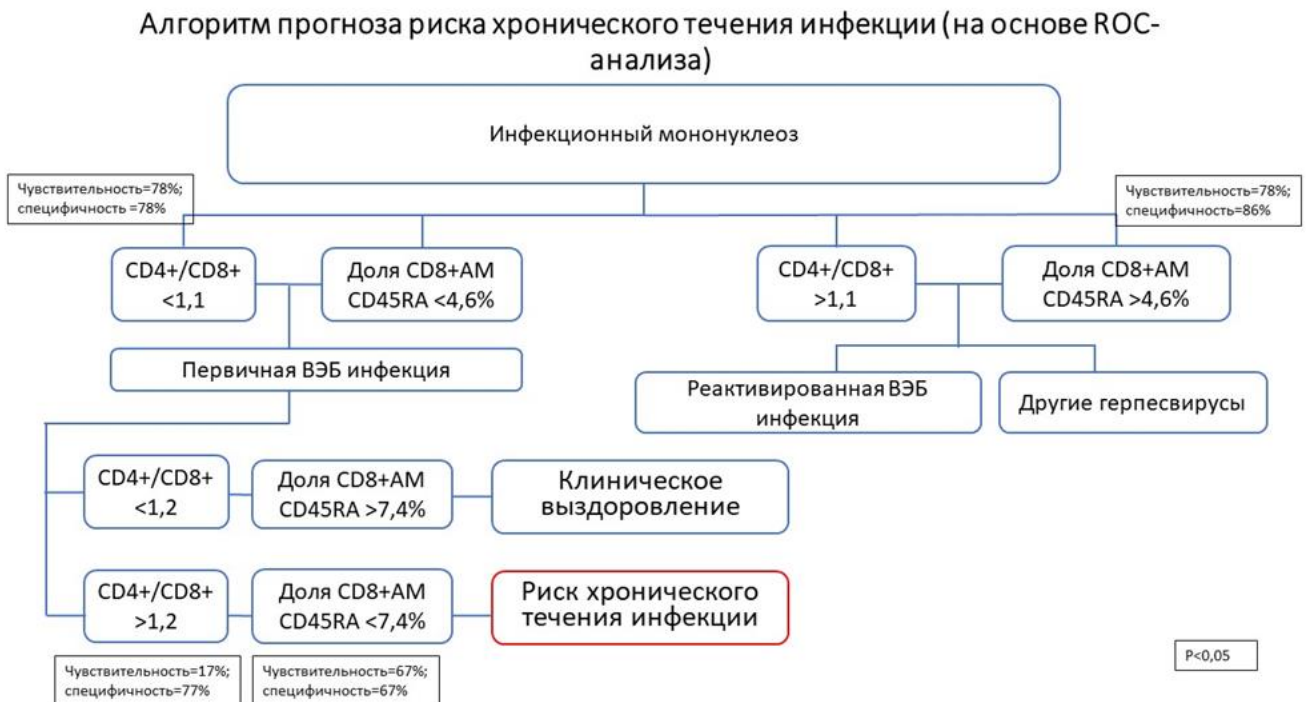


Рисунок 5.2.1 – Алгоритм прогноза риска хронического течения инфекции

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе исследования систематизированы клинические и иммунологические особенности инфекционного мононуклеоза различной этиологии у детей, на их основе проведен анализ частоты исхода в хроническое заболевание и его взаимосвязь с этиологией и фазой инфекционного процесса. Установлено, что ВЭБ и ВГЧ 6 являются преобладающими агентами в структуре инфекционного мононуклеоза у детей. Выявлено, что при ИМ при первичной ВЭБ инфекции в сочетании с другими герпесвирусами достоверно чаще регистрируется затрудненное носовое дыхание и гепатомегалия, при первичной моно ВЭБ-инфекции – спленомегалия. Для ИМ ВГЧ 6 этиологии характерен типичный симптомокомплекс. Установлено, что ИМ, обусловленный вирусом герпеса человека 6 моно- и в комбинации с реактивированной цитомегаловирусной инфекцией, преобладает у мальчиков. Представлено научное обоснование тактики антибактериальной терапии при ИМ в зависимости от выявленного варианта заболевания. В результате исследования установлено, что обнаружение вирусной ДНК в мононуклеарах периферической крови методом ПЦР возможно без использования дополнительных локусов, в качественном варианте. Доказано, что метод клеточного биочипа позволяет уточнить этиологический вариант инфекционного мононуклеоза, фазу инфекционного процесса и может быть применен для прогноза исхода первичной ВЭБ-инфекции в хроническую.

Выявленные в исследовании клинические, лабораторные и вирусологические характеристики ИМ позволят врачу проводить этиологическую диагностику с уточнением фазы инфекционного процесса в острый период заболевания, выявить пациентов с риском формирования хронической инфекции, сформировать группы диспансерного наблюдения, что является основой для оптимизации тактики ведения детей с инфекционным мононуклеозом.

Выводы

1. В этиологической структуре первого эпизода инфекционного мононуклеоза у детей преобладают вирус Эпштейна – Барр и вирус герпеса человека 6. Клинические особенности инфекционного мононуклеоза при первичной инфекции вирус Эпштейна – Барр в составе микст-варианта представлены достоверно чаще регистрируемым затруднением носового дыхания и гепатомегалии; при первичной вирус Эпштейна – Барр инфекции моно-этиологического варианта заболевания – спленомегалией ($p < 0,05$). Клиническая картина инфекционного мононуклеоза, ассоциированного с вирусом герпеса человека 6, характеризуется типичным симптомокомплексом.

2. Гендерными особенностями инфекционного мононуклеоза являются: более высокая частота инфекции (в 2,6 раза) вирусом герпеса человека 6 типа в моно- варианте и в комбинации с реактивированной цитомегаловирусной инфекцией у мальчиков; у девочек преобладает инфекция вирусом Эпштейна – Барр ($p < 0,05$).

3. Обнаружение вирусной ДНК герпесвирусов методом ПЦР и/или специфических противовирусных антител методом ИФА в первом эпизоде инфекционного мононуклеоза является оптимальным для этиологической расшифровки и позволяет дифференцировать первичную и реактивированную вирус Эпштейна – Барр инфекцию. Выявление вирусной ДНК в мононуклеарах крови без исследования материала из дополнительных локусов является необходимым и достаточным основанием для верификации этиологии, в том числе при применении качественных тестов, что оптимизирует использование метода ПЦР в рутинной практике.

4. Установлено взаимное влияние герпесвирусов при интерпретации результатов метода ПЦР – выявление ДНК одного из вирусов уменьшает шанс выявить ДНК другого, что является научным обоснованием внедрения диагностических тест-систем анти-IgM к вирусу герпеса человека 6.

5. Метод клеточного биочипа позволяет установить фазу инфекционного процесса при инфекционном мононуклеозе различной этиологии. Особенности

инфекционного мононуклеоза при инфицировании вирусом Эпштейна – Барр являются достоверно более высокие показатели концентрации CD8⁺ клеток и числа атипичных мононуклеаров среди них, HLA-DR⁺ клеток, CD8⁺ атипичных мононуклеаров, сниженный показатель иммунорегуляторного индекса $0,8 \pm 0,15$. Для реактивированной ВЭБ-инфекции и реактивированной ЦМВ-инфекции в сочетании с инфекцией ВГЧ 6 характерно низкое содержание атипичных мононуклеаров среди CD8⁺ клеток.

6. Предикторами исхода инфекционного мононуклеоза в хроническую инфекцию являются: первичная ВЭБ-инфекция, доля CD8⁺ атипичных мононуклеаров от общего числа лимфоцитов менее 7,4 % и повышение иммунорегуляторного индекса $>1,2$ по данным клеточного биочипа.

Практические рекомендации

1. Определение этиологии ИМ и фазы инфекционного процесса целесообразно с помощью совместного применения прямых (ПЦР) и опосредованных (ИФА) методов диагностики. Вспомогательным инновационным методом является метод клеточного биочипа.

2. Для дифференциальной диагностики инфекционного мононуклеоза различной этиологии в период разгара заболевания следует использовать комплекс клинических и лабораторных критериев: наличие в симптомокомплексе затрудненного носового дыхания, гепатомегалии, спленомегалии; обнаружение ДНК герпесвирусов в мононуклеарах крови методом ПЦР, выявление в крови анти-IgM к герпесвирусам (ИФА).

3. ПЦР-диагностика этиологии инфекционного мононуклеоза с помощью определения ДНК герпесвирусов в мононуклеарах крови без исследования дополнительных локусов, что позволяет снизить финансовую нагрузку на лечебно-профилактическое учреждение.

4. Нейтрофилез является характерным лабораторным признаком острой фазы инфекционного мононуклеоза (с 3-го по 10-ый дни болезни) при первичном инфицировании и не является обязательным критерием наличия бактериальной инфекции, а также основанием назначения антибактериальной терапии. Вместе с тем, при наличии нейтрофилеза у пациентов с инфекционным мононуклеозом реактивированной моно ВЭБ-этиологии следует начинать антибактериальную терапию.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Авдони́на, А. С. Разработка иммуноферментной тест-системы для выявления антител класса М к индивидуальным белкам цитомегаловируса человека методом иммунного блоттинга в формате «Western blot» / А. С. Авдони́на, С. Г. Марданлы, Н. В. Юминова // Вестник современной клинической медицины. – 2016. – Т. 9, № 5. – С. 7–14.
- 2 Активная герпесвирусная инфекция у детей раннего возраста / Н. Ю. Егорова [и др.] // Детские инфекции. – 2018. – Т. 17, № 4. – С. 22–28.
- 3 Актуальность диагностики инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6-го типа / М. Ю. Калугина [и др.] // Детские инфекции. – 2012. – № 1. – С. 60–63.
- 4 Албегова, Б. З. Инфекционный мононуклеоз ассоциированный с вирусом Эпштейна–Барр у детей / Б. З. Албегова, А. Б. Ревазова, С. Х. Тадеева // Владикавказский медико-биологический вестник. – 2014. – Т. 20, № 30. – С. 64–67
- 5 Андреева, А. А. Клинико-гематологическая характеристика инфекционного мононуклеоза, вызванного вирусом Эпштейна–Барр, у детей первого года жизни / А. А. Андреева, Л. А. Иккес // Сибирское медицинское обозрение. – 2016. – Т. 100, № 1. – С. 91–99.
- 6 Антиапоптотическое действие рецептора CD95 в наивных CD8⁺ т-лимфоцитах у детей с острым инфекционным мононуклеозом / Е. Н. Филатова [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2016. – Т. 6, № 3. – С. 207–218.
- 7 Бабаченко, И. В. Современные подходы к диагностике инфекционного мононуклеоза у детей / И. В. Бабаченко, Е. В. Шарипова, Е. А. Мурина // Клиническая больница. – 2012. – № 4. – С. 62–66.
- 8 Балмасова, И. П. Цитомегаловирус и естественные киллеры: новые подходы к проблеме / И. П. Балмасова, Р. И Сепиашвили // Аллергология и иммунология. – 2016. – Т. 17, № 1. – С. 12–17.

- 9 Баннова, С. Л. Сравнительная характеристика инфекционного мононуклеоза Эпштейна-Барр вирусной природы у детей дошкольного и школьного возраста / С. Л. Баннова // Ученые записки СПбГМУ им. акад. ИП Павлова. – 2010. – Т. 17, № 2. – С. 43–45.
- 10 Баранова, И. П. Клинико-лабораторная характеристика гепатита при инфекционном мононуклеозе / И. П. Баранова, Д. Ю. Курмаева // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2012. – Т. 2, № 22. – С. 26–32.
- 11 Баранова, И. П. Клинико-патогенетическая диагностика инфекционного мононуклеоза / И. П. Баранова, Д. Ю. Курмаева // Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. – 2016. – Т. 4, № 17. – С. 104–108.
- 12 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.
- 13 Барычева, Л. Ю. Показатели адаптивного иммунитета у детей с инфекционным мононуклеозом, обусловленным вирусом Эпштейна-Барра / Л. Ю. Барычева, М. В. Голубева, А. В. Волкова. // Кубанский научный медицинский вестник. – 2012. – № 2. – С. 30–33.
- 14 Барычева, Л. Ю. Факторы и механизмы иммуносупрессии при Эпштейна-Барр вирусной инфекции / Л. Ю. Барычева, М. В. Голубева, А. В. Волкова // Детские инфекции. – 2014. – Т. 13, № 2. – С. 28–33.
- 15 Белан, Ю. Б. Современные аспекты диагностики инфекционного мононуклеоза у детей / Ю. Б. Белан, Ю. Б. Михайлова // Педиатр. – 2010. – Т. 1, № 2. – С. 19–25.
- 16 Биологические иммуномодуляторы в комплексной терапии инфекционного мононуклеоза у детей / А. Г. Боковой [и др.] // Детские инфекции. – 2015. – Т. 14, № 1. – С. 14–35.

- 17 Бир, Т. В. Трудности в диагностике инфекционного мононуклеоза / Т. В. Бир, Е. В. Дробунина, Е. П. Петренко // *Здравоохранение Югры: опыт и инновации.* – 2020. – № 1 (22). – С.40–42.
- 18 Боковой, А. Г. Возможности применения больших доз ББФ в лечении детей больных инфекционным мононуклеозом / А. Г. Боковой, И. В. Ковалев // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* – 2016. – Т. 61, №. 4. – С. 254.
- 19 Больбот, Ю. К. Новые подходы к антибактериальной терапии острых тонзиллофарингитов у детей / Ю. К. Больбот // *Здоровье ребенка.* – 2015. – № 3 (63). – С. 81–85.
- 20 Бурлуцкая, А. В. Влияние персистирующей вирусной инфекции на состояние ЛОР-органов. Основные аспекты диагностики и лечения / А. В. Бурлуцкая, В. А. Яроцкая, Е. В. Перетягина // *Актуальные вопросы педиатрии, неонатологии и детской хирургии. Материалы межрегиональной научно-практической конференции педиатров, неонатологов и детских хирургов, посвященной 45-летию кафедры педиатрии № 1 и 80-летию заслуженного врача Российской Федерации, профессора Виктора Петровича Настенко / под ред. С. Н. Алексеенко.* – 2016. – С. 89–95.
- 21 Вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ) в России: инфицированность населения и анализ вариантов гена LMP1 у больных ВЭБ-ассоциированными патологиями и здоровых лиц / Е. В. Гончарова [и др.] // *Вопросы вирусологии.* – 2015. – Т. 60, № 2. – С. 11–17.
- 22 Влияние Эпштейна–Барр вирусной и цитомегаловирусной инфекции на состояние противoinфекционной резистентности детей Возможности медикаментозной коррекции. / Н. О. Постаногова [и др.] // *Вопросы практической педиатрии.* – 2018. –Т. 13, № 6. – С. 24–30.
- 23 Влияние этиологического полиморфизма на клинические проявления и терапию инфекционного мононуклеоза у детей / Ю. П. Харченко [и др.] // *Современная педиатрия.* – 2017. – № 3 (83). – С. 68–74.

- 24 Возрастные особенности и оптимизация диагностики хронических герпесвирусных инфекций у часто болеющих детей / И. В. Бабаченко [и др.] // Детские инфекции. – 2010. – Т. 9, № 3. – С. 7–9.
- 25 Возрастные отличия инфекционного мононуклеоза Эпштейна–Барр вирусной этиологии / А. Л. Бондаренко [и др.] // Журнал инфектологии. – 2018. – Т. 10, № 1. – С. 36–41.
- 26 Выявление маркеров оппортунистических инфекций у часто болеющих детей Северо-Восточных регионов России / Н. В. Каражас [и др.] // Детские инфекции. – 2019. – Т. 18, № 4 (69). – С. 5–11.
- 27 ВЭБ-мононуклеоз у детей в современных условиях / Ж. К. Хакизimana [и др.] // Детские инфекции. – 2020. – Т. 19, № 2 (71). – С. 23-28.
- 28 Гасайниев, Т. М. Этиология и клиничко-лабораторные особенности инфекционного мононуклеоза у детей / Т. М. Гасайниев, А. С. Пащенко // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2018. – Т. 8, № 10. – С. 502.
- 29 Геморрагический васкулит на фоне активно персистирующих герпесвирусных инфекций / Ф. С. Харламова [и др.] // Лечащий врач. – 2016. – № 9. – С. 74–77.
- 30 Герпесвирусные инфекции у детей (эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика) : метод. рекомендации / Н. В. Каражас [и др.]. – М., 2017. – 107 с.
- 31 Голева, О. В. Реактивация Эпштейна–Барр вирусной инфекции при ветряночных энцефалитах / О. В. Голева, Е. М. Мурина., З. А. Осипова // Педиатр. Материалы конгресса «Здоровые дети – будущее страны». – 2017. – Т. 8, № S1. – М99–М100.
- 32 Голева, О. В. Серологические маркеры реактивации вируса Эпштейна–Барр у детей с вирусными энцефалитами / О. В. Голева, Е. А. Мурина, З. А. Осипова // Журнал инфектологии. – 2015. – Т. 7, № 1. – С. 70–74.
- 33 Головкова, Н. Ф. Клинические особенности инфекционного мононуклеоза у детей на современном этапе / Н. Ф. Головкова, В. П. Молочный, Р. А.

- Гладких // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2012. – № 21. – С. 56–59.
- 34 Дерюшева, А. Ю. О различных вариантах инфекционного мононуклеоза у детей / А. Ю. Дерюшева, Н. О. Постановова, А. В. Пермякова // Актуальные вопросы педиатрии : материалы краевой научно-практической конференции, Пермь, 11 апреля 2020 года / Пермский государственный медицинский университет им. ак. Е.А. Вагнера. – Пермь: Пермский национальный исследовательский политехнический университет, 2020. – С. 70-74.
- 35 Дерюшева, А. Ю. Этиологические возрастные особенности инфекционного мононуклеоза у детей / А. Ю. Дерюшева // Молодежь в науке: Новые аргументы. – 2019. – С. 156–158.
- 36 Диагностика герпесвирусной инфекции у детей раннего возраста / Т. В. Половцева [и др.] // Детские инфекции. – 2012. – № 2. – С. 51–53.
- 37 Диагностика и лечение инфекционного мононуклеоза / С. А. Карпищенко [и др.] // Материалы межрегиональной научно-практической конференции оториноларингологов Сибири и Дальнего Востока с международным участием «Актуальные вопросы оториноларингологии». – 2017. – № 5. – С. 11.
- 38 Дифференциальная диагностика синдрома ангины при инфекционных заболеваниях у детей / А. Т. Шаимбетов [и др.] // Universum: медицина и фармакология. – 2016. – № 6 (28). – С. 3.
- 39 Дифференциально-диагностические аспекты инфекционного мононуклеоза Эпштейна-Барр вирусной этиологии у детей с позиции длительности инфицирования / М. В. Антонова [и др.] // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2017. – № 14 (2). – С. 171–181.
- 40 Дроздова, Н. Ф. Инфекционный мононуклеоз, обусловленный вирусом Эпштейна–Барр: клинико-патогенетические аспекты (обзор литературы) / Н. Ф. Дроздова, В. Х. Фазылов // Вестник современной клинической медицины. – 2018. – Т. 11, № 3. – С. 59–65.

- 41 Дрыганова, М. Б. Инфекционный мононуклеоз, вызванный вирусом Эпштейна–Барр у детей: клиничко-иммунологические параллели / М. Б. Дрыганова, Г. П. Мартынова, Л. М. Куртасова // Сибирское медицинское обозрение. – 2010. – Т. 63. – № 3 (63). – 13–17.
- 42 Дрыгина, Л. Б. Метод иммуноблота в диагностике хронической инфекции вируса Эпштейна–Барр / Л. Б. Дрыгина, Т. В. Горейко // Медицинский алфавит. – 2015. – Т. 3, № 11. – С. 64–67.
- 43 Дутлова, Д. В. Клиничко-лабораторные особенности инфекционного мононуклеоза у детей в зависимости от этиологии заболевания / Д. В. Дутлова, О. И. Уразова, А. П. Помогаева // Детские инфекции. – 2016. – Т. 15, № 1. – С. 30–34.
- 44 Значение выявления авидности антител в крови при герпесвирусных инфекциях / Е. А. Мурина [и др.] // Медицинский алфавит. – 2016. – Т. 2, № 18 (281). – С. 31–34.
- 45 Значение герпесвирусов в этиологии ряда инфекционных и соматических заболеваний детей / Т. Н. Рыбалкина [и др.] // Детские инфекции. – 2017. – Т. 16, № 3. – С. 10–19.
- 46 Значение показателей иммунного ответа у больных с ВЭБ-инфекционным мононуклеозом в прогнозировании течения и эффективности противовирусной и иммунокорректирующей терапии / Т. А. Свинцова [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2013. – № 1. – С. 7–14.
- 47 Зубченко, С. А. Фенотипирование лимфоцитов и определение их активированных маркеров у пациентов с хронической вирусной инфекцией Эпштейна – Барр в латентной стадии / С. А. Зубченко // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. – 2014. – № 1. – С. 78–83.
- 48 Извекова, И. Я. Цитомегаловирусная инфекция в практике врача: современный алгоритм диагностики и лечения / И. Я. Извекова, М. А. Михайленко, Е. И. Краснова // Лечащий врач. – 2018. – № 4. – С. 90–95.

- 49 Изменение заболеваемости некоторыми герпесвирусными инфекциями в популяции с высокой превалентностью вич-инфекции / Т. А. Баянова [и др.] / ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2019. – № 11 (3). – С. 75–84.
- 50 Иккес, Л. А. Дисфункция нейтрофилов периферической крови у больных при вирусной Эпштейна–Барр инфекции / Л. А. Иккес, Г. П. Мартынова, А. А. Савченко // Вопросы практической педиатрии. – 2019. – Т. 14, № 5. – С. 21–25.
- 51 Иммунная система человека и особенности патогенеза герпетической инфекции (обзор) / Д. М. Собчак [и др.] // Современные технологии в медицине. – 2014. – Т. 6, № 3. – С. 118–127.
- 52 Иммунологические факторы в формировании гепатита при инфекционном мононуклеозе у детей на современном этапе / В. В. Медведева [и др.] // Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии. Сборник научных работ. – 2017. – Выпуск 1 (139). – С. 60-62.
- 53 Иммуномодуляторы в комплексной терапии инфекционного мононуклеоза у детей / А. Г. Боковой [и др.] // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2014. – № 3. – С. 6–11.
- 54 Иммуноферментный анализ: Пер. с англ / под ред. Т. Нго и Г. Ленхоффа. – М. : Мир, 1988. – 466 с.
- 55 Инфекционный мононуклеоз у детей / М. В. Краснов [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 2. – С. 63.
- 56 Инфекционный мононуклеоз у детей, ассоциированный с вирусами герпеса 4-го и 5-го типов / Е. Б. Касимова [и др.] // Инфекционные болезни. – 2012. – Т. 10, № 3. – С. 44–47.
- 57 Инфекционный мононуклеоз у детей: диагностика, лечение и наблюдение в катамнезе / Н. Ю. Егорова [и др.] // Consilium Medicum Педиатрия (Прил.). – 2010. – № 4. – С. 73–79.

- 58 Инфекционный мононуклеоз у детей: клинико-иммунологическая характеристика / Г. О. Леженко [и др.] // Актуальная инфектология. – 2013. – № 1. – С. 56–60.
- 59 Инфекционный мононуклеоз, ассоциированный с вирусом герпеса 6 типа / Е. В. Новосад [и др.] // Инфекционные болезни. – 2008. – № 7 (1). – С. 36–38.
- 60 Инфекционный мононуклеоз: клиническое течение и лабораторная диагностика у детей / Л. М. Панасенко [и др.] // Сибирский медицинский вестник. – 2019. – № 3. – С. 42-45.
- 61 Использование клеточного биочипа в диагностике волосатоклеточного лейкоза / А. Н. Хвастунова [и др.] // Онкогематология. – 2015. – № 1. – С. 37–45.
- 62 Исследование микробиоценоза ротоглотки методом масс-спектрометрии микробных маркеров у детей с инфекционным мононуклеозом / П. С. Адеишвили [и др.] // Детские инфекции. – 2012. – № 1. – С. 12–16.
- 63 К вопросу о критериях тяжести инфекционного мононуклеоза у госпитализированных детей / Н. С. Поспелова [и др.] // Детские инфекции. – 2020. – Т. 19. – № 1 (70). – С. 26–28.
- 64 К вопросу о формировании бессимптомных форм инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6А/В, у детей / Е. В. Мелехина [и др.]. // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2020. – Т. 9, №1 (32). – С. 78–87.
- 65 Кадулина, К. В. Инфекционный мононуклеоз, обусловленный вирусом герпеса VI типа: описание серии случаев / К. В. Кадулина, О. С. Бугаева // Бюллетень северного государственного медицинского университета. – 2015. – № 1 (36). – С. 30–31.
- 66 Калинина Н. М., Тимченко В. Н., Баннова С. Л. Особенности параметров клеточного звена иммунитета у детей дошкольного и школьного возраста, больных с инфекционным мононуклеозом Эпштейна–Барр вирусной этиологии, в разгар болезни / Н. М. Калинина, В. Н. Тимченко, С. Л.

- Баннова // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. – 2010. – № 3. – С. 54–57.
- 67 Кантемирова, М.Г. Острый коронарный синдром в дебюте миокардита / М.Г. Кантемирова [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2015. – Т. 94. – № 2. – С. 68-76.
- 68 Касымова, Е. Б. Клиническая эффективность применения циклоферона в комплексной терапии инфекционного мононуклеоза у детей / Е. Б. Касымова, О. А. Башкина, Х. М. Галимзянов // Антибиотики и химиотерапия. – 2011. – Т. 56. – № 9-10.
- 69 Касымова, Е. Б. Особенности иммунного статуса и факторы риска хронического течения Эпштейна–Барр вирусной инфекции у детей / Е. Б. Касымова, О. А. Башкина, Х. М. Галимзянов // Новая наука: современное состояние и пути развития. 2016. – № 8. – С. 16–20.
- 70 Клинико-лабораторная характеристика инфекционного мононуклеоза у детей / Г. П. Мартынова [и др.] // Лечение и профилактика. – 2015. – № 4 (16). – С. 29–35.
- 71 Клинико-лабораторные критерии тяжести и принципы терапии острого инфекционного мононуклеоза Эпштейна–Барр вирусной этиологии у детей / В. Н. Тимченко [и др.] // Педиатр. – 2015. – Т. 6, № 4. – С. 147–153.
- 72 Клинико-лабораторные особенности инфекционного мононуклеоза у детей разного возраста / Л. Ю. Зайцева [и др.] // В сборнике: Университетская наука: взгляд в будущее. Сборник научных трудов по материалам Международной научной конференции, посвященной 85-летию Курского государственного медицинского университета. В 2-х томах. Под редакцией В.А. Лазаренко. – 2020. – С. 393–395.
- 73 Клинико-эпидемиологические аспекты инфекционного мононуклеоза в Республике Мордовия / Н. С. Маркосян [и др.] // Электронный научно-

образовательный вестник *Здоровье и образование в XXI веке*. – 2014. – Т. 16, № 2. – С. 37–40.

- 74 Клинические проявления инфекционного мононуклеоза по материалам ОГУЗ «Инфекционная клиническая больница им. Е. Н. Павловского» / А. Е. Баранов [и др.] // *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация*. – 2012. – № 10. – С. 19–23.
- 75 Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям больным инфекционным мононуклеозом / Г. П. Мартынова [и др.] // 2013. Код протокола: 91500.11.B27.001-2013. URL: <http://niidi.ru/dotAsset/a6816d03-b0d9-4d37-9b09-540f48e3ed43.pdf> (дата обращения: 09.03.2020).
- 76 Котлова, В. Б. Оптимизация лечения Эпштейна-Барр вирусного инфекционного мононуклеоза у детей / В. Б. Котлова, С. П. Кокорева, А. В. Трушкина // *Детские инфекции*. – 2015. – Т. 14, № 3. – С. 43–48.
- 77 Крамарев, С. А. Эпштейна – Барр вирусная инфекция у детей / С. А. Крамарев, О. В. Выговская // *Актуальная инфектология*. – 2013. – № 1 (1). – С. 73–78.
- 78 Крамарь, Л. В. Астеновегетативные расстройства при инфекционном мононуклеозе у детей / Л. В. Крамарь, О. А. Карпухина // *Волгоградский научно-медицинский журнал*. – 2013. – № 3 (39). – С. 34–37.
- 79 Крамарь, Л. В. Комплексная оценка функционального состояния печени в остром периоде инфекционного мононуклеоза у детей / Л. В. Крамарь, О. А. Карпухина, А. А. Арова // *Волгоградский научно-медицинский журнал*. – 2011. – № 1 (29). – С. 24–24.
- 80 Крамарь, Л. В. Оценка клинической и лабораторной эффективности отечественного препарата Виферон® в комплексной терапии инфекционного мононуклеоза у детей / Л. В. Крамарь, О. А. Карпухина // *Поликлиника*. – 2011. – № 5-1. – С. 82–85.

- 81 Крамарь, Л. В. Оценка показателей общего анализа крови у детей при инфекционном мононуклеозе различной этиологии / Л. В. Крамарь, О. А. Карпухина // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 6. – С. 254.
- 82 Кудин, А. П. Некоторые вопросы терапии инфекционного мононуклеоза у детей / А. П. Кудин // Медицинский журнал. – 2012. – № 3 (41). – С. 138–143.
- 83 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.
- 84 Куртасова, Л. М. Иммунологические показатели, ферментный профиль лимфоцитов и функциональная активность нейтрофилов крови у детей с инфекционным мононуклеозом, вызванным вирусом Эпштейна-Барр / Л. М. Куртасова., А. Е. Толстикова, А. А. Савченко // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2013. – Т. 68, № 7. – С. 42-46.
- 85 Куртасова, Л. М. Изменение чувствительности лейкоцитов периферической крови к интерферону – $\alpha 2$ *in vitro* у детей с инфекционным мононуклеозом, вызванным вирусом Эпштейна–Барр в динамике заболевания / Л. М. Куртасова, Н. А., Иккес Л. А. Шакина // Инфекция и иммунитет. – 2017. – Т. 7. – № 1. – С. 85-90.
- 86 Кучеренко, Н. П. Особенности клинического течения инфекционного мононуклеоза у детей на современном этапе / Н. П. Кучеренко, В. В. Медведева, Т. Л. Тычинская // Медико-социальные проблемы семьи. – 2012. – Т. 17, № 3-4. – С. 102–104.
- 87 Лесина, О. Н. Катамнез часто болеющих пациентов, перенесших инфекционный мононуклеоз и эффективность иммунореабилитации / О. Н. Лесина., Д. Ю. Курмаева // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2010. – № 2 (14). – С. 63–68.

- 88 Лечение инфекционного мононуклеоза у детей / С. А. Крамарьев [и др.] // Современная педиатрия. – 2014. – № 4 (60). – С. 55.
- 89 Любошенко, Т. М. Изучение профилей иммунного ответа у пациентов с различной активностью инфекционного процесса, вызываемого вирусом Эпштейна–Барр / Т. М. Любошенко, А. М. Куликова // Забайкальский медицинский вестник. – 2014. – № 3. – С. 87–93.
- 90 Манкевич, Р. Н. Клинико-лабораторные показатели и терапия инфекционного мононуклеоза у детей / Р. Н. Манкевич, М. А. Свистунова // Здоровоохранение (Минск). – 2015. – № 11. – С. 9–13.
- 91 Манкевич, Р. Н. Характеристика синдрома полилимфаденопатии при инфекционном мононуклеозе у детей / Р. Н. Манкевич, Е. В. Василенок // Актуальные проблемы микробиологии, вирусологии, иммунологии : материалы юбил. науч.-практ. конф. 100-летию со дня рождения проф. А. П. Красильникова и 95-летию основания каф. микробиологии, вирусологии, иммунологии БГМУ, Минск, 19 окт. 2018 г. / под ред. Т. А. Канашковой. – Минск : БГМУ, 2018. – С. 102–104.
- 92 Мартынова, Г. П. Клинические особенности инфекционного мононуклеоза у детей в зависимости от этиологического фактора / Г. П. Мартынова, Л. А. Иккес, Я. А. Богвилене. // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2019. – № 4 (78). – С. 70–73.
- 93 Мартынова, Г. П. Клиническая эффективность комплексного использования рекомбинантного интерферона α -2b в терапии инфекционного мононуклеоза у детей / Г. П. Мартынова, Я. А. Богвилене, Л. А. Иккес // Инфекционные болезни. – 2018. – Т. 16, № 2. – С. 54–61.
- 94 Махмутов, Р. Ф. Клинико-патогенетические аспекты инфекционного мононуклеоза, обусловленного вирусом Эпштейна-Барр у детей / Р. Ф. Махмутов, А. И. Бобровицкая // Медико-социальные проблемы семьи. – 2020. – Т. 25, № 1. – С. 96–107.
- 95 Махмутов, Р. Ф. Современная лабораторная диагностика инфекционного мононуклеоза у детей / Р. Ф. Махмутов, А. И. Бобровицкая, А. Р. Ма-

- хмутова // International Independent Scientific Journal. – 2019. – № 10-1 (10). – С. 19–24.
- 96 Метод биочипов (microarray) в диагностике хромосомных аббераций у больных гемобластозами / И. Б. Ковынев [и др.] // Гематол. и трансфузиол. – 2012, Т. 57, № 3. – С. 52–53.
- 97 Молекулярные маркеры ВЭБ- и ВГЧ6-ассоциированного мононуклеоза / Е. Н. Филатова [и др.] // Современные технологии в медицине. – 2019. – Т. 11, № 3. – С. 7–14.
- 98 Наговицына, Е. Б. Современные подходы к диагностике и лечению инфекционного мононуклеоза Эпштейна–Барр-вирусной этиологии / Е. Б. Наговицына // Дальневосточный медицинский журнал. – 2016. – № 3. – С. 45–50.
- 99 Надрага, О. Б. Эпштейн–Барр и цитомегаловирусная инфекция у детей / О. Б. Надрага, К. П. Клименко // Современная педиатрия. – 2017. – № 7 (87). – С. 7–11.
- 100 Никольский, М. А. Ошибки диагностики инфекционного мононуклеоза у детей / М. А. Никольский, Е. Д. Соколова, Д. А. Лиознов // Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum. – 2016. – № 3. – С. 24–28.
- 101 Никольский, М. А. Хромосомно-интегрированный вирус герпеса человека 6 типа / М. А. Никольский, В. С. Голубцова // Инфекция и иммунитет. – 2015. – Т. 5, № 1 – С. 7–14.
- 102 Овсянников, Д. Ю. Дифференциальная диагностика экзантем у детей / Д. Ю. Овсянников, Е. Ю. Тимаков, И. Е. Колтунов // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2017. – № 5(22). – С. 12-21.
- 103 Оганян, Р. Б. Клинико-лабораторная характеристика Эпштейна–Барр мононуклеоза у взрослых (обзор литературы) / Р. Б. Оганян // Аспирантский вестник Поволжья. 2015. – № 5-6. – С. 256–260.
- 104 Определение некоторых иммунологических особенностей ВГЧ-6-опосредованного инфекционного мононуклеоза у детей методом дис-

- криминантного анализа / Е. Н. Филатова [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2018. – Т. 8, № 2. – С. 223–229.
- 105 Оптимизация комплексной терапии инфекционного мононуклеоза у детей / А. Г. Боковой [и др.] // Детские инфекции. – 2019. – Т. 18, № 2 (67). – С. 36–41.
- 106 Особенности клинической картины заболеваний органов дыхания на фоне герпес-вирусных инфекций у детей / Э. И. Эткина [и др.] // Международный научно-исследовательский журнал. – 2018. – № 2 (68). – С. 30–32.
- 107 Особенности поражения печени при инфекционном мононуклеозе у детей / Т. В. Сорокман [и др.] // Актуальная инфектология. – 2016. – № 2 (11). – С. 177–181.
- 108 Особенности течения инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6 типа, у детей раннего возраста на фоне острой респираторной вирусной инфекции / Н. В. Околышева // Детские инфекции. – 2014. – Т. 13, № 3. – С. 19–23.
- 109 Оценка качества клинической диагностики инфекционного мононуклеоза / С. А. Михнева [и др.] // Практическая медицина. – 2019. – Т. 17, № 8. – С. 54–57.
- 110 Пархоменко, В. П. Особенности анамнеза детей, перенесших инфекционный мононуклеоз с различными степенями тяжести / В. П. Пархоменко, Ю. Ю. Виноградова // Современные тенденции науки, практики и образования в педиатрии : Материалы региональной учебно-методической и научно-практической конференции, посвященной 60-летию кафедры детских болезней ТГМУ, Тверь, 22 сентября 2017 года / Под общей редакцией А.Ф. Виноградова, Ю.С. Апенченко. – 2018. – С. 155–157.
- 111 Пермякова, А. В. Клинико-лабораторный алгоритм диагностики острой цитомегаловирусной инфекции у детей / А. В. Пермякова, Н. С. Поспелова, Е. В. Мелехина. // Журнал инфектологии. – 2019. – Т. 11, № 4. – С. 92–97.

- 112 Пермякова, А. В. Оптимизация диагностики цитомегаловирусной инфекции у детей младшего возраста / А. В. Пермякова, Н. С. Поспелова, И. И. Львова // Детские инфекции. – 2018. – Т. 17, № 3. – С. 51–56.
- 113 Пермякова, А. В. Результаты катamnестического наблюдения острой цитомегаловирусной инфекции у детей / А. В. Пермякова, Н. С. Поспелова, А. Ю. Дерюшева // Пермский медицинский журнал. – 2019. – Т. 36, № 1. – С. 91–96.
- 114 Подымова, С. Д. Острые гепатиты при инфекционных заболеваниях / С. Д. Подымова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2013. – № 4. – С. 38–43.
- 115 Полимеразная цепная реакция в оценке прогноза и мониторинге вирус Эпштейна–Барр-ассоциированной лимфомы Ходжкина / Н. А. Катин [и др.] // Клиническая онкогематология. 2018. – Т. 11, № 2. – С. 182–186.
- 116 Поражение миокарда при герпесвирусных инфекциях у детей: очевидная взаимосвязь / Т. А. Чеботарева [и др.] // Инфекционные болезни. – 2018. – Т. 16, № 1. – С. 93–100.
- 117 Постаногова, Н. О. Состояние резистентности у детей после перенесенного инфекционного мононуклеоза / Н. О. Постаногова, Л. В. Софронова, Е. А. Наговицына // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». – 2017. – Т. 19, № 1. – С. 37–42.
- 118 Постаногова, Н. О. Показатели крови у детей с инфекционным мононуклеозом в зависимости от этиологии заболевания в остром периоде и катamnезе / Н. О. Постаногова, Л. В. Софронова // Вопросы практической педиатрии. – 2016. – Т. 11, № 3. – С. 22–25.
- 119 Разгуляева, А.В. Современные представления об этиологии и патогенезе инфекционного мононуклеоза / А.В. Разгуляева, А.П. Уханова // Наука и современность. – 2012. – №15–1. – С. 62–67
- 120 Реактивация латентных вирусов у пациентов с тяжелыми бактериальными инфекциями / Т. И. Дитраченко [и др.] // Актуальная инфектология. Материалы конференции. – 2018. – Т. 6, № 5. – С. 257–258.

- 121 Реактивация цитомегаловирусной инфекции пациентов септического профиля / В. В. Горбачев [и др.] // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации : материалы 75-ой научной сессии сотрудников университета, Витебск, 29–30 января 2020 года. – Витебск: Витебский государственный медицинский университет, 2020. – С. 75–76.
- 122 Результаты многолетнего изучения герпесвирусной инфекции на кафедре инфекционных болезней у детей РНИМУ им. Н.И. Пирогова / О. В. Шамшева [и др.] // Детские инфекции. – 2017. – Т. 16, № 2. – С. 5–12.
- 123 Роль герпесвирусной инфекции IV, V и VI типов в инфекционной и соматической патологии у детей / Ф. С. Харламова [и др.] // Педиатрия. – 2017. – Т. 96, № 4. – С. 42–47.
- 124 Савицкая, В. В. Значение метода ИФА в диагностике ВЭБ / В. В. Савицкая, Е. Е. Тарасова // Сахаровские чтения 2018 года: экологические проблемы XXI века : Материалы 18-й международной научной конференции: в 3 частях, Минск, 17–18 мая 2018 года / Под редакцией С.А. Маскевича, С.С. Позняка. – Минск: Информационно-вычислительный центр Министерства финансов Республики Беларусь, 2018. – С. 327–328.
- 125 Савичева, А. М. Внутриутробные инфекции-проблемы и перспективы диагностики и терапии / А. М. Савичева // Трудный пациент. – 2008. – Т. 6, № 8. – С. 4–8.
- 126 Синдром инфекционного мононуклеоза у детей в Забайкалье / Брылёва Л. И. [и др.] // Врач-аспирант. – 2013. – Т. 56, № 1. – С. 68–72.
- 127 Смирнова, С. С. Комплексное применение методов ИФА и ПЦР для диагностики Эпштейн–Барр вирусной инфекции / С. С. Смирнова, Н. А. Иванова, Т. Ф. Степанова // Siberian Journal of Life Sciences and Agricultur. – 2019. – Т. 11, № 5. – С. 145–149.
- 128 Современная диагностика микстгерпесвирусной инфекции у детей с вирусными энцефалитами / О. В. Голева [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. – Т. 62, № 2. – С. 60–64.

- 129 Современное состояние проблемы герпесвирусной инфекции 6 типа у детей / М. В. Демидова [и др.] // Детские инфекции. – 2013. – № 12 (3). – С. 20–23.
- 130 Современные представления о поражении ротоглотки при инфекционном мононуклеозе / П. С. Адеишвили [и др.] // Детские инфекции. – 2012. – Т. 11, № 3. – С. 42–45.
- 131 Современные представления об инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6 типа / Е. В. Мелехина [и др.] // Архивъ внутренней медицины. – 2016. – Т. 6, № 1 (27). – С. 13–19.
- 132 Сравнительная оценка эффективности иммуномодулирующей терапии при инфекционном мононуклеозе смешанной этиологии (Эпштейн–Барр и цитомегаловирусной) у детей / Е. С. Гасилина [и др.] // Журнал инфектологии. – 2020. – Т. 12, № 2. – С. 125–133.
- 133 Сравнительная характеристика клинического течения и лабораторных данных первичной Эпштейн–Барр вирусной инфекции и ее реактивации у детей различных возрастных групп / М. В. Антонова [и др.] // Вестник Совета молодых учёных и специалистов Челябинской области. – 2016. – Т. 2, № 3 (14). – С. 19–24.
- 134 Сравнительный анализ частоты встречаемости маркеров герпесвирусных инфекций в клинических материалах у детей с различными инфекционными патологиями / Р. Р. Климова [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2014. – № 4. – С. 33–38.
- 135 Течение инфекционного мононуклеоза на современном этапе / Г. П. Мартынова [и др.] // Вопросы практической педиатрии. – 2017. – Т. 12, № 3. – С. 72–76.
- 136 Туровская, А. А. Клинический случай: коклюш на фоне инфекционного мононуклеоза у ребенка 7 лет. Трудности диагностики / А. А. Туровская, Л. А. Мусатова, Н. С. Карташева // Актуальные проблемы медицинской науки и образования (АПМНО-2019) : сборник статей по материалам VII Международной научной конференции, посвященной 80-

- летию Пензенской области и 20-летию Медицинского института ПГУ, Пенза, 11–14 сентября 2019 года / Под редакцией А. Н. Митрошина, С. М. Геращенко. – Пенза: Пензенский государственный университет, 2019. – С. 343-345.
- 137 Тюняева, Н. О. Инфекционный мононуклеоз: этиологические факторы, проблемы диагностики и лечения (научный обзор) / Н. О. Тюняева, Л. В. Софронова. // Вестник новых медицинских технологий. – 2014. – Т. 21, № 3. – С. 184–190.
- 138 Фазылов, В. Х. Клинико-патогенетическое значение метаболических расстройств при инфекционном мононуклеозе / В. Х. Фазылов, Н. Ф. Дроздова, И. Х. Валеева // Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. – 2020. – Т. 9. № 1 (32). – С. 73-77.
- 139 Хаматшина, К. Р. Клинико-лабораторные особенности инфекционного мононуклеоза у детей и взрослых / К. Р. Хаматшина // Студенческая наука и медицина XXI века: традиции, инновации и приоритеты : Сборник материалов, Самара, 12 апреля 2017 года. – Самара: Самарский государственный медицинский университет, 2017. – С. 376-377.
- 140 Хвастунова, А. Н. Параллельное исследование морфологии и иммунофенотипа нормальных и патологических лимфоцитов с помощью клеточного биочипа : дис. ... канд. мед. наук : 03.01.02 / Хвастунова Алина Николаевна. – М., 2016.
- 141 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.
- 142 Хмилевская, С. А. Эпштейна–Барр вирусный мононуклеоз: клинико-динамические особенности различных вариантов инфекции / С. А. Хмилевская // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2010. – Т. 6, № 3. – С. 570–574.

- 143 Хохлова, З. А. Инфекционный мононуклеоз у детей: особенности течения заболевания в зависимости от видов противовирусной терапии / З. А. Хохлова [и др.] // Журнал инфектологии. – 2017. – Т. 9, № 3. – С. 67–74.
- 144 Цитомегаловирусная инфекция и беременность / А. П. Никонов [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2016. – Т. 16, № 6. – С. 14–20.
- 145 Чуйкова, К. И. Совершенствование терапии инфекционного мононуклеоза у детей / К. И. Чуйкова, О. А. Попова // Детские инфекции. – 2012. – Т. 11, № 4. – С. 48–51.
- 146 Шаапуни А. Р., Мхитарян А. Л. Характер гепатита при инфекционном мононуклеозе у больных разного возраста с типичными и стертыми проявлениями болезни / А. Р. Шаапуни, А. Л. Мхитарян // Актуальная инфектология. – 2013. – № 1 (1). – С. 25–28.
- 147 Шаапуни, А. Р. Сравнительная характеристика течения болезни и поражений носоглотки при инфекционном мононуклеозе с невыраженной лимфаденопатией у больных разных возрастных групп / А. Р. Шаапуни, А. Л. Мхитарян // Armenian journal of blood and cancer. – 2016. – № 2(22). – С. 31–34.
- 148 Шарипова Е. В., Бабаченко И. В. Герпес-вирусные инфекции и инфекционный мононуклеоз (обзор литературы) / Е. В. Шарипова, Бабаченко И. В. // Журнал инфектологии. – 2013. – Т. 5, № 2. – С. 5–12.
- 149 Шарипова, Е. В. Поражение сердечно-сосудистой системы при вирусных инфекциях / Е. В. Шарипова, И. В. Бабаченко, А. С. Левина // Журнал инфектологии. – 2017. – Т. 9, № 4. – С. 14–23.
- 150 Шишкин, А. В. Комбинированное иммунологическое и цитохимическое исследование клеток острых миелоидных лейкозов с использованием иммунологических биочипов / А. В. Шишкин, Н. Г. Овчинина, С. С. Бессмельцев // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. – 2011. – Т. 22, № 3. – С. 34–38.

- 151 Эпштейн–Барр вирусная инфекция у детей: совершенствование программы диагностики и лечения / Э. Н. Симованьян [и др.] // *Детские инфекции*. – 2016. – Т. 15, № 1. – С. 15–24.
- 152 Этиологическая структура инфекционного мононуклеоза у детей и оптимизация его терапии / А. И. Савчук [и др.] // *Вісник проблем біології і медицини*. – 2015. – Вып. 3, Т. 1 (122). – С. 188–191.
- 153 Якушина, С. А. Влияние персистенции вируса Эпштейн–Барр на развитие иммуноопосредованных соматических заболеваний / С. А. Якушина, Л. Б. Кистенева // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. – 2018. – Т. 63, № 1. – С. 22–27.
- 154 A Cytomegalovirus Reactivation Induced Acute Hepatitis and Gastric Erosions in a Patient with Rheumatoid Arthritis under Treatment with an Anti-IL-6 Receptor Antibody Tocilizumab / Т. Komura [et al.] // *Internal Medicine*. – 2016. – Vol. 55, Iss. 14. – P. 1923–1927.
- 155 Agut, H. Laboratory and clinical aspects of human herpesvirus 6 infections / H. Agut, P. Bonnafous, A. Gautheret-Dejean // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2015. – Vol. 28, № 2. – P. 313–335.
- 156 Anti-CD antibody microarray for human leukocyte morphology examination allows analyzing rare cell populations and suggesting preliminary diagnosis in leukemia / A. N. Khvastunova [et al.] // *Sci. Rep.* – 2015. – Vol. 5. – P. 12573.
- 157 Aslan, N. Severity of acute infectious mononucleosis correlates with cross-reactive influenza CD8 T-cell receptor repertoires / N. Aslan [et al.] // *MBio*. – 2017. – Vol. 8, Iss. 6. – P. – e01841-17
- 158 Balasubramanian, S. Profile of EBV-associated infectious mononucleosis / S. Balasubramanian, R. Ganesh, J. R. Kumar // *Indian pediatrics*. – 2012. – Vol. 49, Iss. 10. – P. 837–838.
- 159 Balfour, H. H. Jr. Infectious mononucleosis. / H. H. Balfour Jr., S. K., Dunmire, K. A. Hogquist // *Clin. Transl. Immunology*. – 2015. – Vol. 4, Iss. 2. – P. e33.

- 160 Chijioke, O. NK Cell Influence on the Outcome of Primary Epstein-Barr Virus Infection / O. Chijioke, V. Landtwing, C. Münz // *Front Immunol.* – 2016. Vol. 7. – Art. 323.
- 161 Clinical and laboratory characteristics of infectious mononucleosis by Epstein–Barr virus in Mexican children / N. G. Saldaña [et al.] // *BMC Research Notes.* – 2012. – Vol. 5, Iss. 1. – P. 361.
- 162 Clinical and laboratory differences between Epstein–Barr and cytomegalovirus infectious mononucleosis in children / Medović R. [et al.] *Srpski arhiv za celokupno lekarstvo.* 2016. – Vol. 144, № 1-2. – P. 56–62.
- 163 Clinical features of Epstein–Barr Virus-associated Infectious Mononucleosis According to Age Group in Children / S. Lee [et al.] // *Kosin Medical Journal.* – 2018. – Vol. 33, Iss. 3. – P. 347–357.
- 164 Clinical Features of Mononucleosis Because of Epstein–Barr Virus and Cytomegalovirus Co-Infection in Adult Patients / L. Li [et al.] // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* – 2017. – Vol. 97, Iss. 39. – P. 3068-3071.
- 165 Dipyridamole as a new drug to prevent Epstein–Barr virus reactivation / M. P. Thomé [et al.] // *Antiviral Research.* – 2019. – Vol. 172. – P. 104615.
- 166 Dohno, S. Diagnosis of infectious mononucleosis caused by Epstein–Barr virus in infants / S. Dohno [et al.] // *Pediatrics International.* – 2010. – Vol. 52, Iss. 4. – P. 536–540.
- 167 Downey, H. Acute lymphadenosis compared with acute lymphatic leukemia / , H. Downey, C. A McKinlay // *Archives of Internal Medicine.* – 1923. – Vol. 32, Iss. 1. – P. 82–112.
- 168 DRESS syndrome: a detailed insight / S. K. Behera [et al.]. – DOI 10.1080/21548331.2018.1451205 // *Hospital Practice.* – 2018. – Vol. 46, Iss. 3. – P. 152–162.
- 169 Dubbo Infection Outcomes Study. Prolonged illness after infectious mononucleosis is associated with altered immunity but not with increased viral load / B. Cameron [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2006. – Vol. 193, Iss. 5. – P. 664–671

- 170 Dylewski, J. Infectious mononucleosis caused by dual infection with Cytomegalovirus and Epstein–Barr viruses. True or false? / J. Dylewski, K. J. Drummond // *Infectious Diseases in Clinical Practice*. 2019. – Vol. 27, Iss. 3. – P. 170–171.
- 171 Dynamic Distribution and Clinical Value of Peripheral Lymphocyte Subsets in Children with Infectious Mononucleosis / L. Chen [et al.]// *The Indian Journal of Pediatrics*. – 2021. – Vol. 88, Iss. 2. – P. 113–119.
- 172 Ebell, M. H. Does this patient have infectious mononucleosis?: the rational clinical examination systematic review / M. H. Ebell [et al.] // *Jama*. – 2016. – Vol. 315, Iss. 14. – C. 1502–1509.
- 173 El-Sharkawy, A. Epstein–Barr virus-associated malignancies: Roles of viral oncoproteins in carcinogenesis / A. El-Sharkawy, L. Al Zaidan, A. Malki // *Frontiers in oncology*. – 2018. – Vol. 8. – P. 265.
- 174 Epstein, M. A. Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma / M. A. Epstein, B. G. Achong, Y. M. Barr // *The Lancet*. – 1964. – Vol. 283, Iss. 7335. – P. 702–703.
- 175 Epstein–Barr Virus Encoded dUTPase Containing Exosomes Modulate Innate and Adaptive Immune Responses in Human Dendritic Cells and Peripheral Blood Mononuclear Cells / Ariza M. E. [et al.] // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8, Iss. 7. – P. e69827.
- 176 Epstein–Barr virus type 2 latently infects T cells, inducing an atypical activation characterized by expression of lymphocytic cytokines / Coleman C. B. [et al.] // *J. Virol*. – 2015. – Voll. 89, Iss. 4. – P. 2301–2312.
- 177 Establishment and characterization of a novel Hodgkin lymphoma cell line, AM-HLH, carrying the Epstein-Barr virus genome integrated into the host chromosome / Hayashida M. [et al.] // *Hematological oncology*. – 2017. – Vol. 35, Iss. 4. – P. 567–575.
- 178 Fusilli, G. Atypical infectious mononucleosis with leukopenia / G. Fusilli, G. Merico // *Acta Pædiatrica*. – 2010. – Vol. 99, Iss. 8. – P. 1115–1116.

- 179 Gao, L. W. Epidemiologic and clinical characteristics of infectious mononucleosis associated with Epstein–Barr virus infection in children in Beijing, China / L. W. Gao, Z. D. Xie, Y. Y. Liu [et al.] // *World J. Pediatr.* – 2011 – Vol. 7, Iss. 1. – P. 45–49.
- 180 Goswami, R. Molecular diversity of IgG responses to Epstein–Barr virus proteins in asymptomatic EpsteinBarr virus carriers / R. Goswami, K. H. Shair, E. Gershburg. // *The Journal of General Virology.* – 2017. – Vol. 998, Iss. 9. – P. 2343–2350.
- 181 Hellwig, T. Management options for infectious mononucleosis / T. Hellwig, K. Jude, B. Meyer // *US Pharmacist.*– 2013. – Vol. 38, Iss. 5. – P. 38-41.
- 182 HHV-6 in liver transplantation: A literature review / T. L. Phan / *Liver International.* – 2018. – T. 38, Iss. 2. – P. 210–223.
- 183 Hickey, S. M. What every pediatrician should know about infectious mononucleosis in adolescents / S. M. Hickey, V. C. Strasburger // *Pediatric Clinics of North America.* – 1977. – Vol. 44, Iss. 6. – P. 1541–1556.
- 184 Hurt, C. Diagnostic evaluation of mononucleosis-like illnesses / C. Hurt, D. Tammaro // *The American journal of medicine.* – 2007. – Vol. 120, Iss. 10. – P. 911-e1.
- 185 Hwang, A. E. Evidence of genetic susceptibility to infectious mononucleosis: a twin study / A. E. Hwang [et al.]// *Epidemiology & Infection.* – 2012. – Vol. 140, Iss. 11. – P. 2089–2095.
- 186 Ikuta, K. Evaluation of the indirect and IgM-capture anti-human cytomegalovirus IgM ELISA methods as confirmed by cytomegalovirus IgG avidity / K.Ikuta [et al.] // *Microbiol Immunol.* – 2019. – Vol. 63, Iss. 5. – P.172–178.
- 187 Immunization with components of the viral fusion apparatus elicits antibodies that neutralize Epstein-Barr virus in B cells and epithelial cells / W. Bu [et al.] // *Immunity.* – 2019. – Vol. 50, Iss. 5. – P. 1305–1316. e6
- 188 Impaired Control of Epstein-Barr Virus Infection in B-Cell Expansion with NF- κ B and T-Cell Anergy Disease / Arjunaraja S [et al.] // *Front Immunol.* – 2018. – Vol. 9. – P. 198.

- 189 Infectious mononucleosis mimicking lymphoma: distinguishing morphological and immunophenotypic features / A. Louissaint [et al.] // *Mod Pathol.* – 2012. – Vol. 25. – P. 1149–1159.
- 190 Infectious mononucleosis-like syndrome with high lymphocytosis and positive IgM EBV and CMV antibodies in a three-year-old girl / J. A. Krupka [et al.] // *Central European Journal of Immunology.* – 2017. – Vol. 42, Iss. 2. – P. 210–212.
- 191 Involvement of adenovirus in clinical mononucleosis-like syndromes in young children / S. Melón [et al.] // *Eur. J. Clin. Microbiol. Inf. Dis.* – 2005. – Vol. 24, Iss. 5. – P. 314–318.
- 192 Ishii, T. Clinical differentiation of infectious mononucleosis that is caused by Epstein–Barr virus or cytomegalovirus: A single-center case-control study in Japan / T. Ishii, Y. Sasaki, T. Maeda [et al.] // *J. Infect. Chemother.* – 2019. – Vol. 25, Iss. 6. – P. 431–436.
- 193 Krueger, G. R. F. What's New in Human Herpesvirus-6? / G. R. F. Krueger, O. Sander // *Clinical Immunopathology of the HHV-6 Infectio Pathology-Research and Practice.* – 1989. – Vol. 185, Iss. 6. – P. 915–929.
- 194 Longnecker, R. M. I. Epstein-Barr Virus / R. M. Longnecker, E. Kieff, J. Cohen // Knipe, D. M. *Fields virology. Chapter 61* / eds. D. M. Knipe, P. M. Howley, D. E. Griffin [et al.] – Philadelphia : Lippincott Williams Wilkins, 2013. – Vol. 2. – P. 1898–1959.
- 195 NK-cell post-transplant lymphoproliferative disease with chronic active Epstein-Barr virus infection-like clinical findings / T. Iemura [et al.] // *International Journal of Infectious Diseases.* – 2019. – Vol. 6. – P. 31–33.
- 196 Papesch, M. Epstein–Barr virus infectious mononucleosis / M. Papesch, R. Watkins. – DOI 10.1046/j.1365-2273.2001.00431.x // *Clinical Otolaryngology.* – 2001. – Vol. 26. – P. 3–8.
- 197 Performance of the architect EBV antibody panel for determination of Epstein–Barr virus infection stage in immunocompetent adolescents and young adults

- with clinical suspicion of infectious mononucleosis / A. Guerrero-Ramos [et al.] // *Clin. Vaccine Immunol.* – 2014. – Vol. 21, Iss. 6. – P. 817–823.
- 198 Persistence of cytomegalovirus in mononuclear cells in peripheral blood from blood donors / Stanier P // *BMJ.* – 1989. – Vol. 299. – P. 897–898.
- 199 Porphyromonas endodontalis reactivates latent Epstein–Barr virus / K. Makino [et al.] // *International endodontic journal.* – 2018. – Vol. 51, Iss. 2. – P. 1410–1419.
- 200 Recovery from infectious mononucleosis: a case for more than symptomatic therapy? A systematic review/ B. Candy [et al.] // *Br. J. Gen. Pract.* – 2002. – Vol. 52, Iss. 483. – P. 844–851.
- 201 Relationship between cytomegalovirus DNA load in epithelial lining fluid and plasma of lung transplant recipients and analysis of coinfection with Epstein–Barr virus and human herpesvirus 6 in the lung compartment / C. C. Bauer [et al.]. – DOI 10.1128/JCM.01173-06 // *Journal of clinical microbiology.* – 2007. – Vol. 45, Iss. 2. – P. 324–328.
- 202 Rezk, E. Steroids for symptom control in infectious mononucleosis / E. Rezk [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2015. – Iss. 11. P. – CD004402
- 203 Role for early-differentiated natural killer cells in infectious mononucleosis / T. Azzi // *Blood.* – 2014. – Vol. 124, Iss. 16. – P. 2533–2543.
- 204 Rostgaard, K. Primary Epstein–Barr virus infection with and without infectious mononucleosis / K. Rostgaard [et al.] // *PloS one.* – 2019. – Vol. 14, Iss. 12. – P. e0226436.
- 205 Severe Amoxicillin-Induced Rash and EBV reactivation: DRESS or VRESS? / V. Descamps [et al.] // *J. Dermatolog. Clin. Res.* – 2014. – Vol. 2, Iss. 4. – P. 1027.
- 206 Severe infectious mononucleosis-like syndrome and primary human herpesvirus 6 infection in an adult / K. Akashi [et al.] // *N. Eng. J. Med.* 1993. – Vol. 329, Iss. 3. – P. 168–71.

- 207 Six Cases of Infectious Mononucleosis by Cytomegalovirus as Diagnosed by Multiplex Virus PCR Assay / M. Nagao [et al.] // *J. Blood Lymph.* – 2017. – Vol. 7, Iss 2. – P. 165.
- 208 Son, K. H. Clinical features of Epstein–Barr virus-associated infectious mononucleosis in hospitalized Korean children / K. H. Son, M. Y. Shin // *Korean journal of pediatrics.* – 2011. – Vol. 54, Iss. 10. – P. 409.
- 209 Tangye, S. G. Human immunity against EBV – lessons from the clinic / S. G., Tangye U. Palendira, E. S. J. Edwards // *Journal of Experimental Medicine.* – 2017. – Vol. 214, Iss. 2. – P. 269–283.
- 210 The incubation period of primary Epstein–Barr virus infection: viral dynamics and immunologic events / S. K. Dunmire [et al.] // *PLoS pathogens.* – 2015. – Vol. 11, Iss. 12. – P. e1005286
- 211 The levels of liver enzymes and atypical lymphocytes are higher in youth patients with infectious mononucleosis than in preschool children / Wang Y. [et al.] // *Clin. Mol. Hepatol.* – 2013. – Vol. 19, Iss. 4. – P. 382–388.
- 212 Thorley-Lawson, D. A. EBV Persistence – Introducing the Virus / D. A. Thorley-Lawson // *Curr. Top Microbiol. Immunol.* – 2015. – Vol. 390, Iss. Pt. 1. – P. 151–209.
- 213 Tracking post-infectious fatigue in clinic using routine Lab tests / J. M. Harvey [et al.] // *BMC pediatrics.* – 2016. – Vol. 16. – Article number: 54.
- 214 Tse, E. Epstein Barr virus-associated lymphoproliferative diseases: the virus as a therapeutic target / E. Tse, Y.-L. Kwong // *Exp. Mol. Med.* – 2015. – Vol. 47, Iss. 1. – P. e136.
- 215 Use of Immunoblot IgM in patients with serological and clinical evidence of primary EBV infection and reactivation / T. Kostadinova [et al.] // *J. of IMAB.* – 2018. – Vol. 24, Iss. 3. – P. 2186–2189.
- 216 Vouloumanou, E. K. Current diagnosis and management of infectious mononucleosis / E. K. Vouloumanou, P. I. Rafailidis, M. E. Falagas // *Curr. Opin. Hematol.* – 2012. – Vol. 19, Iss. 1. – P. 14–20.

- 217 Wang, X. Coinfection with EBV/CMV and other respiratory agents in children with suspected infectious mononucleosis / X. Wang [et al.] // *Virology journal*. – 2010. – Vol. 7, № 1. – P. 247.
- 218 Wilk, A. J. Diversification of human NK cells: Lessons from deep profiling / A. J. Wilk, C. A. Blish // *J Leukoc Biol*. – 2018. – Vol. 103, Iss. 4. – P. 629–641
- 219 Wissel, N. Report of the WHO Collaborative Study to establish the First International Standard for Detection of IgG antibodies to Cytomegalovirus (anti-CMV IgG) / N. Wissel, K. M. Hanschmann, H. Scheiblaue // *World Health Organization*. – 2017. – № WHO/BS/2017.2322. – URL: <https://extranet.who.int/iris/restricted/handle/10665/260260>.
- 220 Womack, J. Common questions about infectious mononucleosis / J. Womack, M. Jimenez // *Am. Fam. Physician*. – 2015. – Vol. 91, Iss. 6. – P. 372–376.