

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ЧЕРНІВЕЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ЮРІЯ ФЕДЬКОВИЧА**

**Навчально-науковий інститут біології, хімії та біоресурсів
Кафедра біохімії та біотехнології**

**БІОХІМІЧНІ МАРКЕРИ УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ ЗА УМОВ ПЕРЕБІГУ
ІНФЕКЦІЙНОГО МОНОНУКЛЕОЗУ У ДІТЕЙ**

Кваліфікаційна робота

Рівень вищої освіти – другий (магістерський)

Виконала: студентка VI курсу, групи 611-М
спеціальності 091 біологія
(освітня програма «біохімія та
лабораторна діагностика»)

Мальвіна КРАВЧУК

Керівник: к.б.н., Іванна НИКОЛАЙЧУК

Чернівці – 2023

Анотація

Магістерська робота присвячена аналізу клініко-діагностичних показників та біохімічних маркерів функціонального стану печінки при Епштейна-Барр-вірус-інфекційному мононуклеозі у дітей.

Показано, що перебіг гострої фази інфекційного мононуклеозу ЕБВ-етіології у дітей характеризується лейкоцитозом із вираженим лімфоцитозом та наявністю атипових мононуклеарних лімфоцитів. Розвиток мононуклеозу в період гострої фази первинної інфекції вірусом Епштейна-Барр призводить до зниження концентрації гемоглобіну та кількості еритроцитів, що вказує на розвиток гемолітичної анемії.

Встановлено, що підвищення рівня індикаторних ферментів АЛТ та АСТ у сироватці крові дітей, хворих інфекційним мононуклеозом, на ранній стадії розвитку захворювання вказує на розвиток цитолітичного синдрому.

Зростання рівня показника тимолової проби за умов інфекційного мононуклеозу у дітей до 6,5 одиниць можна розглядати як діагностичний маркер інтенсифікації запального синдрому на ранніх стадіях Епштейна-Барр-вірусної інфекції.

Ключові слова: антитіла IgM та IgG до капсидного антигену вірусу Епштейна-Барр, лейкоцити, лімфоцити, атипові мононуклеари, еритроцити, гемоглобін, трансамінази, тимолова проба, вірус Епштейна-Барр, інфекційний мононуклеоз

Annotation

The master's thesis is devoted to the analysis of clinical and diagnostic indicators and biochemical markers of the functional state of the liver in Epstein-Barr virus-infectious mononucleosis in children.

It is shown that the course of the acute phase of infectious mononucleosis of EBV etiology in children is characterized by leukocytosis with pronounced lymphocytosis and the presence of atypical mononuclear lymphocytes. The development of mononucleosis during the acute phase of the primary infection with the Epstein-Barr virus leads to a decrease in the concentration of hemoglobin and the number of erythrocytes, which indicates the development of hemolytic anemia.

It has been established that an increase in the level of indicator enzymes ALT and AST in the blood serum of children with infectious mononucleosis at the early stage of the disease indicates the development of cytolytic syndrome.

An increase in the level of the thymol test indicator under the conditions of infectious mononucleosis in children up to 6.5 units can be considered as a diagnostic marker of the intensification of the inflammatory syndrome in the early stages of Epstein-Barr virus infection.

Key words: viral capsid antigen IgM, viral capsid antigen IgG, leukocytes, lymphocytes, atypical mononuclear cells, erythrocytes, hemoglobin, transaminases, thymol test, Epstein-Barr virus, infectious mononucleosis

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

_____ **М.В. Кравчук**
(підпис)

ЗМІСТ

ВСТУП.....	5
РОЗДІЛ I. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	7
1.1. Особливості виникнення та розвитку інфекційного мононуклеозу.....	7
1.2. Епідеміологія первинної інфекції вірусу Епштейна-Барр.....	9
1.2.1. Вікова поширеність антитіл вірусу Епштейна-Барр.....	9
1.2.2. Шляхи передачі первинної інфекції вірусу Епштейна-Барр.....	10
1.3. Клінічні прояви первинної інфекції вірусу Епштейна-Барр.....	11
1.4. Взаємодії вірус-господар під час первинної інфекції EBV.....	13
1.4.1. Інкубаційний період.....	13
1.4.2. Період реконвалесценції.....	17
1.5. Діагностика інфекційного мононуклеозу.....	18
1.6. Профілактика та лікування інфекційного мононуклеозу.....	22
РОЗДІЛ II. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	25
2.1. Об'єкти та методи досліджень.....	25
2.2. Визначення концентрації гемоглобіну в крові.....	25
2.3. Визначення кількості еритроцитів, лейкоцитів та лімфоцитів.....	27
2.4. Визначення титру антитіл IgM та IgG до капсидного антигену вірусу Епштейна-Барр.....	27
2.5. Визначення активностей трансаміназ.....	29
2.6. Тимолова проба.....	30
2.7. Статистичне опрацювання даних.....	31
РОЗДІЛ III. РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.....	32
ВИСНОВКИ.....	43
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	44
ДОДАТКИ.....	51

ВСТУП

Інфекційний мононуклеоз (ІМ) – це клінічне захворювання, що характеризується болем у горлі, збільшенням шийних лімфатичних вузлів, втомою та лихоманкою, які найчастіше спостерігаються у підлітків і молодих людей та тривають декілька тижнів. Він може бути викликаний низкою патогенів, проте в переважній більшості спричинений первинною інфекцією вірусу Епштейна-Барр (EBV) [1].

EBV – це γ-герпесвірус, який інфікує принаймні 90 % населення світу. Типової клінічної картини з позитивним гетерофільним тестом зазвичай достатньо для встановлення діагнозу, але гетерофільні антитіла не є специфічними і не розвиваються у деяких пацієнтів. Профілі EBV-специфічних антитіл є найкращим вибором для визначення стадії інфекції EBV [2]. Окрім гострого захворювання, зараження вірусом може мати й віддалені наслідки. Виникає декілька захворювань, пов'язаних з EBV, включаючи певні види раку та аутоімунні захворювання, а також ускладнення первинного імунodefіциту в осіб з певними генетичними мутаціями [3].

Інфекційний мононуклеоз – це назва, запропонована Спрунтом і Евансом для опису синдрому, який нагадує гостре інфекційне захворювання, що супроводжується атиповими великими лімфоцитами периферичної крові. Ці атипові лімфоцити, також відомі як клітини Дауні, насправді є активованими Т-лімфоцитами CD8, більшість з яких реагують на клітини, інфіковані EBV. Хоча лабораторні дані про гепатоцелюлярне ураження незмінно пов'язані з EBV ІМ, клінічні ознаки гепатиту рідко є ознакою інфекції [4].

Варто зазначити, що інфекційний мононуклеоз є одним із варіантів інфекції, при якому залучення у патологічний процес таких органів, як печінка та селезінка, досягає 90 %. Низка авторів вважають, що ураження печінки шляхом її збільшення, підвищення активності індикаторних ферментів плазми крові, вважають обов'язковим компонентом клінічної картини інфекційного

мононуклеозу, а до ускладнень відносять гепатит, що протікає з вираженою жовтяницею [5].

За даними інших дослідників зміна функціональних проб реєструється значно рідше і характерно лише для жовтяничних форм (5-10 %). При гістологічному дослідженні печінки у хворих на інфекційний мононуклеоз виявляється певна подібність до змін, властивих вірусному гепатиту, а також лімфомоноцитарна інфільтрація печінкової тканини. Структура органу при цьому збережена. З використанням моноклональних антитіл вдалося довести пряме ураження печінки вірусом [6].

Описано летальні випадки при інфекційному мононуклеозі внаслідок блискавичного перебігу хвороби, розвитку печінкової недостатності та ДВЗ-синдрому. Первинна інфекція може бути переважним ураженням печінки. EBV-гепатит частіше реєструється у підлітків та молодих людей і нагадує картину вірусного гепатиту А, В або С. В осіб похилого віку описані випадки фульмінантного гепатиту [7].

За даними літератури [8], хронічний гепатит та цироз не розвиваються, проте в останні роки з'явилися повідомлення про випадки хронізації процесу, а також первинно-хронічний перебіг гепатиту, зумовленого EBV [9]. У сприйнятливих індивідуумів EBV може бути агентом розвитку аутоімунного гепатиту. Також є відомості про хронічні грануломатозні гепатити, причиною яких став EBV [10].

Наведені дані свідчать про важливу роль інфікування вірусом Епштейна-Барр/інфекційний мононуклеоз як фактора ризику розвитку як гострої, так і хронічної патології печінки. Однак патогенетичні механізми та вікові аспекти виникаючих порушень нині ще недостатньо вивчені.

Метою роботи стало проаналізувати клініко-діагностичні показники та біохімічні маркери функціонального стану печінки при EBV-інфекційному мононуклеозі у дітей.

РОЗДІЛ I. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Особливості виникнення та розвитку інфекційного мононуклеозу

Інфекційний мононуклеоз (ІМ) – це клінічний синдром, спричинений вірусом Епштейна-Барра (EBV), який проявляється лихоманкою, фарингітом, цервікальною аденопатією та іншими різними проявами. EBV є членом підродини вірусів герпесу людини *Gammaherpesvirinae*, який має дволанцюговий геном ДНК. Як і в інших представників родини герпесвірусів, довічна латентна інфекція В-лімфоцитів є результатом первинної інфекції EBV. Вірус може реактивуватися, коли імунна відповідь господаря серйозно порушена, наприклад, реципієнт трансплантованого органу, який приймає глюкокортикоїди чи інші імунодепресанти протягом тривалого часу або інфікований вірусом імунодефіциту людини [11].

У гострій фазі підвищені трансамінази виявляються у 80 % пацієнтів, тоді як жовтяниця відзначається лише приблизно у 5% . ІМ включає серйозну цитотоксичну відповідь Т-лімфоцитів на EBV; це може призвести до ураження печінки, хоча точна патофізіологія все ще дискутується. Гостра печінкова недостатність рідко зустрічається при ІМ, як і гемолітична анемія [12].

Епідеміологічні дані щодо факторів ризику, пов'язаних із цими більш вірулентними реакціями, нечисленні. Однак цілком зрозуміло, що коморбідні хворобливі процеси, що уражують печінку, можуть потенціювати пошкодження печінки. Гемохроматоз є однією з таких патологій з ураженням печінки через відкладення заліза. Через хронічний характер захворювання та відсутність скринінгу більшість діагнозів ставиться випадково [13].

Серопоширеність антитіл до EBV змінювалася в залежності від соціально-економічних умов. У Токіо (Японія) позитивний рівень антитіл IgG до вірусного капсидного антигену (VCA) у дітей віком від 5 до 7 років був вищим за 80% на початку 1990-х років проти 59% у 2000-х роках. Перше дослідження показало, що майже всі діти молодше 10 років у Гонконзі були інфіковані EBV. Нещодавнє дослідження в 2006 році показало, що загальний

серопозитивний рівень EBV VCA IgG у дітей віком до 14 років у Пекіні становив 83,6%. Позитивний показник у сільській місцевості був значно вищим (86,2%), ніж у містах (80,8%). Існує тенденція до затримки зараження EBV у материковому Китаї разом із покращенням економічних та санітарних умов [14].

Первинна інфекція EBV часто протікає безсимптомно у немовлят і дітей. Навіть у сприйнятливих підлітків і молодих дорослих лише 30-50% інфікованих осіб мають ІМ. У США на 100 000 осіб щорічно припадає близько 500 хворих на ІМ, і більшість пацієнтів віком від 15 до 24 років. Ретроспективне дослідження, яке охопило 418 госпіталізованих пацієнтів з ІМ молодше 18 років, показало, що частота ІМ була найбільшою у дітей віком від 4 до 6 років [15].

Симптоми ІМ, так звана залозиста лихоманка, зазвичай проявляються після інкубаційного періоду від чотирьох до семи тижнів і включають лихоманку, лімфаденопатію та фарингіт. Переважна більшість випадків ІМ проходять самостійно з відмінним прогнозом, але в рідкісних випадках зустрічаються гострі ускладнення, такі як розрив селезінки, гепатит і серйозне збільшення мигдалин з обструкцією дихальних шляхів [16].

Також давно відомо, що EBV є причетним до інших захворювань, ніж ІМ. Простий пошук у літературі дає широкий перелік зв'язків, отриманих із звітів про випадки епідеміологічних досліджень, таких як лімфопроліферативні захворювання, рак голови та шиї, рак молочної залози, системний червоний вовчак, дефіцит вітаміну D, синдром хронічної втоми, захворювання щитовидної залози, ревматоїдний артрит, розсіяний склероз, а також інші аутоімунні захворювання. Що стосується тільки злоякісних захворювань, було підраховано, що EBV асоціюється з майже 200 000 злоякісних новоутворень у всьому світі щороку, що призвело до збільшення інтересу до вакцини проти інфекції EBV [17].

Передача ІМ відбувається через слину (звідси розмовна назва *хвороба поцілунку*), кров, сперму, переливання крові та трансплантацію органів [18].

Після клінічного або лабораторного встановлення діагнозу лікування ІМ включає підвищення гідратації, лікування лихоманки та фарингіту. Фармакологічні варіанти передбачають використання нестероїдних протизапальних засобів, ацетамінофену, таблеток для горла, що містять анестетики, такі як бензокаїн, фенол або лідокаїн.

Показано, що противірусні препарати, такі як ацикловір і валацикловір, практично не полегшують симптоми. Комбінації преднізону та ацикловіру так само продемонстрували загальну різницю до незначного ефекту [19].

1.2. Епідеміологія первинної інфекції вірусу Епштейна-Барр

1.2.1. Вікова поширеність антитіл вірусу Епштейна-Барр

Інфекція EBV надзвичайно поширена в усьому світі, і приблизно 90% дорослих стають позитивними на антитіла до 30 років. Останнім прикладом є те, що 1037 (90%) із 1148 суб'єктів віком 18 і 19 років, які брали участь у Національному дослідженні здоров'я та харчування США (NHANES) між 2003 і 2010 роками, мали антитіла IgG проти антигену вірусного капсиду EBV, що свідчить про попередню інфекцію [20].

Поширеність антитіл EBV у дітей допідліткового віку нижча і коливається від 20% до 80% залежно від віку та географічного розташування. Фактори, чітко пов'язані з раннім зараженням первинною EBV-інфекцією, включають географічний регіон. Іншими залученими факторами є соціально-економічний статус, скупченість або спільна спальня, відвідуваність та площа відвідування школи [21].

У розвинених країнах вік, у якому виникає первинна інфекція EBV, може зростати. Це важливо контролювати, оскільки існує складний взаємозв'язок між віком зараження, симптоматичною чи безсимптомною інфекцією та подальшим ризиком раку або аутоімунних захворювань, пов'язаних із EBV. Наприклад, більш молодий вік на момент первинної інфекції EBV у немовлят був пов'язаний з підвищеним рівнем вірусемії EBV

протягом усього дитинства, що спонукало дослідників до постуляції, що ці немовлята мають вищий ризик розвитку ендемічної лімфоми Беркітта [22].

Інше дослідження показало, що гренландські ескімоські діти отримали первинну інфекцію EBV у більш ранньому віці та мали вищі титри антитіл IgG проти VCA, ніж діти того ж віку в Данії. Автори припустили, що раннє зараження «великим щепленням EBV» пояснює, чому ескімоси були піддані високому ризику розвитку карциноми носоглотки порівняно з датчанами, які цього не зробили. Тим не менш, пізнє отримання первинної інфекції EBV також є шкідливим у кількох контекстах. Підлітки та молоді люди частіше страждають від інфекційного мононуклеозу під час первинної інфекції, ніж діти. Крім того, розсіяний склероз є запальним аутоімунним захворюванням, яке включає інфекцію EBV, і ризик РС вищий серед осіб, які перенесли інфекційний мононуклеоз. Інфекційний мононуклеоз також підвищує ризик лімфоми Ходжкіна. Таким чином, оскільки вік первинної інфекції EBV є важливим фактором інфекційного мононуклеозу, це вагомий фактор для захворювань, пов'язаних з EBV [23].

1.2.2. Шляхи передачі первинної інфекції вірусу Епштейна-Барр

Поцілунки є основним шляхом передачі первинної інфекції EBV серед підлітків і молодих людей. Це задокументовано ретельними клінічними спостереженнями Гогланда і підтверджено через багато десятиліть проспективним дослідженням в Університеті Міннесоти.

Інкубаційний період інфекційного мононуклеозу становить приблизно 6 тижнів. Клінічні записи Хогланда свідчать про інкубаційний період 32–49 днів на основі дат епізодів поцілунків до початку інфекційного мононуклеозу. Про добре задокументований випадок повідомили Svedmyr et al., у яких подія поцілунку сталася за 38 днів до появи симптомів. Поведінкові дані з опитувальників історій хвороб, зібраних під час проспективних досліджень, відповідають інкубаційному періоду 42 дні [24].

Окрім глибокого поцілунку, первинна інфекція EBV також може передаватися при переливанні крові, трансплантації органів або гемопоетичних клітин, але ці шляхи враховують загалом порівняно небагато випадків. Альфієрі та ін. (1996) використовували поліморфізм довжини та розміру фрагмента EBV ВАН HI-K у білках ядерного антигену EBV (EBNA) - 1, -2 та -3, щоб ідентифікувати конкретного донора крові, відповідального за передачу EBV 16-річному юнаку-реципієнту трансплантованої печінки, у якого згодом розвинувся інфекційний мононуклеоз [25].

Спосіб зараження маленьких дітей EBV невідомий. Розумним припущенням є те, що вони заражаються від своїх батьків або братів і сестер, які є «носіями» вірусу та періодично виділяють його з ротовими виділеннями.

1.3. Клінічні прояви первинної інфекції вірусу Епштейна-Барр

Наші проспективні дослідження показали, що у 75% молодих людей віком від 18 до 22 років після первинної інфекції EBV розвивається типовий інфекційний мононуклеоз. Приблизно 15% мають нетипові симптоми, а 10% повністю безсимптомні. Серед симптоматичних пацієнтів є два типові прояви. По-перше, це раптова поява болю в горлі, яка, за словами багатьох пацієнтів, є найсильнішою ангіною, яку вони коли-небудь мали. Пацієнти також можуть помітити опухлу шию, яка є результатом збільшення шийних лімфатичних вузлів. У дужках передні і задні шийні вузли зазвичай однаково збільшені. Другим поширеним проявом є поступове нездужання, міалгія («болі в тілі») і втома.

Більшість симптомів мають середню тривалість 10 днів або менше, але втома та шийна лімфаденопатія зберігаються в середньому 3 тижні. Інші ознаки, які спостерігаються менш ніж у 20% випадків, включають біль у животі, гепатомегалію, спленомегалію, нудоту, блювання, піднебінні петехії, періорбітальний набряк і набряк повік, а також висип. Висипання частіше спостерігаються у пацієнтів, які отримують похідні пеніциліну, що, швидше за все, є наслідком транзиторної гіперчутливості до пеніциліну [26].

Субклінічний гепатит, підтверджений підвищенням рівня аланінамінотрансферази, зустрічається приблизно у 75% проспективно спостережених пацієнтів, а в деяких випадках (5–10%) розвивається явний гепатит із ю гепатомегалією та жовтяницею.

Первинна інфекція EBV у дітей до підліткового віку не була ретельно досліджена, швидше за все, тому, що проспективні дослідження у маленьких дітей важко провести з точки зору логістики. Існує припущення, що більшість первинних інфекцій EBV у дітей до статевого дозрівання протікають безсимптомно, але це не обов'язково так. У маленьких дітей, особливо віком до 4 років, може не розвинути позитивна реакція гетерофільних антитіл під час первинної інфекції EBV, і якщо не проводити специфічні аналізи EBV, діагноз буде втрачено [27].

EBV також може викликати гемофагоцитарне захворювання, яке в літературі по черзі називають EBV-асоційованим гемофагоцитарним синдромом або EBV-асоційованим гемофагоцитарним лімфогістіоцитозом (HLH). Відносна рідкість будь-якої форми HLH є перешкодою для діагностики, тому випадки EBV-HLH є ще більш рідкісними. Захворювання характеризується лихоманкою, спленомегалією та цитопеніями, хоча ключовими лабораторними ознаками є високі рівні феритину та розчинного CD25 [28].

Поширення EBV-HLH інфікує Т- або NK-клітини, хоча В-клітини також інфіковані. EBV-HLH може бути пов'язаний з одним із кількох первинних імунodefіцитів, але інфекція EBV може бути провокуючою подією навіть за відсутності ідентифікованого генетичного захворювання. Цікаво, що дослідження профілювання транскриптомів показали, що сигнатура експресії генів периферичної крові, яка спостерігається під час інфекційного мононуклеозу, дуже нагадує сигнатуру HLH. Це підсилює зв'язки між первинною інфекцією EBV як пусковим механізмом у ініціації HLH [29].

Х-зчеплений лімфопроліферативний синдром (XLP) — захворювання, що характеризується анемією, гіпергаммаглобулінемією та

лімфогістіоцитозом. Як правило, хлопчики, які страждають на цю хворобу, демонструють масивні клітинні відповіді на первинну інфекцію EBV, що призводить до гемофагоцитарної патології, навіть якщо вони одночасно не здатні контролювати В-клітини, трансформовані EBV. Було виявлено, що основний дефіцит, пов'язаний з XLP, полягає в сигнальному білку, пов'язаному з молекулою активації лімфоцитів (SAP), який кодується людським геном SH2D1A. Мутації в цьому гені порушують здатність Т-клітин і NK-клітин взаємодіяти з В-клітинами, що призводить до відсутності перемикання класів імуноглобулінів і означає, що Т-клітини та NK-клітини не можуть ефективно розпізнавати мішені В-клітин, щоб викликати смерть [30].

1.4. Взаємодії вірус-господар під час первинної інфекції EBV

1.4.1. Інкубаційний період

Довгий інкубаційний період EBV залишається недостатньо вивченим через відсутність зразків, отриманих між часом інфікування та проявом пов'язаних з EBV симптомів. Під час первинної інфекції реплікація вірусу спочатку виявляється в ротовій порожнині. Вірус інфікує епітеліальні клітини мигдалин, а також В-клітини в паренхімі мигдалин. Патерн інфекції в ротовій порожнині може мати циклічний характер, оскільки *in vitro* показано, що вірус, отриманий з епітеліальних клітин, має набагато вищу ефективність проникнення для інфікування В-клітин і навпаки, що призводить до перемикання вірусного тропізму залежно від тип клітини, в якому відбувається реплікація вірусу.

У якийсь момент інкубаційного періоду вірус переходить з ротової порожнини в кров. Мало відомо про кінетику або засоби цього переходу. Відповідь на інтерферон I типу була виявлена шляхом профілювання експресії генів приблизно за 2 тижні до появи симптомів у деяких суб'єктів із первинною інфекцією EBV. Вірусні геноми іноді можуть бути виявлені в периферичній крові вже за три тижні до появи симптомів і постійно принаймні

за тиждень до хвороби, де вони, ймовірно, латентно зберігаються в клітинах В фенотипу пам'яті в спокої [31].

Високе вірусне навантаження як у ротовій порожнині, так і в крові виявляється приблизно під час появи симптомів інфекційного мононуклеозу та супроводжується виробленням антитіл класу IgM до VCA EBV та надзвичайною експансією Т-лімфоцитів CD8. Особливий інтерес становить реакція цитотоксичних Т-клітин CD8, які, як було показано, важливі для контролю В-клітин, інфікованих EBV, про що свідчить захворювання, яке виникає у пацієнтів, у яких відсутні елементи функції Т-клітин CD8, такі як здатність взаємодіяти вбивати інфіковані В-клітини [32].

Під час інфекційного мононуклеозу, коли є дуже велика кількість циркулюючих CD8 Т-клітин, багато з цих клітин є специфічними для EBV. Клітини, специфічні для деяких пізніх антигенів, як правило, з'являються лише після того, як пацієнт був інфікований протягом деякого часу, як було виявлено шляхом створення клонів Т-клітин від пацієнтів з інфекційним мононуклеозом. Випадок затримки є досить різним і часто залежить від відповідного типу HLA особи, інфікованої EBV. Імунодомінантні епітопи для найбільш поширених типів HLA зазвичай включають ті, що походять від латентно експресованих білків, особливо EBNA-2 і EBNA-3, хоча деякі пацієнти розвивають сильну популяцію CD8 Т-клітин, специфічних для антигенів, які менш легко експресуються, таких як EBNA-1.

І CD8, і CD4 Т-клітини потребують міжклітинного контакту, щоб активуватися та виконувати відповідні функції. Хоча загальна кількість CD4 помітно не збільшується під час інфекційного мононуклеозу, існують дані, які підтверджують концепцію того, що CD4 Т-клітини активуються та допомагають контролювати інфіковані В-клітини. Використовуючи тетрамери головного комплексу гістосумісності (МНС) II, було показано, що кілька літичних антигенів розпізнаються CD4 Т-клітинами під час гострої інфекції та що ці клітини підтримуються на низькому рівні в крові інфікованих EBV господарів. Це дослідження також показало, що відповідь на різні антигени

різниться: відповідь Т-клітин CD4(+) на EBNA1 розвинулась набагато пізніше, що, ймовірно, пояснює затримку відповідей антитіл IgG EBNA1 [33].

Природні клітини-кілери (NK) також стають важливими гравцями під час інфекційного мононуклеозу. Кілька імунodefіцитів, пов'язаних із Т- і NK-клітинами та/або шляхами їх цитолізу, призводять до важких наслідків, пов'язаних з EBV. До них належать сімейний гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз 2 (FHL2), Х-зчеплений лімфопроліферативний синдром (XLP), дефіцит XIAP і Х-пов'язаний імунodefіцит із розладами дефекту Mg^{2+} (XMEN). Цінність NK-клітин полягає в тому, що вони переважно вбивали клітини, інфіковані EBV, коли вірус входив у літичний цикл. Роль NK-клітин *in vivo* досліджували з використанням моделі гуманізованої миші, де миші NOD-scid^{γc-/-} (NSG) були відновлені за допомогою гемопоетичних стовбурових клітин CD34⁺ та інфіковані штамом B95.8 EBV і перевірені на ознаки інфекційного мононуклеозу, такі як лімфоцитоз CD8 і вірусемія. Тварини, у яких виснажено NK-клітини, переживали більш серйозні захворювання, пов'язані з EBV [34].

Цікаво відзначити, що виснаження NK після встановленої інфекції EBV не мало істотних ефектів, на відміну від ефекту виснаження до інфікування. Враховуючи різницю в надійності відповідей, що спостерігається між NK-клітинами мигдалин і периферичної крові, можливо, що периферичні NK-клітини під час фази системного інфекційного мононуклеозу є менш важливими, ніж під час ранньої інфекції ротоглотки. Дійсно, дослідження на людях не погодилися щодо стану NK-клітин у периферичній крові під час інфекційного мононуклеозу. Робота Вільямса та ін. показали зворотну кореляцію між кількістю NK-клітин на периферії та кількістю вірусу в крові. Навпаки, більш масштабне проспективне дослідження виявило позитивну кореляцію. Таким чином, взаємодія між NK-клітинами та вірусом крові у людей потребує подальшого вивчення. Звичайно, конкретний тип або підмножина NK-клітин може бути важливішим, ніж загальна кількість. Було

показано, що клітини NKG2C⁺ NK специфічно реагують на цитомегаловірус і відіграють вирішальну роль у імунитеті до цитомегаловірусу [35].

Незважаючи на розуміння вродженої та адаптивної імунної відповіді на EBV, залишається незрозумілим, чому первинна інфекція EBV призводить до інфекційного мононуклеозу у підлітків, але найчастіше протікає безсимптомно у маленьких дітей. Цілком можливо, що підлітки отримують більший початковий вірусний інокулят, коли передача відбувається через глибокий поцілунок. Дані не виявили жодної кореляції між кількістю копій вірусу в ротовій порожнині та тяжкістю захворювання, однак максимальна кількість копій вірусу в ротовій порожнині не може безпосередньо відображати початковий інокулят вірусу, а також неможливо визначити виміряти початковий інокулят вірусу з природною інфекцією. Інша висунута ідея полягає в тому, що інфекційний мононуклеоз у підлітків може відображати реакцію перехресно реактивних Т-клітин пам'яті CD8. Наприклад, специфічні для грипу CD8⁺ Т-клітини можуть перехресно реагувати з EBV, і оскільки у підлітків, імовірно, більша ймовірність мати високу кількість специфічних для грипу CD8⁺ Т-клітин, вони можуть сильніше реагувати на EBV. Однак немає доказів подвійної специфічності грипу та EBV CD8⁺ Т-клітин, і залишається дискусійним, чи існуючий (перехресно-реактивний) CD8⁺ Т-клітинний імунітет до EBV збільшить або зменшить інфекційний мононуклеоз [36].

CD8⁺ Т-клітинна пептидна епітопна вакцина була ефективною для генерації EBV-специфічної CD8⁺ Т-клітинної відповіді, і не було випадків інфекційного мононуклеозу в вакцинованій групі, хоча дослідження було невеликим. Завдяки нещодавнім даним впливає захоплююче твердження, яке свідчить про те, що клітини NKG2A⁺ NK важливі для контролю EBV. Аззі та його колеги показали, що клітини CD56dim NKG1A⁺ KIR-NK були виявлені на значно нижчих рівнях у периферичній крові підлітків і дорослих порівняно з дітьми, що свідчить про те, що знижений NK-опосередкований імунний

контроль EBV може пояснити, чому підлітки та дорослі страждають на інфекційний мононуклеоз частіше, ніж діти [37].

1.4.2. Період реконвалесценції

Під час реконвалесцентного періоду інфекційного мононуклеозу (від 3 до 6 місяців після інфікування) кількість CD8⁺ Т-клітин знижується до нормального рівня. Робота на мишах показала, що інфекція гепесвірусами може спричинити довгострокові зміни «готовності» імунних клітин хазяїна, таким чином готуючи їх для наступних бактеріальних інфекцій. Пізніше показано, що ці ефекти були тимчасовими в цій моделі, але дослідження на людях показали, що не було довгострокових змін експресії генів, які можна спостерігати в мононуклеарних клітинах периферичної крові після придбання EBV. Вірус зберігається в спочиваючих В-клітинах, подібних до пам'яті. Ймовірно, найцікавіше явище, яке відбувається під час цієї фази інфекції, пов'язане з рівнями антитіл, які виробляються та підтримуються латентно інфікованими господарями [19].

Деякі специфічні тенденції існують у відповіді антитіл на EBV. Наприклад, антитіла проти EBNA-1 демонструють надзвичайно тривалу затримку між зараженням вірусом і наявністю анти-EBNA-1 IgG, оскільки воно зазвичай з'являється лише після одужання пацієнта з інфекційним мононуклеозом. Це особливо дивно, враховуючи високі рівні антитіл зі зміною класу до антигенів EBV, які можна виміряти у багатьох пацієнтів з інфекційним мононуклеозом, включаючи відповіді на латентно експресовані генні продукти EBNA-2 і EBNA-3. Уповільнена кінетика може бути пов'язана з ділянками, багатими на аланін-гліцин, у структурі білкового продукту EBNA-1, який, як показано, пригнічує протеосомний процесинг відповідних епітопів. Що це так, однак, неясно, і, можливо, це пов'язано з накопиченням білка, що виділяється з клітин для перехресного представлення. Навпаки, високі рівні антитіл, специфічних до антигену BZLF1, зберігаються протягом усього життя хазяїна. Ймовірно, це пов'язано з тим, що BZLF1 експресується

клітинами, які піддаються реактивації вірусу, і, отже, частіше представлений В-клітинам латентно інфікованих господарів порівняно з білками, які кодується пізніше в процесі реплікації вірусу [38].

1.5. Діагностика інфекційного мононуклеозу

Інфекційний мононуклеоз, спричинений EBV, можна запідозрити у пацієнтів, особливо підлітків і молодих людей, які мають гостре захворювання, що характеризується болем у горлі, шийною лімфаденопатією, лихоманкою та втомою. Клінічні ознаки, які роблять діагноз більш вірогідним, це ексудативний фарингіт з набряком язичка і мигдалин; періорбітальний набряк і набряк повік; симетрична шийна та заушна лімфаденопатія.

Гетерофільний тест з використанням одного з комерційно доступних наборів антитіл найчастіше проводиться для підтвердження клінічного діагнозу (табл. 1.5.1).

Таблиця 1.5.1

Визначення стадії інфекції EBV за моделями імуноферментного аналізу

Період інфекції	VCA IgM	VCA IgG	EBNA-1 IgG
Несправжній	Негативний	Негативний	Негативний
Гострий первинний ^a	1–2+	Нег–1+	Негативний
Підгострий ^b	3–4+	2–4+	Негативний–1+
Реконвалесцентний ^c	Негативний–3+	3–4+	Негативний–2+
Минулий ^d (90–95% випадків)	Негативний	3+	3–4+
Минулий ^d (5–10% випадків)	Негативний	3+	Негативний

^a від 0 до 3 тижнів після початку захворювання

^b від 3 тижнів до 3 місяців після початку захворювання

^c 3–6 місяців після початку захворювання

^d > 6 місяців від початку захворювання

Гетерофільні тести відносно недорогі та прості у виконанні. Однак гетерофільні антитіла за визначенням не є специфічними. Це антитіла класу IgM, спрямовані проти еритроцитів ссавців. Повідомлялося про хибнопозитивні тести на гетерофіли при безлічі захворювань, включаючи інші гострі інфекції, аутоімунні захворювання та рак. Хоча гетерофільні тести найчастіше використовуються для діагностики інфекційного мононуклеозу, Центри контролю та профілактики захворювань США нещодавно рекомендували не використовувати їх «для загального використання» через їхню неспецифічність і можливість хибно негативних результатів, особливо у маленьких дітей (2014). Проте, як показує досвід, якщо клінічна картина типова для інфекційного мононуклеозу і тест на гетерофільні антитіла позитивний, додаткові діагностичні процедури не потрібні.

Жоден тест на антитіла не є ідеальним для підтвердження діагнозу первинної інфекції EBV. Більшість пацієнтів (75%) матимуть антитіла IgM VCA на початку клінічного захворювання, і 95% зрештою їх виробляють (табл. 1.5.1). У проспективних дослідженнях студентів, які раніше не отримували EBV, виявили VCA IgM за допомогою ІФА вже за 8 днів до появи симптомів. Середній перший день виявлення становив 2 дні після початку захворювання. Однак проблемою тестів на антитіла класу IgM в цілому є перехресна реактивність із спорідненими патогенами. У випадку антитіл VCA IgM повідомлялося про хибнопозитивні результати, особливо при цитомегаловірусних інфекціях [39].

Залежно від платформи аналізу та антигену, який використовується в аналізі, антитіла IgG до VCA вперше виявляються протягом першого місяця хвороби. Антитіла класу IgG проти компонента p18 VCA розвиваються пізніше, ніж проти компонента p23. Використовуючи EIA з p18 як антигеном, в проспективних дослідженнях виявили, що медіана першого дня виявлення після початку захворювання становила 31 з дуже широким діапазоном 1–118 днів. Кожен, хто має первинну інфекцію EBV, виробляє антитіла IgG до VCA, тому це найкращий єдиний тест для підтвердження попередньої інфекції EBV.

Він перевершує тести на антитіла до EBNA-1, оскільки 5–10% пацієнтів ніколи не виробляють антитіла до EBNA-1.

Антитіла проти EBNA-1 з'являються повільно з середнім першим днем виявлення 91 день. Через це наявність антитіл EBNA-1 під час гострого захворювання виключає первинну інфекцію EBV. Загалом, переважну більшість інфекцій EBV у імунокомпетентних пацієнтів можна визначити за допомогою аналізу зразка крові на антитіла VCA IgM, VCA IgG та EBNA-1 та інтерпретації результатів, як показано в таблиці 1.5.2. Вестерн-блоти або імуноблоти можна використовувати для підтвердження результатів скринінгових тестів, а також для визначення стадії інфекції EBV [40].

Таблиця 5.1.2.

Діагностичні тести на інфекцію EBV

Тест	Переваги	Недоліки	Частка позитивних пацієнтів ^a	Середній день виявлення після початку захворювання (діапазон днів до виявлення) ^a
Гетерофільні антитіла	Недорогий, простий у виконанні, стає негативним через 3–12 місяців після інфікування	Неспецифічні (хибнопозитивні внаслідок гострих інфекцій та аутоімунних захворювань); може бути негативним протягом першого тижня хвороби та постійно негативним у маленьких дітей	85% (72% перший тиждень)	0 (-6–31)
Антитіла класу VCA IgM	Специфічний, стає негативним через 3–12 місяців після інфікування	Зазвичай не проводиться в місцях догляду	95% (85% перший тиждень)	2 (-21–20)
VCA IgG антитіла	Найкращий тест для діагностики	Зазвичай не проводиться в місцях догляду	100%	31 (1–118)

	перенесеної інфекції EBV			
Антитіло EBNA-1 IgG	Найкращий тест, щоб відрізнити гостру EBV-інфекцію від реконвалесцентної	Зазвичай не проводиться в місцях догляду; 5–10% пацієнтів ніколи не стають позитивними	90–95%	91 (6–479)
ЕА антитіла	Маркер гострої інфекції	Відсутня при 20–40% гострих захворювань; зберігається роками в ~20% випадків	Не перевірено	Не перевірено
Імуноблот антитіла	Може використовуватися для стадії інфекції (гостра, реконвалесцентна, минула)	Відносно дорого	100% ^c	2 (-25–60)
Вірусне навантаження крові	Співвідноситься з тяжкістю захворювання; найкращий тест для моніторингу інфекції у хворого з ослабленим імунітетом	Вірусемія короточасна і може бути пропущена у імунокомпетентних пацієнтів	80%	4 (-8–38)
Оральне вірусне навантаження	Неінвазивний, підтверджує минулу інфекцію	Не можна використовувати для діагностики гострої інфекції, оскільки практично всі дорослі з позитивними антитілами періодично виділяють оральний вірус	100%	-4 (-21–31)

Вимірювання антитіл IgG проти раннього антигену (EA) EBV не є корисним для діагностики первинної інфекції, тому що лише 60–80% пацієнтів з гострою хворобою є позитивними, а антитіла до EA можуть бути виявлені роками у 20% здорових людей. Якщо наявні дані щодо антитіл не дозволяють розрізнити стадію інфекції EBV, можуть бути корисними аналізи на авідність IgG. Принцип полягає в тому, що під час перебігу інфекції відбираються антитіла з високою міцністю зв'язування з мішенню. Іншими словами, антитіла IgG під час гострої фази інфекції не зв'язуються зі своєю мішенню так міцно, як антитіла, що утворюються під час реконвалесценції. Антитіла з низькою авідністю можна відокремити від їхньої мішені шляхом впливу сечовини або іншого хаотропного реагенту. Авідність визначається шляхом порівняння кількості антитіл, виявлених із застосуванням сечовини та без нього.

Найкращим тестом для діагностики та моніторингу інфекцій EBV у хазяїна з ослабленим імунітетом є визначення вірусного навантаження в крові (або кількісний аналіз ДНК EBV), який зазвичай виконується на платформі ПЛР (Holman et al. 2012). Більшість із цих інфекцій не є первинними, але є кілька таких, які призводять до класичного інфекційного мононуклеозу. Концепція моніторингу полягає в тому, щоб передбачити ризик загрози захворювання EBV на основі послідовних змін вірусного навантаження в крові. Встановлено граничну кількість, яка змінюється від центру до центру, що викликає втручання зі змінами режимів імуносупресивних та/або протівірусних препаратів [41].

6. Профілактика та лікування інфекційного мононуклеозу

Враховуючи тяжкість захворювань, пов'язаних із гострими та хронічними захворюваннями EBV, розробка вакцини EBV вже давно є пріоритетом для дослідників у цій галузі. Національний інститут раку рекомендував провести більше клінічних випробувань для перевірки безпеки

та ефективності вакцини для запобігання інфекційному мононуклеозу та раку, спричиненому EBV.

Хоча перша фаза 1 випробування профілактичної вакцини проти EBV відбулася майже двадцять років тому (Gu et al., 1995), відтоді було досягнуто відносно незначного прогресу. Загалом на людях було випробувано три профілактичні вакцини, і хоча всі виявилися принаймні помірно імуногенними, жодна не забезпечила стерилізаційного імунітету. Проте стерилізуючий імунітет, ймовірно, не є необхідним для впливу на симптоматичне захворювання, спричинене первинною інфекцією EBV. Наприклад, фаза 2 дослідження в Бельгії показала, що вакцинація ад'ювантною вакциною субодиниці gp350 може зменшити кількість випадків інфекційного мононуклеозу [42].

Проте, чи є вакцина, націлена виключно на gp350, достатньою для запобігання захворюванням, пов'язаним з EBV, невідомо. У випадку епітеліальної неоплазії це здається менш переконливим на тій підставі, що gp350 не є суворо необхідним для проникнення вірусу в епітеліальні клітини і може бути досягнутий через вірусні білки gH і gL, хоча й менш ефективно. Розширення діапазону вакцини для включення інших білків, необхідних для цього входу, таких як gH або gL, особливо враховуючи те, що відомо про перехідний тропізм EBV між В-клітинами та епітеліальними клітинами, може значно підвищити ефективність вакцини з метою запобігання EBV-позитивних лімфом і карцином.

В даний час не існує загальноприйнятого специфічного лікування інфекційного мононуклеозу. Хоча зрозуміло, що ацикловір і валацикловір мають противірусну дію *in vivo*, клінічна користь досі не була переконливо продемонстрована. Ганцикловір і валганцикловір використовувалися для лікування інфекцій EBV у хворих з ослабленим імунітетом, але контрольованих досліджень, які б демонстрували клінічну ефективність, немає. Кортикостероїди часто призначають для лікування запальних ускладнень, таких як обструкція дихальних шляхів, або аутоімунні явища, такі

як анемія та тромбоцитопенія, але цінність цих препаратів є суперечливою, і вони можуть погіршити очищення від вірусного навантаження [43].

Кортикостероїди проявляють протизапальні властивості через взаємодію з генами запалення. Зокрема, після зв'язування з рецепторами відповідні елементи змінюють експресію гена запалення, що впливає на цитокіни, хемокіни, молекули адгезії та запальні ферменти.

На даний момент не існує спеціального лікування ІМ. Лікування зосереджено на симптоматичному полегшенні, тому пацієнтів лікують простими анальгетиками, жарознижувальними засобами, гідратацією та відпочинком. Цікаво, що систематичний огляд 2002 року рекомендує уникати тривалого відпочинку через можливу декондицію. Декондиціонування може призвести до подовження симптомів, включаючи втому, і збільшення часу відновлення, тому пацієнтам слід дозволити вставати з ліжка, як тільки вони відчують себе достатньо підготовленими. Існують суперечки щодо можливого зв'язку між гострими вірусними інфекціями, такими як ІМ, і синдромом хронічної втоми (СХВ), але наразі малоімовірно, що гостра інфекція EBV, що призводить до ІМ, може сама по собі викликати СХВ. Деякий час пропонувалися противірусні засоби для ІМ. Однак жодних переконливих доказів на підтримку цієї думки не було. Кокранівський огляд 2016 року зробив висновок, що ефективність противірусних препаратів (ацикловіру, валомацикловіру та валацикловіру) при гострому ІМ є невизначеною та що якість доказів була низькою [44].

Таким чином, на даний момент лікування має бути зосереджено на підтримуючій терапії, яка у важких випадках може вимагати госпіталізації для внутрішньовенного введення рідини через зневоднення або моніторингу на наявність ускладнення дихальної недостатності.

РОЗДІЛ II. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1. Об'єкти та методи досліджень

У даній магістерській роботі проаналізовані результати інструментальних та клініко-лабораторних досліджень з історій хвороб пацієнтів із клінічними проявами інфекційного мононуклеозу, що знаходилися на стаціонарному лікуванні у відділенні крапельних інфекцій КМУ «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня» протягом 2019-2023 рр.

Усі пацієнти мали наступні симптоми: лихоманки, тонзилофарингіту, висипу, лімфаденопатії, гепатомегалії або спленомегалії, понад 10% атипових лімфоцитів у периферичній крові та позитивні результати анти-EBV IgM.

Для обговорення результатів роботи нами були відібрані дані пацієнтів із діагнозом «інфекційний мононуклеоз Епштейна-Барр-вірусної етіології». Для верифікації діагнозу застосовувалися клінічні, серологічні та біохімічні методи діагностики.

Критеріями включення пацієнтів у наше дослідження були: наявність Епштейна-Барр-вірусної інфекції, що активно протікає у формі інфекційного мононуклеозу; та вік від 1 до 15 років.

Пацієнти віком від 1 до 3 років склали 22%, від 3 до 7 років – 38%, від 7 до 13 років – 24%, від 13 до 16 років – 16%.

Залежно від ступеня тяжкості захворювання хворі, які отримували стаціонарне лікування, розподілилися таким чином: 7% з легкою формою, 88% із середньоважкою формою, 5% з важкою формою.

Лабораторні дослідження проводилися в динаміці захворювання: на час госпіталізації (4-7 днів захворювання) і в період реконвалесценції (18-21 день хвороби).

2.2. Визначення концентрації гемоглобіну в крові

Визначення концентрації загального гемоглобіну проводили за допомогою тест-смужок для визначення гемоглобіну в крові GLANBER®. Модель HB01 використовується з мультимоніторинговим вимірювачем 4 в 1

GLANBER® для кількісного вимірювання гемоглобіну у свіжій капілярній або венозній крові [45].

Тест-смужка для визначення гемоглобіну в крові GLANBER® складається з пластикової смуги, електродного шару, реагентного шару та покривного шару.

В основі дії покладено біосенсорний принцип. Гемоглобін зразка крові з'єднується зі спеціальними хімічними реагентами на тест-смужці, внаслідок чого утворюється невеликий електричний струм. Цей струм вимірюється мультимоніторинговим вимірювачем 4-1 GLANBER®. Сила цього струму залежить від кількості гемоглобіну у зразку крові.

Кожна тест-смужка містить фериціанід калію $\geq 0,3$ мг; інші інгредієнти (буфер та ін) $\geq 0,05$ мг. Флакон містить сушільний агент.

Для взяття зразка крові вибирають місце для проколу, відбирають зразок збоку пальця, щоразу вибирають протилежне місце, яке запобігатиме потовщенню та запаленню пальця. Ретельно вимивають руки теплою мильною водою та висушують. Якщо використовують спиртову прокладку для стерилізації пальця, слід дочекатися повного випаровування спирту. Опускають руку вниз на 10-15 секунд, це допоможе взяттю зразка. Обережно стискають та/або масажують кінчик пальця, поки на ньому не утвориться кругла крапля крові щонайменше 1,5 мкл.

Виймають нову смужку з флакона і негайно встановлюють кришку на місце, вставляють тест-смужку в тестовий порт. Прощтовхують смужку до кінця, це автоматично включає вимірювач, кодовий номер блиматиме на дисплеї протягом трьох секунд. Необхідно переконайтися, що кодовий номер на дисплеї відповідає кодовому номеру на флаконі з тест-смужками. Якщо не видно кодового номеру, виймають тест-смужку та знову вставляють її у вимірник.

На дисплеї з'являються літери HB і мерехтливий символ краплі крові. Торкаються краплі крові і вводять її у вузький канал у верхньому краї тест-

смужки, смужка втягне кров. Відводять палець після того, як почується попереджувальний сигнал.

Якщо вікно підтвердження не заповнюється до того, як вимірник почне зворотний відлік, не додають більше крові на тест-смужку; викидають смужку та повторюють аналіз. Якщо вікно підтвердження не заповнене, можна отримати повідомлення про помилку або неточні результати тесту.

Вимірювач починає відлік від 5 до 0, потім на екрані з'являється рівень гемоглобіну в крові. Після отримання результату вимикають вимірювач, натиснувши кнопку викиду та видаливши тест-смужку.

Необхідно використовувати лише контрольний розчин для рівня гемоглобіну в крові GLANBER®.

2.3. Визначення кількості еритроцитів, лейкоцитів та лімфоцитів

Оцінку кількості еритроцитів, лейкоцитів та лімфоцитів проводили за допомогою гематологічного автоматичного аналізатора марки BC-700/720 фірми «Mindray» (Китай).

2.4. Визначення титру антитіл IgM та IgG до капсидного антигену вірусу Епштейна-Барр

Серологічна діагностика інфекційного мононуклеозу включає ряд неспецифічних тестів, таких як визначення гетерофільних антитіл, а також тести на визначення специфічних антитіл до антигенів вірусу Епштейна-Барр, що виробляються у різних фазах життєвого циклу. У ранній фазі літичного циклу відбувається вироблення раннього антигену (EA), потім одночасно з вірусним геномом утворюється капсидний антиген (VCA). Під час латентного циклу відбувається синтез нуклеарного антигену (EBNA).

При первинній інфекції гетерофільні антитіла з'являються у 60-80% випадків, антитіла до раннього антигену у 70-80% випадків, антитіла класу IgG та IgM до капсидного антигену у 100% випадків.

Набір VIDAS EBV VCA IgM призначений для якісного визначення імуноглобулінів класу М до капсидного антигену вірусу Епштейна-Барр у сироватці крові людини методом імуноферментного флуоресцентного аналізу на автоматичних аналізаторах серії VIDAS. Застосовується в діагностиці інфекційного мононуклеозу [46].

Вірус Епштейна-Барр, антитіла IgM до капсидного антигену (anti-EBVCA IgM) – дослідження, призначене для визначення в організмі антитіл, що вказують на інфекційний мононуклеоз **на гострій стадії**, причиною якого є вірус Епштейна-Барр. Це вірус із сімейства герпесвірусів, званий також вірусом герпесу людини 4-го типу (ВГЧ-4).

Інтерпретація результатів. Дані дослідження відображаються у вигляді числового індексу, від значення якого залежить результат:

- ✓ менше 0,9 – «негативно», не виявлено антитіл;
- ✓ 0,9 – 1,10 – неоднозначні дані, необхідні додаткові чи повторні тести;
- ✓ 1,10 і більше – «позитивно», виявлено антитіла IgM до капсидного білка герпесвірусу 4 типу.

Негативний результат можливий, якщо пацієнт здоровий, заразився нещодавно (антитіла не встигли виробитися в достатній для визначення лабораторними методами концентрації) або інфекція носить прихований характер. Позитивний результат підтверджує факт інфекційного мононуклеозу у гострій стадії.

Вірус Епштейна-Барр (EBV), антитіла IgG до капсидного антигену VCA – лабораторний аналіз для діагностики однойменного вірусу. Антитіла класу IgG досягають пікової концентрації в крові на 2-4 тижні хвороби, після чого їх кількість дещо знижується. Надалі вони залишаються у крові, які концентрація наростає при повторної активації вірусної інфекції.

Результати виводяться у вигляді числового індексу, значення якого поділяються на три діапазони:

- ✓ менше 0,9 – негативний результат, антитіла не виявлено;
- ✓ 0,9 – 1,1 – сумнівні результати;

- ✓ більше 1,1 – аналіз позитивний, виявлено антитіла IgG до VCA вірусу Епштейна-Барр.

Негативний результат може бути у пацієнтів, які не заражалися вірусом герпесу 4 типу або перебувають на ранніх стадіях хвороби, коли організм ще не почав вироблення антитіл. Позитивний результат можливий у пацієнтів, які хворіють на інфекційний мононуклеоз або перенесли його раніше. Також підвищений титр антитіл матиме пацієнти, які переносять повторну активацію інфекції. Остаточне трактування результатів визначається лікарем, який враховує дані додаткових досліджень та враховує симптоматику пацієнта.

2.5. Визначення активностей трансаміназ

Дослідження активностей АЛТ та АСТ в сироватці крові здійснювали за допомогою наборів реагентів комерційної фірми «СпайнЛаб» (Україна), як описано в інструкції виробника [47, 48]. Принцип методу визначення активностей амінотрансфераз базується на реакції трансамінування α -кетоглутарату з аланіном (якщо реакція відбувається за участю АЛТ, утворюючи при цьому глутамат і піруват) або аспартатом (якщо реакція відбувається за участю АСТ, утворюючи при цьому глутамат та оксалоацетат, який самовільно декарбоксилюється до пірувату).

Оптичну густину поглинання 2,4-динітрофенілгідразонів α -кетоглутарової та піровиноградної кислот вимірювали, створюючи попередньо лужне середовище розчином гідроксиду натрію. Враховуючи те, що гідразон піровиноградної кислоти має більший коефіцієнт молярної екстинкції, то існує прямо пропорційна залежність екстинкції реагентів від ензиматичної активності.

Всі дослідження проводили за схемою, яку наведено в таблиці 2.5.1.

Таблиця 2.5.1.

Додати, мл	Дослідний зразок	Контрольний (холостий) зразок	Контрольний зразок на сироватку
Реагент 1, мл	0,25	0,25	0,25

Перемішати, інкубувати 5 хв за температури 37 °С на водяній бані та після цього додати			
Сироватка крові, мл	0,05	-	-
Дистилят, мл	-	0,05	-
Перемішати, інкубувати 30 хв за температури 37 °С на водяній бані та після цього додати			
Реагент 2, мл	0,25	0,25	0,25
Сироватка крові, мл	-	-	0,05
Перемішати, інкубувати 20 хв при кімнатній температурі та після цього додати			
Реагент 3, мл	2,5	2,5	2,5
Перемішати, інкубувати 5 хв при кімнатній температурі та після цього додати			

Вимірювали екстинкцію дослідної проби (E_1) та контрольної проби на сироватку (E_2) навпроти холостої проби. Забарвлення реакційної суміші зберігалось стійким впродовж 30 хв.

Референтні значення **рівня АЛТ** в сироватці крові дітей старше 1 року знаходяться в межах до 22 Од/л.

Референтними вважаються величини **рівня АСТ** у дітей старше 1 року до 31 Од/л.

2.6. Тимолова проба

Тимолова (тимоловероналова) проба – це біохімічний тест, який дозволяє оцінити здатність печінки синтезувати білки. Підвищені показники тимолової проби свідчать про підвищення в крові концентрації α -, β - та γ -глобулінів та ліпопротеїнів, які найчастіше спостерігається при захворюваннях печінки. У той же час тимолова проба не є абсолютно специфічною, оскільки може бути підвищеною при деяких інфекційних захворюваннях та новоутвореннях [49].

Принцип методу заснований на взаємодії сироватки крові з тимолом у трис-малеїновому буфері, внаслідок чого виникає помутніння, зумовлене утворенням глобуліно-тимол-ліпідного комплексу. Інтенсивність помутніння

залежить від кількості та співвідношення окремих білкових фракцій та вимірюється турбідиметрично при довжині хвилі 650 (630-690) нм.

Результати вимірювань виражають в одиницях S-H як одиниці помутніння за Shank-Hoagland. Калібрувальну криву будують, використовуючи як стандарт сульфат барію.

У пробірку вносять 3 мл тимолового реактиву, після чого додають 0,05 мл сироватки крові, ретельно перемішують та інкубують протягом 30 хв при температурі +18-25 °C. Перед самим вимірюванням вміст пробірок ще раз ретельно перемішують, після чого вимірюють оптичну густину дослідних проб навпроти холостої проби (тимоловий реактив).

Референтні значення величин тимолової проби становить 0–4 S-H, граничні значення – 4–5 S-H, патологічні значення більше 5 S-H.

2.7. Статистичне опрацювання даних

Статистичну обробку даних проводили за допомогою електронних таблиць Exel 7.4. (Microsoft), Statgraphics 2.1. (Statistical graphics Corp.). Оскільки розподіл величин, що вивчаються, не відрізнявся від нормального, для описового статистичного аналізу при порівнянні достовірності відмінностей між групами використали критерій Стьюдента.

Статистично достовірними вважали різницю при $p < 0,05$.

РОЗДІЛ III. РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вірус Епштейна-Барр (EBV) — це вірус герпесу, який зазвичай передається через ротоглотковий секрет і є збудником інфекційного мононуклеозу. Понад 90% населення світу є носіями EBV як довічної прихованої інфекції В-лімфоцитів. Інфекційний мононуклеоз викликається інтенсивною цитотоксичною відповіддю Т-лімфоцитів на знищення В-клітин, інфікованих EBV. Зазвичай первинна інфекція EBV у дітей протікає безсимптомно з сероконверсією. Якщо первинне інфікування відбувається у підлітків або в зрілому віці, найпоширенішим проявом є інфекційний мононуклеоз із класичними проявами лихоманки, орофарингіту та двостороннього лімфаденіту. У гострій фазі інфекційного мононуклеозу підвищення рівня трансаміназ виявляється у 80 % хворих, а жовтяниця – лише у 5,0-6,6 %. Гепатит, спричинений первинною інфекцією EBV, як правило, легкий і проходить самостійно, хоча механізм неясний. Рідко це призводить до печінкової недостатності з важкою жовтяницею при смертельному інфекційному мононуклеозі [5].

В літературі [50] зазначається, що проблема виникнення інфекційного мононуклеозу зумовлена наступними ключовими факторами: чисельністю зростання захворюваності по Україні за останні роки (практично в 6 разів), варіабельністю клінічної картини перебігу патології та складністю специфічної лабораторної діагностики, що призводить до появи великого відсотку діагностичних помилок, загальною інфікованістю вірусом Епштейна-Барр, який здатний за будь-яких умов уражати імунну систему.

Частота захворюваності на інфекційний мононуклеоз на 100 тис. дитячого населення впродовж 2019-2023 рр. (за останні 8 місяців цього року) по Чернівецькій області відображена в таблиці 3.1.

Протягом 2019-2023 рр. можна відстежити наступну динаміку захворюваності на інфекційний мононуклеоз в Чернівецькій області: пікові значеннями припадають на період 2019 року зі зростання як абсолютних показників, так і на 100 тис. населення, потім відстежується поступове

зниження впродовж 2020–2022 років та знову, як бачимо, посилення захворювання у 2023 році (табл. 3.1).

Таблиця 3.1.

Захворюваність на інфекційний моновірус у дітей Чернівецької області

Рік	Абсолютні показники	Показники на 100 тис. дитячого населення
2019	80	9,96
2020	54	6,55
2021	47	5,45
2022	59	6,6
2023	69	7,72

Аналізуючи статистичні дані нами відмічено, що інфекційний моновірус найчастіше зустрічався серед дітей молодшого та дошкільного віку (від 3-х до 7-ми років).

EBV інфікує до 90% населення. Початкова інфекція часто має субклінічний характер у дітей, але зазвичай призводить до симптоматичного інфекційного моновірусу у дорослих, які не заражалися в дитинстві. Передача відбувається через тісний особистий контакт між маленькими дітьми та через інтимний оральний контакт між дорослими. Передача шляхом переливання крові та від трансплантованого органу в попередньо серонегативного реципієнта також були задокументовані. Найбільш поширеними проявами інфекційного моновірусу є лихоманка, біль у горлі та аденопатія. Гепатоспленомегалія може спостерігатися у понад 30 % пацієнтів. Більш рідкісні прояви інфекційного моновірусу включають гемолітичну анемію, тромбоцитопенію, апластичну анемію, міокардит і неврологічні ускладнення [51].

Лабораторним підтвердженням наявної інфекції вірусу Епштейна_Барр слугує тест на гетерофільні антитіла. Це антитіла IgM та IgG до капсидного

антигену даного вірусу, які підвищується у 90 % пацієнтів на початку захворювання.

Аналіз результатів досліджень щодо титру антитіл IgM до капсидного антигену вірусу Епштейна-Барр підтверджує, що під час госпіталізації хворих дітей захворювання перебігає в гострій фазі первинного інфікування або реактивації інфекції, оскільки переважають високі значення рівня антитіл IgM (11,8 од), тоді як в період реконвалесценції цифрові значення знижуються до рівня 1,4 од. (рис. 3.1, а).

Антитіла IgM до капсидного антигену вірусу Епштейна-Барр – це маркер, необхідний визначення гострої форми захворювання, збудником якого є ВЕБ. Вони синтезуються, починаючи з 1-го тижня від моменту розвитку патології, досягають максимуму до 3-го тижня та зникають до 6-го тижня. Дослідження корисне щодо первинного інфікування. Так, якщо виявляються IgM до капсидного антигену, а анти-EBNA IgG – не визначаються, це говорить про первинний контакт із вірусом.

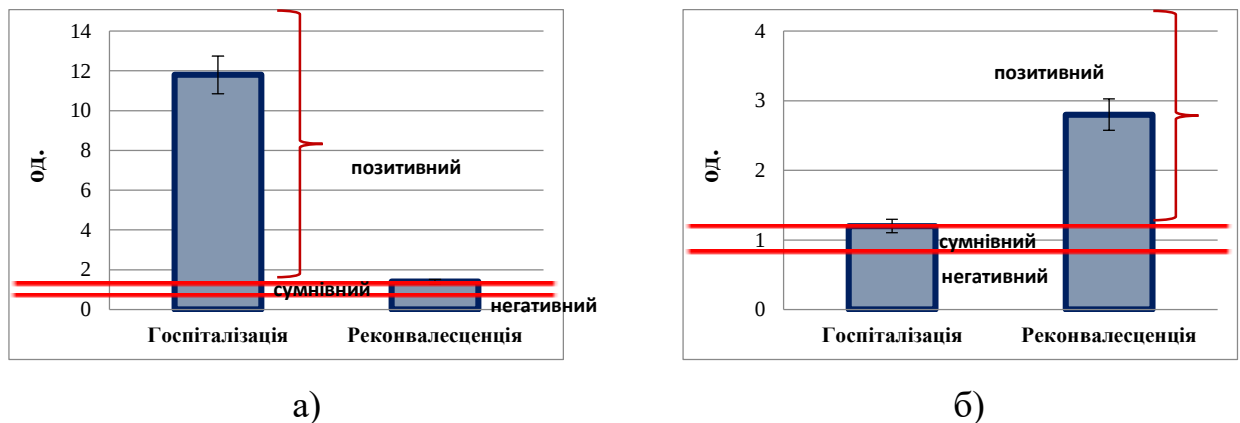


Рис. 3.1. Титр антитіл IgM (а) та IgG (б) до капсидного антигену вірусу Епштейна-Барр в сироватці крові дітей, хворих інфекційним мононуклеозом

Антитіла класу IgM до капсидного білка є високоспецифічними показниками гострого періоду інфекційного мононуклеозу. Відсутність даних антитіл при симптомах, притаманних інфекційного мононуклеозу, свідчить про

іншу етіологію захворювання. У такому разі пацієнту слід перевірити кров на цитомегаловірус, вірус герпесу 6-го типу, ВІЛ та *Toxoplasma gondii*.

Щодо титру антитіл IgG до капсидного антигену вірусу Епштейна-Барр, нами відмічено значення їх рівня в діапазоні 1,3 од. на стадії госпіталізації та 2,8 од. – в період реконвалесценції (рис. 3.1, б). Антитіла IgG до капсидного антигену ВЕБ – Anti-EBV (VCA) IgG або VCA-IgG – специфічні білки, що виробляються як імунна відповідь на розмноження в організмі вірусу Епштейна-Барр. Їх визначення вказує на наявність або відсутність ранньої та пізньої інфекції.

Вироблення антитіл IgG починається в період прояву перших клінічних ознак, і через 8 тижнів їх кількість досягає максимуму. Потім концентрація значно скорочується, але вони продовжують вироблятися протягом усього життя. Їх виявлення в крові через час після повного одужання також може говорити про реінфекцію.

Тестування на специфічні антитіла до антигенних компонентів вірусу, які з'являються на різних стадіях інфекції, є дорогим. Антитіла включають вірусний капсидний антиген (VCA), ранні антигени (EA) і ядерний антиген Епштейна-Барра (EBNA). Досить сказати, що первинна гостра EBV-інфекція пов'язана з VCA-IgM, VCA-IgG та відсутністю антитіл до EBNA. Нещодавня інфекція (від 3 до 12 місяців) включає позитивні антитіла до VCA-IgG і EBNA, негативні антитіла до VCA-IgM і зазвичай позитивні антитіла до EA. Через 12 місяців картина така ж, як і при нещодавній інфекції, за винятком відсутності антитіл до EA.

Інтерпретація цих результатів дозволяє класифікувати інфекцію EBV як хронічну, реактивовану, минулу, первинну інфекцію або сприйнятливість до інфекції. Пряме виявлення EBV у крові чи лімфоїдних тканинах є дослідницьким інструментом і недоступне для рутинної діагностики [52].

Лабораторна діагностика гострого інфекційного мононуклеозу характеризується лейкоцитозом (рис. 3.2, а) з абсолютним лімфоцитозом (>50%

від загальної кількості лейкоцитів) (рис. 3.2, б) і щонайменше 20 % атипових лімфоцитів, які виявляються в мазку периферичної крові (рис. 3.3).

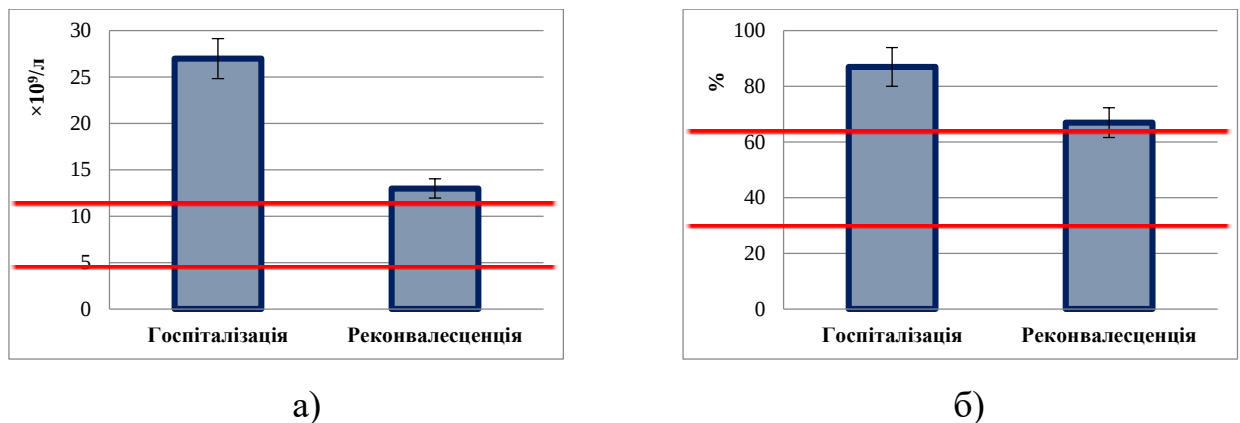


Рис. 3.2. Рівень лейкоцитів (а) та лімфоцитів (б) в сироватці крові дітей, хворих інфекційним мононуклеозом

Спостерігається нейтропенія, явний зсув лейкоцитарної форми вліво, з'являються атипові мононуклеари.

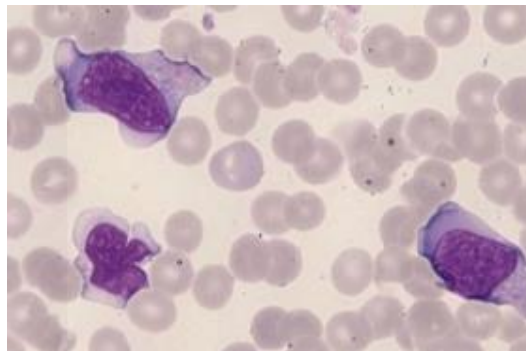


Рис. 3.3. Атипові мононуклеарні лімфоцити (віроцити) у мазку крові дітей, хворих інфекційним мононуклеозом

Інфекція, викликана вірусом Епштейна-Барр, передається через інтимний контакт із виділеннями ротоглотки. У чутливих пацієнтів EBV проникає в епітеліальні клітини слинних залоз і лейкоцити, відомі як В-клітини ротоглотки, і поширюється на всю лімфоретикулярну систему.

Сероепідеміологічне обстеження показує, що більшість первинних інфекцій EBV відбувається в ранньому дитинстві та протікає безсимптомно з поширеністю понад 90% серед дорослих. Лише 10% дорослих старше 40 років

сприйнятливі до інфекції EBV. Немовлята стають сприйнятливими до EBV, коли захист материнських антитіл слабшає.

Люди є основним резервуаром передачі від людини до людини, причому здорова людина періодично передає вірус. Залежно від реакції імунної системи організму інфекція EBV може спричинити довічну сплячу інфекцію в деяких клітинах імунної системи організму. Повторна активація цих клітин Сплячі клітини відіграють важливу роль у виникненні лімфоми Беркїтта та назофарингеальної карциноми [21].

Ексудативний фарингіт виникає в 30% випадків при EBV-інфекції. При наявності ексудату зазвичай плутають зі стрептококовим фарингітом групи А. Третина пацієнтів з EBV є носіями стрептококів групи А; також поширена супутня інфекція. Через це збіги лабораторна підтримка є важливою для встановлення точного діагнозу.

Отже, перебіг гострої фази інфекційного мононуклеозу ЕБВ-етіології у дітей характеризується лейкоцитозом із вираженим лімфоцитозом та наявністю атипових мононуклеарних лімфоцитів.

Ще однією важливою ознакою лабораторної діагностики інфекційного мононуклеозу у дітей слугує розвиток гемолітичної анемії, що супроводжується зниженням концентрації гемоглобіну до 82 г/л (рис. 3.4, а) та кількості еритроцитів до $2,9 \times 10^{12}/л$ (рис. 3.4, б) у крові. Зазвичай це пов'язано з передчасним руйнуванням еритроцитів. Подібні симптоми спостерігають у 50 % пацієнтів.

Аутоімунна гемолітична анемія обумовлена аутоантитілами, які реагують з еритроцитами при температурі $\geq 37^\circ \text{C}$ (гемолітична анемія з тепловими антитілами) або $< 37^\circ \text{C}$ (хвороба холодних антитіл).

Гемолітична анемія з тепловими антитілами є найбільш поширеною формою аутоімунної гемолітичної анемії (АІГА). При гемолітичній анемії теплових аглютинінів гемоліз відбувається в основному в селезінці і не пов'язаний з безпосереднім лізисом еритроцитів. Він часто досягає важкого ступеня і може призводити до смерті. Більшість теплових аутоантитіл

відноситься до IgG. Вони є панаглютинінами і найчастіше характеризуються обмеженою специфічністю.

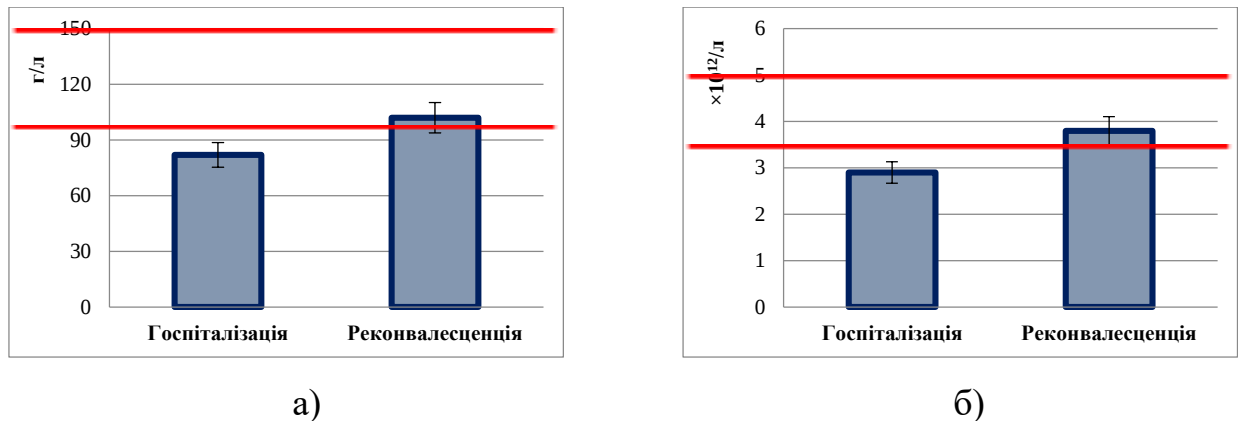


Рис. 3.4. Концентрація гемоглобіну (а) та кількість еритроцитів (б) у крові дітей, хворих інфекційним мононуклеозом

Хворобу холодкових аглютинінів (хвороба холодкових антитіл) викликають аутоантитіла, які активні при температурах $< 37^{\circ} \text{C}$. Причини включають: ідіопатичні (як правило, пов'язані з клональною популяцією В-клітин); інфекції, особливо мікоплазмові пневмонії або інфекційний мононуклеоз (антитіла спрямовані проти мікоплазм- або вірусу Епштейна-Барр-антигенів). Інфекції, зазвичай, викликають гостре захворювання, тоді як ідіопатичне захворювання (поширена форма в людей похилого віку), найчастіше, носить хронічний характер. Спостерігається переважно позасудинний гемоліз, який здійснюється мононуклеарною фагоцитарною системою печінки та селезінки. Анемія, як правило, не досягає тяжкого ступеня (гемоглобін $> 70,5 \text{ г/л}$). Холодові аутоаглютиніни зазвичай відносяться до IgM. Температурна амплітуда антитіл важливіша, ніж їх титр; підвищення температури (наближення до нормальної температури тіла), за якої дані антитіла реагують з еритроцитами, посилює гемоліз [53].

Еритроцити експресують важливі клітинні маркери, які взаємодіють з каскадом комплементу. CD35 зв'язується з C3b, CD55 зв'язує фактор прискорення розпаду, а CD59 інгібує C9 $< a_i = 4 >$ від утворення мембранно-атакуючого комплексу, якщо він не присутній у достатніх концентраціях.

Коли комплемент активується, це призводить до утворення мембраноатакуючого комплексу та лізису клітини. У більшості випадків аутоантитіла IgG до маркерів еритроцитів призводять до активації C3, викликаючи гемолітичну анемію теплого типу. На їх частку припадає 60–70% випадків у дорослих і 50% випадків у дітей. У 20–25% випадків холодові аглютиніни (частіше IgM) активують C3. У 40% педіатричних випадків пароксизмальна холодова гемоглобінурія формується внаслідок антитіл Доната-Ландштейнера. Механізм неясний; деякі гіпотези включають комплекси антитіло-антиген, які пізніше дисоціюють, тимчасові рівні IgG або IgM або комплемент, активований не-еритроцитами, націленими на антитіла IgG, які потім осідають на еритроцитах. Комплекси комплементу можна побачити на еритроцитах у фізіологічних умовах без ознак гемолізу. Це призвело до різноманітності механізмів, запропонованих для екстремальних презентацій. Причиною такої надзвичайної реакції можуть бути інші супутні захворювання [54].

Отже, розвиток мононуклеозу в період гострої фази первинної інфекції вірусом Епштейна-Бар призводить до зниження концентрації гемоглобіну та кількості еритроцитів, що вказує на розвиток гемолітичної анемії.

Відомо, що ураження паренхіми печінкової тканини є поширеним явищем, причому приблизно у 75 % пацієнтів спостерігають 2-3-кратне збільшення АЛТ під час гострої фази інфекції з поверненням до нормальних рівнів приблизно через три тижні. Холестатичне захворювання печінки та хронічний гепатит, спричинені EBV, є рідкісними ускладненнями, але вони описані в літературі [55]. Таким чином, зміни в печінці зазвичай минулі та самообмежувальні, але повідомлялося про випадки печінкової недостатності зі смертельними наслідками – навіть у імунокомпетентних пацієнтів [56], тому доцільно призначати печінкові проби після встановлення діагнозу та під час моніторингу пацієнтів із більш важким ІМ.

Результати регулярного загального клінічного аналізу крові та рівня печінкових ферментів були найбільш поширеними лабораторними відхиленнями при надходженні та перед випискою зі стаціонару.

Інфекції вірусом Епштейна-Барр пов'язані з гепатоцелюлярним гепатитом. Частота цієї асоціації змінюється залежно від віку. За оцінками, він становить 10% у молодих дорослих і 30% у людей похилого віку, де він проявляється як безжовтяничний вірусний гепатит. Гепатоцелюлярне захворювання зазвичай є помірний. Це може бути невиявлено клінічно, і воно зникає спонтанно. Може спостерігатися раннє транзиторне помірне підвищення трансаміназ у сироватці крові, яке є єдиним передвісником позитивних результатів тесту на гетерофіли [7].

Нами відмічено, що при госпіталізації хворих дітей в стаціонар спостерігалось підвищення рівня трансаміназ. Лабораторні ознаки виявленої гіперферментемії у вигляді 3-кратного зростання активності АЛТ (рис. 3.5, а) та АСТ (рис. 3.5, б) в сироватці крові вказують на розвиток цитолізу у пацієнтів із гепатомегалією. Однак, потрібно зазначити, що в більшості випадків підвищеною була тільки активність АЛТ при нормальному рівні АСТ (рис. 3.5).

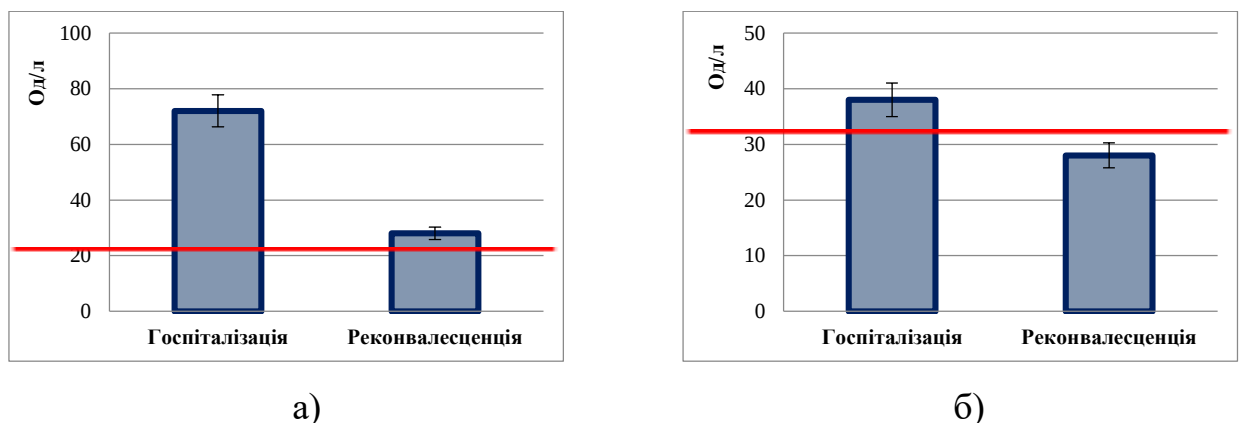


Рис. 3.5. Активність аланінамінотрансфери (а) та аспаратамінотрансфери (б) у сироватці крові дітей, хворих інфекційним мононуклеозом

Ступінь ураження печінки, пов'язаний з інфекціями EVB, завжди різний. Легке самообмежене гепатоцелюлярне захворювання печінки є

поширеним. Це проявляється транзиторним підвищенням рівня аланінамінотрансфераз.

Отже, підвищення рівня індикаторних ферментів АЛТ та АСТ у сироватці крові дітей, хворих інфекційним мононуклеозом, на ранній стадії розвитку захворювання вказує на розвиток цитолітичного синдрому.

Для дослідження функціонального стану печінки, зокрема, оцінки її синтетичної функції, в клінічній практиці використовується тест тимолової проби. Тимолова проба – це вид коагуляційної (осадової) проби, при якій як агент, що діє на сироватку, використовують насичений розчином тимолу вероналовий буфер. Проба стає позитивною зі збільшенням кількості бета-, гамма-глобулінів та зв'язаних з бета-глобулінами ліпопротеїнів у сироватці крові, при цьому відбувається помутніння проби різної інтенсивності.

Нами відмічено незначне зростання рівня даного показника (до 6,5 од.) лише в період госпіталізації дітей із інфекційним мононуклеозом (рис. 3.6).

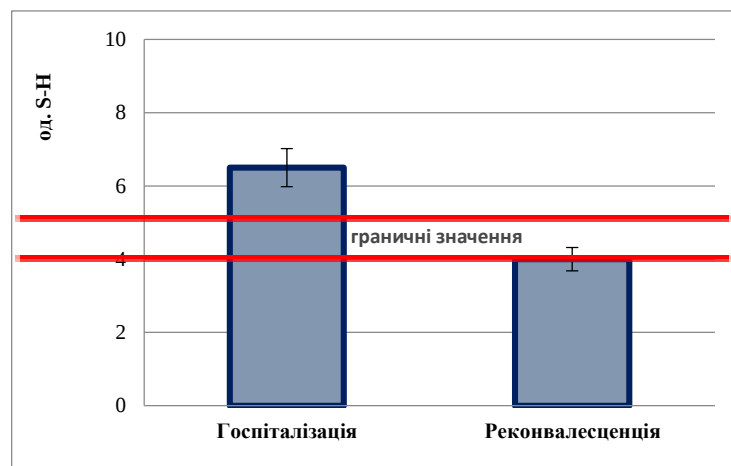


Рис. 3.6. Тимолова проба в сироватці крові дітей, хворих інфекційним мононуклеозом

Тимолова проба закономірно збільшується при паренхіматозних ушкодженнях печінки, рівень підвищення корелює зі ступенем ушкодження органу. Вважається, що проба позитивна в 90-100% випадках гепатиту, вже в переджовтяничній стадії або при безжовтяничній формі. Хронічні гепатити та цирози супроводжуються підвищенням тимолової проби, особливо у стадії

загострення. При механічній жовтяниці проба залишається в межах норми та стає позитивною, якщо процес ускладнюється паренхіматозним гепатитом. Тимолова проба не є специфічною по відношенню до печінки, підвищення її концентрації може супроводжувати багато патологічних процесів.

При деяких захворюваннях відбувається зміна балансу між білками крові – зменшується кількість альбуміну, що призводить до швидшого осадження інших фракцій (бета- та гамма-глобулінів) при взаємодії з тимолом у буферному вероналовому розчині.

Проба не завжди дозволяє встановити чіткий діагноз, але дуже чутлива і вказує на ураження печінки навіть у тих випадках, коли деякі інші показники залишаються в межах норми. Часто тимолова проба призначається в комплексі біохімічних аналізів, насамперед з білірубіном, лужною фосфатазою, АЛТ та АСТ.

Навіть незначне збільшення значень тимолової проби має насторожувати, оскільки це може свідчити про запальне ураження печінки. Слід зазначити, що тимолова проба навіть раніше «реагує» запалення печінки, ніж аланінамінотрансфераза.

Отже, зростання рівня показника тимолової проби за умов інфекційного мононуклеозу у дітей до 6,5 одиниць можна розглядати як діагностичний маркер інтенсифікації запального синдрому на ранніх стадіях Епштейна-Барр-вірусної інфекції.

Таким чином, враховуючи гепатотоксичність та імунологічні ефекти інфекційного мононуклеозу, їх подібність може призвести до біохімічного синергізму. Посилення запального стану може викликати сенсibiliзацію печінки до гострої недостатності та сприяти запуску гемолізу, який спостерігається у вказаних хворих.

ВИСНОВКИ

1. Перебіг гострої фази інфекційного мононуклеозу ЕБВ-етіології у дітей характеризується лейкоцитозом із вираженим лімфоцитозом та наявністю атипових мононуклеарних лімфоцитів.
2. Розвиток мононуклеозу в період гострої фази первинної інфекції вірусом Епштейна-Барр призводить до зниження концентрації гемоглобіну та кількості еритроцитів, що вказує на розвиток гемолітичної анемії.
3. Підвищення рівня індикаторних ферментів АЛТ та АСТ у сироватці крові дітей, хворих інфекційним мононуклеозом, на ранній стадії розвитку захворювання вказує на розвиток цитолітичного синдрому.
4. Зростання рівня показника тимолової проби за умов інфекційного мононуклеозу у дітей до 6,5 одиниць можна розглядати як діагностичний маркер інтенсифікації запального синдрому на ранніх стадіях Епштейна-Барр-вірусної інфекції.